

Andrej Debeljak¹

Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB)

Chronic Obstructive Lung Disease (COPD)

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kronična obstruktivna pljučna bolezen, ukrepanje, preprečevanje

Članek prikazuje diagnostiko, zdravljenje in preprečevanje kronične obstruktivne pljučne bolezni. Prispevek se naslanja na Svetovno pobudo o kronični obstruktivni pljučni bolezni, ki jo vodita Nacionalni inštitut za srce, pljuča in kri Združenih držav Amerike ter Svetovna zdravstvena organizacija. Pobudo je sprejelo tudi Respiratorno društvo Slovenije.

Sistematsko so prikazani: definicija, epidemiološki podatki, dejavniki tveganja, patogeneza, patologija, patofiziologija in zdravljenje KOPB. Poudarjen je pomen prenehanja kajenja in zdravljenja z zdravili ter rehabilitacije.

Prikazani so tudi podatki o pogostosti te bolezni v Sloveniji.

ABSTRACT

KEY WORDS: chronic obstructive lung disease, management, prevention

The article presents the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. It is written depending on the Global initiative for chronic obstructive lung disease conducted by US National heart, lung and blood institute and World health organisation. Initiative was accepted by Slovenian respiratory society.

We presented systematically: definition, epidemiological data, risk factors, pathogenesis, pathology, pathogenesis and treatment of COPD. The importance of smoking cessation, medical treatment and rehabilitation is stressed.

The burden of COPD in Slovenia is shown.

¹ Prof. dr. Andrej Debeljak, dr. med., svetnik, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Bolnišnica Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik.

EPIDEMIOLOŠKI PODATKI IN POMEN KOPB ZA SLOVENIJO

Podatki o prevalenci in zbolevanju zaradi kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB) so podcenjeni. Kadilec, ki kašlja in pljuje, se ponavadi javi zdravstveni službi šele po veliko letih zaradi težjega dihanja ob naporu z dokaj napredovano obstrukcijsko ventilacijsko insuficienco. Mnogo bolnikov zdravstvena služba ne pozna, tako da jih lahko zaznajo samo epidemiološke raziskave prebivalstva, pri katerih iščejo simptome in znake bolezni.

KOPB je pomemben vzrok zbolevanja in smrtnosti v svetu. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije je bila prevalenca KOPB v letu 1990 za moške 934/100.000 in ženske 733/100.000. Prevalenca in smrtnost sta pri moških višji kot pri ženskah. S starostjo pogostost bolezni raste. Verjetno so razlike posledica različne izpostavljenosti dejavnikom tveganja, predvsem kajenju. Tam, kjer ženske kadijo več ali kjer so izpostavljene dimu odprtih kurišč, opažajo zvišano prevalenco KOPB tudi med njimi. Število zdravljenih bolnikov s KOPB narašča. V Veliki Britaniji je od leta 1990 do leta 1997 porasla prevalenca KOPB pri moških za 25 % in pri ženskah za 69 %. Umrljivost zaradi KOPB raste. V ZDA je od leta 1960 do leta 1996 pri belcih porasla od 16/100.000 na 50/100.000.

V Sloveniji je bila leta 1973 narejena do danes edina prevalenčna študija obstruktivne pljučne bolezni med prebivalstvom izbranih področij: v Ljubljani, na Jesenicah in v Grosupljem. Pri odraslih prebivalcih v starosti 45 do 59 let so ugotovili simptome in znake obstruktivne pljučne bolezni: kašelj, izkašljevanje, piskanje v prsih, dušenje in/ali obstrukcijske ventilacijske motje pri 4 % pregledanih oseb.

Tabela 1. Bolniki s KOPB, registrirani v Sloveniji po podatkih ambulant splošne medicine (podatki Inštituta za varovanje zdravja).

Leto	Število	/100.000
1997	16.787	848
1998	19.819	1001
1999	18.750	946
2000	18.268	919
2001	17.998	903

Tabela 2. Umrljivost zaradi KOPB v Sloveniji (po podatkih Inštituta za varovanje zdravja).

Leto	Število	Moški /100.000	Ženske /100.000	Skupaj /100.000
1995	632	45	19	32
1996	598	44	17	30
1997	578	40	18	29
1998	591	40	20	30
1999	656	46	21	33
2000	586	42	18	29
2001	600	40	21	30

V Sloveniji bi glede na te podatke lahko pričakovali 5- do 10-krat več oseb, ki so ogrožene, za nastanek KOPB ali so že bolniki s KOPB, kot pa jih je bilo registriranih.

Do leta 1994 je Epidemiološki oddelek Kliničnega oddelka za pljučne bolezni in alergijo – KOPA Golnik registriral bolnike, stare nad 20 let, ki so se zdravili zaradi obstruktivnih motenj dihanja v dispanzerjih za pljučne bolezni v Sloveniji. Od leta 1986 do 1994 je poraslo število registriranih bolnikov s KOPB od 862/100.000 na 913/100.000. Leta 1994 je bila v Sloveniji po podatkih Inštituta za varovanje zdravja prevalenca bolnikov s KOPB 605/100.000. Umrljivost za KOPB v Sloveniji je bila 1994 28/100.000. Pri moških je bila višja, 42/100.000, kot pri ženskah, 15/100.000.

V Sloveniji se število bolnikov s KOPB in umrljivost v teh 6 letih nista bistveno spremenili.

Velika večina bolnikov na TZKD (trajno zdravljenje s kisikom na domu) ima KOPB. Število bolnikov, ki jim je bilo odobreno TZKD v Sloveniji še vedno narašča in je v zadnjih petih letih preko 200 na leto. Od leta 1995 dalje v Sloveniji ne poznamo števila bolnikov, ki prejemajo kisik na domu. Teh podatkov epidemiološki oddelek KOPA Golnik namreč ne zbira več. Glede na visoko smrtnost bolnikov na TZKD, je razumljivo, da umrejo mnogi od bolnikov, ki jim je TZKD odobreno. Zato ni mogoče enostavno seštevati števila bolnikov, ki jim je bilo odobreno TZKD.

V letu 2001 so ženske zbolevala za KOPB redkeje kot moški (žensk je bilo 41 %). Smrtnost je bila pri ženskah manjša kot pri moških: med umrlimi je bilo 35 % žensk in 65 % moških.

Tabela 3. Število bolnikov, ki jim je bilo odobreno trajno zdravljenje s kisikom na domu (TZKD) v letih 1987–2003 in število bolnikov, ki so bili na TZKD od leta 1987–1995 (Podatki Epidemiološkega oddelka Kliničnega oddelka za pljučne bolezni in alergijo – KOPA Golnik).

Leto	Odobreno TZKD	Število bolnikov na TZKD
1987	68	110
1988	62	117
1989	56	172
1990	125	195
1991	136	272
1992	115	304
1993	126	348
1994	125	387
1995	148	414
1996	183	ni podatka
1997	147	–
1998	192	–
1999	225	–
2000	176	–
2001	208	–
2002	296	–
2003	237 (do 14.11.2003)	–

S starostjo je bila KOPB vse pogostejša, tako da je bilo kar 69 % bolnikov starih preko 60 let.

Leta 2001 je bilo v bolnišnico sprejetih 20 % registriranih bolnikov s KOPB. Med sprejetimi je bilo 32 % žensk in 68 % moških. V zdravstveni službi so torej registrirani predvsem težji bolniki v napredovali fazi bolezni. Glede na pogostejši sprejem v bolnišnico in višjo umrljivost so imeli moški težje oblike bolezni.

KOPB predstavlja veliko ekonomsko obremenitev za državo. Sem štejemo neposredne stroške zdravljenja, stroške zmanjšane delovne sposobnosti in prezgodnje smrti. Celotni stroški so bili ocenjeni za leto 1993 le za nekatere zahodne razvite dežele: za ZDA, Veliko Britanijo, Nizozemsko in Švedsko in se gibljejo od 15.500 do 22.500 SIT na prebivalca letno. Za Slovenijo bi to pomenilo 31 do 45 milijard SIT stroškov letno. KOPB je bila v svetovnem merilu leta 1990 na 12. mestu glede na zmanjšano sposobnost za delo zaradi umrljivosti ter invalidnosti. Na prvem mestu so bila vnetja spodnjih dihal. Do leta 2020 naj bi se KOPB povzpela na peto mesto, na prvo mesto naj bi prišla ishemična bolezen srca.

DEFINICIJA

KOPB je bolezensko stanje, za katerega je značilen zmanjšan pretok zraka v pljučih, ki ni popolnoma reverzibilen. Zmanjšan pretok zraka običajno napreduje in je povezan z nenormalnim vnetnim odgovorom pljuč na škodljive delce ali pline.

Najpomembnejši dejavnik za nastanek KOPB je kajenje cigaret.

Značilna simptoma sta kašelj in pljuvanje, čez mnogo let pa se jima pridruži še težko dihanje pri naporu.

Kronično vnetje preoblikuje in zoži male dihalne poti (obstruktivni bronhioilitis). Prav tako vnetni procesi razgrajujejo pljučni parenhim in povzročajo propadanje alveolokapilarne membrane (emfizem) ter vezivnih vlaken, ki držijo mala dihalna pota odprta. Med izdihom zato le-ta kolabirajo.

Za potrebe klinike in epidemiologije je opredeljen kronični bronhitis, s kašljem in izkašljevanjem vsaj tri mesece, dve zaporedni leti. Lahko pa se pri bolniku razvije znatno zmanjšan pretok zraka v dihalnih poteh, ne da bi kašljal in pljuval.

Bolniki s KOPB imajo v različnem razmerju tako kronično vnetje kot emfizem. Nekdaj so delili bolnike v bronhitično in emfizemsko skupino. Ta delitev se ne uporablja več, ker ni podprta s funkcionalnimi in patološkimi značilnostmi.

Zmanjšanje pretoka zraka merimo s spirometrijo, ki je najbolj razširjen, objektivni, standardiziran in ponovljiv test pljučne funkcije.

Naravni potek bolezni

Potek je nepredvidljiv. Pri večini kadilcev, ki ne opustijo kajenja, se z leti pretok zraka v dihalnih poteh prekomerno zmanjšuje.

Tabela 4. Sprejemi v bolnišnice zaradi KOPB v Sloveniji (Inštitut za varovanje zdravja).

Leto	Število /100.000	Moški /100.000	Ženske /100.000	Skupaj /100.000
1997	3579	262	104	180
1998	3667	261	114	185
1999	3742	269	113	180
2000	3683	264	111	185
2001	3610	251	115	181

FEV₁ (forsirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi) pada > 50 mL letno. Pri posameznikih je upad pljučne funkcije različno hiter in različno velik ter lahko pripelje do dihalne stiske in smrti. Bolezen velikokrat poteka v zagonih. Če izpostavljenost škodljivim delcem in plinom preneha, se stopnja upadanja pljučne funkcije zmanjša na normalen upad, ki ga prinaša staranje. FEV₁ pada < 30 mL letno.

Stopnje težavnosti

Glede na bolnikove težave in spirometrijo poznamo štiri stopnje težavnosti KOPB. Temeljijo na klinični sliki in spirometričnih vrednostih, izmerjenih po bronhodilatatorju. Delitev v težavnostne stopnje je pomembna za raziskovanje bolezni in zaradi splošnega pristopa k zdravljenju. Bolnikove težave in ugotovitve pljučne funkcije so slabo povezane.

Ogroženo skupino predstavljajo bolniki, ki dolgo časa kašljajo in pljujejo in so izpostavljeni dejavnikom tveganja. Njihova spirometrija je normalna. Simptomi lahko trajajo več let, preden se pojavi bronhialna obstrukcija, ki pa se ne razvije pri vseh.

Blago KOPB imajo bolniki z lahko obstrukcijsko ventilacijsko insuficienco s FEV₁/FVC < 70 % norme in FEV₁ ≥ 80 % norme (FVC – forsirana vitalna kapaciteta). Bolniki lahko dolgo časa kašljajo in pljujejo. Nekateri bolniki se niti ne zavedajo, da imajo okvarjeno pljučno funkcijo.

Za zmerno stopnjo KOPB je značilno: FEV₁/FVC < 70 % norme, 50 % ≤ FEV₁ < 80 % norme. Bolnik ima lahko kroničen kašelj ter izkašljevanje. Težko dihanje bolnik običajno opazi med obremenitvijo ali ob poslabšanju bolezni.

Težko stopnjo bolezni. Pri bolnikih je FEV₁/FVC < 70 % norme, 30 % ≤ FEV₁ < 50 %. Simptomi so lahko prisotni ali pa ne. Manjša kakovost življenja, poslabšanje bolezni s simptomi, posebno težkim dihanjem, manjšo telesno zmogljivostjo in pogostimi zapleti.

Zelo težko KOPB imajo bolniki s hudo ventilacijsko insuficienco s FEV₁/FVC < 70 % norme, FEV₁ < 30 % norme ali z odpovedovanjem dihanja (respiracijsko insuficienco) ali znaki popuščanja kroničnega pljučnega srca. Kakovost življenja je zelo slaba, poslabšanje bolezni pa je lahko smrtno nevarno.

DEJAVNIKI TVEGANJA

KOPB nastane zaradi škodljivega vpliva dejavnikov okolja na pljuča občutljive osebe. Med prirojenimi dejavniki je najbolj poznano hudo prirojeno pomanjkanje α₁-antitripsina. Gre za redko recesivno genetsko okvaro encima, ki je najpomembnejši zaviralec serinske elastaze. Pri bolnikih se zgodaj razvije panlobularni emfizem in upad pljučne funkcije. Kajenje še pospeši nastanek bolezni. Vsi kadilci ne zbojijo za KOPB. Običajno ocenjujejo, da naj bi zbolelo le 15–20 % kadilcev. Zaradi naših nepopolnih epidemioloških podatkov o prevalenci bolezni med prebivalstvom pa je ta odstotek zelo verjetno premajhen. Domnevajo, da je potreben genetski dejavnik, ki vpliva na dovzetnost posameznika za nastanek KOPB. V družinah, kjer je več bolnikov s KOPB, je večja verjetnost za pojav bolezni, delno zaradi genetskih vplivov, delno pa tudi zaradi vpliva dejavnikov okolja (1).

Zavrta rast pljuč in manjša največja dosežena pljučna funkcija zaradi škodljivih vplivov med nosečnostjo, nizke porodne teže ali vplivov na rast pljuč v otroštvu lahko poveča tveganje za razvoj KOPB.

Proučevali so tudi druge genetske dejavnike, ki bi lahko vplivali na povečano nagnjenost za razvoj KOPB: krvno skupino A, IgA-neizločevalce, glutathion S-transferazo, α₁-antihimotripsin, komponento komplementa GcG, citokin TNF α. Za mnoge od teh dejavnikov se predvideva, da so vključeni v patogenezo vnetja pri KOPB.

Astma in bronhialna preodzivnost na nespecifične dražljaje predstavljata povečano tveganje za razvoj KOPB. Nastanek KOPB zaradi prirojene bronhialne preodzivnosti na nespecifične dražljaje so kot domnevo nastanka bolezni utemeljevali Nizozemci.

Večjo pogostost KOPB pri moških in v višjih starostnih skupinah lahko bolj pripišemo daljši izpostavljenosti škodljivim dejavnikom okolja (kajenje, poklicni škodljivi dejavniki, socialno in ekonomsko stanje) ali staranju pljuč kot pa prirojenim dejavnikom. V nekaterih raziskavah so našli KOPB v enakem ali celo večjem odstotku pri ženskah. Verjetno je vzrok kajenje tobaka ali večja občutljivost žensk za razvoj KOPB. Vpliv prehranjenosti pri razvoju KOPB ni povsem jasn. Podhranjenost ter hujšanje lahko zmanjšata moč

dihalnih mišic ter mišično maso in moč preostalih mišic. V poskusu na živalih so opazovali povezanost med stradanjem in stanjem prehranjenosti ter razvojem emfizema.

Med škodljivimi dejavniki okolja je najpomembnejši cigaretni dim. Kadilci cigaret pogosteje kašljajo, pljujejo, imajo okvarjeno pljučno funkcijo, večji letni upad FEV_1 , pogosteje umirajo zaradi KOPB kot nekadilci. Razlike so premosorazmerne s številom in letom kajenja. Smrtnost zaradi KOPB je obratno sorazmerna s starostjo ob pričetku kajenja in premosorazmerna s količino pokajenih cigaret (merimo jo s celotnim številom zavojček-letu, ki ga izračunamo, če pomnožimo število na dan pokajenih zavojčkov cigaret s številom let kajenja). Tudi kadilci pip in cigar pogosteje zbolijo in umirajo zaradi KOPB kot nekadilci, vendar manj kot kadilci cigaret. Tudi pasivno kajenje lahko povzroča dihalne simptome in KOPB. Kajenje nosečnic lahko kvarno vpliva na zarodek, njegovo rast, razvoj in morda tudi na njegov imunski sistem.

Prah ter kemični plini, pare ter dražljivci delovnega okolja sami po sebi lahko povzročijo KOPB, lahko pa še povečajo tveganje za nastanek bolezni pri delavcu, ki je hkrati kadilec. Izpostavljenost mora biti dolgotrajna. Pri rudarjih v premogovnikih po mnogih letih vdihovanja premogovega prahu lahko pride do bronhialne obstrukcije (2).

Trdni delci prahu, organski prah, dražljivci ter senzibilizirajoči dejavniki v vdihanem zraku lahko povzročijo bronhialno preodzivnost, še posebej pri delavcih s poklicno izpostavljenostjo, kadilcih in astmatikih.

Ni povsem jasno, v kolikšni meri vpliva na razvoj KOPB kratkotrajno vdihovanje močno onesnaženega zraka ali dolgotrajno vdihovanje le malo onesnaženega v mestnih okoljih. Izgleda, da je tveganje majhno v primerjavi s tveganjem kajenja cigaret. V deželah, kjer uporabljajo za ogrevanje in kuhanje les in premog ter odprta kurišča, trdni delci dima v bivalnih prostorih predstavljajo povečano tveganje za nastanek KOPB.

Odrasli, ki so v otroštvu preboleli hujša vnetja dihal, imajo zmanjšano pljučno funkcijo ter več dihalnih simptomov. Lahko je to povezano s prirojenim povečanim bronhialnim odgovorom na nespecifične dražljivce. Adenovirusna vnetja dihal otrok so lahko

povezana z drugimi dejavniki, kot je na primer manjša porodna teža. Vnetja pljuč pri bolniku z aidsom lahko vplivajo na dokazano hitrejši nastanek emfizema.

Tveganje za razvoj KOPB je obratno sorazmerno s socialno-ekonomskim položajem. Vzrok bi lahko bila polucija zraka v bivalnem in delovnem okolju, omejen bivalni prostor z mnogo sostanovalci, slabše zdravstveno varstvo ali slaba prehrana.

PATOGENEZA

Vdihovanje škodljivih delcev in plinov povzroči v pljučih kronično vnetje, ki poškoduje velika in mala dihalna pota, pljučni parenhim ter pljučne arterije. Naravni mehanizmi pljuč za obrambo ter popravilo poškodb so pri KOPB okvarjeni zaradi genetskih motenj ali preobremenjeni zaradi kroničnega in ponavljajočega se vdihovanja škodljivih delcev, plinov ali ponavljajočih se vnetij.

Pri KOPB sodelujejo makrofagi ter limfociti T, predvsem $CD8^+$, pri težjih oblikah bolezni tudi nevtrofilni granulociti in pri nekaterih bolnikih, posebno ob poslabšanjih, tudi eozinofilni granulociti. Število vnetnic je premosorazmerno s stopnjo KOPB.

Makrofagi uravnavajo vnetje pri KOPB. Sproščajo posredovalce, kot so dejavniki tumorske nekroze α (TNF α), interleukin 8 (IL-8), levkotrien B4 (LTB4), ki okvarjajo tkiva pljuč in pospešujejo nevtrofilno granulocitno vnetje. LTB4 ter IL-8 sta dejavnika, ki privlačita in aktivirata nevtrofilne granulocite. TNF α aktivira transkripcijski jedrski dejavnik - κB (NF - κB), ki aktivira gen IL-8 epitelijskih celic in makrofagov. Zvišan TNF α v serumu so našli pri bolnikih s težko KOPB, ki so močno shujšali.

Aktivirani nevtrofilni granulociti so pomnoženi v sputumu in bronhoalveolnem izpirku (BAI) kadilcev in bolnikov s KOPB, posebno med poslabšanji. Izločajo proteinaze, ki prispevajo k propadu parenhima ter povečanemu izločanju sluzi.

Limfociti T, pretežno $CD8^+$, lahko vplivajo na vnetje pri KOPB z izločanjem perforina, granzima B in dejavnika tumorske nekroze α (TNF α), ki povzročijo citolizo in apoptozo epitelijskih celic, kar je lahko vzrok za vztrajanje vnetja.

Eozinofilni granulociti so prisotni v dihalnih poteh pri bolnikih, ki imajo poleg stabilne KOPB tudi astmo in v času poslabšanja KOPB. Ker so v induciranjem sputumu našli pri stabilni KOPB zvišane vrednosti eozinofilnega kationskega proteina (ECP) ter eozinofilne peroksidaze (EP), domnevajo, da so eozinofilni granulociti sicer prisotni, toda brez zrnc in zato s svetlobno mikroskopijo nespoznavni.

Epitelijske celice so verjetno pomemben vir posredovalcev, ki pospešujejo vnetje. Po izpostavljenosti nosnim ali bronhialnim celicam zdravih prostovoljcev dušikovem dioksidu, ozonu in izpušnim plinom so opazovali znatno nastajanje ter izločanje eikozanoidov, citokinov in adhezijskih molekul.

Poleg že omenjenih posredovalcev proučujejo še celo vrsto drugih, ki so povezani s KOPB: makrofagni kemotaktični protein 1, makrofagni vnetni protein 1 β , glanulocitne-makrofagne kolonije spodbujajoči dejavnik (GM-CSF), endotelin 1 (ET-1), neuropeptidi, komplement in drugi.

Vnetje dihalnih poti pri KOPB se razlikuje od vnetja pri astmi tako glede vpletenih celic, posredovalcev in patološke slike. Glukokortikosteroidi imajo na vnetje pri KOPB, v nasprotju z astmo, le majhen ali nikakršen učinek.

Poleg vnetja sta za nastanek KOPB pomembna tudi neravnovesje med proteinazami ter antiproteinazami in oksidativni stres.

Vir proteinaz so: makrofagi s katepsini B, L, S, nevtrofilni granulociti z elastazo, katepsinom G, proteinazo 3 in pljučni matriks s številnimi metaloproteinazami. Proteinaze lahko razgradijo elastin in kolagen v alveolarni steni. Delci elastina privlačijo makrofage in nevtrofilne granulocite in tako pospešujejo vnetje. Nevtrofilna elastaza sproži tudi izločanje sluzi ter hiperplazijo sluznih žlez.

Antiproteinaze, pomembne za KOPB, so poleg α -antitripsina (α -AT) še sekretorni levkoproteinazni zaviralec (SLPI) ter tkivni zaviralci metaloproteinaz (TIMP).

Oksidanti, ki so v cigaretnem dimu ali ki nastajajo v levkocitih in epitelijskih celicah, okvarijo beljakovine, maščobe in jedrske kisline. To lahko povzroči okvaro ali smrt celice in okvaro pljučnega matriksa.

Oksidanti hkrati vplivajo na ravnovesje med proteinazami in antiproteinazami.

Oksidirajo aktivne SH-skupine antiproteinaz: α_1 -antitripsina (α_1 -AT) in sekretornega levkoproteinaznega zaviralca (SLPI), ki postanejo zato neučinkovite.

Oksidanti tudi pospešujejo vnetje s transkripcijo jedrskega dejavnika - κ B (NF - κ B), ki aktivira gen IL-8 epitelijskih celic in makrofagov.

Vodikov peroksid ter izomer prostaglandina, izoprostan F $_2$ α -III, ki nastane s peroksidacijo iz arahidonske kisline in je pri bolnikih s KOPB povišan v izdihanem zraku in urinu, delujeta na krčenje gladkih mišic ter tako povzročata reverzibilno bronhialno obstrukcijo

PATOLOGIJA

V steni velikih dihalnih poti bolnika s kroničnim bronhitisom je vnetni eksudat z makrofagi in limfociti CD8⁺. Ob hujšem vnetju so prisotni tudi nevtrofilni granulociti in včasih tudi eozinofilni granulociti. Prisotna je metaplazija dihalnega epitelijskega s pomnoženimi čašastimi celicami, ploščatimi celicami, okvarjeno funkcijo ali izgubo migetalk, povečanimi podsluzničnimi sluznimi žlezami, pomnoženimi gladkimi mišičnimi vlakni in vezivom, degeneracijo hrustancev ter povečanim izločanjem sluzi.

Tudi mala dihalna pota, bronhiji in bronhioli pod 2 mm notranjega premera kažejo podobne spremembe kot velika dihalna pota: vnetni eksudat v steni ter svetlini z makrofagi in limfociti T CD8⁺ in pri nekaterih bolnikih tudi eozinofilnimi granulociti, metaplazijo s pomnoženimi ploščatimi in čašastimi celicami, edem sluznice ter povečano sluz v svetlini. Zaradi vdihovanja škodljivih dejavnikov pride do ponavljajočih se vnetij, sproščanja vnetnih posredovalcev in motenih obnovitvenih procesov. Najvažnejša posledica je zoženje svetline zaradi strukturnih sprememb, nalaganja kolagena in brazgotinjenja sten. Nastajanje fibroze spremlja nabiranje fibroblastov in pomnoženo vezivno tkivo. Pri procesu fibrozacije sodelujejo epitelijske celice ter mononuklearni fagociti, ki lahko izločajo posredovalce kot so fibronektin, rastni dejavnik, podoben inzulinu 1, rastni dejavnik iz trombocitov (PDGF) in drugi. K povečanemu uporabi v malih dihalnih poteh prispevata tudi edem in povečano izločanje sluzi (3).

Prisoten je centrilobularni emfizem z nenormalnim razširjenjem ter propadom alveolokapilarne membrane respiratornih bronhiolov. Pri lažjih oblikah KOPB so spremembe pogostejše v zgornjih pljučnih režnjih, pri težjih pa povsod. Spremlja jih propad pljučnih kapilar. Panacinarni emfizem, ki je prisoten pri prirojenem pomanjkanju α_1 -antitripsina, pa prizadene vse periferne dele lobulusa distalno od terminalnega bronhiola in predvsem spodnje pljučne režnje.

Spremembe v pljučnem žilju so povezane s hipertenzijo v malem krvnem obtoku. Cigaretni dim ali vnetni posredovalci vplivajo na endotelij, ki uravnava napetost žilja in celično rast. Zadebeli se intima, pomnoži se gladko mišičje žilne stene, kasneje zadebelijo steno tudi večje količine proteoglikanov in kolagena. Vnetne celice so najpogostejše makrofagi ter limfociti T CD8⁺. Pri težjih oblikah KOPB propada zaradi emfizema tudi pljučna kapilarna mreža.

PATOFIZIOLOGIJA

Za KOPB je značilno prekomerno izločanje sluzi, okvarjen mehanizem mukociliarnega čiščenja, oviran pretok zraka, prenapihnenost pljuč, neujevanje ventilacije s perfuzijo, motnje v izmenjavi plinov, pljučna hipertenzija ter kronično pljučno srce. Zaradi teh sprememb bolnik s KOPB kašlja, pljuje in težko diha, najprej pri obremenitvi in kasneje v miru.

Zaradi povečanja sluznih žlez, pomnoženih čašastih celic in metaplazije dihalnega epitelia pride do povečanega izločanja sluzi in okvare mukociliarnega sistema. Sluz je bolj židka, ker je več mukoznih kot seromukoznih žlez. Pri razvoju KOPB se te spremembe pojavijo prve in so lahko prisotne več let brez drugih patofizioloških okvar.

Najpomembnejša značilnost KOPB je zmanjšan pretok zraka – bronhialna obstrukcija, ki se v glavnem ne spreminja. Osnovni vzrok zanjo je spremenjena zgradba s fibrozo in zoženjem malih dihalnih poti. V zdravih pljučih upor malih dihalnih poti (bronhiji in bronhioli z notranjim premerom pod 2 mm) predstavlja le majhen odstotek celotnega upora. Pri bolnikih s KOPB se celoten upor distalnih poti močno poveča na račun upora v malih dihalnih poteh. Spremembe zaradi emfizema,

tako izguba elastične popustljivosti pljuč kot tudi propad alveolarnih povezav, ki vzdržujejo odprtost malih dihalnih poti, imajo manjšo vlogo.

Majhen del bronhialne obstrukcije je mogoče z zdravljenjem zmanjšati. Ta del zoženja malih dihalnih poti povzročajo nabiranje vnetnic, sluzi, vnetnega eksudata v bronhijih in krčenje gladkih mišic v stenah dihalnih poti.

Bronhialno obstrukcijo pri KOPB je najbolje meriti s spirometrijo. Pomembna je za diagnozo, spremljanje in ugotavljanje uspeha zdravljenja. Merimo forsirano vitalno kapaciteto (FVC) ter forsirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi (FEV₁). Najprej se zmanjša razmerje FEV₁/FVC (Tiffeneaujev indeks), zmanjšata se FEV₁ in FVC. Funkcionalna rezidualna kapaciteta (FRC) prične naraščati zaradi zmanjšane elastičnosti pljuč ter prezgodnjega zapiranja dihalnih poti. Zaradi omejitve pretoka zraka se pljuča prepočasi praznijo. V času izdiha ne pride do popolnega izdiha – nastane dinamično prenapihnenje pljuč. Večja FRC moti delovanje in usklajevanje dihalnih mišic. Te spremembe so najprej opazne pri obremenitvi, ko večji metabolični dražljaj za ventilacijo le-to pospeši zaradi vzdrževanja izmenjave plinov.

Pri težki KOPB zaradi bronhialne obstrukcije, propadanja parenhima in spremenjenega pljučnega žilja pride do zmanjšane izmenjave plinov v pljučih s hipoksemijo in kasneje tudi hiperkapnijo. Kljub slabi odvisnosti med spirometrijo in plinsko analizo arterijske krvi pride lahko do hipoksemije že, kadar FEV₁ pade pod 1,0 L ali 50 % predvidene norme. Hipoksemija je najprej prisotna pri naporu in kasneje tudi v mirovanju.

Do hipoksemije pride najprej zaradi neujevanja ventilacije s perfuzijo – prekrvavitvijo (V_A/Q). Okvara periferne dihalne poti je povezana z neujevanjem V_A/Q . Bronhiolitis je jasno povezan z razporeditvijo ventilacije. Spremenjeni predeli ventilacije so neenakomerno razporejeni. Predeli z visokim razmerjem V_A/Q so predeli z emfizemom, propadlo pljučno membrano, vključno s pljučnim žiljem. Težo emfizema lahko ocenimo z difuzijsko kapaciteto za ogljikov monoksid na liter alveolarne prostornine. Čim bolj je stena pljučne žile okvarjena, tem manj se po dovajanju kisika razširi zaradi hipoksemije zožena žila.

Pljučna hipertenzija nastane pri bolnikih s težko KOPB s prisotno hipoksemijo ($P_{aO_2} < 8,0 \text{ kPa}$) in pogosto tudi hiperkapnijo. Pljučno hipertenzijo povzročijo: zoženje pljučnega žilja zaradi krčenja gladkih mišic žilne stene zaradi hipoksemije in vazokonstriktornih beljakovin (npr. ET-1), ki jih izločajo vnetnice, in okvarjeni mehanizem endotelija za širjenje žil (npr. zmanjšano tvorjenje ali sproščanje NO). Drugi vzrok je zadebelitev žilne stene in posledično oženje svetline ter tretji propadanje pljučnega parenhima vključno s kapilarami zaradi emfizema.

Pljučna hipertenzija povzroči hipertrofijo in nato popuščanje desnega prekata – razvije se kronično pljučno srce. Zaradi venskega zastoja in poliglobulije, ki je posledica hipoksemije, so pogoste tromboze in pljučne tromboembolije, ki še bolj okvarijo mali krvni obtok.

KOPB ima tudi sistemske učinke, predvsem zmanjšanje mase skeletnih mišic. Vzrok je sistemski oksidativni stres, več citokinov ter aktivacija vnetnic. Posledica je slabša bolnikova sposobnost za obremenitve, slabše splošno zdravstveno stanje ter hitrejši potek bolezni.

KOPB poteka v zagonih oz. poslabšanjih, ki so pogostejša pri težji stopnji bolezni. V sputumu in pljučnem tkivu so pomnožene vnetnice, predvsem nevtrofilni in eozinofilni granulociti. Spremembe so podobne kot pri poslabšanju astme.

Med poslabšanjem KOPB se pretok zraka v izdihu skoraj ne spremeni. Osnovna sprememba je povečano neujemanje V_A/Q , zato je povečano delo dihalnih mišic, povečana poraba kisika, motnje menjave plinov ter hipoksemija. Osnovni vzrok V_A/Q je vnetje dihalnih poti, edem stene, izločanje sluzi in krčenje malih bronhijev. Hipoksemija povzroči krčenje pljučnega žilja, višji tlak v malem krvnem obtoku in obremenitev desnega prekata. Zaradi utrujenosti dihalnih mišic pride do alveolarne hipoventilacije s poslabšanjem hipoksemije, hiperkapnije in razvoja respiracijske acidoze.

DIAGNOZA

Diagnoza KOPB sloni na podatkih o izpostavljenosti dejavnikom tveganja (kajenje, prah in kemikalije na delovnem mestu, dim odprtih

kurišč), kroničnemu kašlju in izkašljevanju ter stalni dispneji, težji ob naporu in vnetjih dihal, ki postaja sčasoma vse težja, fizikalnemu pregledu in preiskavi pljučne funkcije, s katero ugotovimo ne popolnoma reverzibilno bronhialno obstrukcijo (4).

Diferencialna diagnoza

Pri bolnikih s kroničnim kašljem moramo pomisliti tudi na druge bolezni pljuč in srca. V diagnostičnem postopku je nujno rentgensko slikanje pljuč in srca. Ob normalni rentgenski sliki moramo izključevati: astmo, pljučni rak v velikem bronhiju, bronhialno tuberkulozo, bronhiektazije, intersticijsko pljučno bolezen, cistično fibrozo ali popuščanje levega prekata, vnetje zgornjih dihal s cedanjem sluzi v žrelo, gastroezofagealni refluks ter jemanje zdravil, ki sprožijo kašelj. Najbolj poznana zdravila, ki povzročajo suh, dražeč kašelj, so zaviralci angiotenzin konvertirajoč encima. Najpomembnejša v diferencialni diagnozi je astma. Pri nekaterih bolnikih ni mogoče jasno ločevati med astmo in KOPB. Bolniki imajo hkrati obe bolezni. Način zdravljenja je enak kot pri astmi.

Anamneza

Zanimajo nas kronične pljučne bolezni v družini, predvsem KOPB.

V osebni anamnezi vprašamo za vnetne bolezni dihal v otroštvu in kasneje v življenju, ali ima bolnik astmo, alergijske bolezni, sinuzitis ali nosne polipe. Poizvemo, če je bolnik imel pogoste prehlade pozimi in če je bil zaradi pljučnih bolezni kdaj v bolnišnici. Vprašamo za dispnejo in za morebitna poslabšanja drugih dihalnih simptomov ter za omejitve v telesni aktivnosti, čeprav bolnik še ni imel diagnoze KOPB. Zanimajo nas spremljajoče bolezni, kot so bolezni srca in revmatizem, ki bi lahko omejevale bolnikov aktivnost. Zanimajo nas morebitne depresije ter občutek zaskrbljenosti. Ugotavljamo vpliv bolezni: na bolnikovo poklicno delo, ekonomske posledice, družinsko življenje ter na možnosti za pomoč okolja in družine. Pomembno je izvedeti, kakšna zdravila bolnik jemlje, posebno, če dobiva betablokatorje, ki so pri KOPB običajno kontraindicirani.

Bolnika vprašamo za izpostavljenost dejavnikom tveganja, predvsem kajenju,

vdihovalju škodljivih trdnih delcev in plinov ter škodljivostim iz bivalnega in poklicnega okolja. Oceniti je potrebno, kakšne so možnosti zmanjšanja izpostavljenosti dejavnikom tveganja, predvsem pripravljenost bolnika, da preneha kaditi.

Pri sedANJI boleznI nas zanimajo: kroničen kašelj, izkašljevanje, dispneja, piskanje in tiščanje v prsih.

Prvi simptom KOPB je kronični kašelj, običajno preko celega dneva, redkeje ponoči. Ponavadi spremlja kašelj izkašljevanje majhnih količin židkega sputuma. Kašelj je lahko tudi suh. Epidemiološka opredelitev kroničnega kašlja je kašelj z izkašljevanjem, ki traja večino dni tri mesece ali več, dve leti zapored.

Dispneja je za bolezen značilen simptom, je stalna in napredujoča. Zaradi dispneje bolnik ponavadi poišče pomoč zdravstvene službe. Povzroči zaskrbljenost in zmanjša telesne sposobnosti. Bolnik težje diha pri telesnih naporih, ki jih je poprej zmogel brez težav: tek, hitra hoja po ravnem, po stopnicah. Telesno je manj zmogljiv kot njegovi vrstniki.

Piskanje in tiščanje v prsih sta nestalna in neznačilna simptoma. Pogostejša sta pri KOPB težke stopnje in pri astmatikih. Lahko so slišni piski med vdihom ter izdihom. Tiščanje v prsih je posledica napenjanja medrebrnih mišic.

Postopno se simptomi pri bolniku poslabšujejo, ko bolezen napreduje.

Ogroženi bolniki imajo kronični kašelj in izkašljevanje, težav pri dihanju pa nimajo.

Bolniki z blago KOPB lahko več let kašljajo in pljujejo, ne da bi težje dihal. Običajno bolniki podcenjujejo svoje težave in jih opisujejo kot jutranjo toaleta bronhijev pri kadilcu ali jih pripisujejo izpostavljenosti plinom in param na delovnem mestu.

Bolniki z zmerno KOPB pogosto težje diha, jo predvsem po naporu. Imajo občutek težkega dihanja, teže v prsih ali pomanjkanja zraka ali sopenje.

Bolniki s težko KOPB imajo vse hujšo dispnejo in ponavljajoča poslabšanja boleznI s slabšo kakovostjo življenja.

Bolniki z zelo težko KOPB imajo znatno poslabšenje kakovosti življenja. Niso več sposobni za prenašanje nobenega napora, tudi ne vsakodnevnih aktivnosti, kot so skrb za osebno higieno, oblačenje in govorjenje. Poslabšanja

boleznI ogrožajo življenje. Poleg kašlja, izkašljevanja in dispneje imajo bolniki še dodatne zaplete boleznI: neješčnost in kaheksijo, hemoptize ob poslabšanjih vnetja, omedlevice in zlome reber ob kašlju in psihiatrične motnje kot sta depresija ali nemir.

Telesni pregled

Pregled pri bolniku s KOPB je le malo občutljiv in specifičen. Odstopanja od normale nastopijo šele, ko je pljučna funkcija močno okrnjena.

Opazimo lahko centralno cianozo. Bolnik izdihuje skozi priprti ustnici z napihnjanimi lici, da bi upočasnil pretok zraka v izdihu. Čas izdiha je daljši kot 6 sekund. Dihanje je plitvo in hitro preko 20-krat na minuto. Prsni koš je sodčast, rebra potekajo vodoravno, rebri kot je top, trebuh je izbočen, spodnja rebra se paradokсно pri vdihu vbočijo. Opazimo lahko dihanje s pomožnimi dihalnimi mišicami (sternokleidomastoidoma, skaleni) in edeme kot znak popuščanja desnega srca. Zaradi prenapihnjjenosti je srčna zamolklna majhna in udarec srčne konice le težko otipamo. Iz istega vzroka otipljemo nizko potisnjena jetra.

Dihanje je oslabiljeno, slišni so lahko piski med mirnim dihanjem in poki med vdihom. Srčne tone najboljše slišimo izpod ksifoida.

Pri bolnikih s popuščanjem kroničnega pljučnega srca najdemo periferne oteklne, zastojne vene na vratu in povečana jetra.

Klinični znaki so malo občutljivi za ugotavljanje KOPB. Odvisni so tudi od stopnje bronhialne obstrukcije, prenapihnjjenosti pljuč in telesne konstitucije. Še posebej so neznačilni znaki hiperkapnije.

Preiskava pljučne funkcije

Spirometrija

Je bistvena za diagnozo KOPB, oceno teže in spremljanje poteka boleznI. Potrebna je pri vsakem bolniku, ki je izpostavljen dejavnikom tveganja, če dolgo kašlja in pljuje, pa čeprav še ni dispnoičen.

Izvedba spirometrije mora biti standardizirana. Potrebno je redno umerjanje spirometra, zapis krivulje na papir, dobro izučen tehnik, ki od bolnika doseže največji vdih ter hiter in

popoln izdih, ki lahko traja celo do 12 sekund. Posneti je treba tri krivulje, ki morajo biti gladke in pravilne. Meritve FVC in FEV_1 med seboj se smejo razlikovati za več kot 5 % ali 100 ml. Primerjati jih je treba s predvidenimi normalnimi vrednostmi glede na spol, starost in višino.

Kadar s spirometrijo po bronhodilatatornem testu ugotovimo $FEV_1/FVC < 70\%$ in je $FEV_1 < 80\%$, je dokazana nepopolna reverzibilnost zmanjšanja pretoka zraka. Razmerje FEV_1/VC je bolj občutljivo kot merjenje FEV_1 . Pri blago zmanjšanem pretoku zraka je $FEV_1/FVC < 70\%$, FEV_1 pa je še normalen, nad 80 % predvidene normalne vrednosti.

Za ugotavljanje teže bolezni je pomembna ocena simptomov: kašelj, izkašljevanje, piskanje, dispneja, znaki respiracijske insuficience, popuščanja desnega srca in spirometrično ugotavljanje stopnje zmanjšane pretoka zraka (glej Definicija).

Ni podatkov, da bi spirometrija kot presejalni test prebivalstva lahko vplivala na zdravljenje ali izboljšala prognozo bolnikov s KOPB. Nenormalna pljučna funkcija pa opredeljuje skupino kadilcev z večjim tveganjem za pljučnega raka.

Bronhodilatatorni test je potreben pri bolnikih s KOPB zmerne in hude stopnje ($FEV_1 < 80\%$) za izključevanje astme, ugotavljanje najboljših pljučnih funkcij, odgovora na zdravlila in oceno prognoze.

Če se FEV_1 po bronhodilatatorju vrne na normalno, je zmanjšan pretok zraka posledica astme. Bolniki z večjim odgovorom na bronhodilatatorje bodo najverjetneje od teh zdravil imeli korist in tudi dobro odgovorili na glukokortikoide. FEV_1 po bronhodilatatorju je boljši napovedovalec prognoze kot prebronhodilatatorni FEV_1 . Stopnja bronhodilatatornega odgovora je namreč obratno sorazmerna z upadanjem FEV_1 pri bolniku s KOPB.

Bolnik, ki ga testiramo, mora biti v stabilnem stanju. Pred testom ne sme vzeti kratkodelujočega bronhodilatatorja (6 ur), dolgodelujočega bronhodilatatorja (12 ur) ali dolgodelujočega teofilina (24 ur).

Najprej izmerimo FEV_1 , nato bolnik vdahne 400 µg β_2 -agonista, 80 µg antiholinergika ali njuno kombinacijo v obliki pršila z uporabo buče ali vlažilnika (nebulizatorja). Po 30–45 minutah ponovimo merjenje FEV_1 . Značilna je sprememba FEV_1 za več kot 200 ml in več kot 12 % osnovne meritve. Ponovljivost

merjenja FEV_1 je namreč pri posameznem bolniku okoli 178 ml (pod 5 %).

Glukokortikosteroidni test nam pomaga izbrati bolnike, ki bodo imeli korist od dolgotrajnega zdravljenja z glukokortikosteroidi.

Bolniki prejemajo 1,5 do 3 mesece glukokortikosteroide v pršilu. Test je pozitiven, če se FEV_1 zveča za 200 ml in 15 % glede na osnovno meritev. Meritev izvedemo po bronhodilatatorju, da ocenimo dodaten učinek glukokortikosteroida, poleg delovanja rednega zdravljenja z bronhodilatatorji. Pri bolnikih v stabilni bolezni namesto glukokortikosteroida v obliki pršila lahko uporabimo dvotedenski test z glukokortikosteroidom v obliki tablet. Ta test je cenejši, vendar manj poveden glede bronhodilatatornega učinka dolgotrajnega jemanja glukokortikosteroida v pršilu. Samo bolniki s pozitivnim glukokortikosteroidnim testom in tisti s pogostimi poslabšanji bolezni so kandidati za dolgotrajno zdravljenje z glukokortikosteroidi.

Največji pretok v izdihu (PEF)

Je manj specifičen za ugotavljanje zmanjšane pretoka zraka pri bolnikih s KOPB. Lahko podcenjuje stopnjo bronhialne obstrukcije.

Plinska analiza arterijske krvi

Narediti jo moramo kadar izmerimo $FEV_1 < 40\%$ predvidene normalne vrednosti. S pulzno oksimetrijo ugotovimo nasičenost s kisikom $SaO_2 < 92\%$ ali najdemo klinične znake dihalne stiske ali popuščanje desnega srca. Za opredeljevanje dihanja (respiracijsko insuficience) je značilen $PaO_2 < 8,0$ kPa z ali brez $PaCO_2 > 6,0$ kPa.

Če se koncentracija kisika v vdihanem zraku spremeni, moramo naslednjo meritev napraviti po 20–30 minutah.

Dodatni testi pljučne funkcije

Krivulje pretok-volumen, merjenje pljučnih volumnov ter difuzijska kapaciteta za CO se rutinsko ne uporabljajo, lahko pa so pomembni za razrešitev diagnostičnih nejasnosti in za oceno bolnikov pred operacijskimi posegi.

Funkcija dihalnih mišic

Pri bolnikih s hudo dispnejo ali hiperkapnijo, nesorazmerno glede na FEV_1 , in sumom na slabost dihalnih mišic zaradi shujšanosti

bolnika ali steroidne miopatije je treba meriti največji pritisk v ustih med izdihom. Po pljučni rehabilitaciji se lahko samo ta meritev popravi, medtem ko se druge meritve pljučne mehanike ne spremenijo.

Druge preiskave

Obremenilni testi

Za oceno uspešnosti rehabilitacijskih programov uporabimo obremenilne teste, kot je test 6-minutne hoje.

Ocena tlaka v pljučni arteriji

Pljučno hipertenzijo lahko pričakujemo pri bolniku v dihalni stiski s hipoksemijo ($\text{Pa-O}_2 < 8 \text{ kPa}$). V klinični praksi merjenja tlaka v pljučnem obtoku ne priporočajo.

Merjenje nočne nasičenosti s kisikom in polisomnografija

Pri bolnikih s KOPB z blagimi motnjami pretoka zraka, hipoksemijo, popuščanjem desnega srca ali simptomi obstruktivne apneje med spanjem je treba meriti nasičenost s kisikom preko noči in polisomnografijo.

Diagnoza kroničnega pljučnega srca

Poleg kliničnih znakov jo lahko potrdijo tudi rentgenska slika, elektrokardiogram, ultrazvočna in scintigrafska preiskava srca ter magnetna resonanca.

Hematokrit

Treba ga je določiti bolnikom, ki imajo hujšo obliko KOPB z verjetno hipoksemijo. O policitemiji govorimo, kadar je hematokrit $> 55\%$.

Rentgenska slika pljuč, računalniška tomografija, scintigrafija pljuč

Pregledna in stranska slika pljuč lahko potrdita težko obliko emfizema, v polovici primerov srednje težak emfizem, nista pa uporabna za dokazovanje blagih oblik. Znaki prenapitjenosti pljuč so: nizke, zravnane prepone, povečan zračni prostor za prsnico ter kapljava srce. Za emfizem so značilna bolj svetla pljuča s tankimi, dolgimi pljučnimi žilami, ki so borne v pljučnem plašču, vidne pa so tudi

lokasto napete žile, ki obkrožajo emfizemske bule. Te lahko vtiskajo prepono, da dobi obliko narobe obrnjenega dežnika. Pri kroničnem pljučnem srcu je retrosternalni prostor utenjen s povečanim desnim prekatom, centralne pljučne arterije so razširjene. Spodnja veja desne je širša od 16 mm.

Rentgenska slika pljuč je manj pomembna za potrjevanje KOPB in bolj koristna za izključevanje drugih pljučnih bolezni, kot so: pljučnica, tuberkuloza, bronhiektazije, pnevmotoraks ali pljučni rak.

Za ugotavljanje emfizema je bolj občutljiva in specifična računalniška tomografija, posebno z visoko ločljivostjo. Rutinsko se ne uporablja. Potrebna je za izključevanje ali potrjevanje bronhiektazij. Pred kirurško odstranitvijo emfizemske bule ali redukcijsko operacijo pljuč uporabljajo CT ter perfuzijsko-ventilacijsko scintigrafijo pljuč.

α_1 -antitripsin

V serumu ga je treba določiti pri bolnikih s KOPB, mlajših od 45 let z anamnezo bolezni pri sorodnikih. Kadar je α_1 -antitripsin pod 15–20% normalne serumske vrednosti, je zelo verjetno homozigotno α_1 -antitripsinsko pomanjkanje.

Antibiogram sputuma

Pri bolnikih s stabilno KOPB ni potreben. Povzročitelje vnetnega poslabšanja KOPB iščemo pri težkih oblikah bolezni, kadar posumimo na pljučnico ali na bakterijsko odpornost na antibiotike.

SPREMLJANJE IN OCENA STANJA BOLEZNI

KOPB je kljub zdravljenju običajno napredujoča bolezen. Obiski pri zdravstvenih delavcih so z napredovanjem bolezni redni in vse pogostejši.

Treba je ugotavljati izpostavljenost dejavnikom tveganja, napredovanje in poslabšanje bolezni, razvoj zapletov ter spremljanje zdravljenja.

Vsakokrat je treba vprašati bolnika, če še kadi, koliko kadi in če bi želel prenehati. Zanimamo se tudi, ali se je zrak v njegovem domačem ali službenem okolju kaj spremenil.

Stanje bolezní ocenimo z dodatnimi anamnestičnimi podatki in telesnim pregledom. Enkrat letno naredimo spirometrijo, ob poslabšanjih ali zapletih tudi večkrat. Kadar je bolezen napredovala ali sumimo na zaplete, uporabimo tudi natančnejše preiskave pljučne funkcije ter druge preiskave (glej Diagnoza).

Ugotavljamo pogostost, število in težo ter vzroke poslabšanj. Beležimo povečano in gnojno izkašljevanje ter težje dihanje. Pomemben je podatek o telefonskih klicih za pomoč, o obiskih zdravnika na domu ali o nenapovedanih obiskih v zdravstvenih ustanovah. Na poslabšanja sklepamo tudi po povečani porabi bronhodilatatorjev ali glukokortikosteroidov ter antibiotikov. Težje poslabšanje lahko ocenimo glede na morebitno zdravljenje v bolnišnici, število zdravljenj, trajanje in sprejem na intenzivni oddelki ali glede na potrebo po umetni ventilaciji.

Spremljamo tudi postopke zdravljenja, še posebej z zdravili (katera, koliko, na kakšen način), ali je jemanje redno, ali je tehnika jemanja pršila dobra, ali so s tem načinom jemanja zdravil simptomi dobro urejeni in ali so nastopili zaradi zdravil kakšni neželeni učinki.

ZMANJŠEVANJE DEJAVNIKOV TVEGANJA

Ugotavljanje ter zmanjšanje izpostavljenosti dejavnikom tveganja je pri vsaki ogroženi osebi pomembno za preprečevanje, pri vsakem bolniku z razvito KOPB pa prvi in osnovni ukrep, ki upočasni napredovanje bolezni.

Najpomembnejši dejavnik tveganja za KOPB je kajenje cigaret. Ob vsakem stiku bolnika z zdravstveno službo je treba opredeliti in zabeležiti kadilsko stanje. Bolnika seznanimo s škodljivostmi kajenja in svetujemo opustitev. Ocenimo bolnikovo pripravljenost, da bo poskusil kajenje opustiti v določenem roku. Pri tej nameri mu pomagamo tako, da pripravimo načrt opuščanja kajenja s praktičnimi nasveti za socialno podporo pri zdravljenju in zunaj zdravljenja, priporočamo zdravljenje s preparati nikotina in/ali bupriona in preskrbimo gradivo s podatki o opuščanju kajenja. Pripravimo tudi razpored stikov v času odvajanja od kajenja.

Čim bolj so naša prizadevanja za prenehanje kajenja intenzivna, tem boljši so uspehi.

Pogosto bolnik ponovno prične kaditi, ne zaradi neuspešnosti zdravstvene službe ali bolnika samega, ampak ker je kajenje kronična bolezen odvisnosti.

Tudi v Sloveniji imamo priročnike o škodljivosti kajenja, o načinih, kako preprečiti kajenje in kako s kajenjem prenehati (5, 6).

V Sloveniji je bil leta 1996 sprejet Zakon o omejevanju porabe tobaknih izdelkov, ki predpisuje dovoljeno vsebnost škodljivih sestavin, katrana v cigaretah, predpisuje obveščanje o škodljivosti kajenja, ureja oglaševanje, prodajo in porabo tobaka in tobaknih izdelkov ter prepoveduje kajenje na javnih mestih in v delovnih prostorih. Nadzor izvajajo tržna, zdravstvena inšpekcija, inšpekcija dela ter Carinska uprava Republike Slovenije. Za prekršitve zakona so zagrožene denarne kazni za pravne osebe in posameznike (7).

Manj pomembno vlogo pri nastanku in razvoju KOPB ima izpostavljenost škodljivostim v zraku na delovnem mestu, doma ter zračna onesnaženost v zunanjem okolju.

O pomenu zmanjševanja onesnaževanja zraka je treba stalno izobraževati delavce, delodajalce, zakonodajalce in zdravstvene delavce. Na delovnih mestih je treba zmanjšati ali povsem odpraviti onesnaženost zraka s plini, hlapi in prahom. Izvajati je treba kontrolo čistosti zraka na delovnih mestih. Potreben je stalen nadzor in zgodnje odkrivanje bolnikov.

V zaprtih, slabo zračenih bivalnih prostorih, kjer se uporabljajo trda goriva, je potrebna primerno zračenje ali ureditev drugačnega načina kurjenja.

Treba je zakonsko predpisati še dovoljeno onesnaženost zraka v okolju in seznanjati javnost z zračno onesnaženostjo zunanjega zraka. Bolnikom s KOPB je, glede na resnost bolezni, treba odsvetovati težje telesne napore na prostem ali jim svetovati, da ostanejo doma, kadar je zunanji zrak močno onesnažen.

ZDRAVLJENJE

Osnovni namen ukrepov je preprečiti nastanek bolezni pri ogroženi populaciji, pri bolnikih s KOPB pa upočasniti napredovanje bolezni, lajšati simptome, izboljšati prenašanje naprov, izboljšati splošno zdravstveno stanje, preprečiti in zdraviti zaplete ter poslabšanja in zmanjšati umrljivost.

Zdravljenje stabilne bolezni

KOPB je bolezen, ki postopno napreduje. Zato je treba zdravljenje prilagoditi stopnji bolezni pri posameznem bolniku in odgovoru na zdravljenje (8).

Za oceno teže bolezni (glej Diagnoza) so pomembni: simptomi kašlja, izkašljevanja, dispneje, stopnja zmanjšanja pretoka zraka, število in teža poslabšanj, prisotnost zapletov, dihalne stiske, spremljajoče bolezni, splošno zdravstveno stanje ter število zdravil, ki jih bolnik potrebuje.

Izobraževanje bolnika

Seznanjanje bolnika o bolezni ne izboljša sposobnosti za telesne napore in tudi ne pljučne funkcije, pač pa poveča sposobnost obvladovanja bolezni in izboljša kakovost življenja. Prilagojeno mora biti socialnemu okolju ter intelektualnim sposobnostim bolnika in zdravstvenih delavcev. Biti mora enostavno in praktično.

Predvsem mora bolnik biti seznanjen z naravo bolezni: kaj jo povzroča, kako napreduje, kako jo je mogoče preprečevati ali upočasniti poslabšanje pljučne funkcije, kakšni so možni zapleti, kakšna je vloga zdravstvenih delavcev in bolnika samega ter možnosti samozdravljenja, zdravljenja na domu in v bolnišnici.

Izobraževanje je vsaj delno uspešno glede prenehanja kajenja, izboljša tudi bolnikov odgovor na poslabšanja bolezni, bolniku pomaga zmanjševati dispnoične težave ter omogoča pravilno jemati zdravila (pršila, uporaba podaljškov, buč, vlažilnikov), seznani ga s kisikovim zdravljenjem in rehabilitacijskimi programi. Izobraževanje pomaga bolniku pri odločitvah glede intenzivnega zdravljenja in mehanične ventilacije ob koncu življenja.

Izobraževanje je treba izvajati ob vsakem stiku z zdravstveno službo ter v programih rehabilitacije. Najenostavnejše je razdeljevanje tiskanih informacij, boljše so šole o KOPB ter usmerjene delavnice, kot je na primer delavnica o zdravljenju s kisikom na domu.

Pričakujemo lahko, da bo izobraževanje zmanjšalo stroške zdravljenja, ker bodo bolniki manjkrat potrebovali pomoč zdravstvene službe.

Zdravila

Zdravila uporabljamo za zmanjšanje simptomov, števila in teže poslabšanja bolezni, za izboljšanje zdravstvenega stanja in za lažje prenašanje naporov. Z zdravili ne izboljšamo prognoze in ne preprečimo upada pljučne funkcije. Zdravila dajemo stalno v kombinaciji in odmerku, ki je prilagojen stopnji resnosti bolezni in terapevtskemu odgovoru.

Bronhodilatatorji

Povečajo FEV₁, običajno tako, da spremenijo tonus gladkih mišic dihalnih poti, izboljšajo izpraznjevanje pljuč, zmanjšajo dinamično prenapihnenost ter izboljšajo sposobnost za telesne napore.

Bronhodilatatorji so osnova simptomatskega zdravljenja KOPB. Boljša je uporaba pršil. Oralno zdravljenje deluje počasneje in povzroča več stranskih učinkov. Nujno je bolnika poučiti o pravilni tehniki uporabe pršila, nastavka ali buče. Inhalatorji s suhim prahom so na splošno verjetno primernejši. Neugodno je dejstvo, da se pri KOPB s stalnim, manjšim pretokom zraka, prašni delci ustavi-jo že v osrednjih dihalnih poteh. Bolj primerna so pršila z dolgodelujočimi bronhodilatatorji. Vlažilniki se redkeje uporabljajo, ker so dragi, težje dostopni in jih je težje vzdrževati.

Uporabljamo β_2 -agoniste, antiholinergike ter teofiline v odmerku in kombinaciji, ki najbolj pomaga bolniku in povzroča najmanj neželenih učinkov. Bolniki ne smejo dobivati β -blokatorjev v kakršni koli obliki.

Za zmanjševanje simptomov dajemo bronhodilatatorje po potrebi, za preprečevanje pa stalno. Kombinacija bronhodilatatorjev lahko bolj izboljša učinkovitost zdravljenja in zmanjša tveganje za neželene učinke v primerjavi z rastočimi odmerki enega samega zdravila. Kombinacija kratko delujočega β_2 -agonista z antiholinergikom izboljša FEV₁ bolj kot posamezno zdravilo. Kombinacija je učinkovita tudi po 90 dneh. Če tej kombinaciji dodamo še teofilin, lahko dosežemo še dodatno izboljšanje pljučne funkcije in zdravstvenega stanja. Tak način zdravljenja pa je dražji.

Večji odmerek bronhodilatatorja le malo zveča FEV₁, zveča pa toksičnost. V akutnih poslabšanjih izboljša simptome bolezni. Kljub temu da se FEV₁ znatno ne spremeni, se sposobnost prenašanja naporov poveča.

Tabela 5. Običajno uporabljeni bronhodilatatorji (prirejeno po 8).

Zdravilo	Pršilo/prah (µg)	Nebulizator (mg)	Peroralno (mg)	Delovanje (ure)	Ime
β₂-agonist					
Fenoterol	100–200	0,5–2,0		4–6	Berotec
Salbutamol	100–200	2,5–5,0	4	4–6	Salmo, Ventolin
Terbutalin	250–500	5–10	5	4–6	Bricanyl
Formoterol	4,5–9,0			12	Oxis Turbuhaler
Salmeterol	50–100			12	Serevent
Antiholinergik					
Ipratropij	40–80			6–8	Atravent
Tiotropij	18			24 ur	Spiriva
Metilksantin					
Aminofilin	–	–	200–350	do 24	Aminophyllinum
Teofilin	–	–	125–500	do 24	Teolin, Teotard

Pršila kratkodelujočih β₂-agonistov prično delovati hitro. Učinek traja 4–6 ur, pri dolgodelujočih pa 12 ur. Kratkodelujoče dajemo zato 4-krat dnevno, dolgodelujoče pa 2-krat dnevno. Antiholinergik ipratropij deluje 6–8 ur, dajemo ga 3–4-krat dnevno, tiotropij deluje 24 ur in ga dajemo 1-krat dnevno. Kratkodelujoči β₂-agonisti so nekoliko cenejši.

Dolgodelujoči β₂-agonist salmeterol, pa tudi antiholinergik ipratropij ali tiotropij, znatno izboljšajo zdravstveno stanje.

β₂-agonisti stimulirajo β₂-adrenergične receptorje, zvišujejo ciklični AMP (adenozin monofosfat) in tako zmanjšajo tonus gladkih mišičnih bronhijev.

Neželeni učinki β₂-agonista so: tahikardija, motnje ritma, tremor, hipokaliemija ter blag padec PaO₂. Ne povzročajo pa pospešenege upada pljučne funkcije in večje smrtnosti.

Antiholinergiki zavirajo antiholinergični učinek na M3-receptorjih, delno tudi M2-receptorjih in preganglijskih sinapsah. Tiotropij je novo zdravilo, deluje dlje kot ipratropij in ga dajemo 1-krat dnevno. Antiholinergiki so varna zdravila, neželeni učinki so redki: simptomi s strani prostate, akutni glavkom in kovinski okus v ustih.

Metilksantini neselektivno zavirajo fosfodiesterazo. Poleg bronhodilatacije so opisovali tudi druge učinke kot izboljšanje funkcije dihalnih mišic. Trajanje delovanja ni točno znano. Uporabljamo predvsem pripravke s počasnim sproščanjem. Terapevtsko okno je majhno: 55–110 µmol/L. Med zdravljenjem moramo meriti serumsko koncentracijo.

Teofilin se razgrajuje s pomočjo citokroma P450. Povečano razgradnjo povzročajo cigaretni dim, alkohol ter nekatera zdravila, kot so rifampicin ter zdravila proti krčem. Zmajšano razgradnjo opažajo pri starejših, pri popuščanju srca, jetrni cirozi, hipoksemiji PaO₂ < 6,0 kPa, respiracijski acidozi, virusnih vnetjih, jemanju eritromicina ter kinolonskih antibiotikov.

Neželeni učinki so pogosti, vezani na odmere: motnje ritma srca, glavoboli, nespečnost, navzea ali žgerjavica.

Glukokortikosteroidi. Kratkotrajno dvotedensko dajanje glukokortikosteroidov peroralno (kar so mnogi avtorji priporočali kot poskus ugotavljanja dolgotrajne učinkovitosti) je le slab napovedovalec za dolgotrajen uspeh zdravljenja z glukokortikosteroidi v obliki pršila. Zaradi neželenih učinkov glukokortikosteroidov ne bi smeli dajati dlje časa.

Pri bolnikih s simptomatskim izboljšanjem in pozitivnim glukokortikosteroidnim testom (glej Diagnoza) ali FEV₁ < 50 % in pogostimi poslabšanji (3 v zadnjih treh letih) dajemo tudi glukokortikosteroide v pršilu.

Neželeni učinki so redki, možno je pokaenje malih žil pod kožo, opisano je bilo tudi zmanjšanje kostne gostote.

Bolnike zdravimo glede na stopnjo bolezni (9). Prvi ukrep je prenehanje kajenja, izogibanje drugim rizičnim dejavnikom ter cepljenje proti gripi.

Pri blagih oblikah dajemo β₂-agoniste po potrebi. Antiholinergiki so prav tako, če ne še bolj učinkoviti.

Tabela 6. Običajno uporabljeni glukokortikosteroidi (prirejeno po 8).

Zdravilo	Pršilo/prah (µg)	Nebulizator (mg)	Tablete/injekcija (mg)	Ime
Glukokortikosteroid				
Beklometazon	100, 250, 400	0,2–0,4		Beclforte, Becotide
Budesonid	100, 200, 400	0,2, 0,25, 0,5		Pulmicort turbuhaler, Pulmovent, Tafen
Flutikazon	50–500	0,2, 2		Flixotide, Flexotide diskus Flixotide nebule
Triamcinolon		4, 40		Kenalog
Glukokortikosteroid/β_2-agonist				
Formoterol/ Budesonid	4, 5/80, 160 9/320			Symbicort turbuhaler
Salmeterol/ Flutikazon	50/100, 250, 500 25/50, 125, 250			Seretide diskus, Seretide
Sistemiški glukokortikosteroid				
Metil-prednisonol			4, 8, 16, 32, 40, 100, 1000	Medrol, Urbason, Solu-medrol

Tudi pri zmerno izraženi KOPB pričnemo zdravljenje po potrebi s kratko delujočimi β_2 -agonisti. Če simptomov ne obvladamo, uporabimo dolgo delujoče β_2 -agoniste, lahko dodajamo po potrebi tudi kratko delujoče.

Bolnikom s težko KOPB dodajamo teofilinske pripravke s počasnim sproščanjem. Pri bolnikih s pogostimi poslabšanji dajemo tudi glukokortikosteroide v pršilu. Potrebno je redno zdravljenje in rehabilitacija, tako kot pri zmerni stopnji bolezni. Poleg tega je potrebno zdraviti zaplete.

Pri zelo težki KOPB je v respiracijski insuficienci treba poleg vseh, do sedaj omenjenih načinov zdravljenja, dodatno uvesti tudi trajno zdravljenje s kisikom. Presoditi je potrebno umestnost uporabe kirurških načinov zdravljenja.

Druga zdravila

Priporočljivo je cepljenje proti gripi jeseni in pozimi, ker zmanjša huda poslabšanja in smrtnost za 50 %. Ni pa dokazov, da bi pomagalo tudi pnevmokokno cepivo.

Nadomeščanje α_1 -antitripsina mladim bolnikom s prirojenim pomanjkanjem in pljučnim emfizemom pri nas ni na voljo. Je namreč zelo drago.

Antibiotiki kot preventiva pred poslabšanji niso učinkoviti in jih lahko uporabljamo samo pri vnetnih poslabšanjih KOPB in drugih bakterijskih vnetjih.

Mukolitiki (ambroksol, karbocistein, jodirani glicerol) so v nekaterih raziskavah sicer pokazali zmanjšanje števila poslabšanj, v drugih so bili neučinkoviti. Za zdravljenje KOPB jih ne priporočajo.

Antioksidanti, predvsem N-acetyl cystein, so zmanjšali število poslabšanj. Zaenkrat njihova vloga v zdravljenju KOPB še ni natančno opredeljena.

Imunoregulatorji so samo v nekaterih raziskavah vplivali na zmanjšanje teže poslabšanj in jih ne priporočajo.

Antitusikov pri bolnikih s KOPB ne smemo uporabljati.

Vazodilatatorji naj bi zmanjševali pljučno hipertenzijo. Preizkušali so številna zdravila (na primer dušikov oksid), vendar so bila vsa neučinkovita.

Spodbujevalci dihanja. Almitrin bismesilat ne izboljša kvalitete življenja, ima pa tudi številne neželene učinke, prevsem nevropatijo in ga zato ne priporočajo.

Narkotiki (morfin, codein, narkotični analgetiki) so kontraindicirani, ker zavirajo dihanje in povzročijo hiperkapnijo.

Pljučna rehabilitacija

V srednji in težki obliki KOPB dispneja povzroči, da se bolnik malo giblje, postane socialno osamljen, kar vodi v depresijo, izgubi tudi telesno kondicijo, kar še poslabša dispnejo.

Rehabilitacija izboljša sposobnost za telesne napore, kakovost življenja, zmanjša dispnejo, utrujenost, potrebo po bolniškem zdravljenju, zmanjša depresijo in izboljša delovanje rok in podaljša preživetje. Ugoden učinek traja še po končanem rehabilitacijskem programu.

Sodelujejo različni zdravstveni delavci. Vključeni so bolniki v bolnišnici, ambulantni in doma. Rehabilitacija je sestavni del zdravljenja bolnikov z zmerno in težko KOPB. Bolniki, ki so nepokretni in imajo najtežjo dispnejo, niso primerni za vključevanje v rehabilitacijske programe. Vključimo bolnike, ki so zainteresirani za rehabilitacijo. Bolje je, da so nekadilci. Nekateri kliniki pogosto vključujejo rehabilitacijo z opustitvijo kajenja.

Sestavni deli rehabilitacije so: telesne vaje, svetovanje glede prehrane in izobraževanje.

Telesne vaje

Na tekočem traku ali kolesu omogočajo merjenje največje porabe kisika, pulza in dela. Bolj enostaven je 6-minutni test hoje ali število prehojenih poti tja in nazaj po hodniku. Intenziteto vaj omejuje 50 % največje porabe kisika do največje obremenitve, ki jo bolnik še zmore. Udeleženci naj bi dosegli vnaprej določeno frekvenco pulza. Posebno pri testih hoje naj bi bolniki hodili, dokler jim simptomi to dovolijo. Vaje ponavljamo dnevno ali tedensko po 10 do 45 minut.

Kadar nimamo nadzorovanega rehabilitacijskega programa, bolnikom lahko svetujemo 20-minutni sprehod dnevno.

Vaje za obremenjevanje zgornjih udov z ergometrom ali utežmi izboljšajo njihovo moč, na kakovost življenja in sposobnost za prenašanje naporov pa ne vplivajo.

Svetovanje glede prehrane

Bolniki s KOPB so v 25 % premalo prehranjeni, nekateri so prekomerno prehranjeni. Oboje ima vpliv na simptome, splošno slabo počutje in prognozo. Pri 25 % bolnikov z zmerno do težko KOPB je zmanjšan indeks telesne mase in proste mase maščobe. Zmanjšan indeks telesne mase je neodvisen dejavnik tveganja za povečano smrtnost.

Odpraviti je treba vzroke za manjši vnos kalorij. Pri hudi dispneji je potrebno več manjših obrokov, pri slabem zobovju popravilo

zobovja, prav tako moramo zdraviti spremljajoče bolezni, kot so pljučna sepsa ali rak.

Z ureditvijo prehranjenosti dosežemo boljšo moč dihalnih mišic. Najbolje je bolj kalorični prehrani priključiti tudi telesne vaje.

Sestavni del večine rehabilitacijskih programov je tudi izobraževanje (glej Izobraževanje).

Za vključitev bolnika v program rehabilitacije je potrebna natančna anamneza, klinični pregled in spirometrija. Začetno stanje in uspehe rehabilitacije ocenjujemo z oceno telesne sposobnosti, splošnega zdravstvenega stanja, stopnje dispneje in ocene moči dihalnih mišic ter mišic spodnjih okončin.

Za oceno zdravstvenega stanja lahko uporabljamo vprašalnike za bolnike s pljučnimi boleznimi, kot sta Vprašalnik za kronično pljučno bolezen in vprašalnik Sv. Georga za pljučne bolezni ali splošne vprašalnike, kot je Kratki obrazec za raziskave izidov zdravljenja, ki omogoča primerjave med različnimi boleznimi.

Ugotavljali so, da so bolniki poleg osebnosti koristi iz rehabilitacijskih programov manj uporabljali zdravstveno službo. Bolniki s težko KOPB so bivali v bolnišnici krajši čas in so manj obiskovali domačega zdravnika, kar je zmanjšalo stroške zdravljenja.

Zdravljenje s kisikom

Težkim bolnikom s KOPB z odpovedovanjem dihanja (respiracijsko insuficienco) dajemo kisik stalno, med obremenitvijo ali ob akutni dispneji. Cilj je zvišati PaO_2 nad 8,0 kPa in/ali SaO_2 nad 90 %, da zagotovimo notranjim organom dovolj kisika.

Trajno zdravljenje s kisikom na domu (TZKD) več kot 15 ur dnevno dokazano podaljšuje življenje. Pritisk v pljučni arteriji lahko zmanjša, zniža hematokrit, izboljša mehansko dihanje ter poveča sposobnost za telesne vaje in duševno stanje. Spremembe kakovosti življenja in čustvenega razpoloženja pa so manj jasne (10).

TZKD je indicirano pri bolnikih, ki imajo v stabilnem stanju bolezni $\text{PaO}_2 < 7,3$ kPa ali $\text{SaO}_2 < 88$ % s hiperkapnijo ali brez nje ali pri PaO_2 med 7,3 in 8,0 kPa s pljučnim srcem, edemi zaradi popuščanja srca ali policitemije s hematokritom > 55 %.

Komisija za TZKD pri Zavodu za zdravstveno zavarovanje Republike Slovenije predpiše vir (koncentrator), način (nosni kateter), trajanje (> 15 ur/dan) in pretok kisika (L/min) v mirovanju, med obremenitvijo in ponoči.

Med obremenitvijo dajejo kisik običajno pri bolnikih, ki izpolnjujejo pogoje za TZKD ali imajo med obremenitvijo hudo znižano zasičenost s kisikom. Tak način zdravljenja poveča sposobnost za hojo in prenašanje naporov.

Zdravljenje s kisikom zmanjša porabo kisika pri dihanju in minutno ventilacijo. Kratkotrajno dajanje kisika iz kisikove bombice, ki jo ima bolnik doma, ob telesnih naporih zmanjša dispnejo. Ni povsem jasno, ali je učinek fiziološki ali psihološki.

TZKD je drag način zdravljenja. Cenejša kot kisikove bombe ali tekoči kisik je uporaba koncentratorjev za kisik.

Med poletom z letalom morajo bolniki s TZKD zvečati pretok kisika za 1–2 L/min. PaO_2 mora biti $> 6,7$ kPa, kar lahko dosežemo s pretokom 3 L/min po nosnem katetru ali z 31 % Venturijevo masko. Bolniki s $\text{PaO}_2 > 9,3$ kPa lahko varno potujejo z letalom, paziti pa je treba na spremljajoče bolezni, kot sta anemija ali popuščanje srca.

Umetna (mehanična) ventilacija

Se uporablja za akutna poslabšanja z respiracijsko insuficienco in ne za stabilno KOPB. Korist naj bi imeli nekateri bolniki s hiperkapnijo.

Neinvazivna mehanična ventilacija se je pričela uporabljati pri KOPB zaradi uspehov pri respiracijski insuficienci, ki je bila posledica bolezni prsnega koša in/ali živčno-mišičnih bolezni.

Ventilatorji z negativnim tlakom so za bolnike s KOPB le zgodovinskega pomena.

Neinvazivna ventilacija z intermitentnim pozitivnim tlakom (nadzorovana z volumnom, tlakom, stalnim pozitivnim tlakom ali pozitivnim tlakom dveh nivojev) je danes običajen način zdravljenja kronične respiracijske insuficience različnih vzrokov in tudi KOPB. Bolniki jo prenašajo slabo. Bolnikom na TZKD zviša PaO_2 preko dneva, zniža PaCO_2 ponoči, izboljša spanec in kvaliteto življenja, ne vpliva pa na preživetje.

Neinvazivne ventilacije z intermitentnim pozitivnim pritiskom ne uporabljamo za rutinsko

zdravljenje respiracijske insuficience pri KOPB. Lahko jo uporabimo skupaj s TZKD pri bolnikih s hujšo hiperkapnijo podnevi.

Za uporabo invazivne mehanične ventilacije pri bolnikih v končnem obdobju KOPB ni jasno izdelanih napotkov.

Kirurško zdravljenje

Najstarejša metoda je odstranjevanje emfizemskih bul. S kirurško torakoskopijo (VATS = Video Assisted Thoracic Surgery) ali torakotomijo odstranijo bulo, ki stiska preostala pljuča. Bule je treba odstraniti, kadar so prisotne hemoptize, vnetje ali bolečine. Poseg zmanjša dispnejo in izboljša pljučno funkcijo. Potrebna je natančna ocena pljuč s CT in natančna preiskava pljučne funkcije s plinsko analizo arterijske krvi. Najverjetneje bo poseg uspešen, kadar je difuzija znižana, ni znatne hipoksemije, perfuzija v prizadetem delu pljuč je znižana, v preostalih pljučih pa je še dobra. Nekateri avtorji menijo, da so za operacijo primerni bolniki, pri katerih bula zavzema 50 % ene polovice prsnega koša in odtrava preostala pljuča.

Zmanjševanje volumna pljuč z delno odstranitvijo

Z VATS-om ali torakotomijo ali sternotomijo je poseg, pri katerem, običajno v obeh zgornjih režnjih, odstranijo z emfizemom najbolj prizadete dele pljuč. Zmanjša se prenapetost, izboljša mehanika dihanja ter elastičnost pljuč, kar vse izboljša pretok zraka. Pri nekaterih bolnikih se izboljša prenašanje telesnih naporov in kakovost življenja.

Ponavadi izbirajo bolnike s $\text{FEV}_1 < 35$ % predvidene vrednosti, $\text{PaCO}_2 < 6,0$ kPa in emfizemom (dokazanim s CT) v zgornjih režnjih.

Poseg je drag, posebno zaradi zapletov. Kljub temu da imajo nekateri avtorji že velike izkušnje, je zaenkrat kirurško zmanjševanje prostornine pljuč z operacijsko odstranitvijo še vedno poskusno simptomatsko zdravljenje.

Presaditev pljuč

Izbrani bolniki z najtežjimi oblikami KOPB s $\text{FEV}_1 < 35$ % predvidene vrednosti, PaO_2 med 7,3 in 8,0 kPa, $\text{PaCO}_2 > 6,7$ kPa in pljučno hipertenzijo imajo po presaditvi pljuč izboljšano kakovost življenja in boljšo funkcionalno kapaciteto. Preživetje po dveh letih pa ni nič večje.

Presaditve pljuč omejujejo visoki stroški, pomanjkanje donorjev, imunosupresivno zdravljenje in zapleti, kot so zavrnitvene reakcije, bronhilitis obliterans, oportunistična vnetja ter limfoproliferativne bolezni.

Obravnavna poslabšani

KOPB pogosto spremljajo akutna poslabšanja kašlja, izkašljevanja in dispneje. Pri težki stopnji KOPB poslabšanja spremlja akutna respiracijska insuficienca, ki predstavlja velik problem za zdravstveno službo zaradi potrebe po intenzivnem zdravljenju in slabe prognoze (10 % bolnišnična smrtnost) (11).

Najpogostejša vzroka poslabšanja sta vnetje dihal in onesnažen zrak. Pri 1/3 težkih poslabšanj vzroka ne moremo ugotoviti. Vedno pa moramo pomisliti na neustrezno jemanje predpisanih zdravil, jemanje pomirjeval, narkotikov ali betablokatorjev, pa tudi na druge bolezni kot so: pljučnica, pnevmotoraks, pljučna tromembolija, plevralni izliv, popuščanje srca, motnje srčnega ritma ali poškodbe prsnega koša.

Diagnoza poslabšanja

Anamnestično ugotavljamo poslabšanje dispneje, piskanje in tiščanje v prsih ter pogostejši kašelj z izkašljevanjem večjih količin bolj gnojnega in/ali židkega sputuma. Bolnik ima splošno slabo počutje, utrujenost, motnje spanja, depresijo ali celo zmedenost. Zmanjša se lahko telesna zmogljivost ali se pojavi vročina. Za oceno teže poslabšanja nas zanimajo podatki o številu in pogostosti poslabšanj v preteklosti, načini zdravljenja doma in pogostost in načini obravnave v bolnišnici. Pomembni so anamnestični podatki o teži novonastalih simptomov.

Telesni pregled. Za težje poslabšanje govorijo tudi uporaba pomožnih dihalnih mišic, paradokso gibanje prsne stene, poslabšanje cianoze, znaki popuščanja srca, periferni edemi, hemodinamska nestabilnost ter zaspanost, zmedenost ali celo koma.

Preiskavo pljučne funkcije pri hudo bolnemu le težko pravilno izvedemo. $FEV_1 < 1,0L$ ponavadi pomeni težko poslabšanje. Pomembna je stopnja poslabšanja glede na FEV_1 v stabilnem obdobju bolezni.

Pri težjih poslabšanjih je nujna plinska analiza arterijske krvi. Za respiracijsko

insuficienco je značilen $PaO_2 < 8,0 kPa$ in/ali $SaO_2 < 90\%$. Življenjsko ogrožen bolnik, ki ga je treba obravnavati v intenzivnem oddelku, ima $PaO_2 < 6,7 kPa$, $PaCO_2 > 9,3 kPa$ ter $pH < 7,30$.

Za ugotavljanje drugih bolezni pljuč in srca je potrebno narediti pregledno in stransko rentgensko sliko prsnih organov ter EKG. Za potrditev pljučne tromembolije je najboljši spiralni CT prsnega koša in angiografija pljučne arterije ter za izključitev normalen D-dimer. Pri KOPB je ventilacijsko-perfuzijska scintigrafija neuporabna. Znižan krvni tlak ter trdovratna hipoksemija $< 8,0 kPa$ tudi po dodajanju kisika sta zelo sumljiva za pljučno tromembolijo. Kadar je sum močan, je potrebno antikoagulantno zdravljenje.

Zvišan hematokrit $> 55\%$ potrdi policitemijo.

Kadar se izkašljevanje obilnega gnojnega sputuma kljub izkustveno izbranemu antibiotiku ne zmanjša, ali če ima bolnik pljučnico, je potreben antibiogram.

Biokemični testi lahko potrdijo vzrok poslabšanja: motnjo elektrolitov (največkrat hipokaliemijo ali hiponatremijo), diabetično ketoacidozo ali hipoproteinemijo.

Zdravljenje na domu

Bolniku s poslabšanjem KOPB zvišamo odmerke in pogostost bronhodilatatorjev, ki jih je jemal v stabilnem obdobju. Dodamo tudi antiholinergik, če ga ni dobival že prej. Zdravila lahko dajemo s pomočjo vlažilnikov po potrebi.

Potrebne so redne kontrole. Če se simptomi in znaki po nekaj urah popravijo, nadaljujemo z zdravljenjem ob postopnem zmanjševanju odmerkov zdravil in načrtujemo shemo stalnega zdravljenja stabilnega obdobja bolezni.

Kadar se stanje ne popravlja, dodamo peroralno metilprednisolon 32 mg za 10 dni. Pri bolnikih, ki nimajo acidoze lahko uporabimo glukokortikosteroid z vlažilnikom. Glukokortikosteroid skrajša poslabšanje in pospeši izboljšanje pljučne funkcije. Potreben je predvsem pri bolnikih s $FEV_1 < 50\%$ predvidene vrednosti.

Bolnikom s poslabšanjem KOPB, ki obilno, gnojno pljujejo, dajemo antibiotike, ki so učinkoviti proti običajnim bakterijskim povzročiteljem poslabšanja KOPB: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ter

Moraxella catarrhalis. Običajno uporabimo širokospektralni penicilin s klavulansko kislino, redkeje cefalosporin nižje generacije, tetraklin, makrolidni ali celo kinolonski antibiotik.

Zdravljenje v bolnišnici

Bolniki s težko KOPB pogosto potrebujejo bolniško zdravljenje. Indikacije za sprejem v bolnišnico so:

- neuspešnost zdravljenja in nege doma,
- hudo poslabšanje simptomov, predvsem pojav dispneje v mirovanju,
- saturacija kisika < 90 %,
- pojav cianoze, znakov popuščanja desnega srca,
- težje spremljajoče bolezni,
- motnje srčnega ritma,
- višja starost,
- nejasna diagnoza.

Bolniki s poslabšanjem KOPB v respiracijski acidozi s hudimi spremljajočimi boleznimi, ki potrebujejo mehanično ventilacijo, so življenjsko ogroženi. Treba jih je oskrbeti v intenzivni enoti bolnišnice.

Indikacije za sprejem na intenzivni oddelk so:

- težka dispneja, ki se ne popravlja na začetno zdravljenje,
- zmedenost, zaspanost ali koma,
- stalna hipoksemija $\text{PaO}_2 < 6,7 \text{ kPa}$ in/ali hiperkapnija $\text{PaCO}_2 > 9,3 \text{ kPa}$ in/ali respiracijska acidoza $\text{pH} < 7,30$, ki se ne popravi po dodajanju kisika in neinvazivni intermitentni ventilaciji s pozitivnim pritiskom.

Dodajanje kisika je temelj bolnišničnega zdravljenja. Doseči hočemo primerno oksigenacijo: $\text{PaO}_2 > 8,0 \text{ kPa}$ ali $\text{SaO}_2 > 90 \%$. Pri hiperkapničnem bolniku je bolje uporabiti Venturijevo masko z znano koncentracijo kisika in ne nosnega katetra. Po 30 minutah plinsko analizo arterijske krvi ponovimo, da ugotovljamo stopnjo zastajanja CO_2 in poslabšanje ali pojav respiracijske acidoze.

Dajemo kratkodelujoče β_2 -agoniste v večjem odmerku. Uporabimo nastavke, buče in vlažilnike. Dodamo antiholinergik in aminofilin per os ali v veno. Metilksantini izboljšajo funkcijo dihalnih mišic ter v manjši meri tudi pljučne volumne. Zaradi neželenih učinkov merimo serumsko koncentracijo.

Dajemo tudi glukokortikosteroide: metilprednizolon 32 mg v tabletah ali intravenozno. Zaradi neželenih učinkov omejimo dajanje na 10–14 dni.

Bolnikom z gnojno okužbo dihal dajemo per os ali intravenozno antibiotike, ki so učinkoviti proti običajno prisotnim bakterijam pri KOPB (glej Zdravljenje na domu). Pri izbiri antibiotika upoštevamo podatke o poprej izoliranih bakterijah (*Pseudomonas aeruginosa*, G-negativne bakterije) ter antibiogram.

Treba je nadomeščati tekočino, elektrolite ter uporabljati enteralno ali parenteralno prehrano, kadar je bolnik preveč dispnoičen, da bi jedel sam.

Nepokretnim, izsušenim bolnikom s policitemijo dajemo nizkomolekularni heparin podkožno.

Vibracijska masaža prsnega koša, forsirano pokašljevanje ter položajna drenaža pomagajo bolnikom, ki pljujejo > 25 ml sputuma dnevno ali imajo atelektazo režnja.

Potreben je natančen nadzor bolnika in zdravljenje spremljajočih bolezni (predvsem popuščanje srca, motnje srčnega ritma).

Umetna ventilacija pride v poštev, kadar z vsemi temi ukrepi ne dosežemo izboljšanja. Upoštevati je treba omejitve zaradi slabše dostopnosti do ventilatorjev.

Neinvazivna ventilacija z intermitentnim pozitivnim pritiskom z uporabo maske zmanjša dispnejo, zniža PaCO_2 , zviša pH ter zmanjša umrljivost in skrajša bivanje v bolnišnici.

Indikacije so:

- zmerna do huda dispneja z uporabo pomožnih dihalnih mišic ter paradoksnim gibanjem trebuha,
- zmerna do huda respiracijska acidoza s pH 7,30–7,35 in hiperkapnijo $\text{PaCO}_2 < 8,0 \text{ kPa}$,
- dihalna frekvenca > 25/min.

Kontraindikacije so:

- apnea,
- hipotenzija, motnje ritma, miokardni infarkt,
- zaspanost, zmedenost, koma, nesodelovanje bolnika,
- nevarnost aspiracije, obilen, židek sputum,
- hujša debelost,
- poškodbe (tudi operacije), opekline, anomalije obraza, zgornjih dihal in prebavil.

Invazivna umetna ventilacija z uporabo trahealnega tubusa ali s pomočjo traheostome se uporabi, kadar pričakujemo, da bomo lahko odpravili vzrok poslabšanja KOPB. Upoštevanje je treba tudi voljo bolnika.

Indikacije so:

- huda dispneja z uporabo pomožnih dihalnih mišic ter paradoksnim gibanjem trebušne stene,
- zmedenost, zaspanost
- dihalna frekvenca $> 35/\text{min}$,
- huda hipoksemija $\text{PaO}_2 < 5,3 \text{ kPa}$,
- akutna respiracijska insuficienca s $\text{pH} < 7,25$ in $\text{PaCO}_2 > 8,0 \text{ kPa}$,
- spremljajoči zapleti: metabolične motnje, sepsa, pljučnica, pljučna embolija, barotravma, velik plevralni izliv,
- vse kontraindikacije za neinvazivno umetno ventilacijo.

Zapleti invazivne umetne ventilacije so: bolnišnična pljučnica, barotravma in težko odvajanje od ventilatorja. Pri odvajanju lahko pomaga neinvazivna ventilacija z intermitentnim pozitivnim pritiskom. Smrtnost je podobna kot pri bolnikih, ventiliranih zara-

di drugih bolezni. V bolnišnici umre 17–30 % ventiliranih bolnikov s KOPB. Po odpustu imajo najboljšo prognozo bolniki, pri katerih je bil odstranjen sprožilni dejavnik poslabšanja (ponavadi okužba dihal), ki so še gibljivi in ne potrebujejo TZKD.

Odpust in kontrole bolnika

Ni poznano najprimernejše trajanje bolnišnične obravnave. Bolnika lahko odpustimo, če:

- rabi β_2 -agoniste na manj kot 4 ure,
- lahko hodi po sobi,
- kljub dispneji lahko je in spi,
- je klinično in po plinski analizi stabilen vsaj 12–24 ur,
- je zagotovljeno zdravljenje (zdravila, kisik), nega, prehrana in nadzor.

Pregled je potreben po 4–6 tednih, poleg kliničnega pregleda tudi spirometrija. Pri bolnikih, ki so potrebovali kisik, je treba v stabilnem obdobju ugotoviti, ali je treba uvesti TZKD.

Nadaljnja obravnava je taka kot pri bolniku v stabilnem obdobju bolezni (glej Spremljanje in ocena stanja bolezni).

PRIPOROČENA LITERATURA

1. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995; 8: 1398–420.
2. American Thoracic Society: Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S77–S120.
3. Thoracic Society of Australia and New Zealand. Guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Modern Med Austral* 1995; 132–46.
4. Obravnava bolnika s KOPB (predlogi za nacionalna priporočila). *Zbornik predavanj*. Šorli J, Šuškovič S, Debeljak A eds., Pnevmoška sekcija Slovenskega zdravniškega društva. Portorož 1997; 1–112.
5. Latković B. *Kako pomagati kadilcem, da prenehajo kaditi*. Priročnik metodskih napotkov za ambulantno delo. Društvo pljučnih bolnikov Slovenije. Ljubljana 2000; 1–80.
6. Učne delavnice. Program odvajanja od kajenja. Da, opuščam kajenje. Priročnik za vodje. CINDI Slovenija, Zdravstveni dom Ljubljana. Ljubljana 2000; 1–96.
7. Zakon o omejevanju uporabe tobačnih izdelkov (ZOUTI). *Uradni list Republike Slovenije* 1996; 57: 3771–3.
8. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *NHLBI/WHO workshop report. No 2701, 2001*: 1–100 (updated July 2003).
9. Pocket guide to COPD management and prevention. Summary of patient care information for primary health care professionals. (updated July 2003).
10. Executive summary, NHLBI/WHO workshop report: Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. (updated July 2003).
11. Šuškovič S, Košnik M, Fležar M, Šifer F, Eržen D, Kern I, et al. Strokovna izhodišča za smernice za obravnavo bolnika s KOPB. *Zdrav Vestn* 2002; 71: 697–702.

Zvonka Zupanič Slavec¹

Prispevek nobelovcev k razvoju medicine v prvi polovici 20. stoletja

The Contribution of Nobel Prizewinners to the Development of Medicine in the First Half of the 20th Century

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: Nobelove nagrade, zgodovina medicine 20. stoletja

Članek obravnava pomen različnih naravoslovnih odkritij za razvoj medicine v prvi polovici 20. stoletja. Izbrana so odkritja z različnih področij naravoslovja, za katera so avtorji prejeli Nobelovo nagrado. Skoraj dvajset portretiranih nobelovcev je predstavljenih prek svojega osrednjega življenjskega dela. Med njimi so: odkritelj cepiva proti davici Behring, odkritelj žarkov X Roentgen, odkritelj pomena UV-žarkov Finsen, odkriteljica elementov radija in polonija Curie-Sklodowska, odkritelj povzročiteljev tuberkuloze in kolere Koch, začetnik preučevanja fizioloških pojavov v osrednjem živčevju Cajal, utemeljitelj teorije imunosti Ehrlich, pionir ščitnične kirurgije Kocher, utemeljitelj razlage anafilaksije Richet, utemeljitelj kemijske mikroanalize Pregl, odkritelj zdravljenja poznih oblik sifilisa s povzročitelji malarije Jauregg, odkritelj insulina Banting, odkritelj prenašalca (uši) tifusnega povzročitelja Nicolle, odkritelj krvnih skupin Landsteiner, odkritelj prontosila Domagk, odkritelj zdravljenja perniciozne anemije z jetrno dieto Whipple in odkritelj penicilina Fleming.

277

ABSTRACT

KEY WORDS: Nobel prize, history of medicine 20th century

The article discusses the significance of various natural science discoveries in the development of medicine during the first half of the 20th century. Discoveries in various areas of natural science, for which the authors were awarded the Nobel Prize, have been selected. Almost twenty Nobel prizewinners are presented through their core life's work. Among these are Behring, discoverer of the diphtheria vaccine; Roentgen, discoverer of X-rays; Finsen, discoverer of the significance of UV rays; Curie-Sklodowska, discoverer of the elements radium and polonium; Koch, discoverer of tuberculosis and cholera pathogens; Cajal, who pioneered research into the physiological phenomena of the central nervous system; Ehrlich, originator of the immunity theory; Kocher, pioneer of thyroid surgery; Richet, discoverer of the cause of anaphylaxis; Pregl, originator of microchemical analysis; Jauregg, discoverer of treatment of late forms of syphilis by malaria agents; Nicolle, discoverer of the typhus pathogen carrier (lice); Landsteiner, discoverer of blood groups; Domagk, discoverer of prontosil; Whipple, discoverer of pernicious anemia treatment by a liver diet; and Fleming, discoverer of penicillin.

¹ Doc. dr. Zvonka Zupanič Slavec, dr. med., Inštitut za zgodovino medicine MF, Zaloška 7a, 1000 Ljubljana.