

Smjernice za liječenje akutne egzacerbacije kronične opstruktivne plućne bolesti u hitnoj medicinskoj službi

Guidelines for the Management of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Emergency Medicine

Dragana Bekić^{1*}, Sanela Unfirer^{1,2}, Damir Mihić^{2,3,4}, Ivan Bjelousov^{2,3}, Lea Gvozdanović^{2,5}, Željka Dragila^{1,2}, Gordana Pavliša^{7,8}, Hrvoje Puretić⁷, Neven Miculinić⁷, Sanda Škrinjarić Cincar^{2,6}

Sažetak. Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) zauzima treće vodeće mjesto među uzrocima smrti s udjelom od oko 6 % svih smrti u svijetu i oko tri milijuna umrlih ljudi godišnje. KOPB karakterizira progresivan tijek i velika heterogenost kliničkih obilježja. Važna karakteristika KOPB-a je sustavni upalni učinak, koji u velikoj mjeri pridonosi učestalosti brojnih pridruženih stanja i bolesti, tzv. komorbiditeta koji kompliciraju tijek i pridonose smrtnosti. Akutne egzacerbacije KOPB-a (AEKOPB) izrazito nepovoljno utječu na tijek i ishod bolesti, kao i rizik smrti. AEKOPB čest su razlog dolaska u hitne službe i objedinjene hitne bolničke prijame. Budući da su bolesnici s učestalim egzacerbacijama osobito rizični, nakon zbrinjavanja u hitnim službama treba im dati jasne preporuke kako bi se buduće egzacerbacije spriječile. Blaže i umjerene egzacerbacije KOPB-a zbrinjavaju se u hitnim službama primjenom bronhodilatatora, kortikosteroida, antibiotika i oksigenoterapijom. U težim egzacerbacijama KOPB-a rana primjena visokoprotočnog kisika preko nosne kanile i neinvazivne mehaničke ventilacije uvelike smanjuje potrebu za primjenom invazivne mehaničke ventilacije i prijansom u Jedinicu intenzivnog liječenja. Cilj ovih smjernica je stvoriti standardizirani pristup zbrinjavanja AEKOPB-a u hitnim službama, kao i standardizirane preporuke u pisanom obliku pri otpustu iz hitnih službi kako bi se liječenje KOPB-a uskladilo i unaprijedilo na svim razinama zdravstvene skrbi.

Ključne riječi: hitna medicina; kronična opstruktivna plućna bolest; smjernice; terapija

Abstract. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the third leading cause of death with a share of about 6% of all deaths in the world and about three million deaths per year. COPD is characterized by a progressive course and great heterogeneity of clinical features. An essential characteristic of COPD is the systemic inflammatory effect, which greatly contributes to the frequency of numerous associated conditions and diseases, the so-called comorbidities that complicate and contribute to the mortality of patients with COPD. Acute exacerbations of COPD (AECOPD) have an extremely unfavorable effect on the course and outcome of the disease, as well as on the risk of death. AECOPD are a frequent reason for visits to the emergency department and hospitalization. Given that patients with frequent exacerbations are particularly at risk, they should be given clear recommendations after treatment in the emergency department to prevent future exacerbations. Mild and moderate AECOPD are treated in the emergency department with the use of bronchodilators, corticosteroids, antibiotics and oxygen therapy. In severe AECOPD, early administration of high-flow oxygen via nasal cannula and noninvasive mechanical ventilation greatly reduces the need for invasive mechanical ventilation and admission to the Intensive Care Unit. The goal of these guidelines is to create a standardized approach to the treatment of COPD in the emergency department as well as standardized written recommendations at discharge from the emergency department in order to harmonize and improve the treatment of COPD at all levels of health care.

¹ Klinički bolnički centar Osijek, Objedinjeni hitni bolnički prijam, Osijek, Hrvatska

² Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera, Medicinski fakultet Osijek, Osijek, Hrvatska

³ Klinički bolnički centar Osijek, Zavod za pulmologiju i intenzivno liječenje internističkih bolesnika, Osijek, Hrvatska

⁴ Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Osijek, Hrvatska

⁵ Opća županijska bolnica Našice, Našice, Hrvatska

⁶ Dom zdravlja Osječko-baranjske županije, Osijek, Hrvatska

⁷ Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Zagreb, Hrvatska

⁸ Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska

***Dopisni autor:**

Dragana Bekić, dr. med.

Klinički bolnički centar Osijek, Objedinjeni hitni bolnički prijam

Ulica Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek, Hrvatska

E-mail: dr.draganabekic@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

Keywords: emergency medicine; guideline; pulmonary disease, chronic obstructive; therapeutics

HFNC danas predstavlja alternativu konvencionalnoj oksigenoterapiji i NIV-u u bolesnika s AEKOPB-om. Veliki protoci, koji se postižu ovom metodom, stvaraju pozitivan tlak na kraju ekspirija (engl. *positive end-expiratory pressure*; PEEP). Protok od 60 L/min postiže PEEP od 5 do 10 cmH₂O, koji može biti koristan kod ovih bolesnika.

UVOD

U izradi smjernica sudjelovali su specijalisti i specijalizanti hitne medicine, pulmologije i internističke intenzivne medicine. Kao temeljni dokument korištene su smjernice Globalne inicijative za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest GOLD (engl. *The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) 2024. Smjernice GOLD sadržavaju preporuke za dijagnostiku, prevenciju i liječenje kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB). Dokument se svake godine revidira sukladno novim spoznajama o KOPB-u, a dostupan je na Internetu, pa tako i zadnje izvješće iz 2024¹. Prema izvješću Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) KOPB je treći vodeći uzrok smrti u svijetu. Zbog KOPB-a je u svijetu umrlo 3,23 milijuna osoba u 2019. godini². Procjenjuje se da u Republici Hrvatskoj (RH) od KOPB-a boluje oko 400 000 ljudi (10 % stanovništva), a tijekom posljednjih 10 godina godišnje umire oko 1 600 osoba³. Broj oboljelih od KOPB-a je u porastu diljem svijeta⁴. Rezultati epidemioloških studija pokazuju značajne razlike u prevalenciji KOPB-a u različitim dijelovima Europe⁵. Prevalencija KOPB-a raste među ženama u cijelom svijetu. Stopa prevalencije KOPB-a u RH još uvijek je veća u muškaraca (3,9 %) nego u žena (3,4 %)⁶.

Cilj smjernica je poboljšati i uskladiti liječenje i praćenje bolesnika s egzacerbacijom KOPB-a na svim razinama zdravstvene skrbi u skladu s važećim preporukama GOLD 2024. U smjernicama je detaljno opisan postupak zbrinjavanja akutnih egzacerbacija KOPB-a (AEKOPB) primjenom neinvazivne i invazivne mehaničke ventilacije te je posebno istaknuta važnost jasnih preporuka

uspješno zbrinutim bolesnicima s AEKOPB-om prilikom otpusta iz hitne službe. Hrvatsko društvo za hitnu medicinu napisalo je ove smjernice uz podršku Hrvatskog pulmološkog društva.

KRONIČNA OPSTRUKTIVNA PLUĆNA BOLEST (KOPB)

GOLD 2024 definira KOPB kao heterogenu bolest koja je obilježena kroničnim respiratornim simptomima (zaduha, kašalj, iskašljavanje) i akutnim pogoršanjima bolesti (egzacerbacijama) koja nastaju zbog abnormalnosti dišnih puteva (bronhitis, bronhiolitis) i/ili alveola (emfizem) i uzrokuju trajnu, često progresivnu, opstrukciju protoka zraka. Trenutno shvaćanje patogeneze KOPB-a je da su oštećenja strukture pluća i opstrukcija protoka zraka nastali kao posljedica abnormalnog upalnog odgovora na inhalirane štetne čestice i plinove. Najvažniji i najčešći pojedinačni čimbenik rizika za razvoj KOPB-a u cijelom svijetu je pušenje cigareta, ali ne i jedini. Poznato je da oko 20 % pušača oboli od KOPB-a. Drugi važni čimbenici rizika su produkti sagorijevanja bioloških goriva (kuhanje i grijanje), pasivno pušenje, zagađenje atmosferskog zraka iz prometa i drugih izvora te profesionalno izlaganje štetnim česticama i plinovima¹. KOPB nastaje složenim suodnosom okolišnih i genetskih rizičnih čimbenika te ubrzanog starenja pluća i/ili utjecaja na rast i razvoj pluća. Poznata je mutacija SERPINA-1, gena koji rezultira nedostatkom alfa-1 antitripsina odgovornog za emfizem pluća, osobito u mladim ljudima. Bolest je proporcionalno jače zastupljena u starijim dobnim skupinama, a starenje cijele populacije u velikoj mjeri pridonosi masovnoj pojavi ove bolesti¹. Akutna pogoršanja KOPB-a su među najčešćim entitetima s kojima se medicinski djelatnici u hitnoj medicinskoj službi susreću^{1,7}.

KLINIČKA SLIKA KOPB-a

KOPB je heterogena i progresivna bolest karakterizirana zaduhom, kroničnim kašljem i iskašljavanjem te smanjenom podnošljivošću tjelesnog napora nastalom u osjetljivih osoba koje su dugo trajno kumulativno bile izložene različitim rizičnim čimbenicima, najčešće cigaretnom dimu. KOPB obično nastaje nakon 40. godine života, odnosno nakon duljeg razdoblja izlaganja rizičnim

čimbenicima⁷. Zaduha je najčešći razlog traženju liječničke pomoći i posjeta hitnim službama, a posljedica je zarobljavanja zraka i hiperinflacije pluća. Hiperinflacija pluća je ključna u patofiziologiji KOPB-a. Smanjuje kontraktilnu sposobnost dijafragme i respiratorne muskulature te inspiratorni kapacitet, a pogoršava se tijekom fizičkog napora i ograničava tjelesnu aktivnost. Simptome kroničnog kašlja i iskašljavanja bolesnici često zanemaruju te se javljaju na liječnički pregled u uznapredovanoj fazi bolesti, nerijetko u egzacerbaciji kao prvoj prezentaciji bolesti. Otežano iskašljavanje i purulentni sputum češće su posljedica infektivnih egzacerbacija KOPB-a.

DIJAGNOSTIKA I PROCJENA KOPB-a

U bolesnika u kojih se na temelju kliničke slike i čimbenika rizika posumnja na KOPB, dijagnozu treba potvrditi spirometrijom. Temeljno obilježje KOPB-a je ograničenje protoka zraka u dišnim putevima koje je samo djelomično reverzibilno i u odgovarajućem kliničkom kontekstu potvrđuje dijagnozu KOPB-a^{1,8}.

Spirometrijski kriterij za potvrdu KOPB-a je nalaz trajne opstrukcije dišnih puteva, odnosno sniženje spirometrijskog pokazatelja FEV_1/FVC (forsirani volumen izdisaja u prvoj sekundi / forsirani vitalni kapacitet – engl. *forced expiratory volume/forced vital capacity*) manjeg od 0,7 nakon inhalacijske primjene 400 mcg salbutamola^{1,7}. Bronhodilacijski test u bolesnika s KOPB-om obično je negativan, ali može biti pozitivan ili djelomično pozitivan u bolesnika s bronhalnom hiperreaktivnošću i/ili bolesnika koji imaju pridruženu astmu^{7,8}. Inicijalno, pri postavljanju dijagnoze KOPB-a, potrebno je odrediti stupanj težine opstrukcije dišnih puteva na temelju poslijebronhodilacijskih vrijednosti FEV_1 (tablica 1)^{1,8}.

Tablica 1. GOLD stupnjevi opstrukcije dišnih puteva (na temelju postbronhodilacijskog FEV_1) (prilagođeno prema referenciji 1)

Stupanj	Težina	FEV1
GOLD 1	Blag	$FEV_1 \geq 80$
GOLD 2	Umjeren	$50 \% \leq FEV_1 < 80 \%$
GOLD 3	Težak	$30 \leq FEV_1 < 50 \%$
GOLD 4	Vrlo težak	$FEV_1 < 30 \%$

GOLD = Globalna inicijativa za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (engl. *Global initiative for chronic obstructive lung disease*); FEV_1 = forsiran volumen izdisaja u prvoj sekundi (engl. *forced expiratory volume in the first second*)

INICIJALNA PROCJENA TEŽINE BOLESTI

Inicijalna procjena bolesnika s KOPB-om uključuje kombiniranu procjenu simptoma i rizika za egzacerbacije¹. Za procjenu simptoma nužno je koristiti upitnike, modificiranu skalu zaduhe MRC (engl. *modified Medical Research Council*; mMRC) kojom se određuje pet stupnjeva težine zaduhe i upitnik CAT (engl. *COPD Assessment Test*) kojim se simptomi ocjenjuju kroz osam jednostavnih pitanja i procjenjuju na temelju dobivenog zbroja (od 0 do 40). Skala zaduhe mMRC i upitnik CAT prikazani su u tablicama 2 i 3.

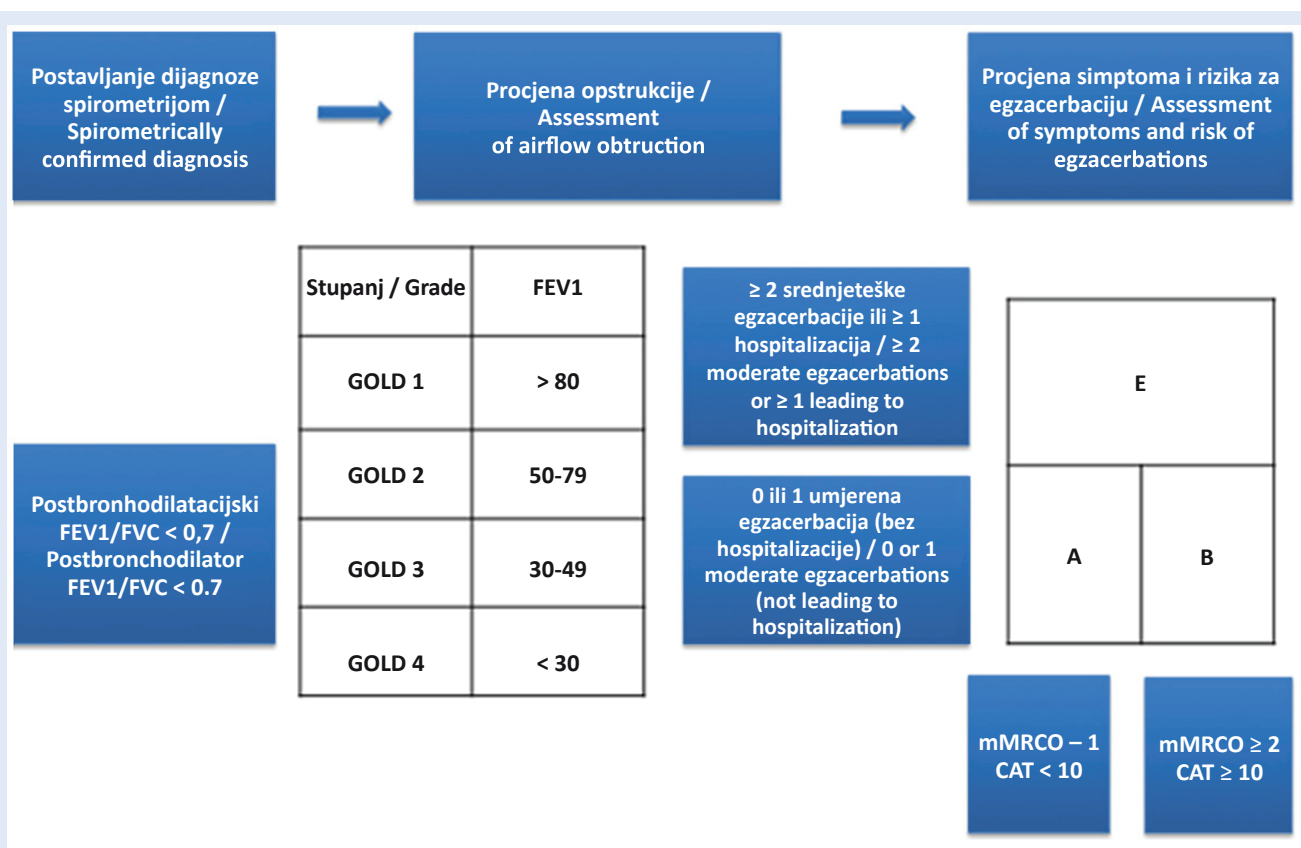
Inicijalna procjena radi se raspodjelom bolesnika u skupine A, B i E na temelju simptoma (rezultata upitnika mMRC-a i CAT-a) i rizika od egzacerbacija kako je prikazano shematski na slici 1. Procjena rizika egzacerbacija temelji se na anamnestičkom podatku o egzacerbacijama u posljednjih 12 mjeseci. Bolesnici koji su u protekloj godini imali dva ili više umjerenih do teških egzacerbacija ili jedno bolničko liječenje zbog egzacerbacije, imaju povećan rizik budućih egzacerbacija. To je ujedno kriterij za svrstavanje bolesnika u fenotip tzv. učestalih egzacerbatora kojima treba posvetiti posebnu pozornost jer pripadaju najrizičnijoj skupini bolesnika s KOPB-om¹.

Tablica 2. Stupanj dispneje prema skali zaduhe – *modified Medical Research Council* (mMRC)

Stupanj	Opis dispnoičnih tegoba
0	Zamaram se tijekom težeg tjelesnog napora
1	Zamaram se kada žurim po ravnom terenu ili kada hodam uz uzbrdicu
2	Na ravnom terenu hodam sporije od svojih vršnjaka ili kada hodam vlastitim tempom, moram usporiti kako bih uhvatio daha
3	Moram stati kako bih došao do zraka nakon 100 metara ili nakon nekoliko minuta
4	Zbog nedostatka zraka ne mogu napustiti svoj dom / zadišem se kada se oblačim

Tablica 3. Test za procjenu simptoma kronične opstruktivne plućne bolesti (CAT)

Nikada ne kašljem	0	1	2	3	4	5	Stalno kašljem	
Uopće nemam sekreta (sluzi) u plućima	0	1	2	3	4	5	Moja su pluća u cijelosti puna sekreta (sluzi)	
Uopće ne osjećam stezanje u prsima	0	1	2	3	4	5	Osjećam jako stezanje u prsima	
Kad se penjem uzbrdo ili po stepenicama, ne nedostaje mi zraka	0	1	2	3	4	5	Kad se penjem uzbrdo ili po stepenicama, jako mi nedostaje zraka	
Nisam ograničen u obavljanju kućanskih aktivnosti	0	1	2	3	4	5	Vrlo sam ograničen u obavljanju kućanskih aktivnosti	
S pouzdanjem izlazim iz kuće bez obzira na svoju plućnu bolest	0	1	2	3	4	5	Uopće nemam pouzdanja kad izlazim iz kuće zbog svoje plućne bolesti	
Čvrsto spavam	0	1	2	3	4	5	Ne spavam čvrsto zbog svoje plućne bolesti	
Imam puno energije	0	1	2	3	4	5	Uopće nemam energije	
Ukupno								

**Slika 1.** Podjela bolesnika u skupine A, B i E (prilagođeno prema referenciji 1)

Test plućne difuzije može pokazati snižen difuzijski kapacitet za ugljikov monoksid (engl. *diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide*; DLCO) što je u bolesnika s KOPB-om često znak emfizema pluća, ali važno je isključiti intersticijske bolesti pluća. Od laboratorijske obrade potrebno je učiniti kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku. Anemija u bolesnika s KOPB-om može pogodovati umoru i

pogoršati dispnoične tegobe. Bolesnici s KOPB-om i kroničnom hipoksijom mogu imati eritrocitozu i visoke vrijednosti hemoglobina posljedično sekundarnoj policitemiji. U diferencijalnoj krvnoj slici važne su vrijednosti eozinofila, kako u stabilnoj bolesti tako i u akutnom pogoršanju KOPB-a.

U svrhu diferencijalne dijagnoze određuju se hormoni štitnjače i NT proBNP (engl. *N-terminal pro-*

Brain Natriuretic Peptide)^{7,8}. Plinska analiza arterijske krvi nužna je za procjenu hipoksemije i/ili hiperkapnije te respiratorne acidoze (kompenzirane ili dekompenzirane). Bolesnici s KOPB-om i kroničnom respiratornom insuficijencijom mogu imati opstruktivnu apneju u snu (engl. *obstructive sleep apnea*; OSA)⁸. Radiološko snimanje srca i pluća, posteroanteriorni snimak (PA) i lijevi profil (LL) u hitnoj službi radi se rutinski u svrhu isključenja drugih bolesti (pneumonija, pneumotoraks, emfizem, drugo). U bolesnika s hiperinflacijom pluća uočava se nisko položena i zaravnjena dijafragma te povećanje retrosternalnog prostora. Kompjutorizirana tomografija (CT) radi se za detaljniju procjenu emfizema i isključenja drugih bolesti^{1,7}.

LIJEČENJE STABILNOG KOPB-a

Osnovu medikamentnog liječenja KOPB-a čine bronhodilatatori, a izbor lijeka ili kombinacije lijekova temelji se na procjeni simptoma i rizika egzacerbacija (razina dokaza 1A). Krajnji rezultat bronhodilatacije jest smanjenje hiperinflacije pluća, što rezultira smanjenjem zaduhe i poboljšanjem tolerancije napora⁴. Stabilna bolest liječi se dugodjelujućim bronhodilatatorima ili kombinacijom bronhodilatatora (uz dodatak kortikosteroida indiciranih samo u određenih bolesnika). Pogoršanje simptoma zbrinjava se kratkodjelujućim bronhodilatatorima (razina dokaza 1A). Preduvjet uspješnog liječenja KOPB-a je redovito uzimanje lijekova i pravilna inhalacijska tehnika te čitav niz mjera nefarmakološkog liječenja¹.

LIJEKOVI ZA LIJEČENJE KOPB-a

Inhalacijski bronhodilatatori

Inhalacijski bronhodilatatori iz skupne β -2 agonista dijele se na kratko djelujuće β -2 agoniste (engl. *short acting beta 2 agonists*; SABA) čiji učinak traje do šest sati i na dugodjelujuće β -2 agoniste (engl. *long acting beta 2 agonists*; LABA). Predstavnici skupine SABA su salbutamol i albuterol. Najpoznatiji lijekovi iz skupine LABA su salmeterol i formoterol koji se koriste dva puta dnevno te noviji tzv. „super LABA“ jesu olodaterol, vilanterol i indakaterol koji se uzimaju jednom dnevno. Najčešće nuspojave β -2 agonista jesu atrijske tahikardije i somatski tremor^{1,9}.

Inhalacijski bronhodilatatori iz skupine antikolinergika dijele se na kratko djelujuće antagoniste muskarinskih receptora (engl. *short acting muscarinic antagonist*; SAMA) i dugodjelujuće antagoniste muskarinskih receptora (engl. *long acting muscarinic antagonist*; LAMA). U SAMA skupinu spada ipratropij, a u LAMA skupinu tiotropij i umeklidinij koji se doziraju jednom dnevno, te akolidinij koji se dozira dva puta dnevno. Od nuspojava najčešće je zabilježena suhoća usne šupljine¹.

Kombinacije bronhodilatacijskih lijekova

Potvrđeno je da kombinacije različitih inhalacijskih lijekova u jednom inhaleru imaju sinergistički učinak. Kombinacije bronhodilatatora SABA/SAMA i LABA/LAMA imaju učinkovitije djelovanje u pogledu simptoma i plućne funkcije naspram placeba i monoterapije (razina dokaza 1A). Kombinacija LABA/LAMA preporučuje se bolesnicima s jako izraženim simptomima inicijalno ili kao „eskalacija“ liječenja nakon liječenja jednim bronhodilatatorom. Bitno poboljšavaju kvalitetu života, plućnu funkciju te smanjuju rizik od egzacerbacije (razina dokaza 1A).

Metilksantini

Primjena oralnog pripravka teofilina samog ili u kombinaciji s prednizonom 5 mg dnevno nije se pokazala učinkovitom u pogledu egzacerbacija teškog KOPB-a. Uzimajući u obzir nedovoljne dokaze o učinkovitosti teofilina, uzak terapijski prozor i brojne nuspojave, teofilin se više ne preporučuje u liječenju KOPB-a.

Inhalacijski kortikosteroidi

Odluka o uvođenju inhalacijskih kortikosteroida (engl. *inhalation corticosteroids*; ICS) u liječenje bolesnika s KOPB-om temelji se na broju stanica eozinofila u perifernoj krvi. U bolesnika s egzacerbacijom liječenih lijekom iz skupine LAMA ili LABA, ako su vrijednosti eozinofila u perifernoj krvi ≥ 300 stanica/ μ L, daje se kombinacijski lijek bronhodilatatora i ICS, a u bolesnika s < 300 stanica eozinofila dvojnja bronhodilatacijska terapija (LAMA+LABA). Bolesnicima s egzacerbacijama liječenim dvojnjom bronhodilatacijskom terapijom (LAMA+LABA) uvodi se ICS, odnosno trojna terapija ukoliko imaju ≥ 100 stanica eozinofila / μ L u perifernoj krvi. Najčešće nuspojave inhalacijskih

kortikosteroida jesu oralna kandidijaza i disfonija, a zbog učestalije pojave pneumonija ne treba ih davati bolesnicima koji ne zadovoljavaju navedene kriterije.

Trojna terapija

Istraživanja su pokazala da trojna terapija (LAMA+LABA+ICS) u bolesnika s egzacerbacijama poboljšava plućnu funkciju, smanjuje smrtnost, kao i učestalost umjereno teških i teških egzacerbacija u usporedbi s dvojnog bronhodilatatorskom terapijom. Učinak je osobito izražen u bolesnika s mnogo simptoma (mMRC ≥ 2 , CAT ≥ 10) i učestalim egzacerbacijama (≥ 2 umjereno teške egzacerbacije ili jedna egzacerbacija koja zahtijeva bolničko liječenje) (razina dokaza 1A).

Inhibitori fosfodiesteraze – 4 (inhibitori PDE-4)

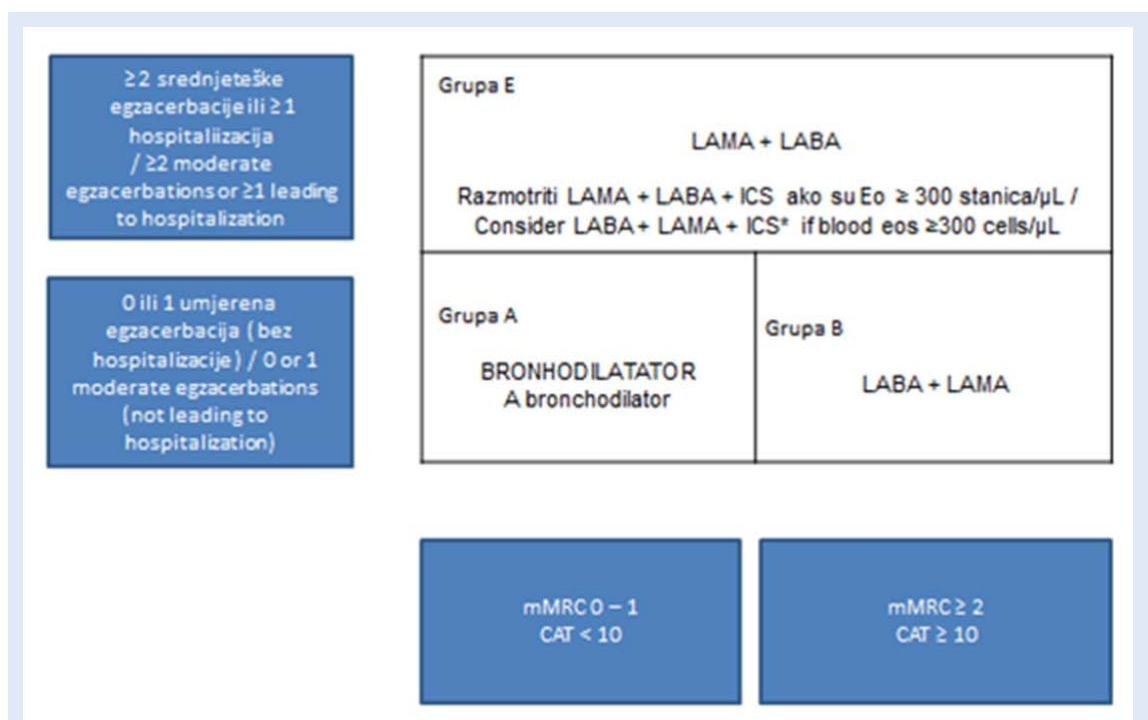
Trenutno na tržištu postoji lijek roflumilast koji se pokazao učinkovit u smanjenu srednje teških i teških egzacerbacija (razina dokaza 1A). Roflumilast ima nuspojave u gastrointestinalnom traktu koje su često razlog za prekid liječenja. Dijareja i mršavljenje mogu se tijekom liječenja roflumilastom ublažiti.

Antibiotici

Primjena azitromicina u dozi 250 mg dnevno ili 500 mg tri puta tjedno u trajanju od godinu dana pokazala se učinkovito u smanjenju egzacerbacija u nekih bolesnika koji imaju infektivne egzacerbacije. Pokazalo se da je ovo liječenje manje učinkovito kod aktivnih pušača (razina dokaza 1A).

POČETNO LIJEČENJE KOPB-a

Odabir bronhodilatatorskog liječenja nakon inicijalne procjene bolesnika s KOPB-om prikazan je shematski na slici 2. Bolesnici skupine A imaju malo simptoma te mogu biti liječeni kratkodjelujućim bronhodilatatorima, iako je bolji izbor LAMA¹. Bolesnici skupine B imaju mnogo simptoma te se preporučuje inicijalno uvođenje kombinacije 2bronhodilatatora u jednom inhaleru (LABA+LAMA)¹. Bolesnicima s egzacerbacijama u inicijalnoj procjeni uvodi se LAMA + LABA, a u bolesnika koji u perifernoj krvi imaju ≥ 300 eozinofila/ μL , može se razmotriti inicijalno uvođenje trojne terapije (LAMA/LABA/ICS)¹. Inhalacijski bronhodilatatori i njihove kombinacije prikazane su u tablici 4.



Slika 2. Bronhodilatatorsko liječenje prema inicijalnoj procjeni (prilagođeno prema referenciji 1)

Tablica 4. Inhalacijski lijekovi za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest

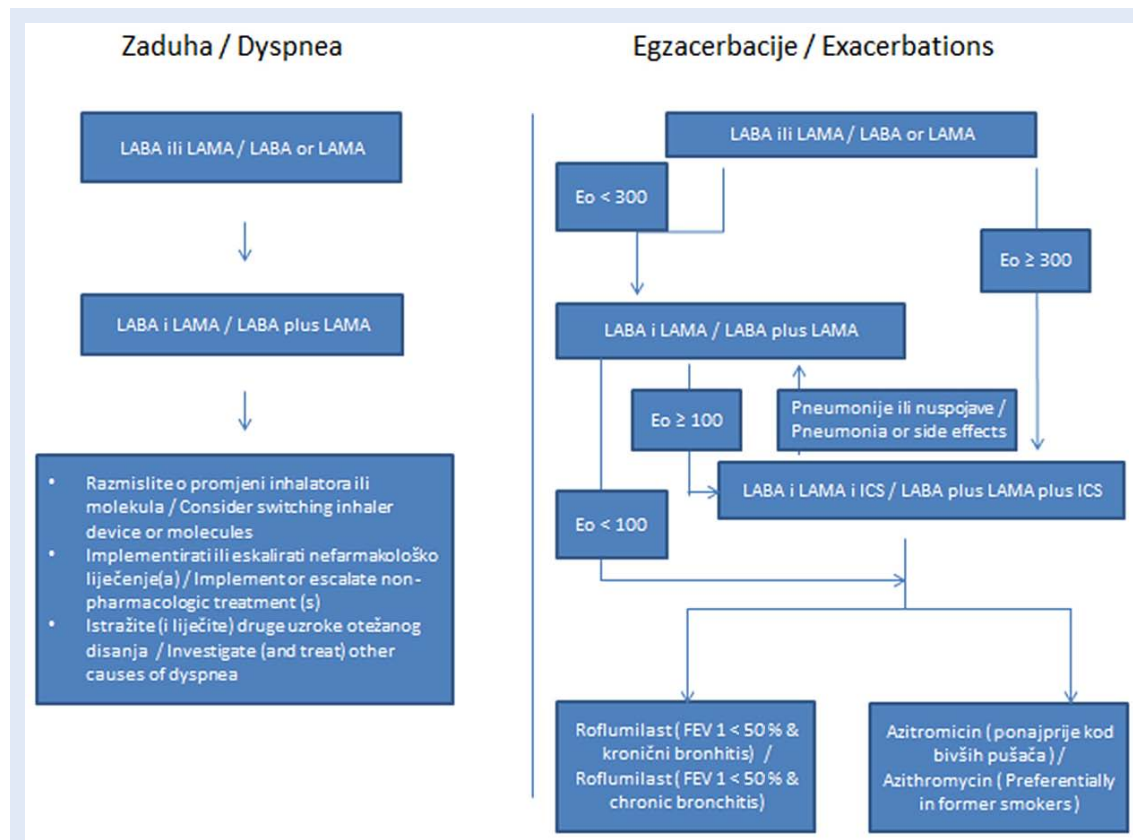
Skupina inhalacijskih lijekova	Doziranje > 1 x dan	Doziranje 1 x dan
Kratkodjelujući beta2 –agonisti (SABA)	salbutamol	
Kratkodjelujući muskarinski antagonisti (SAMA)	ipratropij	
Dugodjelujući beta2-agonisti (LABA)	salmeterol formoterol	indakaterol
Dugodjelujući muskarinski antagonisti (LAMA)	akludinij	umeklidinij tiotropij glikopironij
Fiksna kombinacija LAMA/LABA	akludinij/formoterol glikopironij /formoterol	tiotropij/olodaterol umeklidinij/vilanterol glikopironij/indakaterol
Fiksna kombinacija LABA/ICS	salmeterol/flutikazon formoterol/budesonid formoterol/beklometazoz	vilanterol/flutikazon
Fiksna kombinacija LABA/LAMA/ICS	formoterol/glikopironij/beklometazon formoterol/glikopironij/budezonid	vilanterol/umeklidinij/ flutikazon indakaterol/glikopironij/ mometazon

ICS = inhalacijski kortikosteroidi

NASTAVAK LIJEČENJA KOPB-a OVISNO O SIMPTOMU ZADUHE I EGZACERBACIJAMA

Neovisno o incijalnoj podjeli na ABE skupine bolesnika, daljnje farmakoterapijsko liječenje ovisi o postojanju zaduhe ili egzacerbacija. U bolesnika

koji imaju dispnoične tegobe ili egzacerbacije daljnje liječenje se intenzivira prema postupnicima prikazanim na slici 3¹. Prije odluke o promjeni lijeka potrebno je učiniti procjenu bolesti koja uključuje provjeru adherencije inhalacijske tehnike. Također je važno utvrditi je li odabran inhala-

**Slika 3.** Nastavak farmakološkog liječenja (prilagođeno prema referenciji 1)

cijski uređaj podoban za određenog bolesnika prema bolesnikovim karakteristikama i/ili željama. Treba voditi računa da se kombiniraju lijekovi u istom tipu inhalera (u obliku raspršivača ili suhog praha) jer se inhalacijska tehnika za ova dva tipa inhalera razlikuje.

VAŽNOST NEFARMAKOLOŠKIH MJERA LIJEČENJA

Prestanak pušenja u aktivnih pušača jedan je od najvažnijih intervencijskih postupaka. Bolesnike s KOPB-om potrebno je posavjetovati o važnosti prekida pušenja i uputiti ih u savjetovališta, ukazati im na mogućnost uporabe zamjenskih nikotinskih preparata ili lijekova za odvikavanje od pušenja kao što su vareniklin, bupropion i nortriptilin. Istraživanja su pokazala da tjelesna aktivnost smanjuje smrtnost bolesnika s KOPB-om te ih je potrebno poticati na njezino održavanje. Tjelesna neaktivnost smanjuje kvalitetu života bolesnika i povezuje se s učestalijim bolničkim liječenjem bolesnika s KOPB-om. Bolesnike s izraženom simptomatologijom ili većim rizikom egzacerbacija potrebno je uputiti u program plućne rehabilitacije koja dokazano smanjuje osjećaj dispneje, poboljšava zdravstveni status i kondiciju bolesnika s KOPB-om (razina dokaza 1A)¹.

Svi bolesnici s KOPB-om trebali bi se cijepiti protiv gripe i pneumokoknih bolesti, što bitno smanjuje učestalost infekcija donjeg respiratornog trakta (razina dokaza 1B), kao i učestalost pneumonija i egzacerbacija KOPB-a. Također se preporučuje cijepljenje protiv bolesti COVID-19, kao i cijepljenje protiv difterije, tetanusa i pertusisa u bolesnika koji nisu cijepljeni kao adolescenti¹.

Gubitak mišićne mase loš je prognostički znak za bolesnike s KOPB-om. Pothranjenost se povezuje s učestalim egzacerbacijama i bolničkim liječenjem zbog njih, smanjenjem kvalitete života, intolerancijom tjelesnog napora i lošom plućnom funkcijom. Pokazalo se da prehrana bogata proteinima smanjuje smrtnost u bolesnika s egzacerbacijama, primjena posebnih enteralnih napitaka može povećati mišićnu masu, kapacitet vježbanja i kvalitetu života, ali nema dokaza o poboljšanju plućne funkcije¹.

Dugotrajna uporaba kisika (više od 15 sati dnevno) za osobe s kroničnim respiratornim zataje-

njem pokazala je poboljšane stope preživljavanja među onima s teškom hipoksemijom u mirovanju. Međutim, kada je riječ o pacijentima sa stabilnim KOPB-om kod kojih dolazi do umjerenog pada SpO₂ u mirovanju ili tijekom vježbanja, dugotrajna terapija kisikom ne produljuje vrijeme do smrti ili prve hospitalizacije niti daje trajne prednosti u odnosu na mjerene ishode (razina dokaza 1A)¹.

U određenim slučajevima, neinvazivna ventilacija pozitivnim tlakom mogla bi povećati preživljavanje bez hospitalizacije za pojedince koji su nedavno otpušteni iz bolnice, posebno one koji imaju značajnu trajnu hiperkapniju tijekom dana. Za osobe s teškom kroničnom hiperkapnijom koje su prethodno bile hospitalizirane zbog akutnog respiratornog zatajenja, razmatranje dugotrajne neinvazivne ventilacije može biti prikladno (razina dokaza 1B)¹.

AKUTNA EGZACERBACIJA KRONIČNE OPSTRUKTIVNE PLUĆNE BOLESTI

Definicija i tipovi

Prema definiciji GOLD-a, akutna egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti (AEKOPB) stanje je pogoršanja zaduhe i/ili kašlja, obično uz iskašljavanje u vremenskom razdoblju kraćem od 14 dana¹. U podlozi AEKOPB-a je pogoršanje lokalne i sustavne upale koje je najčešće uzrokovano virusnom ili bakterijskom infekcijom dišnih puteva, ali može također biti posljedica onečišćenja zraka, psihičkog i fizičkog stresa, kao i pogoršanja popratnih bolesti.

Postoje četiri tipa AEKOPB-a: bakterijski, virusni, eozinofilni i paucigranulocitni. Podjela se temelji na kliničkoj slici, laboratorijskim nalazima i ranijoj pulmološkoj obradi, a ponajprije dominaciji određenih stanica neutrofila, eozinofila, mješovite upale ili malo upalnih elemenata u citološkom pregledu iskašljaja. Uzrok AEKOPB-a u 75 % slučajeva jesu infekcije, unutar čega su podjednako raspodijeljene virusne, bakterijske i miješane egzacerbacije¹⁰.

Klinička slika

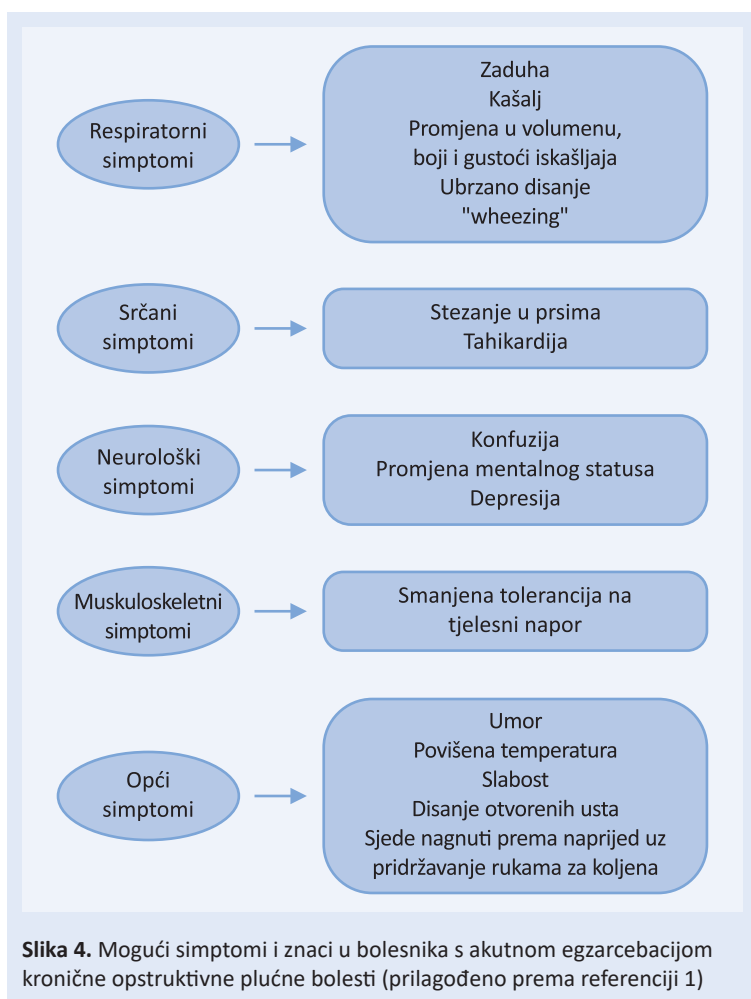
Klinička slika AEKOPB-a može biti raznolika kombinacija simptoma i znakova u respiratornom i drugim organskim sustavima te općih simptoma. Mogući simptomi i znaci prikazani su na slici 4¹¹.

Dijagnoza i procjena

Pri pregledu i procjeni bolesnika za koje se sumnja da imaju AEKOPB, potrebno je uvidom u medicinsku dokumentaciju potvrditi da se doista radi o bolesniku s dijagnozom KOPB-a te evidentirati sve druge respiratorne i nerespiratorne pridružene bolesti. Postupak dijagnostike i procjene AEKOPB-a je kompleksan. Podrazumijeva utvrditi tip i težinu kliničkih simptoma, fizikalnih znakova i odgovarajućih nalaza, kao i odrediti uzrok egzacerbacije te mogući utjecaj drugih bolesti na pogoršanje KOPB-a. Bolesnicima s AEKOPB-om treba učiniti RTG srca i pluća (PA i LL) i DKS periferne krvi.

Diferencijalna dijagnoza

U diferencijalnoj dijagnozi AEKOPB-a treba razmotriti bolesti i stanja koja mogu uzrokovati, oponašati ili pridonijeti pogoršanju KOPB-a. Najčešće su to pneumonija, plućna embolija i popuštanje srca, a nešto rjeđe pneumotoraks, pleuralni izljev, infarkt miokarda i srčane aritmije¹. Kako je zaduha najteži i najvažniji simptom bolesnika s KOPB-om, u slučaju pogoršanja zaduhe u tih bolesnika diferencijalno-dijagnostički treba isključiti druge bolesti koje također mogu biti razlog zaduh kako je prikazano u tablici 5.



Tablica 5. Diferencijalna dijagnoza pogoršanja zaduhe u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (prilagođeno prema referenciji 1)

Diferencijalna dijagnoza	Anamneza i klinička slika	Klinički status	Dijagnostičke pretrage	
Pneumonija	Povišena tjelesna temperatura, opći infektivni simptomi, iskašljaj	Tahikardija, tahipneja, auskultatorno krepitacije nad plućima	Rendgenska (RTG) snimka srca i pluća, Ultrazvuk pluća, Kompletna krvna slika (KKS), CRP, prokalcitonin	RTG srca i pluća: (konsolidat); Ultrazvuk pluća: hepatizacija pluća, bronhogram, B-linije, pleuralni izljev; KKS: povećan broj leukocita; Povišen CRP i prokalcitonin
Plućna embolija	Nagli nastanak zaduhe, sinkopa, nedavni operativni zahvati, trauma, duboka venska tromboza, karcinom	Bol u prsima, hemoptiza, znakovi zatajenja desnog srca	EKG, D-dimeri, CT angiografija plućnih arterija, kolor-dopler (CDI) vena nogu	EKG: znaci opterećenja desnog srca (S1Q3T3), D-dimeri: povišeni – potrebna je klinička interpretacija jer su povišeni u mnogim drugim stanjima osim tromboze; niski – isključuju plućnu emboliju Ako je CDI pozitivan, veća je klinička sumnja na plućnu emboliju
Akutno zatajenje srca	Pogoršanje zaduhe pri fizičkom opterećenju i u ležećem položaju	Auskultatorno hropci nad plućima, pretibijalni edemi, nabrekle jugularne vene	RTG srca i pluća Ultrazvuk pluća Ultrazvuk srca NT-proBNP	RTG: – uvećani plućni hilusi, plućni edem, pleuralni izljev Ultrazvuk pluća – B-linije nad cijelim plućima, pleuralni izljev Ako je NT proBNP nizak, isključuje srčano zatajenje

Diferencijalna dijagnoza	Anamneza i klinička slika	Klinički status	Dijagnostičke pretrage	
Infarkt miokarda	Bol u prsima, sinkopa, preznajavanje	Tahikardija, aritmije, hipotenzija ili hipertenzija	EKG, Troponin	EKG: STEMI, NSTEMI Troponin: visok – treba pratiti dinamiku (može biti stacionarno povišen kod KOPB bolesnika)
Aritmije	Osjeća preskakanje srca, sinkopa	Nepravilan, ubrzan ili usporen rad srca	EKG	Monitoring EKG
Pleuralni izljev	Prijašnje srčane dekompenzacije, bolesti jetre, karcinom, operacije	Auskultatorno odsutan šum disanja bazalno, muklina na perkusiju	RTG srca i pluća Ultrazvuk pluća	RTG: laterouzlazno zasjenjenje frenikokostalnih sinusa Ultrazvuk pluća: anehogeni prikaz donjih plućnih polja s flotirajućim plućem
Pneumotoraks	Naglo nastala zaduha (trauma, spontano), bol u prsima	Auskultatorno odsutan šum disanja, zvonki zvuk pri perkusiji, hipoksemija	RTG srca i pluća Ultrazvuk pluća CT toraksa	RTG: (stojeći A/P) jasno vidljiva granica visceralne pleure bez plućnog crteža u apikalnim dijelovima pluća Ultrazvuk pluća: odsustvo B-linija, prisutne A-linije, odsustvo klizanja pleure, u M-modu znak stratosfere

Tablica 6. Klasifikacije težine akutne egzacerbacije kronične opstruktivne plućne bolesti (prilagođeno prema referenciji 1)

	Težina egzacerbacije		
	Blaga egzacerbacija	Umjerena egzacerbacija	Teška egzacerbacija
VAS zaduhe	< 5	≥ 5	≥ 5
Frekvencija disanja	< 24/min	≥ 24/min	≥ 24/min
Frekvencija srca	< 95/min	≥ 95/min	≥ 95/min
SpO ₂ (sobni zrak)	≥ 92 %	< 92 %	< 92 %
Promjena SpO ₂ *	≤ 3 %	> 3 %	> 3 %
CRP (mg/dL)	< 10	≥ 10	≥ 10
pH	≥ 7,35	≥ 7,35	< 7,35

*od bazične vrijednosti (ako je poznata)

VAS = vizualna analogna skala zaduhe (0-10); SpO₂ = saturacija kisikom; CRP = C-reaktivni protein

Procjena težine

Procjena težine egzacerbacije prema novijem pojednostavljenom, tzv. Rimskom prijedlogu podrazumijeva procjenu težine zaduhe pomoću vizualno-analogne skale, procjenu tahikardije i tahipneje, saturacije kisikom te upalnih laboratorijskih pokazatelja i pokazatelja plinske analize arterijske krvi. Klasifikacija težine AEKOPB-a na temelju navedenih kriterija prikazana je u tablici 6^{1, 11, 12}. Tri ili više varijabli iznad predloženih grančnih vrijednosti (npr. dispneja VAS ≥ 5, tahipneja > 24 min, tahikardija > 95/min, desaturacija < 92 % ili promjena od bazičnih vrijednosti > 3 %, hiperkapnija > 45 mmHg, ali bez acidoze) svrstavaju AEKOPB u umjerenu, a za klasificiranje AEKOPB-a u tešku potrebno je učiniti plinsku analizu i acidobazni status arterijske krvi. Prisutnost hiperkapnije i acidoze (pH < 7,35) uz navedene vri-

jednosti za umjereni AEKOPB potvrđuje teški AEKOPB.

LIJEČENJE AEKOPB-a U HITNOJ SLUŽBI

Akutne egzacerbacije imaju izrazito nepovoljan utjecaj na tijek i ishod KOPB-a uključujući propadanje plućne funkcije, smanjenu kvalitetu života i smrtni ishod. Liječenje AEKOPB-a, kao i mjere njegova sprječavanja zauzimaju središnje mjesto u strategiji liječenja KOPB-a¹.

FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE AEKOPB-a

Bronhodilatatori

Prvi izbor liječenja AEKOPB-a za olakšanje zaduhe jesu kratkodjelujući bronhodilatatori SABA (salbutamol) ili kombinacija SABA (salbutamola) i SAMA (ipratropijev bromid). Budući da bolesnici s

AEKOPB-om u većini slučajeva ne mogu odgovarajuće udahnuti inhalacijski bronhodilatator na standardni način, oni se primjenjuju isključivo putem inhalera s raspršivačem (engl. *meter dose inhaler*; MDI) preko komorice ili se daju preko uređaja za stvaranje aerosola, tzv. inhalatora (nebulizatora ili atomizatora).

Putem inhalera s raspršivačem preko komorice preporučuje se dati jedan do dva potiska kratkodjelujućeg bronhodilatatora tijekom jednog sata (može se ponoviti dva do tri puta), a potom ovisno o terapijskom odgovoru svaka dva do četiri sata (razina dokaza C)¹. Primjena bronhodilatatora preko komorice posebno je prikladna za akutne egzacerbacije jer ne zahtijeva koordinaciju koja je inače potrebna u slučaju inhalera s raspršivačem. Također se smanjuje orofaringealna, a popravljaju plućna depozicija lijeka. Ovim putem može se primjenjivati samo doza po doza lijeka.

Preko nebulizatora primjenjuju se tvornički napravljene otopine kratkodjelujućih bronhodilatatora (kombinacija salbutamol 2,5 mg / ipratropijev bromid 0,5 mg). Sadržaj iz ampule ne razrjeđuje se i u cijelosti se istisne u za to namijenjen spremnik uređaja za inhaliranje. Bolesnik udiše aerosol iz uređaja preko maske u sjedećem položaju tijekom pet minuta. U nedostatku gotovih pripravaka, može se napraviti kombinacija otopine salbutamola (2,5 mg = 0,5 ml) + otopine ipratropija (0,5 mg = 2 ml). U slučaju tahikardije doza salbutamola može se reducirati (1,25 mg = 0,25 ml) ili izostaviti. Tijekom primjene terapije bolesnici moraju biti pod nadzorom zbog rizika od paradoksalnog bronhospazma, tahikardije ili aritmije. Postupak se može ponavljati do dva puta tijekom jednog sata, do olakšanja simptoma zaduhe. Ne smije se prekoračiti preporučena doza od četiri inhalacije dnevno. Tijekom liječenja egzacerbacija preporučuje se nastavak redovitog liječenja dugodjelujućim bronhodilatatorima ili što ranije uvođenje nakon otpusta iz hitne službe.

Zbog nuspojava metilksantini (aminofilin intravenski) se više ne preporučuju u liječenju egzacerbacije KOPB-a (razina dokaza 1B)¹.

Glukokortikoidi

Primjena oralnih kortikosteroida skraćuje vrijeme oporavka i poboljšava plućnu funkciju u oksigena-

ciju, smanjuje rizik od sljedeće egzacerbacije te smanjuje dužinu bolničkog liječenja. Lijek izbora je prednizolon 40 mg oralnim putem tijekom pet dana, a ako liječenje traje kraće od sedam dana, nije potrebno postupno smanjivanje doze (razina dokaza 1A)¹. U slučaju da bolesnik ne može uzeti peroralnu terapiju, daje se 40 mg metilprednizolona intravenski. Istraživanja su pokazala da je učinak peroralnog i intravenskog davanja kortikosteroida jednak, ali intravenska terapija može imati više nuspojava kortikosteroidne terapije¹.

Antibiotici

Primjenjuju se u bolesnika s AEKOPB-om koji imaju tri kardinalna simptoma (pojačana zaduha, povećan volumen iskašljaja i purulencija iskašljaja). Bolesnici s AEKOPB-om moraju zadovoljiti barem dva simptoma od kojih jedan mora biti purulentan iskašljaj ili da kliničko stanje iziskuje liječenje putem mehaničke ventilacije (neinvazivne ili invazivne) (razina dokaza 1B).

Pomoćna terapija

U nekih bolesnika, ovisno o kliničkom stanju i procjeni, treba nadomjestiti tekućinu, dati diuretik te zbrinuti druge pridružene bolesti. Osobito je bitna antikoagulantna profilaksa u hospitaliziranih bolesnika jer među bolnički liječenim bolesnicima s AEKOPB-om do 5,9 % bolesnika ima plućnu emboliju¹.

RESPIRACIJSKA PODRŠKA

Liječenje kisikom

U hipoksemičnih bolesnika kisik treba primijeniti preko maske Venturi, putem nazalnih katetera (nisko ili visoko protočnih), obične maske ili maske s rezervoarom. Cilj je održavanje saturacije krvi kisikom (SpO₂) iznad 88-92 %, uz praćenje respiracijskih plinova i acidobaznog statusa (ABS-a)^{1,11}.

Nekontrolirana uporaba kisika kod pacijenata s AEKOPB-om može uzrokovati hiperkapniju, respiracijsku acidozu, komu, pa i smrtni ishod. Nužno je primjenjivati kisik u kontroliranim uvjetima. Pacijenti dobro podnose i lako prihvaćaju ove tipove terapije kisikom, koji sa sobom nose i povećan rizik od isušivanja sluznica i iritacije. Ciljna vrijednost

perifernu saturaciju krvi kisikom je 88 – 92 % te se terapija kisikom primjenjuje kod pacijenata koji su ispod te vrijednosti. Postizanje ciljane saturacije kisikom ovisno je o frekvenciji disanja pacijenta. Tijekom terapije kisikom treba kontinuirano pratiti pacijenta i tražiti eventualne znakove hiperkapnije (konfuzija, manija, glavobolja, pojačano znojenje, nevoljno trzanje skeletnih mišića, koma). Prije započinjanja terapije kisikom treba uzorkovati arterijsku krv radi plinske analize i pH-statusa, isto treba ponavljati svakih 60 minuta. Treba jasno odrediti način primjene kisika (nazalna kanila, obična maska s rezervoarom ili bez njega te maska Venturi s 24 % ili 28 % protoka), količinu protoka kisika u minuti te ciljnu perifernu saturaciju krvi kisikom. Kontrolirana primjena kisika podrazumijeva primjenu kisika putem nazalne kanile ili maske Venturi 0,5-2 L/min. Primjena preko maske Venturi brže dovodi do kliničkog poboljšanja u odnosu na nazalne kanile. Ako dolazi do kliničkog pogoršanja i ne može se postići ciljna saturacija (SpO_2 88-92 %) i/ili se u kontrolnoj analizi plinova u arterijskoj krvi razvila respiracijska acidoza i pogoršanje hiperkapnije, treba razmotriti primjenu neinvazivne mehaničke ventilacije (NIV) i hospitalno liječenje pacijenta¹³.

Liječenje visokoprotočnim kisikom preko nosne kanile

Iako je primjena visokoprotočnog kisika putem nosne kanile (engl. *high flow nasal cannula*; HFNC) primarno indicirana u liječenju akutne hipoksemijske respiracijske insuficijencije, HFNC danas predstavlja alternativu konvencionalnoj oksigenoterapiji i NIV-u u bolesnika s AEKOPB-om. Veliki protoci, koji se postižu ovom metodom, stvaraju pozitivan tlak na kraju ekspirija (engl. *positive end-expiratory pressure*; PEEP) (pri protoku od 60 L/min postiže se PEEP od oko 5 do 10 cm-H₂O) koji može biti koristan kod ovih bolesnika¹. Kod primjene HFNC-a, ponovno je važno naglasiti da je protok i FiO₂ potrebno titrirati na način da periferna saturacija hemoglobina kisikom bude iznad 88-92 %. Inicijalno treba započeti primjenu kisika s protokom od 20-30 L/min i postotkom kisika od 21 % pa na dalje. Treba titrirati vrijednosti (podizanjem protoka i postotka kisika) do postizanja zadovoljavajućeg SpO_2 , pri čemu je bolje povećati protok kisika uz zadržavanje nižeg postotka

primijenjenog kisika. Koristi se zagrijani i ovlaženi kisik putem standardnih nosnih kanila za visoki protok, a sve više i asimetrične nosne kanile kojima se pospješuje brzina eliminacije ugljičnog dioksida (CO₂) iz anatomskog mrtvog prostora i povećava PEEP¹⁴.

Mehanička ventilacija bolesnika s egzacerbacijom KOPB-a u okviru hitne službe

Dinamička hiperinflacija i povećanje PEEP-a kao dvije osnovne patofiziološke značajke za vrijeme mehaničke ventilacije uvjetuju način, postavke i prilagodbu ventilacije u ovih bolesnika¹⁵. Tijekom mehaničke ventilacije, opstrukcija dišnih puteva i produljenje ekspirija koji ne završava u potpunosti u trenu početka novog inspirija, dovodi do zarobljavanja zraka u alveolama te pogoduje pogoršanju dinamičke hiperinflacije i pojave pozitivnog tlaka na kraju ekspirija kojeg nazivamo intrinzičnim ili unutarnjim PEEP-om (engl. *intrinsic PEEP*; iPEEP). Posljedično, dijafragma dolazi u nepovoljan položaj te dišni mišići moraju generirati viši transpulmonalni tlak kako bi osigurali inspirij. To dovodi do povećanja mišićnog rada i zamora dišnih mišića što pridonosi smanjenju minutne ventilacije, razvoju hiperkapnije i respiracijske acidoze^{16, 17}. Svi bolesnici s egzacerbacijom KOPB-a koji imaju loš odgovor ili im se kliničko stanje i respiracijska funkcija i dalje pogoršavaju unatoč optimalnoj primjeni kisika i odgovarajućoj medikamentoznoj terapiji, kandidati su za mehaničku ventilaciju¹⁸.

Neinvazivna mehanička ventilacija (NIV)

S obzirom na dokazanu učinkovitost i značajno manje komplikacija preferira se primjena neinvazivne mehaničke ventilacije u odnosu na invazivnu mehaničku ventilaciju. NIV predstavlja metodu izbora u mehaničkoj ventilaciji bolesnika s egzacerbacijom KOPB-a ako nema kontraindikacija za njegovu primjenu¹. Primjena NIV-a u većine bolesnika učinkovito poboljšava minutnu ventilaciju, smanjuje hiperkapniju i ispravlja respiracijsku acidozu, smanjuje pojačan dišni rad i osjećaj dispneje te također smanjuje potrebu za invazivnom mehaničkom ventilacijom¹⁹.

Prema važećim GOLD smjernicama, primjena NIV-a treba se razmotriti u bolesnika s egzacerbacijom KOPB-a koji imaju barem jedan od sljedećih kriterija: respiratornu acidozu ($PaCO_2 \geq 6$ kPa ili

45 mmHg i $\text{pH} \leq 7,35$), tešku dispneju s kliničkim znacima zamora i/ili pojačanog rada dišnih mišića (paradoksalno disanje, uvlačenje juguluma i međubrennih prostora) te perzistentnu hipoksemiju unatoč primjeni kisika¹. Uz navedene kriterije, poželjni su i potpuno očuvano stanje svijesti te suradljivost bolesnika, sposobnost samostalnog održavanja dišnih puteva otvorenima te odsutnost prekomjerne sekrecije u dišnim putevima – primjena NIV-a u ovim slučajevima zahtijeva stalan nadzor i pojačan monitoring. Primjena NIV-a ne preporučuje se u sljedećim stanjima: značajna, životno ugrožavajuća hipoksemija, trauma, opekline ili nedavna operacija u području lica i gornjih dišnih puteva, nedavna operacija organa gornjeg dijela probavnog sustava, fiksna opstrukcija gornjih dišnih puteva, nedrenirani pneumotoraks, povraćanje i nemogućnost zaštite dišnih puteva, obilna sekrecija u dišnim putevima, hemodinamska nestabilnost koja zahtijeva primjenu vazodilatornih lijekova (osim u jedinici intenzivnog liječenja), izražena zbunjenost i uznemirenost bolesnika te značajni i ozbiljni komorbiditeti²⁰.

NIV se može primijeniti pomoću prijenosnih ili stacionarnih ventilatora, a modalitet ventilacije ovisi o mogućnostima određenoga ventilatora. Izbor sučelja kojim se isporučuje zrak bolesniku ovisi o više čimbenika, a u okviru hitne službe preporučuje se primjena oronazalne maske ili maske preko cijelog lica (engl. *full face mask*) jer se obje dobro podnose, brzo postavljaju i toleriraju više tlakove nego nazalne maske²¹. Kaciga (engl. *helmet*) se može primijeniti ako se očekuje primjena NIV-a tijekom duljeg vremenskog perioda ili u slučaju nepodnošenja ranije navedenih sučelja, no treba ih izbjegavati jer imaju veliki mrtvi prostor pa su manje učinkovite u odstranjenju ugljičnog dioksida (CO_2)²². Tijekom primjene NIV-a optimalno je da bolesnik bude u polusjedećem položaju²⁰. Najčešće korišten modalitet mehaničke ventilacije za ove bolesnike jest tlačno potpomognuta ventilacija sa zaštitnom frekvencijom disanja (engl. *spontaneous /timed; S/T*). Ventilacija se provodi primjenom dviju razina pozitivnog tlaka (engl. *bilevel positive airway pressure; BiPAP*): inspiratornom (engl. *inspiratory positive airway pressure; IPAP*) i ekspiratornom (engl. *expiratory positive airway pressure; EPAP*)²³, a nji-

hova razlika predstavlja tlačnu potporu (engl. *pressure support; PS*). Što je tlačna potpora veća, veći su i disajni volumeni, odnosno bolje je isplavlivanje hiperkapnije. Preporučene inicijalne postavke jesu IPAP od 10 cmH_2O te EPAP 4-6 cmH_2O . One se dobro podnose, ali u pravilu neće značajno poboljšati izmjenu plinova i dovesti do smanjenja hiperkapnije. Zbog toga se IPAP postupno povećava za 1 do 2 cmH_2O svakih jednu do dvije minute dok se ne postigne odgovarajući terapijski odgovor ili ne dosegne maksimalna bolesnikova podnošljivost. Ciljni dišni volumeni odgovarali bi 8-10 ml/kg idealne tjelesne mase. Za većinu bolesnika, željeni učinak postiže se pri vrijednostima IPAP-a od 20 cmH_2O . Kao ekspiratorni triger najčešće se koristi smanjenje inspiratornog protoka (engl. *flow cycle*), pri čemu se on obično postavlja na 25 % što podrazumijeva da smanjenje inspiratornog protoka na 25 % vršnog protoka uvjetuje prelazak inspirija u ekspirij. Primjenu kisika (FiO_2 , udio kisika u smjesi zraka koja se isporučuje bolesniku) treba titrirati tako da se osigura saturacija periferne krvi kisikom od 88 do 92 %. Zaštitna frekvencija trebala bi iznositi 12-15 / min, a odnos inspirij : ekspirij 1 : 3 do 1 : 5¹⁶. Tlačno potpomognuta ventilacija s osiguranim prosječnim volumenima relativno je noviji modalitet koji integrira karakteristike neinvazivne volumne i tlačne ventilacije. Postavlja se minimalni i maksimalni IPAP te uređaj sam izvrši titraciju optimalnog tlaka, a prema prethodno zadanom ciljanom disajnom volumenu. Time je smanjena desinkronizacija bolesnika i uređaja²⁴.

Bolesnici na NIV-u trebaju pojačan nadzor i praćenje. Kliničko stanje, koje obuhvaća procjenu stanja svijesti, dispneje i mehanike disanja, kao i vrijednosti respiracijske frekvencije, srčane frekvencije i ritma, periferne saturacije krvi kisikom te arterijskog krvnog tlaka, potrebno je pratiti i bilježiti svakih 15 minuta tijekom prvog sata, potom svakih 30 minuta tijekom prvog do četvrtog sata te potom svakih sat vremena u razdoblju od četvrtog do dvanaestog sata, ukoliko stanje ne nalaže češće kontrole. Prvu kontrolu plinskih analiza arterijske krvi preporučuje se učiniti sat vremena od početka primjene NIV-a²⁵. Ako postoji mogućnost, preporučuje se i kontinuirano transkutano praćenje vrijednosti CO_2 . Iako trenutačni dokazi upućuju na to da

sedacija ima potencijalno korisnu ulogu u bolesnika s rizikom od neuspjeha primjene NIV-a (zbog nepodnošljivosti sućelja, tjeskobe i boli), nema dovoljno odgovarajućih studija i metaanaliza koje bi dale snažne i jasne preporuke utemeljene na dokazima²⁶. Kao učinkovit sedativ u ovoj svrsi ističe se deksmedetomidin, ali se često uz njega primjenjuje i morfij²⁷⁻²⁹.

Invazivna mehanička ventilacija

Intubacija i invazivna mehanička ventilacija indicirana je odmah i bez odgađanja ako je prisutan jedan ili više od tri tzv. velika kriterija: 1) respiracijski arrest, 2) gubitak svijesti ili prekomjerna psihomotorna agitacija te 3) izražena hemodinamska nestabilnost. Invazivna mehanička ventilacija indicirana je i kada su prisutna dva ili više tzv. manjih kriterija: 1) respiratorna frekvencija veća od 35 udaha u minuti, 2) pH manji od 7,25 koji ima tendenciju pogoršanja, 3) parcijalni tlak kisika arterijske krvi manji od 40 mmHg unatoč primjeni kisika te 4) pogoršanje stanja svijesti³⁰. Prije endotrahealne intubacije bolesnika potrebno je preoksigenirati kisikom, a ukoliko je na NIV-u, prekid primjene NIV-a prije same intubacije mora biti što kraći. Pri izboru lijeka u postupku intubacije u brzom slijedu (engl. *rapid sequence intubation*; RSI) kliničar treba uzeti u obzir sve bolesnikove komorbiditete, kao i trenutačno kliničko stanje (hemodinamska nestabilnost, srčano popuštanje, plućna hipertenzija i sl.). Preporučeni lijek za RSI u ovih je bolesnika ketamin s obzirom na njegov bronhodilatacijski učinak, a osim sedacijskog i analgetički učinak. U RSI-ju primjenjuje se u dozi 1 – 2 mg/kg³¹, a glavne su nuspojave poremećaji ponašanja (dezorijentacija, halucinacije), pojačana sekrecija u dišnim putevima te, rjeđe, laringospazam, hipertenzija i porast intrakranijskog tlaka. Kako bi se smanjio rizik od aspiracije želučanog sadržaja prilikom izvođenja endotrahealne intubacije, preporučuje se primjena Sellickova manevra³². U slučaju pojave izražene uznemirenosti, kašlja i napinjanja nakon postavljanja endotrahealnog tubusa, lokalna primjena 3 do 5 ml 1-2-postotnog lidokaina kroz tubus može dovesti do njihova ublažavanja. Brojni načini mehaničke ventilacije mogu se koristiti za ventilaciju ovih bolesnika. Obično se koriste volumno kontrolirani modaliteti ili kombinacija volumnih i tlačnih. Osnovne pre-

poruke uključuju održavanje respiratorne frekvencije između 10 i 15 respiracija u minuti, osiguravanje dišnog volumena od 8 ml/kg idealne tjelesne mase, FiO₂ treba držati na najnižoj razini koja osigurava perifernu saturaciju od 88 do 92 % i osigurati primjenu vanjskog PEEP-a od 5 do 10 cmH₂O te inspiratornog protoka od 60 do 80 L/min³³. Iako se u prošlosti preporučivalo izbjegavanje primjene vanjskog PEEP-a, danas se preporučuje njegova primjena u vrijednosti od 75 do 80 % intrinzičnog PEEP-a jer se na taj način smanjuje potreba za generiranjem velikog intrapleuralnog tlaka kako bi se osigurao odgovarajući tlak u alveolama koji će proizvesti tlačni gradijent i posljedični inspirij, čime se u konačnici smanjuje rad dišnih mišića³². Budući da nemaju svi ventilatori koji se koriste u okviru hitne službe, mogućnost kvantifikacije intrinzičnog PEEP-a (pomoću analize krivulje protoka ili manevra zadržavanja eksprija), primjena vanjskog PEEP-a ne bi trebala biti veća od preporučenih 5 do 10 cmH₂O u početku mehaničke ventilacije. Treba imati na umu da se kod mehaničke ventilacije u ovih bolesnika tolerira i tzv. permisivna hiperkapnija i respiracijska acidoza s pH \geq 7,20 ako nemaju neko od stanja u kojima se acidoza mora izbjeći, kao što je plućna hipertenzija, ozljede mozga, povišeni intrakranijski tlak, desnostrano srčano popuštanje i trudnoća³⁴. Kod bolesnika s visokom respiratornom frekvencijom ili izraženom asinkronijom nužna je sedacija za vrijeme invazivne mehaničke ventilacije. Iako često upotrebljavani, propofol i midazolam imaju depresorni učinak na respiracijski centar pa se trebaju upotrebljavati s oprezom i u što kraćem periodu³⁵. Deksmetomidin je bolji izbor, ali nosi rizik od nastanka hipotenzije i bradikardije³⁶. Primjena inhalacijskih anestetika i neuromuskularnih blokatora u svrhu poboljšanja ventilacije rezervirana je za liječenje u jedinici intenzivnog liječenja.

Mogućnost liječenja hiperkapnije i respiracijske acidoze u bolesnika kod kojih se NIV-om ili invazivnom mehaničkom ventilacijom ne može postići odgovarajući učinak, predstavlja i metoda ekstrakorporalne eliminacije CO₂ (engl. *extracorporeal carbon dioxide removal*; ECCO₂R), ali kako se radi o novoj metodi, do danas nema jasnih preporuka o njezinoj primjeni u rutinskoj kliničkoj praksi^{37, 38}.

INDIKACIJE ZA BOLNIČKO LIJEČENJE I KRITERIJI ZA OTPUST NA KUĆNO LIJEČENJE

U bolesnika s AEKOPB-om odluka o bolničkom liječenju temelji se na težini kliničkih simptoma i znakova (naglo pogoršanje zaduhe u mirovanju, visoka frekvencija disanja, snižena saturacija kisikom, konfuzija...), postojanju znakova akutnog respiracijskog zatajenja, pojavi novih kliničkih znakova koji upućuju na pogoršanje (cijanoza, periferni edemi), lošeg odgovora na inicijalno

primijenjenu terapiju, pogoršanju komorbiditeta (zatajenje srca, novonastale aritmije) i nemogućnosti odgovarajućeg liječenja u kućnim uvjetima. Kriteriji za odluku o otpustu bolesnika iz hitnog prijama na kućno liječenje ili prijama na bolničke odjele ili u jedinice intenzivnog liječenja prikazani su u tablici 7^{3, 11}.

U procjeni rizika AEKOPB-a i sigurnijoj procjeni za otpust iz hitnog prijama koristi se upitnik po Ottawa prikazan u tablici 8³⁹. Ako je prema stavkama u upitniku zbroj dva ili manje, bolesnik se ot-

Tablica 7. Kriteriji za otpust bolesnika, prijam na bolničke odjele ili u jedinice intenzivnog liječenja prema težini akutne egzacerbacije kronične opstruktivne plućne bolesti (prilagođeno prema referenciji 11)

Bolesnici s blagom egzacerbacijom	
<ul style="list-style-type: none"> Dobar odgovor na primijenjenu terapiju u hitnom prijemu Ocijeniti individualno za svakog bolesnika ovisno o njegovom bazičnom stanju prije egzacerbacije, mogućnosti da se brine sam za sebe u kućnim uvjetima, smanjena potreba za SABA na manje od 4 sata Učiniti test hoda nekoliko metara uz praćenje SpO₂ i subjektivne zaduhe (ako nema pojačavanja zaduhe i SpO₂ je stacionaran) Mogućnost ranog pregleda pulmologa ili obiteljskog liječnika nakon otpusta iz hitnog prijama Propisati jasan plan liječenja 	Otpust na kućno liječenje
Bolesnici sa umjerenom egzacerbacijom	
<ul style="list-style-type: none"> Loš odgovor na primijenjenu terapiju u hitnom prijemu Hipoksemija stabilna ili u pogoršanju Komorbiditeti (pneumonija, zatajenje srca, aritmije..) 	Prijam na odjelno bolničko liječenje
Bolesnici s teškom egzacerbacijom	
<ul style="list-style-type: none"> Akutno respiracijsko zatajenje, respiracijska acidoza Promjena mentalnog statusa (sopor, koma) Hemodinamska nestabilnost Potreba za invazivnom mehaničkom ventilacijom 	Prijam u jedinicu intenzivnog liječenja

SABA = kratko djelujući beta-agonist; SpO₂ = saturacija kisikom

Tablica 8. Upitnik za procjenu rizika kronične opstruktivne plućne bolesti po Ottawa (prilagođeno prema referenciji 39)

	Bodovi
Anamneza i status	
Aortokoronarno premoštenje	1
Operativni zahvati na perifernim krvnim žilama	1
Prijašnja intubacija zbog respiratornog zatajenja	2
Frekvencija srca nakon dolaska u hitni prijam > 110/min	2
Pretrage u hitnom prijemu	
Akutne ishemijske promjene na EKG-u	2
Kongestija pluća na rendgenu	1
Hemoglobin < 100 g/L	3
Urea > 12 mmol/L	1
Serumski CO ₂ ≥ 35 mEq/L	1
Procjena učinka liječenja u hitnom prijemu	
SpO ₂ < 90 % na sobnom zraku ili frekvencija srca ≥ 120/min nakon 3 minute hoda	2
UKUPNO	(0-16)

SpO₂ = saturacija kisikom

pušta uz vjerojatnost da se egzacerbacija neće ponoviti. Zbroj tri ili četiri ukazuje da se bolesnici mogu otpustiti na kućno liječenje, ali postoji mogućnost povratka u ponovljenoj egzacerbaciji, a zbroj pet i više zahtijeva bolničko liječenje³⁹⁻⁴¹.

Kod otpusta iz hitne službe treba navesti o kojoj se po redu egzacerbaciji u posljednjih 12 mjeseci radi te radi li se o fenotipu učestalog egzacerbatora. Potrebno je navesti težinu (umjerena, teška, životno ugrožavajuća) i tip (eozinofilna, infektivna) egzacerbacija. Potrebno je učiniti DKS, navesti postotak eozinofila u DKS-u i ukupan broj leukocita.

OTPUST IZ HITNE SLUŽBE I PRAĆENJE BOLESNIKA S AEKOPB-om

Budući da su uzroci, težina i tijek AEKOPB-a, kao i odgovor na liječenje različiti od bolesnika do bolesnika, a također se razlikuju i zdravstveni sustavi različitih zemalja, ne postoje jedinstveni standardi za zbrinjavanje koji bi se odnosili na sve bolesnika i sve situacije. Dobro je poznato da ponavljanja AEKOPB-a dovode do ponavljanih posjeta hitnim službama i ponavljanih bolničkih liječenja sa svim negativnim posljedicama na tijek i ishod bolesti. Stav je da nakon zbrinjavanja AEKOPB-a treba provesti paket mjera koje uključuju edukaciju, nadzor i korekciju liječenja i tehnike inhaliranja, procjenu i optimalno zbrinjavanje komorbiditeta, upućivanje na rehabilitaciju te kontinuiran kontakt bolesnika s obiteljskim liječnikom, kao i kontrole pulmologa¹. Pri otpustu bolesnika s AEKOPB-om zbrinjavanih u hitnoj službi potrebno je napisati sve relevantne kliničke i laboratorijske podatke, lijekove i način zbrinjavanja u hitnoj službi te dati jasne preporuke uključujući i to da se što ranije jave svom liječniku obiteljske medicine i učine kontrolu pulmologa. U istraživanju hrvatskih pulmologa u otpusnim pismima bolesnika s AEKOPB-om nakon bolničkog liječenja ili zbrinjavanja u hitnoj službi pronađeni su nedostaci i nepodudaranje s preporukama GOLD-a. Često se ne navode bitni podatci koji su od važnosti za nastavak liječenja i prognozu tih bolesnika. U otpusnim pismima najčešće nedostaju podatci radi li se o fenotipu čestog egzacerbatora te kakav je tip egzacerbacije. Broj eozinofila u peri-

fernoj krvi, čak i kada je dostupan, ne razmatra se pri odluci za nastavak liječenja⁴².

U otpustu iz hitne službe važno je navesti koja je po redu egzacerbacija u posljednjih 12 mjeseci te radi li se o fenotipu učestalog egzacerbatora. Potrebno je navesti težinu (umjerena, teška, životno ugrožavajuća) i tip (eozinofilni, infektivni) egzacerbacija. U svrhu procjene tipa AEKOPB-a potrebno je učiniti DKS i u nalazu napisati postotak eozinofila u DKS-u i ukupan broj leukocita (broj stanica eozinofila u μL može se izračunati iz navedenih podataka).

U uputama o nastavku liječenja AEKOPB-a oralnim kortikosteroidima i antibioticima treba precizno navesti lijek, dužinu trajanja liječenja, način primjene i doze. Također, treba jasno navesti koju redovitu inhalacijsku terapiju bolesnik treba nastaviti uzimati nakon otpusta, kao i način simptomatskog zbrinjavanja – ipratropij u inhaleru s raspršivačem (uz dodatak komorice) ili salbutamol/ipratropij preko nebulizatora.

Ako se smatra da je potrebna promjena ili intenziviranje osnovnog liječenja, potrebno je poznavati inhalacijske lijekove za liječenje KOPB-a i principe liječenja bolesnika s KOPB-om, kao i način tzv. eskalacije liječenja KOPB-a u skladu s karakteristikama bolesti i tipom egzacerbacije (vidjeti postupnike prilagođene prema GOLD-u 2024. u ranijem tekstu). Ukratko, u bolesnika koji se liječe lijekom iz skupine LAMA, eskalacija znači prelazak na kombinaciju LAMA/LABA u jednom inhaleru. U bolesnika liječenih bronhodilatatorima, LAMA-om ili kombinacijom LAMA/LABA u kojih je u hitnoj službi zabilježena eozinofilna egzacerbacija (stanica eozinofila ≥ 100 stanica / μL u perifernoj krvi) indicirano je uvođenje trojne bronhodilatacijske terapije ICS/LAMA/LABA. Važno je bolesnicima preporučiti lijek u istom inhaleru ili barem istom tipu inhalera (praškasti ili otopina s raspršivačem) koji bolesnik već koristi i pravilno uzima jer je mogućnost greške (s posljedičnom neučinkovitošću liječenja) kod promjene inhalera velika¹. U bolesnika u kojih se učestalo pojavljuju egzacerbacije na trojnoj terapiji ili imaju < 100 stanica eozinofila / μL , može se razmotriti uvođenje roflumilasta. U bolesnika koji otežano iskašljavaju, treba preporučiti obilno uzimanje tekućine i sekretolitike poput N-acetilcisteina.

Poželjno je da su liječnici u hitnim službama dobro upoznati s inhalacijskom tehnikom i inhalacij-

skim uređajima te da bolesnicima koje zbrinjavaju zbog AEKOPB-a pri otpustu provjere i u otpusnom pismu napišu kakva je inhalacijska tehnika. Ako inhalacijska tehnika nije dobra, bolesnike treba podučiti. Ukoliko se preporučuje lijek u uređaju koji bolesnik do tada nije koristio, obvezno treba provesti edukaciju za uzimanje lijeka iz preporučenog uređaja.

Bolesnike je potrebno posavjetovati, a u otpusnom pismu napisati preporuku za prekid pušenja, održavanje tjelesne aktivnosti i redovito cijepljenje. Preporuka za prestanak pušenja je nužna. Prestanak pušenja preduvjet je uspješnog liječenja i to je jedna od rijetkih mjera koja dokazano produžava život bolesnika s KOPB-om¹.

Bolesnicima je važno naglasiti značaj redovite tjelesne aktivnosti (dnevno prijeđenih najmanje 6000-8000 koraka ovisno o dobi). Plućna rehabilitacija indicirana je u svih bolesnika s AEKOPB-om te ako postoji mogućnost, treba je preporučiti svim bolesnicima s AEKOPB-om.

Ukoliko se kod bolesnika s AEKOPB-om nađe potpitanost i/ili komorbiditeti, potrebno je dati upute o prehrani i nadomjescima za prehranu, odnosno preporučiti upućivanje na pregled i dijagnostičku obradu u pogledu pridruženih bolesti.

Bolesnicima s AEKOPB-om nužno je preporučiti redovito cijepljenje protiv gripe, pneumokoka i bolesti COVID-19 jer ove infekcije mogu prouzročiti težak, pa i smrtonosan AEKOPB^{1,43}. U vrijeme pandemije COVID-19, zahvaljujući epidemiološkim mjerama zaštite, zapaženo je bitno manje AEKOPB-a i posjete bolesnika s KOPB-om hitnim službama te se mjere poput izbjegavanja društvenih kontakata u zatvorenim prostorima, nošenja maski za lice i redovitog pranja ruku i dalje preporučuju u cilju sprječavanja egzacerbacija¹.

Nakon zbrinjavanja AEKOPB-a u hitnoj službi bolesnici se obiteljskom liječniku trebaju javiti u prvih tjedan dana, a pregled pulmologa učiniti najkasnije nakon 4 – 12 tjedana. Studije su pokazale da bolesnici koji ne obave kontrolni pregled pulmologa tijekom prvih 90 dana nakon otpusta iz hitne službe, imaju veću smrtnost¹.

Smatra se da se tek trećina bolesnika s AEKOPB-om zbrinjava na odgovarajući način. Izostanak ili odgađanje potrebnog farmakološkog liječenja i jednako važnih nefarmakoloških mjera povećava

rizik novih egzacerbacija i svih negativnih posljedica KOPB-a. Stoga je pridržavanje preporuka za liječenje AEKOPB-a, kao i nastavak liječenja nakon AEKOPB-a, od velike važnosti za daljnji tijek i ishod bolesnika s KOPB-om.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [Internet]. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2024 Report, c2023 [cited 2024 Jun 12]. Available from: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>.
2. World Health Organisation [Internet]. Geneva: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), c2024 [cited 2023 Oct 24]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)).
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zagreb: Svjetski dan kronične opstruktivne plućne bolesti, c2001-2024 [cited 2023 Oct 24]. Available from: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/svjetski-dan-kronicne-opstruktivne-plucne-bolesti-3/>.
4. Celli B, Fabbri L, Criner G, Martinez FJ, Mannino D, Vogelmeier C et al. Definition and nomenclature of chronic obstructive pulmonary disease: time for its revision. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;206:1317–25.
5. Atsou K, Chouaid C, Hejblum G. Variability of the chronic obstructive pulmonary disease key epidemiological data in Europe: systematic review. *BMC Med* 2011;9:7.
6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zagreb: Rezultati projekta EUROSTAT "Morbidity Statistics" – Podaci za Hrvatsku, c2001-2024 [cited 2023 Oct 24]. Available from: <https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/rezultati-projekta-eurostat-morbidity-statistics-podaci-za-hrvatsku/>.
7. Mihić D, Mirat J, Včev A. *Interna Medicina. Osijek: Medicinski fakultet Osijek*, 2021;346–56.
8. Agarwal AK, Raja A, Brown BD. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls 2023. [cited 2023 Oct 24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559281/>.
9. King Han M, Dransfield MT. Stable COPD: Initial pharmacologic management. In: *UpToDate*, Stoller JK ed. *UpToDate* [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2024 [cited 2023 Oct 24]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/stable-copd-initial-pharmacologic-management>.
10. Tintinalli J. *Tintinalli's emergency medicine: a comprehensive study guide*. 9th Edition. New York: McGraw-Hill, 2020.
11. Sorge R, DeBlieux P. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a primer for emergency physicians. *J Emerg Med* 2020;59:643–59.
12. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, Agusti A, Brook RD, Criner GJ et al. Differential diagnosis of suspected chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the acute care setting: best practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 207:1134–44.
13. Sarkar M, Madabhavi I, Kadakol N. Oxygen-Induced Hypercapnia: Physiological Mechanisms and Clinical Implications. *Monaldi Arch Chest Dis* 2022;93:3.

14. Tatkov S, Rees M, Gulley A, van den Heuvel LGT, Nilius G. Asymmetrical nasal high flow ventilation improves clearance of CO₂ from the anatomical dead space and increases positive airway pressure. *J Appl Physiol* (1985) 2023;134:365-377.
15. Scaramuzza G, Ottaviani I, Volta CA, Spadaro S. Mechanical ventilation and COPD: from pathophysiology to ventilatory management. *Minerva Med* 2022;113:460-70.
16. Reddy RM, Guntupalli KK. Review of ventilatory techniques to optimize mechanical ventilation in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007;2:441-52.
17. Orozco-Levi M. Structure and function of the respiratory muscles in patients with COPD: impairment or adaptation? *Eur Respir J Suppl* 2003;46:41-51.
18. MacLeod M, Papi A, Contoli M, Beghé B, Celli BR, Wedzicha JA et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact. *Respirol Carlton Vic* 2021;26:532-51.
19. Shah NM, D'Cruz RF, Murphy PB. Update: non-invasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis* 2018;10:71-9.
20. British Thoracic Society [Internet]. London: BTS/ICS Guideline for the Ventilatory Management of Acute Hypercapnic Respiratory Failure in Adults [cited 2023 Oct 24]. Available from: <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/niv/>.
21. Navalesi P, Fanfulla F, Frigerio P, Gregoretti C, Nava S. Physiologic evaluation of noninvasive mechanical ventilation delivered with three types of masks in patients with chronic hypercapnic respiratory failure. *Crit Care Med* 2000; 28:1785-90.
22. Park MH, Kim MJ, Kim AJ, Lee MJ, Kim JS. Helmet-based noninvasive ventilation for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A case report. *World J Clin Cases* 2020;8:1939-43.
23. Girault C, Richard JC, Chevron V, Tamion F, Pasquis P, Leroy J et al. Comparative physiologic effects of noninvasive assist-control and pressure support ventilation in acute hypercapnic respiratory failure. *Chest* 1997;111:1639-48.
24. Yarrarapu SNS, Saunders H, Sanghavi DK. Average Volume-Assured Pressure Support. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Oct 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560600/>.
25. Chawla R, Dixit SB, Zirpe KG, Chaudhry D, Khilnani GC, Mehta Y et al. ISCCM guidelines for the use of non-invasive ventilation in acute respiratory failure in adult ICUs. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med* 2020;24:61-81.
26. Karim HM, Šarc I, Calandra C, Spadaro S, Mina B, Ciobanu LD et al. Role of sedation and analgesia during noninvasive ventilation: systematic review of recent evidence and recommendations. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med* 2022;26:938-48.
27. Akhtar MH, Haleem S, Tauheed N, Khan D. Dexmedetomidine as conduit for non-invasive ventilation (NIV) compliance in COVID-19 and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients in Intensive Care Unit (ICU) setting: case series. *Cureus* 2023;15:33981.
28. Altınkaya Çavuş M, Gökbulut Bektaş S, Turan S. Comparison of clinical safety and efficacy of dexmedetomidine, remifentanyl, and propofol in patients who cannot tolerate non-invasive mechanical ventilation: A prospective, randomized, cohort study. *Front Med* 2022;9:995799.
29. Bielka K, Kuchyn I. Dexmedetomidine for sedation during noninvasive ventilation in acute respiratory syndrome patients. *Eur Res J* [Internet]. 2018;52. [cited 2023 Oct 24]. Available from: https://erj.ersjournals.com/content/52/suppl_62/OA5411.
30. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rausse A et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;333:817-22.
31. Lentz S, Grossman A, Koyfman A, Long B. High-risk airway management in the emergency department. Part I: Diseases and approaches. *J Emerg Med* 2020;59:84-95.
32. Blanch L, Bernabé F, Lucangelo U. Measurement of air trapping, intrinsic positive end-expiratory pressure, and dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients. *Respir Care* 2005;50:110-24.
33. Weingart SD. Managing initial mechanical ventilation in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2016;68:614-7.
34. Mosier JM, Hypes C, Joshi R, Whitmore S, Parthasarathy S, Cairns CB. Ventilator strategies and rescue therapies for management of acute respiratory failure in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2015;66:529-41.
35. Morandi A, Brummel NE, Ely EW. Sedation, delirium and mechanical ventilation: the "ABCDE" approach. *Curr Opin Crit Care* 2011;17:43-9.
36. Fu X, Wang L, Wang G, Liu X, Wang X, Ma S et al. Delirium in elderly patients with COPD combined with respiratory failure undergoing mechanical ventilation: a prospective cohort study. *BMC Pulm Med* 2022;22:266.
37. Barrett NA, Hart N, Daly KJR, Marotti M, Kostakou E, Carlin C et al. A randomised controlled trial of non-invasive ventilation compared with extracorporeal carbon dioxide removal for acute hypercapnic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intensive Care* 2022;12:36.
38. Tonetti T, Pisani L, Cavalli I, Vega ML, Maietti E, Filippini C et al. Extracorporeal carbon dioxide removal for treatment of exacerbated chronic obstructive pulmonary disease (ORION): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2021;22:718.
39. Stiell IG, Perry JJ, Clement CM, Brison RJ, Rowe BH, Aaron SD et al. Clinical validation of a risk scale for serious outcomes among patients with chronic obstructive pulmonary disease managed in the emergency department. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can* 2018;190:1406-13.
40. Oruc OA, Ozdinc S, Sevil H. Evaluating the efficiency of the Ottawa Risk Scale in assessing adverse outcomes in COPD patients presenting to the emergency department. *ULUTAS Med J* 2023;9:128-36.
41. Alavi-Moghaddam M, Partovinezhad H, Dasdar S, Farjad M. Ottawa Risk Scale in predicting the outcome of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation in emergency department; a diagnostic accuracy study. *Arch Acad Emerg Med* 2023;11:32.
42. Vukić Dugač A, Vergles M, Škrinjarčić Cincar S, Bulat Kardum L, Lampalo M, Popović-Grle S et al. Are we Missing the opportunity to disseminate GOLD recommendations through AECOPD discharge letters? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2023;18:985-93.
43. Tamondong-Lachica DR, Skolnik N, Hurst JR, Marchetti N, Rabe APJ, Montes de Oca M et al. GOLD 2023 update: implications for clinical practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2023;18:745-54.