

- } BOLNIŠNICA GOLNIK – KLINIČNI ODDELEK ZA
PLJUČNE BOLEZNI IN ALERGIJO
- } UKC LJUBLJANA, KLINIKA ZA INFEKCIJSKE
BOLEZNI IN VROČINSKA STANJA
- } ZDRUŽENJE PNEVMOLOGOV SLOVENIJE
- } ZDRUŽENJE ZDRAVNIKOV DRUŽINSKE MEDICINE

Slovenske usmeritve za zdravljenje akutnega poslabšanja kronične obstruktivne pljučne bolezni (apKOPB)

Izdajatelj

Bolnišnica Golnik - Klinični oddelek za pljučne bolezni
in alergijo

Urednik zbornika

Sabina Škrgat

Organizacija srečanja

Robert Marčun

Ljubljana, Medicinska fakulteta

14. april 2008

STALIŠČE DO OBRAVNAVE AKUTNEGA POSLABŠANJA KRONIČNE OBSTRUKTIVNE PLJUČNE BOLEZNI (apKOPB)

Sabina Škrgat Kristan¹, Franc Šifrer¹, Nena Kopčavar Guček³, Katarina Osolnik¹, Renato Eržen¹, Matjaž Fležar¹, Davorina Petek³, Jurij Šorli ml.¹, Viktorija Tomič¹, Ema Mušič¹, Bojana Beovič², Stanislav Šuškovič¹, Mitja Košnik¹

1-Bolnišnica Golnik –KOPA

2-UKC Ljubljana, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja

3-Združenje zdravnikov družinske medicine

April 2008

UVOD

KOPB označuje ireverzibilna in napredujoča obstruktivna motnja ventilacije. Za nastanek bolezni je potrebna dolgotrajna izpostavljenost cigaretnemu dimu ali drugim neugodnim mikroklimatskim razmeram (prah, kemikalije). Bolezen ima kroničen potek s spremljajočimi akutnimi poslabšanji. Vodi v postopen upad pljučne funkcije in prezgodnjo smrt. Po podatkih SZO je KOPB na 4. mestu med vzroki smrti. S spirometrijo izmerimo obstruktivno motnjo ventilacije. Po aplikaciji bronhodilatatorja ne dosežemo normalizacije pljučne funkcije.

Kronično obstruktivno pljučno bolezen (KOPB) označuje ireverzibilna in napredujoča obstruktivna motnja ventilacije. Bolezen je pogosta in najpogosteje prizadene kadilce. Vsak kadilec, ki kašlja, še nima KOPB. Zboli okoli 20 % kadilcev. Za KOPB je značilen pospešen upad pljučne funkcije in prezgodnja smrt. Bolezen spremljajo akutna poslabšanja (apKOPB). Pri težjih oblikah KOPB so apKOPB pogostejša in težja ter bolnika življenjsko ogrozijo (1, 2).

Ko bolnika z dispnejo in kroničnim kašljem vidimo prvič, moramo v diferencialni diagnozi pomisliti tudi na KOPB, kajti KOPB sodi med 3 najpogostejše razloge za kronično dispnejo pri naporu. S spirometrijo izmerimo obstruktivno motnjo ventilacije. Po aplikaciji bronhodilatatorja ne dosežemo normalizacije pljučne funkcije.

V Sloveniji zaradi posledic KOPB vsako leto umre 600 ljudi. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije pa je KOPB na 4. mestu kot vzrok smrti (3a). Ti alarmantni podatki zagotovo pozivajo k aktivnejšemu pristopu v odkrivanju bolezni. Zdravnik družinske medicine je zadolžen za diagnostiko in zdravljenje ter usklajevanje in vodenje zdravstvene oskrbe in napotitve na specialistično raven (4).

Pri obravnavi bolnika, za katerega sumimo, da ima KOPB, vedno preverimo (3, 9, 10), ali je bolnik:

- dolgoletni kadilec (kadi vsaj 10 let ali je bivši kadilec),
- delal ali dela v masivni izpostavljenosti prahu in kemikalijam (hlapi, dražljivci, dim),
- starejši od 40 let.

1. DIAGNOSTIČNI POSTOPEK V ČASU STABILNE KOPB V AMBULANTI DRUŽINSKEGA ZDRAVNIKA

Diagnozo KOPB postavimo z izvedbo spirometrije.

Spirometrija je indicirana pri dolgoletnih kadilcih, še posebej, če imajo znake kroničnega bronhitisa in/ali dispneje pri naporu.

Razmerje med FEV_1 in SVC ali FVC (izberemo večjo vrednost) je kazalnik obstrukcije, kadar je znižan pod 70 %.

Če s spirometrijo zaznamo obstrukcijo, je potrebno opraviti bronhodilatatorni test. Bolniku apliciramo 4 vpihe salbutamola in 15 minut zatem ponovimo spirometrijo. Test je pozitiven, kadar se vrednost FEV_1 poveča za 12 % referenčne vrednosti in za vsaj 200 ml. Pri bolniku s KOPB je bronhodilatatorni test praviloma negativen. Z bronhodilatatorjem in drugimi zdravili pri KOPB ne moremo normalizirati pljučne funkcije.

Osnovna preiskava v diagnostiki KOPB je **spirometrija** (2, 3, 9). Zdravnik družinske medicine naj izvede ali napoti na spirometrijo dolgoletne kadilce, posebej tiste z znaki kroničnega bronhitisa in/ali dispneje ob naporu. V Sloveniji je spirometrija dostopna v vseh zdravstvenih domovih v okviru dispanzerjev medicine dela in v pulmoloških ambulantah. V Ljubljani je na voljo ambulanta za spirometrijo v okviru specialistične ambulante Bolnišnice Golnik – KOPA. Številni zdravniki izvajajo ambulantno spirometrijo tudi v okviru svojih ambulant. Pomanjkljivosti ambulantne spirometrije pri nas so: pomanjkljiva usposobljenost medicinskih sester na osnovni ravni (čeprav je izobraževanje zanje organizirano), relativno visoka cena aparatov in neurejen sistem vrednotenja storitve s strani zdravstvene zavarovalnice.

Vrednotenje izvida spirometrije:

Razlika med izmerjenim SVC (angl. slow vital capacity) in FVC (angl. forced vital capacity) naj bi pri zdravem človeku ne znašala več kot 10 %. Pri večji razliki posumimo na dinamično obstrukcijo, ki jo sproži forsiran izdih. Pri uporabi referenčni vrednosti NHANES III se namesto FVC lahko uporabi tudi FEV_6 – forsirano izdihani volumen zraka v šestih sekundah. S pomočjo izmerjenega FEV_1 (forsiran ekspiratorni volumen v prvi sekundi) izračunamo Tiffneaujev indeks (TI) = $FEV_1 / (VC, FVC \text{ ali } FEV_6)$; v imenovalnik vstavimo tisto vrednost, ki je večja). Ta indeks je kazalnik obstrukcije, kadar je zmanjšan pod 70 % za bolnikovo starost (če uporabljamo referenčne vrednosti NHANES III) (2, 3, 11).

Kadar s spirometrijo zaznamo obstrukcijo, vedno opravimo tudi bronhodilatatorni test. Za bronhodilatatorni test pri odraslem uporabimo 4 vdihe (0,4 mg) salbutamola, po možnosti preko dolgega podaljška. Zdravilo iz vdihovalnika naj aplicira sestra. Ob tem naj z bolnikom ponovi navodila (tehniko) za pravilno jemanje zdravila. Spirometrijo ponovimo 15 minut po aplikaciji zdravila. Test vrednotimo kot pozitiven, če se vrednosti FEV₁ povečajo vsaj za 12 % referenčne vrednosti in za vsaj 200 ml. Mejno ali blago pozitiven bronhodilatatorni test je možen tako pri astmi kakor pri kronični obstruktivni pljučni bolezni. Pozitiven bronhodilatatorni test je značilen za astmo le ob večjih porastih FEV₁ in diagnostičen za astmo ob normalizaciji FEV₁ po bronhodilatatorju (1, 11). Pri KOPB FEV₁ z zdravili ne moremo normalizirati.

Če izmerimo obstrukcijo, ki se po bronhodilatatornem testu bistveno ne spremeni, je potrebna diagnostika na specialistični ravni. Splošni/družinski zdravnik postavi utemeljen sum, da gre za KOPB, in ga podkrepi z dosegljivimi preiskavami, dokončna razjasnitev in nedvomna potrditev diagnoze pa je v domeni specialista pulmologa.

V ambulanti družinskega zdravnika naj se v stabilnem obdobju bolezni opravi tudi meritev saturacije krvi s kisikom s pulznim oksimetrom, radiogram pljuč, EKG in hemogram.

2. AKUTNO POSLABŠANJE KOPB (apKOPB)

Osnovni pogoj za postavitev diagnoze apKOPB je že predhodno postavljena diagnoza KOPB.

Akutno poslabšanje KOPB zaznamuje hitro nastalo ojačenje simptomov. Vzroki apKOPB so bakterijske in virusne okužbe dihal ter hujša onesnaženost zraka, v 20–30 % pa ostane vzrok poslabšanja neidentificiran. V času poslabšanja potrebuje bolnik dodatno zdravljenje, ima okrnjeno kakovost življenja, pogosta poslabšanja pospešijo naravni potek izgube pljučne funkcije. apKOPB so bolj pogosta pri bolnikih s hudo ali zelo hudo obliko KOPB, pri kadilcih in pri bolnikih, ki imajo v stabilni fazi bolezni v izmečku prisotne bakterije.

Med bakterijskimi povzročitelji apKOPB prevladujejo *H. influenzae*, *S. pneumoniae* in *M. catarrhalis*. Pri bolnikih s hudo KOPB se povečuje delež okužb z gramnegativnimi enterobakterijami in *P. aeruginosa*.

Približno 50 % apKOPB povzročajo virusne okužbe z rinovirusi, picornavirusi, RSV in virusi influence. Približno četrtino apKOPB povzročajo kombinirane bakterijske in virusne okužbe.

Definicija

Akutno poslabšanje kronične obstruktivne pljučne bolezni (apKOPB) zaznamuje hitro nastalo ojačenje simptomov, ki presegajo za bolnika običajno variabilnost simptomov. Zaradi ojačanih simptomov bolnik potrebuje poleg osnovne terapije dodatne ukrepe in zdravila, neredko celo napotitev v bolnišnico.

Klinični pomen poslabšanja:

Simptomi ali pljučna funkcija se povrnejo na izhodiščne vrednosti šele nekaj tednov po poslabšanju. V tem času je kakovost bolnikovega življenja pomembno okrnjena. Pogosta poslabšanja pospešijo naravni potek izgube pljučne funkcije. apKOPB je nevaren dogodek, saj umre v težjih poslabšanjih vsaj desetina bolnikov (12, 13, 14). Bolnik s KOPB, ki je v eksacerbaciji potreboval hospitalizacijo, bo zelo verjetno v enem letu ponovno ali celo nekajkrat hospitaliziran (15).

2.1. ETIOLOGIJA apKOPB

apKOPB sprožajo bakterijske, atipične ali virusne okužbe ter hujša onesnaženost zraka. V 20–30 % primerov vzroka poslabšanja ne razkrijemo. Pljučnica, srčno popuščanje ali akutni pljučni embolizmi pri bolniku s KOPB ne sodijo med apKOPB, ampak poslabšujejo klinično sliko KOPB, torej jih je treba upoštevati kot diferencialno diagnostične možnosti apKOPB. Med predisponirajoče dejavnike za apKOPB sodijo huda ali zelo huda oblika KOPB, kajenje in bakterijska kolonizacija dihal v stabilnem obdobju bolezni (16).

2.2. ETIOLOGIJA apKOPB IN MIKROBIOLOŠKA DIAGNOSTIKA

Mikrobiološko ugotavljanje povzročiteljev apKOPB je pomembno zaradi spremljanja pogostnosti okužb z različnimi povzročitelji in njihove odpornosti na antibiotike. Pregledujemo razmaz izmečka ali aspirata traheje/tubusa, obarvanega po Gramu in kulture obeh kužnin. Za mikrobiološke preiskave uporabljamo le kakovostno odvzete kužnine.

Mikrobiološka analiza kužnin je posebej pomembna pri bolnikih s hudo KOPB in pri bolnikih, ki se ne odzovejo na empirično predpisan antibiotik.

apKOPB v 40–50 % povzročajo bakterije (3, 17, 18). Kolonizacija dihal v stabilni fazi bolezni otežuje ugotavljanje mikrobne etiologije apKOPB.

a) Bakterijska okužba

Od 25 do 50 % bolnikov s KOPB ima spodnje dihalne poti, ki so pri zdravih ljudeh sterilne, kolonizirane z bakterijami. Prisotnost bakterij v izmečku bolnikov v stabilni fazi bolezni je povezana s pogostejšimi apKOPB (18a). Ugotovili so tudi, da so bila apKOPB, pri katerih so ugotovili mikrobnega povzročitelja (bakterija ali virus), hujša kot tista, pri katerih mikrobnega etiologije niso potrdili (19). Prisotnost bakterij v spodnjih dihalnih poteh povzroča več apKOPB in hitrejši upad pljučne funkcije (19a, 19b, 19c). Pogosta akutna poslabšanja zaradi bakterijskih okužb pospešijo napredovanje KOPB. Nekatere študije nakazujejo, da se med poslabšanjem poveča bakterijsko breme v dihalih in/ali da se pri istem bolniku spremeni sev posamezne bakterije, ki povzroči poslabšanje, kar so dokazali pri bakterijah *H. influenzae*, *S. pneumoniae* in *M. catarrhalis*, ne pa tudi pri *P. aeruginosa* (20, 21).

Pri bolnikih z blago obliko apKOPB, ki ne potrebujejo bolnišničnega zdravljenja, kot povzročitelji prevladujejo *H. influenzae*, *S. pneumoniae* in *M. catarrhalis*. Pri bolnikih s hudo obliko apKOPB se pomen pnevmokoka in moraksele zmanjša in poleg *H. influenzae* postanejo bolj pomembne po Gramu negativne enterobakterije in *Pseudomonas aeruginosa* (18, 22, 23, 24). Pri bolnikih z blago KOPB z redkimi poslabšanji pogosteje osamimo *S. pneumoniae*, z upadanjem FEV₁ pa *H. influenzae*.

Empirično zdravljenje bolnikov, ki imajo dejavnike tveganja za okužbo s *P. aeruginosa*, se razlikuje od zdravljenja običajnih apKOPB. *P. aeruginosa* povzroča 10–15 % apKOPB pri bolnikih, ki potrebujejo bolnišnično zdravljenje in imajo FEV₁ < 50 %. Odstotek je še večji pri bolnikih, zdravljenih na EIT, ki potrebujejo umetno ventilacijo.

Dejavniki, ki napovedujejo kolonizacijo dihalnih poti s *P. aeruginosa* (18):

- nedavna hospitalizacija,
- zdravljenje z antibiotiki več kot 4 x letno,
- zdravljenje z antibiotiki v zadnjih 3 mesecih,
- huda bolezen s FEV₁ < 30 %,
- kolonizacija ali predhodna okužba s *P. aeruginosa*.

Bakteriji Chlamydomphila pneumoniae in Mycoplasma pneumoniae ne izgledata pomembna etiološka dejavnika apKOPB. Študije, ki so uporabljale serološko diagnostiko, so nakazovale svežo okužbo z bakterijo *Chlamydomphila pneumoniae* v 4–20 % apKOPB, z bakterijo *Mycoplasma pneumoniae* pa redkeje (25, 26, 26a). Diederer in sod. so v nedavni študiji z uporabo PCR ugotovili, da atipične bakterije nimajo vloge v stabilni, zmerno hudi obliki KOPB in njenih akutnih poslabšanjih. (27).

b) Virusna okužba

Virusi so pomembni sprožilci apKOPB. Okrog 50 % apKOPB je povezanih z virusno okužbo z rinovirusi, picornavirusi, RSV in virusom *influenzae A* (28, 29). Virusna apKOPB so bila povezana s simptomi prehlada in podaljšanim okrevanjem (30). Ocenjujejo, da se okoli 25 % apKOPB odvija s kombinirano virusno in bakterijsko okužbo (19). Primarne virusne infekcije so namreč predispozicija za bakterijsko infekcijo dihalnih poti. Pri napredovali KOPB je v nad 50 % prisotna kolonizacija dihalnih poti s potencialno patogenimi bakterijami, kar se ob virozi spremeni v klinično bakterijsko infekcijo (13).

c) Mikrobiološka diagnostika

Mikrobiološko ugotavljanje povzročiteljev apKOPB je težavno zaradi velikega deleža bolnikov s KOPB, katerih spodnja dihala so v stabilni fazi bolezni kolonizirana z možnimi povzročitelji apKOPB. Pregled razmaza izmečka ali aspirata traheje/tubusa, obarvanega po Gramu, in kultivacijo teh kužnin za osamitev povzročitelja zatorej priporočamo pri bolnikih z apKOPB, zdravljenih v bolnišnici, in sicer pri tistih:

- ki imajo hudo obliko apKOPB ali
- pri katerih pričakujemo mikroorganizme, težavne za zdravljenje ali
- pri katerih pričakujemo mikroorganizme, odporne proti antibiotikom (bolniki, predhodno zdravljeni z antibiotiki ali glukokortikoidi, z več kot 4 apKOPB na leto in $FEV_1 < 30\%$).

Za pridobitev uporabnih rezultatov moramo oceniti kakovost izmečka in endotrahealnega aspirata (glede na vsebnost celic ploščatega epitela in levkocitov) in narediti kvantitativno kulturo le iz kakovostnih kužnin.

Pri osamljenih bakterijah izvedemo tudi test občutljivosti za antibiotike, da lahko izberemo usmerjeno antibiotično zdravljenje. Obenem pridobimo pomembne podatke o gibanju

odpornosti možnih povzročiteljev apKOPB v lastnem geografskem okolju, kar lahko s pridom uporabimo za odločanje o priporočenem empiričnem protimikrobnem zdravljenju.

2.3. VNETJE BRONHIJEV pri apKOPB

apKOPB je vselej posledica povečanega vnetja bronhijev. Vnetje bronhijev v apKOPB ima tudi elemente eozinofilnega vnetja (31, 32). To morda razloži, zakaj so sistemski glukokortikodi za zdravljenje apKOPB uspešni, povsem brez učinka pa so pri stabilni KOPB. Pri jasnih apKOPB zaradi bakterijske okužbe je v bronhijih prisotno ojačeno nevtrofilno vnetje (33).

2.4. PATOFIZIOLOŠKE SPREMEMBE PRI apKOPB

Bolniki s KOPB imajo poleg neujemanja ventilacije s perfuzijo tudi moteno mehaniko dihanja. V času poslabšanja KOPB se dodatno poveča upor v dihalnih poteh, poslabša se neravnovesje med zahtevo po povečani ventilaciji in zmožnostjo dihalnih mišic. Dihalne mišice se utrudijo. K slabši učinkovitosti inspiratornih mišic prispeva hipoksemija in hiperinflacija pljuč. Slednja se ob hitri frekvenci dihanja in krajšem času izdiha med poslabšanjem še povečuje (1, 2). Hipoksična vazokonstrikcija v pljučih pomembno pripomore k poslabšanju pljučne hipertenzije in odpovedovanju pljučnega srca (34, 35, 36).

Pri težkem poslabšanju KOPB začaran krog napredujoče hiperkapnije, motenega spanja in utrujenosti dihalnih mišic povzroči moteno zavest in odpovedovanje dihanja. Povečan upor v dihalnih poteh, zmanjšana podajnost dihalnega sistema in dihanje na vrhu krivulje tlak – volumen (torej ob povečanih pljučnih volumnih ob koncu izdiha) zmanjšajo mehansko učinkovitostjo trebušne prepone. Prezgodnje zapiranje malih dihalnih poti v izdihu dodatno bremeni dihalne mišice. Za izdih se uporabijo trebušne mišice. Zaradi povečane frekvence dihanja in zvečanega mrtvega prostora se pojavi dinamični upor v izdihu, ki dodatno poveča ujetost zraka v pljučih in poslabša izmenjavo dihalnih plinov. Povečan pljučni žilni upor zaradi hipoksemije in zmanjšan venski dotok v srce zaradi hiperinflacije pljuč obremenita desno srce in zmanjšata minutni volumen. Ne zadostna sistemska ponudba kisika doda metabolno komponento respiracijski acidozi. Hipoksemija in acidoza dodatno poslabšata funkcijo dihalnih mišic (36a).

2.5. KLASIFIKACIJA apKOPB – po Anthonisenu

apKOPB razdelimo po kanadskih kriterijih po Anthonisenu v tri skupine (6, 37, 38). Razdelitev predstavlja temelj za odločanje o uvedbi antibiotične terapije.

Tabela 1: Razdelitev apKOPB po Anthonisenu.

Tip I: prisotni so vsi trije simptomi; povečanje dispneje, povečanje količine sputuma in povečanje gnojnosti sputuma.
Tip II: prisotna je katerakoli kombinacija dveh od naštetih treh simptomov.
Tip III: prisoten je le eden od treh »glavnih« simptomov in še vsaj eden izmed naslednjih: infekcija zgornjih dihal v preteklih petih dneh, več piskanja, struganja, več kašlja, febrilnost ali celo hipotermija brez drugega vzroka, za 20 % večja frekvenca dihanja, tahikardija.

2.6. KLINIČNI DEJAVNIKI TEŽKEGA POSLABŠANJA

Klinični dejavniki težkega poslabšanja so: $FEV_1 < 50\%$ v stabilni fazi bolezni, podatek o predhodnem težkem poslabšanju ali umetni ventilaciji, pridružene bolezni in TZKD.

Pri težkem poslabšanju KOPB ob telesnem pregledu ugotovimo motnjo zavesti, uporabo dodatnih dihalnih mišic, paradokсно dihanje, tahipnejo nad 30/min, novo nastalo cianozo ali pojav perifernih edemov.

Pri bolniku z apKOPB moramo vedno presoditi, ali so prisotni dejavniki, ki označujejo težko poslabšanje.

Tabela 2: Dejavniki, ki označujejo težko poslabšanje (3).

Podatki iz anamneze in predhodnih bolnikovih obravnav:

- vrednost FEV_1 v stabilnem obdobju pod 50 %,
- podatek o predhodnem težkem poslabšanju ali intubaciji in umetni ventilaciji,
- sočasne bolezni (npr. bolezni kardiovaskularnega sistema, ledvična insuficienca),
- trenutno zdravljenje (predvsem TZKD).

Znaki, ki jih lahko opazimo pri težkem apKOPB:

- motnja zavesti,
- uporaba dodatne dihalne muskulature,
- paradokсно dihanje,
- frekvenca dihanja nad 30/min,

- novo nastala cianoza,
- pojav perifernih edemov.

3. DIAGNOSTIČNA OBRAVNAVA BOLNIKA Z apKOPB V AMBULANTI ZDRAVNIKA DRUŽINSKE MEDICINE (3, 39, 40)

Splošni zdravnik mora opraviti diferencialno diagnozo poslabšanja dispneje pri bolniku z znano diagnozo KOPB. Pri diagnozi apKOPB mora oceniti težo poslabšanja in se odločiti, ali bo bolnika zdravil ambulantno ali ga bo napotil v bolnišnico.

Diagnostična obravnava zajema anamnezo, natančen telesni pregled in laboratorijske preiskave. V anamnezi se osredotočimo na iskanje Anthonissenovih kriterijev, pri telesnem pregledu pa na dejavnike, ki napovedujejo težko poslabšanje.

Laboratorijske preiskave niso potrebne za potrditev diagnoze apKOPB, pač pa koristijo za izključitev drugih diferencialno diagnostičnih možnosti. Zato svetujemo, da se opravijo CRP, kompletna krvna slika, ionogram, določimo vrednost sečnine, kreatinina in krvne glukoze, RTG prsnih organov in EKG.

Zdravnik družinske medicine naj se pri bolniku z dispnejo opredeli do možnosti apKOPB. Presodi naj o diferencialni diagnozi dispneje pri bolniku s poznano KOPB (Tabela 3). Če postavi diagnozo apKOPB, mora oceniti še težo poslabšanja in se na osnovi te odločiti, ali je pri bolniku indicirano ambulantno zdravljenje ali napotitev v hospitalno obravnavo.

Zdravnik družinske medicine se v zvezi z obravnavo apKOPB srečuje predvsem z dvema problemoma: z organizacijskimi težavami znotraj same ustanove in z vidikom sodelovanja z višjimi nivoji obravnave. Glede na dostopnost posameznih preiskav v posamezni ambulanti in glede na oddaljenost bolnišnice lahko prihaja v posameznih okoljih do manjših razlik v obravnavi.

1. **Anamneza.** apKOPB je povezano s poslabšanjem simptomov, povečano dispnejo, povečano količino sputuma in povečano gnojnostjo sputuma (3).

Bolniki lahko navajajo tudi nespecifične simptome: rinitis, povečano utrujenost, povišano temperaturo, občutek utenjenosti prsnega koša, slabost, nespečnost, zaspanost, zmedenost.

2. **Telesni pregled.** Pri telesnem pregledu zdravnik družinske medicine izmeri telesno temperaturo, frekvenco dihanja in pulza, krvni tlak, oceni periferne edeme in stanje zavesti. Pri obravnavi bolnika išče dejavnike, ki napovedujejo težko poslabšanje KOPB (Tabela 2).

3. **Pulzna oksimetrija** je izvedljiva pravzaprav povsod, tako v ambulantah družinske medicine kot na terenu. Če je izmerjena vrednost nižja od 90 %, je potrebno zdravljenje s kisikom v bolnišnici. V tem primeru pacienta nemudoma napotimo na pregled v bolnišnico in nadaljnja diagostika ni smiselna.

4. **Laboratorijske preiskave.** Osnovni laboratorijski izvidi so v večini okolij osnovnega zdravstva dosegljivi v roku ene ali nekaj ur, še posebej če se poudari urgentnost izvidov. Koristne preiskave so:

- CRP in število levkocitov (nista odločilna za postavitve diagnoze apKOPB, pač pa zelo visoki vnetni parametri nakazujejo možnost pljučnice),
- koncentracija natrija, kalija, kreatinina in sečnine ter glukoze v krvi (niso odločilni za postavitve diagnoze apKOPB, so pa pomembni pri oceni stanja bolnika),
- plinska analiza krvi je večinoma dosegljiva le v večjih prehospitalnih enotah. Respiratorna acidoza je razlog za hospitalizacijo.

5. Za **diferencialno diagnozo** (Tabela 3) pridejo v poštev:

- RTG prsnih organov, ki je v različnih okoljih različno dosegljiv. Z njim diagnoze akutnega poslabšanja KOPB sicer ne moremo potrditi, lahko pa izključimo nekatere druge vzroke za dispnejo pri bolnikih s KOPB (tab.3).
- EKG nam pomaga ločiti med kardialnimi vzroki dispneje in med apKOPB. Izvedljiv je v vseh ambulantah in v večini primerov tudi na terenu.

Tabela 3: Najpogostejši razlogi ojačenih respiratornih simptomov pri bolnikih s KOPB.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- apKOPB,- pljučnica,- srčno popuščanje,- pnevmotoraks,- plevralni izliv,- pljučna embolija,- motnja srčnega ritma. |
|---|

6. **Spirometrije** pri apKOPB ne izvajamo.

Glede na stopnjo ogroženosti bolnika in intenzivnost poslabšanja KOPB se zdravnik družinske medicine odloči za ambulantno zdravljenje ali za napotitev na interni oddelek regijske bolnišnice.

4. DIAGNOSTIČNA OBRAVNAVA V BOLNIŠNICI (2, 3)

Vsakemu bolniku napravimo RTG prsnih organov in EKG. Preverimo CRP, kompletno krvno sliko, koncentracijo natrija, kalija, sečnine, kreatinina in krvne glukoze.

Vsakemu bolniku z apKOPB napravimo plinsko analizo arterijske krvi za dokaz morebitne hipoksične in/ali hiperkapnične respiracijske insuficiencie in metabolnih motenj.

Spirometrije pri akutno bolnem ne izvajamo.

1. Natančna anamneza in status (veljajo navodila v Tabeli 2).

2. **Radiogram toraksa in EKG.** Na radiogramu pljuč iščemo znake za pnevmotoraks, srčno popuščanje, atelektazo ali pljučnico. Radiogram je pomembno orodje, ki služi predvsem diferencialni diagnozi apKOPB. Za apKOPB je značilno, da na rentgenogramu ne najdemo novih sprememb. Zato je velikokrat potrebna primerjava s starimi rentgenogrami.

Iz zapisa EKG razberemo znake hipertrofije desnega prekata, iščemo motnje srčnega ritma in ishemijo.

3. Druge laboratorijske preiskave.

a) Preverimo hemogram, koncentracije elektrolitov, sečnine in kreatinina ter CRP. Vedno kontroliramo koncentracijo glukoze. Število levkocitov pri apKOPB običajno ni zelo informativno (lahko so prisotne normalne vrednosti levkocitov kljub gnojnemu izpljunku zaradi bakterijske okužbe), tudi vrednost CRP običajno ni močno zvišana.

b) V plinski analizi arterijske krvi iščemo hipoksemično in/ali hiperkapnično respiracijsko insuficienco. Posebej pozorno moramo obravnavati bolnika z akutno nekompenzirano hiperkapnično respiracijsko insuficienco (respiracijska acidoza).

4. **Vitalogram.** Zelo pomemben je podatek o vrednosti FEV₁ v stabilnem obdobju KOPB, ki nam služi za orientacijo o napredovanju bolezni v stabilni fazi. Bolniki s hudo boleznijo in nizkimi vrednostmi FEV₁ imajo težji potek poslabšanja, večjo stopnjo intubacij in večjo umrljivost. Ta podatek je pomemben pri odločanju o intenzivnosti ukrepanja v fazi poslabšanja.

Vitalograma ne delamo pri akutno bolnem.

PEF-a pri bolnikih s KOPB ne merimo.

5. ZDRAVLJENJE apKOPB

5.1. SAMOZDRAVLJENJE apKOPB

Bolnike in svojce je treba poučiti o zgodnjih simptomih apKOPB. Bolniki, ki so seznanjeni z načeli samozdravljenja apKOPB, hitreje prepoznajo poslabšanje svoje bolezni (41, 42). Bolniki naj se posvetujejo z zdravnikom družinske medicine oziroma skladno s predhodnimi navodili pulmologa.

5.2. ZDRAVLJENJE apKOPB V AMBULANTI ZDRAVNIKA DRUŽINSKE MEDICINE

Pri zdravljenju uporabljamo več vrst zdravil hkrati.

Bolniku najprej povečamo odmerek in pogostnost kratko delujočega bronhodilatatorja. Dodamo dolgo delujoči bronhodilatator, v kolikor ga bolnik do sedaj še ni prejemal. Bolnike s težko KOPB pričnemo zdraviti s sistemskimi glukokortikoidi. Ob kazalcih bakterijskega vnetja bolniku predpišemo antibiotik.

Preverimo bolnikovo tehniko uporabe inhalacijskih zdravil in sledimo uspešnosti zdravljenja.

1. **Tehnika inhalacij.** Preverimo bolnikovo tehniko uporabe inhalacijskih preparatov.

2. **Bronhodilatatorji.** Pri ambulantnem zdravljenju povišamo odmerek in pogostnost kratkodelujočega bronhodilatatorja (salbutamol, fenoterol) ali dodamo bronhodilatator iz skupine parasimpatikolitikov (na našem tržišču v obliki kombiniranega vdihovalnika fenoterol/ipratropij) do 2 vdihov na 2 do 4 ure.

Po možnosti naj bolnik inhalira bronhodilatator preko velikega nastavka, lahko tudi iz priročnega nebulizatorja.

Lahko predpišemo dolgodelujoči bronhodilatator, če ga bolnik še ne prejema.

3. **Glukokortikoidi.** Oralni glukokortikoidi skrajšajo čas okrevanja, izboljšajo pljučno funkcijo in hipoksemijo in zmanjšajo tveganje za zgodnji relaps poslabšanja. Če ima bolnik težko KOPB s FEV₁ pod 50 % in je tako dispnoičen, da ga sapa ovira pri dnevni aktivnosti, predpišemo metilprednisolon 32 mg dnevno 7–10 dni (2). Glukokortikoide predpišemo per os. Parenteralno damo glukokortikoide le bolnikom, ki ne morejo zaužiti zdravil. Zavedati se moramo, da imajo bolniki s težkimi oblikami KOPB velikokrat še druge pridružene bolezni, zato moramo biti zelo pozorni na stranske učinke glukokortikoidov.

Možne kontraindikacije za predpis glukokortikoidov:

- nejasna diagnoza,
- pljučnica,
- neurejena sladkorna bolezen.

4. **Antibiotik.** Pri odločanju o uporabi antibiotikov pri zdravljenju apKOPB priporočamo uporabo kriterijev apKOPB po Anthonisenu (38, 55).

5. **Teofilin.** Pri zdravljenju KOPB so to zdravila drugega izbora. Imajo majhen bronhodilatatorni učinek, ozko terapevtsko širino in številne stranske učinke, zato se uvajanja teh zdravil na novo v ambulantni obravnavi bolnika izogibamo.

6. **Sledenje učinka zdravljenja.** Učinek zdravljenja spremljamo z opazovanjem bolnika. Znaki, ki napovedujejo ugoden izid zdravljenja apKOPB, so:

- zmanjšanje frekvence dihanja in občutek bolnikove dispneje,
- zmanjšanje gnojnosti in količine izmečka,
- zmanjšanje ali odsotnost tahikardije,
- trend izboljševanja meritev saturacije,
- afebrilnost,
- trend upadanja laboratorijskih kazalcev vnetja.

1–2 tedna po poslabšanju z bolnikom obnovimo:

- Ustreznost farmakoloških in nefarmakoloških ukrepov zdravljenja bolezni v stabilni fazi.

- Poučevanje (svetujemo prenehanje kajenja, preverimo cepljenje proti gripi in pnevmokoku).
- Ukrepamo za preprečevanje ponovnih poslabšanj: bolnika motiviramo k zdravemu načinu življenja, redni uporabi zdravil, k rednim kontrolam pri osebnem izbranem zdravniku in/ali pulmologu, naučimo ga prepoznavati osnovne znake poslabšanja in ga naučimo ukrepov pri poslabšanju ter se dogovorimo o načinu poročanja (telefon, elektronska pošta itd.) osebnemu zdravniku in/ali pulmologu v primeru poslabšanja. Motiviramo jih za cepljenje proti gripi in pnevmokoku.
- Bolniki s pogostimi poslabšanji, ki jih zdravimo s sistemskimi glukokortikoidi, potrebujejo zaščito pred osteoporozo.

5.3. INDIKACIJE ZA NAPOTITEV V BOLNIŠNICO

Najpomembnejše indikacije za napotitev v bolnišnico so respiracijska insuficienca, hudo poslabšanje simptomov in pojav cianoze ali edemov. V bolnišnico napotimo tudi bolnika, ki se slabo odziva na uvedeno ambulantno zdravljenje.

Poleg ocene stanja bolnika je pri takih odločitvah pomembna tudi izkušnost, usposobljenost, spretnost osebja in opremljenost bolnišničnih enot za prepoznavanje in zdravljenje akutnih poslabšanj KOPB (14). Indikacije za napotitev v bolnišnico so prikazane v Tabeli 4.

Tabela 4: Indikacije za napotitev pri akutnem poslabšanju KOPB (3).

- Respiracijska insuficienca ali poslabšanje respiracijske insuficience pri TZKD.
- Hudo poslabšanje simptomov npr. nenadna dispneja v mirovanju.
- Težka KOPB.
- Respiracijska acidoza.
- Pojav novih bolezenskih znakov (npr. cianoza, periferni edemi).
- Slab odziv na začeto ambulantno zdravljenje.
- Pomembne sočasne bolezni.
- Novonastala srčna aritmija.
- Negotova diagnoza.
- Neustrezne domače razmere.

Prevoz v bolnišnico (39)

Med prevozom bolnikom, ki so dispnoični in imajo saturacijo arterijske krvi s kisikom pod 85 %, dajemo kisik preko kisikove maske. Ni priporočljivo, da saturacija O₂ preseže 90 %.

5.4. ZDRAVLJENJE S KISIKOM V AMBULANTI/NA TERENU

Kisik dodajamo bolniku v respiracijski insuficienci. Kadar ni na voljo plinske analize arterijske krvi, bolniku apliciramo kisik preko Venturijeve maske. Pričnemo z nizko inspiratorno koncentracijo in jo postopno dvigujemo, da doseže 90 %. Bolnika skrbno nadzorujemo zaradi možnega razvoja hiperkapnije. Bolniku na TZKD ob poslabšanju ne smemo nenadzorovano povečati pretoka preko koncentratorja. Takoj, ko je mogoče, napravimo plinsko analizo arterijske krvi.

Pri aplikaciji kisika moramo bolnika skrbno nadzorovati, kajti lahko pride do nastanka ali povečanja hiperkapnije. Če nimamo možnosti napraviti plinske analize arterijske krvi, bolniku kisik apliciramo kontrolirano preko Venturijeve maske. Na začetku izberemo majhno inspiratorno koncentracijo kisika (npr. 28 %), ki jo nato po potrebi zvišujemo, dokler saturacija s kisikom ne doseže 90 %. Bolnika, ki je v respiracijski insuficienci, moramo napotiti v ustanovo, kjer je možno opraviti plinsko analizo arterijske krvi. 30–60 minut po začetku dajanja kisika je potrebna kontrola plinske analize krvi, da zagotovimo ustrezno oksigenacijo brez retence CO₂ in acidoze. Posebno pozornost je potrebno posvetiti aplikaciji kisika med urgentnim prevozom. Pogosto namreč ob sprejemu v bolnišnico srečamo bolnike, ki so med prevozom prejeli previsoke inspiratorne koncentracije kisika, kar lahko zelo neugodno vpliva na trenutno bolnikovo stanje (hiperkapnija).

Če je bolnik trajno zdravljen s kisikom na domu, se ob poslabšanju KOPB na koncentratorju ne sme nenadzorovano povečati pretoka kisika. Acidobazno stanje je potrebno vedno preveriti s plinsko analizo arterijske krvi. Plinsko analizo arterijske krvi naredimo vedno, ko ima bolnik saturacijo pod 90 %.

5.5. ZDRAVLJENJE apKOPB V BOLNIŠNICI

Zgoden začetek zdravljenja pomeni bistveno ugodnejši potek in boljšo prognozo apKOPB (13, 15, 17).

Kisik: Veljajo enaka načela kot v ambulanti oz. na terenu. Po vsaki spremembi aplikacije kisika preverimo stanje respiracijske insuficience in acidobaznega statusa s plinsko analizo arterijske krvi. Posebno pozornost namenjamo zdravljenju hiperkapnične nekompensirane respiracijske acidoze.

Bronhodilatatorji: Ugodni učinki bronhodilatatorjev se pokažejo z zmanjševanjem dinamične hiperinflacije pljuč. V zdravljenju apKOPB uporabljamo kratkodelujoče bronhodilatatorje, bolniku jih apliciramo preko nastavkov ali nebulizatorja. Trenutno so na našem tržišču salbutamol, fenoterol in fenoterol/ipratropijev bromid. Pri izbiri bronhodilatatorja vrednotimo klinični odgovor in stranske učinke hkrati. Učinkovit odmerek bronhodilatatorja titriramo do kliničnega učinka.

Glukokortikoidi: Koristni so predvsem pri bolnikih s težko obliko KOPB. Običajen odmerek je 16–32 mg metilprednizolona 7–10 dni. Pri aplikaciji moramo biti pozorni na stranske učinke.

Antibiotiki: Antibiotik predpišemo bolnikom z dvema ali tremi Antonisovimi kriteriji, med katerimi mora biti povečana gnojnost izmečka. Izbira antibiotika je odvisna od stadija KOPB, nevarnosti za okužbo s *P. aeruginosa* in drugimi gramnegativnimi bakterijami in od podatkov o občutljivosti možnih povzročiteljev za antibiotike.

Pri bolnikih z blago in zmerno obliko KOPB je antibiotik izbire amoksicilin, alternativno makrolid. Pri bolnikih s hudo ali zelo hudo obliko KOPB izberemo amoksicilin s klavulansko kislino, alternativno pa enega od respiratornih kinolonov. Ob dejavnih tveganja za okužbo s *P. aeruginosa* je antibiotik izbora ciprofloksacin ali protipsevdomonasni betalaktam IV, lahko tudi v kombinaciji z aminoglikozidom ali ciprofloksacinom IV.

Teofilin: Teofilin izboljša vzdržljivost dihalnih mišic. Zdravljenje s teofilinom moramo spremljati z merjenjem serumske koncentracije, pozorni moramo biti tudi na interakcije z drugimi zdravili, zato svetujemo, da se uporablja le v bolnišnici.

1. Kisik

Dodajanje kisika vdihanemu zraku je potrebno ob dihalni odpovedi. Zdravljenje s kisikom zmanjša hipoksično vazokonstrikcijo, zmanjša obremenitev desnega srca in izboljša minutni volumen srca. Praviloma kisik dajemo preko Venturijevih mask z znano inspiratorno koncentracijo kisika. Šele po oceni acidobaznega statusa s plinsko analizo arterijske krvi, pri kateri ugotovimo normalen pH, bolnik lahko prejme kisik po nazofaringealnem ali dvorogem nosnem katetru. Po vsaki spremembi načina aplikacije kisika (način aplikacije ali večanje inspiratorne koncentracije kisika) moramo po 30 minutah preveriti acidobazno stanje bolnika s plinsko analizo arterijske krvi. Parcialni tlak kisika v arterijski krvi naj bo 8 kPa (3, 16). Vedno preverjamo, ali gre morda za hiperkapnično nekompensirano respiracijsko acidozo. Za aplikacijo kisika preko Venturijeve maske se odločimo v primeru nekompensirane hiperkapnične respiracijske insuficience ali v primeru poglobljanja hiperkapnije v kontrolnih plinskih analizah arterijske krvi.

2. Bronhodilatatorji

Čeprav je pri KOPB obstruktivna motnja ventilacije ireverzibilna, se ugodni učinki bronhodilatatorjev klinično pokažejo zaradi zmanjševanja dinamične hiperinflacije pljuč (43).

V akutnem poslabšanju KOPB, ki zahteva bolnišnično obravnavo, uporabljamo kratkodelujoče bronhodilatatorje (44, 45). Zdravila lahko bolnik prejema preko nebulizatorja ali preko nastavkov (buča, aerochamber). Metaanalize niso potrdile razlik v učinkovitosti bronhodilatatorjev pri enem ali drugem načinu aplikacije (46). Bolniki s hudo dispnejo in tahipnejo naj zdravilo dobijo preko nebulizatorja, saj zaradi prizadetosti niso sposobni tehnično pravilnega vdiha bronhodilatatorja preko nastavka.

Po podatkih avtorja McCrory (*Cochrane Library 2007*) imajo kratkodelujoči agonisti beta 2 in antiholinergiki primerljiv bronhodilatatorni učinek (47). Pri izbiri kratkodelujočega agonista beta 2 se moramo zavedati stranskih učinkov tega zdravila: tremor, glavobol, tahikardija, arterijska hipertenzija (48). Stranski učinki znajo biti pomembni, kajti bolniki z napredovalo obliko KOPB imajo lahko tudi bolezn srca in ožilja. Stranski učinki antiholinergikov so redkejši in blažji (49). Odločimo se za enega od kratkodelujočih bronhodilatatorjev. Trenutno so na našem tržišču salbutamol, fenoterol in kombinacija fenoterol/ipratropijev bromid. Pri izbiri bronhodilatatorja tako vrednotimo klinični odgovor in stranske učinke zdravila hkrati (49).

Podatki o ustreznem odmerku bronhodilatatorjev v literaturi so borni. Učinkovit odmerek pri posameznem bolniku titriramo do kliničnega učinka. Če bronhodilatator dajemo preko nebulizatorja, bolniki običajno potrebujejo 2–3 ml raztopine fenoterol/ipratropijev bromid/4 ure (*1 ml = 0,5mg fenoterolijevega bromida, 0,25 mg ipratropijevega bromida*) ali salbutamolno raztopino 2 ml/4 ure (*1 ml = 5mg*). Če se odločimo za vpihe bronhodilatatorja, pričnemo s 4 vdih kombinacije fenoterol/ipratropijev bromid (*1 vdih = 50 mcg fenoterolijevega bromida, 20 mcg ipratropijevega bromida*) na 4 ure (običajno je to premajhen odmerek) in odmerek ob titriranju lahko dvigujemo celo do 20 vp/4 ure. V podobnih urnih intervalih odmerjamo tudi salbutamol (*1 vdih = 100 mcg*) ali fenoterol (*1 vdih = 100 mcg*). Vedno preverjamo stranske učinke in titriramo odmerek!

Do sedaj ni študij, ki bi se opredeljevale do predpisa dolgodelujočega bronhodilatatorja (agonisti beta 2 – salmeterol, formeterol – in antiholinergiki – tiotropij) z inhalacijskim kortikosteroidom ali brez njega v času apKOPB, ki zaradi dihalnega popuščanja terja bolnišnično obravnavo. Teh zdravil v času hospitalne obravnave bolnikov z apKOPB in respiracijsko insuficienco ne predpisujemo (44, 45). Po izboljšanju kliničnega stanja do te mere, da je bolnik sposoben tehnično pravilnega vdih zdravila, bolniku ponovno uvedemo dolgodelujoče bronhodilatatorje in inhalacijske glukokortikoide v redno terapijo.

Ta poudarek velja tudi zaradi (ponovitve) pouka bolnikov o tehniki uporabe njihovega domačega vdihovalnika (vdihovalnikov), kar je ob zdravljenju z nebulizatorjem neizvedljivo.

Že med hospitalizacijo, vsekakor pa ob odpustu, je treba preučiti učinkovitost dosedanjega vzdrževalnega zdravljenja z dolgodelujočimi bronhodilatatorji ter po potrebi to terapijo (lahko že med hospitalizacijo) ustrezno spremeniti (dopolniti).

Pri bolnikih z blažjimi oblikami apKOPB, ki terjajo le ambulantno zdravljenje, že uvedenih dolgodelujočih bronhodilatatorjev ne ukinjamo, temveč le dodamo večje odmerke kratkodelujočega bronhodilatatorja. V nedavni klinični raziskavi bolnikov, ki so bili zaradi apKOPB zdravljeni ambulantno, se je izkazal ugoden bronhodilatatorni učinek ob kombinaciji tiotropija in fenoterola (50).

3. Glukokortikoidi

Glukokortikoidi utegnejo skrajšati čas in omiliti težo apKOPB ter zmanjšati možnost zgodnjega ponovnega poslabšanja KOPB, sicer pa povečajo verjetnost uspešnega zdravljenja in lahko skrajšajo čas bolnišnične oskrbe zaradi apKOPB (51, 52). Prepričljivi dokazi obstajajo za bolnike s težko obliko KOPB. Običajni odmerek glukokortikoida je 16–32 mg metilprednizolona ali 20–40 mg pronizona 7–10 dni. Glukokortikoide predpišemo per os, izjema so bolniki, ki ne morejo zaužiti zdravil. Pri aplikaciji teh zdravil moramo upoštevati, da imajo bolniki s težkimi oblikami KOPB velikokrat še druge pridružene bolezni, zato moramo pretehtati možnost stranskih učinkov, jih predvidevati in spremljati, v kolikor jih ne moremo preprečiti.

Glukokortikoid lahko predpišemo vsem bolnikom, ki so morali v bolnišnico zaradi apKOPB, če le ni zadržkov za tovrstno zdravljenje (52).

Možne kontraindikacije za predpis glukokortikoidov:

- nejasna diagnoza,
- pljučnica,
- neurejena sladkorna bolezen.

4. Antibiotiki

Primerna izbira izkustvenega zdravljenja je posebej pomembna za učinkovito zdravljenje bolnikov, še posebej kritično bolnih (53). S študijami so dokazali, da imajo antibiotiki ugoden učinek le pri določenih skupinah bolnikov z apKOPB (26, 54). Pri odločanju o uporabi antibiotikov pri zdravljenju apKOPB priporočamo uporabo kriterijev apKOPB po Anthonisenu (38, 55).

Antibiotike predpišemo:

- bolnikom z apKOPB tipa I po Anthonisenu
- bolnikom z apKOPB tipa II po Anthonisenu, če je eden od simptomov gnojnost izmečka,
- bolnikom s hudim apKOPB, ki potrebujejo invazivno ali neinvazivno umetno predihavanje).

Antibiotikov ne predpišemo:

- pri bolnikih z apKOPB tipa II po Anthonisenu ob odsotnosti gnojnosti izmečka,

- pri bolnikih z apKOPB tipa III po Anthonisenu.

Gnojni izmeček kaže na veliko bakterijsko breme v izločkih spodnjih dihal in na potrebo po antibiotičnem zdravljenju (18, 54), obenem je pregled izmečka obarvanega po Gramu ena najenostavnejših mikrobioloških preiskav, ki je tudi hitra in poceni (55).

Izbira antibiotika je odvisna od stadija KOPB, prisotnosti drugih pomembnih osnovnih bolezni in nevarnosti za okužbo s *P. aeruginosa* in drugimi po Gramu negativnimi bakterijami (56). Pri izbiri antibiotika upoštevamo podatke o občutljivosti možnih povzročiteljev za antibiotike v določenem okolju.

Pregled občutljivosti bakterij, osamljenih iz spodnjih dihal, pri odraslih v Sloveniji v letu 2004 je pokazal, da je bilo 80 % pnevmokokov povsem občutljivih za penicilin, visoko odpornih je bilo le 3,3 %. Občutljivost za eritromicin je bila v povprečju 82 % (98,7 % v Bolnišnici Golnik in 62 % v Bolnišnici Topolšica). V isti raziskavi je bilo 9 % sevov *H. influenzae* odpornih proti ampicilinu. Med 181 osamljenimi sevi *M. catarrhalis* jih je bilo za ampicilin občutljivih le 24 (13 %) (57).

Glede na slovenske podatke iz leta 2004 in tekoče podatke o odpornosti poglavitnih povzročiteljev apKOPB, pridobljenih v Laboratoriju za respiratorno mikrobiologijo Bolnišnice Golnik, lahko pri bolnikih z blago KOPB kot zdravljenje izbere priporočimo amoksisicilin, saj je delež bakterij *H. influenzae*, ki izločajo encim beta-laktamazo, le 11 %. Pri bakteriji *M. catarrhalis* je ta delež 80 %, vendar pa bakterijo *M. catarrhalis* osamimo pri okužbah spodnjih dihal neprimerno redkeje kot *H. influenzae*. Odpornost bakterije *S. pneumoniae* proti penicilinu oz. amoksisicilinu je bila pri nas v letu 2007 2,9 %.

Izbira antibiotika vpliva na razvoj bakterijske odpornosti pri bolniku in v populaciji, zavedati pa se moramo tudi močno povečanih stroškov zdravljenja, ki nastanejo zaradi neuspešnega zdravljenja (58).

Tabela 5: Priporočila za izbiro antibiotičnega zdravljenja bolnikov z apKOPB.

Ambulantno predpisujemo antibiotike prvega reda, v bolnišnici pa po novejših antibiotikih posežemo le z utemeljenim razlogom.

Stanje bolnika	FEV ₁ *	Etiologija	Zdravljenje izbire	Druge možnosti
Zmerna KOPB	> 50 %	<i>H.influenzae</i> , <i>S.pneumoniae</i> , <i>M.catarrhalis</i>	amoksicilin 500 do 1000 mg/8 h PO 7–10 dni	klaritromicin 500 mg/12 h PO 7–10 dni ALI azitromicin 500mg/24 h 3 dni
huda/zelo huda KOPB ali pomembne osnovne bolezni brez nevarnosti za okužbo s <i>P. aeruginosa</i>	< 50 % (lahko več, če gre za pomembne osnovne bolezni)	Isto kot zgoraj, možni odporni sevi + enterobakterije	amoksicilin/klavulans-ka kislina 1000 mg/12 h do 2125 mg/12 h** PO ali 1,2 g/8 h IV 7–10 dni	moksifloksacin 400 mg/24 h PO ali IV 5 dni ALI levofloksacin 500 mg/24 h PO ali IV 7 dni ALI cefuroksim aksetil 500 mg/12 h PO 7–10 dni ALI cefotaksim 2 g/8 h IV ALI ceftriakson 2 g/24 h IV
Zmerna do huda KOPB ali pomembne osnovne bolezni z nevarnostjo za okužbo s <i>P. aeruginosa</i>	< 50 %	Isto kot zgoraj + <i>P. aeruginosa</i>	ciprofloksacin*** 750 mg/12 h 10 dni	Protipsevdomonasni betalaktam IV ± aminoglikozid ali ciprofloksacin****

* Če nimamo podatka o FEV₁, ocenimo bolnika klinično: > 65 let, dispneja v mirovanju, osnovne bolezni, kajenje, AE ≥ 4/leto, TZKD, kontinuirano zdravljenje s sistemskimi krotikosteroidi, antibiotiki v zadnjih 3 mesecih.

** 2125 mg/12 h uporabimo pri sumu oz. potrditvi odpornosti pnevmokoka na penicilin.

*** Levofloksacin v Evropi za zdravljenje psevdomonasnih okužb ni registriran.

**** Priporočena je kombinacija, čeprav ni dokazov, da je bolj učinkovita (18).

Če se le da, antibiotik damo peroralno. Kadar smo začeli s parenteralnim antibiotičnim zdravljenjem (npr. če bolnik zdravila na more zaužiti), preidemo na per os antibiotično zdravljenje takoj, ko (59):

- se izboljšuje klinična slika,
- je bolnik 2 merjenji v razmiku 8 ur afebrilen,
- so laboratorijski kazalci vnetja v upadanju,
- ob prisotnih zgornjih treh pogojih ni opaznih znakov slabega delovanja prebavil.

Antibiotično zdravljenje ni učinkovito, kadar:

- povzročitelj ni občutljiv za predpisani antibiotik ali pa je visokoodporen za določene antibiotike (PNSP – za penicilin neobčutljiv *S. pneumoniae*, *S. aureus*, nefermentativni gramnegativni bacili). Potrebna je mikrobiološka diagnostika.
- so povzročitelj glive kvasovke in vlaknate glive, kar pa je zelo redko. Potrebna je mikrobiološka diagnostika.
- gre za bolnišnično okužbo.
- bolnik nima apKOPB, pač pa je dispneja posledica srčnega popuščanja, embolije ali drugih vzrokov, naštetih v diferencialni diagnozi poslabšanja respiratornih simptomov pri bolniku s KOPB.

Antibiotiki za profilaktične namene pri bolnikih s KOPB niso indicirani (18, 61).

5. Teofilin

Teofilin izboljša vzdržljivost dihalnih mišic. Svetujemo bolnišnično uporabo (2, 3) zaradi potrebe po rednih kontrolah serumske koncentracije teofilina. Ob odpustu iz bolnišnice je nujno potrebno v odpustnico navesti navodila za primere, če dodatno uvedemo zdravila, ki imajo interakcije s teofilinskimi preparati. Priporočamo, da se najpogosteje predpisovana zdravila (kinoloni, makrolidi), ki lahko povečajo serumsko koncentracijo teofilina, v odpustnici tudi vedno navede. Svetujemo tudi, da se navede, kdaj in za koliko naj se v predvidljivih okoliščinah odmerek teofilina zmanjša oziroma kdaj se ga v terapiji ukine.

5.5.2. NEINVAZIVNA MEHANIČNA VENTILACIJA PRI BOLNIKU Z AKUTNIM POSLABŠANJEM KOPB

Za izvajanje NIMV je nujno razumevanje in znanje načinov ventilacije. Neinvazivna ventilacija naj se izvaja v enotah, kjer ima osebje izkušnje in znanje o vodenju bolnika z aeKOPB.

Neinvazivna mehanična ventilacija (NIMV) pomeni dihalno podporo, ob čemer bolnika ni potrebno intubirati in umetno ventilirati. NIMV je pri *nekaterih* bolnikih s hiperkapnično

respiracijsko insuficienco zaradi poslabšanja KOPB dokazano učinkovita metoda dihalne podpore. Z ustrezno *zgodnjo* uporabo in indciranjem NIMV se pri bolnikih s KOPB zmanjša potreba po intubaciji, manjša je tudi verjetnost za pojav z ventilatorjem povezane pljučnice in umrljivosti v bolnišnici (62–67). Če se NIMV uporabi, kadar bi bila sicer kontraindicirana, je smrtnost večja kot pri uporabi invazivne mehanične ventilacije.

Tabela 1: NIMV pri bolnikih z aeKOPB.

Izbira bolnikov poteka v dveh korakih (62):

1. korak: Kriteriji za uvedbo neinvazivne mehanične ventilacije pri bolnikih s KOPB:

- | | |
|----|---|
| 1) | Simptomi in znaki dihalne stiske: |
| | a) zmerna do huda naraščajoča dispneja, |
| | b) frekvenca dihanja nad 24, uporaba dodatne dihalne miškulature, paradokсно dihanje. |
| 2) | Nenormalnosti pri izmenjavi plinov: |
| | a) PaCO ₂ nad 7,0 kPa in manj kot 12 kPa, |
| | b) pH pod 7,35 in nad 7,25. |

2. korak: Kontraindikacije za uvedbo NIMV:

- | | |
|----|--|
| a) | zastoj dihanja, |
| b) | kardiocirkulatorna nestabilnost (npr.šokovno stanje, nenadzorovana motnja ritma ali ishemija srčne mišice, krvavitev iz zgornjih dihalnih poti), |
| c) | moten refleks kašlja ali požiranja, |
| d) | obilna sekrecija iz dihalnih poti, |
| e) | vznemirjen, nesodelujoč bolnik, |
| f) | travma obraza, opekline, anatomske nenormalnosti obraza, ki onemogočajo pravilno aplikacijo maske. |

Izbira ustrezne maske

V akutnem poslabšanju KOPB uporabimo ustno-nosno masko (full-face mask; 63, 68).

Način ventilacije

Za izvajanje NIMV je nujno razumevanje in znanje načinov ventilacije. Neinvazivna ventilacija naj se izvaja v enotah, kjer ima osebje izkušnje in znanje o vodenju bolnika z aeKOPB. NIMV lahko izvajamo preko klasičnih ventilatorjev, ki se jih uporablja v intenzivnih enotah, ali preko manjših, prenosnih ventilatorjev. Slednji v primerjavi s prvimi

žal večinoma ne omogočajo tako natančnega nadzora ventilacije (68, 69). S tega zornega kota so zato v neveščih rokah tudi potencialno nevarnejši, saj je nadzor nad uspešnostjo bolnikove ventilacije slabši.

Tabela 2: Priporočljive nastavitve parametrov za začetek neinvazivne mehanične ventilacije pri aeKOPB (64, 68).

Tlačna ventilacija
<ul style="list-style-type: none">- začetni inspiratorni tlak 8–12 cm H₂O,- ekspiratorni 3–5 cm H₂O,- dodamo toliko kisika, da vzdržujemo saturacijo nad 90 %.
Pomembno je, da pri bolniku dosežemo zadostni dihalni volumen (potrebno je višanje inspiratornega tlaka – do 20 cm H ₂ O) in oksigenacijo (višanje ekspiratornega tlaka).

Volumska ventilacija

Pri volumski ventilaciji uporabljamo dihalni volumen 10–15 ml/kg idealne TT (nekoliko večji kot pri invazivni ventilaciji zaradi kompenzacije leaka). Dodamo ekspiratorni tlak 5 cm H₂O in kisik, tako da dosežemo saturacijo nad 90 %.

Spremljanje bolnika

Spremljanje in opogumljanje bolnika mora biti stalno. Predvsem čas v prvih dveh urah po pričetku NIMV je ključen pri odločitvi, ali je NIMV uspešna ali ne (62, 68).

5.5.3. INDIKACIJE IN OBRAVNAVA NA INTENZIVNEM ODDELKU

Indikacija za obravnavo bolnika z apKOPB na intenzivnem oddelku je reverzibilno poslabšanje, ki ogroža življenje. Absolutna indikacija za obravnavo na intenzivnem oddelku je s hiperkapnijo povzročena nezavest.

Terapevtski ukrepi so usmerjeni k obvladovanju razloga poslabšanja in zagotavljanju dihalne podpore z mehanično ventilacijo. Odvajanje od ventilatorja je velikokrat oteženo in dolgotrajno, zato je odločitev o pričetku mehanične ventilacije kompleksna.

Indikacija za obravnavo bolnika z AEKOPB na intenzivnem oddelku je življenjsko ogrožajoče reverzibilno poslabšanje. PaO₂ pod 6,7 kPa, PaCO₂ nad 9,3 kPa in pH pod 7,30 so orientacija za natančnejši nadzor bolnika. Življenje ogrožajo hipoksemija, respiracijska

acidoza in pridružene bolezni. Intenzivno obravnavo potrebujejo bolniki, ki se ne izboljšajo po začetnem zdravljenju, pri katerih se oksigenacija slabša kljub dodajanju kisika vdihanemu zraku, se poglobljata hiperkapnija in acidoza in/ali pri katerih motena zavest omejuje terapevtske ukrepe. Razen nezavesti, povzročene s hiperkapnijo, ni absolutnega kriterija za obravnavo na intenzivnem oddelku (70). Običajno je bolnik sprejet v intenzivno enoto po nezadostnem odgovoru na terapijo v prvih urah po sprejemu v bolnišnico. Poslabševanje stanja po več dneh bolnišnične obravnave pomeni slabšo prognozo, napredovalo bolezen ali napačno obravnavo. Če kisik bronhodilatatorji in nadomeščanje tekočin ne izboljšajo respiracije, je potrebna dihalna podpora. Potrebo po mehanski ventilaciji bolje kot hipoksemija napovedujeta hiperkapnija in acidoza, in sicer boljše trend kot absolutne vrednosti (36a).

Namen mehanske ventilacije je odpraviti acidozo brez dodatne hiperinflacije. To dosežemo z majhnimi dihalnimi volumni in daljšim časom izdiha. Ker sedacija podaljšuje odstavljanje od ventilatorja, je potrebno parametre mehanske ventilacije prilagajati bolnikovemu dihanju.

Odstavljanje od ventilatorja se mora pričeti čim prej po obvladanju razloga poslabšanja. Upoštevamo klinično stanje in meritve dihalnih parametrov: inspiracijske sile, dihalnega volumna, frekvence dihanja, analizo dihalnih plinov v arterijski krvi. Zaradi narave bolezni (kronična ireverzibilna obstrukcija, napredovanje bolezni, pridružene bolezni, splošno telesno propadanje) je odstavljanje od ventilatorja običajno dolgotrajno in ni vedno uspešno. Zato je odločitev o pričetku mehanske ventilacije kompleksna in zahteva poleg znanja tudi veliko izkušenj (71). V našem kulturnem okolju še ni v navadi, da bi bolnik skupaj s svojim zdravnikom vnaprej odločil o uvedbi ali opustitvi diferentnih medicinskih ukrepov.

5.5.4. REHABILITACIJA

Rehabilitacija zajema trening perifernih mišic, toaleta dihalnih poti, izobraževanje bolnika in dietne ukrepe. Pomembno mesto ima tudi ocena psihološkega statusa, zlasti prepoznavanje depresije in anksioznih stanj.

Rehabilitacija je ekonomsko učinkovita nefarmakološka oblika zdravljenja bolnikov s stabilno KOPB.

Rehabilitacija pljučnega bolnika s treningom perifernih mišic kot pomembnim elementom se je pokazala kot ekonomsko učinkovita nefarmakološka obravnava bolnika s stabilno KOPB različnih stopenj, ki izboljša telesno stanje in zmanjša porabo drugih zdravstvenih virov.

Zaenkrat je še malo podatkov o učinkovitosti rehabilitacije med akutnim poslabšanjem bolezni. Imamo nekaj dokazov, da rehabilitacija v času akutnega zagona bolezni pomembno spremeni tako telesno zmogljivost bolnika (test shuttle) kakor tudi druge kazalce bolnikovega počutja (vprašalniki o kvaliteti življenja). Nakazano je tudi zmanjšanje števila potrebe po ponovnih pregledih oziroma hospitalizacijah.

Oblika rehabilitacije v času apKOPB še ni povsem dorečena. Iz dosedanjih izkušenj je moč sklepati, da so potrebni sledeči ukrepi: ena od oblik treninga perifernih mišic, toaleta in trening dihalnih mišic, izobraževanje bolnika in dietni ukrepi. Vrstni red in oblika ukrepov morata biti prilagojena bolnikovim zmožnostim in teži poslabšanja. Od oblik treninga je bolnikom najprijaznejša nevroelektrična mišična stimulacija, ki jo je potrebno čim prej nadgraditi s hojo oziroma drugimi oblikami mišičnega treninga. Toaleta dihalnih poti izvajamo na različne načine in s pomočjo različnih pomagala. Dihalne vaje in asistirano izkašljevanje sta osnovna elementa le teh. Pri izobraževanju je poseben poudarek namenjen učenju uporabe pršilnikov in ukrepov za zmanjševanje dihalnega dela. Pomembna je tudi skrb za ustrezen kalorični vnos, pri čemer si pomagamo z različnimi visokoenergetskimi prehrambnimi dodatki, ki pa jih moramo združiti z mišičnim treningom.

Psihološka ocena in ukrepi imajo v tej obravnavi posebno mesto. Spoznavanje depresije in anksioznih stanj je zelo pomembno, prav tako je pomembno tudi njihovo zdravljenje. Ta stanja pogosto pomembno slabšajo bolnikovo počutje in onemogočajo vrnitev v običajni življenjski ritem.

5.5.5. NEUČINKOVITI ALI ŠKODLJIVI POSTOPKI

Ekspektoransi in antitusiki.

6. PREVENTIVA apKOPB

Pomembna preventivna ukrepa sta cepljenje (proti gripi in pnevmokoku) ter rehabilitacija. Pogostnost apKOPB zmanjšujejo inhalacijski glukokortikoidi in dolgodelujoči bronhodilatatorji.

apKOPB pospeši upad pljučne funkcije ter opazno poslabša kakovost življenja bolnikov. Poleg tega je apKOPB ena od najdražjih komponent pri obravnavi bolnika s KOPB. Zato je potrebno intenzivno preprečevanje poslabšanja s KOPB in to pri bolnikih s katerokoli stopnjo KOPB.

Cepljenje. Cepljenje proti gripi zmanjšuje pogostnost hujših poslabšanj ter umrljivost bolnikov s KOPB (72). Bolniki se z virusom gripe lahko okužijo tudi od zdravstvenih delavcev. Cepljenje zdravstvenega osebja opazno zmanjša pogostnost okužb z virusom gripe, zlasti pri bolnikih s KOPB v terciarnih bolnišnicah.

Cepljenje proti pnevmokoku v smernicah sicer priporočajo (GOLD), vendar ni zanesljivih dokazil o (sicer verjetni) koristnosti tega ukrepa.

Respiratorna rehabilitacija. Bolniki s KOPB, ki so deležni respiratorne rehabilitacije, so manjkrat hospitalizirani zaradi apKOPB ali pa so hospitalizirani krajši čas od nerehabilitiranih vrstnikov (73).

Zdravila. Kljub nekaterim pomislekom o pravilnem statističnem vrednotenju raziskav (74) je splošno sprejeto, da inhalacijski glukokortikoidi v velikih odmerkih zmanjšujejo pogostnost apKOPB. Pogostnost poslabšanj KOPB zmanjšujejo vsi dolgo delujoči bronhodilatatorji: salmeterol, formoterol in tiotropij. Ni zanesljivih dokazov o sicer verjetnem aditivnem učinkovanju navedenih zdravilnih učinkovin. Prav tako je dokaj malo podatkov o relativni učinkovitosti teh zdravil. Dodatek inhalacijskega glukokortikoida flutikazona v kombinaciji s salmeterolom ne povečuje preventivnega učinka samega tiotropija (75). Zaradi znanih neugodosti simaptikomimetičnih bronhodilatatorjev svetujejo kot zdravilo izbora dolgodelujoči antiholinergik tiotropij (76). Pri izbiri preventivnega zdravila je potrebno upoštevati, da inhalacijski glukokortikoidi povečujejo pogostnost pljučnic pri bolnikih s KOPB (77).

Na pogostnost apKOPB zdravljenje z *mukolitikami*, *pouk o samozdravljenju KOPB* in tudi *opustitev kajenja* ne vplivajo (78).

7. ZAGOTAVLJANJE KAKOVOSTI OBRAVNAVE apKOPB

Pogosto citirana definicija kakovost zdravstvene obravnave je »Delati prave reči, ob pravem času, za prave osebe in pri tem doseči najboljše možne izide.« (1). Doseganje standardov kakovosti *preverimo* z analizo *procesa* zdravstvene obravnave. Pri tem se poslužujemo *kazalnikov kakovosti* (2). Pri tem je smiselno ločeno preučevanje zasnove, poteka in izidov *procesa*.

Avtorji priporočil s sodelavci priporočajo spremljanje kakovosti obravnave bolnikov z apKOPB z naslednjimi kazalci (79,80):

a) ambulantna obravnava:

- ocena teže apKOPB,
- izmera oksigenacije,
- predpis sistemskega glukokortikoida v skladu s smernicami,
- izbira empirične antibiotične terapije v skladu s priporočili,
- poizvedba o cepljenju proti gripi in okužbi s pnevmokoki,
- priporočilo o prenehanju kajenja.

b) bolnišnična obravnava:

- ocena teže apKOPB,
- ocena acidobaznega ravnotežja,
- predpis sistemskega glukokortikoida v skladu s smernicami,
- izbira empirične antibiotične terapije v skladu s priporočili,
- smrtnost,
- poizvedba o cepljenju proti gripi in okužbi s pnevmokoki,
- priporočilo o prenehanju kajenja.

Avtorji priporočil s sodelavci tudi svetujejo, da posamezni klinični oddelki na podlagi teh priporočil oblikujejo klinične poti za svojo ustanovo. S klinično potjo želimo standardizirati in olajšati obravnavo bolnika z apKOPB, prispevati k dobri klinični praksi, bolje izrabiti čas in racionalizirati stroške, saj nas klinična pot usmerja in vodi.

LITERATURA

1. Konietzko N. Clinical features of chronic obstructive pulmonary disease. In: Gibson GJ, Geddes DM, Costabel U, Sterk PJ, Corrin B. Respiratory medicine. 2003;1171-83.
2. Šuškovič S, Košnik M, Fležar M. Strokovna izhodišča za smernice za obravnavo bolnika s KOPB. ZDRAV VESTN 2002; 71:697-702.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. NIH: www.goldcopd.com 2006.
- 3a. World Health Organisation, Geneva. World Health Report 2000. Available from URI: <http://www.who.int/whr/2000/en/statistics.htm>
4. Carpenter G, Bernabei R, Hirdes J. Building evidence on chronic disease in old age. BMJ 2003; 32: 528-9.
9. Freeman D, Nordyke RJ, Isonaka S, Nonikov DV, Maroni JM, Price D, Halbert RJ. Question for COPD diagnostic screening in a primary care setting. Respir Med 2005; 1311-8.
10. Šuškovič S, Košnik M, Fležar et al. Strokovna izhodišča za smernice za obravnavo bolnika s KOPB. Zdrav Vestn 2002; 71: 697-702.
11. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J 1993;16: Suppl 6:5-40.
12. O'Donnell DE, Shawn A, Bourbeau J et al. Acute exacerbation of COPD. Can Respir J 2004; 11 suppl B :39-43B.
13. Currie GP, Wedzicha JA. Acute exacerbation. BMJ 2006; 333: 87-9.
14. Vestbo J. Clinical assessment, staging, and epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Proc Am Thorac Soc. 2006; 3: 252-6.
15. Celli BR, MacNee W, Agusti A, Anzueto A, Berg B, Buist AS, Calverley PMA, Chavannes N, Dillard T, Fahy B, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004; 23: 932-46.
16. Vijayarathna, Stockley RA. Causes and management of exacerbations of COPD. Breathe (Eur Respir J) 2007;3:251-263.
17. O'Donnell DE, Shawn A, Bourbeau J et al. Acute exacerbation of COPD. Can Respir J 2004; 11 suppl B :39-43B.
18. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. ERS Taskforce in collaboration with ESCMID. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Eur Respir J 2005; 26: 1138-80. O'Donnell DE, Shawn A, Bourbeau J et al. Acute exacerbation of COPD. Can Respir J 2004; 11 suppl B :39-43B.
- 18a. Patel IS, Seemungal TAR, Wilks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between bacterial colonization and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. Thorax 2002;57:759-64.
19. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 173: 1114 - 21.
- 19a. Donaldson GC, Seemunga TARI, Bhowmik A, and Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease Thorax 2002; 57: 847 - 52.
- 19b. Wilkinson TMA, Patel IS, Donaldson GC, Wedzicha JA. Airway bacterial load and FEV₁ decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2002; 167: 1090 - 5.
- 19c. Wedzicha JA, Donaldson GC. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Respiratory Care 2003;48:1204-13.
20. Hill AT, Campbell EJ, Hill SL, Bayley DL, Stockley RA. Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis. Am J Med 2000; 288 - 95.
21. Sethi S, Evans N, Grant BJB, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 347; 2002: 465 - 71.
22. Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Chest 1999; 116: 40-6.
23. Eller J, Schaberg T, Niederman MS, Mauch H, Lode H. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriological etiology and lung function. Chest 1998; 113:1542-48.
24. Soler N, Torres A, Ewig S, Gonzales J, Celis R, el-Ebiary M, Hernandez C, Rodriguez-Roisin R. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med 1998. 157: 1498 - 505.
25. Lieberman D, Lieberman D, Ben-Yaakov M, Shmarkov O, Gelfer Y, Varshavsky Z, Ohana B, Lazarovich Z, Boldur I. Serological evidence of Mycoplasma pneumoniae infection in acute exacerbation of COPD. Diag Microbiol Infect Dis 2002; 44: 1 - 6.
26. Mogulkoc N, Karakurt S, Isalska B, Bayindir U, Celikel T, Korten V, Colpan N. Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and Chlamydia pneumoniae. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 349 - 53.
- 26a. Blasi F, Damato S, Cosentini R, Tarsia P, Raccanelli R, Centanni S, Allegra L. *Chlamydia pneumoniae* and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment. Thorax 2002; 57: 672 - 76.
27. Diederer BMW, van der Valk PDLPM, Kluytmans JAWJ, Peeters MF, Hendrix R. The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2007; 30: 240 - 44.
28. Seemungal TAR, Harper-Owen R, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Detection of rhinoviruses in induced sputum at exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2000; 16: 677 - 83.
29. Rohde G, Wiethage A, Borg I, Kauth M, Bauer TT, Gillissen A, Bufe A, Schultze-Werninghaus. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalization: a case-control study. Thorax 2003; 58: 37 - 42.
30. Seemungal TAR, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1608 - 13.
31. Mercer PF, Shute JK, Bhowmik A, Donaldson GC, Wedzicha JA, Warner JA. MMP-9, TIMP-1 and inflammatory cells in sputum from COPD patients during exacerbation. Respir Res 2005;6 : 151.
32. Fujimoto K, Yasuo M, Urushibata K, Hanaoka M, Koizumi T, Kubo K. Airway inflammation during stable and acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2005; 25: 640-6.
33. Sethi S et al. Inflammatory profile of new bacterial strain exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. AJRCCM 2007.
34. Hill NS. Noninvasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease. Respir Care 2004;49(1):72-87.
35. Appendini L et al. Physiologic effect of positive end expiratory and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Respir Crit care med 1994;149(5): 1069-76.
36. Drinovec I. Kronična obstruktivna pljučna bolezen, dihalna stiska. In: Šola intenzivne medicine. Ljubljana 2001.
- 36a. Kacmarek RM. Obstructive lung disease. In: Higgins TL et al. Cardiopulmonary critical care. BIOS Scientific Publishers Limited, 2002: 271 - 286.
37. Vestbo J. Clinical assessment, staging, and epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Proc Am Thorac Soc. 2006; 3: 252-6.
38. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 1987; 106: 196-204.
39. National Institute for Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Clinical guideline 12 2004. Available at: www.nice.org.uk/CGO12NICEguideline.

40. Bellamy D, Bouchard J, Henrichsen S, Johanson G, Langhammer A, Reid J et al. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines Management of Chronic Obstructive Pulmonary disease (COPD). *Prim Care Resp J* 2006; 15: 48-57.
41. Wood-Baker R, McGlone S, Venn A, Walters EH. Written action plans in chronic obstructive pulmonary disease increase appropriate treatment for acute exacerbations. *Respirology* 2006; 11: 619-26.
42. McGeoch GR, Willsman KJ, Dowson CA, Town GI, Frampton CM, McCartin FJ, Cook JM, Epton MJ. Selfmanagement plans in the primary care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2006; 11: 611-8.
43. Belman MJ. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:967-75.
44. GOLD 2006.
45. Hurst JR, Wedzicha A. COPD: the clinical management of an acute exacerbation. *Postgrad Med J* 2004;80:497-505.
46. Turner MO. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1997;157:1736-44.
47. McCrory DC. Anticholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbation of COPD. The Cochrane Library 2007.
48. Hall CS. Beta agonists. In: Laurent GF, Shapiro SD, editors. *Encyclopedia of respiratory medicine*, vol 1. Oxford, San Diego: Elsevier; 2006. pp 288-292.
49. Joos GF. Are beta 2 agonists safe in patients with acute exacerbations of COPD? *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:322-323.
50. Kerstjens H.A.M. et al. Effects of short acting bronchodilators added to maintenance tiotropium therapy. *Chest* 2007;132:1439-1499.
51. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354(9177):456-60.
52. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:1941-7.
53. Nseir S, Di Pompeo C, Cavestri B, Jozefowicz E, Nyunga M, Soubrier S, Roussel-Delvare M, Caulnier F, Mathieu D, Durocher A. Multiple-drug resistant bacteria in patients with severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, risk factors, and outcome. *Crit Care Med* 2006; 34: 2959-66.
54. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1638 - 45.
55. MUŠIČ, Ema. Obravnavna infekta med vzroki AEKOPB. V: KAJBA, Stanislav (ur.). *Rehabilitacija pri pljučnem bolniku : simpozij : simpozij : simpozij : zbornik predavanj : spomladanski sestanek, Hotel Maestoso, Lipica, 11. in 12. maj 2007. Celje: Združenje pneumologov Slovenije, 2007, str. 21-26. [COBISS.SI-ID 22695641]*
56. Torres Marti A, Jimenez Quintano JA, Martinez Ortiz de Zaraza M, Rodriguez Pascual C, Prieto J, Zalacain R. Tratamiento antimicrobiano de la EPOC en el anciano. *Rev Esp Quimioterap* 2006; 19: 167-183.
57. Seme K, Štrumbelj I, Ribič H, et al. Občutljivost povzročiteljev okužb dihal za antibiotike v Sloveniji. V Beović B, Strle F, Čizman M. *Infektološki simpozij 2006. Sekcija za kemoterapijo SZD, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Klinični centre Ljubljana, Katedra za infekcijske bolezni z epidemiologijo Medicinske fakultete v Ljubljani. Ljubljana, 2006: 55-65.*
58. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R for the DAFNE study group. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest* 2002; 121: 1449-55.
59. Ramirez JA, Vargas S, Ritter GW, Brier ME, Wright A, Smith S, Newman D, Burke J, Mushtaq M, Huang A. Early switch from intravenous to oral antibiotics and early hospital discharge. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2449 - 54.
60. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Mueller C, Huber P, Mueller B, Tamm M. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007; 131: 9 - 19.
- 60a. M. Christ-Crain and B. Müller. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J* 2007; 30: 556 - 73.
61. Staykova T, Black P, Chacko E, Ram FSF, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004.
62. Hill NS. Noninvasive ventilation for Chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care* 2004;49(1):72-87.
63. Appendini L et al. Physiologic effect of positive end expiratory and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Crit Care Med* 1994;149(5): 1069-76.
64. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation (State of the art). *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:540-577.
65. Celikel T, Sungur M, Ceyhan B, Karakurt S. Comparison of noninvasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. *Chest* 1998;114:1636-1642.
66. Brochard L, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;333:817-22.
67. BTS guideline: Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 2002;57:192-211.
68. Šifrer F. Neinvazivna mehanična ventilacija pri akutni eksacerbaciji kronične obstruktivne pljučne bolezni. Zbornik predavanj združenja pneumologov Slovenije; maj 2007.
69. Hess DR. The evidence for noninvasive positive pressure ventilation in the care of patients in acute respiratory failure: a systematic review of the literature. *Respir Care* 2004;49(7): 810-829.
70. Šifrer F, Drinovec I. Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. V: Voga G ed. 2nd Central European Congress of Intensive Care Medicine, Portorož, May 27-29, 2004; 12 - 16.
71. Khirani S, Polese G, Appendini L, Rossi A. Mechanical ventilation in chronic obstructive pulmonary disease. In: Tobin MJ. *Principles and practice of mechanical ventilation*. McGraw-Hill 2006; 663 - 678.
72. Christenson B et al. Effect of a large scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: a prospective study. *Lancet* 2001;357:1008-11).
73. Griffiths TL et al. Results at 1 year of multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000;355:362-8).
74. Suissa S. On the correct statistical analysis of exacerbation rates in clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:522).
75. Aaron SD et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of COPD: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:545-55).
76. Salpeter SR et al. Meta-analysis: anticholinergics, but not beta-agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J Gen Intern Med* 2006;21:1011-19
77. Ernst P et al. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:162-66.
78. Anthonisen NR et al. Effects of smoking intervention and the use of inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study *JAMA* 1994;272:1497-505).
79. Agency for Healthcare Research and Quality (<http://www.ahrq.gov/>).
80. Woolersheim H et al. Clinical indicators: development and applications. *Netherland Journal of medicine* 2007;65: 15-8.