

# Uloga ljekarnika u terapiji kronične opstruktivske plućne bolesti

---

Grah, Barbara

Professional thesis / Završni specijalistički

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:410360>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-27**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Barbara Grah

ULOGA LJEKARNIKA U TERAPIJI KRONIČNE  
OPSTRUKCIJSKE PLUĆNE BOLESTI

Specijalistički rad

Zagreb, 2020.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Lidija Bach-Rojecky

Specijalistički rad obranjen je dana 3. rujna 2020. godine na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu, pred Povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić  
Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
2. izv. prof. dr. sc. Lidija Bach-Rojecky  
Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
3. prof. dr. sc. Sanja Popović Grle  
Sveučilište u Zagrebu  
Medicinski fakultet

Rad ima 95 listova.

## **Predgovor**

Ovaj rad, izrađen pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Lidije Bach-Rojecky, predan je na ocjenu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u svrhu stjecanja zvanja sveučilišne magistre kliničke farmacije.

Opservacijsko istraživanje u ovom radu provedeno je u ljekarni „Ornela Majetić“ na uzorku od 32 bolesnika koji su u razdoblju od srpnja 2019. do listopada 2019. preuzimali lijekove za liječenje KOPB-a.

Iskreno se zahvaljujem svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Lidiji Bach-Rojecky na stručnoj pomoći tijekom izrade ovog rada.

Hvala mojim kolegicama Ani, Ines i Vjeri na stručnoj, tehničkoj i lektorskoj pomoći.

## **Sažetak**

### **Cilj istraživanja**

U ovom radu na uzorku ispitanika oboljelih od kronične opstruktivske plućne bolesti (KOPB-a) istražit će se pridržavanje ključnih preporuka koje su neophodne za postizanje željenih ciljeva liječenja, poput prestanka pušenja, sezonskih cijepljenja, nutritivnih savjeta, a također će se dobiti i informacije o farmakoterapiji, adherenciji prema terapiji, egzacerbacijama bolesti, osobnom stavu o terapiji i kvaliteti života. Cilj ovog rada je i ukazati na moguće ljekarničke intervencije kojima bi se poboljšala skrb za oboljele od KOPB-a i optimizirali ishodi liječenja.

### **Ispitanici i metode**

Opservacijsko istraživanje u ovom radu provedeno je u ljekarni „Ornela Majetić“ na uzorku od 32 bolesnika koji su u razdoblju od srpnja 2019. do listopada 2019. preuzimali lijekove za liječenje KOPB-a. Za potrebe rada kreiran je anketni upitnik kojim su se bilježili i ispitivali: opći podaci bolesnika (spol, dob, tjelesna težina i visina, stupanj obrazovanja), pušački status, egzacerbacije u prethodnoj godini, procijepljenost, inhalacijska tehnika, bolesnikova procjena stupnja zaduhe prema mMRC skali, potreba nutritivne potpore, farmakoterapija KOPB-a i nuspojave, adherencija, bolesnikovi stavovi o farmakoterapiji KOPB-a i kvaliteta života.

### **Rezultati**

U farmakoterapiji KOPB-a u 32 ispitanika identificirane su 33 potencijalne medikacijske pogreške. Provjerom inhalacijske tehnike u 15 ispitanika, većina (86%) nema pravilnu inhalacijsku tehniku. Rezultati ovog istraživanja upućuju na važnost uključivanja javnog ljekarnika u aktivnu skrb oboljelih od KOPB-a, posebno poduku inhalacijske tehnike te uočavanje i ispravljanje potencijalnih medikacijskih pogreška.

### **Zaključak**

Uloga ljekarnika u liječenju KOPB-a trebala bi uključivati procjenu uspješnosti propisane terapije, upućivanje liječniku kada postoje znakovi pogoršanja bolesti, edukaciju bolesnika o bolesti i lijekovima, procjenu ostalih lijekova u terapiji te provjeru interakcija s lijekovima za KOPB, poduku i praćenje inhalacijske tehnike, provjeru i poticanje adherencije prema

terapiji, savjetovanje i podrška bolesnicima u provođenju nefarmakoloških mjera, kao što su redovite tjelovježbe, redovite imunizacije i prestanak pušenja.

## **Summary**

### **Objectives**

This study will explore in a sample of COPD patients adherence to key recommendations that are necessary to achieve the desired treatment goals - such as smoking cessation, seasonal vaccinations, nutritional advice, and information on pharmacotherapy, medication adherence, disease exacerbations, personal attitudes to therapy and quality of life will also be given. The aim of this study is to point out possible pharmacist interventions that would improve the care of COPD patients and optimize treatment outcomes.

### **Subjects and methods**

The observational research in this study was conducted at the Ornela Majetić Pharmacy on a sample of 32 patients who had taken COPD medications from July 2019 to October 2019. For the purpose of the work, a questionnaire was created to record and examine general patient data (gender, age, weight and height, education level), smoking status, exacerbations in the previous year, vaccination, inhalation technique, patient's assessment according to mMRC dyspnoea scale, nutritional support needs, COPD pharmacotherapy and side effects, adherence, patient's views on COPD pharmacotherapy and quality of life.

### **Results**

Thirty-three potential drug-related problems were identified in COPD pharmacotherapy of 32 subjects. By checking the inhalation technique in 15 subjects, it was found that most of them (86%) have incorrect inhalation technique. The results of this study indicate the importance of involving public pharmacists in the active care of COPD patients, in particular in teaching inhalation techniques and correcting potential drug-related problems.

### **Conclusion**

The pharmacist's role in COPD treatment includes: evaluation of therapy outcomes for COPD, referring patients to a physician when there are worsening signs or symptoms, education on disease and medications, evaluation of other medications used by patients, checking drug interactions, monitoring and education of inhalation technique, watching and

supporting medication adherence, advising of non-pharmacological therapy, like regular exercising, annual immunization and smoking cessation.



## Sadržaj

1. Uvod i pregled područja istraživanja .....	1
1.1. Definicija, epidemiologija i etiologija KOPB-a .....	1
1.2. Dijagnoza KOPB-a .....	3
1.3. Farmakoterapija .....	7
1.3.1. Bronhodilatatori .....	7
1.3.1.1. Beta <sub>2</sub> -agonisti .....	7
1.3.1.2. Muskarinski antagonisti .....	8
1.3.1.3. Metilksantini.....	9
1.3.1.4. Kombinacijska terapija dugodjelujućim bronhodilatatorima .....	10
1.3.2. Protuupalni lijekovi.....	11
1.3.2.1. De-eskalacijska terapija - ukidanje ICS-a.....	12
1.3.2.2. Trojna terapija .....	13
1.3.3. Oralni kortikosteroidi.....	13
1.3.4. Inhibitori fosfodiesteraze-4 .....	13
1.3.5. Antibakterijska terapija.....	14
1.3.6. Mukolitici (mukoregulatori) i antioksidansi (N-acetilcistein, karbocistein) .....	14
1.3.7. Ostali lijekovi s protuupalnim potencijalom .....	14
1.3.8. Ostala farmakološka terapija .....	15
1.4. Inhalacijska tehnika .....	15
1.5. Liječenje stabilnog KOPB-a .....	16
1.6. Farmakološka terapija stabilnog KOPB-a .....	18
1.7. Farmakoterapija za prestanak pušenja .....	20
1.8. Algoritmi za procjenu, početno farmakološko liječenje i praćenje farmakološkog liječenja .....	21

1.9. Nefarmakološko liječenje stabilnog KOPB-a .....	28
1.9.1. Tjelesna aktivnost, plućna rehabilitacija i mjere samoskrbi .....	28
1.9.2. Cijepljenje .....	29
1.9.3. Nutritivna potpora .....	30
1.10. Liječenje egzacerbacija .....	31
1.11. Komorbiditeti .....	35
2. Cilj istraživanja .....	37
3. Materijali i metode .....	38
4. Rezultati .....	39
4.1. Opći podaci o ispitanicima .....	39
4.2. Pušački status ispitanika .....	40
4.3. Egzacerbacije KOPB-a u prethodnoj godini i procijepljenost ispitanika .....	43
4.4. Potreba ispitanika za podukom inhalacijske tehnike i savjetom o nutritivnoj potpori...45	
4.5. Farmakološka terapija KOPB-a kod ispitanika .....	49
4.6. Kvaliteta života ispitanika .....	53
5. Rasprava .....	54
6. Zaključak .....	60
7. Literatura .....	62
8. Prilog ... ..	77
9. Životopis .....	86

## 1. Uvod i pregled područja istraživanja

### 1.1. Definicija, epidemiologija i etiologija KOPB-a

Kronična opstruktivska plućna bolest (KOPB) je vodeći uzrok pobola i smrti u svijetu koja uzrokuje sve veće i značajnije ekonomsko i socijalno opterećenje. To je bolest koja u velikom broju slučajeva ostaje nedijagnosticirana i neprepoznata u kliničkoj praksi, smanjuje kvalitetu života bolesnika i povećava rizik od smrti. Prevalencija KOPB-a i dalje raste, a porast se objašnjava kontinuiranim izlaganjem populacije rizičnim čimbenicima, osobito duhanskom dimu, te starenjem populacije. Procjenjuje se da je 2010. godine u svijetu od KOPB-a bolovalo 384 milijuna ljudi, s prevalencijom od 11,7%, a da je godišnja smrtnost oko 3 milijuna ljudi (1). Očekuje se da će prevalencija KOPB-a porasti u sljedećih 30 godina, s predviđanjem da će godišnje do 2030. više od 4,5 milijuna ljudi umrijeti od KOPB-a ili povezanih komorbiditeta (2). U Europskoj uniji ukupni izravni troškovi za respiratorne bolesti procjenjuju se na oko 6% ukupnog proračuna za zdravstvo, na KOPB-e otpada 56% (38,6 milijardi eura) troškova respiratornih bolesti (3).

Globalna inicijativa za kroničnu opstruktivsku plućnu bolest (eng. *The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, GOLD) pokrenuta je 1998. godine s ciljem izdavanja preporuka za zbrinjavanje ove bolesti temeljenih na znanstvenim dokazima. Prvo je izvješće izdano 2001. godine, a od 2013. svake se godine revidira i nadopunjuje najnovijim znanstvenim podacima. U ovom radu koristila se revizija objavljena početkom 2019. godine u koju su autori uključili najvažnije rezultate znanstvenih radova objavljenih od siječnja 2017. do srpnja 2018. godine.

KOPB je česta bolest koja se može spriječiti i liječiti, karakterizirana trajnim respiratornim simptomima i bronhoopstrukcijom (smanjen protok zraka dišnim putovima) uslijed promjena u dišnim putovima i/ili alveolama, najčešće uslijed značajnog izlaganja štetnim česticama i plinovima. Kronično ograničenje protoka zraka rezultat je bolesti malih dišnih putova, odnosno opstruktivskog bronhiolitisa i destrukcije plućnog parenhima (4).

Najkarakterističniji simptom KOPB-a je kronična i progresivna zaduha. Tipični bolesnici s KOPB-om opisuju zaduhu kao osjećaj povećanog napora u disanju, težinu u prsima, potrebu za zrakom ili dahtanje. Kašalj i iskašljavanje prisutni su u 30% bolesnika. Kronični kašalj je često prvi simptom KOPB-a i u početku može biti povremeno prisutan, a kasnije je prisutan svaki dan. Bolesnici s KOPB-om obično iskašljavaju male količine sluzavog iskašljaja.

Simptomi mogu varirati tijekom vremena i mogu prethoditi razvoju ograničenja protoka zraka kroz više godina. Značajno ograničenje protoka zraka može biti prisutno bez kronične zaduhe i/ili kašlja i iskašljavanja, te obrnuto (5).

Najčešći rizični čimbenik za KOPB-e je duhanski dim, ali i nepušači također mogu razviti kronično ograničenje protoka zraka. KOPB je rezultat složenih interakcija dugotrajne kumulativne izloženosti štetnim plinovima i česticama, u kombinaciji s raznim faktorima domaćina, uključujući genetiku, hiperreaktivnost dišnih putova i abnormalnosti u razvoju pluća tijekom djetinjstva (6). Rizik od razvoja KOPB-a vezan je za sljedeće čimbenike (4):

- ▶ Duhanski dim – pušači imaju učestalije respiratorne simptome i poremećaje plućne funkcije, veće godišnje smanjenje forsiranog ekspiracijskog volumena u prvoj sekundi (FEV<sub>1</sub>) i veću smrtnost od KOPB-a od nepušača. Osim cigareta, drugi oblici aktivnog pušenja duhana (npr. lule, cigare, vodene lule), kao i pušenje marihuane također su rizični čimbenici KOPB-a, kao i pasivno pušenje;
- ▶ Unutarnje zagađenje zraka – rezultat spaljivanja drva i drugih biomasa korištenih za kuhanje i grijanje u prostorijama s lošom ventilacijom, rizični je čimbenik koji posebno utječe na žene u nerazvijenim zemljama;
- ▶ Profesionalni čimbenici rizika – izloženost različitim česticama, plinovima, parama ili dimu na radnom mjestu podcijenjen je čimbenik rizika za KOPB;
- ▶ Vanjsko zagađenje zraka – odnosi se na štetne čestice koje lebde u zraku ili na plinove u atmosferi; čini se da ima relativno malu ulogu u nastanku KOPB-a;
- ▶ Genski čimbenici - teški nasljedni nedostatak antiproteaze alfa-1 antitripsina (AATD), kao i poliformizmi različitih gena, poput gena koji kodira za faktor nekroze tumora- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), zatim gen za matriksne metaloproteinaze 12 (MMP-12) i glutation S-transferazu povezani su također s padom plućne funkcije ili rizikom od KOPB-a;
- ▶ Dob i spol - starenje i ženski spol povećavaju rizik od KOPB-a;
- ▶ Rast i razvoj pluća - bilo koji čimbenik koji utječe na rast pluća tijekom gestacije i djetinjstva (mala porođajna težina, respiratorne infekcije itd.) potencijalno povećava rizik od razvoja KOPB-a;

- ▶ Socioekonomski status - siromaštvo je usko povezano s povećanim rizikom za razvoj KOPB-a. Međutim, odražava li ovaj obrazac izloženost unutaršnjem ili vanjskom zagađenju, lošoj prehrani, infekcijama ili drugim čimbenicima povezanim s lošijim socioekonomskim statusom nije u potpunosti jasno;
- ▶ Astma i hiperreaktivnost dišnih putova - astma može biti faktor rizika za razvoj ograničenja protoka zraka i KOPB-a;
- ▶ Kronični bronhitis - može povećati učestalost ukupnih i teških egzacerbacija;
- ▶ Infekcije - teške respiratorne infekcije u djetinjstvu povezane su sa smanjenom plućnom funkcijom i povećanim respiratornim simptomima u odrasloj dobi.

## 1.2. Dijagnoza KOPB-a

Na kliničku dijagnozu KOPB-a treba posumnjati u svake osobe koja ima zaduhu u naporu, kronični kašalj ili iskašljavanje i/ili ima potvrdne anamnestičke podatke o pušenju ili izloženosti drugim rizičnim čimbenicima (4). Za postavljanje dijagnoze KOPB-a važno je utvrditi postojanje perzistentne opstrukcije protoka zraka u bronhima. Ona se definira postbronhodilatacijskim odnosom forsiranog ekspiracijskog volumena u prvoj sekundi i forsiranog vitalnog kapaciteta ( $FEV_1/FVC$ ) (4). Spirometrijsko testiranje je neophodno za potvrdu dijagnoze, postbronhodilatacijska vrijednost omjera  $FEV_1/FVC < 0,70$  potvrđuje prisutnost trajnog ograničenja protoka zraka, a time i KOPB-a kod bolesnika s odgovarajućim simptomima i značajnom izloženošću rizičnim čimbenicima.

Cilj procjene bolesnika s KOPB-om je utvrditi razinu opstrukcije, utjecaj bolesti na bolesnikovo opće zdravstveno stanje te procijeniti rizik budućih neželjenih događaja, poput egzacerbacija, a sve u svrhu učinkovitog liječenja.

Bolesnici s KOPB-om imaju  $FEV_1$  ispod 80%. Postbronhodilatacijska spirometrija potvrđuje postojanje opstrukcije dišnih putova koje nije potpuno reverzibilno. U KOPB-u postbronhodilatacijski odgovor na kratkodjelujući beta<sub>2</sub>-agonist najčešće je negativan. Klasifikacija težine bronhoopstrukcije temelji se na postbronhodilatacijskom  $FEV_1$  u bolesnika s  $FEV_1/FVC < 0,70$  na temelju spirometrijskog nalaza (Tablica 1).

Tablica 1. Klasifikacija stupnja bronhoopstrukcije u KOPB-u na osnovi postbronhodilatacijske vrijednosti FEV<sub>1</sub> (4)

Kod pacijenata s FEV <sub>1</sub> /FVC < 0,70:		
GOLD 1:	Blaga	FEV <sub>1</sub> ≥ 80% predviđenog
GOLD 2:	Umjerena	50% ≤ FEV <sub>1</sub> < 80% predviđenog
GOLD 3:	Teška	30% ≤ FEV <sub>1</sub> < 50% predviđenog
GOLD 4:	Vrlo teška	FEV <sub>1</sub> < 30% predviđenog

Postoji vrlo slaba povezanost između vrijednosti FEV<sub>1</sub>, simptoma i utjecaja bolesti na kvalitetu života bolesnika. Upravo zbog toga je prema GOLD smjernicama sama vrijednost FEV<sub>1</sub> nedovoljna za klasifikaciju bolesti te je potrebna objektivna procjena simptoma. Za procjenu razine zaduhe najčešće se koristi modificirana skala Britanskog vijeća za medicinska istraživanja (eng. *modified Medical Research Council*) (mMRC) (Tablica 2). Skala je bodovana od 1 do 4. Prema toj skali 0 predstavlja stanje gotovo bez simptoma (eventualno zaduha pri najvećem opterećenju), ocjenom 1 - zaduha pri penjanju stubama na 4. kat, ocjenom 2 - zaduha u hodu po ravnom veća od uobičajene za dob, ocjenom 3 - zaduha u hodu dužem od 100 metara i ocjenom 4 - zaduha pri minimalnom naporu poput oblačenja ili hranjenja (6). Skala mMRC je kratka, razumljiva i jednostavna za primjenu, ali mjeri samo jedan aspekt bolesti. Procjena ostalih simptoma i cjelokupnog zdravstvenog stanja vrši se na temelju nekoliko upitnika, kao što su CRQ (engl. *Chronic respiratory questionnaire*) i SGRQ (engl. *St. George's Respiratory Questionnaire*). Međutim, navedeni upitnici su prekompleksni za uporabu u svakodnevnoj kliničkoj praksi, stoga se češće koriste jednostavniji upitnici poput CCQ (engl. *The COPD Control Questionnaire*) ili CAT<sup>TM</sup> (engl. *COPD Assessment Test<sup>TM</sup>*). CAT<sup>TM</sup> je upitnik od 8 tvrdnji kojim se procjenjuje zdravstveni status bolesnika s KOPB-om (Slika 1). Maksimalan zbroj bodova je 40 i utvrđena je izvrsna povezanost sa SGRQ upitnikom (7).

Tablica 2. Skala zaduhe prema modificiranoj skali Britanskog vijeća za medicinska istraživanja (8)

<i>Napomena: Bolesnici označuju samo tvrdnju koja najbolje odgovara njihovom stanju</i>		
Stupanj 0	Osjećam nedostatak daha samo u ekstremnom naporu	<input type="checkbox"/>
Stupanj 1	Osjećam nedostatak daha kod žurbe ili pri penjanju uz blagu uzbrdicu	<input type="checkbox"/>
Stupanj 2	Sporije hodam po ravnom zbog nedostatka daha u odnosu na vršnjake ili se moram zaustaviti i udahnuti kod hoda po ravnom vlastitim tempom	<input type="checkbox"/>
Stupanj 3	Moram se zaustaviti zbog nedostatka daha nakon 100 metara ili nakon par minuta hoda po ravnom	<input type="checkbox"/>
Stupanj 4	Ostajem bez daha u tolikoj mjeri da ne izlazim iz kuće, ili ostajem bez daha kod oblačenja i svlačenja	<input type="checkbox"/>

Egzacerbacije KOPB-a su akutno pogoršanje respiratornih simptoma koje prelazi okvire dnevnih varijacija i zahtijeva dodatnu terapiju (9). Najbolji prediktor budućih egzacerbacija su prijašnje egzacerbacije (dvije ili više egzacerbacija u prethodnoj godini) (10). Pogoršanje ograničenja protoka zraka povezano je s većom prevalencijom egzacerbacija, hospitalizacija i rizikom od smrti (11). Hospitalizacija zbog egzacerbacija KOPB-a povezana je s lošom prognozom i povećanim rizikom od smrti (12).

Prema GOLD preporukama procjena KOPB-a provodi se pomoću ABCD alata. Nakon što se spirometrijom postavi dijagnoza KOPB-a i procijeni razina opstrukcije protoka zraka, bolesnici se ovisno o izraženosti simptoma i učestalosti egzacerbacija razvrstavaju u skupine A, B, C i D. Prisutnost simptoma procjenjuje se pomoću CAT<sup>TM</sup> upitnika ili mMRC skale zaduhe. Ukoliko je mMRC 0 ili 1, ili je CAT<sup>TM</sup> < 10, bolesnik se svrstava u skupinu A ili C, a ako je mMRC ≥ 2 ili je CAT<sup>TM</sup> ≥ 10 svrstava se u skupinu B ili D. Nakon toga se procjenjuje rizik od egzacerbacija na temelju broja egzacerbacija u prethodnoj godini, te se bolesnik svrstava u skupinu C ili D ukoliko je imao ≥ 2 egzacerbacije ili ≥ 1 egzacerbaciju koja je dovela do hospitalizacije u prethodnoj godini. Ukoliko bolesnik nije imao egzacerbacije ili je imao samo jednu egzacerbaciju, ali koja nije dovela do hospitalizacije, onda se svrstava u skupinu A ili B (Slika 2).

### Kako je Vaša KOPB? Ispunite Test za procjenu KOPB™ (CAT)

Ovaj će upitnik pomoći Vama i Vašemu zdravstvenom djelatniku u mjerenju utjecaja KOPB (kronične opstruktivne plućne bolesti) na Vaše tjelesno i mentalno zdravlje te svakodnevno funkcioniranje. Vaši će odgovori, kao i ukupan rezultat na testu, koristiti Vama i Vašemu zdravstvenom djelatniku kao pomoć u poboljšanju zbrinjavanja Vaše KOPB i dobivanju najveće moguće koristi od liječenja.

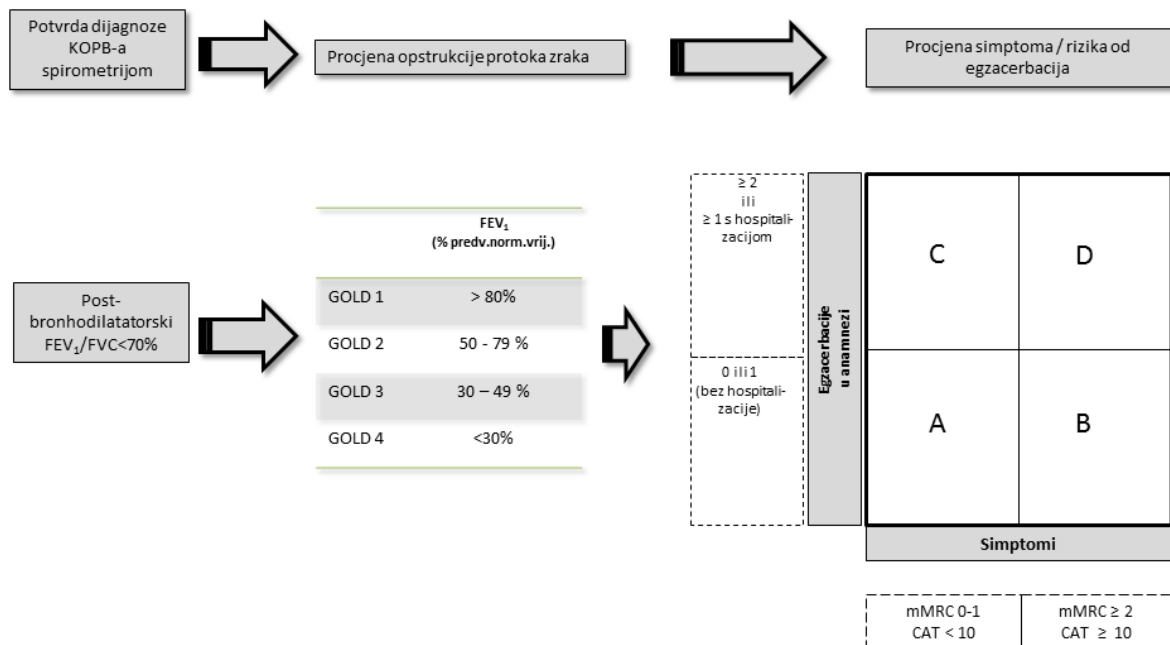
Ukoliko želite ispuniti upitnik ispunjavajući odgovore rukom na papir, kliknite ovdje te isprintajte upitnik.

Za svaku tvrdnju navedenu ispod, označite (znakom X) kućicu koja Vas TRENUTNO najbolje opisuje. Pazite da za svako pitanje odaberete samo jedan odgovor.

Primjer: Jako sam sretan/sretna  0  1  2  3  4  5 Jako sam tužan/tužna

	0	1	2	3	4	5	REZULTAT
Nikada ne kašijem	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Stalno kašijem	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Uopće nemam sekreta (sluzi) u plućima	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Moja su pluća u cijelosti puna sekreta (sluzi)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Uopće ne osjećam stezanje u prsnom košu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Osjećam jako stezanje u prsnom košu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kada se penjem uzbrdo ili po stepenicama ne nedostaje mi zraka	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kada se penjem uzbrdo ili po stepenicama jako mi nedostaje zraka	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nisam ograničen/ograničena u obavljanju bilo kojih kućanskih aktivnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vrlo sam ograničen/ograničena u obavljanju kućanskih aktivnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
S povjerenjem izlazim iz kuće bez obzira na svoju plućnu bolest	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Uopće nemam povjerenja kad izlazim iz kuće zbog svoje plućne bolesti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Čvrsto spavam	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ne spavam čvrsto zbog svoje plućne bolesti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Imam puno energije	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Uopće nemam energije	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>UKUPAN REZULTAT</b>							<input type="text"/>

Slika 1. CAT™ (eng. COPD Assessment Test™) upitnik (4)



Slika 2. Procjena KOPB-a pomoću ABCD alata (4)



Razina opstrukcije (FEV<sub>1</sub>) i dalje ostaje vrlo važan pokazatelj ishoda bolesti, kao i rizika od smrti i hospitalizacija, te važan parametar prilikom odlučivanja o invazivnom nefarmakološkom liječenju (redukcija plućnog volumena ili transplantacija pluća). U donošenju odluke o individualiziranom liječenju, FEV<sub>1</sub> gubi na preciznosti te se naglašava važnost procjene simptoma i rizika od egzacerbacija.

### 1.3. Farmakoterapija

#### 1.3.1. Bronhodilatatori

Bronhodilatatori su lijekovi koji povećavaju FEV<sub>1</sub> i/ili mijenjaju druge spirometrijske varijable. Najčešće se primjenjuju redovito radi sprječavanja ili smanjenja simptoma. Toksičnost je ovisna o dozi. Ne preporučuje se redovita upotreba kratkodjelujućih bronhodilatatora.

##### 1.3.1.1. Beta<sub>2</sub>-agonisti

Agonisti beta<sub>2</sub>-adrenoreceptora aktiviraju selektivno beta<sub>2</sub>-adrenergične receptore te pokreću signalizacijske kaskadne unutarstanične reakcije, koje započinju aktivacijom G proteina, sastavljenog od  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  podjedinice.  $\alpha$ -podjedinica na koju se veže GTP aktivira enzim adenilat-ciklazu koja povećava sintezu unutarstaničnog cikličkog adenzin monofosfata (cAMP-a) hidrolizom adenzin-trifosfata (ATP-a). Povišena koncentracija cAMP-a aktivira cAMP-ovisnu protein kinazu A (PKA). U glatkim mišićnim stanicama dišnih putova PKA fosforilira različite nizvodne proteine koji konačno doprinose smanjenju unutarstaničnog Ca<sup>2+</sup> ili smanjuju osjetljivost na Ca<sup>2+</sup> (4). Promjena koncentracije Ca<sup>2+</sup> rezultira inhibicijom fosforilacije lakog lanca miozina, što sprječava kontrakciju glatkih mišićnih stanica. Beta<sub>2</sub>-agonisti primjenjuju se inhalacijom jer to rezultira najvećim lokalnim bronhodilatacijskim učinkom na glatke mišiće bronha, a s najmanje neželjenih sistemskih učinaka (13).

Beta<sub>2</sub>-agonisti razlikuju se prema farmakokinetičkim karakteristikama, početku djelovanja i trajanju djelovanja, a te razlike proizlaze iz modifikacija u osnovnoj kemijskoj strukturi. Razlikuju se kratkodjelujući beta<sub>2</sub>-agonisti (engl. *short acting beta agonists* - SABA), dugodjelujući beta<sub>2</sub>-agonisti (engl. *long acting beta agonists* - LABA) i ultradugodjelujući (engl. *ultra-long acting beta agonists* - ultra-LABA). Produljeno trajanje djelovanja može biti posljedica smanjene osjetljivosti beta<sub>2</sub>-agonista na katehol O-metil-transferazu (COMT) i monoooksidazu koje kataliziraju oksidacijsku deaminaciju i metilaciju lijeka, odnosno

inaktivaciju beta<sub>2</sub>-agonista. Na našem tržištu registriran je jedan SABA, salbutamol koji ima početak djelovanja unutar 5 minuta, maksimalan učinak pojavljuje se unutar 30 minuta, a traje 4 do 6 sati (14). Redovita i po potrebi upotreba SABA-e poboljšava FEV<sub>1</sub> i simptome KOPB-a (15). LABA-e, formoterol i salmeterol djeluju 12 sati i primjenjuju se dvaput dnevno, a ultra-LABA, indakaterol, vilanterol i olodaterol djeluju 24 sata i primjenjuju se jedanput dnevno. Formoterol i indakaterol imaju početak djelovanja unutar 5 minuta, a salmeterol tek nakon 15 do 30 minuta. Studija *TOwards a Revolution in COPD Health*, koja je pratila učinke i sigurnost salmeterola tijekom razdoblja od tri godine, pokazala je da salmeterol poboljšava plućnu funkciju, kvalitetu života i smanjuje učestalost egzacerbacija u odnosu na placebo (16). Formoterol i salmeterol značajno povećavaju FEV<sub>1</sub>, smanjuju stupanj zaduhe, učestalost egzacerbacija i broj hospitalizacija, ali nemaju utjecaja na preživljenje ili stopu gubitka plućne funkcije (17). Indakaterol smanjuje stupanj zaduhe, učestalost egzacerbacija i poboljšava zdravstveno stanje bolesnika (18). Olodaterol i vilanterol poboljšavaju plućnu funkciju i smanjuju simptome (19, 20).

Postoji mogućnost povećanog rizika od kardiovaskularne toksičnosti beta<sub>2</sub>-agonista zbog stimulacije receptora u srcu, što bi moglo uzrokovati sinus tahikardiju i poremećaje srčanog ritma kod osjetljivih bolesnika (4). Srčana toksičnost u obliku aritmija, kardiomiopatije i ishemije jače je povezana s beta<sub>2</sub>-agonistima starije generacije. Porast učestalosti aritmija zabilježen je u bolesnika s kardiovaskularnim komorbiditetima, aritmijom ili popuštanjem srca ili istodobnom upotrebom teofilina (21). Beta<sub>2</sub>-agonisti smanjuju razinu kalija u serumu pomakom kalija u stanice zbog utjecaja na membransku Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPazu, što može potencijalno rezultirati hipokalijemijom, posebno u kombinaciji s tiazidskim diureticima (22). Beta<sub>2</sub>-agonisti također potiču glikogenolizu, što može dovesti do povišenja serumske glukoze. Mišićno-skeletni tremor također je moguća nuspojava, a nalazi se češće kod oralne primjene beta<sub>2</sub>-agonista, primjerice salbutamola (4).

### 1.3.1.2. Muskarinski antagonisti

Postoji pet podvrsta muskarinskih receptora (M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>), od kojih su M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub> i M<sub>3</sub> lokalizirani na glatkim mišićnim stanicama dišnih putova. Acetilholin (Ach) se veže za muskarinske receptore te dovodi do stimulacije enzima gvanilat-ciklaze koja pretvara gvanozin-trifosfat u ciklički gvanozin-monofosfat, posljedično dovodi do povećanog utoka Ca<sup>2+</sup> u stanice i bronhokonstrikcije. Muskarinski antagonisti vezanjem za muskarinske receptore onemogućuju vezanje acetilkolina te dovode do inhibicije konstrikcije glatkih mišića bronha.

M<sub>2</sub>-receptori nalaze se na završetcima kolinergičkih živaca i smatraju se autoreceptorima. Blokiranje M<sub>2</sub>-receptora dovodi do povećanog otpuštanja Ach iz završetka neurona, stoga se smatraju odgovornima za refleksnu bronhokonstrikciju pri djelovanju neselektivnih antikolinergika (ipratropij i oksitropij) (23). M<sub>3</sub>-receptori se nalaze na glatkim mišićima distalne traheje i velikog bronha, kao i na submukoznim sluznim žlijezdama (24).

Antikolinergike dijelimo na kratkodjelujuće muskarinske antagoniste (engl. *short-acting muscarinic antagonists* – SAMA) i dugodjelujuće muskarinske antagoniste (engl. *long-acting muscarinic antagonists* – LAMA). Jedini predstavnik kratkodjelujućih antikolinergika na našem tržištu je ipratropij. Među dugodjelujućim antikolinergicima, tiotropij, umeklidinij, glikopironij se primjenjuju jedanput na dan, dok se aklidinij primjenjuje dva puta na dan. Sustavni pregled randomiziranih kontroliranih studija pokazao je da ipratropij ima male prednosti u odnosu na kratkodjelujuće beta<sub>2</sub>-agoniste u pogledu poboljšanja plućne funkcije, zdravstvenog stanja i smanjenja potrebe za oralnim kortikosteroidima (25). Randomizirane kontrolirane studije su pokazale da tiotropij smanjuje simptome i poboljšava zdravstveno stanje oboljelih od KOPB-a (26). LAMA-e poboljšavaju učinkovitost plućne rehabilitacije i smanjuju učestalost egzacerbacija i hospitalizacija (27). Klinička ispitivanja pokazala su veći učinak na smanjenje učestalosti egzacerbacija u terapiji tiotropijem u odnosu na terapiju LABA-om (28, 29). U dugotrajnom kliničkom ispitivanju na 5993 bolesnika s KOPB-om, tiotropij dodan ostaloj standardnoj terapiji nije imao utjecaja na gubitak plućne funkcije (30). Međutim, u bolesnika s KOPB-om u ranoj fazi koji su imali malo simptoma i blagu do umjerenu opstrukciju dišnih putova tiotropij je doveo do porasta FEV<sub>1</sub>, smanjenja umjerenih, ali ne teških egzacerbacija i poboljšanja spirometrijskih parametara (31). Tiotropij smanjuje učestalost egzacerbacija te je koristan dodatak plućnoj rehabilitaciji radi povećanja tolerancije fizičkog napora. Lijek je izbora u monoterapiji dugodjelujućim bronhodilatatorom. LAMA-e treba koristiti u bolesnika s perzistentnim simptomima i povišenim rizikom od nepovoljnog ishoda bolesti (4).

Inhalacijski antikolinergici zbog slabe sistemske apsorpcije imaju nisku incidenciju antikolinergičkih nuspojava. Najčešća nuspojava jest suhoća usta. Iako su zabilježene povremene urinarne nuspojave, ne postoji dovoljno dokaza koji bi dokazali njihov uzročno-posljedični odnos (32).

#### 1.3.1.3. Metilksantini

Metilksantini su neselektivni inhibitori svih izoenzima fosfodiesteraze (PDE). Budući da PDE hidroliziraju cikličke nukleotide, ova inhibicija rezultira visokim koncentracijama unutarstaničnoga cAMP-a, a u nekim tkivima cikličkog gvanozin monofosfata (cGMP-a). cAMP-e je odgovoran za brojne stanične funkcije, uključujući stimulaciju srčane funkcije, relaksaciju glatkih mišića, te smanjenje imunološke i upalne aktivnosti specifičnih stanica (13). Teofilin ima kompleksan farmakodinamski profil, pri čemu u određenim dozama, blokira adenzinske receptore, inhibira stvaranje proupalnih citokina, te aktivira histon deacetilazu. Teofilin, najčešće korišteni metilksantin, metabolizira se u jetri pomoću CYP enzima. Klirens teofilina je smanjen kod osoba s oslabljenom jetrenom funkcijom i starijih osoba pa je potrebna prilagodba doze. Klirens može biti povećan indukcijom jetrenih enzima, posebice CYP1A2 zbog pušenja cigareta ili promjena u prehrani. Teofilin ima vrlo usku terapijsku širinu, a terapijski i toksični učinci ovisni su o razini u krvi. Poboljšanje plućne funkcije korelira s koncentracijama u plazmi, u rasponu od 5 do 20 mg/L. Anoreksija, mučnina, povraćanje, abdominalna nelagoda, glavobolja i anksioznost pojavljuju se u nekih bolesnika pri koncentracijama od 15 mg/L, a česte su pri koncentracijama >20 mg/L. Više koncentracije mogu uzrokovati grčeve ili aritmije. Slučajna ili namjerna predoziranja mogu rezultirati teškom toksičnošću ili smrću (33). Postoje dokazi za skroman bronhodilatacijski učinak u odnosu prema placebo kod stabilnog KOPB-a (34). Dodavanje teofilina salmeterolu poboljšava FEV<sub>1</sub> i smanjuje stupanj zaduhe u odnosu na monoterapiju salmeterolom (35). Postoje ograničeni i kontradiktorni dokazi o učinku niske doze teofilina na učestalost egzacerbacija (36).

#### 1.3.1.4. Kombinacijska terapija dugodjelujućim bronhodilatatorima

Kada simptomi nisu dovoljno dobro kontrolirani jednim dugodjelujućim bronhodilatatorom u monoterapiji, kombinacijom bronhodilatatora različitih mehanizama djelovanja, i to inhalacijskog muskarinskog antagonista i beta<sub>2</sub>-agonista, poboljšava se bronhodilatacijski učinak s manjim rizikom od nuspojava u usporedbi s povećanjem doze pojedinog bronhodilatatora (37). Meta-analiza koja je uključivala 23 randomizirane kontrolirane studije pokazala je da najniži kardiovaskularni rizik ima fiksna kombinacija tiotropij-olodaterol 5/5 µg i aklidinij-formoterol 400/12 µg čiji je sigurnosni profil usporediv s placebo (38). Kombinacije SABA-e i SAMA-e su superiornije u poboljšanju FEV<sub>1</sub> i smanjenju simptoma u odnosu prema primjeni monoterapije (39). Liječenje formoterolom i tiotropijem ima veći utjecaj na FEV<sub>1</sub> nego bilo koja komponenta samostalno (40). Kombinacije LABA-e i LAMA-

e poboljšavaju plućnu funkciju u odnosu na placebo; ovo je poboljšanje značajno veće nego kod monoterapije dugodjelujućim bronhodilatatorom, iako je stupanj poboljšanja manji od aditivnog učinka pojedinačnih lijekova (41). Kombinacija LAMA i LABA poboljšava kvalitetu života u odnosu prema monoterapiji (42). Većina studija s kombinacijama LABA/LAMA provedena je u bolesnika s niskom učestalošću egzacerbacija. Jedna studija u bolesnika s prethodnim egzacerbacijama pokazala je da kombinacija dugodjelujućih bronhodilatatora učinkovitija od monoterapije dugodjelujućim bronhodilatatorima u prevenciji egzacerbacija (43). Druga velika studija pokazala je da kombinacija LABA/LAMA ne smanjuje učestalost egzacerbacija onoliko koliko se očekuje u usporedbi s LAMA-om samostalno (44). Još jedna studija u bolesnika s prethodnim egzacerbacijama je potvrdila da kombinacija LABA/LAMA smanjuje učestalost egzacerbacija u većoj mjeri od kombinacije inhalacijskog kortikosteroida (ICS) i LABA (45). Međutim, druga studija u bolesnika s visokim rizikom egzacerbacija ( $\geq 2$  egzacerbacije i/ili 1 egzacerbacija s hospitalizacijom u prethodnoj godini) pokazala je da ICS/LABA smanjuje egzacerbacije u većoj mjeri nego kombinacija LABA/LAMA kod viših koncentracija eozinofila u krvi (46).

### 1.3.2. Protuupalni lijekovi

In vitro ispitivanja sugeriraju da inhalacijski kortikosteroidi imaju ograničeno djelovanje na upalu u KOPB-u. In vivo ispitivanja pokazala su upitan-odnos doza-činak i dugoročnu (> 3 godine) sigurnost primjene ICS u bolesnika s KOPB-om, što zahtijeva daljnja ispitivanja (47). Većina je studija potvrdila da monoterapija ICS-om ne utječe na dugoročni pad FEV<sub>1</sub> i smrtnost u bolesnika s KOPB-om. Studije i meta-analize koje su procjenjivale učinak monoterapije ICS-om na smrtnost bolesnika s KOPB-om nisu dale uvjerljive dokaze o koristima njihove primjene (48). Studija TORCH pokazala je veću smrtnost u bolesnika liječenih samo flutikazon propionatom u odnosu na one koji su primali kombinaciju salmeterola i flutikazon propionata (16). U studiji *Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Heightened Cardiovascular Risk* (SUMMIT) nije pokazana povećana smrtnost bolesnika liječenih flutikazon furoatom (49). U umjerenom KOPB-u, monoterapija flutikazon furoatom ili u kombinaciji s vilanterolom pokazala je sporiji pad FEV<sub>1</sub> u odnosu prema placebo ili monoterapiji vilanterolom, u prosjeku 9 ml/godišnje (50). Većina studija koje su pokazale povoljan učinak kombinacije LABA/ICS u odnosu prema monoterapiji LABA-om na smanjenje učestalosti egzacerbacija, provedene su na bolesnicima s najmanje jednom egzacerbacijom u prethodnoj godini. U bolesnika s umjerenim do vrlo teškim KOPB-om s

egzacerbacijama, kombinacija LABA/ICS učinkovitija je od pojedinačnih lijekova u poboljšanju plućne funkcije, zdravstvenog statusa i smanjenju učestalosti egzacerbacija (51). Kliničke studije kombinacijske terapije koje su kao primarni ishod uzimale smrtnost nisu pokazale statistički značajno smanjenje mortaliteta (49). Nedavna istraživanja su pokazala da je broj eozinofila u krvi biomarker koji može predvidjeti odgovor na primjenu ICS-a u sprječavanju budućih egzacerbacija (46,52). Postoji povezanost između eozinofila u krvi i redukcije učestalosti egzacerbacija primjenom ICS-a; što je njihov postotak u ukupnom broju leukocita veći, to je i redukcija egzacerbacija primjenom ICS-a veća. U kombinaciji s kliničkom procjenom rizika egzacerbacija, broj eozinofila u krvi može pomoći u predviđanju učinka ICS-a na redukciju egzacerbacija. Bolesnici s brojem eozinofila < 100 stanica/ $\mu$ l imaju malu korist od terapije koja uključuje ICS, dok je u slučaju broja eozinofila > 300 stanica/ $\mu$ l vjerojatnost koristi od liječenja ICS-om veća, što može koristiti u probiru. Učinak liječenja kombinacijama lijekova koje sadrže ICS (ICS/LAMA/LABA i ICS/LABA vs LABA/LAMA) je veći u bolesnika s visokim rizikom egzacerbacija ( $\geq 2$  egzacerbacije i/ili 1 egzacerbacija koja je uzrokovala hospitalizaciju u prethodnoj godini) (46). Mehanizam pojačanog učinka ICS-a u smanjenju egzacerbacija u bolesnika s KOPB-om s većim brojem eozinofila u krvi je nejasan.

Randomizirane kontrolirane studije pokazale su da je upotreba ICS-a povezana s većom učestalošću oralne kandidijaze, promjenom glasa, modricama na koži i rizikom od pneumonija (48). Ovaj povećani rizik potvrđen je u studijama s flutikazon furoatom, čak i kod niskih doza (53). Bolesnici s većim rizikom pneumonija su pušači, stariji od 55 godina, koji su imali prethodne egzacerbacije ili pneumonije, indeks tjelesne mase (ITM) <25 kg/m<sup>2</sup>, niski skor prema mMRC i/ili ozbiljno ograničenje protoka zraka (54). Neovisno o upotrebi ICS-a, postoje dokazi da broj eozinofila u krvi <2% povećava rizik od razvoja pneumonije (55). U studijama na bolesnicima s umjerenim KOPB-om, monoterapija ICS-om ili kombinacija ICS/LABA nisu pokazale povećani rizik od pneumonije (49,54).

#### 1.3.2.1. De-eskalacijska terapija - ukidanje ICS-a

Neke studije su pokazale porast učestalosti egzacerbacija i/ili simptoma nakon ukidanja ICS-a, dok druge nisu (56,57). Dokazano je da se FEV<sub>1</sub> smanjuje (otprilike 40 ml) s isključivanjem ICS-a iz terapije, što bi moglo biti povezano s povećanom vrijednosti cirkulirajućih eozinofila (57). Nedavno istraživanje koje je ispitalo isključivanje ICS-a iz dvostruke bronhodilatatorne terapije pokazalo je da smanjenje FEV<sub>1</sub> i porast učestalosti

egzacerbacija najveće kod bolesnika s početnom vrijednosti eozinofila u krvi  $\geq 300$  stanica/ $\mu$ l (58). Razlike između studija mogu biti posljedica razlika u metodologiji, uključujući uporabu dugodjelujućih bronhodilatatora koji mogu umanjiti bilo koji učinak isključivanja ICS-a.

#### 1.3.2.2. Trojna terapija

Eskalacija inhalacijske terapije na trojnu terapiju ICS/LABA/LAMA može poboljšati plućnu funkciju, pozitivne ishode i spriječiti učestalost egzacerbacija (59,60). Trostruka inhalacijska terapija ICS/LABA/LAMA poboljšava plućnu funkciju, zdravstveni status, smanjuje simptome i učestalost egzacerbacija u odnosu prema ICS/LABA, LABA/LAMA ili monoterapije LAMA-om (61).

#### 1.3.3. Oralni kortikosteroidi

Za sistemske kortikosteroide u liječenju akutnih egzacerbacija pokazalo se da smanjuju učestalost neuspjeha liječenja i recidiva; poboljšavaju plućnu funkciju te smanjuju stupanj zaduhe (62). Prospektivne studije o dugoročnim učincima oralnih kortikosteroida kod stabilnog KOPB-a su ograničene (63). Oralni kortikosteroidi imaju ulogu u terapiji akutne egzacerbacije, nemaju ulogu u dugotrajnom liječenju KOPB-a zbog nedostatka koristi u odnosu na visoku učestalost sistemskih komplikacija.

#### 1.3.4. Inhibitori fosfodiesteraze-4

Selektivna inhibicija fosfodiesteraze-4 (PDE-4) sprječava hidrolizu c-AMP-a u upalnim stanicama. Povećani unutarstanični c-AMP pokazuje protuupalne učinke, uključujući smanjeno stvaranje upalnih medijatora u neutrofilima, smanjeno oslobađanje citokina i smanjenu apoptozu stanica (64). Roflumilast je snažan, selektivni inhibitor PDE-4 bez izravnog bronhodilatacijskog učinka koji se primjenjuje oralno jednom dnevno. Roflumilast smanjuje umjerene i teške egzacerbacije u bolesnika s teškim do vrlo teškim KOPB-om povezanim s kroničnim bronhitisom i prethodnim egzacerbacijama (65). Roflumilast utječe na plućnu funkciju kada se dodaje dugodjelujućim bronhodilatatorima, i u bolesnika koji nisu kontrolirani kombinacijom LABA/ICS (66). Korisni učinci roflumilasta veći su u bolesnika s anamnezom hospitalizacije zbog akutne egzacerbacije (67).

Najčešći štetni učinci su proljev, mučnina, smanjen apetit, gubitak težine, bol u trbuhu, poremećaj spavanja i glavobolja. Nuspojave se pojavljuju u početku liječenja, reverzibilne su

i nastavkom liječenja se smanjuju. U kontroliranim studijama uočen je neobjašnjivi gubitak težine od 2 kg i preporučuje se praćenje težine tijekom liječenja, te izbjegavanje liječenja roflumilastom u bolesnika sa smanjenom tjelesnom težinom. Roflumilast treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s depresijom (4).

#### 1.3.5. Antibakterijska terapija

Zbog imunomodulatornog učinka, azitromicin je moguće propisati u prevenciji akutnih egzacerbacija KOPB-a u bolesnika s čestim egzacerbacijama koje se pojavljuju usprkos primjeni inhalacijskih kortikosteroida i dugodjelujućih bronhodilatatora. Azitromicin (250 mg/dan ili 500 mg tri puta tjedno) ili eritromicin (500 mg dva puta dnevno) kroz 12 mjeseci u bolesnika s čestim egzacerbacijama smanjili su rizik od egzacerbacija u usporedbi sa standardnom terapijom (68). Postoji potencijalni rizik od nuspojava azitromicina, razvoj rezistencije respiratornih patogena, produljenje QTc-intervalu (potencijalno važno u bolesnika s kardiovaskularnim rizikom) i ototoksičnost (69). Post-hoc analiza sugerira manju korist u pušača (70). Nema podataka koji bi pokazali djelotvornost ili sigurnost kronične terapije azitromicinom dulje od godinu dana u sprječavanju egzacerbacija KOPB-a.

#### 1.3.6 Mukolitici (mukoregulatori) i antioksidansi (N-acetilcistein, karbocistein)

U bolesnika s KOPB-om koji ne koriste inhalacijske kortikosteroide, redovito liječenje mukolitikima poput erdosteina, karbocisteina i N-acetilcisteina može smanjiti težinu i učestalost egzacerbacija i blago poboljšati zdravstveni status. Trenutno dostupni podaci ne omogućuju prepoznavanje potencijalne ciljne populacije za liječenje antioksidansima u KOPB-u (71).

#### 1.3.7. Ostali lijekovi s protuupalnim potencijalom

Do sada dostupni dokazi ne podržavaju primjenu nedokromila i antagonista leukotrienskih receptora u bolesnika s KOPB-om (72). Nakon liječenja anti-TNF- $\alpha$  protutijelom (infliksimab) u umjerenom do teškom KOPB-u nije bilo dokaza koristi, a postoje određeni dokazi o štetnosti, uključujući karcinogenost i pneumonije (73). Simvastatin nije spriječio egzacerbacije u bolesnika s KOPB-om koji nisu imali metaboličku ili kardiovaskularnu indikaciju za liječenje statinima (74). U opservacijskoj studiji bolesnika s KOPB-om koji su statin primali zbog kardiovaskularnih i metaboličkih indikacija zabilježena je povezanost



između upotrebe statina i pozitivnih ishoda (uključujući smanjenje egzacerbacija i smrtnosti) (75).

#### 1.3.8. Ostala farmakološka terapija

Na temelju opservacijskih studija augmentacijska terapija  $\alpha$ -1 antitripsinom preporučuje se u bolesnika s nedostatkom  $\alpha$ -1 antitripsina (AATD) i  $FEV_1 \leq 65\%$ . Zbog nedostatka dokaza o učinkovitosti, preporučuje se individualna procjena uz razmatranje troškova terapije (76).

Nema konačnih dokaza o koristi antitusika u bolesnika s KOPB-om (77).

Dušični oksid može pogoršati oksigenaciju i kontraindiciran je u stabilnom KOPB-u (78). Studije su pokazale da sildenafil ne poboljšava ishode rehabilitacije u bolesnika s KOPB-om i umjereno povećava plućni arterijski tlak (79).

#### 1.4. Inhalacijska tehnika

Udisanje lijeka u pluća (inhalacija) najučinkovitiji je način isporuke lijeka za liječenje KOPB-a; takav način primjene omogućuje brži početak djelovanja, niže doze te veću sigurnost i učinkovitost u usporedbi sa sistemskom terapijom. Kada se lijek primjenjuje inhalacijskim putem, ključno je da stigne do malih dišnih putova, duboko u pluća, kako bi mogao djelovati na patofiziološke procese. Za to je najvažnija pravilna inhalacijska tehnika koju treba znati dobro pokazati bolesnoj osobi, a potom je treba izvježbati. Lijekovi za KOPB dolaze u različitim oblicima inhalera za aplikaciju lijeka u bronhe. Na tržištu je raspoloživo nekoliko vrsta inhalera: inhaleri s potisnim plinom ili raspršivači fiksnih doza (MDI - *metered-dose pressurized inhaler*), inhaleri sa suhim praškom ili raspršivači praškastog lijeka (DPI - *dry powder inhaler*) te inhaleri s finom maglicom (SMI - *soft mist inhaler*). Randomizirana kontrolirana ispitivanja nisu pokazala superiornost nijednog uređaja ili formulacije (80). U prosjeku, više od dvije trećine bolesnika čini barem jednu pogrešku u korištenju inhalacijskog uređaja (81). Prospektivna opservacijska studija u bolesnika s KOPB-om nakon otpusta iz bolnice pokazala je da samo 23% bolesnika DPI koristi pravilnom inhalacijskom tehnikom (82). Opservacijske studije pokazale su značajnu povezanost između loše inhalacijske tehnike i kontrole simptoma u bolesnika s KOPB-om (81). Razlozi loše inhalacijske tehnike kod bolesnika s KOPB-om uključuju: stariju dob, upotrebu više uređaja i nedostatak prethodne edukacije o inhalacijskoj tehnici. Premda edukacija kod nekih bolesnika poboljšava inhalacijsku tehniku, posebno kad se provodi pristup da bolesnici sami pokažu

kako koriste uređaj, to nije primjenjivo kod svih (83). Važno je ponovno provjeravati i/ili izvježbati inhalacijsku tehniku, jer čak i osobe koje su dobro savladale inhalacijsku tehniku na početku, s vremenom su sklone činiti „sistemsku grešku“ u načinu uzimanja lijeka. Opservacijske studije na bolesnicima s KOPB-om pokazale su da, iako se vrsta i učestalost pogreška razlikuju između uređaja, ne postoji uređaj koji isključuje potrebu za edukacijom i redovitom provjerom inhalacijske tehnike (4). Kod bolesnika koji ne mogu savladati inhalacijsku tehniku na jednom uređaju, potrebno je promijeniti uređaj. Tablica 3 sažima glavna pravila u inhalacijskoj terapiji.



Tablica 3. Ključna pravila u inhalacijskoj terapiji (4)

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ne može se dovoljno naglasiti važnost edukacije i vježbanja inhalacijske tehnike.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Izbor inhalacijskog uređaja mora se individualno prilagoditi, ovisno o dostupnosti, troškovima, propisivaču, i što je najvažnije, sposobnosti i sklonostima bolesnika.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ključno je osigurati upute i pokazati pravilnu inhalacijsku tehniku kada se propisuje lijek u inhalacijskom uređaju da bi se osigurala pravilna inhalacijska tehnika i pri svakoj posjeti ponovno provjeriti da bolesnik nastavlja pravilno koristiti inhalacijski uređaj.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prije nego što se zaključi da trenutna terapija nije odgovarajuća, treba procijeniti inhalacijsku tehniku i adherenciju.</li> </ul>

### 1.5. Liječenje stabilnog KOPB-a

Kada je dijagnoza KOPB-a potvrđena, individualno treba prilagoditi liječenje koje ima za cilj smanjiti simptome i rizik od egzacerbacija (Tablica 4).

Tablica 4. Ciljevi liječenja stabilnog KOPB-a (4)

Ciljevi liječenja stabilnog KOPB-a		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ublažavanje simptoma</li> <li>• Poboljšanje tolerancije napora</li> <li>• Poboljšanje zdravstvenog statusa</li> </ul>		SMANJENJE SIMPTOMA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sprječavanje progresije bolesti</li> <li>• Sprječavanje i liječenje egzacerbacija</li> <li>• Smanjenje mortaliteta</li> </ul>		SMANJENJE RIZIKA

Predlaže se individualizirani pristup pri započinjanju liječenja i eskalacija/de-eskalacija lijekova u terapiji bolesnika na temelju simptoma i rizika od egzacerbacija. Ključno je za bolesnike s KOPB-om da razumiju prirodu bolesti, čimbenike rizika za progresiju bolesti, njihovu ulogu, kao i ulogu zdravstvenih djelatnika u postizanju pozitivnih ishoda liječenja. Bolesnika treba savjetovati o zdravim životnim navikama, uključujući prehranu i poticanje tjelesne aktivnosti. Praćenje uključuje stalnu procjenu izloženosti rizičnim čimbenicima, progresije bolesti, učinkovitosti liječenja, mogućih nuspojava, prethodnih egzacerbacija i komorbiditeta.

U prevenciji i liječenju KOPB-a važno je prepoznati i smanjiti izloženost rizičnim čimbenicima. Najvažniji rizični čimbenik za KOPB-e je pušenje i prestanak pušenja treba poticati u svih osoba. Također je potrebno smanjiti profesionalnu izloženost prašini, dimu i plinovima te unutarnje i vanjsko zagađenje. Ključna intervencija u bolesnika s KOPB-om koji i dalje puše je prestanak pušenja. Zdravstveni djelatnici su u prilici naglašavati važnost prestanka pušenja te poticati i savjetovati bolesnike o prestanku pušenja. Bolesnika treba upoznati s programima odvikavanja koji uključuju promjenu ponašanja, tehnikama koje potiču motivaciju i samopouzdanje bolesnika, te farmakološkim i nefarmakološkim mjerama. Preporuke za liječenje ovisnosti o duhanu sažete su u Tablici 5.

Tablica 5. Kliničke smjernice za liječenje ovisnosti o duhanu (4)

Kliničke smjernice - glavni dokazi i preporuke
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ovisnost o duhanu kronično je stanje koje zahtjeva ponavljano liječenje dok se ne</li> </ul>

postigne dugotrajna ili trajna apstinencija.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Učinkovite terapije ovisnosti o duhanu postoje i trebale bi se ponuditi svim korisnicima duhana.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kliničari i zdravstveni sustav moraju uspostaviti dosljednu identifikaciju, dokumentaciju i liječenje svakog korisnika duhana prilikom svake posjete.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kratko savjetovanje o prestanku pušenja je učinkovito, i svakom korisniku duhana treba se ponuditi savjet pri svakom kontaktu sa zdravstvenim djelatnikom.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Postoji snažna veza između intenziteta savjetovanja o prestanku pušenja i učinkovitosti savjetovanja.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tri su vrste savjetovanja posebno efikasne: praktično savjetovanje, socijalna podrška obitelji i prijatelja kao dio liječenja i socijalna podrška organizirana izvan liječenja.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prva linija farmakoterapije za liječenje ovisnosti o duhanu - vareniklin, bupropion s postupnim oslobađanjem, nikotinske žvakaće, inhaleri, nazalni sprejevi i flasteri - djelotvorni su i barem jedan od ovih lijekova treba se propisati ukoliko nema kontraindikacija.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Financijsko poticajni programi za prestanak pušenja mogu olakšati prestanak pušenja.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liječenje ovisnosti o duhanu je isplativa intervencija.</li> </ul>

#### 1.6. Farmakološka terapija stabilnog KOPB-a

Farmakološko liječenje može smanjiti simptome, te rizik i ozbiljnost egzacerbacija kao i poboljšati zdravstveni status i toleranciju napora. Nema konačnog zaključka iz rezultata kliničkih ispitivanja da bilo koji od postojećih lijekova za KOPB-e utječe na dugoročno smanjenje plućne funkcije (4). Izbor lijeka ovisi o raspoloživosti i troškovima liječenja te povoljnom kliničkom odgovoru, nasuprot nuspojavama i rizicima. Liječenje treba individualizirati kao odnos između težine simptoma, ograničenja protoka zraka i težine egzacerbacija u pojedinog bolesnika. Većina lijekova se primjenjuje putem inhalacije, pa je pravilna inhalacijska tehnika veoma važna. Ključne točke u farmakološkoj terapiji stabilnog KOPB-a sažete su u Tablici 6.

Tablica 6. Ključne točke u farmakološkoj terapiji stabilnog KOPB-a (4)

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preporučuju se LABA i LAMA pred kratkodjelujućim bronhodilatatorima osim u bolesnika s povremenom zaduhom (razina dokaza A), kao i za trenutno olakšanje simptoma kod bolesnika koji već koriste dugodjelujuće bronhodilatatore u stalnoj terapiji.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liječenje može započeti monoterapijom dugodjelujućim bronhodilatatorom ili kombinacijom dugodjelujućih bronhodilatatora. U bolesnika sa stalnom zaduhom u terapiji s jednim bronhodilatatorom treba eskalirati na dva bronhodilatatora (razina dokaza A).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preporučuju se inhalacijski bronhodilatatori pred oralnim bronhodilatatorima (razina dokaza A).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ne preporuča se teofilin, osim ako nisu dostupni drugi bronhodilatatori (razina dokaza B).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ne preporuča se dugotrajna monoterapija ICS-om (razina dokaza A).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dugotrajna terapija ICS-om može se uzeti u obzir u kombinaciji s LABA-om u bolesnika koji su imali prethodne egzacerbacije unatoč primjeni dugodjelujućih bronhodilatatora (razina dokaza A).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ne preporuča se dugotrajna terapija oralnim kortikosteroidima (razina dokaza A).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• U bolesnika s egzacerbacijama unatoč primjeni LABA/ICS ili LABA/LAMA/ICS, kroničnim bronhitisom i teškom ili vrlo teškom opstrukcijom disanja, može se uzeti u obzir dodatna terapija inhibitorom PDE-4 (razina dokaza B).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• U bivših pušača s egzacerbacijama unatoč primjerenoj terapiji mogu se uzeti u obzir makrolidi, osobito azitromicin (razina dokaza B).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ne preporučuje se terapija statinima u prevenciji egzacerbacija (razina dokaza A).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Samo u odabranih skupina bolesnika preporučuju se mukolitici/antioksidansi (razina dokaza A).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bolesnici s teškim nasljednim nedostatkom <math>\alpha</math>-1 antitripsina i utvrđenim emfizemom mogu biti kandidati za augmentacijsku terapiju <math>\alpha</math>-1 antitripsinom (razina dokaza B).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ne preporučuju se antitusici (razina dokaza C).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• U sekundarnoj plućnoj hipertenziji zbog KOPB-a ne preporučuju se lijekovi odobreni za primarnu plućnu hipertenziju (razina dokaza B).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niske doze dugodjelujućih oralnih i parenteralnih opioda mogu se uzeti u obzir kod</li> </ul>

### 1.7. Farmakoterapija za prestanak pušenja

Farmakološka terapija je potpora u pokušaju prestanka pušenja, a namijenjena je ublažavanju fizičkih simptoma apstinencije. Bitno je da pušač razumije da lijek ne može nadomjestiti želju i motivaciju za prestanak pušenja. Motivacija za prestanak mora postojati jer lijekovi mogu samo olakšati simptome apstinencije, a ne psihološku ovisnost. Pušača treba pripremiti na simptome prestanka pušenja, odabrati najprikladniji lijek u odgovarajućoj, učinkovitoj i podnošljivoj dozi te treba odrediti datum prestanka pušenja. Terapija mora trajati dovoljno dugo. Iako je prvi tjedan najkritičniji, terapiju treba uzimati barem 12 tjedana. Za vrijeme tog perioda usredotočenost programa prestanka pušenja je na promjeni ponašanja. Za optimiziranje terapije pušač mora uzeti u obzir prihvaćanje psihološke potpore. Ljekarnik može imati važnu ulogu motivatora i vodiča kroz fazu prestanka pušenja (84).

Nikotinska nadomjesna terapija (nikotinska žvakaća, inhaler, nazalni sprej, transdermalni flaster, sublingvalna tableta ili pastila) povećava dugotrajnu stopu apstinencije i značajno je učinkovitija od placeba (85). Kontraindikacije za nikotinsku nadomjesnu terapiju su nedavni infarkt miokarda ili moždani udar (86). Iz nikotinskih žvakaća nikotin se polagano otpušta i apsorbira kroz usnu šupljinu, a kontinuiranim žvakanjem nikotinske žvakaće stvara se sekret koji se guta, a ne apsorbira se putem bukalne sluznice što rezultira malom apsorpcijom i potencijalno izaziva mučninu. Kisela pića, posebno kava, sokovi i bezalkoholna pića, ometaju apsorpciju nikotina. Sigurnosni profil e-cigareta nije dovoljno istražen. Broj popušanih cigareta u danu pomaže odabrati terapijsku dozu nikotina. Teški pušači su oni koji puše 20 ili više cigareta na dan i oni moraju započeti terapiju s dozom od 4 mg/h nikotina, dok ostali mogu započeti s dozom od 2 mg/h. Najprikladniji oblik za pušače koji redovito puše je flaster s postupnim oslobađanjem nikotina. Pušač koji ima nepravilnu naviku pušenja neće biti zadovoljan ovim oblikom, već će trebati individualiziran način doziranja. Preporučeno trajanje nikotinske nadomjesne terapije je 3-6 mjeseci. Vrlo je važno ne prekinuti terapiju prije kraja trećeg mjeseca, kako bi se omogućila promjena u ponašanju pušača. Početna terapijska doza nikotina treba se uzimati tijekom 4-6 tjedana. Preporučljivo je nakon toga postepeno smanjenje doze tijekom sljedećih 6-8 tjedana (84).

Vareniklin, bupropion i nortriptilin pokazali su povećanje dugoročne stope prestanka pušenja, ali ih treba uvijek koristiti kao potporu uz program prestanka pušenja, a ne kao jedinu intervenciju za prestanak pušenja (87).

Ovisnost o duhanu je kronična bolest, recidiv je čest i odražava kroničnu prirodu ovisnosti. Savjetovanje bolesnika od strane liječnika i drugih zdravstvenih djelatnika značajno povećava stopu prestanka pušenja u usporedbi sa samoinicijativnim strategijama (88). Kombinacija farmakoterapije i psihološke podrške povećavaju stopu prestanka pušenja (89). Program u 5 koraka (Tablica 7) daje koristan strateški okvir za vođenje intervencije prestanka pušenja za zdravstvene djelatnike.

Tablica 7. Kratke strategije za pomoć pušačima koji žele prestati pušiti (4)

• Pitati:	Sustavno identificirati sve pušače prilikom svake posjete. Uvesti sustav koji će osigurati da se za svakog bolesnika pri svakoj posjeti zatraži i dokumentira pušački status.
• Poticati:	Snažno poticati sve pušače da prestanu pušiti. Jasno, snažno i osobno potaknuti sve pušače da prestanu pušiti.
• Procijeniti:	Odrediti spremnost i motiviranost za prestanak pušenja. Pitati svakog pušača je li motiviran za prestanak pušenja.
• Pomoći:	Pomoći pušaču u prestanku pušenja. Pomoći pušaču u planu prestanka pušenja, pružajući praktične savjete, socijalnu podršku unutar i izvan liječenja. Preporučiti upotrebu farmakoterapije kada je indicirano.
• Pratiti:	Zakazati praćenje. Zakazati sljedeću posjetu, osobno ili telefonski.

#### 1.8. Algoritmi za procjenu, početno farmakološko liječenje i praćenje farmakološkog liječenja KOPB-a

Početno farmakološko liječenje je individualizirano prema simptomima i riziku od egzacerbacija. Postoji nedostatak kvalitetnih dokaza koji podupiru početno farmakološko

liječenje u novo dijagnosticiranih bolesnika s KOPB-om. Slika 3. prikazuje kliničke preporuke temeljene na dostupnim znanstvenim dokazima (4).

POČETNO FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE		
≥2 umjerene egzacerbacije ili ≥ 1 koja je uzrokovala hospitalizaciju	Skupina C  LAMA	Skupina D  LAMA ili LAMA + LABA* ili ICS + LABA**  * razmotriti ako ima puno simptoma (npr. CAT <sup>TM</sup> > 20) ** razmotriti ako je eos ≥ 300
0 ili 1 umjerena egzacerbacija (koja nije uzrokovala hospitalizaciju)	Skupina A  Bronhodilatator	Skupina B  Dugodjelujući Bronhodilatator (LABA ili LAMA)

mMRC 0-1  
CAT<sup>TM</sup> < 10

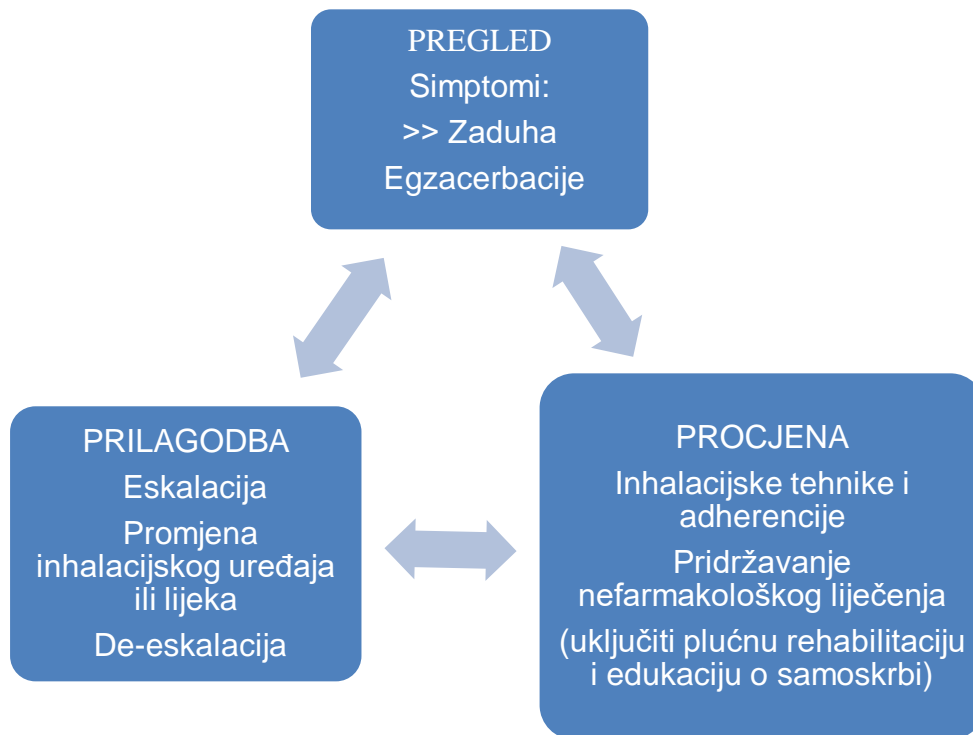
mMRC ≥ 2  
CAT<sup>TM</sup> ≥ 10

Slika 3. Početno farmakološko liječenje (4)

*Objašnjenje kratica: eos: broj stanica eozinofila u 1 µl krvi; mMRC: modificirana skala britanskog Medicinskog istraživačkog vijeća (MRC, Medical Research Council); CAT<sup>TM</sup>: Upitnik za procjenu KOPB-a (COPD Assessment Test<sup>TM</sup>).*

Nakon uvođenja liječenja, potrebno je ponovno procijeniti stanje bolesnika kako bi se utvrdio odgovor na liječenje. Procjena je potrebna radi postizanja ciljeva liječenja i identificiranja prepreka uspješnom liječenju, a ako je potrebno treba prilagoditi farmakološko liječenje. Optimizacija dugoročnog liječenja kroz redovite revizije, procjene i prilagodbe farmakološke terapije prikazana je na slici 4.





Slika 4. Optimizacija dugoročnog liječenja (4)

Svim bolesnicima za trenutno olakšanje simptoma potrebno je propisati kratkodjelujući bronhodilatator.

Svi bolesnici skupine A trebaju bronhodilatator prema procjeni stupnja zaduhe. To može biti kratkodjelujući ili dugodjelujući bronhodilatator. Terapiju treba nastaviti ako postoji odgovor na liječenje.

Za bolesnike skupine B u inicijalnom liječenju preporučuje se dugodjelujući bronhodilatator. Nema preporuke za izbor skupine dugodjelujućih bronhodilatatora za početno olakšanje simptoma. Individualno se prilagođava izbor ovisno o bolesnikovoj percepciji ublažavanja simptoma. Za bolesnike s teškom zaduhom može se razmotriti inicijalno liječenje s dva bronhodilatatora. U bolesnika skupine B treba preispitati komorbiditete.

U inicijalnom liječenju bolesnika iz skupine C treba uvesti jedan dugodjelujući bronhodilatator. U dvije *head-to-head* studije LAMA se pokazala superiornija u odnosu

prema LABA u prevenciji učestalosti egzacerbacija, stoga se u ovoj skupini preporučuje započeti terapiju LAMA-om (90, 91).

U skupini D terapija se može započeti primjenom LAMA-e jer djeluje na zaduhu i egzacerbacije. Za bolesnike s težim simptomima ( $CAT^{TM} \geq 20$ ), naročito kod teže zaduhe i/ili intolerancije napora, LAMA/LABA može se koristiti za inicijalno liječenje jer prema studijama u kojima su bolesnici prijavljivali ishode, kombinacije LAMA/LABA pokazale su se superiornijima u odnosu prema monokomponentnim oblicima. Prednost LABA/LAMA u odnosu prema LAMA u prevenciji egzacerbacija nije dokazana, te odluku o primjeni LABA/LAMA u inicijalnom liječenju treba donijeti na osnovu težine simptoma. U nekih bolesnika kao prvi izbor u inicijalnom liječenju može biti LABA/ICS; ova terapija ima najveću vjerojatnost utjecaja na smanjenje egzacerbacija u bolesnika s brojem eozinofila u krvi  $\geq 300$  stanica/ $\mu$ l. LABA/ICS može biti prvi izbor u bolesnika u kojih je prisutna i astma. ICS mogu izazvati nuspojave (npr. pneumonija), pa ih treba koristiti kao početno liječenje tek nakon razmatranja mogućih kliničkih koristi u odnosu na rizike (92).

Praćenje farmakološkog liječenja zahtjeva prvi pregled (procjena simptoma (stupanj zaduhe) i prethodne egzacerbacije) i procjenu inhalacijske tehnike i adherencije, te pridržavanja nefarmakoloških mjera. Ako je potrebno, prilagođava se farmakološka terapija eskalacijom ili de-eskalacijom terapije. Moguće je zamijeniti inhalacijski uređaj ili lijek (različiti dugodjelujući bronhodilatator). Svaka promjena liječenja zahtjeva naknadni pregled terapije i procjenu kliničkog odgovora i nuspojava (4).

Algoritam praćenja farmakološkog liječenja (Slika 5.) može se primijeniti na bolesnika koji već koristi terapiju održavanja, bez obzira na GOLD kategorizaciju prilikom postavljanja dijagnoze. Treba procijeniti potrebu za liječenjem s obzirom na težinu zaduhe/intolerancije napora ili prethodne egzacerbacije. Ako je potrebna promjena farmakološkog liječenja, odabire se odgovarajući algoritam za zaduhu (Slika 5. lijevi stupac) ili egzacerbacije (Slika 5. desni stupac); kod bolesnika koji treba promjenu farmakološkog liječenja zbog zaduhe i egzacerbacija koristi se algoritam egzacerbacija. Slika 5. prikazuje personalizirani pristup u eskalaciji odnosno de-eskalaciji terapije na temelju postojećih simptoma bolesti i individualnog rizika od egzacerbacija.

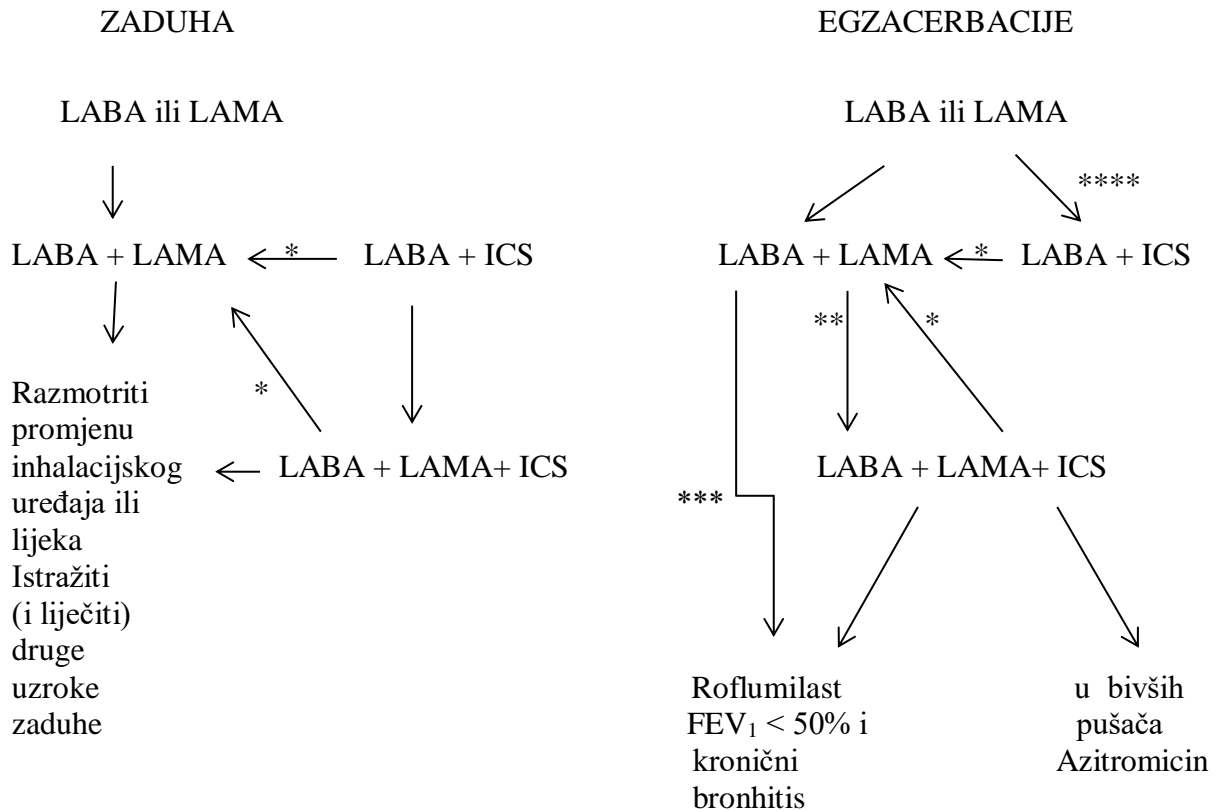
Za bolesnike sa stalnom zaduhom ili intolerancijom napora unatoč primjeni dugodjelujućeg bronhodilatatora, preporučuje se primjena dva bronhodilatatora (93). Ako dodavanje drugog

dugodjelujućeg bronhodilatatora ne poboljšava simptome, predlaže se de-eskalacija na monoterapiju. Može se razmotriti zamjena inhalacijskog uređaja ili molekule lijeka. Za bolesnike sa stalnom zaduhom ili intolerancijom napora unatoč primjeni LABA/ICS, može se eskalirati na trostruku terapiju LAMA/LABA/ICS. Alternativno, zamjenu LABA/ICS s LABA/LAMA treba uzeti u obzir ako je indikacija za ICS bila neprikladna (npr. ICS se koristio za liječenje simptoma bez prethodnih egzacerbacija), ako postoji nedostatan odgovor na liječenje ICS-om ili ako nuspojave zahtijevaju prekid primjene ICS-a.

Zaduhu zbog drugih razloga (a ne KOPB-a) treba istražiti i liječiti na odgovarajući način. Kao uzroke neadekvatnog odgovora na liječenje treba uzeti u obzir nepravilnu inhalacijsku tehniku i slabu adherenciju.

## PRAĆENJE FARMAKOTERAPIJE

1. AKO JE ODGOVOR NA POČETNO LIJEČENJE ODGOVARAJUĆI, NASTAVITI.
2. AKO NIJE: ✓ Razmisliti o značajki koju je potrebno liječiti (zaduha ili egzacerbacije)  
 - Koristiti put egzacerbacija ako je cilj liječenja i egzacerbacija i zaduha.  
 ✓ Staviti bolesnika u okvir koji odgovara trenutnom liječenju  
 ✓ Procijeniti odgovor, prilagoditi i pregledati terapiju  
 ✓ Ove preporuke ne ovise o ABCD procjeni kod dijagnoze



eos = broj eozinofila u krvi (stanice/ $\mu$ l)

\*Razmotriti deeskalaciju ICS-a ili promjenu u slučaju pneumonije, neodgovarajuće početne indikacije ili nedostatnog odgovora na ICS

\*\*Razmotriti ako je eos  $\geq$  100

\*\*\*Razmotriti ako je eos < 100

\*\*\*\*Razmotriti ako je eos  $\geq$  300 ili eos  $\geq$  100 i  $\geq$  2 umjerene egzacerbacije / 1 egzacerbacija s hospitalizacijom

Slika 5. Personalizirani pristup u praćenju farmakoterapije KOPB-a (4)

Za bolesnike s čestim egzacerbacijama unatoč monoterapiji dugodjelujućim bronhodilatatorom, preporučuje se eskalacija terapije u LABA/LAMA ili LABA/ICS. LABA/ICS može biti izbor u bolesnika s astmom u anamnezi ili dokazima koji upućuju na astmu. Broj eozinofila u krvi može identificirati bolesnike s većom vjerojatnošću odgovora na ICS. Bolesnici s jednom egzacerbacijom godišnje i s brojem eozinofila u perifernoj krvi  $\geq 300$  stanica/ $\mu\text{l}$  imaju veću vjerojatnost koristi od kombinacije LABA/ICS (94). Za bolesnike s  $\geq 2$  umjerene egzacerbacije godišnje ili barem s jednom teškom egzacerbacijom koja je trebala hospitalizaciju u prethodnoj godini, kombinacija LABA/ICS može se uzeti u obzir i s brojem eozinofila u krvi  $\geq 100$  stanica/ $\mu\text{l}$ , budući da su učinci ICS-a veći u bolesnika s većom učestalošću i/ili težinom egzacerbacija (95).

Kod bolesnika koji imaju daljnje egzacerbacije unatoč terapiji LABA/LAMA predlažu se dvije mogućnosti. Broj eozinofila u krvi  $< 100$  stanica/ $\mu\text{l}$  upućuje na malu vjerojatnost odgovora na ICS:

- Eskalacija terapije na LABA/LAMA/ICS. Pozitivan odgovor nakon dodavanja ICS-a može se očekivati kod broja eozinofila u krvi  $\geq 100$  stanica/ $\mu\text{l}$ , vjerojatnije s boljim odgovorom kod većeg broja eozinofila.

- Dodati roflumilast ili azitromicin ako je broj eozinofila u krvi  $< 100$  stanica/ $\mu\text{l}$ .

Kod bolesnika koji imaju daljnje egzacerbacije unatoč terapiji LABA/ICS, preporučuje se eskalacija na trostruku terapiju dodavanjem LAMA-e (95). Alternativno, zamjena za LABA/LAMA ako postoji slab odgovor na liječenje ICS-om ili ako nuspojave ICS-a zahtijevaju prekid.

Za bolesnike koji unatoč primjeni trojne terapije LABA/LAMA/ICS imaju egzacerbacije, moguće je uzeti u obzir sljedeće mogućnosti:

- Dodati roflumilast. Može se uzeti u obzir kod bolesnika s  $\text{FEV}_1 < 50\%$  od predviđene referentne vrijednosti i kroničnim bronhitisom, posebno kod barem jedne hospitalizacije zbog egzacerbacije u prethodnoj godini (96).

- Dodati makrolid. Najbolji dokazi su za upotrebu azitromicina, posebno u bolesnika koji trenutno nisu pušači (97). Kod odluke treba uzeti u obzir mogućnost razvoja rezistentnih mikroorganizama.

- Prekid terapije ICS-a. Može se uzeti u obzir ako postoje nuspojave (npr. pneumonija) ili postoji nedostatna učinkovitost. Broj eozinofila u krvi  $\geq 300$  stanica/ $\mu$ l identificira bolesnike s najvećom vjerojatnošću egzacerbacija nakon prekida ICS-a (98), i te bolesnike treba pažljivo pratiti.

### 1.9. Nefarmakološko liječenje stabilnog KOPB-a

Personalizirani edukacijski plan samoskrbi bolesti uključuje individualnu procjenu stanja za pojedinog bolesnika u odnosu prema riziku od egzacerbacija, a uzimajući u obzir bolesnikove potrebe, sklonosti i očekivanja. Na temelju GOLD kategorizacije, individualni plan skrbi može se prilagoditi za svaku skupinu bolesnika te uključivati:

- Skupine A, B, C i D – potrebno je naglašavati rizične čimbenike ponašanja te važnost prestanka pušenja, održavanja ili povećanja tjelesne aktivnosti, higijene spavanja i zdrave prehrane;
- Skupine B i D – bolesnike je potrebno educirati o samoskrbi zaduhe, tehnikama čuvanja energije i strategijama upravljanja stresom;
- Skupine C i D – bolesnike je potrebno podržavati u izbjegavanju otežavajućih čimbenika bolesti, praćenju i liječenju pogoršanja, napisati akcijski plan i održavati redovite kontakte sa zdravstvenim djelatnicima;
- Skupinu D – potrebno je uključiti mjere palijativne skrbi.

#### 1.9.1. Tjelesna aktivnost, plućna rehabilitacija i mjere samoskrbi

Bolesnici s KOPB-om imaju nižu razinu tjelesne aktivnosti od zdravih osoba iste dobi što dovodi do pogoršanja kvalitete života, povećane učestalosti hospitalizacija i smrtnosti (99). Meta-analiza randomiziranih kliničkih studija o učinkovitosti plućne rehabilitacije koje su se provodile u zdravstvenim ustanovama ili izvan njih pokazala je statistički značajno poboljšanje u kvaliteti života, smanjenju zaduhe i umora te u poboljšanju emocionalnog stanja i spretnosti bolesnika (100). Bolesnika se može uputiti na plućnu rehabilitaciju: a) pri postavljanju dijagnoze, b) nakon otpuštanja iz bolnice zbog egzacerbacije bolesti i c) pri pogoršanju simptoma (4). Prije uključivanja u program plućne rehabilitacije treba pažljivo procijeniti bolesnikove ciljeve, specifične zdravstvene potrebe, pušački status, nutritivni

status, sposobnost obavljanja aktivnosti u svakodnevnom životu, zdravstvenu educiranost, psihološko zdravlje i socijalno stanje, komorbiditete kao i sposobnost vježbanja i ograničenja (101). Plućna rehabilitacija kao najučinkovitija terapijska mjera za poboljšanje zdravstvenog stanja i tolerancije napora prikladna je za većinu bolesnika s KOPB-om; poboljšava funkcionalni kapacitet vježbanja, kvalitetu života u svim stupnjevima KOPB-a, s najviše dokaza u bolesnika s umjerenom do teškom bolešću. Edukacijski program o samoskrbi uključuje: prestanak pušenja, osnovne informacije o KOPB-u, općeniti pristup terapiji i specifične aspekte farmakološke terapije (lijekovi i inhalacijski uređaji), strategije za pomoć u smanjenju zaduhe, savjete kada potražiti pomoć, odlučivanje tijekom egzacerbacija, te palijativnu skrb (4). Znanja i vještine omogućuju bolesnicima da postanu aktivni partneri u skrbi za vlastito zdravlje.

### 1.9.2. Cijepljenje

Cijepljenje protiv gripe može smanjiti ozbiljne bolesti (poput infekcija donjih dišnih putova koje zahtijevaju hospitalizaciju) i smrt u bolesnika s KOPB-om. Samo nekoliko studija procjenjivalo je egzacerbacije i pokazale su značajno smanjenje učestalosti egzacerbacija u cijepljenih ispitanika u odnosu prema bolesnicima koji su primili placebo (102). Istraživanja pokazuju da je u starijih bolesnika s KOPB-om koji su cijepljeni protiv gripe smanjen rizik od ishemijske bolesti srca tijekom više godina (103).

13-valentno konjugirano (PCV13) i 23-valentno polisaharidno cjepivo protiv pneumokoka (PPSV23) preporučuju se svim bolesnicima starijima od 65 godina. PPSV23 također se preporučuje mlađim bolesnicima s KOPB-om koji imaju značajne komorbiditete, kao što je kronična srčana bolest (104). Analizom dvanaest randomiziranih studija pokazano je da cijepljenje bolesnika polivalentnim pneumokoknim cjepivom pruža značajnu zaštitu od razvoja izvanbolničkih pneumonija i reducira egzacerbacije KOPB-a. Nema dovoljno dokaza za usporedbu različitih vrsta pneumokoknih cjepiva (105). Pokazano je da PPSV23 smanjuje učestalost izvanbolničkih pneumonija u bolesnika s KOPB-om mlađih od 65 godina, s  $FEV_1 < 40\%$  ili komorbiditetima (posebno srčanim komorbiditetima) (106). PCV13 pokazuje barem istu ili veću imunost od PPSV23 do dvije godine nakon cijepljenja u bolesnika s KOPB-om (107). U velikoj randomiziranoj kontroliranoj studiji pokazano je da PCV13 za 45,6% smanjuje učestalost izvanbolničkih pneumonija i za 75% smanjuje učestalost invazivne pneumokokne bolesti u odraslih starijih od 65 godina, a učinak perzistira najmanje 4 godine (108).

### 1.9.3 Nutritivna potpora

Pothranjenost u bolesnika s KOPB-om povezana je s povećanom potrebom za zdravstvenom skrbi i povećanim troškovima liječenja (109). Pothranjeni bolesnici imaju manju snagu respiratorne muskulature, lošiju kvalitetu života, povišen rizik od egzacerbacija i povišenu stopu morbiditeta i mortaliteta (110). Pothranjenost će vjerojatno ubrzati pad plućne funkcije, uzrokujući gubitak plućnog tkiva, kao i smanjenje veličine i kontraktilnosti respiratornih mišića (109). Povezana je i sa smanjenom sposobnošću vježbanja, povećanim prehrambenim potrebama, izmijenjenim metaboličkim procesima i kompromitiranim unosom hrane. Nutritivna potrošnja kod KOPB-a je višestruka i može uključivati neravnotežu unosa i potrošnje energije (gubitak težine), gubitak proteina (sarkopenija) i razdoblja izrazito povećane sistemske upale (plućna kaheksija) te dovodi do gubitka mišićnog i masnog tkiva (109). Neovisno o težini stupnja opstrukcije, u 20–30% bolesnika normalne tjelesne težine s KOPB-om javlja se promjena u kompoziciji tijela prema propadanju muskulature i povećanju masnog tkiva (110). Bolesnici za vrijeme hospitalizacije zbog egzacerbacije KOPB-a imaju povišeni nutritivni rizik i najčešće trebaju nutritivnu potporu tijekom i nakon hospitalizacije (110). Bolesnici s KOPB-om male tjelesne i mišićne mase skloniji su gubitku koštane mase nego bolesnici s prekomjernom tjelesnom težinom (110). Nutritivna intervencija učinkovita je kod pothranjenih bolesnika, a njezin najbolji učinak postiže se u kombinaciji s vježbanjem, odnosno plućnom rehabilitacijom (110). Nutritivna potpora uz fizičku aktivnost može dovesti do poboljšanja indeksa sastava tijela u bolesnika s KOPB-om (indeks mišićne mase, debljina kožnog nabora tricepsa i opseg srednjeg dijela nadlaktice), uz poboljšanje funkcionalnih parametara (6-minutni test hoda, snaga respiratorne muskulature, testovi procjene kvalitete života) (110). Enteralni nutritivni pripravci mogu prevladati neravnotežu potrošnje energije i proteina što rezultira poboljšanim nutritivnim statusom i većom funkcionalnom sposobnošću (109).

Bolesnike s KOPB-om treba savjetovati da (111):

- kod otežanog disanja češće konzumiraju manje obroke i međuobroke tijekom dana;
- konzistenciju hrane prilagode mogućnostima žvakanja i gutanja;
- izbjegavaju tekućinu tijekom obroka te piju između i nakon obroka;
- preveniraju suhoću usta žvakanjem žvakaće gume;



- kod promjene osjeta okusa u pripremi jela dodaju različite začine u svrhu pojačavanja okusa;
- odmaraju prije svakog obroka, a u odsutnosti umora povećaju porcije.

Prehrambene smjernice za oboljele od KOPB-a uključuju (111):

- konzumiranje hrane bogate energijom i proteinima; kako bi se zadovoljile potrebe organizma za aminokiselinama nužno je osigurati dovoljan unos proteina (1,2-1,7 g/kg tjelesne mase dnevno) kod bolesnika s gubitkom mišićne mase;
- ne preskakanje doručka jer konzumacija obroka bogatog energijom u prijepodnevnim satima, kada je razina energije visoka, pomoći će unosu više kalorija i hranjivih tvari;
- učestalije konzumiranje manjih obroka efikasnije pomaže u postizanju odgovarajućeg energijskog unosa, smanjuje osjećaj punoće, što olakšava disanje; u slučaju pothranjenosti treba izbjegavati nisko masnu hranu i hranu siromašnu kalorijama, a kao međuobroke konzumirati namirnice bogate energijom, a energijsku vrijednost obroka povećati dodatkom visokokaloričnih namirnica na temelju njihova sastava jednostruko i višestruko nezasićenih masnih kiselina, složenih ugljikohidrata i kvalitetnih proteina;
- u slučaju deficita vitamina D preporučuje se njegova nadoknada;
- namirnice bogate vlaknima pomažu u probavi olakšavajući prolazak crijevnog sadržaja, dovode do poboljšanja plućne funkcije i smanjenja respiratornih tegoba;
- dovoljan unos tekućine pridonosi razrjeđivanju sluzi u plućima i tako olakšava čišćenje pluća;
- izbjegavanje namirnica koje sadrže više od 0,3 grama soli po porciji serviranja, jer sol može uzrokovati zadržavanje vode u tijelu što otežava disanje.

#### 1.10. Liječenje egzacerbacija

Akutne egzacerbacije KOPB-a definirane su akutnim pogoršanjem respiratornih simptoma koje zahtijevaju dodatno liječenje, a obično se povezuju s povećanom upalom dišnih putova, povećanom produkcijom sluzi i izraženim nedostatkom zraka. Te promjene doprinose progresiji zaduhe, povećanju volumena i/ili purulencije iskašljaja. Poznato je da se mnoge egzacerbacije ne prijavljuju zdravstvenim djelatnicima. Međutim, iako često kraće traju, neprijavljene egzacerbacije dugotrajno narušavaju bolesnikovu kvalitetu života, ubrzavaju gubitak plućne funkcije i nedvojbeno utječu na progresiju KOPB-a (112). Stoga je iznimno

važno upoznati bolesnike s jednostavnim znakovima akutne egzacerbacije i educirati ih u samoprocjeni težine simptoma.

Akutne egzacerbacije KOPB-a najčešće su uzrokovane infekcijom dišnog sustava, također mogu ih pokrenuti i/ili pojačati vanjski čimbenici, poput onečišćenja i temperature okoline. Među virusnim uzročnicima prevladavaju rinovirusi, adenovirusi i virusi influence. Egzacerbacije u influenci mogu biti posebno teške uz komplikacije i produljeni oporavak te povišen mortalitet, stoga je indicirano sezonsko cijepljenje i rano dokazivanje i liječenje influence u bolesnika s KOPB-om (113). Neka su ispitivanja pokazala povećan broj bakterija u ispljuvku, ako je akutna egzacerbacija povezana s pojavom voluminoznijeg i purulentnog iskašljaja (114).

Egzacerbacije se prema stupnju težine dijele na blage, umjereno teške i teške. U najvećem broju blagih egzacerbacija simptomi potraju oko sedam do deset dana. Trajanje je znatno dulje u bolesnika s pridruženim bolestima ili komplikacijama. U otprilike 20% slučajeva bolesnici se niti nakon osam tjedana ne vraćaju na raniju razinu respiratornih simptoma i plućne funkcije zbog perzistentne dinamičke hiperinflacije i sustavne upale i u tom su razdoblju posebno ugroženi od ponovne egzacerbacije (113). Neki bolesnici s KOPB-om skloni su čestim egzacerbacijama. Fenotip učestalog egzacerbatora definiran je barem dvjema ambulantno liječenim akutnim egzacerbacijama KOPB-a tijekom prethodnih dvanaest mjeseci ili barem jednom bolnički liječenom egzacerbacijom. Učestali egzacerbatori imaju znatno lošiju kvalitetu života i ubrzano propadanje plućne funkcije (4). Česte egzacerbacije mogu se javljati u bolesnika s blagim opstruktivskim smetnjama ventilacije kao i u podskupini bolesnika s teškom bronhoopstrukcijom (113). Najpouzdaniji prediktivni čimbenik je broj egzacerbacija u prethodnoj godini (115).

Ciljevi liječenja egzacerbacija KOPB-a su smanjenje negativnog utjecaja postojeće egzacerbacije i sprječavanje sljedeće egzacerbacije (116). Ovisno o težini egzacerbacije i/ili težine osnovne bolesti, može se liječiti ambulantno ili bolnički. Više od 80% egzacerbacija moguće je liječiti ambulantno farmakološkom terapijom - bronhodilatatorima, kortikosteroidima i/ili antibioticima (117).

Zaduha i kašalj u blagim egzacerbacijama smanjuju se uz dodatnu uporabu kratkodjelujućih bronhodilatatora, ipratropij-bromida ili salbutamola. Umjereno teške egzacerbacije očituju se umjereno izraženom zaduhom uz pojačan kašalj i često ekspektoraciju koja nadmašuje

uobičajenu razinu i osim kratkodjelujućm bronhodilatatorima treba ih liječiti oralnim kortikosteroidom i/ili antibiotikom u slučaju kliničke sumnje na bakterijsku ili miješanu infekciju. Teške egzacerbacije prezentiraju se izrazitom progresijom zaduhe u mirovanju uz tahipneju, plitke respiracije, poremećaj svijesti i često su komplicirane zatajenjem disanja te zahtijevaju posjet hitnoj službi i/ili bolničko liječenje (113). Potencijalne indikacije za hospitalizaciju navedene su u tablici 8. Ključne točke za liječenje svih egzacerbacija prikazane su u tablici 9.

Tablica 8. Potencijalne indikacije za hospitalizaciju kod egzacerbacija KOPB-a (4)

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teški simptomi kao što su naglo pogoršanje zaduhe, tahipneja, hipoksemija, poremećaj svijesti</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akutno zatajenje disanja</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Novonastali fizički znakovi (npr. cijanoza, periferni edemi)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Izostanak odgovora na inicijalno liječenje</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prisutnost ozbiljnih komorbiditeta (npr. zatajenje srca, novonastali poremećaji srčanog ritma, itd.)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nemogućnost odgovarajućeg liječenja u kućnim uvjetima</li> </ul>

Tablica 9. Farmakoterapija egzacerbacija KOPB-a (4)

Ključne točke u liječenju egzacerbacija KOPB-a
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhalacijski kratkodjelujući beta<sub>2</sub>-agonisti, s ili bez kratkodjelujućih antikolinergika preporučuju se kao prvi izbor u liječenju akutnih egzacerbacija (razina dokaza C).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistemske kortikosteroide mogu poboljšati plućnu funkciju (FEV<sub>1</sub>), oksigenaciju i skratiti vrijeme oporavka i trajanje hospitalizacije. Trajanje terapije ne smije biti duže od 5-7 dana (razina dokaza A).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibiotici, kada su indicirani, mogu skratiti vrijeme oporavka, smanjiti rizik od relapsa i neuspjeha liječenja i skratiti hospitalizaciju. Terapija treba trajati 5-7 dana (razina dokaza B).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ne preporučuju se metilksantini zbog povećanog broja nuspojava (razina dokaza B).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neinvazivna mehanička ventilacija treba biti prvi izbor u bolesnika s KOPB-om u akutnom zatajenju disanja koji nemaju apsolutnu kontraindikaciju jer poboljšava</li> </ul>

izmjenu plinova, smanjuje rad disanja i potrebu za intubacijom, skraćuje hospitalizaciju i poboljšava preživljenje (razina dokaza A).

Kao bronhodilatatori za akutno liječenje egzacerbacije KOPB-a preporučuju se inhalacijski kratkodjelujući beta<sub>2</sub>-agonisti, s ili bez kratkodjelujućih antikolinergika (4). Nema značajne razlike u FEV<sub>1</sub> između primjene lijeka putem inhalera s fiksnom dozom (MDI) (s ili bez komorice) ili nebulizatora (118). Preporučuje se da bolesnici koriste MDI jedan udisaj svakih sat vremena, dvije ili tri doze, a zatim svaka 2-4 sata na temelju odgovora. Iako nema kliničkih studija koje bi procjenjivale upotrebu dugodjelujućih inhalacijskih bronhodilatatora (beta<sub>2</sub>-agonista ili antikolinergika ili kombinacije) s ili bez inhalacijskih kortikosteroida tijekom egzacerbacija, preporučuje se nastaviti terapiju za vrijeme egzacerbacije ili da se započne s njima što prije. Zbog značajnih nuspojava ne preporučuje se primjena intravenskih metilksantina (teofilin ili aminofilin) (119).

Oralni kortikosteroidi skraćuju trajanje akutne egzacerbacije i poboljšavaju plućnu funkciju (FEV<sub>1</sub>) i oksigenaciju, smanjuju rizik za relaps i neuspjeh liječenja i skraćuju hospitalizaciju (120). Preporučuje se metilprednizolon u dozi od 40 mg dnevno tijekom 5 dana (121). Terapija oralnim kortikosteroidom ima jednaku učinkovitost kao i parenteralna primjena (122). Nedavna istraživanja pokazuju da kortikosteroidi imaju slabiju učinkovitost u liječenju akutnih egzacerbacija KOPB-a u bolesnika s nižom vrijednosti eozinofila u perifernoj krvi (123).

Iako infektivni uzročnici akutnih egzacerbacija KOPB-a mogu biti bakterijski, nema točno definiranih preporuka o uvođenju antibiotika u terapiju (124). U liječenju akutne egzacerbacije KOPB-a upotreba antibiotske terapije zasniva se na empirijskom pristupu i presudni su klinički kriteriji. Tako je znatna progresija simptoma i pojava voluminoznijeg i purulentnog iskašljaja jedna od najjednostavnijih metoda procjene velikog broja bakterija u respiratornim sekretima i potrebe za antibiotskom terapijom (125). Sustavni pregled placebo kontroliranih studija pokazuje da antibiotici smanjuju rizik od smrtnosti za 77%, neuspjeha liječenja za 53% i gnojnost ispljuvka za 44% u bolesnika s umjerenim ili teškim egzacerbacijama KOPB-a, pogoršanjem kašlja i purulencijom ispljuvka (126). U ambulantnih bolesnika određivanje kulture ispljuvka traje najmanje dva dana i često ne daje pouzdane rezultate. Proučava se nekoliko biomarkera respiratornih infekcija kod egzacerbacija KOPB-a

koji imaju bolji dijagnostički profil. C-reaktivni protein (CRP) je povišen i kod bakterijskih i virusnih infekcija, stoga se njegova upotreba ne preporučuje (127). Prokalcitonin je biomarker specifičniji za bakterijske infekcije te od veće koristi u odluci o upotrebi antibiotika, ali je test skuplji. Nedavna meta-analiza dostupnih kliničkih studija sugerira da su protokoli o upotrebi antibiotika koji se temelje na prokalcitoninu povezani sa značajnim smanjenjem propisivanja antibiotika bez utjecaja na kliničke ishode (npr. rizik od neuspjeha liječenja, trajanje hospitalizacije, smrtnost) (128). Antibiotike treba primijeniti bolesnicima u akutnoj egzacerbaciji KOPB-a koji imaju tri alarmantna simptoma: pogoršanje stupnja zaduhe, povećanje volumena i gnojnosti ispljuvka; imaju dva alarmantna simptoma, ako je povećana gnojnost ispljuvka jedan od dva simptoma; ili zahtijevaju mehaničku ventilaciju (invazivna ili neinvazivna) (114). Preporučeno trajanje antibiotske terapije je 5-7 dana (129). Početna empirijska terapija je amoksicilin s klavulanskom kiselinom, makrolid ili tetraciklin. U bolesnika s čestim egzacerbacijama, teškim ograničenjem protoka zraka, i/ili egzacerbacijama koje zahtijevaju mehaničku ventilaciju, potrebno je napraviti kulturu ispljuvka ili drugog materijala pluća, zbog mogućnosti infekcije gram-negativnim bakterijama (npr. vrste *Pseudomonas*) ili rezistentnim patogenima koji nisu osjetljivi na empirijski primijenjene antibiotike (130). Način primjene (oralno ili parenteralno) ovisi o sposobnosti gutanja bolesnika i farmakokinetike antibiotika, iako je poželjnija oralna primjena. Poboljšanje stupnja zaduhe i smanjenje gnojnog ispljuvka ukazuju na klinički uspjeh terapije.

Ovisno o kliničkom stanju bolesnika, treba razmotriti odgovarajući balans tekućine, liječenje komorbiditeta i procijeniti nutritivni status. U svakom trenutku treba poticati i naglašavati važnost prestanka pušenja. Kod hospitaliziranih bolesnika nužna je trombopofilaksa zbog povećanog rizika duboke venske tromboze i plućne embolije (131).

### 1.11. Komorbiditeti

KOPB-e nije bolest koja zahvaća samo dišni sustav, već ima značajne i mjerljive sistemske posljedice koje povećavaju morbiditet i težinu bolesti. Bitno obilježje KOPB-a je sustavna upala koja se smatra ključnim mehanizmom odgovornim za sustavne manifestacije bolesti i povećanu učestalost komorbiditeta koji mogu imati značajan utjecaj na prognozu bolesti. Rizik komorbiditeta može se povećati smanjenom tjelesnom aktivnošću i nastavkom pušenja. Prisutnost komorbiditeta ne mijenja terapiju KOPB-a, a komorbiditete treba liječiti sukladno smjernicama bez obzira na KOPB-e. Kardiovaskularne bolesti su najčešći i vjerojatno najvažniji komorbiditet u bolesnika s KOPB-om, od kojih su najčešće ishemijska bolest srca,

aritmije, periferna vaskularna bolest, zatajenje srca i hipertenzija. Primjena selektivnih blokatora beta<sub>1</sub>-receptora u bolesnika s KOPB-om je sigurna i oni se trebaju koristiti kod kroničnog zatajenja srca jer poboljšavaju preživljenje (132). Prisutnost atrijske fibrilacije ne mijenja liječenje KOPB-a jer dostupni dokazi ukazuju na prihvatljiv sigurnosni profil za dugodjelujuće beta<sub>2</sub>-agoniste i antikolinergike (4). Osteoporoza i depresija/anksioznost su također česti nedijagnosticirani komorbiditeti i povezani su s lošijim zdravstvenim statusom i prognozom. Oralni kortikosteroidi značajno povećavaju rizik od osteoporoze i ako je moguće treba izbjegavati ponavljajuće cikluse u liječenju akutne egzacerbacije KOPB-a. Tumor pluća je čest u bolesnika s KOPB-om i jedan od glavnih uzroka smrti. Gastroezofagealna refluksna bolest je neovisan rizični čimbenik egzacerbacija u KOPB-u i povezana je s lošijim zdravstvenim statusom (133).

Visoka učestalost komorbiditeta kardiovaskularnih bolesti, karcinoma te koštanih i nutritivnih poremećaja može se objasniti kroničnom sistemskom upalom kao zajedničkom patofiziološkom karakteristikom te zajedničkim rizičnim čimbenicima poput pušenja, zagađenosti zraka, loših socioekonomskih uvjeta i dobi. Tako se međusobnim interakcijama bolesti pogoršava tijek i prognoza bolesti te povećavaju troškovi liječenja. Kada je liječenje KOPB-e dio terapije multimorbiditeta, treba uzeti u obzir jednostavnost terapije i izbjegavanje polifarmacije (4).

## 2. Cilj istraživanja

U randomiziranoj kontroliranoj studiji koju su proveli Tommelein i suradnici u 170 belgijskih ljekarni utvrđeno je značajno poboljšanje inhalacijske tehnike i adherencije u interventnoj skupini u kojoj se provodila ljekarnička skrb u odnosu na kontrolnu skupinu bez ljekarničke skrbi (134). Rezultati belgijskog istraživanja trebali bi potaknuti javne ljekarnike da se aktivnije uključe u skrb oboljelih od KOPB-a s ciljem održavanja učinkovitog i sigurnog farmakoterapijskog liječenja.

U ovom radu na uzorku ispitanika oboljelih od KOPB-a istražiti će se pridržavanje ključnih preporuka koje su neophodne za postizanje željenih ciljeva liječenja, poput prestanka pušenja, sezonskih cijepljenja, nutritivnih savjeta, a također će se dobiti i informacije o farmakoterapiji, adherenciji prema terapiji, egzacerbacijama bolesti, osobnom stavu o terapiji i kvaliteti života bolesnika. Pokušat će se saznati prepoznaju li bolesnici ulogu javnih ljekarnika u savjetovanju o pravilnoj primjeni lijekova, provođenju nefarmakoloških mjera i poboljšanju kvalitete života oboljelih od KOPB-a. Cilj ovog rada je i ukazati na moguće ljekarničke intervencije kojima bi se poboljšala skrb za oboljele od KOPB-a i optimizirali ishodi liječenja.

### 3. Materijali i metode

Opservacijsko istraživanje u ovom radu provedeno je u ljekarni „Ornela Majetić“ na uzorku od 32 bolesnika koji su u razdoblju od srpnja 2019. do listopada 2019. preuzimali lijekove za liječenje KOPB-a. U istraživanje su uključeni bolesnici koji su stariji od 18 godina i imaju dijagnosticiran KOPB-e prema MKB-10 (10. revizija Međunarodne klasifikacije bolesti), šifra J44. Za potrebe rada kreiran je anketni upitnik kojim su se bilježili i ispitivali: opći podaci bolesnika (spol, dob, tjelesna težina i visina, stupanj obrazovanja), pušački status, egzacerbacije u prethodnoj godini, procijepljenost, inhalacijska tehnika, bolesnikova procjena stupnja zaduhe prema mMRC skali, potreba nutritivne potpore, farmakoterapija KOPB-a i nuspojave, adherencija, bolesnikovi stavovi o farmakoterapiji KOPB-a i kvaliteta života. Prema potrebi korišten je Upitnik za procjenu KOPB-a (CAT<sup>TM</sup>). Za provjeru inhalacijske tehnike koristile su se Upute o lijeku (preuzete s <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>). Od bolesnika je zatražen informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju. Istraživanje je odobrilo Povjerenstvo za etičnost eksperimentalnog rada Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.



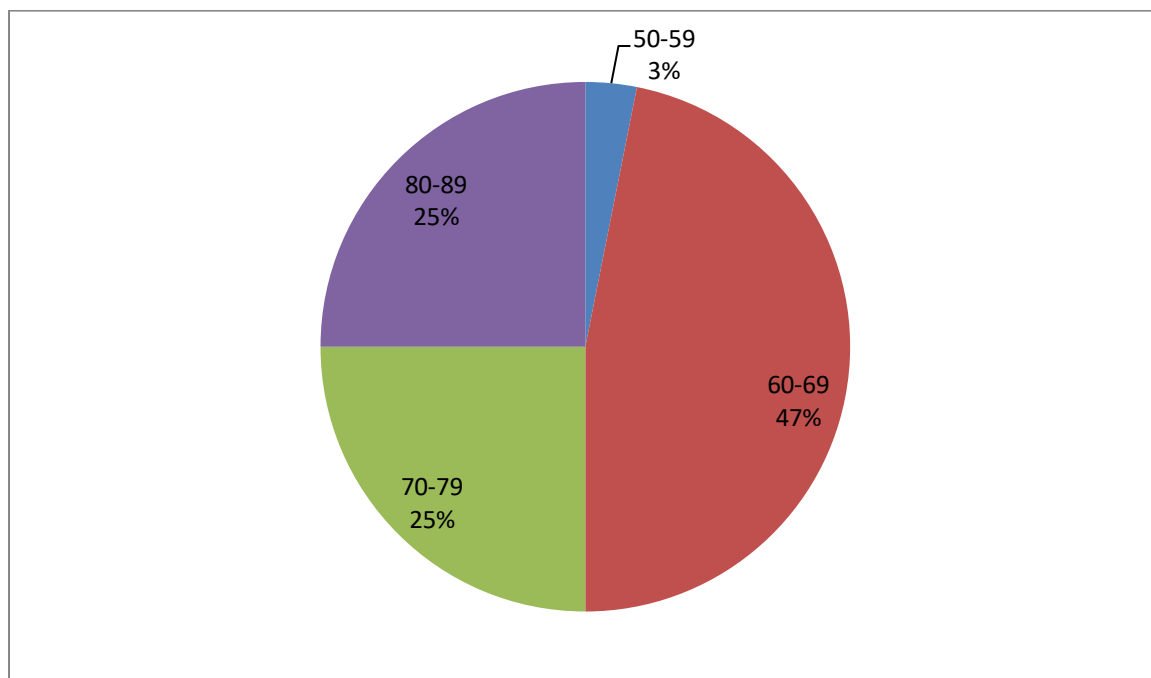
## 4. Rezultati

### 4.1. Opći podaci o ispitanicima

Od 64 bolesnika s dijagnozom KOPB-a koji su bili kandidati za sudjelovanje u istraživanju njih 50% odbilo je sudjelovanje. Iz ovog podatka je moguće zaključiti da bolesnici nedovoljno prepoznaju kliničku ulogu javnog ljekarnika. Mogući razlog za negativan stav bolesnika je samouvjerenje u vlastito znanje o bolesti i farmakoterapiji, nebriga o zdravlju ili nepovjerenje u ljekarnika kao zdravstvenog profesionalca.

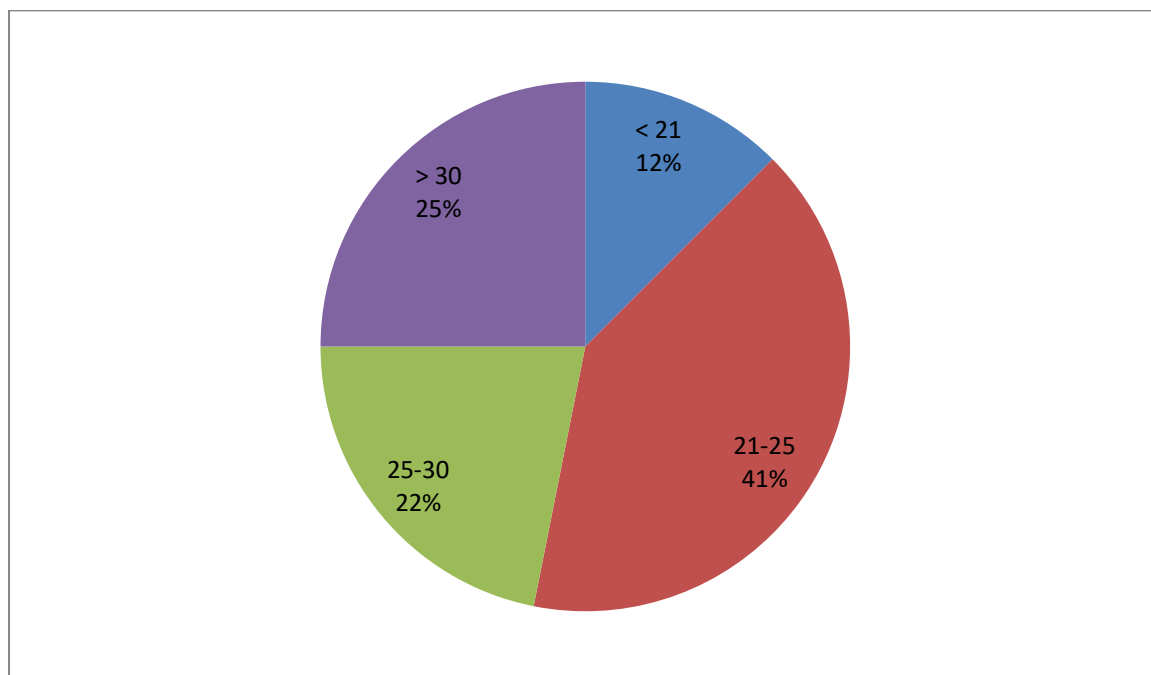
U ovom istraživanju sudjelovalo je 32 ispitanika od čega je bilo 17 (53%) muškaraca i 15 (47%) žena. KOPB-e je bolest koja zahvaća podjednako muškarce i žene.

Starosna dob muškaraca bila je u rasponu od 61 do 88 godina, dok je starosna dob žena bila u rasponu od 58 do 88 godina. Na slici 6. prikazana je raspodjela ispitanika prema dobnim skupinama te je u dobnoj skupini od 50 do 59 godina bio jedan ispitanik, najviše (15) ih je bilo u skupini od 60 do 69 godina, podjednako (8) u skupini 70 do 79 godina te 8 od 80 do 89 godina.



Slika 6. Dobna struktura ispitanika

Na slici 7. prikazana je raspodjela ispitanika prema indeksu tjelesne mase (ITM). Normalnu težinu (ITM- 21-25 kg/m<sup>2</sup>) imalo je 13 ispitanika. Prekomjerna težina (ITM- 25-30 kg/m<sup>2</sup>) zabilježena je kod 7, a pretilost (ITM > 30 kg/m<sup>2</sup>) kod 8 ispitanika. Pothranjenost (ITM < 21 kg/m<sup>2</sup>) zabilježena je kod 4 ispitanika.



Slika 7. Indeks tjelesne mase ispitanika

Nasuprot podatku o najnižoj smrtnosti u bolesnika s ITM-om 20–25 kg/m<sup>2</sup>, neovisno o primarnoj bolesti, u KOPB-u je ITM < 25 kg/m<sup>2</sup> prediktor povišenog mortaliteta. Zbog toga je nužno pratiti gubitak težine kod oboljelih od KOPB-a i terapijski reagirati čim se zamijeti gubitak težine i ITM padne ispod 25 kg/m<sup>2</sup> (110).

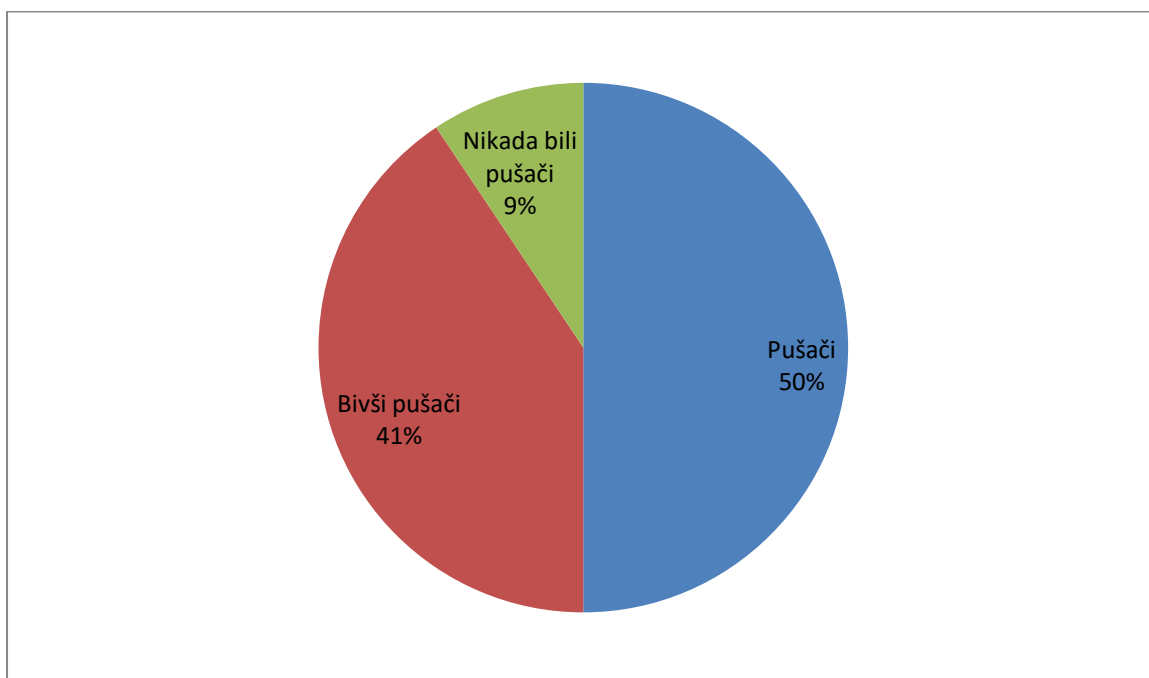
Prema stupnju obrazovanja najviše ispitanika je srednje stručne spreme, njih 20 (62%). Niže stručne spreme je 5 (16%) ispitanika, dok je više i visoke stručne spreme 7 (22%) ispitanika.

#### 4.2. Pušački status ispitanika

Najvažniji rizični čimbenik za KOPB-e u svijetu je pušenje cigareta, a prestanak pušenja je najučinkovitija pojedinačna i najisplativija intervencija u smanjenju rizika nastanka KOPB-a i zaustavljanja njegove progresije.

Na slici 8. prikazana je raspodjela ispitanika prema pušačkom statusu. Od ukupnog broja ispitanika u ovom istraživanju 91% njih su sadašnji ili bivši pušači. Tako je 16 ispitanika nastavilo pušiti, usprkos dijagnozi (50%), od čega 6 muškaraca i 10 žena, a bivših pušača među ispitanicima je 13 (41%), od čega 10 muškaraca i 3 žene. Kod 1 muškarca i 2 žene nije zabilježeno pušenje cigareta. Od sadašnjih pušača, 7 (44%) tvrdi da puši manje od 20 cigareta dnevno, 8 (50%) ispitanika puši između 20 i 40 cigareta dnevno, dok samo jedan (6%) ispitanik puši više od 40 cigareta dnevno.

Sadašnje pušače ispitalo se o važnosti prestanka pušenja. Najviše ispitanika, 12 (75%) smatra da je za njih jako važno prestati pušiti (skala 8-10), za 3 (19%) ispitanika je umjereno važno (skala 4-7), dok je za jednog (6%) ispitanika manje važno (skala 1-3). Važnosti prestanka pušenja svjesna je većina pušača, ali 8 (50%) pušača nije uvjeren da mogu prestati pušiti ako to odluče. Pomoć ljekarnika pri odvikavanju od pušenja prihvatilo bi 12 (75%) pušača.

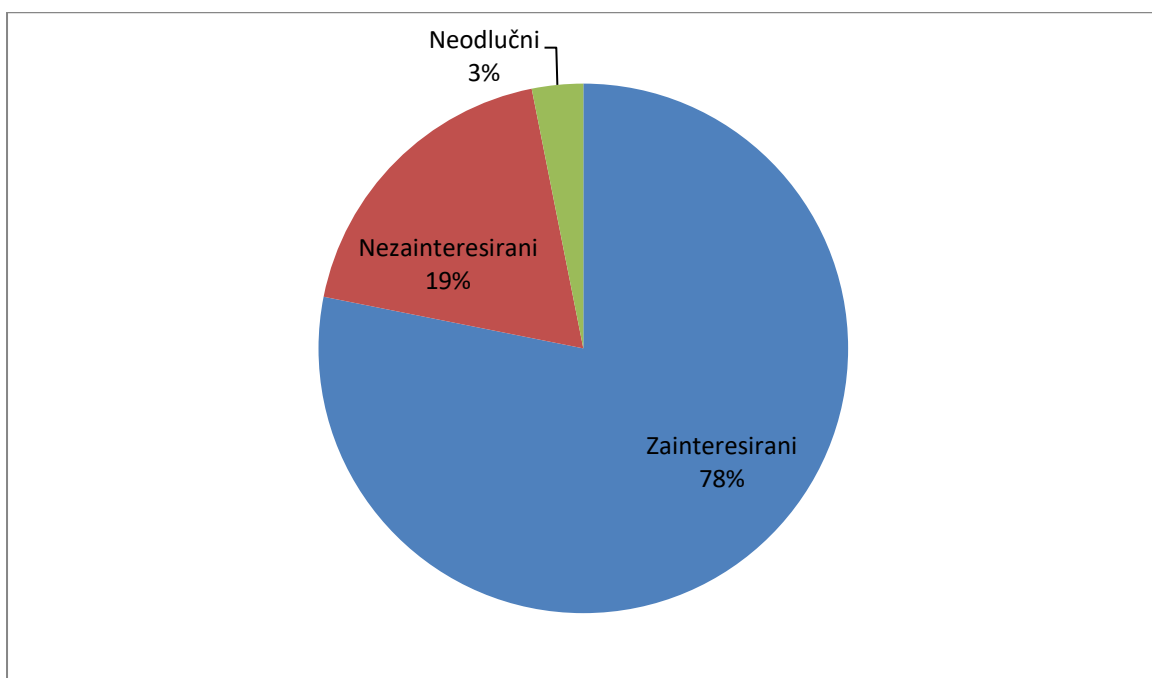


Slika 8. Pušački status ispitanika

KOPB-e predstavlja jedan od glavnih javnozdravstvenih izazova (1). Zbog nedovoljne prosvijećenosti, nedovoljnih mjera prevencije i nedovoljno ranog otkrivanja bolesti velik broj bolesnika ostaje neotkriven, odnosno bolest se dijagnosticira tek u uznapredovalom stadiju, s teškim oštećenjem plućne funkcije. Iako se može spriječiti i liječiti, KOPB-e i dalje ostaje

vodeći uzrok pobola, smrtnosti i visokih zdravstvenih troškova širom svijeta (1). Općenito, razina svijesti o KOPB-u, simptomima bolesti i povezanosti s pušenjem cigareta je neadekvatna, većina smatra da su zaduha i ograničenja u svakodnevnim aktivnostima ili pri naporu normalni u pušača ili su dio procesa starenja. Prestanak pušenja jedna je od ključnih intervencija u prevenciji KOPB-a, a ljekarničke edukacije mogu motivirati usvajanje zdravih životnih navika koje uključuju i zdrav način prehrane, održavanje idealne tjelesne težine te fizičke aktivnosti (135). Edukacija bolesnika vrlo je važna za prognozu KOPB-a, a prestanak pušenja preduvjet je uspješnom liječenju KOPB-a.

Prema podacima prikupljenim u ovom istraživanju 25 ispitanika uključilo bi se u program prevencije KOPB-a kada bi ljekarna nudila takvu uslugu, dok se 6 ispitanika ne bi uključilo (Slika 9).



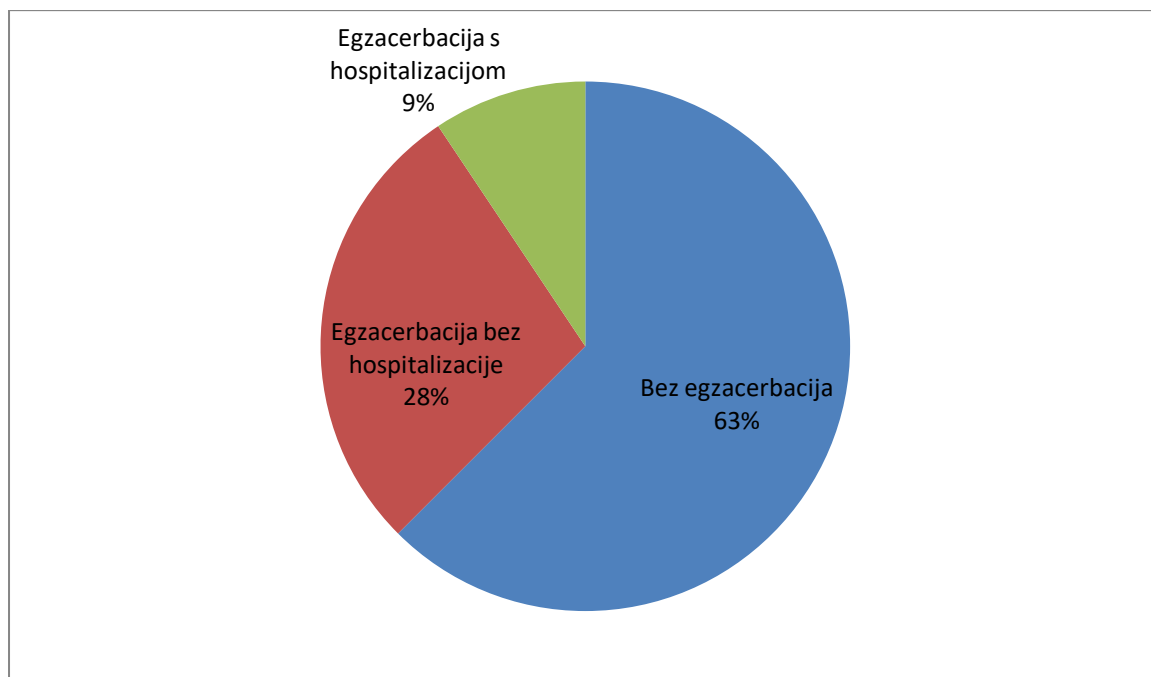
Slika 9. Zainteresiranost ispitanika za program prevencije KOPB-a u ljekarni

Zbog nedoumica o bolesti, terapiji ili životnim navikama podjednaki broj ispitanika, njih 12 (37%) obratilo bi se samo obiteljskom liječniku ili samo specijalistu pulmologu, a obiteljskom liječniku i pulmologu 4 (13%) ispitanika. Ljekarniku bi se obratilo 4 (13%) ispitanika. Nijedan ispitanik se ne bi obratio medicinskoj sestri, poznaniku, elektronskim medijima ili nekom drugom izvoru informacija. Ispitanici imaju najviše povjerenja u liječnike. Nedostatan

broj liječnika unutar zdravstvenog sustava daje mogućnost javnim ljekarnicima da se uključe u integriranu skrb za oboljele od KOPB-a kako bi optimizirali liječenje. Javne ljekarne su praktične za bolesnike, u pogledu lokacije, radnog vremena i mogućnosti savjetovanja bez najave. S obzirom na česte kontakte s bolesnicima i stručnost o dostupnoj farmakoterapiji, javni ljekarnici mogu biti važna karika u liječenju i motivaciji bolesnika s KOPB-om (135).

#### 4.3. Egzacerbacije KOPB-a u prethodnoj godini i procijepljenost ispitanika

Od oboljelih uključenih u ovo istraživanje, troje je u prethodnoj godini hospitalizirano zbog egzacerbacije KOPB-a, 9 je imalo egzacerbaciju bez hospitalizacije, dok 20 ispitanika nije imalo egzacerbaciju KOPB-a u prethodnoj godini (Slika 10).

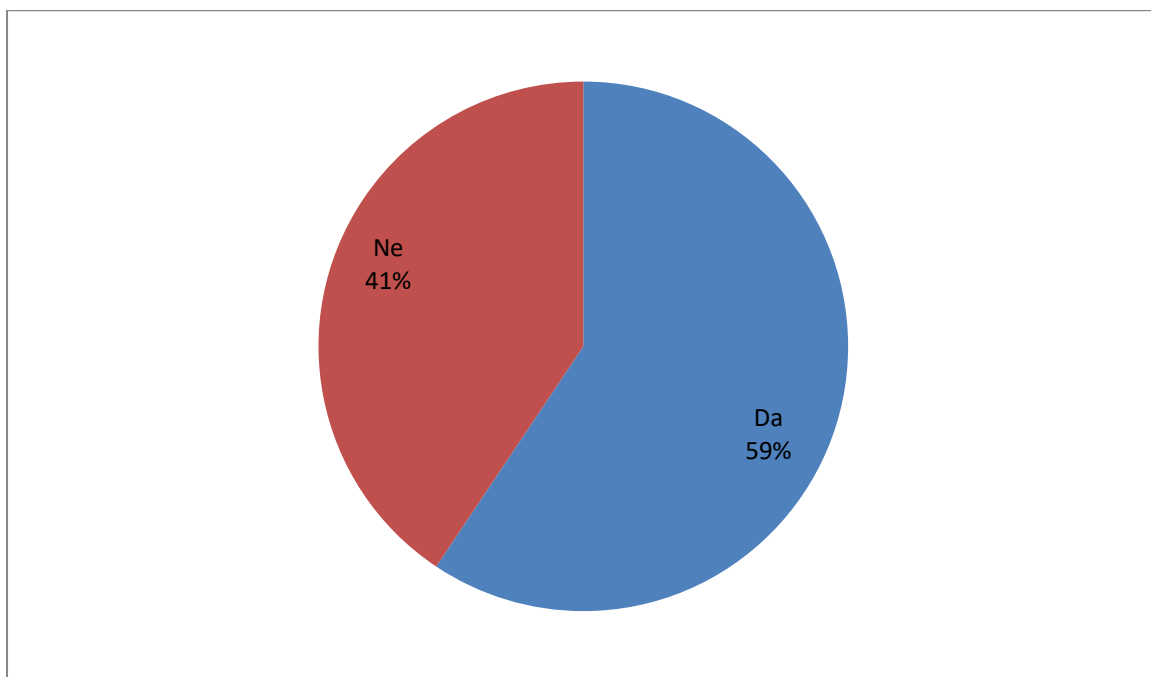


Slika 10. Egzacerbacije KOPB-a u prethodnoj godini kod ispitanika

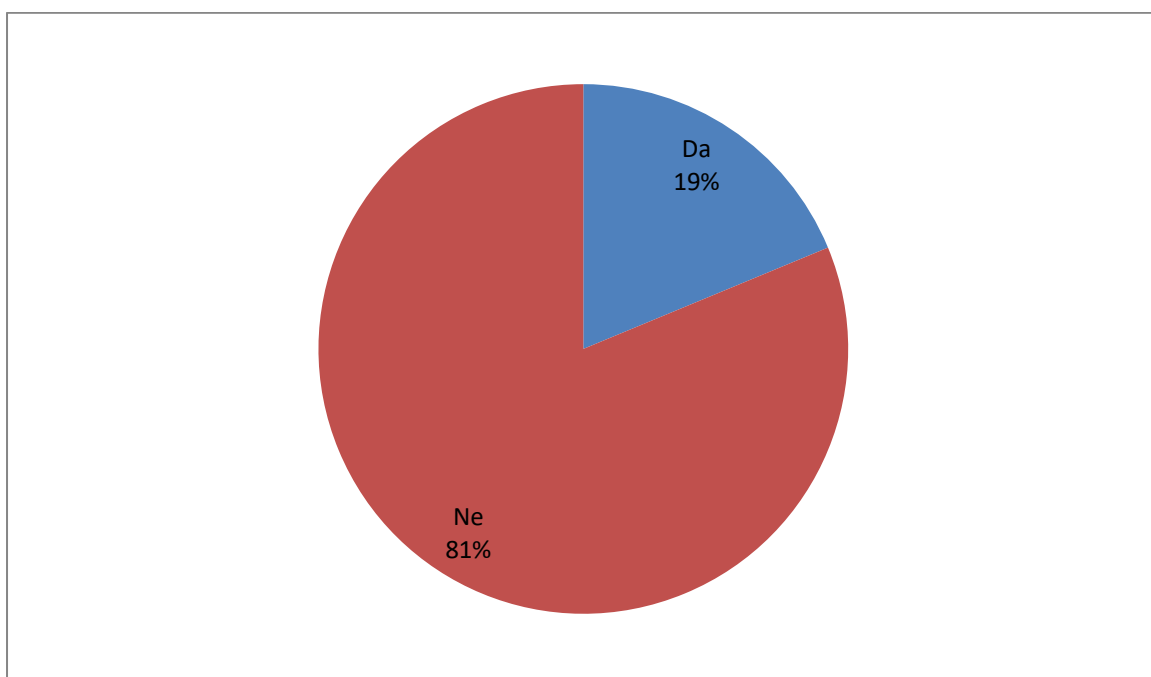
Liječenje stabilnog KOPB-a ima za cilj smanjiti simptome i rizik od egzacerbacija. Hospitalizacija zbog egzacerbacija KOPB-a povezana je s lošom prognozom i povećanim rizikom od smrti (4). Najbolji prediktor za česte egzacerbacije (definirane kao dvije ili više egzacerbacija godišnje) su prijašnje egzacerbacije (4).

U ovom istraživanju utvrđeno je da je u prethodnoj godini protiv gripe cijepljeno 19 ispitanika, dok njih 13 nije cijepljeno (Slika 11). Istraživanjem je utvrđeno da je samo 6

ispitanika u prošlosti primilo pneumokokno cjevivo, dok 26 ispitanika nije nikada cijepljeno protiv pneumokoka (Slika 12). Ljekarnik nikada nije savjetovao o cijepljenju 24 ispitanika, a savjet o cijepljenju prihvatilo bi 18 (75%) ispitanika. Savjet ljekarnika o cijepljenju dobilo je samo 5 (16%) ispitanika.



Slika 11. Procijepljenost protiv gripe u prethodnoj godini kod ispitanika

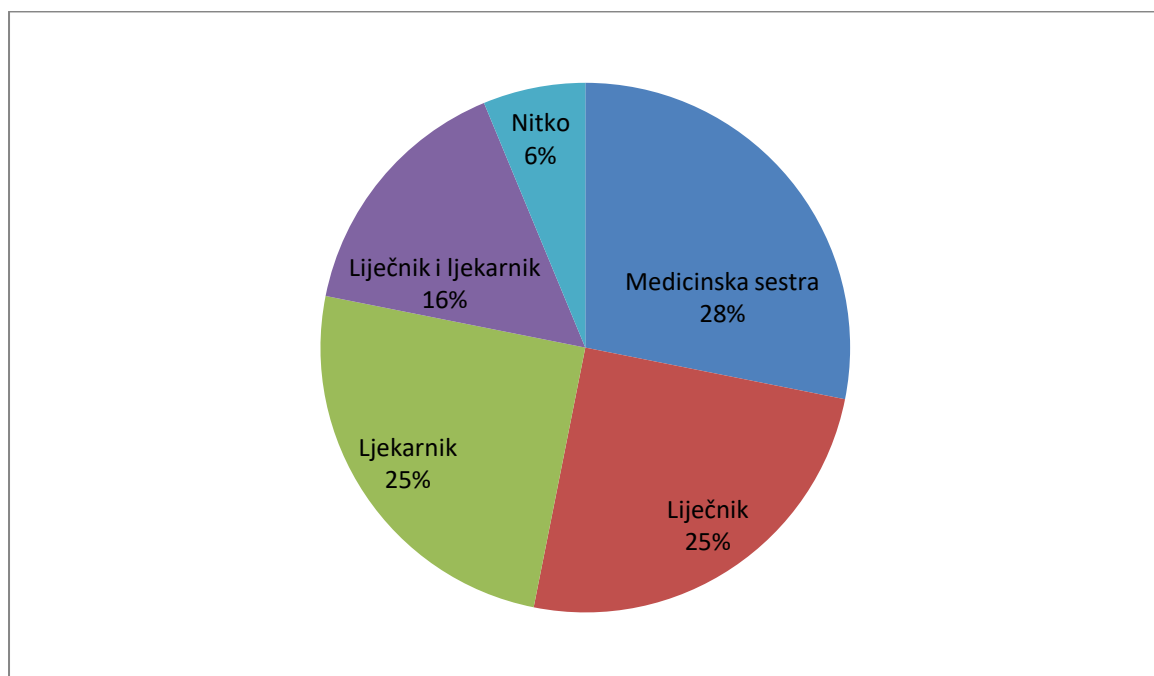


Slika 12. Procijepljenost protiv pneumokoka kod ispitanika

U istraživanom uzorku bolesnika s KOPB-om procijepljenost je nedovoljna unatoč preporukama o cijepljenju protiv gripe u rizičnih grupa bolesnika koje su u opasnosti od razvoja ozbiljnih komplikacija ukoliko se razbole, što uključuje hospitalizacije i smrtno ishode. Cijepljenjem bolesnika s KOPB-om i onih koji su s njima u redovitom kontaktu, nastanak komplikacija od gripe svodi se na minimum. Prema svim relevantnim preporukama konjugiranim i/ili polisaharidnim pneumokoknim cjepivom treba zaštititi sve starije od 65 godina te sve osobe od 5 do 65 godina s povećanim rizikom za stjecanje invazivne pneumokokne bolesti. Invazivne pneumokokne bolesti su vrlo ozbiljne, povezane s trajnim posljedicama i visokom stopom smrtnosti, poglavito u rizičnim skupinama kao što su bolesnici s KOPB-om (136).

#### 4.4. Potreba ispitanika za podukom inhalacijske tehnike i savjetom o nutritivnoj potpori

Prema ovom istraživanju poduku inhalacijske tehnike 9 ispitanika je dobilo od medicinske sestre. Podjednaki broj ispitanika, njih 8, podučeno je ili samo od strane liječnika ili samo od ljekarnika. 5 ispitanika dobilo je poduku i liječnika i ljekarnika. Poduku pravilne inhalacijske tehnike nisu dobila 2 ispitanika (Slika 13).



Slika 13. Raspodjela ispitanika prema poduci inhalacijske tehnike

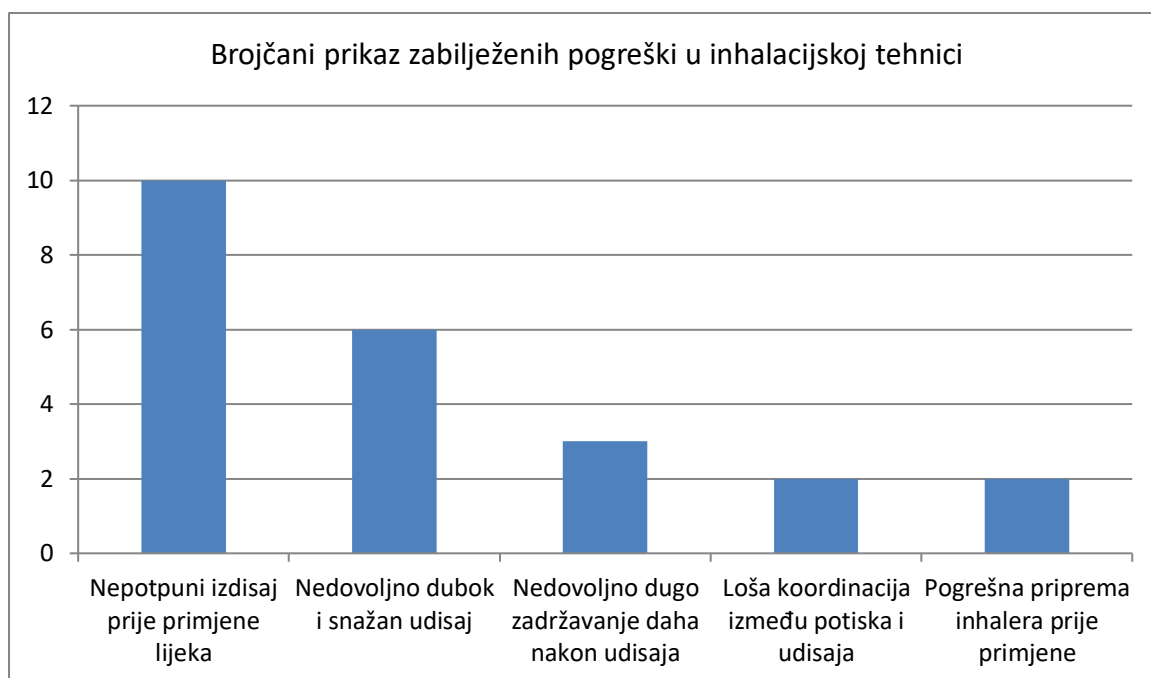
Samo 11 (34%) ispitanika izjavljuje da je potpuno sigurno u pravilnu primjenu lijeka putem inhalacije. Sigurno ih je 14 (44%), djelomično sigurnih 6 (19%), dok je samo jedan (3%) ispitanik nesiguran u pravilnu primjenu lijeka putem udisanja u pluća.

24 (75%) ispitanika izjavljuje da ih ljekarnik ne pita da mu pokažu inhalacijsku tehniku prilikom preuzimanja inhalacijskog lijeka, dok ih 28 (87%) izjavljuje da nikada nisu upitali ljekarnika da provjeri njihovu inhalacijsku tehniku. 25 (78%) ispitanika nikada nije imalo poteškoća pri upotrebi inhalacijskog lijeka. 6 (19%) ispitanika imalo je poteškoća, od kojih su samo dvoje zatražili od ljekarnika provjeru inhalacijske tehnike. Ipak, 29 (91%) ispitanika izjavljuje da bi prihvatilo ponovnu poduku inhalacijske tehnike od strane ljekarnika.

Sustavan pregled literature potvrdio je da veliki broj bolesnika čini pogrešku u upotrebi inhalera, taj broj može doseći 94%, ovisno o vrsti inhalera i primijenjenoj metodi evaluacije (137). GOLD smjernice preporučuju optimizaciju i praćenje inhalacijske terapije od strane zdravstvenih djelatnika pomoću periodičnog pregleda inhalacijske tehnike. Bolesnici često nisu svjesni činjenice da nepravilno koriste inhalere i često precjenjuju vlastite sposobnosti (138). Iako su javni ljekarnici svjesni važnosti pravilne inhalacijske tehnike kao jednog od preduvjeta za postizanje terapijskih ciljeva, čini se da nisu u potpunosti svjesni važnosti održavanja pravilne inhalacijske tehnike kod bolesnika i mogućnosti pogoršanja inhalacijske tehnike, čak i kada bolesnici koriste inhaler godinama. Javni ljekarnici zanemaruju nužnost ponovne procjene inhalacijske tehnike unatoč važnosti inhalacijske terapije kao strategije liječenja KOPB-a (139).

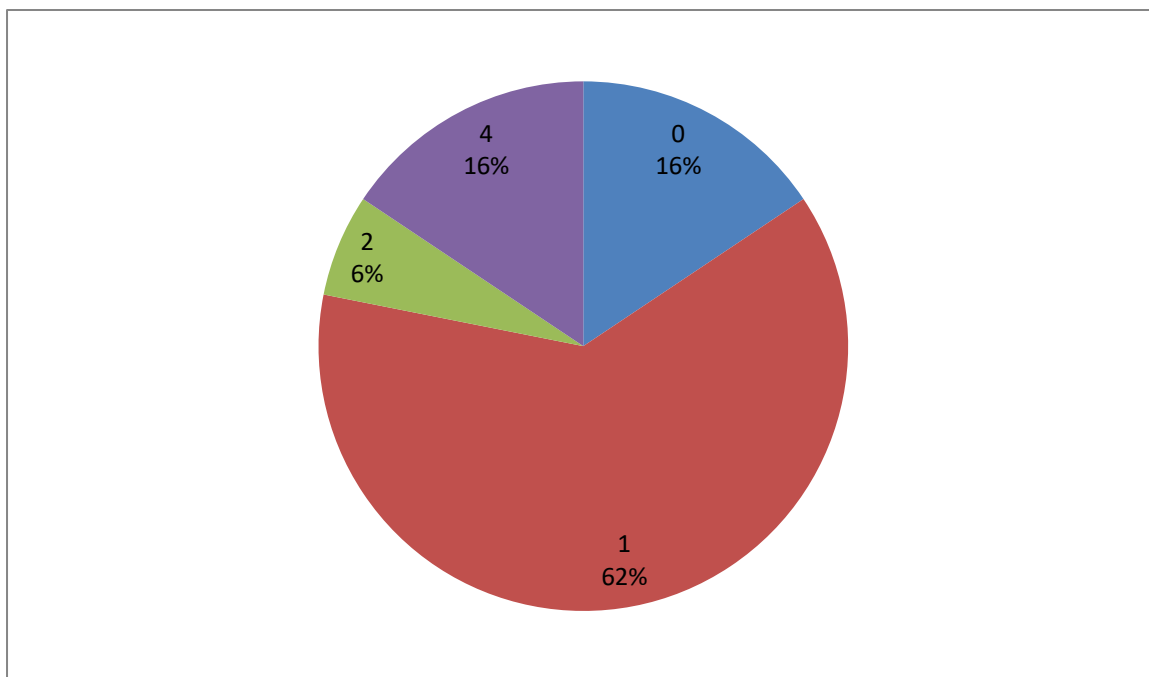
15 ispitanika u ovom istraživanju pristalo je na ponovnu provjeru inhalacijske tehnike. Najveći broj, njih 10 napravilo je pogrešku u izdisaju prije primjene lijeka. Kod 6 ispitanika utvrđena je 1 pogreška, 5 ispitanika pogriješilo je u 2 koraka, a kod 2 ispitanika utvrđeno je 3 ili više pogrešaka. Samo kod 2 ispitanika utvrđena je pravilna inhalacijska tehnika. 6 ispitanika nije moglo dovoljno duboko i snažno udahnuti, dok 3 ispitanika nije dovoljno dugo ili uopće nije zadržalo dah nakon udisanja lijeka. Kod upotrebe MDI-ja 2 ispitanika imalo je lošu koordinaciju između udisaja i potiska. U pripremi inhalera pogriješilo je 2 ispitanika, jedan ispitanik nije skinuo poklopac inhalera, a drugi nije znao pripremiti dozu lijeka. Slika 14 prikazuje zabilježene pogreške u inhalacijskoj tehnici u 15 ispitanika.





Slika 14. Zabilježene pogreške u inhalacijskoj tehnici u 15 ispitanika

U ovom istraživanju ispitanici su procjenjivali utjecaj zaduhe na aktivnosti svakodnevnog života, osobito pokretljivost, pri čemu su ispitanici odredili prag koji izaziva zaduhu. Skala mMRC sadržava pet izjava koje obuhvaćaju cijeli raspon respiratornog onesposobljenja od „nimalo“ (stupanj 0) do potpune nesposobnosti (stupanj 4). Slika 15 prikazuje raspodjelu ispitanika prema stupnju mMRC skale koja najbolje opisuje njihovo stanje. Procjena stupnja mMRC skale zaduhe za 25 ispitanika je 0 ili 1, dok 7 ispitanika procjenjuje stupanj mMRC skale zaduhe  $\geq 2$ .



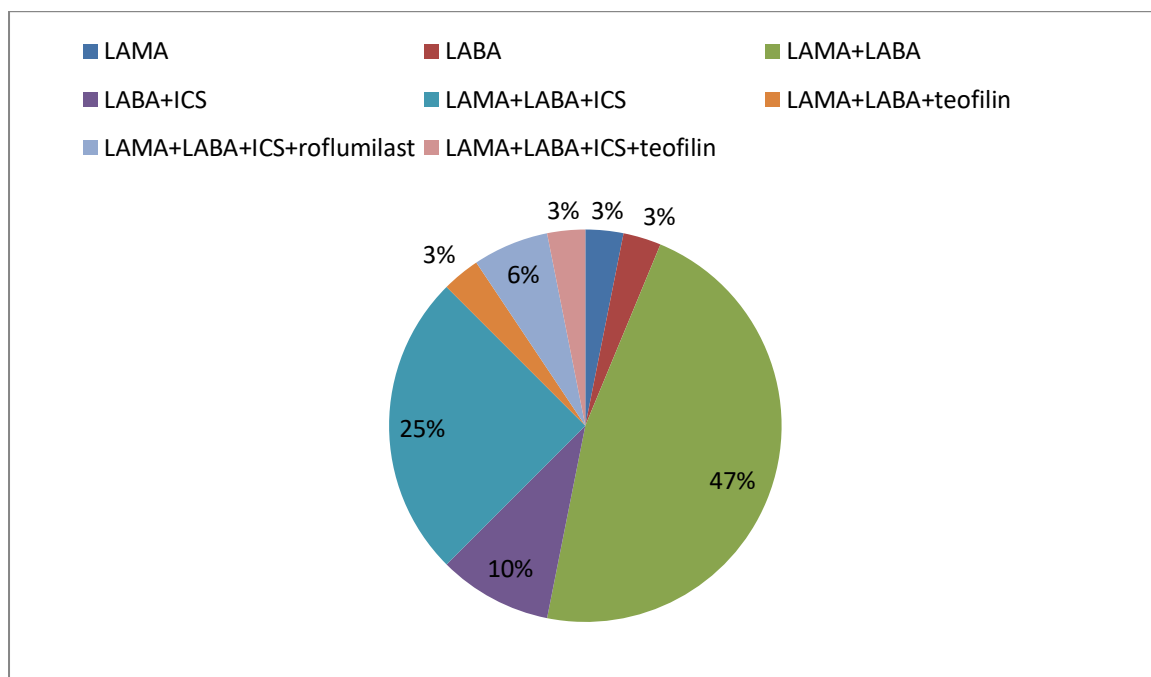
Slika 15. Raspodjela ispitanika prema stupnju mMRC skale zaduhe

Savjet o nutritivnoj potpori smatra potrebnim 16 (50%) ispitanika, a savjet ljekarnika o nutritivnoj potpori prihvatilo bi 22 (69%) ispitanika. Nakon ispunjavanja anketnog upitnika troje ispitanika zatražilo je savjet o nutritivnoj potpori od kojih dvoje već uzima enteralni pripravak. Oba ispitanika su pothranjena sa smanjenom mišićnom masom, jedan ispitanik ima propisan enteralni pripravak bogat proteinima, dok drugi ispitanik ima propisan enteralni pripravak koji nije bogat proteinima. U bolesnika s KOPB-om koji su pothranjeni sa smanjenom mišićnom masom, osim energetskog unosa, važno je osigurati i ispravan nutritivni unos proteina.

Proteinsko-energetska pothranjenost nalazi se kod 25–40% bolesnika oboljelih od KOPB-a, s višom prevalencijom u težim stupnjevima bolesti. Na zaustavljanje procesa razgradnje mišića može se utjecati stimulirajući proces sinteze proteina nutritivnom intervencijom, što pridonosi održavanju mišićne mase (110). Nutritivnu intervenciju poželjno je započeti što prije jer je lakše usporiti razgradnju mišića nego potaknuti njihovu izgradnju. U bolesnika s KOPB-om potrebno je pravodobno utvrditi nutritivni status validiranim alatom za njegovu procjenu te pothranjenim bolesnicima i onima u riziku od razvoja pothranjenosti pružiti odgovarajuću nutritivnu skrb (110).

#### 4.5. Farmakološka terapija KOPB-a kod ispitanika

Slika 16 prikazuje udio ispitanika prema broju i skupini lijekova propisanih u trajnoj terapiji KOPB-a. Dvoje ispitanika u terapiji održavanja imaju monoterapiju LAMA-om ili LABA-om, 18 ispitanika ima 2 lijeka u terapiji održavanja, od čega 15 LAMA+LABA i 3 LABA+ICS, 9 ispitanika ima 3 lijeka, od čega 8 LAMA+LABA+ICS i 1 LAMA+LABA+teofilin, dok 3 ispitanika ima 4 lijeka u trajnoj terapiji, od čega 2 LAMA+LABA+ICS+roflumilast i jedan LAMA+LABA+ICS+teofilin. Osim terapije održavanja, 14 ispitanika imalo je i kratkodjelujući bronhodilatator po potrebi. Nijedan ispitanik nije imao u terapiji samo kratkodjelujući bronhodilatator po potrebi.



Slika 16. Raspodjela ispitanika prema broju i skupini lijekova u trajnoj terapiji KOPB-a

*LAMA – dugodjelujući antimuskarinski lijek; LABA – dugodjelujući beta<sub>2</sub>-agonist; ICS – inhalacijski kortikosteroid*

Tablica 10. Zabilježene potencijalne medikacijske pogreške u farmakološkoj terapiji KOPB-a u ispitanika

Potencijalne medikacijske pogreške	Rješenja/preporuke
1. Nedostatak kratkodjelujućeg bronhodilatatora za trenutno olakšanje simptoma.	Prema GOLD smjernicama svim bolesnicima za trenutno olakšanje simptoma potrebno je propisati kratkodjelujući bronhodilatator.
2. Nedostatan odgovor na terapiju dva dugodjelujuća bronhodilatatora različitih mehanizama djelovanja.	Kod nezadovoljavajućeg smanjenja zaduhe, odnosno poboljšanja podnošenja napora potrebno je razmisliti o prilagodbi farmakološkog liječenja. Potrebno je procijeniti inhalacijsku tehniku i adherenciju prema terapiji te razmotriti zamjenu inhalera ili promjenu lijeka.
3. U terapiji održavanja ICS bez indikacije.	Za prosudbu opravdanosti terapije ICS-om potreban je klinički podatak o broju eozinofila u perifernoj krvi i procjena egzacerbacijskog rizika.
4. U terapiji održavanja LABA/ICS bez zadovoljavajućeg smanjenja zaduhe.	Razmotriti prelazak s LABA/ICS na LABA/LAMA ukoliko nije postojao razlog za uvođenje ICS-a. Također treba ispitati postojanje drugih razloga zaduhe koje treba adekvatno liječiti.
5. U ispitanika je zabilježeno zadovoljavajuće smanjenje zaduhe, a u terapiji održavanja ima LABA/LAMA + teofilin.	Moguće je razmotriti opravdanost teofilina u terapiji.
6. U ispitanika je zabilježen podatak o pneumoniji, a u terapiji ima LABA/LAMA/ICS.	Moguće je razmotriti ukidanje ICS-a zbog značajne nuspojave.
7. Ispitanik koji ima ITM od 18,4 i navodi gubitak tjelesne težine u terapiji održavanja ima roflumilast.	U slučaju neobjašnjivog i klinički značajnog gubitka tjelesne težine potrebno je prekinuti uzimanje roflumilasta i nastaviti praćenje tjelesne težine.
8. Neadherencija u ispitanika sa simptomima demencije koji u terapiji ima dva dugodjelujuća bronhodilatatora u zasebnim inhalerima.	Potrebno je razmisliti o uvođenju kombinirane terapije u jednom uređaju.
9. Pogreška u propisivanju enteralne prehrane u pothranjenog ispitanika sa smanjenom mišićnom masom.	U bolesnika s KOPB-om koji su pothranjeni sa smanjenom mišićnom masom, osim energetskog unosa, važno je osigurati i ispravan nutritivni unos proteina.
10. Nedostatak enteralne prehrane u pothranjenih ispitanika.	Nužno je pratiti gubitak tjelesne težine kod oboljelih od KOPB-a i terapijski reagirati čim se zamijeti gubitak težine i ITM padne ispod 25 kg/m <sup>2</sup> .

Prema GOLD smjernicama svim bolesnicima za trenutno olakšanje simptoma potrebno je propisati kratkodjelujući bronhodilatator. U ispitivanom uzorku 18 (56%) ispitanika nema propisan kratkodjelujući bronhodilatator za trenutno olakšanje simptoma. Terapija kombinacijom dva dugodjelujuća bronhodilatatora različitog mehanizma djelovanja u 2 ispitanika nije dovela do zadovoljavajućeg smanjenja zaduhe, odnosno poboljšanja podnošenja napora te je potrebno razmisliti o prilagodbi farmakološkog liječenja. Potrebno je procijeniti inhalacijsku tehniku i adherenciju prema terapiji te razmotriti zamjenu inhalera ili promjenu lijeka. U terapiji održavanja 14 ispitanika ima ICS. Za prosudbu opravdanosti terapije ICS-om nedostaje klinički podatak o broju eozinofila u perifernoj krvi koji identificira one bolesnike koji imaju najveću vjerojatnost korisnog odgovora na dodatak ICS-a bronhodilatatorima. Broj eozinofila u perifernoj krvi treba uvijek kombinirati s kliničkom procjenom egzacerbacijskog rizika, jer najveći benefit je pokazan upravo u bolesnika koji su imali više od 2 egzacerbacije godišnje, odnosno barem jednu koja je zahtijevala bolničko liječenje. Od bolesnika koji u terapiji imaju ICS, 4 izjavljuje da nisu imali egzacerbacije u prethodnoj godini. Samoprocjena bolesnika o broju egzacerbacija ne daje dovoljno pouzdan podatak prema kojemu se može procijeniti opravdanost terapije ICS-om. U ovom slučaju ograničenje je nedostupnost kliničkih podataka. U terapiji održavanja 2 ispitanika ima LABA/ICS, ali nemaju zadovoljavajuće smanjenje zaduhe, odnosno poboljšanja podnošenja napora. Kod ovih ispitanika može se razmotriti prelazak s LABA/ICS na LABA/LAMA ukoliko nije postojao razlog za uvođenje ICS-a. Također treba ispitati postojanje drugih razloga zaduhe koje treba adekvatno liječiti. U jednog ispitanika koji u terapiji ima LABA/LAMA/ICS i 3 egzacerbacije u prethodnoj godini postoji podatak o pneumoniji. Moguće je razmotriti ukidanje ICS-a zbog značajne nuspojave. Kod jednog ispitanika koji ima zadovoljavajuće smanjenje zaduhe i nema egzacerbacije u prethodnoj godini, a u terapiji održavanja ima LABA/LAMA i teofilin, može se razmotriti opravdanost teofilina u terapiji. Ispitanik je pušač. Pušači trebaju višu dozu teofilina s obzirom na tjelesnu masu u usporedbi s osobama koje ne puše zbog povišenog klirensa teofilina. Dozu kod pušača treba titrirati kod svakog pojedinca i oprezno podešavati prema koncentracijama teofilina u plazmi. Doza se određuje na temelju kliničkog učinka, koncentracije teofilina u serumu i mogućih nuspojava. Koncentracija teofilina u serumu nikada nije mjerena kod ispitanika, a ispitanik nema nuspojava koje bi ukazivale na koncentraciju teofilina u serumu višu od terapijskih koncentracija, međutim, nedostaje podatak koji bi ukazivao na nižu koncentraciju lijeka od terapijske. Ispitanik koji pokazuje simptome demencije u terapiji ima 2 bronhodilatatora dugog djelovanja u zasebnim inhalerima. Zbog mogućnosti pogoršanja adherencije potrebno

je razmisliti o uvođenju kombinirane terapije u jednom uređaju. Kod ispitanika koji u terapiji ima roflumilast zabilježen je ITM od 18,4. Ispitanik navodi gubitak tjelesne težine. Kod bolesnika niske tjelesne težine koji u terapiji ima roflumilast, potrebno je na svakoj kontrolnoj posjeti provjeriti tjelesnu težinu. U slučaju neobjašnjivog i klinički značajnog gubitka tjelesne težine potrebno je prekinuti uzimanje roflumilasta i nastaviti praćenje tjelesne težine. Roflumilast je indiciran za terapiju održavanja teškog KOPB-a (postbronhodilatacijski FEV<sub>1</sub> manji od 50% predviđenog) povezanog s kroničnim bronhitisom kod bolesnika s učestalim egzacerbacijama u anamnezi, kao dodatak liječenju bronhodilatatorima.

Većina ispitanika, njih 19 (59%) navodi da nije primijetilo nikakvu nuspojavu, dok je njih 13 (41%) primijetilo barem jednu nuspojavu. Ukupno je prijavljeno 27 nuspojava, od toga najčešće suha usta (12 puta), promukao glas (5 puta), pospanost (3 puta), iritacija grla (2 puta), umor (2 puta), smetnje vida (2 puta) i gubitak težine (1 put). Ukupan broj nuspojava je zbroj svih nuspojava lijekova koje su ispitanici primjenjivali u liječenju KOPB-a. Najčešća nuspojava suha usta može se povezati s primjenom antikolinergika jer je prijavljena u 10 ispitanika koji u terapiji imaju antikolinergik.

Prema podacima ovog istraživanja 12 (38%) ispitanika nikada ne zaboravi uzeti lijek za terapiju održavanja KOPB-a. Također se saznaje da s različitom učestalošću, 14 (44%) ispitanika mijenja dozu lijeka, 13 (41%) prekida uzimanje lijeka, 14 (44%) odlučuje preskočiti dozu dok 15 (47%) ispitanika uzima manje od propisane doze lijeka. Uvidom u evidenciju propisivanja recepata utvrđuje se da 19 (59%) ispitanika neredovito obnavlja recept za lijek u terapiji održavanja KOPB-a.

Dobiveni rezultati pokazuju da i u slučaju kada bolesnik dobije adekvatnu terapiju, liječenje se ne provodi sukladno preporukama. Upravo se zbog neadherentnosti propuštaju mogućnosti smanjenja broja egzacerbacija, održavanja funkcionalnog stanja pojedinca, smanjenja korištenja hitne službe i posljedičnih hospitalizacija. Procjena bolesnikova razumijevanja bolesti i terapije, objašnjenje dobrobiti terapije, procjena bolesnikove spremnosti da provodi plan liječenja i razgovor o mogućim zaprekama adherenciji mogu znatno poboljšati adherenciju. Aktivan pristup ljekarnika u poticanju adherencije može umanjiti negativnu posljedicu bolesti na pojedinca i društvo u cjelini te uvelike poboljšati kvalitetu života pojedinca.

U ovom istraživanju 20 ispitanika slaže se da njihovo zdravlje ovisi o inhalacijskoj terapiji i svjesni su da im je terapija potrebna. Ispitanici nisu potpuno svjesni nužnosti uzimanja inhalacijske terapije, polovica ih se ne slaže da bi im život bio nemoguć bez inhalacijske terapije. Većina ispitanika nije zabrinuta zbog dugotrajnih posljedica inhalacijske terapije i smatraju da su dovoljno informirani o lijeku. Smatraju da im inhalacijska terapija ne otežava život i nisu zabrinuti da bi mogli postati ovisni o inhalacijskoj terapiji.

#### 4.6 Kvaliteta života ispitanika

Od ukupnog broja ispitanika, njih 22 nema problema s pokretljivošću ili ima samo neznatnih problema u kretanju. Samo 2 ispitanika ne mogu samostalno skrbiti o sebi. Čak 12 ispitanika ima znatnih problema u obavljanju uobičajenih aktivnosti, 13 osjeća umjerenu do jaku bol, a 11 ispitanika je umjereno do krajnje tjeskobno. Ispitanici su vlastito zdravlje na ljestvici od 0 do 100 ocijenili s prosječnom ocjenom 55.

Kao ciljevi liječenja stabilnog KOPB-a istaknuti su poboljšanje simptoma i smanjenje rizika od loših ishoda bolesti. U sklopu poboljšanja simptoma posebno se navodi poboljšanje zdravstvenog stanja, odnosno poboljšanje kvalitete života. Istraživanje Bentsena i suradnika pokazalo je da bolesnici s KOPB-om teškog ili vrlo teškog stupnja (GOLD 3 i 4) imaju bitno lošiju kvalitetu života prema svim točkama upitnika SF-36 (*The Short Form 36 health survey questionnaire*) u odnosu prema općoj populaciji te bolesnicima s KOPB-om blažeg stupnja (140). Rezultati *real life* studije provedene u šest zemalja srednje i istočne Europe u koju je bilo uključeno 4435 bolesnika s umjerenim do vrlo teškim KOPB-om pokazali su da je kvaliteta života KOPB-e bolesnika u zemljama srednje i istočne Europe u svakodnevnoj kliničkoj praksi loša (141). Poboljšanje kvalitete života povezane sa zdravstvenim stanjem bolesnika s KOPB-om jedan je od najvažnijih ciljeva u liječenju te bolesti. Procjena kvalitete života nužna je u svakodnevnom radu. CAT<sup>TM</sup> upitnik omogućuje brzu i jednostavnu procjenu te praćenje kvalitete života bolesnika s KOPB-om u svakodnevnoj praksi. U ovom istraživanju samo 10 ispitanika izjavilo je da su već ispunjavali CAT<sup>TM</sup> upitnik.

## 5. Rasprava

KOPB-e i komplikacije KOPB-a ekonomski značajno opterećuju zdravstvene sustave i društvo, a kako se bolest pogoršava troškovi se dramatično povećavaju (133). Kao dio liječenja stabilnog KOPB-a, GOLD preporučuje pažljivo praćenje farmakoterapije, uključujući i adherenciju te pravilnu inhalacijsku tehniku.

Svjetska zdravstvena organizacija opisala je neadherenciju kao "novi farmakoterapijski problem" (142). Procjenjuje se da je za kronične bolesti stopa adherencije 50%, dok mnoge studije navode da je stopa adherencije kod bolesnika s KOPB-om u kliničkoj praksi između 40 i 60% (143). Neadherencija ima značajan utjecaj na ishod liječenja bolesnika, povećavajući stope egzacerbacija i hospitalizacije (144). Više studija pokazalo je povezanost između neadherencije i kliničkih i ekonomskih ishoda liječenja KOPB-a (145). Neadherencija se može pojaviti iz više razloga: složeni režimi liječenja, poteškoće s korištenjem uređaja, nuspojave liječenja, zabrinutosti zbog ovisnosti o lijekovima, negiranje ozbiljnosti bolesti, značajni komorbiditeti i razdoblja stabilnosti bolesti između egzacerbacija (135). Povećanje učinkovitosti mjera i intervencija namijenjenih poboljšanju adherencije bolesnika prema terapiji i preporukama može rezultirati daleko boljim učinkom na zdravlje nego bilo koji drugi napredak u terapiji (142). Visoka razina adherencije je ključna u liječenju, posebno u liječenju kroničnih bolesti.

Uloga ljekarnika je utvrditi uzroke loše adherencije i osigurati intervencije za poticanje adherencije kako bi se postigli bolji terapijski ishodi. Pružanjem odgovarajućih informacija o lijekovima (npr. indikacija lijeka, jasne upute o upotrebi lijeka) poboljšava se adherencija. Prilagođeno edukacijsko savjetovanje podiže razinu bolesnikova povjerenja, samopouzdanja i poboljšava razumijevanje kako pravilno primjenjivati lijekove. Bolesnici često nemaju dovoljno znanja o simptomima i egzacerbacijama bolesti i kako na odgovarajući način postupiti u takvim situacijama (146). Savjetovanje bolesnika, edukacija bolesnika i poticanje bolesnika da budu više uključeni u proces donošenja odluka učinkovite su strategije za poboljšanje adherencije (147). Edukacijska intervencija je isplativa i izvediva strategija, posebno zbog sve većeg opterećenja nezaraznih bolesti. S obzirom da čak i kratko savjetovanje s bolesnicima o važnosti uzimanja lijekova može rezultirati znatnim poboljšanjima adherencije, intenzivnije, individualno prilagođene ljekarničke intervencije trebale bi rezultirati povoljnijim ishodima (134).



Kada bi javni ljekarnici mogli nadgledati podatke o dugotrajnom izdavanju lijekova imali bi potrebne alate za prepoznavanje bolesnika koji pokazuju znakove neadherencije i mogli bi po potrebi intervenirati. Međutim, metode koje javni ljekarnici koriste za procjenu inhalacijske tehnike i adherencije bolesnika su subjektivne, te je potrebno uvesti nove načine za objektivno ocjenjivanje inhalacijske tehnike i adherencije (139).

Pogrešna inhalacijska tehnika može dovesti do loše kontrole bolesti. Neki autori smatraju da je loša inhalacijska tehnika oblik slabe adherencije, dok drugi vide da se slaba adherencija može pokrenuti lošom inhalacijskom tehnikom i rezultirati nezadovoljstvom bolesnika terapijom (148). To može dovesti do rasipanja lijekova zbog propisivanja viših doza ili čak do uvođenja dodatnih lijekova i na taj način povećati financijski teret bolesti za zdravstvene sustave (149). Pravilna upotreba inhalacijskih uređaja i adherencija propisane terapije ključni su aspekti u postizanju boljih kliničkih ishoda i poboljšanja kvalitete života bolesnika (150).

Brojne prepreke mogu ograničiti sposobnost pravilnog korištenja inhalera: ozbiljnost plućne bolesti i plućna funkcija, oštećenje kognitivnih funkcija, fizička ograničenja, komorbiditeti i nedovoljna edukacija o pravilnoj upotrebi. Svaki inhalacijski uređaj ima jedinstvene dizajnerske karakteristike pa se preporučuje prilagođeni i personalizirani pristup odabiru najprikladnijeg uređaja za bolesnika kako bi se postigli poboljšani ishodi i povećala adherencija (148).

Nakon što liječnik propiše odgovarajući uređaj, uloga ljekarnika je procijeniti i osigurati da bolesnik ili njegovatelj razumije pravilnu primjenu lijekova putem uređaja. S obzirom na povećanje broja dostupnih inhalacijskih terapija u posljednjih nekoliko godina, neophodno je da ljekarnici znaju pravilnu upotrebu svih tipova uređaja kako bi se optimizirali klinički ishodi sprječavanjem pogrešaka u inhalacijskoj tehnici.

Ključni čimbenici koje treba uzeti u obzir prilikom odabira inhalacijskog uređaja za bolesnike s KOPB-om uključuju kognitivne sposobnosti, spretnost i sposobnost udisaja bolesnika, koju treba redovito procjenjivati. Važnost usklađivanja uređaja i plućne funkcije raste kako opada plućna funkcija (151).

Za ljekarnike je najvažnije pokazati bolesniku pravilnu inhalacijsku tehniku na pokaznom uređaju. Jednako je važno da bolesnici pokažu kako koriste svoj inhaler kako bi ljekarnik procijenio razumijevanje i izvođenje pravilne inhalacijske tehnike (152). Ljekarnik mora

poznavati uobičajene pogreške koje se mogu pojaviti sa svakim uređajem i prepoznati ih kada bolesnik demonstrira primjenu. Inhalacijska tehnika s vremenom se pogoršava (moguće i nakon samo 2-3 mjeseca), zbog čega se mora redovito održavati ponovna edukacija bolesnika o pravilnoj primjeni lijeka, što predstavlja važno područje u kojem javni ljekarnici mogu pridonijeti u liječenju KOPB (135,138).

Ponavljanjem informacija povećava se udio bolesnika koji održavaju pravilnu inhalacijsku tehniku, a ako se loša tehnika i dalje nastavi, važno je razjasniti bolesniku probleme s kojima se susreće i riješiti svako potencijalno nerazumijevanje potrebe za lijekovima i pridržavanja terapije (149). Odluke o liječenju trebaju se uvijek donositi u suradnji s bolesnikom i/ili njegovim skrbnikom (148).

Edukacija bolesnika ima jednu od najvažnijih uloga u pravilnom korištenju inhalera (152). Posljedice nepravilne upotrebe inhalera su povećani troškovi liječenja, poput dodatnih posjeta liječniku, hospitalizacije i povećane upotrebe propisanih inhalacijskih lijekova. Troškovi se mogu smanjiti odvajanjem više vremena na podučavanje bolesnika kako pravilno koristiti propisani uređaj (153).

GOLD smjernice naglašavaju važnost ponovne provjere inhalacijske tehnike pri svakom posjetu, ali bez određene učestalosti. Britanske NICE (*National Institute for Health and care Excellence*) smjernice određuju učestalost provjere jednom godišnje (154). Stoga je potrebno više istraživanja kako bi se utvrdila optimalna učestalost procjene inhalacijske tehnike i edukacije (139). Da bi spriječili sve veće troškove, potrebni su novi i učinkoviti načini poboljšanja inhalacijske tehnike i sigurnije upotrebe inhalera.

Prema GOLD smjernicama prije promjene farmakološke terapije treba procijeniti inhalacijsku tehniku i eventualne pogreške ispraviti. Javni ljekarnik mogao bi biti idealan stručnjak za provođenje ove procjene i za educiranje bolesnika kako ispraviti pogreške (155). Podučavanje inhalacijske tehnike kao kliničke intervencije nedostatno je prepoznata među javnim ljekarnicima.

Tommellein i suradnici proveli su tromjesečnu randomiziranu kliničku studiju u 170 javnih ljekarni kako bi procijenili učinkovitost protokolarnog programa ljekarničke skrbi u bolesnika s KOPB-om. Oba primarna ishoda, tj. inhalacijska tehnika i adherencija, značajno su

poboljšani u interventnoj skupini u usporedbi s kontrolnom skupinom bez ljekarničke intervencije. Nadalje, uočen je trend smanjenja teških egzacerbacija bolesti (134).

Zhong i suradnici su u sustavnom pregledu literature i meta-analizi iz 2014. godine naglasili da ljekarnička intervencija ne mijenja kliničke ishode, poput FEV<sub>1</sub> ili broj posjeta hitnoj službi, ali značajno povećava kvalitetu života, smanjuje rutinske posjete bolnici i povećava adherenciju (156).

Povećanjem broja bolesnika s KOPB-om, istraživanja se uglavnom usredotočuju na ulogu ljekarnika u prepoznavanju onih koji su trenutno nedijagnosticirani ili na pružanje podrške i edukaciju onih kojima je dijagnosticiran KOPB-e (157). Uloga ljekarnika u identificiranju osoba koji su u riziku ili s nedijagnosticiranom kroničnom bolešću, poput dijabetesa, kardiovaskularne bolesti, depresije i celijakije već je odavno utvrđena (158). Javne ljekarne idealno su mjesto za podizanje svijesti o bolesti i provođenja javnozdravstvenih akcija za izbjegavanje i smanjenje rizika. One pridonose prepoznavanju simptoma bolesti u novooboljelih od KOPB-a, koji često svoje tegobe poput dugotrajnog kašlja ili zaduhe pripisuju dugotrajnoj konzumaciji duhana i duhanskih proizvoda, a da i ne prepoznaju takve simptome kao simptome bolesti, već kao usputnu pojavu uz naviku pušenja. Takav pristup tegobama vrlo je raširen među bolesnicima s KOPB-om, a dobro je poznato da nedovoljno prepoznavanje vlastitih simptoma, rezultira pogoršanjem tegoba koje ako se ne liječe u daljnjoj fazi postaju ireverzibilne i rezultiraju preranom smrću.

Važan aspekt edukacije o bolesti je naglašavanje povezanosti između pušenja cigareta i KOPB-a i utjecaj simptoma bolesti na svakodnevne aktivnosti i ukupnu kvalitetu života. Javni ljekarnici mogu pružiti pomoć u prestanku pušenja savjetovanjem o pravilnoj upotrebi nikotinske nadomjesne terapije (159). I farmakološko liječenje i savjetovanje pokazale su se kao učinkovite mjere prestanka pušenja (160). U nedavnoj meta-analizi pet studija koja je uključivala 1426 pušača, ljekarničke intervencije povezane su s poboljšanim stopama apstinencije u usporedbi s kontrolnom skupinom (161). U sustavnom pregledu i meta-analizi koje su objavili Brown i suradnici ispitujući dokaze o intervencijama javnih ljekarnika, podrške za prestanak pušenja identificirane su kao učinkovite i isplativije u usporedbi s uobičajenom skrbi (162). Veza između pušenja i razvoja i progresije KOPB-a jasno je utvrđena, što pruža dokaz da javni ljekarnik može imati ulogu u sprječavanju, otkrivanju i zaustavljanju napredovanja bolesti pružanjem dodatnih usluga uz sudjelovanje u programu probira (158).

GOLD izvješće stavlja ljekarnike na mjesto jednog od ključnih zdravstvenih djelatnika za davanje poruka o prestanku pušenja i intervencija. Iako bi samo neki ljekarnici mogli ponuditi sveobuhvatne usluge prestanka pušenja, svi bi trebali naglašavati važnost prestanka pušenja pri svakoj posjeti bolesnika.

Pravovremena dijagnoza KOPB-a rezultira ranijom intervencijom (farmakološkom ili nefarmakološkom) koja može povećati kvalitetu života i smanjiti zdravstveno opterećenje (163). Javni ljekarnici mogu imati važnu ulogu u ranoj dijagnozi KOPB-a, jer su oni često prva dodirna točka bolesnika i zdravstvenog sustava. Na temelju potreba bolesnika prilikom savjetovanja s ljekarnikom (npr. savjet ili potreba za lijekovima protiv kašlja ili nikotinska zamjenska terapija), javni ljekarnik može napraviti probir na KOPB-e ispunjavanjem validiranog upitnika za procjenu rizika od bolesti (npr. KOPB *screening*) te pružiti savjete o zdravom načinu života i uputiti bolesnika liječniku radi potvrdne dijagnoze i liječenja (164).

Ljekarnici imaju značajnu ulogu u promicanju javnog zdravlja među stanovništvom savjetovanjem bolesnika i podupiranjem provođenja nacionalnih programa imunizacije. Zbog dostupnosti javnih ljekarni, ljekarnici bi trebali poticati cijepljenje protiv gripe uz objašnjavanje koristi i rizika od cijepljenja. Ljekarnici mogu lako prepoznati visoko rizične bolesnike s kroničnim bolestima poput KOPB-a koji bi se trebali cijepiti. Dostupnost javnih ljekarnika stavlja ih u poziciju da komuniciraju i šire pozitivne poruke o cijepljenju.

Liječenje bolesnika s KOPB-om složeno je i obuhvaća mnogo različitih pitanja, poput rane i točne dijagnoze, primarne i sekundarne prevencije te višestrukih farmaceutskih i nefarmaceutskih intervencija. Međutim, jedno od najvažnijih pitanja je motiviranje bolesnika da dobrovoljno sudjeluju u individualnom planu liječenja, uključujući samoskrb i promjene životnog stila (135). Savjetovanja u ljekarnama ne bi trebala biti usmjerena samo na farmakoterapiju, nego i na promoviranje nefarmakoloških mjera, poput savjeta o prestanku pušenja, tjelovježbi i prehrani, ali to nažalost nisu glavne teme u savjetovanju iako su važne za postizanje konačnih ishoda liječenja kod KOPB-a (165).

Javne ljekarne mogu djelovati kao isplativi dio primarne zaštite za poboljšanje adherencije, inhalacijske tehnike i kvalitete života bolesnika s KOPB-om (166). Da bi se postigao taj cilj potrebno je koristiti pouzdane izvore informacija o lijekovima i savjetovanje temeljiti na trenutnim smjernicama o liječenju KOPB-a. Potrebna je veća svijest o smjernicama za liječenje KOPB-a i njihovoj boljoj implementaciji u savjetovanje u javnim ljekarnama (165).

Postoji nekoliko prepreka u pružanju ljekarničke skrbi, a odnose se na javne ljekarnike, kao što su vrijeme, radno opterećenje, nedostatak resursa, nedostatak poticaja. Druge prepreke se odnose na bolesnike, poput zdravstvenih uvjerenja, stavova i nedostatka vremena za razgovor s ljekarnikom. Rascjepkana skrb i nedostatak komunikacije između zdravstvenih djelatnika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti negativno utječu na pružanje skrbi. To je dodatno naglašeno činjenicom da ne postoji jasna uloga javnog ljekarnika u zbrinjavanju bolesnika s KOPB-om (167). Integracija s ostalim dionicima zdravstvenog sustava jedna je od prepreka većoj ulozi i boljoj iskoristivosti javnih ljekarnika kao važnog dionika u zdravstvenom sustavu (168).

## 6. Zaključak

KOPB je kronična bolest od koje boluje više od 600 milijuna ljudi u svijetu, s predviđanjima da će godišnje do 2030. više od 4,5 milijuna ljudi umrijeti od KOPB-a ili povezanih komorbiditeta.

Prepreke uspješnom liječenju KOPB-a su nedostatak svijesti o bolesti, pogrešna inhalacijska tehnika, neadherencija i način života, unatoč dostupnosti učinkovitih i dobro podnošljivih lijekova i jednostavnosti uređaja za njihovu primjenu (inhalera). Pristup liječenju KOPB-a sastoji se od nefarmakoloških kao i farmakoloških mjera za smanjenje simptoma, poboljšanje kvalitete života, smanjenje egzacerbacija i usporavanje napredovanja bolesti.

U ovom istraživanju provjerom farmakoterapije KOPB-a u 32 ispitanika zabilježene su 33 potencijalne medikacijske pogreške. U prosjeku za svakog ispitanika zabilježena je jedna potencijalna medikacijska pogreška. Provjerom inhalacijske tehnike u 15 ispitanika identificirano je da 86% njih ima nepravilnu inhalacijsku tehniku.

Rezultati ovog istraživanja upućuju na važnost uključivanja javnog ljekarnika u aktivnu skrb oboljelih od KOPB-a, posebno poduku inhalacijske tehnike i ispravljanje primijećenih medikacijskih pogreška.

Ljekarnici su najdostupniji zdravstveni djelatnici primarne zdravstvene zaštite i imaju česte kontakte s bolesnicima te su u idealnoj poziciji sudjelovati u svim ključnim fazama integrirane skrbi za bolesnike s KOPB-om od ranog otkrivanja bolesti do podrške i praćenja plana liječenja, uključujući savjetovanje o lijekovima, inhalacijskoj tehnici i adherenciji.

Uloga ljekarnika u liječenju KOPB-a trebala bi uključivati: edukaciju o bolesti i lijekovima, i praćenje ishoda terapije, praćenje i edukaciju o pravilnoj inhalacijskoj tehnici, procjenu adherencije prema terapiji, upućivanje liječniku kada postoje znakovi pogoršanja kliničke slike, zatim procjenu ostalih lijekova u terapiji, provjeru interakcija lijekova, te savjetovanje i poticanje na provođenje nefarmakoloških mjera, poput redovite tjelovježbe, imunizacije i prestanka pušenja.

S obzirom na brzi razvoj farmacije zasnovane na dokazima, ljekarnik svoja znanja i vještine treba redovito unaprjeđivati kroz programe cjeloživotnog učenja.

Ljekarnici bi trebali preuzeti aktivnu ulogu u terapiji bolesnika s KOPB-om s ciljem poboljšanja ishoda liječenja i smanjenja ukupnih troškova liječenja. Potrebno je bilježiti ljekarničke intervencije i njihove utjecaje na ishode liječenja bolesnika s KOPB-om. Na taj način moguće je stvoriti preduvjete za implementaciju uloge ljekarnika u smjernice za liječenje KOPB-a.

## 7. Literatura

1. Adeloye D, Chua S, Lee C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *Journal Glob Health* 2015;5(2):020415.
2. World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030. *Available at:* [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/projections/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/) Accessed December 10, 2019.
3. American Thoracic Society Foundation. The Global Burden of Lung Disease. 2014. *Available at:* <http://foundation.thoracic.org/news/global-burden.php> Accessed December 10, 2019.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2019 Report. *Available at:* <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf> Accessed December 10, 2019.
5. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a panEuropean cross-sectional study. *Eur Respir J* 2011;37(2):264-72.
6. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54(7):581-6.
7. Karloh M, Fleig Mayer A, Maurici R, Pizzichini MM, Jones PW, Pizzichini E. The COPD Assessment Test: What Do We Know So Far?: A Systematic Review and Meta-Analysis About Clinical Outcomes Prediction and Classification of Patients Into GOLD Stages. *Chest* 2016;149(2):413-25.
8. Fletcher CM. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). *BMJ* 1960;2:1662.
9. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007;370(9589):786-96.
10. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363(12):1128-38.
11. Mullerova H, Maselli DJ, Locantore N, et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest* 2015;147(4):999-1007.



12. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60(11):925-31.
13. Boushey HA, Lijekovi za liječenje astme. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. ur. *Temeljna i klinička farmakologija*. Medicinska naklada; 2011, str. 339-356.
14. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Farmakologija*. Golden marketing-Tehnička knjiga; 2006, str. 340-351.
15. Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FS. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD001495.
16. Vestbo J. The TORCH (*TOwards a Revolution in COPD Health*) survival study protocol. *Eur Respir J* 2004;24:206–210.
17. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10(10):CD010177.
18. Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R, Cates CJ. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta(2)-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD010139.
19. Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat(R) versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:697- 714.
20. Kempford R, Norris V, Siederer S. Vilanterol trifenate, a novel inhaled long-acting beta2 adrenoceptor agonist, is well tolerated in healthy subjects and demonstrates prolonged bronchodilation in subjects with asthma and COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2013;26(2):256-64.
21. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 2: reassessment in the larger Quebec cohort. *Chest* 2012;142:305–11.
22. Lipworth BJ, McDevitt DG, Struthers AD. Hypokalemic and ECG sequelae of combined betaagonist/diuretic therapy. Protection by conventional doses of spironolactone but not triamterene. *Chest* 1990;98(4):811-5.
23. Scullion JE. The development of anticholinergics in the management of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007;2(1):33–40.

24. Pavliša G, Hodak P, Hohšteter B, i sur. Inhalacijski lijekovi u liječenju stabilne kronične opstruktivne plućne bolesti. *Medicus* 2018;27(2):197-203.
25. Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta2-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):Cd006101.
26. Melani AS. Long-acting muscarinic antagonists. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015;8(4):479-501.
27. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7(7):CD009285.
28. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;364(12):1093-103.
29. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1(7):524-33.
30. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359(15):1543-54.
31. Zhou Y, Zhong NS, Li X, et al. Tiotropium in Early-Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2017;377(10):923-35.
32. Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest* 2006;130(6):1695-703.
33. Olson KR, Liječenje otrovanih bolesnika. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. ur. *Temeljna i klinička farmakologija*. Medicinska naklada; 2011, str. 1013-1024.
34. Ram FS, Jones PW, Castro AA, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD003902.
35. Zacarias EC, Castro AA, Cendon S. Effect of theophylline associated with short-acting or long-acting inhaled beta2-agonists in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J Bras Pneumol* 2007;33(2):152-60.
36. Cosio BG, Shafiek H, Iglesias A, et al. Oral Low-dose Theophylline on Top of Inhaled Fluticasone/Salmeterol Does Not Reduce Exacerbations in Patients With Severe COPD: A Pilot Clinical Trial. *Chest* 2016;150(1):123-30.
37. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2010;23:257-67.

38. Rogliani P, Matera MG, Ora J, Cazzola M, Calzetta L. The impact of dual bronchodilation on cardiovascular serious adverse events and mortality in COPD: a quantitative synthesis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:3469–85.
39. Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterolipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Dey Combination Solution Study Group. *Respiration* 1998;65(5):354-62.
40. Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD* 2009;6(1):17-25.
41. Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10(10):CD008989.
42. van der Molen T, Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Prim Care Respir J* 2012;21(1):101-8.
43. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1(3):199-209.
44. Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallelgroup, active-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6(5):337-44.
45. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016;374(23):2222-34.
46. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018;378(18):1671-80.
47. Martinez FJ, Fabbri LM, Ferguson GT, et al. Baseline Symptom Score Impact on Benefits of Glycopyrrolate/Formoterol Metered Dose Inhaler in COPD. *Chest* 2017;152(6):1169-78.
48. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7(7):CD002991.
49. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk

- (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10030):1817-26.
50. Calverley PMA, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone Furoate, Vilanterol, and Lung Function Decline in Patients with Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heightened Cardiovascular Risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197(1):47-55.
51. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9(9):CD006829.
52. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015;3(6):435-42.
53. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallelgroup, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013;1(3):210-23.
54. Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12(1):27-34.
55. Pavord ID, Lettis S, Anzueto A, Barnes N. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016;4(9):731-41.
56. Nadeem NJ, Taylor SJ, Eldridge SM. Withdrawal of inhaled corticosteroids in individuals with COPD—a systematic review and comment on trial methodology. *Respir Res* 2011;12:107.
57. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014;371(14):1285-94.
58. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, et al. Long-term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in COPD Patients (SUNSET): a Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198(3):329-39.
59. Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with

- salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study, a randomised controlled trial. *Thorax* 2015;70(6):519-27.
60. Hanania NA, Crater GD, Morris AN, Emmett AH, O'Dell DM, Niewoehner DE. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD. *Respir Med* 2012;106(1):91-101.
61. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196(4):438-46.
62. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Gibson PG, Wood-Baker R, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(9):CD001288.
63. Renkema TE, Schouten JP, Koeter GH, Postma DS. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* 1996;109(5):1156-62.
64. Wedzicha JA, Calverley PMA, Rabe KF. Roflumilast: a review of its use in the treatment of COPD. *Int J COPD* 2016;11:81-90.
65. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374(9691):685-94.
66. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385(9971):857-66.
67. Rabe KF, Calverley PMA, Martinez FJ, Fabbri LM. Effect of roflumilast in patients with severe COPD and a history of hospitalisation. *Eur Respir J* 2017;50:1700158.
68. Ni W, Shao X, Cai X, et al. Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *PloS one* 2015;10(3):e0121257.
69. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365(8):689-98.
70. Han MK, Tayob N, Murray S, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189(12):1503-8.

71. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(7):CD001287.
72. Liu L, Wang JL, Xu XY, Feng M, Hou Y, Chen L. Leukotriene receptor antagonists do not improve lung function decline in COPD: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018;22(3):829-34.
73. Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S, et al. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(9):926-34.
74. Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med* 2014; 370(23): 2201-10.
75. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Nordestgaard BG, Lange P, Hallas J, Vestbo J. Statin use and exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2015;70(1):33-40.
76. Sandhaus R, Turino G, Brantly M. The diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency in the adult. *J COPD F* 2016;3(3):668-82.
77. Schildmann EK, Remi C, Bausewein C. Levodropropizine in the management of cough associated with cancer or nonmalignant chronic disease-a systematic review. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2011;25(3):209-18.
78. Barbera JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodriguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;347(8999):436-40.
79. Blanco I, Santos S, Gea J, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J* 2013;42(4):982-92.
80. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011;37(6):1308-31.
81. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011;105(6):930-8.
82. Sulaiman I, Cushen B, Greene G, et al. Objective Assessment of Adherence to Inhalers by Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195(10):1333-43.
83. Dantic DE. A critical review of the effectiveness of "teach-back" technique in teaching COPD patients self-management using respiratory inhalers. *Health Educ J* 2014;73:41-50.

84. International Pharmaceutical Federation (FIP). Establishing tobacco-free communities: A practical guide for pharmacists. The Hague: International Pharmaceutical Federation; 2015. Available at: <https://www.fip.org/press-releases?press=item&press-item=9>. Accessed December 10, 2019.
85. van der Meer RM, Wagena EJ, Ostelo RW, Jacobs JE, van Schayck CP. Smoking cessation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD002999.
86. Lee PN, Fariss MW. A systematic review of possible serious adverse health effects of nicotine replacement therapy. *Arch Toxicol* 2017;91(4):1565-94.
87. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5(5):CD009329.
88. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5(5):CD000165.
89. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:CD008286.
90. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;364(12):1093-103.
91. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1(7):524-33.
92. Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12(1):27-34.
93. Karner C, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(4):Cd008989.
94. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med* 2018;6(2):117-26.
95. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018;378(18):1671-80.

96. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385(9971):857-66.
97. Han MK, Tayob N, Murray S, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189(12):1503-8.
98. Calverley PMA, Tetzlaff K, Vogelmeier C, et al. Eosinophilia, Frequent Exacerbations, and Steroid Response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196(9):1219-21.
99. Watz H, Pitta F, Rochester CL, et al. An official European Respiratory Society statement on physical activity in COPD. *Eur Respir J* 2014;44(6):1521-37.
100. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2):CD003793.
101. Garvey C, Bayles MP, Hamm LF, et al. Pulmonary Rehabilitation Exercise Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Review of Selected Guidelines: An official statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2016;36(2):75-83.
102. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD002733.
103. Huang CL, Nguyen PA, Kuo PL, Iqbal U, Hsu YH, Jian WS. Influenza vaccination and reduction in risk of ischemic heart disease among chronic obstructive pulmonary elderly. *Comput Methods Programs Biomed* 2013;111(2):507-11.
104. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged  $\geq 65$  years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63(37):822-5.
105. Walters JA, Tang JN, Poole P, Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD001390.



106. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006;61(3):189-95.
107. Dransfield MT, Harnden S, Burton RL, et al. Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2012;55(5):e35-44.
108. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372(12):1114-25.
109. Collins PF, Yang IA, Chang YC, Vaughan A. Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence update. *J Thorac Dis* 2019;11(Suppl 17):S2230-S2237.
110. Vrbica Ž, Vukić Dugac A, Popović Grle S, i sur. Preporuke za prevenciju i liječenje pothranjenosti u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti . *Liječ Vjesn* 2018;140:183–189.
111. Bulat Kardum Lj, Nutritivna potpora kod plućnih bolesti. U: Štimac D, Krznarić Ž, Vranešić Bender D, Obrovac Glišić M. ur. *Dijetoterapija i klinička prehrana*. Medicinska naklada; 2014, str. 129-137.
112. Vijayasaritha K, Stockley RA. Reported and unreported exacerbations of COPD: analysis by diary cards. *Chest* 2008;133(1):34-41.
113. Ostojić J, Šola AM, Lalovac M, Dolenc V. Akutne egzacerbacije kronične opstruktivne plućne bolesti. *Infektološki glasnik* 2018;38(1):3-8.
114. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(10):1114-21.
115. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363(12):1128-38.
116. Martinez FJ, Han MK, Flaherty K, Curtis J. Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006;4(1):101- 24.
117. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5):1608-13.

118. van Geffen WH, Douma WR, Slebos DJ, Kerstjens HA. Bronchodilators delivered by nebuliser versus pMDI with spacer or DPI for exacerbations of COPD. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(8):Cd011826.
119. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA, Jr. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2003;327(7416):643.
120. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354(9177):456-60.
121. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309(21):2223-31.
122. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest* 2007;132(6):1741-7.
123. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186(1):48-55.
124. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:Cd010257.
125. Miravittles M, Kruesmann F, Haverstock D, Perroncel R, Choudhri SH, Arvis P. Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis. *Eur Respir J* 2012;39(6):1354-60.
126. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2008;133(3):756-66.
127. Clark TW, Medina MJ, Batham S, Curran MD, Parmar S, Nicholson KG. C-reactive protein level and microbial aetiology in patients hospitalised with acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2015;45(1):76-86.
128. Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(9):Cd007498.

129. Masterton RG, Burley CJ. Randomized, double-blind study comparing 5- and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Int J Antimicrob Agents* 2001;18(6):503-12.
130. Adams S, J. M, Luther M. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2000;117:1345-52.
131. Rizkallah J, Man SF, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009;135(3):786-93.
132. Lipworth B, Wedzicha J, Devereux G, Vestbo J, Dransfield MT. Beta-blockers in COPD: time for reappraisal. *Eur Respir J* 2016;48(3):880-8.
133. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Vestbo J, Nordestgaard BG, Hallas J, Lange P. Gastro-esophageal reflux disease and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2015;20(1):101-7.
134. Tommelein E, Mehuys E, van Hees T, et al. Effectiveness of pharmaceutical care for patients with chronic obstructive pulmonary disease (PHARMACOP): a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77(5):756–766.
135. van der Molen T, van Boven JF, Maguire T, Goyal P, Altman P. Optimizing identification and management of COPD patients - reviewing the role of the community pharmacist. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:192–201.
136. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372:1114–25.
137. Lavorini F, Magnan A, Dubus JC, et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir Med* 2008;102(4):593–604.
138. von Schantz S, Katajavuori N, Juppo AM. The Use of Video Instructions in Patient Education Promoting Correct Technique for Dry Powder Inhalers: An Investigation on Inhaler-Naïve Individuals. *Pharmacy (Basel)* 2018;6(4):106.
139. Hesso I, Gebara SN, Kayyali R. Impact of community pharmacists in COPD management: Inhalation technique and medication adherence. *Respir Med* 2016;118:22-30.
140. Bentsen SB, Rokne B, Wahl AK. Comparison of health-related quality of life between patients with chronic obstructive pulmonary disease and the general population. *Scand J Caring Sci* 2013;27:905–12.

141. Fležar M, Jahnz-Różyk K, Enache G, et al. SPIRIVA® observational study measuring SGRQ score in routine medical practice in Central & Eastern Europe. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:483–92.
142. Sanduzzi A, Candoli P, Balbo PE, Catapano GA. COPD: adherence to therapy. *Multidiscip Respir Med* 2014;9:60.
143. Bryant J, McDonald V, Boyes A, Sanson-Fisher R, Paul C, Millville J. Improving medication adherence in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respir Res* 2013;14:109.
144. Van Boven J, Chavannes N, van der Molen T, Rutten-van Molken M, Postma M, Vegter S. Clinical and economic impact of non-adherence in COPD: a systematic review. *Respir Med* 2014;108:103–13.
145. Cramer J, Bradley-Kennedy C, Scalera A. Treatment persistence and compliance with medications for chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2007;14:25–9.
146. Kessler R, Stahl E, Vogelmeier C, et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. *Chest* 2006;130:133–42.
147. Apikoglu-Rabus S, Yesilyaprak G, Izzettin FV. Drug-related problems and pharmacist interventions in a cohort of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2016 Nov;120:109-115.
148. Usmani OS. Choosing the right inhaler for your asthma or COPD patient. *Ther Clin Risk Manag* 2019;15:461–472.
149. Braido F, Chrystyn H, Baiardini I, et al. Respiratory Effectiveness Group “Trying, but failing” – the role of inhaler technique and mode of delivery in respiratory medication adherence. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4(5):823–832.
150. Dudvarski Ilic A, Zugic V, Zvezdin B, et al. Influence of inhaler technique on asthma and COPD control: a multicenter experience. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:2509–17.
151. Dougal S, Bolt J, Semchuk W, Winkel T. Inhaler assessment in COPD patients A primer for pharmacists. *Can Pharmac J* 2016;149(5):268–73.
152. Fink JB, Rubin BK. Problems with inhaler use: A call for improved clinician and patient education. *Respir Care* 2005;50:1360–1375.
153. King D, Earnshaw SM, Delaney JC. Pressurized aerosol inhalers: The cost of misuse. *Br J Clin Pract* 1991;45:48–49.

154. NICE, National Institute for Health and Care Excellence: Chronic Obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. NICE guideline 101. London: National Institute for Health and Care Excellence. 2010. Available at: <http://nice.org.uk/guidance/cg101>. Accessed December 10, 2019.
155. Castel-Branco MM, Fontes A, Figueiredo IV. Identification of inhaler technique errors with a routine procedure in Portuguese community pharmacy. *Pharm Pract* 2017;15(4):1072.
156. Zhong H, Ni XJ, Cui M, Liu XY. Evaluation of pharmacist care for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pharm* 2014;36(6):1230–40.
157. Wright DJ, Twigg MJ, Thornley T. Chronic obstructive pulmonary disease case finding by community pharmacists: a potential cost-effective public health intervention. *Int J Pharm Pract* 2015;23(1):83–85.
158. Twigg MJ, Wright DJ. Community pharmacy COPD services: what do researchers and policy makers need to know? *Integr Pharm Res Pract* 2017;6:53–59.
159. Sinclair HK, Bond CM, Stead LF. Community pharmacy personnel interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1:Cd003698.
160. Mdege ND, Chindove S. Effectiveness of tobacco use cessation interventions delivered by pharmacy personnel: a systematic review. *Res Social Adm Pharm* 2014;10:21–44.
161. Saba M, Diep J, Saini B, Dhipayom T. Meta-analysis of the effectiveness of smoking cessation interventions in community pharmacy. *J Clin Pharm Ther* 2014;39:240–47.
162. Brown TJ, Todd A, O'Malley C, et al. Community pharmacy-delivered interventions for public health priorities: a systematic review of interventions for alcohol reduction, smoking cessation and weight management, including meta-analysis for smoking cessation. *BMJ* 2016;6(2):e009828.
163. Lyngsø AM, Backer V, Gottlieb V, Nybo B, Østergaard MS, Frølich A. Early detection of COPD in primary care – the Copenhagen COPD Screening Project. *BMC Public Health* 2010;10:524.
164. Fathima M, Naik-Panvelkar P, Saini B, Armour CL. The role of community pharmacists in screening and subsequent management of chronic respiratory diseases: a systematic review. *Pharm Pract (Granada)* 2013;11:228–245.

165. Heikkilä UM, Parkkamäki S, Salimäki J, Westermarck S, Pohjanoksa-Mäntylä M. Community pharmacists' knowledge of COPD, and practices and perceptions of medication counseling of COPD patients. *Int J COPD* 2018;13:2065–74.
166. Wei L, Yang X, Li J, et al. Effect of pharmaceutical care on medication adherence and hospital admission in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a randomized controlled study. *J Thorac Dis* 2014;6:656–62.
167. Kayyali R, Odeh B, Frerichs I, et al. COPD care delivery pathways in five European Union countries: mapping and health care professionals' perceptions. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:2831.
168. Hesso I, Kayyali R, Gebara SN. Supporting respiratory patients in primary care: a qualitative insight from independent community pharmacists in London. *BMC Health Serv Res* 2019;19(1):5.

## 8. Prilog

### Anketni upitnik

#### Spol

- a) muški
- b) ženski

Dob (upišite broj godina)

\_\_\_\_\_

Težina (upišite broj kilograma)

\_\_\_\_\_

Visina (upišite broj centimetara)

\_\_\_\_\_

1. Koji je Vaš stupanj obrazovanja?

- a) osnovna škola
- b) srednja škola
- c) viša škola ili fakultet

2. Jeste li sadašnji pušač?

- a) da (prijeđite na pitanje 3)
- b) ne (prijeđite na pitanje 5)

3. Koliko godina ste pušač? \_\_\_\_\_ godina

4. Koliko dnevno cigareta pušite? \_\_\_\_\_ cigareta na dan (prijeđite na pitanje 7)

5. Jeste li bivši pušač?

- a) da, od \_\_\_\_\_ godine do \_\_\_\_\_ godine, pušio/la sam \_\_\_\_\_ cigareta na dan
- b) ne

6. Jeste li pasivni pušač? (udišete li često cigaretni dim jer netko u Vašem domaćinstvu puši)

- a) da (prijeđite na pitanje 10)
- b) ne (prijeđite na pitanje 10)

7. Koliko je važno za Vas da prestanete pušiti, na skali od 1 do 10? \_\_\_\_\_

8. Koliko ste uvjereni da možete prestati pušiti ako to odlučite, na skali od 1 do 10? \_\_\_\_\_

9. Biste li prihvatili pomoć ljekarnika pri odvikavanju od pušenja?

- a) da
- b) ne

10. S koliko godina Vam je dijagnosticiran KOPB-e ? \_\_\_\_\_ godina

11. Da ste imali saznanje da se Vaša bolest može prevenirati, biste li se uključili u program prevencije KOPB-a?

- a) da
- b) ne

12. Biste li se uključili u program prevencije KOPB-a, ako bi ljekarna imala takvu uslugu?

- a) da
- b) ne

13. Jeste li zadovoljni Vašim znanjem o KOPB-u?

- a) potpuno zadovoljan/a
- b) zadovoljan/a
- c) djelomično zadovoljan/a
- d) nezadovoljan/a

14. Kada biste imali nedoumice u vezi Vaše bolesti, terapije ili životnih navika kome biste se obratili za pomoć?

- a) obiteljskom liječniku
- b) pulmologu
- c) ljekarniku
- d) medicinskoj sestri
- e) elektronskim medijima
- f) poznaniku
- g) ostalo \_\_\_\_\_

15. Jeste li u prethodnoj godini bili na hitnoj zbog KOPB-a ili problema s disanjem (bez da ste proveli noć u bolnici)?

- a) da, \_\_\_\_ puta
- b) ne

16. Jeste li u prethodnoj godini primljeni u bolnicu zbog KOPB-a ili problema s disanjem (proveli ste noć u bolnici)?

- a) da, \_\_\_\_\_ puta, s ukupno \_\_\_\_\_ noći
- b) ne

17. Jeste li u prethodnoj godini imali egzacerbaciju (pogoršanje) KOPB-a ili probleme s disanjem zbog kojih ste morali primati kortikosteroidnu ili antibiotsku terapiju?

- a) da, \_\_\_\_ puta
- b) ne

18. Jeste li u prethodnoj godini primili cjepivo protiv gripe?



- a) da
  - b) ne
19. Ako je odgovor na prethodno pitanje ne, navedite razlog.
- 
20. Jeste li u prošlosti primili pneumokokno cjepivo?
- a) da
  - b) ne
21. Ako je odgovor na posljednje pitanje da, kada ste ga posljednji put primili?
- 
22. Je li Vas ljekarnik savjetovao o cijepljenju?
- a) da
  - b) ne
23. Biste li prihvatili savjet ljekarnika o cijepljenju?
- a) da
  - b) ne
24. Tko Vas liječi zbog KOPB-a ?
- a) obiteljski liječnik
  - b) pulmolog
  - c) obiteljski liječnik i pulmolog
25. Tko Vas je podučio pravilnoj inhalacijskoj tehnici?
- a) liječnik
  - b) ljekarnik
  - c) liječnik i ljekarnik
  - d) medicinska sestra
  - e) nitko
26. Koliko ste sigurni da ispravno inhalirate lijek?
- a) potpuno siguran/a
  - b) siguran/a
  - c) djelomično siguran/a
  - d) nesiguran/a
  - e) ne znam
27. Pita li Vas ljekarnik prilikom preuzimanja inhalacijskog lijeka da mu pokažete Vašu inhalacijsku tehniku?
- a) da

b) ne

28. Jeste li ikada prilikom preuzimanja inhalacijskog lijeka upitali ljekarnika da provjeri Vašu inhalacijsku tehniku?

a) da

b) ne

29. Ukoliko je odgovor na prethodno pitanje ne, napišite zašto?

\_\_\_\_\_

30. Jeste li ikada imali poteškoća s uporabom inhalacijskog lijeka?

a) da

b) ne

31. Ukoliko je odgovor na prethodno pitanje da, napišite koje?

\_\_\_\_\_

32. Biste li prihvatili ponovnu poduku inhalacijske tehnike od strane ljekarnika?

a) da

b) ne

33. Prođite kroz tvrdnje koje odgovaraju Vašoj situaciji.

Osjećate li ponekad nedostatak zraka? Ako da, koja od navedenih tvrdnji najbolje odgovara Vašem stanju? (označite križićem jedan kvadratić).

Osjećam nedostatak zraka samo u ekstremnom naporu.

Osjećam nedostatak zraka pri ubrzanom hodu ili penjanju uzbrdo.

Osjećam nedostatak zraka pri hodu po ravnom, hodam sporije od vršnjaka, moram stati da bih udahnuo/la kada hodam.

Osjećam nedostatak zraka nakon hoda manjeg od 100 metara ili par minuta, radi čega moram stati.

Ne mogu izlaziti iz kuće ili osjećam nedostatak zraka već pri oblačenju.

34. Je li Vam potreban savjet o nutritivnoj potpori?

a) da

b) ne

35. Biste li prihvatili savjet ljekarnika o nutritivnoj potpori?

a) da

b) ne

36. Koje lijekove uzimate za Vaš problem s disanjem?

Naziv lijeka	Broj puta u danu	Broj inhalacija	Da li ste iskusili neku nuspojavu?
_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> nijednu nuspojavu <input type="checkbox"/> glavobolja <input type="checkbox"/> palpitacije <input type="checkbox"/> agitacija <input type="checkbox"/> pospanost <input type="checkbox"/> umor <input type="checkbox"/> promukao glas <input type="checkbox"/> iritacija grla <input type="checkbox"/> suha usta <input type="checkbox"/> gubitak težine <input type="checkbox"/> smetnje vida <input type="checkbox"/> drugo _____

37. Sljedeća dva pitanja odnose se na Vaš/Vaše inhalacijske lijekove koje uzimate svakodnevno. Ne odnose se na lijekove koje uzimate kada imate epizodu teškog disanja?

a) Ponekad, postoje situacije koje Vas mogu spriječiti da uzmete Vaš inhalacijski lijek. Označite križićem u koji/e dan/e u posljednjih 7 dana je bilo takvih situacija.

Ponedjeljak	Utorak	Srijeda	Četvrtak	Petak	Subota	Nedjelja

b) Zbog kojeg razloga niste uzimali redovito Vaš inhalacijski lijek u posljednjih 7 dana (moguće je više odgovora, označite križićem odgovarajuće kvadratiće

- Redovito uzimam svoj inhalacijski lijek.
- Zaboravio/la sam uzeti svoj inhalacijski lijek.
- Imao sam mnoge nuspojave zbog inhalacijskog lijeka.
- Mislim da moj inhalacijski lijek više ne djeluje kada ga uzimam duže vrijeme.
- Osjećam se dobro kada ne uzimam inhalacijski lijek.
- Osjećao/la sam se bolje, pa sam prestao/la uzimati inhalacijski lijek.
- Preferiram druge terapijske metode (npr. prirodne lijekove) umjesto inhalacijskog

lijeka.

- Nisam imao/la inhalacijski lijek uza sebe.
- Mislim da moj inhalacijski lijek uzrokuje ovisnost.
- Drugi razlozi \_\_\_\_\_

38. Sljedeće pitanje odnosi se na Vaš/Vaše inhalacijske lijekove koje uzimate svakodnevno. Ne odnosi se na lijekove koje uzimate kada imate epizodu teškog disanja. Stavite križić u kvadratić koji najbliže opisuje Vaše mišljenje o sljedećih nekoliko tvrdnji o inhalacijskoj terapiji.

	Uvijek	Često	Ponekad	Rijetko	Nikad
Zaboravim uzeti svoj inhalacijski lijek.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mijenjam dozu inhalacijskog lijeka.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prekidam uzimanje inhalacijskog lijeka.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Odlučujem preskočiti dozu inhalacijskog lijeka.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Uzimam manje inhalacijskog lijeka od preporučenog.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

39. Sljedeće pitanje odnosi se na Vaš/Vaše inhalacijske lijekove koje uzimate svakodnevno. Ne odnosi se na lijekove koje uzimate kada imate epizodu teškog disanja. Stavite križić u kvadratić koji najbliže opisuje Vaše mišljenje o određenoj tvrdnji. Nema dobrih ili loših odgovora, odnose se samo na Vaše mišljenje.

	Slazem se u potpunosti	Slazem se	Ne znam	Ne slazem se	Ne slazem se u potpunosti
Moje zdravlje trenutno ovisi o inhalacijskoj terapiji.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
To što moram uzimati inhalacijsku terapiju me zabrinjava.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Moj život bi bio nemoguć bez inhalacijske terapije.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ponekad sam zabrinut/a zbog dugotrajnih	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

posljedica inhalacijske terapije.					
Bez inhalacijske terapije bio/la bih jako bolestan/a.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Moja inhalacijska terapija je nepoznanica za mene.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Moja inhalacijska terapija me štiti da ne budem bolesniji/a.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Moja inhalacijska terapija otežava moj život.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ponekad sam zabrinut/a da ne bih postao/la ovisan/a o inhalacijskoj terapiji.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Moj život u budućnosti ovisi o inhalacijskoj terapiji.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

40. Stavljanjem križića u jedan od kvadratića u svakoj grupi ispod, molim Vas označiti koja tvrdnja najbolje opisuje Vaše zdravstveno stanje danas.

#### POKRETLJIVOST

Nemam problema u kretanju uokolo.

Imam neznatnih problema u kretanju uokolo.

Imam umjerenih problema u kretanju uokolo.

Imam velikih problema u kretanju uokolo.

Ne mogu se kretati uokolo.

#### SKRB O SEBI

Nemam problema prati se ili oblačiti.

Imam neznatnih problema kad se perem ili oblačim.

Imam umjerenih problema kad se perem ili oblačim.

Imam velikih problema kad se perem ili oblačim.

Ne mogu se samostalno prati ili oblačiti.

UOBIČAJENE AKTIVNOSTI (npr. posao, škola, kućanski poslovi, slobodno vrijeme)

- Nemam problema u obavljanju svojih uobičajenih aktivnosti.
- Imam neznatnih problema u obavljanju svojih uobičajenih aktivnosti.
- Imam umjerenih problema u obavljanju svojih uobičajenih aktivnosti.
- Imam velikih problema u obavljanju svojih uobičajenih aktivnosti.
- Ne mogu obavljati svoje uobičajene aktivnosti.

BOL / NELAGODA

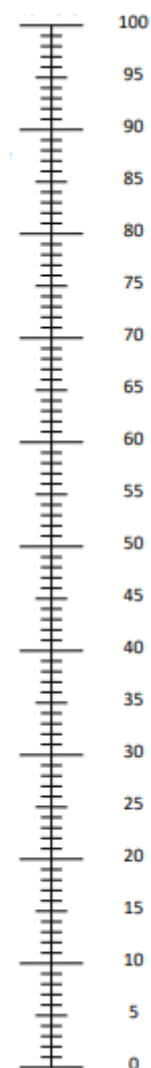
- Ne osjećam bol ili nelagodu.
- Osjećam neznatnu bol ili nelagodu.
- Osjećam umjerenu bol ili nelagodu.
- Osjećam jaku bol ili nelagodu.
- Osjećam krajnju bol ili nelagodu.

TJESKOBA / POTIŠTENOST

- Nisam tjeskoban ili potišten.
- Neznatno sam tjeskoban ili potišten.
- Umjereno sam tjeskoban ili potišten.
- Jako sam tjeskoban ili potišten.
- Krajnje sam tjeskoban ili potišten.

41.

Najbolje zdravlje koje možete zamisliti



Želimo znati koliko je Vaše zdravlje DANAS dobro ili loše.

- Ova je ljestvica označena brojevima od 0 do 100.
- 100 označava najbolje zdravlje koje možete zamisliti.
- 0 označava najgore zdravlje koje možete zamisliti.

Najgore zdravlje koje  
možete  
zamisliti.

Sada označite križićem mjesto na ljestvici koje označava Vaše zdravlje i u donju kućicu upišite broj koji ste označili na ljestvici.

VAŠE ZDRAVLJE DANAS=

## 9. Životopis

30.03.2020. →

Ljekarna Ornela Majetić  
specijalizant kliničke farmacije

2018. →

Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Poslijediplomski specijalistički studij Klinička farmacija

2002. →

Ljekarna Ornela Majetić  
farmaceut suradnik

2001. – 2002.

Ljekarna Pula  
farmaceut suradnik

2001.

položen stručni ispit

2000. – 2001.

Ljekarna Pula  
pripravnički staž

1994. – 2000.

Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
studij farmacije

1990. – 1994.

Gimnazija Pula  
matematički smjer