

Fenotipovi KOPB-a

COPD Phenotypes

DUBRAVKA PELICARIĆ¹, SANJA POPOVIĆ-GRLE^{1,2}

¹Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za plućne bolesti „Jordanovac“,
Jordanovac 104, 10000 Zagreb,

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

SAŽETAK Na području liječenja kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB-a) postoji već duga povijest kliničkih smjernica, koje omogućuju liječnicima da kod svojih bolesnika integrirana znanja primijene s pomoću najboljih terapijskih algoritama. U novijim istraživanjima rabe se klasterne analize za grupiranje heterogenih osobina u relativno homogene grupe (subjekti iste grupe sličniji su jedni drugima nego subjektima iz drugih grupa). Na taj način osmišljena je klasifikacija bolesnika oboljelih od KOPB-a u tzv. fenotipove. Fenotip se općenito definira kao zbroj vanjskih karakteristika organizma, a odraz je interakcije genotipa i utjecaja vanjskih faktora. Obuhvaća strukturu, funkciju, morfološke, anatomske, fiziološke, biokemijske i biofizičke karakteristike. U ovom članku prikazali smo nekoliko najčešćih fenotipova KOPB-a koji se spominju u najvećem broju studija: 1. fenotip čestih egzacerbacija, 2. fenotip emfizema i hiperinflacije, 3. fenotip brzoga gubitka plućne funkcije, 4. fenotip kroničnog bronhitisa, 5. fenotip sa sistemskim manifestacijama (komorbiditetom), 6. sindrom preklapanja ili fenotip miješanog KOPB-a i astme. Podjela na fenotipove nastala je zbog činjenice da prognoza i terapijski pristup bolesniku s KOPB-om ovise o kliničkom fenotipu. Cilj klasifikacije jest heterogenu populaciju oboljelih od KOPB-a grupirati u fenotipove koji imaju različitu prognozu i definiraju optimalan terapijski pristup.

KLJUČNE RIJEČI: KOPB, fenotipovi, egzacerbacija, hiperinflacija, bronhitis

SUMMARY The treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has a long history of clinical guidelines enabling physicians to apply integrated knowledge through best therapeutic algorithms when treating their patients. The latest studies have used cluster analyses for grouping heterogeneous characteristics into relatively homogenous groups (the subjects in the same group are more similar to each other than to subjects in other groups). This classifies the patients suffering from COPD into the so-called phenotypes. A phenotype is generally defined as a sum of an organism's external characteristics, and it reflects the interaction of genotypes and the impact of external factors. It encompasses structure and function, as well as morphological, anatomic, physiologic, biochemical and biophysical characteristics. This article deals with the most common COPD phenotypes, mentioned in the largest number of studies: 1. frequent exacerbation phenotype, 2. emphysema-hyperinflation phenotype, 3. rapid decline in lung function phenotype, 4. chronic bronchitis phenotype, 5. systemic manifestations (comorbidities) phenotype, and 6. asthma-COPD overlap syndrome. The phenotype classification has occurred as a result of the fact that the prognosis and therapeutic approach to COPD patients are reliant on the clinical phenotype. The aim of the classification is to group the heterogeneous population of COPD patients into phenotypes with different prognoses and to define an optimal therapeutic approach.

KEY WORDS: COPD, phenotypes, exacerbation, hyperinflation, bronchitis

Uvod

Na području kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB-a) postoji već duga povijest kliničkih smjernica koje omogućuju liječnicima da kod svojih bolesnika integrirana znanja primijene s pomoću najboljih terapijskih algoritama. Dosadašnjom klasifikacijom koja se bazirala samo na stupnju nepotpuno reverzibilne opstrukcije (padu FEV₁) ne opisuje se heterogenost populacije oboljelih koji, iako boluju od iste bolesti, imaju vrlo različite osobine. Kako bi se izbjeglo pretjerano pojednostavnjivanje u opisivanju heterogenih bolesnika s KOPB-om, u novijim istraživanjima rabe se klasterne analize za grupiranje heterogenih osobina u relativno homogene grupe (subjekti iste grupe sličniji su jedni drugima nego subjektima iz drugih grupa) (1 – 3).

Na taj način osmišljena je klasifikacija bolesnika oboljelih od KOPB-a u tzv. fenotipove. Fenotip se općenito definira kao zbroj vanjskih karakteristika organizma, a odraz je interakcije genotipa i vanjskih utjecaja. Obuhvaća strukturu, funkciju, morfološke, anatomske, fiziološke, biokemijske i biofizičke karakteristike (4).

Prva identifikacija kliničkog fenotipa KOPB-a prikazana je još 1950. godine kada je Dornhorst opisao razliku između fenotipa *pink puffer* (ružičasti puhaljko) u kojem dominira emfizem i *blue bloater* (modri napuhanko), u kojem je dominantan kronični bronhitis (5).

Kod bolesnika s KOPB-om podjela na fenotipove olakšava procjenu dominantnih patofizioloških zbivanja, prognozu bolesti i terapijski pristup. Posljednjih nekoliko godi-

na izraz „fenotip“ rabi se kako bi se identificirale genske odrednice za razvoj bolesti u njezinim različitim manifestacijama (6). Međunarodna skupina stručnjaka definirala je fenotip KOPB-a kao jednu ili više karakteristika bolesti, prema kojima se oboljeli od KOPB-a međusobno razlikuju, a koje su povezane s važnim kliničkim ishodima: simptomima i egzacerbacijama bolesti, odgovorom na liječenje, brzinom progresije i smrtnim ishodom (7). Dakle, podjelom na fenotipove trebali bi se bolesnici klasificirati u podskupine s prognostičkom vrijednošću koja omogućuje primjenu najbolje terapije kako bi se postigao optimalan klinički rezultat (6). Istodobno, ova klasifikacija olakšava provođenje kliničkih istraživanja heterogene populacije oboljele od KOPB-a.

Kronična opstruktivna plućna bolest pogađa pretežno populaciju starije životne dobi, ali se pojavljuje i kod sve većeg broja mlađih bolesnika. Zbog svojega velikog javnozdravstvenog značenja ona je jedna od najistraživanijih bolesti u posljednjem desetljeću. Prevalencija KOPB-a kreće se između 7 i 19%. Više od 10% svjetske populacije starije od 40 godina boluje od KOPB-a, koji se trenutačno nalazi na 12. mjestu uzroka invaliditeta (8), a procjenjuje se da će se do 2030. godine nalaziti na 7. mjestu zbog velikog broja izgubljenih radnih dana (9). Bolest se nalazi na neslavnome 1. mjestu prema visokom postotku nedijagnosticiranih i neličenih bolesnika (10).

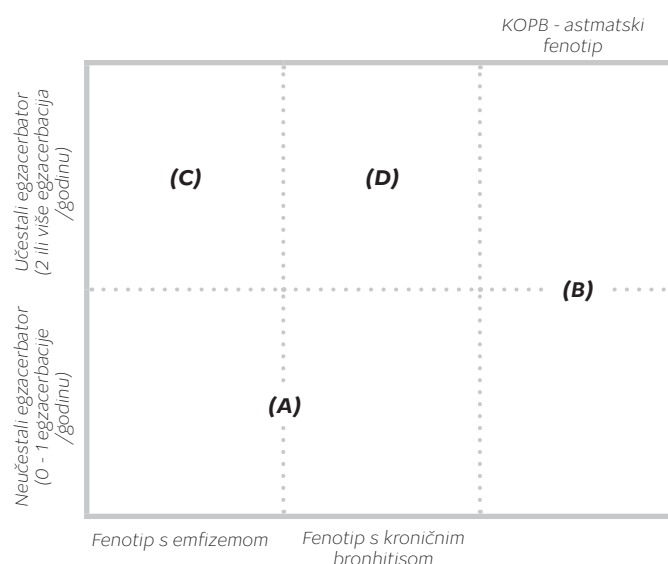
Kako bolest napreduje, zbog jačanja upale (ponajprije neutrofilne), u dišnim putovima nastaju brojne strukturne promjene. U prvom redu dolazi do oštećenja mukocilijarne funkcije, što rezultira opstrukcijom (smanjenjem) protoka zraka kroz dišne putove. Upala u dišnim putovima i plućnom parenhimu nastaje zbog djelovanja raznih iritansa, ponajprije sastojaka duhanskog dima. Međutim, prema rezultatima brojnih epidemioloških studija, 25 – 45% bolesnika s KOPB-om nikada nije pušilo (4). Zastupljenost KOPB-a u nepušača mnogo je veća nego što se u početku vjerovalo (11), a prema novijim rezultatima stvarna prevalencija iznosi 3 – 11% (12). Prema brojnim istraživanjima, među nepušačima prevladavaju žene (13, 14). Istraživanja u prošlom desetljeću rezultirala su velikim brojem studija koje su upozorile na druge moguće faktore rizika, čvrsto povezane s etiopatogenezi KOPB-a. Osim pušenja faktori rizika za KOPB obuhvaćaju izloženost štetnim plinovima i tvarima na radnome mjestu, TBC pluća, česte infekcije dišnog sustava u djetinjstvu i mladosti te pasivnu izloženost duhanskom dimu. KOPB je heterogena bolest, ne samo etiološki i patogenetski već i prema kliničkoj simptomatologiji.

Brojnim studijama dosad su se pokušali sistematizirati različiti fenotipovi KOPB-a. Miravittles i suradnici izložili su najnovije smjernice za liječenje KOPB-a (GesEPOC), nastale na inicijativu Pulmološkog i torakalnog društva Španjolske (15). Njihova podjela na fenotipove razrađena je kao kom-

binacija smjernica GOLD iz 2013. godine i potrebe da se terapija stabilne bolesti temelji na kliničkim fenotipovima. Nakon detaljnije analize Miravittles i suradnici definiraju četiri različita fenotipa prema prognostičkim i terapijskim kriterijima. Predloženi fenotipovi jesu:

- (A) fenotip s rijetkim egzacerbacijama s kroničnim bronhitisom ili emfizemom,
- (B) fenotip preklapanja astme i KOPB-a,
- (C) fenotip s čestim egzacerbacijama i predominacijom emfizema i
- (D) fenotip s čestim egzacerbacijama i predominacijom kroničnog bronhitisa (slika 1.).

SLIKA 1. Klinički fenotipovi kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB).



Preuzeto i prilagođeno iz: Miravittles et al. (15)

Koblizek i sur. prikazali su češke nacionalne smjernice klasifikacije fenotipova KOPB-a koji se baziraju na simptomima i terapijskom pristupu (16):

Stupanj A: rani stadij bolesti koji može liječiti liječnik primarne zdravstvene zaštite.

Stupanj B: zahtijeva posebnu pozornost, jer obuhvaća bolesnike s manje izraženim gubitkom plućne funkcije, ali sa znatnim rizikom od mortaliteta uglavnom zbog popratnih kardiovaskularnih ili malignih bolesti ili zbog težine emfizema, koji nije praćen proporcionalnim padom vrijednosti FEV₁.

Stupanj C: obuhvaća bolesnike s malo simptoma, koji su najviše zastupljeni u općoj populaciji, ali su rijetko pod nadzorom pulmologa.

Stupanj D: obuhvaća bolesnike s najvećim rizikom od respiratornog i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta (tablica 1.).

TABLICA 1. Osnovni fenotipovi KOPB-a

Fenotipovi KOPB-a	Osnovne karakteristike fenotipova KOPB-a
Fenotip s kroničnim bronhitisom	Produktivni kašalj (≥ 3 mjeseca u godini te dvije ili više uzastopnih godina)
Fenotip s emfizemom	Odsutnost produktivnog kašlja tijekom života, a prisutnost kliničkih znakova plućnog emfizema*
Preklapajući KOPB + astmatski sindrom**	<p>Glavni kriteriji:</p> <p>(a) izrazito pozitivan bronhodilatacijski test ($FEV_1 > 15\%$ i > 400 mL),</p> <p>(b) pozitivan bronhoprovokacijski test,</p> <p>(c) FENO (količina izdahnutog dušikova monoksida) $\geq 45 - 50$ ppb i/ili \uparrow eozinofili (sputum) $\geq 3\%$,</p> <p>(d) povijest astme</p> <p>Sporedni kriteriji:</p> <p>(a) blago pozitivan bronhodilatacijski test ($FEV_1 > 12\%$ i > 200 mL),</p> <p>(b) \uparrow ukupni IgE, (c) povijest atopije</p> <p>– i konačna dijagnoza KOPB-a</p>
Preklapajući KOPB + bronhiektazije	<p>Izraženo, gotovo svakodnevno iskašljavanje gnojnog sputuma, mlađa dob, bez izloženosti ili niže razine izloženosti pušenju, povijest produljenih/ponavljanih infekcija dišnog sustava, hemoptiza, potvrda bronhiektazije HRCT-om</p> <p>– i konačna dijagnoza KOPB-a</p>
Fenotip učestalog egzacerbatora	Učestale egzacerbacije (≥ 2 / godinu) liječene β_2 -agonistima i/ili kortikosteroidima
Fenotip respiratorne kaheksije***	BMI < 21 kg/m ² – bez drugog uzroka (FFMI < 16 kg/m ² kod muškaraca ili < 15 kg/m ² kod žena)

FHRCT – FHRCT – CT visoke rezolucije

BMI – indeks tjelesne mase

FFMI – indeks bezmasne mase

Prilagođeno prema ref. 16.

U brojnim drugim studijama definirano je mnogo različitih fenotipova, a mi smo prikazali nekoliko najčešćih, koji se spominju u najvećem broju studija (6):

1. fenotip čestih egzacerbacija
2. fenotip emfizema i hiperinflacije
3. fenotip brzoga gubitka plućne funkcije
4. fenotip kroničnog bronhitisa
5. fenotip sa sistemskim manifestacijama (komorbiditetom)
6. sindrom preklapanja ili miješani fenotip KOPB-a i astme.

Valja naglasiti da se među navedenim fenotipovima tri fenotipa posebno ističu prema različitosti prognoze i optimalnom terapijskom pristupu: fenotip čestih egzacerbacija, fenotip emfizema i hiperinflacije te miješani fenotip KOPB-a i astme.

1. Fenotip čestih egzacerbacija

Klinički tijek KOPB-a često je prošaran epizodama kliničke nestabilnosti koje nazivamo egzacerbacijama. Procjenjuje se da oboljeli od KOPB-a imaju prosječno između 1 i 4 egzacerbacije na godinu, ali neki bolesnici uopće nemaju pogoršanja, dok ih drugi doživljavaju više puta. Ta činjenica, kao i ona da smo suočeni s bolesnicima s visokim rizikom od mortaliteta, razlozi su za određivanje fenotipa „čestog egzacerbatora“. Čestim egzacerbatorima smatraju se bolesnici s KOPB-om koji imaju 2 ili više egzacerbacija na godinu. Egzacerbacijom se smatra događaj najmanje 4 tjedna nakon završetka liječenja prethodne egzacerbacije ili 6 tjedana nakon početka pogoršanja ako bolesnik nije liječen. Postoji više faktora rizika od čestih egzacerbacija. Teška opstrukcija nedvojbeno je jedan od najpoznatijih uzroka. Međutim, odnos između FEV_1 kao parametra težine opstruktivnih smetnja ventilacije i broja egzacerbacija nije nužno linearan, jer gotovo 40% teških ili vrlo teških bolesnika nema česte egzacerbacije, dok više od 20% umjerenog teških bolesnika ima česte egzacerbacije (24 – 26). Dakle, bolesnici mlađe životne dobi, kao i oni s blagim stupnjem KOPB-a, mogu imati česte i teške egzacerbacije (27). To upućuje na postojanje i drugih čimbenika rizika: starija dob, teški stupanj bolesti, jači stupanj dispneje, nizak PaO_2 , prisutnost lokalne i sistemske upale, bakterijska kolonizacija u dišnim putovima, hipersekretorni sindrom, komorbiditet (ekstrapulmonalne manifestacije) kardiovaskularne bolesti, anksioznost – depresija, gubitak mišićne mase i GERB) te prisutnost kroničnog kašlja i iskašljavanja (6). Smatra se da su akutne egzacerbacije (AE) u 80% slučajeva uzrokovane infektivnim agensom te da se u 60% tih slučajeva radi o bakterijskoj infekciji (27). U tom kontekstu najuvjerljivija hipoteza upućuje na to da intenzivnija upala, a možda i postojanje neke temeljne strukturne promjene povezane s njom (npr. bronhiektazije) stvara povoljno okruženje za razvoj novih pogoršanja bolesti (28). Infektivne egzacerbacije potencijalno dovode do dodatnog oštećenja dišnih putova, utirući time put novim egzacerbacijama. Utvrđeno je da je najbolji pojedinačni prediktor (navješćivač) egzacerbacija upravo anamnestički podatak o prijašnjim egzacerbacijama. Na taj je način definiran klinički relevantan fenotip bolesnika s KOPB-om i čestim egzacerbacijama (28). Stoga možemo reći da je upalno-infektivni krug osnovni etiopatogenetski mehanizam na kojem se temelje česte egzacerbacije. Procjenjuje se da je donji dio respiratornog sustava koloniziran bakterijama kod otprilike trećine oboljelih od KOPB-a. U liječenju teških egzacerbacija, koje su redovito bakterijske, rabe se različiti terapijski pristupi, među kojima su centralna primjena i racionalni

odabir antibiotika na ciljnome mjestu djelovanja (17). Ciljevi primjene antibiotika u liječenju AE jesu eradicacija uzročnog patogena i dekontaminacija traheobronhalnog stabla, katkad i uz protrahirano liječenje, primjerice makrolidima. Sličan je primjer smanjenja učestalosti egzacerbacija uz primjenu inhalacijskog tobramicina u bolesnika s teškim KOPB-om i trajnom kolonizacijom *Pseudomonasom*. Uspješno antibiotsko liječenje produžuje period do nove AE te smanjuje vjerojatnost komplikacija (pneumonije, bronhiektazije) (6). Manji broj mikroorganizama znači i nižu razinu upalne reakcije u dišnim putovima, ublažavanje simptoma i sporiju progresiju bolesti (29, 30). Antimikrobno liječenje, kako bi se iskorijenile kolonije mikroorganizama, kao protuupalna i imunomodulacijska terapija učinkovito smanjuje broj egzacerbacija. Bolesnici s ovim karakteristikama liječe se bronhodilatatorima, kombinacijom inhalacijskih kortikosteroida i dugodjelujućih beta₂-agonista, kao i roflumilastom, radi redukcije broja egzacerbacija, smanjenja broja bolničkih dana, poboljšanja kvalitete života i smanjivanja mortaliteta.

2. Emfizem – fenotip hiperinflacije

U posljednjih nekoliko godina rezultati mnogih studija pokazali su da su dispneja, nepodnošenje napora i hiperinflacija, neovisno o parametrima plućne funkcije, bolji prediktori mortaliteta bolesnika s KOPB-om od samog FEV₁ (31 – 33). To opravdava definiranje i utvrđivanje fenotipa emfizema i hiperinflacije kao skupine bolesnika s većim rizikom od mortaliteta, što predviđa i određene razlike u načinu liječenja ove skupine bolesnika.

Emfizem pluća definiran je, u patoanatomskom smislu, kao destrukcija plućnog parenhima distalno od terminalnih bronhiola. Posljedično nastaje gubitak elastične retrakcije malih dišnih putova te zbog toga razvoj opstrukcije protoka zraka, zadržavanje zraka (engl. *air-trapping*) i hiperinflacija plućnog parenhima. Ova je pojava povezana sa smanjenjem respiratornog kapaciteta tih bolesnika (34, 35) te pojavom dispneje i intolerancije napora, kao dominantnih simptoma. Opstrukcija je manje izražena, a težina emfizema nije u korelaciji s težinom opstrukcije (36, 37). Brojne su studije pokazale recipročnu vezu između indeksa tjelesne mase (BMI) i proširenosti emfizema, opisanog HRCT-om (engl. *high-resolution computed tomography*) (38). Ovo je važno, jer se gubitak mišićne mase javlja u 35% bolesnika s teškim KOPB-om (39), ali i u 20% bolesnika s umjereno teškom opstrukcijom protoka zraka (40) te je povezan s povećanim mortalitetom (41, 42). Fenotip emfizema definira bolesnike s KOPB-om kojima su dispneja i intolerancija napora dominantni simptomi, uz vidljive znakove hiperinflacije. Prisutnost emfizema nije povezana s većim rizikom od egzacerbacija. Kliničko značenje identifikacije fenotipa emfizem–hiperinflacija temelji se na činjenici da su stupanj dispneje (35, 36, 43), intolerancija na

pora (37, 38) i hiperinflacija (38) prediktori smrtnosti, neovisni o težini opstrukcije.

Ovaj klinički oblik KOPB-a karakteriziraju postojanje emfizema na HRCT-u, kao i niže vrijednosti difuzije za CO. Difuzijski kapacitet za CO dijagnostička je pretraga koja najbolje upućuje na prisutnost emfizema i dobro korelira s težinom bolesti (39). HRCT-om se otkrivaju destruktivne promjene plućnog parenhima pa je to jedna od najčešćih dijagnostičkih metoda, kojom se, prema najnovijim istraživanjima, kvantificiraju težina i proširenost plućnog emfizema. HRCT je osjetljiva i specifična metoda, koja služi i za praćenje progresije bolesti u tih bolesnika (40). Osnovna su im terapija kratkodjelujući i dugodjelujući bronhodilatatori. Temelji se na reverzibilnosti hiperinflacije. Primjena bronhodilatatora stoga dovodi do povećanja forsiranoga vitalnog i inspiratornog kapaciteta.

3. Fenotip sa sistemskom upalom

KOPB je bolest čiji je osnovni patofiziološki supstrat upala dišnih putova i plućnog parenhima. Postoje različite teorije prema kojima se lokalni upalni proces prelijeva (engl. *spillover*) u sistemsku cirkulaciju uzrokujući generaliziranu upalu (41, 42, 44, 45). Prema drugim istraživanjima, pretpostavlja se postojanje genskih i konstitucijskih faktora koji uzrokuju i lokalnu i sistemsku upalu u pojedinaca s KOPB-om (46). Nadalje, iako vjerujemo da je KOPB odgovoran za sistemsku upalu, postoji i mogućnost obrnutog procesa, tako da teorija prema kojoj sistemski upala uzrokuje oštećenje dišnih putova ne može biti potpuno odbačena (54). Bez obzira na mehanizam, prisutnost sistemske upale u KOPB-u povezana je s različitim komplikacijama, uključujući gubitak težine (31, 32, 44), kaheksiju (47), osteoporozu i kardiovaskularne bolesti (48, 49). Gan i suradnici u svojoj su studiji (50) istraživali odnos KOPB-a i sistemske upale radi ispitivanja povezanosti između stabilnog KOPB-a i vrijednosti serumskih biomarkera upale. Rezultati su pokazali da ispitanici s KOPB-om imaju više razine CRP-a, fibrinogena, leukocita i TNF-alfa od kontrolne skupine. Navedeni markeri u istraživanjima povezuju se s češćom pojavom infarkta miokarda i cerebrovaskularnog incidenta (CVI), koji su vodeći uzroci smrti bolesnika s KOPB-om. Dahl i suradnici u svojoj su studiji utvrdili da osobe s povišenim markerima sistemske upale pokazuju znatno brži gubitak plućne funkcije i imaju povećan rizik od pogoršanja bolesti, a u budućnosti i povećan broj posljedičnih hospitalizacija (51). Prema rezultatima Augustija i sur., 30% bolesnika s KOPB-om nema znakova sistemske upale, a trećina ispitanika nema povišene biomarkere ni u razdoblju praćenja od 1 do 3 godine (52). Smatra se da 16% bolesnika ima perzistentnu sistemsku upalu (52) te čine zaseban fenotip KOPB-a sa sistemskom upalom. Bolesnici s tom upalom imaju viši indeks tjelesne mase (BMI), lošiju razinu kvalitete življenja (HRQOL), slabiju toleranciju napora (niže vrijednosti skale dispneje mMRC i BODE indeksa), viši mortalitet bez obzira na uzrok (13% vs. 2%, $p < 0,001$), kao i

češće egzacerbacije (1,5 vs. 0,9 (1,1), $p < 0,001$) (52).

Posebno je složen odnos između KOPB-a, upalnog procesa i kardiovaskularnih bolesti, što proizlazi iz ovih činjenica:

1. više od polovice bolesnika s KOPB-om umire od kardiovaskularnih bolesti (53 – 65);
2. bolesnici s KOPB-om i bolesnici s kardiovaskularnim bolestima imaju iste faktore rizika;
3. opstruktivne smetnje ventilacije udvostručuju kardiovaskularni mortalitet, neovisno o pušenju (56, 57);
4. tijekom razdoblja pogoršanja KOPB-a razina fibrinogena u plazmi i serumska razina IL-6 znatno se povećavaju, što dodatno povećava kardiovaskularni morbiditet i mortalitet (58).

Brojna istraživanja upućuju na povezanost sistemske upale (59 – 61) sa sistemskim posljedicama u cijelom organizmu (50). Te se posljedice pojavljuju kao komorbiditeti bolesnika s KOPB-om: kardiovaskularne bolesti, hipertenzija, pretilost, šećerna bolest tipa 2, depresija, gubitak tjelesne kondicije, pothranjenost, atrofija i disfunkcija skeletnih mišića, osteoporoza, anemija i disfunkcija koštane srži (50). Treba naglasiti da se navedene kliničke karakteristike ne smatraju dijelom fenotipa KOPB-a sa sistemskom upalom, već s njime patofiziološki povezanim i klinički važnim komorbiditetima. U posljednjem desetljeću odnos komorbiditeta i sistemske upale u KOPB-u intenzivno se istražuje. Posljedica ovog koncepta jest da se ne preporučuje liječenje samo jedne kronične bolesti zasebno, već istodobno liječenje svih kroničnih stanja, jer je to jedina mogućnost postizanja pravoga terapijskog efekta, poboljšanja kvalitete života i smanjenja rizika od mortaliteta.

4. Fenotip kroničnog bronhitisa

Kronični bronhitis smatra se, uz emfizem, jednim od dva najvažnija fenotipa u KOPB-u. Osnovni kriterij kroničnog bronhitisa jest da bolesnik kašlje većinu dana tijekom 3 mjeseca u dvije uzastopne godine, uz iskašljavanje bjelkastog sekreta. Najvažniji rizični čimbenik za kronični bronhitis jest pušenje. Smatra se da će se od pet pušača u dva razviti kronični bronhitis, a u polovice bolesnika s kroničnim bronhitisom razvit će se KOPB. Zanimljivo je da tek oko 40% od ukupnog broja bolesnika s KOPB-om ima kriterije za kronični bronhitis iako se kašalj smatra tipičnim simptomom KOPB-a. Bronhalna sekrecija povezana je s jačom upalom u dišnim putovima i većim rizikom od infekcija, što je vjerojatno uzrok češćih egzacerbacija. To bi se moglo reći i za bronhiektazije, kod kojih su osnovni simptomi kašalj, iskašljavanje i česte upale. Uzrok upale može biti prisutnost potencijalno patogenih mikroorganizama u dišnim putovima, tzv. „kolonizacija“. Foreman i sur. (62) utvrdili su da je rizik od egzacerbacije bio veći u pacijenta s kroničnim iskašljavanjem, a Miravitlles (63) zamijetio je znatnu vezu hipersekrecije s pojavom dviju ili više egzacerbacija u prethodnoj godini. Povezanost između čestih egzacer-

bacija i kronične bronhalne hipersekrecije bila je neovisna o drugim poznatim čimbenicima rizika od egzacerbacija, kao što su FEV₁, dob, kardiovaskularni morbiditet ili aktivno pušenje, što je potvrdilo da su kronični kašalj i iskašljavanje važan prediktivni marker potencijalnog pogoršanja KOPB-a. Stoga valja naglasiti da fenotip kroničnog bronhitisa kod individualnog bolesnika može biti paralelno prisutan s nekim drugim fenotipom, poput fenotipa čestih egzacerbacija ili sindroma preklapanja astme i KOPB-a.

S kliničkoga gledišta bolesnike s KOPB-om i kroničnim bronhitisom potrebno je posebno identificirati, osobito ako imaju češće egzacerbacije i znatno sniženu plućnu funkciju (FEV₁ < 50%), jer su ti bolesnici idealni kandidati za terapiju selektivnim inhibitorima fosfodiesteraze 4, uz uobičajene bronhodilatatore dugog djelovanja, bilo iz skupine dugodjelujućih antagonista muskarinskih receptora (LAMA – od engl. *long-acting muscarinic antagonist*) ili dugodjelujućih β₂-agonista (LABA – od engl. *long-acting beta agonist*) te bez obzira na to uzimaju li i inhalacijske kortikosteroide ili ne.

5. Fenotip brzoga gubitka plućne funkcije

Postoje različita razmišljanja o ovom fenotipu KOPB-a. Neki autori smatraju da on nema kliničke važnosti (6), dok ga drugi autori ističu kao poseban fenotip KOPB-a (55, 64). Kod bolesnika s ovim fenotipom pad je plućne funkcije, izražen kao pad vrijednosti parametara plućne funkcije, osobito FEV₁, brži od prosječnoga. I u zdravih ljudi sa starenjem dolazi do smanjenja plućne funkcije, do pada FEV₁, ali je on postupan i spor pa nije praćen znatnim simptomima. U KOPB-u je gubitak plućne funkcije jedna od osnovnih karakteristika. Poznata je Fletcherova krivulja koja pokazuje gubitak plućne funkcije, iskazane padom FEV₁, koja linearno počinje padati nakon 30. godine života (66). U prosječnog nepušača FEV₁ pada oko 30 mL na godinu, a u pušača oko 60 mL na godinu. Da bi se identificirao fenotip brzoga gubitka plućne funkcije, potrebno je praćenje tijekom najmanje 2 godine. Dakle, iako je godišnji pad FEV₁ jedan od najčešće mjenjenih parametara u KOPB-u, do sada je bilo malo poznato da postoje znatne razlike među bolesnicima ako pratimo tu varijablu. U svojem istraživanju Nishimura i sur. pratili su parametre plućne funkcije 279 bolesnika tijekom 5 godina (67). Cilj je bio ispitati varijabilnost gubitka plućne funkcije u ispitanika koji boluju od iste bolesti. Prema brzini gubitka plućne funkcije autori su bolesnike podijelili u tri grupe:

- a) bolesnici s brzim gubitkom plućne funkcije (engl. *rapid decliners*),
- b) bolesnici sa sporim padom plućne funkcije (engl. *slow decliners*) i
- c) bolesnici u kojih se plućna funkcija gotovo uopće nije mijenjala (engl. *sustainers*).

Pad FEV₁ bio je povezan sa stupnjem emfizema te se izrazito razlikovao među grupama (63 mL/godinu u grupi s brzim gubitkom plućne funkcije, 31 mL/godinu u grupi sa sporim gubitkom plućne funkcije i 2 mL/godinu u grupi u kojoj je plućna funkcija bila stabilna) (67). Dotadašnji fenotip s brzim padom plućne funkcije u bolesnika kod kojih je godišnji gubitak FEV₁ viši od 60 mL Manino i sur. (68) u svojem su radu definirali kao gubitak od oko 110 mL, što iznosi 5,4% bazične vrijednosti FEV₁. Analiza je pokazala da je BMI bio značajno niži u bolesnika tog fenotipa, a imali su i znatno više emfizematskih promjena na HRCT-u. U skladu s time godišnji pad difuzijskog kapaciteta pluća za ugljični monoksid (CO) i transfer koeficijenta (KCO), izraženi u postotku promjene od vrijednosti početnog mjerenja, bili su značajno veći u ispitanika skupine a) u usporedbi s druge dvije skupine bolesnika (b i c) s KOPB-om (p < 0,05). Kod tih bolesnika nađen je i veći broj neutrofila u perifernoj krvi. Rezultati istraživanja pokazali su da su kod ovih bolesnika češće prisutni hiperreaktivost dišnih putova i pozitivan metakolininski test (67). Iako definicija tog fenotipa nije potpuno razjašnjena, smatra se da česte respiratorne infekcije mogu biti temeljni uzrok, ali nije dokazano je li to povezano s bakterijskom kolonizacijom ili s hipersekrecijom u dišnim putovima (69, 70). Brži pad FEV₁ pokazao se značajnim faktorom rizika od težeg stupnja bolesti, češćih hospitalizacija i više stope mortaliteta (71). Kako se radi o bolesnicima s težim oblikom bolesti, kod njih se najčešće provodi kombinirana terapija s LAMA, LABA i ICS (od engl. *inhalational corticosteroids*).

U smjernicama iz 2014. g. GOLD (72) i GINA (73) zajednički su kao zaseban fenotip istaknuli bolesti s kroničnom opstrukcijom:

6. Sindrom preklapanja KOPB-ASTMA

(ACOS – od engl. *Asthma-COPD Overlap Syndrome*)

Izdane su zajedničke smjernice, koje donose definiciju, dijagnostiku i terapijski pristup (74). Kada u bolesnika nalazimo karakteristike više od jedne opstruktivne bolesti dišnog sustava, govorimo o sindromu preklapanja. Prema studiji Soriana i suradnika iz 2003. (17), 19% bolesnika ima više od jedne bolesti, najčešće dijeleći obilježja koja se pripisuju KOPB-u i astmi. U kliničkim ispitivanjima bolesnika s astmom postoji tendencija isključivanja pušača, dok se u studijama bolesnika s KOPB-om obično isključuju pojedinci s anamnezom astme, pa i oni s reverzibilnim testom bronhodilatacije. Prema definiciji, ACOS je karakteriziran trajnom opstrukcijom, uz prisutnost kliničkih karakteristika svojstvenih astmi (npr. alergijskog rinitisa, povišenog ukupnog IgE, bronhalne hiperreaktivnosti), ali i značajki svojstvenih KOPB-u. Bolesnici s fenotipom KOPB-a i astme imaju česte egzacerbacije (77), lošiju kvalitetu života, brži gubitak plućne funkcije i visok stupanj mortaliteta (75, 77). Miješani fenotip u KOPB-u definiran je postojanjem kronič-

ne bolesti dišnih putova s nekim od ovih karakteristika: pozitivna anamneza rekurentnih epizoda kašlja ili postojanje kroničnog kašlja, iskašljavanja, zaduhe, *wheezinga* ili čestih respiratornih infekcija donjih dišnih putova. Radi se o pušačima s prethodnom dijagnozom astme ili KOPB-a. Radiološke značajke uključuju hiperinflaciju i zadebljanje dišnih putova. Opstrukcija protoka zraka djelomično je reverzibilna, ali varijabilna i povremeno ima karakteristike povećane reverzibilnosti (18). Vrijednosti plućne funkcije mogu biti normalne između pogoršanja bolesti. Iskustvena potpora ovom fenotipu proizlazi iz činjenice da u spektru bolesnika oboljelih od KOPB-a nalazimo pojedince s astmom koji puše, astmatičare koji imaju opstrukciju protoka zraka koja nije potpuno reverzibilna i nepušače u kojih se razvija KOPB. Pušači s astmom poprimaju karakteristike KOPB-a, dakle, lošiji odgovor na inhalacijske kortikosteroide te često pretežno neutrofilnu, a ne eozinofilnu upalu u dišnim putovima (19, 20). Epidemiološke studije upućuju na to da su u mladih astmatičara u kojih se razvija KOPB znatno češće incidencija alergijskog rinitisa, prisutnost nespecifične bronhalne hiperreaktivnosti, pojava *wheezinga* (piškanja) i povišene koncentracije ukupnog imunoglobulina E (IgE) u krvi (21), što su sve karakteristike ACOS-a. Postoje brojne studije koje procjenjuju prevalenciju mješovitog fenotipa među oboljelima od KOPB-a. Koristan je parametar bronhodilatacijski test, koji je pozitivan u 31,5% pacijenata s KOPB-om (77). Na temelju tih rezultata možemo zaključiti da bi između 20 – 40% bolesnika s KOPB-om moglo imati mješoviti fenotip (76). Kliničko opravdanje za taj fenotip leži u dokazanoj osjetljivosti na protuupalno djelovanje ICS-a. Osnova koja objašnjava bolji odgovor na kortikosteroide u tih bolesnika leži u etiopatogenezi bolesti. Bolesnici s reverzibilnom opstrukcijom, pa i oni sa samo djelomičnom reverzibilnosti (porast FEV₁ > 200 mL, ali < 12%), imaju izraženiju eozinofilnu upalu u dišnim putovima u usporedbi s onima koji imaju ireverzibilnu opstrukciju, u kojih prevladava neutrofilna upala (23). Povećan sadržaj eozinofila u sputumu te dušikova monoksida u izdahnutom zraku neki su od prediktora dobrog odgovora na terapiju ICS-om. Prema sadašnjim smjernicama, kada postoji sumnja da se radi o sindromu preklapanja, preporučuje se ponajprije slijediti protokol liječenja astme.

Lijekovi prvog izbora su inhalacijski kortikosteroidi (ICS), kojima ćemo spriječiti pogoršanje bolesti, kao i stanja opasna za život bolesnika. Sljedeći lijek izbora su dugodjelujući beta₂-agonisti (LABA). Ako dijagnostička procjena sugerira postojanje ACOS-a, terapija će uključivati ICS (u niskim ili umjerenim dozama, ovisno o težini simptoma), ali i dugodjelujuće beta₂-agoniste (74). Bolesnici s predominacijom simptoma astme ne bi trebali biti liječeni monoterapijom ICS-om, kao što se ni bolesnicima s predominacijom značajki KOPB-a ne preporučuje liječenje LABA-om u monoterapiji (74).

ZAKLJUČAK

KOPB je heterogena bolest, ali tijekom niza godina nisu uzete u obzir heterogenost bolesnika i njihove posebnosti. Glavni razlog za to su bile ograničene mogućnosti liječenja te nepostojanje dokaza da se terapijska učinkovitost znatno razlikuje kod različitih vrsta bolesnika s KOPB-om. Daljnji razvoj terapijskih, farmakoloških i nefarmakoloških mogućnosti doveo je do spoznaje da klinički odgovor na terapiju može biti različit, ovisno o specifičnim osobinama pojedinih bolesnika. Klasifikacija koja se bazira samo na stupnju opstrukcije ne

objašnjava fenotipsku heterogenost bolesnika, a zbog međusobnog preklapanja rezultira teškoćama u diferencijaciji i vodi u dijagnostičku, terapijsku i prognostičku nesigurnost (78). Uvođenje pojma fenotipa u KOPB rezultiralo je definiranjem različitih skupina bolesnika s različitim terapijskim pristupom i prognostičkim predviđanjima. Prepoznavanje osobitosti različitih fenotipova KOPB-a omogućit će nam personalizirani pristup, u kojem su osobine bolesnika, zajedno s težinom bolesti, ključ za odabir najboljega terapijskog pristupa. Zbog toga je potrebno da se i kod nas donesu nacionalne smjernice, koje bi sadržavale najnovije spoznaje o prognostičkim i terapijskim različitostima ovih bolesnika.

LITERATURA

- Burgel P-R, Paillasseur J-L, Caillaud D i sur. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses. *Eur Respir J* 2010;36:531–9.
- Everitt R. *An R and S-Plus Companion to Multivariate Analysis*. London, Springer-Verlag, 2005.
- Khattree R, Naik DN. *Multivariate Data Reduction and Discrimination with SAS software*. Cary, SAS Institute, 2000.
- Rice JP, Saccone NL, Rasmussen E. Definition of the phenotype. *Adv Genet* 2001;42:69–76.
- Dornhorst AC. Respiratory insufficiency. *Lancet* 1955;268:1185–7.
- Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Clinical Phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol* 2012;48:86–98.
- Han MK, Agustí A, Calverley PM i sur. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:598–604.
- WHO Burden of COPD 2013, Geneva: World Health organization. Dostupno na: www.who.int/entity/respiratory/copd/burden/en/. Datum pristupa: 3. 4. 2016.
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2020 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442.
- van den Boom G, van Schayck CP, van Möllen MP i sur. Active detection of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in general population. Results and economic consequences of the DIMCA program. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1730–8.
- Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *The Lancet* 2009;374:733–43.
- Schirnhöfer L, Lamprecht BC, Vollmer WM i sur. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest* 2007;131:29–36.
- Behrend CE. Mild and moderate to severe COPD in non-smokers: Distinct demographic profiles. *Chest* 2005;128:1239–44.
- Whittmore AS, Perlin SA, DiCiccio Y. Chronic obstructive pulmonary disease in lifelong nonsmokers: results from NHANES. *Am J Public Health* 1995;85:702–6.
- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M i sur. A new approach to grading and treating COPD based on clinical phenotypes: summary of the Spanish COPD guidelines (GesEPOC). *Prim Care Respir J* 2013;22:117–21.
- Koblizek V, Chlumsky J, Zindr V i sur. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Physiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2013;157:189–201.
- Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, Visick G, Mannino D, Pride NB. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest* 2003;124:474–81.
- Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009;64:728–35.
- Chalmers GW, MacLeod KJ, Thomson L, Little SA, McSharry C, Thompson NC. Smoking and airway inflammation in patients with mild asthma. *Chest* 2001;120:1917–22.
- Boulet LP, Lemièrre C, Archambault F, Carrier G, Descary MC, Deschesnes F. Smoking and asthma: clinical and radiological features, lung function and airway inflammation. *Chest* 2006;129:661–8.
- Leigh R, Pizzichini MM, Morris MM, Maltais F, Hargreave FE, Pizzichini E. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. *Eur Respir J* 2006;27:964–71.
- Miravittles M, Soriano JB, García-Río F i sur. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009;64:863–8.
- Siva R, Green RH, Brightling CE i sur. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2007;29:906–13.

24. Soler-Cataluña JJ, Rodríguez-Roisin R. Frequent chronic obstructive pulmonary disease exacerbators: how much real, how much fictitious? *COPD* 2010;7:276–84.
25. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA i sur. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1418–22.
26. Dewan NA, Rafique S, Kanwar B i sur. Acute exacerbation of COPD: factors associated with poor outcome. *Chest* 2000;117:662–71.
27. Tudorić N, Ljubičić Đ, Matković Z. Liofilizirani bakterijski lizat OM 85-BV u liječenju bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću. *Infektološki glasnik* 2011;31:65–9.
28. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:2355–65.
29. 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.
30. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R i sur. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007;131:9–19.
31. Martínez FJ, Foster G, Curtis JL i sur. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1326–34.
32. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. On behalf of the Kansai COPD Registry and Research Group in Japan. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002;121:1434–40.
33. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:544–9.
34. Díaz O, Villafranca C, Ghezzi H i sur. Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without expiratory flow limitations at rest. *Eur Respir J* 2000;16:269–75.
35. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:770–7.
36. Gelb AF, Schein M, Kuei J i sur. Limited contribution of emphysema in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1157–61.
37. Hogg JC, Wright JL, Wiggs BR, Coxson HO, Opazo Saez A, Paré PD. Lung structure and function in cigarette smokers. *Thorax* 1994;49:473–8.
38. Mair G, Maclay J, Miller JJ i sur. Airway dimensions in COPD: relationship with clinical variables. *Respir Med* 2010;104:1683–90.
39. Bourbeau J, Ford G, Zackon H, Pinsky N, Lee J, Ruberto G. Impact on patients health status following early identification of a COPD exacerbation. *Eur Respir J* 2007;30:907–13.
40. Doll H, Miravittles M. Health-related QOL in acute exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease: a review of the literature. *Pharmacoeconomics* 2005;23:345–63.
41. Soler JJ, Sánchez L, Román P, Martínez MA, Perpiña M. Risk factors of emergency care and admissions in COPD patients with high consumption of health resources. *Respir Med* 2004;98:318–29.
42. Soler JJ, Sánchez L, Latorre M, Alamar J, Román P, Perpiña M. The impact of COPD on hospital resources: the specific burden of COPD patients with high rates of hospitalization. *Arch Bronconeumol* 2001;37:375–81.
43. Díaz O, Villafranca C, Ghezzi H i sur. Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without expiratory flow limitations at rest. *Eur Respir J* 2000;16:269–75.
44. Patel BD, Coxson HO, Pillai SG i sur. Airway wall thickening and emphysema show independent familial aggregation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:500–5.
45. Ferguson GT. Why does the lung hyperinflate? *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:176–9.
46. Hannink JD, van Helvoort HA, Dekhuijzen PN, Heijdra YF. Dynamic hyperinflation during daily activities: does COPD global initiative for chronic obstructive lung disease stage matter? *Chest* 2010;137:1116–21.
47. O'Donnell DE, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. The role of the lung hyperinflation. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1351–7.
48. Casanova C, Cote C, de Torres JP i sur. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:591–7.
49. Mohamed Hoessein FA, Zanen P, van Ginneken B, van Klaveren RJ, Lammers JW. Association of the transfer coefficient for carbon monoxide with emphysema progression in male smokers. *Eur Respir J* 2011;38:1012–8.
50. Gan WQ, Man SF, Senthilvelan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004;59:574–80.
51. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J, Lange P, Nordestgaard BG. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1008–11.
52. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI i sur. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators PLoS One. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PloS One* 2012;7:e37483. doi: 10.1371/journal.pone.0037483.
53. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000;148:209–14.
54. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA* 2001;286:2107–13.
55. Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK i sur. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost* 2000;84:210–5.
56. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary

- disease. *Circulation* 2003;107:1514–9.
57. Engstrom G, Lind P, Hedblad B i sur. Lung function and cardiovascular risk: relationship with inflammation-sensitive plasma proteins. *Circulation* 2002;106:2555–60.
 58. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–26.
 59. Kotler DP. Cachexia. *Ann Intern Med* 2000;133:622–34.
 60. Johnson PM, Vogt SK, Burney MW, Muglia LJ. COX-2 inhibition attenuates anorexia during systemic inflammation without impairing cytokine production. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:650–6.
 61. Schunemann HJ, Dorn J, Grant BJ, Winkelstein W Jr, Trevisan M. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest* 2000;118:656–64.
 62. Foreman MG, DeMeo DL, Hersh CP, Reilly JJ, Silverman EK. Clinical determinants of exacerbations in severe, early-onset COPD. *Eur Respir J* 2007;30:1124–30.
 63. Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. The EOLO Study Group. *Respiration* 2000;67:495–501.
 64. García-Aymerich J, Farrero E, Felez MA i sur. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003;58:100–5.
 65. Niewoehner DE, Lokhnygina Y, Rice K i sur. Risk indexes for exacerbations and hospitalizations due to COPD. *Chest* 2007;131:20–8.
 66. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977;1:1645–8.
 67. Nishimura M, Makita H, Nagai K i sur. Annual Change in Pulmonary Function and Clinical Phenotype in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:44–52.
 68. Mannino DM, Sonia Buist A, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function? *Thorax* 2007;62:237–241.
 69. Suissa S, Ernst P, Vandemheen KL, Aaron SD. Methodological issues in therapeutic trials of COPD. *Eur Respir J* 2008;31:927–33.
 70. Newton MF, O'Donnell DE, Forkert L. Response of lung volumes to inhaled salbutamol in a large population of patients with severe hyperinflation. *Chest* 2002;121:1042–50.
 71. Friedlander AL, Lynch D, Dyar LA, Bowler RP. Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2007;4:355–84.
 72. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis (obnovljeno 2016.). *Astma&COPD overlap syndrome (APPENDIX A1)* Dostupno na: <http://www.gold-copd.org>. Datum pristupa: 10. 3. 2016.
 73. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Dostupno na: <http://www.ginasthma.org/>. Datum pristupa: 10. 3. 2016.
 74. Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome. Based on the Global Strategy for Asthma Management and Prevention and the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2014. Dostupno na: www.ginasthma.org/local/uploads/files/AsthmaCOPDOverlap.pdf. Datum pristupa: 11. 5. 2015.
 75. Marsh SE, Travers J, Weatherall M i sur. Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax* 2008;63:761–7.
 76. Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A i sur. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *J Asthma* 2011;48:279–85.
 77. Weatherall M, Travers J, Shirtcliffe PM i sur. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. *Eur Respir J* 2009;34:812–8.
 78. Weatherall M, Shirtcliffe P, Travers R, Beasley R. Use of cluster analysis to define COPD Phenotypes. *Eur Respir J* 2010;36:472–4.

**ADRESA ZA DOPIŠIVANJE:**

Dubravka Pelicarić, dr. med.
Klinika za plućne bolesti „Jordanovac“, KBC Zagreb
Jordanovac 104, 10000 Zagreb
e-mail: dpelicar@kbc-zagreb.hr,
dpelicar@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

11. 5. 2015. / May 11, 2015

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

4. 3. 2016. / March 4, 2016

