

**GOLD**

**KROONILISE OBSTRUKTIIVSE KOPSUHAIGUSE  
RAVIJUHISED**

**KROONILISE OBSTRUKTIIVSE KOPSUHAIGUSE DIAGNOOSIMISE,  
RAVI JA PREVENTSIOONI GLOBAALNE STRATEEGIA**

**2006**

**KOKKUVÕTE**

## Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse diagnoosimise, ravi ja preventsiiooni globaalne strateegia

### **GOLD Täidesaatev Komitee**

A. Sonia Buist, MD, esimees  
Oregon Health & Science University  
Portland, Oregon, USA

Antonio Anzueto, MD  
(American Thoracic Society esindaja)  
University of Texas Health Science Center  
San Antonio, Texas, USA

Peter Calverley, MD  
University Hospital Aintree  
Liverpool, Ühendkuningriik

Teresita S. deGuia, MD  
Philippine Heart Center  
Quezon City, Philippines

Yoshinosuke Fukuchi, MD  
(Asian Pacific Society for Respiriology  
esindaja)  
Tokyo, Jaapan

Christine Jenkins, MD  
Woolcock Institute of Medical Research  
North Sydney, NSW, Australia

Nikolai Khaltayev, MD  
(Maailma Terviseorganisatsiooni esindaja)  
Genf, Šveits

James Kiley, PhD  
(National Heart, Lung, and Blood Institute,  
National Institutes of Health, Department of  
Health and Human Services esindaja)  
Bethesda, Maryland, USA

Ali Cocabas, MD  
Cukurova University School of Medicine  
Balcali, Adana, Türgi

Mará Victorina López, MD  
(Latin American Thoracic Society (ALAT)  
esindaja)  
Montevideo, Uruguai

Ewa Nizankowska-Mogilnicka, MD  
University School of Medicine  
Krakow, Poola

Klaus F. Rabe, MD, PhD  
Leiden University Medical Center  
Leiden, Holland

Roberto Rodriguez Roisin, MD  
Hospital Clinic  
Barcelona, Hispaania

Thys van der Molen, MD  
University of Groningen  
Groningen, Holland

Chris van Weel, MD  
(Perearstide Maailmaorganisatsiooni  
(WONCA) esindaja)  
University of Nijmegen  
Nijmegen, Holland

### **GOLD Teaduslik Komitee**

Klaus F. Rabe, MD, PhD, *esimees*  
Leiden University Medical Center  
Leiden, Holland

A. G. Agusti, MD (alates juunist 2006)  
Hospital Universitari Son Dureta  
Palma de Mallorca, Hispaania

Antonio Anzueto, MD  
University of Texas Health Science Center  
San Antonio, Texas, USA

Peter J. Barnes, MD  
National Heart and Lung Institute  
London, Ühendkuningriik

A. Sonia Buist, MD  
Oregon Health & Science University  
Portland, Oregon, USA

Peter Calverley, MD  
University Hospital Aintree  
Liverpool, Ühendkuningriik

Marc Decramer, MD (alates juunist 2006)  
University Hospital  
Leuven, Belgia

Yoshinosuke Fukuchi, MD  
President  
Asian Pacific Society for Respiriology  
Tokyo, Jaapan

Paul Jones, MD (alates juunist 2006)  
St. George's Hospital Medical School  
London, Ühendkuningriik

---

<sup>1</sup> Finantsinformatsioon GOLD Komiteede  
liikmete kohta on olemas internetiaadressil  
www.goldcopd.org

Roberto Rodriguez Roisin, MD  
Hospital Clinic  
*Barcelona, Hispaania*

Jorgen Vestbo, MD (alates juunist 2006)  
Hvidovre University Hospital  
*Hvidovre, Taani*

Jan Zielinski, MD  
Institute of TB and Lung Diseases  
*Varssavi, Poola*

## **KAASTÖÖLISED PEATÜKKIDE KIRJUTAMISEL**

Leonardo Fabbri, MD  
University of Modena & Reggio Emilia  
*Modena, Itaalia*

James C. Hogg, MD  
St. Paul's Hospital  
*Vancouver, Briti Kolumbia, Kanada*

Christine Jenkins, MD  
Woolcock Institute of Medical Research  
*North Sydney, NSW, Austraalia*

Ewa Nizankowska-Mogilnicka, MD  
University School of Medicine  
*Krakow, Poola*

Sean Sullivan, MD  
University of Washington  
*Seattle, Washington, USA*

Thys van der Molen, MD  
University of Groningen  
*Groningen, Holland*

Chris van Weel, MD  
University of Nijmegen  
*Nijmegen, Holland*

## **RETSENSENDID**

Bart Celli, MD  
Caritas St. Elizabeth's Medical Center  
*Brighton, Massachusetts, USA*

M.W.Elliott, MD  
St. James's University Hospital  
*West Yorkshire, Ühendkuningriik*

H. A. M. Kerstjens, MD, PhD  
University Medical Center Groningen  
*Groningen, Holland*

Peter Lange, MD  
Hvidovre Hospital  
*Hvidovre, Taani*

Carlos M. Luna, MD  
President, ALAT  
*Buenos Aires, Argentiina*

Dennis Niewoehner, MD  
University of Minnesota  
*Minneapolis, Minnesota, USA*

Jim Reid, MD  
Dunedin School of Medicine  
University of Otago  
*Dunedin, Uus-Meremaa*

Sanjay Sethi, MD  
VA Medical Research  
*Buffalo, New York, USA*

Peter Sterk, MD  
Leiden University Medical Center  
*Leiden, Holland*

## **KOMMENTAARE ANDNUD GOLD RAHVUSLIKUD JUHID**

Lorenzo Corbetta, MD  
Università di Firenze  
*Firenze, Itaalia*

Maia Gotua, MD, PhD  
Center of Allergy & Immunology  
*Tbilisi, Georgia*

Gérard Huchon, MD  
University of Paris  
*Pariis, Prantsusmaa*

Prof. E. M. Irusen  
South Africa Thoracic Society  
University of Stellenbosch  
*Kaplinn, LAV*

Youssef Mohammad, MD  
Tishreen University School of Medicine  
*Lattakia, Süüria*

Jaromir Musil, PhD  
Stanislav Kos, MD, PhD  
F. Salajka, PhD  
Vladimir Vondra, MD, PhD  
Czech Association Against COPD  
*Praha, Tšehhi*

Júlio A. Oliveira, MD  
Fernando Lundgren, MD  
José R. Jardim, MD  
*Brasillia*

Vesna Petrovic, MD  
JUDAH Association for Asthma and COPD  
*Serbia*

# KOKKUVÕTE: KROONILISE OBSTRUKTIIVSE KOPSUHAIGUSE DIAGNOOSIMISE, RAVI JA PREVENTSIOONI GLOBAALNE STRATEEGIA

## SISUKORD

<b>GOLD Komiteed ja retsensendid</b> .....	2
<b>Eessõna</b> .....	5
<b>Sissejuhatus</b> .....	6
Uute soovituste metodoloogia ja kokkuvõte.....	6
Tõendus põhise tase.....	7
<b>1. KOK-i definitsioon, raskusastmed ja tekkemehhanismid</b> .....	8
Definitsioon.....	8
KOK-i raskusastmed spiromeetrisel klassifikatsiooni järgi.....	9
Patogenees ja patofüsioloogia.....	10
<b>2. KOK-i haiguskoormus</b> .....	10
Epidemioloogia.....	10
KOK-i majanduslik ja sotsiaalne haiguskoormus.....	11
Riskitegurid.....	11
<b>3. KOK-i ravi neli komponenti</b> .....	13
Sissejuhatus.....	13
<b>1. komponent: Haiguse hindamine ja jälgimine</b> .....	13
Esmase diagnoos.....	14
Jätkuv hindamine ja jälgimine.....	16
<b>2. komponent: Riskitegurite vähendamine</b> .....	17
Suitsetamise vältimine ja suitsetamisest loobumine.....	17
Töökeskkonnast tingitud ekspositsioon.....	18
Sise- ning välisõhu saastatus.....	18
<b>3. komponent: Stabiilse KOK-i ravi</b> .....	19
Sissejuhatus.....	20
Koolitus.....	20
Farmakoloogiline ravi.....	20
Mittfarmakoloogiline ravi.....	25
Erilist tähelepanu vajavad aspektid.....	27
<b>4. komponent: Ägenemiste ravi</b> .....	27
Sissejuhatus.....	27
Diagnoos ja raskusastme hindamine.....	28
Kodune ravi.....	29
Haiglaravi.....	29
Haiglast kodusele ravile saatmine ja jälgimine.....	32
<b>4. Ravijuhiste soovituste rakendamine (esmatasandi) arstiabi kontekstis</b> .....	33
Diagnoos.....	33
Kaasuvad haigused.....	34
Riskitegurite mõju vähendamine.....	34
KOK-i ravijuhiste täitmine.....	34
<b>Kirjandus</b> .....	35

## EESSÕNA

Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) näol on tegemist olulise rahvatervisliku probleemiga. KOK on ulatuselt neljas kroonilise haigestumise ning suremuse põhjus Ameerika Ühendriikides<sup>1</sup>, eeldatavalt tõuseb KOK leviku poolest 2020. aastaks rahvusvaheliselt viiendale kohale, nagu ilmneb Maailmapanga/Maailma Terviseorganisatsiooni publikatsioonist<sup>2</sup>. Samal ajal on KOK jäänud suhteliselt tundmatuks haiguseks, mille olemasolu eiravad nii avalikkus kui rahvatervise- ja valitsusstruktuuride ametnikud.

The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) moodustati 1998. aastal Ameerika Ühendriikide Heart, Lung, and Blood Institute'i ja Maailma Terviseorganisatsiooni poolt pühendunud teadlasterühma eestvõttel eesmärgiga koondada enam tähelepanu KOK-ile. GOLD-i tähtsamateks eesmärkideks on tõsta KOK-i alast teadlikkust ning aidata miljoneid inimesi, kes kannatavad ning surevad selle haiguse või sellega seotud tüsistuste tõttu.

GOLD programmi esimeseks ülesandeks oli ette valmistada konsensusraport, mis publikseeriti 2001. aastal pealkirja all *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD*. Käesoleva, redigeeritud dokumendi formaat on jäänud samaks, kuid sisse on viidud ohtralt uuendusi, mis peegeldavad paljusid KOK-i kohta ilmunud publikatsioone.

Rahvusvaheliste ekspertide rühm ehk GOLD rahvuslikud juhid on oma asukohariikides käivitanud uuringuid KOK-i levimuse ja põhjuste kohta ning teinud palju tööd KOK-i ravijuhiste tutvustamiseks ja rakendamiseks. Soovime tunnustada GOLD rahvuslike juhtide suurt panust, mida nad on andnud KOK-i patsientide heaks.

Hoolimata saavutustest, mis on tehtud pärast esimese GOLD raporti avaldamist möödunud viie aasta jooksul, seisab meil ees ikka veel tohtu hulk tööd selle kaaluka terviseprobleemi kontrolli alla saamiseks. GOLD initsiatiiv suunab ka edaspidi erinevate riikide valitsuste, rahvatervise ametnike, tervishoiutöötajate ning üldsuse tähelepanu KOK-ile ning selle teostamiseks läheb vaja kõikide meditsiiniga seotud inimeste ühiseid jõupingutusi. Loodame ka edaspidi koostööle asjast huvitatud organisatsioonidega ja GOLD rahvuslike juhtidega.

Oleme tänulikud piiranguteta haridusalaste grantide eest järgmistelt firmadelt: Altana, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Mitsubishi Pharma Corporation, Novartis ja Pfizer, mis võimaldasid käesoleva kogumiku ettevalmistamist ja avaldamist.

A. Sonia Buist, MD  
Portland, Oregon, USA  
Esimees, GOLD Täidesaatev Komitee

## SISSEJUHATUS

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK) kuulub olulisemate haigestumise ja surmapõhjuste hulka kogu maailmas. Paljud inimesed põevad seda kopsuhaigust aastaid ning surevad enneaegselt sellesse või selle tüsistustesse. GOLD-i (lühend, i. k. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) eesmärkideks on parandada KOK-i ravi ja ennetamist tervishoiu ja tervishoiupoliitika erinevate tahkude poolt hõlmatud inimeste ühise jõupingutuse läbi, samuti äratada huvi KOK-i kui kõrge levimusega haigust puudutavate uuringute kavandamiseks.

Üks oluline strateegia, mis aitab kaasa GOLD-i eesmärkide saavutamisele, on tervishoiutöötajatele, tervishoiujuhtidele ja avalikkusele kaasajastatud informatsiooni jagamine KOK-i ning tõhusamate ravi- ja ennetusstrateegiate kohta. GOLD-i raport, KOK-i ravi, diagnoosimise ja preventiooni globaalne strateegia, põhineb hoolikalt valideeritud kaasaegsetel arusaamadatel KOK-i patogeneesist ning saadaoleval tõendusmaterjalil kõige paremate ravi- ja ennetusstrateegiate kohta. Suure osa GOLD-i raportist moodustab kliinilise kallakuga peatükk *KOK-i ravi neli komponenti*, milles on esitatud neljaosaline raviplaan: 1) Haiguse hindamine ja jälgimine, 2) Riskitegurite vähendamine, 3) Stabiilse KOK-i ravi, 4) Ägenemiste ravi. Dokumendi lõpus asuv uus peatükk aitab lugejaid teemal *Ravijuhiste soovituste rakendamine (esmatasandi) arstiabi kontekstis*.

GOLD on üks koostööorganisatsioone 2006.a. märtsis käivitunud Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) programmis nimega *The Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases (GARD)*.

## UUTE SOOVITUSTE METODOLOOGIA JA KOKKUVÕTE

Pärast GOLD-i raporti avaldamist 2001.a. moodustati Teaduslik Komitee, mille ülesandeks sai GOLD-i dokumentide

kaasajastamine toetudes uutele avaldatud uuringutele, GOLD-i dokumentides toodud ravisoovituste hindamine uute uuringutulemuste valguses ja üks kord aastas uuendatud dokumentide paigutamine GOLD-i koduleheküljele ([www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)). Metodoloogiat kirjeldatakse igas dokumendi väljaandes (vt nt 2005.a. väljaannet<sup>3</sup>).

Käesoleva, 2006.a. dokumendi, mis põhineb kõige värskemal teaduskirjandusel, GOLD Teadusliku Komitee poolsed ettevalmistused algasid jaanuaris 2005.a. Uusi ideid, mõtteid ja soovitusi arutati arvukatel koosolekutel, millest paljud toimusid koos GOLD-i rahvuslike juhtidega. Enne avaldamist paluti mitmetel retsensentidel dokumenti kommenteerida.

Käesolevas raportis esitatud teemadering on järgmine:

1. Tõdemus, et KOK-i iseloomustab krooniline õhuvoolu takistus ning rida erinevaid patoloogilisi muutusi kopsudes, mitmed kaalukad kopsuvälised avaldused ja olulised kaashaigused, mis võivad konkreetsetel patsiendil haiguse kulgu raskendada.

2. Vastavalt ATS/ERS soovitustele on KOK-i definitsiooni sisse toodud sõnaühend “ennetatav ja ravitav” märkimaks vajadust anda patsientidele positiivne seisukoht, julgustada tervishoiutöötajaid aktiivsemalt KOK-i ennetusprogramme arendama ning stimuleerida haigestunutele mõeldud efektiivseid raviprogramme.

3. KOK-i raskusastmete spiromeetiline klassifikatsioon sisaldab nelja staadiumit: I ehk kerge, II ehk keskmine, III ehk raske ning IV ehk üliraske. Viiendat kategooriat – 0 aste ehk riskirühm –, mis oli olemas 2001.a. raportis, ei loeta enam KOK-i raskusastmeks, kuna puuduvad piisavad tõendid selle kohta, et 0 staadiumile paigutatavate isikute (kroonilise kõha ja rögaeritusega, kuid normi piires oleva spiromeetriaga) tervislik seisund alati progresseeruks I astme KOK-iks. Muutmatuks jääb avalikkusele suunatud

sõnum, et krooniline köha ja röga ei ole normaalsed.

4. Raskusastmete spiromeetrisel klassifikatsioonis soovitatakse õhuvoolu takistuse määramiseks jätkuvalt kasutada kindlaksmääratud suhet, bronhilõõgasti järgset  $FEV_1/FVC < 0,7$ . Fikseeritud suhte ( $FEV_1/FVC$ ) kasutamine on eriti problemaatiline kergema raskusastmega vanemaealiste patsientide puhul, kuna kopsu mahtude ealine vähenemine on normaalne protsess. Võimaliku ülediagnoosimise vältimiseks on kiiresti vaja  $FEV_1/FVC$  suhte bronhilõõgasti järgseid normväärtusi.

5. 2. peatükk (KOK-i haiguskoormus) sisaldab andmeid avaldatud levimusuuringute kohta, mis näitavad, et ligikaudu veerandil kõikidest üle 40-aastastest täiskasvanutest on õhuvoolu kiiruse muutused hingamisteedes iseloomulikud vähemalt KOK-i I staadiumile, et KOK-i levimus (I ja kõrgemad staadiumid) on suitsetajate ning endiste suitsetajate seas oluliselt kõrgem võrreldes mittesuitsetajatega, oluliselt kõrgem üle 40-aastaste seas võrreldes noorematega ning suurem meeste kui naiste seas.

6. KOK-i peamiseks riskiteguriks on sigarettide suitsetamine; selle riskiteguri kõrvaldamine on oluline samm KOK-i ennetamise ja kontrollimise teel. Tuleb aga arvestada ka teiste KOK-i riskiteguritega, nagu kutsetööga seotud tolmu ja kemikaalid ning siseruumide õhusaastatus, alates toiduvalmistamisest ja kütmisest halvasti õhutatud korterites – viimatinimetatu puudutab eriti arengumaades elavaid naisi.

7. 4. peatükk (Ravijuhiste soovitude rakendamine (esmatasandi) arstiabi kontekstis) jätkab sissehingatud sigaretsuitsust ja teistest kahjulikest osakestest tingitud kopsudes areneva põletiku käsitlemist. Tegemist on normaalse reaktsiooniga, mis näib olevat võimendunud isikutel, kellel kujuneb KOK. Peatükk on põhjalikult ümber töötatud.

8. KOK-i ravi esitatakse neljakomponendiliseks: 1. Haiguse hindamine ja jälgimine, 2. Riskitegurite vähendamine, 3. Stabiilse KOK-i ravi, 4. Ägenemiste ravi. Kõik komponendid on kaasajastatud värskemate publikatsioonide põhjal. Peatükis rõhutatakse, et sümptomite käsitlemiseks ja elukvaliteedi parandamiseks peab stabiilse KOK-i ravi arvestama patsiendi eripäradega.

9. 4. komponendis (Ägenemiste ravi) on toodud järgmine KOK-i ägenemise määratlus: *periood haiguse loomulikus kulus, mida iseloomustab patsiendi tavapärase õhupuuduse, köha või rögaerituse suurenemine, mis on ägeda algusega ning võib vajada muutust tavapärasel ravil.*

10. On üldiselt teada, et KOK-i korrektseks diagnoosimiseks ja raviks on vajalik paljude erinevate tervishoiutöötajate osalus. Efektivsete tervishoiu meeskondade määramine sõltub kohalikest tervishoiustruktuuridest. Meeskonna koosseis ei ole senini täpselt määratletud. Juhised sisaldavad peatükki, mis puudutab KOK-i ravijuhiste täitmist ja juhte kliinilisest praktikast, kuid see on endiselt ala, mis vajab erilist tähelepanu.

## TÕENDUSPÕHISUSE TASE

Ravisoovitustele on 3. peatükis (KOK-i ravi) lisatud tõenduspõhisuse tase sarnaselt varasematele GOLD-i juhtnööridele (Joonis 1). Tõenduspõhisuse tase on toodud sulgudes ja jämedas kirjas olulise väite järel, nt (**Tõenduspõhisuse tase A**).

<b>Joonis 1. Tõenduspõhisuse taseme kirjeldus</b>		
Tõenduspõhisuse kategooria	Tõenduspõhisuse allikas	Definitsioon
A	Randomiseeritud kontrolliga uuringud (RKU). Piisav andmehulk.	Tõendatud hästiplaneeritud RKU-ga, mille tulemustes ei ole vasturääkivusi ning mis hõlmavad populatsiooni, mille kohta soovitus on esitatud. A kategooria nõuab märkimisväärset hulka uuringuid koos oluliselt suure hulga uuritavatega.
B	Randomiseeritud kontrolliga uuringud. Piiratud andmehulk.	Tõendatud piiratud hulka patsiente hõlmanud ilma kontrollita uuringutega, RKU <i>post hoc</i> või alarühma analüüsides, RKU-de metaanalüüsist. Üldiselt kasutatakse tõenduspõhisuse taseme kirjeldamiseks B kategooriat juhul, kui on olemas vähe randomiseeritud uuringuid, kui uuringud on väikesed, kui uuringud on läbi viidud soovitusel käsitletud populatsioonist erinevas inimrühmas või kui tulemused on mõnevõrra vasturääkivad.
C	Randomiseerimata uuringud. Vaatlusuuringud.	Tõendid pärinevad ilma kontrollita, randomiseerimata või vaatluslikest uuringutest.
D	Komisjoni ühine otsus.	D kategooriat kasutatakse ainult juhtudel, kui mõningane juhiste andmine näib asjakohane, kuid andmed teemat käsitlevas kliinilises kirjanduses on ebapiisavad tõendite asetamiseks ühte ülalnimetatud kategooriatest. Komisjoni ühine otsus põhineb kliinilisel kogemusel või teadmistel, mis ei ole paigutatav ülalnimetatud kriteeriumide alla.

## **1. KOK-i DEFINITSIOON, RASKUSASTMED JA TEKKEMEHCHANISMID**

### **DEFINITSIOON**

*Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK) on ennetatav ja ravitav haigus mitmete oluliste kopsuväliste avaldustega, mis võivad haiguse kulgu oluliselt raskendada. KOK-i puhust kopsude haaratust iseloomustab õhuvoolu takistus, mis ei ole täielikult pöörduv. Õhuvoolu takistus on tavaliselt progresseeruv ja seotud kopsu mittenormaalse põletikulise vastusega kahjulikele osakelele või gaasidele.*

KOK-ile iseloomulik krooniline õhuvoolu langus on põhjustatud väikeste hingamisteede haigusest (obstruktiivne

bronhioliit) ning parenhüümi hävimisest (emfüseem), kummagi teguri osakaal võib indiviiditi olla erinev. Õhuvoolu langus ilmneb kõige paremini spiromeetrilisel uuringul, mis on kõige laialdasemalt kättesaadav ning reprodutseeritav kopsufunktsiooni uuring.

KOK areneb sageli kroonilistel suitsetajatel, kes on jõudnud keskikka, seetõttu esineb patsientidel mitmesuguseid teisi suitsetamisega või vananemisega seotud haigusi<sup>4</sup>. KOK-i kliinilisse pilti kuulub samuti mitmeid olulisi kopsuväliseid (süsteemseid) avaldusi, mis avalduvad kaasuvate haiguste näol<sup>5</sup>. Seega tuleb KOK-i käsitlemisel erilise tähelepanu all hoida kaasuvaid haigusi ja nende mõju patsiendi elukvaliteedile. Igat kroonilise õhuvoolu langusega patsienti tuleb hinnata diferentsiaaldiagnostilisest

ja kaasuvate haiguste raskusastme aspektist.

## **KOK-i STAADIUMITE SPIROMEETRILINE KLASSIFIKATSIOON**

Didaktilistel kaalutlustel on otstarbekas kasutada lihtsat nelja raskusastmega spiromeetrist klassifikatsiooni (**Joonis 2**). Spiromeetria on KOK-i diagnoosimisel asendamatu, andes ühtlasti ettekujutuse KOK-i puhuste haiguslike protsesside raskusest. Lihtsuse mõttes kasutatavad piirväärtused (nt bronhilõõgasti-järgne  $FEV_1/FVC < 0,7$  või  $FEV_1 < 80, 50$  või  $30\%$  eeldatavast normist) ei ole kliiniliselt valideeritud. Populatsiooni juhuvalikul läbi viidud uuringus leiti, et bronhilõõgasti-järgne  $FEV_1/FVC$  ületas  $0,70$  kõikides vanuserühmades, toetades seega fikseeritud suhte kasutamist<sup>6</sup>. Siiski võib fikseeritud suhte kasutamine anda tulemuseks KOK-i ülediagnoosimise kerge haigusena vanemaelistel, kuna vananemine mõjutab kopsu mahte ja mahtuvusi.

<b>Joonis 2. KOK-i raskusastmete klassifikatsioon bronhilõõgasti-järgse <math>FEV_1</math> alusel</b>	
I st: kerge	$FEV_1/FVC < 0,70$ $FEV_1 \geq 80\%$ eeldatavast
II st: keskmine	$FEV_1/FVC < 0,70$ $50\% \leq FEV_1 \leq 80\%$ eeldatavast
III st: raske	$FEV_1/FVC < 0,70$ $30\% \leq FEV_1 \leq 50\%$ eeldatavast
IV st: üliraske	$FEV_1/FVC < 0,70$ $FEV_1 < 30\%$ eeldatavast või $FEV_1 < 50\%$ eeldatavast ja krooniline hingamispuudulikkus

$FEV_1$ : forsseeritud esimese sekundi ekspiratoorne maht; FVC: forsseeritud vitaalkapatsiteet; hingamispuudulikkus: hapniku osarõhu ( $PaO_2$ ) väärtused arteriaalses veres alla  $8,0$  kPa ( $60$  mmHg), millega võib, kuid ei pea kaasnema  $CO_2$  osarõhu ( $PaCO_2$ ) väärtuste tõus arteriaalses veres üle  $6,7$  kPa ( $50$  mmHg), lisahapnikuta merepinna tasandil.

KOK-ile iseloomulikeks sümptomiteks on krooniline ja süvenev õhupuudus, köha ning rögaeritus. Krooniline köha ja röga võivad avalduda palju aastaid enne õhuvoolu langust. See asjaolu võimaldab identifitseerida suitsetajaid ja teisi KOK-i riskirühma kuuluvaid isikuid ning sekkuda haiguse varajases staadiumis. Samas võib õhuvoolu oluline takistus kujuneda ka ilma kroonilise köha ja röga tekketa.

*I staadium: kerge KOK* – kerge õhuvoolu langus ( $FEV_1/FVC < 0,70$ ;  $FEV_1 \geq 80\%$  eeldatavast). Võivad, kuid ei pruugi esineda krooniline köha ja rögaeritus. Tavaliselt ei olda selles staadiumis oma kopsufunktsiooni langusest teadlik.

*II staadium: mõõduka raskusega KOK* – õhuvoolu takistuse süvenemine ( $FEV_1/FVC < 0,70$ ;  $50\% \leq FEV_1 \leq 80\%$  eeldatavast). Tüüpiliselt esineb õhupuudus füüsilisel koormusel. Lisaks võib esineda krooniline köha ja rögaeritus. On tavapärane, et selles staadiumis jõudnud isikud otsivad arstiabi krooniliste hingamisteede sümptomite või haiguse ägenemise tõttu.

*III staadium: raske KOK* – õhuvoolu languse edasine süvenemine ( $FEV_1/FVC < 0,70$ ;  $30\% \leq FEV_1 \leq 50\%$  eeldatavast). Õhupuudus süveneb, väheneb koormustaluvus, tekitab väsimus, lisaks korduvad ägenemised, mis tavaliselt langetavad patsiendi elukvaliteeti.

*IV staadium: üliraske KOK* – raske õhuvoolu langus ( $FEV_1/FVC < 0,70$ ;  $FEV_1 < 30\%$  eeldatavast või  $FEV_1 < 50\%$  eeldatavast ja krooniline hingamispuudulikkus). Hingamispuudulikkus on defineeritud kui hapniku osarõhu ( $PaO_2$ ) väärtused arteriaalses veres alla  $8,0$  kPa ( $60$  mmHg), millega võib, kuid ei pea kaasnema  $CO_2$  osarõhu ( $PaCO_2$ ) väärtuste tõus arteriaalses veres üle  $6,7$  kPa ( $50$  mmHg), kui patsient hingab lisahapnikuta merepinna tasandil. Hingamispuudulikkus võib viia ka kardiaalsete mõjutusteni, nagu *cor pulmonale* (südame parema poole puudulikkus) teke. *Cor pulmonale* kliiniliste tunnuste hulka kuulub rõhu tõus kaelaveenides ning pahkluturse. Kui

patsiendil esinevad eelnimetatud sümptomid, võib tegemist olla IV staadiumi KOK-iga, seda isegi juhul, kui  $FEV_1 > 30\%$  eeldatavast. Selles staadiumis on elukvaliteet tugevalt langenud ning ägenemised võivad olla eluohtlikud.

Kuigi astma ja KOK on tavaliselt teineteisest eristatavad seisundid, on valiku tegemine nende kahe diagnoosi vahel mõnedel krooniliste hingamisteede sümptomite ja fikseeritud õhuvoolu takistusega isikutel raske. Mitmetes arengumaades esinevad sageli nii kopsutuberkuloos kui KOK<sup>7</sup>. Tuberkuloosi kõrge esinemissagedusega maades võidakse hingamisega seotud haigusnähte liiga kergelt omistada sellele haigusele<sup>8</sup>. Samal ajal nendes riikides, kus tuberkuloosi levimus on väga madal, jääb selle diagnoosi võimalus sageli tähelepanuta. Seetõttu tuleb kõikidel KOK-i sümptomitega isikutega vaagida diferentsiaaldiagnoosina tuberkuloosi, eriti piirkondades, mis on teadaolevalt kõrge tuberkuloosi levimusega<sup>9</sup>.

## **PATOGENEES JA PATOFÜSIOLOOGIA**

KOK-ile iseloomulikud haiguslikud muutused esinevad proksimaalsetes ja perifeersetes hingamisteedes, kopsuparenhüümis ja kopsuveresoontes<sup>10</sup>. Haiguslike muutuste hulka kuuluvad krooniline põletik koos teatud põletikurakkude hulga tõusuga erinevates kopsu osades ning struktuuraalsed muutused, mis ilmnevad korduva kahjustuse ja armistumisprotsessi tagajärjel. Hingamisteede põletikulised ja struktuuraalsed muutused süvenevad koos haiguse raskenemisega ning püsivad suitsetamisest loobumisel.

Põletik KOK-i patsientide hingamisteedes tundub olevat võimendunud normaalne põletikuline reaktsioon kroonilisele ärritajale, nagu seda on sigaretisuits. Selle tekkemehhanism ei ole veel täielikult välja selgitatud, kuid võib olla geneetiliselt määratud. Mõnedel patsientidel areneb KOK ilma suitsetamiseta. Põletikulise reaktsiooni algupära sellistel juhtudel ei ole teada<sup>11</sup>. Põletikulist protsessi kopsudes

võimendab veelgi oksüdatiivne stress ja kopsudes leiduva proteaaside hulga tõus. Nende tegurite koosmõju viib KOK-i puhuste patoloogiliste muutuste tekkele.

Nüüdseks on teada, kuidas KOK-i aluseks olev haigusmehhanism viib iseloomulike füsioloogiliste kõrvalekallete ja sümptomite tekkeni. Näiteks  $FEV_1$  langus tuleneb põletikust ja perifeersetes hingamisteede ahenemisest, samal ajal kui gaasivahetuse häire tuleneb emfüseemi puhusest parenhüümi kahjustusest. Põletiku ulatus, fibroos ja eksudaat väikeste hingamisteede valendikus korreleerub  $FEV_1$  ja  $FEV_1/FVC$  suhtega ning arvatavasti KOK-ile iseloomuliku  $FEV_1$  kiirenenud langusega<sup>4</sup>. Gaasivahetuse häirumine, millel on KOK-i puhuselt mitu erinevat mehhanismi, tekitab hüpokseemiat ja hüperkapniat. Enamikel juhtudel gaasivahetuse häire haiguse progresseerudes süveneb. Kerge ja mõõduka raskusega pulmonaalhüpertensioon võib areneda KOK-i hilises järgus väikeste kopsuarterite hüpoksiast tingitud vasokonstriksiooni tõttu. Ilmneb üha enam tõendeid, et KOK-i puhul tekivad erinevad süsteemsed nähud, eriti raske staadiumi korral, ning et süsteemsed nähud mõjutavad oluliselt elulemust ja kaasuvaid haigusi<sup>12, 13</sup>.

## **2. KOK-i HAIGUSKOORMUS**

KOK-i levimus, haigestumus ja suremus erineb riigiti ning inimrühmiti, kuid on üldiselt seotud tubaka suitsetamise levimusega. Paljudes maades on leitud, et ka puidu ja muu biomassi põletamisest tingitud õhusaastatus on KOK-i riskiteguriks. Jätkuva ekspositsiooni tõttu KOK-i riskiteguritele ning maailmarahvastiku muutuvale eastruktuurile prognoositakse KOK-i levimuse ja haiguskoormuse suurenemist saabuvatel aastakümnetel.

## **EPIDEMIOLOOGIA**

Ebatäpsed ja muutlikud diagnoosimis põhimõtted on senini

raskendanud KOK levimuse, haigestumuse ja suremuse hindamist. Lisaks sellele on KOK-i vähene äratundmine ja aladiagnoosimine viinud selleni, et KOK haigestumine on reaalsest olukorrast oluliselt madalamalt kajastatud ka rutiinses meditsiinistatistikas. Aladiagnostika erineb riigiti ja sõltub KOK-i teadlikkuse ja arusaamise tasemest tervishoiutöötajate seas, tervishoiuteenuste organisatsiooni võimest toime tulla krooniliste haigustega ning KOK-i ravimite kättesaadavusest<sup>14</sup>.

**Levimus:** KOK-i levimuse mõõtmist mõjutab rida erinevaid tegureid. Nende hulka kuuluvad valimi võtmise meetod, osalustase, spiromeetria kvaliteedi kontroll, samuti see, kas spiromeetiline uuring teostati enne või pärast bronhilõõgasti manustamist. Kõigist neist keerukustest hoolimata on nüüdseks piisavalt andmeid, mis lubavad teha mõningaid üldistusi KOK-i levimuse kohta. Süstemaatiline ülevaade ja 28 erinevas riigis aastatel 1990 kuni 2004 läbiviidud uuringute meta-analüüs<sup>15</sup>, samuti üks uuring Jaapanist<sup>16</sup>, tõendavad, et KOK-i (I (kerge) staadium või enam) levimus on märgatavalt kõrgem suitsetajate ja endiste suitsetajate hulgas võrreldes mittesuitsetajatega, üle-40-aastaste hulgas võrreldes alla 40-aastastega ning meeste hulgas võrreldes naistega.

**Haigestumus:** Traditsioonilisel haigestumuse hindamisel lähtutakse visiitidest arsti juurde, erakorralise meditsiini osakonna külastustest ja hospitaliseerimistest. Kuigi need andmed on KOK-i korral raskemini kättesaadavad ja tavaliselt suremuse andmebaasidest vähem usaldusväärsed, näitavad saadud piiratud andmed, et haigestumus KOK-i korral tõuseb vanuse kasvades ning on suurem meeste kui naiste hulgas<sup>17-19</sup>. KOK-i varajased staadiumid (I (kerge) ja II (keskmise) staadium) jäävad tavaliselt tähelepanu, diagnoosi ning ravita, mistõttu seda ei kajastata patsiendi tervisekaardis või haigusloos.

Suremust KOK-i tõttu mõjutavad kaasuvad kroonilised haigusseisundid<sup>20</sup> (nt

skeleti-lihashaigused, suhkurtõbi), mis ei ole otseselt seotud KOK-iga, kuid moodustavad ometi osa patsiendi tervislikust seisundist või võivad negatiivselt mõjutada KOK-i ravi. Süvenenud haiguse korral (III (raske) ja IV (üliraske) staadium) võidakse surmapõhjuseks ekslikult KOK-i asemel kinnitada mõni kaasuv haigus.

**Suremus:** KOK on üks olulisemaid surmapõhjusi enamikus maades. Ülemaailmse haiguskoormuse uuringu<sup>2, 21, 22</sup> tulemused ennustavad, et KOK, aastal 1990 levikult kuues, tõuseb aastaks 2020 kolmandaks surmapõhjuseks kogu maailmas. Suremus tõuseb suitsetamise epideemia leviku ning muutuva demograafilise olukorra tõttu (rohkem inimesi elab kauem) enamikus maades.

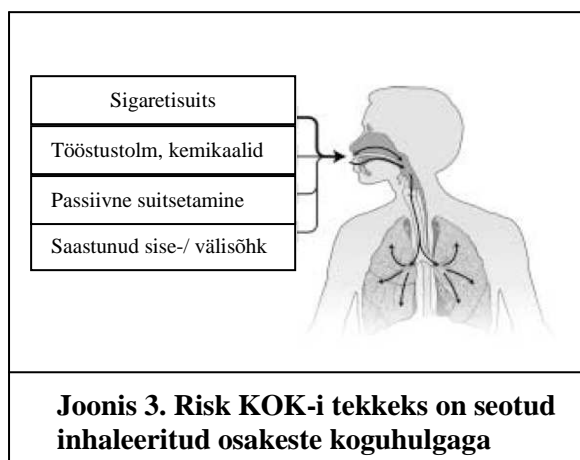
## **KOK-i MAJANDUSLIK JA SOTSIAALNE KOORMUS**

KOK on kulukas haigus. Arenenud maades moodustavad KOK-i ägenemistega seotud kulud suurima koormuse tervishoiusüsteemile. Euroopa Liidus hinnatakse kõiki otseseid kulutusi hingamisteede haigusele ligikaudu 6 %-le kogu tervishoiu eelarvest, kusjuures KOK-iga seotud kulutused moodustavad sellest 56% (38,6 miljardit eurot)<sup>23</sup>. 2002.a. ulatusid KOK-iga seotud otsesed kulutused USA-s kogusummani 18 miljardit USD ning mitteotsesed 14,1 miljardit USD<sup>1</sup>. Patsiendi kohta tehtavad kulutused varieeruvad riigiti, kuna need sõltuvad tervishoiuteenuse kättesaadavusest ja maksumusest<sup>24</sup>. Ei ole üllatav, et KOK-i raskusastme ja ravi maksumuse vahel on otsene seos<sup>25</sup>, ning kulude jaotumus muutub haiguse progresseerumisel.

## **RISKITEGURID**

Avastus, et sigareti suitsetamine on KOK-i olulisim riskitegur, on viinud suitsetamisest loobumise programmide kui võtmetähtsusega tegevuse kaasamisele KOK-i ennetusse. Suitsetamisest loobumine on oluline sekkumismeetod ka KOK-i haigestunud patsientide ravis. Kuigi suitsetamine on kõige enam uuritud

KOK-i riskitegur, ei ole see ainus. On olemas piisavalt tõendeid selle kohta, et KOK võib areneda ka mittesuitsetajatel<sup>26, 27</sup> (**Joonis 3**).



**Geenid:** Seoses KOK-i riskitegurite tundmaõppimisega on jõutud äratundmisele, et praktiliselt alati põhineb riski tõus KOK-i tekkeks geenide ja keskkonnategurite koostoimel. Kõige paremini dokumenteeritud geneetiliseks riskiteguriks on raskekujuline kaasasündinud alfa-1-antitrüpsiini puudulikkus<sup>28</sup>, peamine tsirkuleeriv seriini proteaaside inhibiitor. Alfa-1-antitrüpsiini puudulikkus on haruldane retsessiivne tunnus, mis ilmneb kõige sagedamini Põhja-Euroopa päritolu elanikel<sup>29</sup>. On otsitud paljude erinevate geenide seost KOK-i patogeneesiga. Siiski ilmneb uuringutes küllalt palju üksteisele vastukäivaid tulemusi, mistõttu on seni lõplikult määratlemata KOK-i arengut mõjustavad funktsionaalsed geneetilised hälbed (lisaks alfa-1-antitrüpsiini puudulikkusele).

**Inhalatsiooni ekspositsioon:**

**Sigaretisuits:** Sigaretisuitsetajate seas esineb rohkem hingamisteede haigusnähte ja kopsufunktsiooni langust, FEV<sub>1</sub> aastane langus ning suurem KOK-i on kõrgem kui mittesuitsetajatel. Piibu ja sigari suitsetajate seas on KOK-i haigestumus- ja suremusnäitajad mittesuitsetajate omadest samuti kõrgemad, kuigi jäävad alla sigareti suitsetajate vastavatele näitajatele<sup>31</sup>. Erinevad muud moodused tubaka suitsetamiseks on samuti KOK-i riskitegureiks<sup>32, 33</sup>. Kuna kõikidel suitsetajatel kliiniliselt olulist KOK-i ei

arene, võib eeldada, et geneetilised tegurid modifitseerivad üksikisiku riski<sup>34</sup>. Passiivne eksponeeritus sigaretisuitsule võib kaasa aidata respiratoorsete sümptomite süvenemisele<sup>35</sup> ja KOK-ile<sup>36</sup>, kuna koormab kopse inhaleeritud osakeste ja gaasidega<sup>37, 38</sup>. Rasedusaegne suitsetamine kujutab endast ohtu lootele, mõjutades üsasiseselt loote kopsude arengut ja kasvu ning immuunsüsteemi<sup>39, 40</sup>.

**Tööstustolm, kemikaalid:**

Kutseekspositsiooniks võib olla kokkupuude orgaaniliste ja anorgaaniliste tolmu- ja keemiliste ühendite ja suitsudega. American Thoracic Society avalduses kinnitatakse, et 10...20% KOK-i puhustest sümptomitest ning funktsioonihäirest on tingitud tööalasest ekspositsioonist erinevatele ainetele<sup>41</sup>.

**Saastunud sise- või välisõhk:** Üha rohkem on andmeid erinevatest uuringutest<sup>47, 48</sup>, et biomassi põletamisest ja toidu valmistamisest tekkinud siseõhu saastumine halvasti ventileeritud eluruumides on oluline riskitegur KOK-i tekkeks (eriti arengumaades elavate naiste hulgas)<sup>42-48</sup>. Linnakeskkonnale iseloomulik suur õhusaaste on olemasoleva südame- või kopsuhaigusega indiviidile kahjulik, kuid saastunud välisõhu osa KOK-i tekkes on ebaselge.

**Sugu:** Arenenud maades läbiviidud uuringutest<sup>1, 49</sup> ilmneb, et haiguse levimus meeste ja naiste hulgas on praeguseks hetkeks peaaegu võrdne, mis tõenäoliselt peegeldab suitsetamisharjumuse muutunud levikut. Mõnede uuringute tulemused annavad alust väita, et naised on meestest tubakasuitsuga seotud toimetetele vastuvõtlikumad<sup>50-52</sup>.

**Infektsioon:** Lapsepõlves põetud raskekujulist hingamisteede infektsiooni on seostatud kopsufunktsiooni languse ja sagedaste hingamisteede haigusnähtudega täiskasvanueas<sup>53-55</sup>. Suurenenud vastuvõtlikkus viirusinfektsioonidele võib olla seotud mõne muu teguriga, näiteks sünnikaaluga, mis on omakorda seotud KOK-iga.

**Elatustase:** On tõendeid, et KOK-i tekke risk on pöördvõrdeliselt seotud elatustasemega<sup>56</sup>. Siiski ei ole veel selge, kas selline kalduvus peegeldab ekspositsiooni sise- või välisõhu saasteallikatele, ülerahvastatusele, puudulikule toitumisele või muudele teguritele, mis on seotud madala elatustasemega<sup>57, 58</sup>.

### 3. KOK-i RAVI NELI KOMPONENTI

#### SISSEJUHATUS

Efektiivne KOK-i raviplaan sisaldab nelja komponenti: (1) haiguse hindamine ja jälgimine, (2) riskitegurite vähendamine, (3) stabiilse KOK-i ravi ja (4) ägenemiste ravi. Kõige olulisemaks eesmärgiks on muidugi haiguse ennetamine. Kuid kui KOK on diagnoositud, peab efektiivne ravi olema suunatud järgmiste eesmärkide täitmisele:

- Sümptomite leevendamine
- Haiguse progresseerumise vältimine
- Füüsilise taluvuse parandamine
- Tervisliku seisundi parandamine
- Tüsituste ennetamine ja ravi
- Ägenemiste ennetamine ja ravi
- Suremuse vähendamine

Ülaltoodud eesmärgid tuleb täita võimalikult väikeste ravi kõrvaltoimemega, mis sagedaste kaasuvate haiguste tõttu on KOK haigel eriti oluline.

Mil määral neid eesmärgi täita õnnestub, sõltub konkreetsest isikust. Mõned raviviisid täidavad rohkem kui üht eesmärki. Raviplaani valikul tuleb arvestada patsiendiga seotud riske ja võimalikku kasu, samuti selle maksumust patsiendile, tema perekonnale ning ühiskonnale.

Patsiendid tuleb identifitseerida võimalikult varakult haiguse algstaadiumeis, kindlasti enne haiguse lõppjärku, kus tervislik puue on väga sügav. KOK-i diagnoosimise võtmeküsimuseks on võimalus kasutada spiromeetrist uuringut, see peaks olema kättesaadav uuring kõigile KOK-i patsientide eest hoolitsevatele

meditsiinitöötajatele. Kas mingit kasu oleks ka mass-skriiningust, ükskõik kas üldpopulatsiooni või suitsetajate hulgas, ei ole seni veel selge. Nii patsientide, arstide kui avalikkuse harimine selles osas, et KOK-i sümptomid, nagu köha, rögaeritus ja eriti õhupuudus ei ole triviaalsed haigusnähud, on ühiskonna tervise aspektist ülimalt oluline.

Ravi vähendamine pärast haigusnähtude kontrolli alla saamist ei ole KOK-i puhul reeglina võimalik. Selleks, et vähendada kopsufunktsiooni langusest tingitud muutusi organismis, on kopsufunktsiooni edasisel langusel enamasti tarvis tõhustada nii farmakoloogilist kui mittefarmakoloogilist ravi. KOK-i eriline tunnusjoon, haigustunnuste ja sümptomite ägenemised, kahjustavad patsiendi elukvaliteeti ning halvendavad tema tervislikku seisundit. Ägenemiste ravi ja nende vältimine on seega väga oluline.

#### 1. KOMPONENT: HAIGUSE HINDAMINE JA JÄLGIMINE

##### PROBLEEMI OLEMUS

- Diferentsiaaldiagnostiliselt tuleb mõelda KOK-ile iga patsiendi korral, kellel esineb hingeldus, krooniline köha või rögaeritus ja/või teadaolev kokkupuude haiguse riskiteguritega. Diagnoosi kinnitamiseks on vajalik spiromeetria.
- KOK-i diagnoosimise ja raskusastme hindamise kuldseks standardiks on spiromeetria, kuna see on kõige paremini reprodutseeritav, standardiseeritud ja objektiivne meetod õhuvoolu takistuse hindamiseks. Bronhilõõgastijärgne  $FEV_1/FVC < 0,70$  kinnitab mittetäielikult pöörduva õhuvoolu languse olemasolu.
- KOK-i diagnoosimise ja ravikorraldusega seotud tervishoiutöötajatel peab olema võimalus kasutada spiromeetriat.
- Arteriaalsete veregaaside osarõhke on soovitatav mõõta kõigil patsientidel, kelle  $FEV_1$  on alla 50% eeldatavast või kellel esinevad hingamispuudulikkusele või

- parempoolsele südamepuudulikkusele viitavad tunnused.
- KOK on tavaliselt progresseeruv haigus ning ka kõige parema ravi korral tuleb arvestada kopsufunktsiooni halvenemisega aja jooksul. Ravi õigeaegseks modifitseerimiseks ning võimalike tüsistuste diagnoosimiseks tuleb jälgida sümptomeid ja õhuvoolu languse objektiivseid parameetreid.
  - KOK-ile on iseloomulik kaasuvate haiguste esinemine, nende diagnoosimisega tuleb aktiivselt tegeleda. Kaasuvad haigused võivad KOK-i ravi tüsistada, samuti muudab KOK kaasuvate haiguste ravi keerulisemaks.

## ESMANE DIAGNOOS

Diferentsiaaldiagnostiliselt tuleb mõelda KOK-ile iga patsiendi korral, kellel esineb õhupuudus, krooniline köha või rögaeritus ja/või teadaolev kokkupuude haiguse riskiteguritega (**Joonis 4**). Diagnoosi kinnitamiseks on vajalik spiromeetria.

**Sümptomite hindamine:** Õhupuudus, KOK-ile iseloomulikemaid sümptomeid, on enamusele KOK-i patsientidest arsti poole pöördumise põhjuseks ning on peamiseks teguriks haigusega seotud puude ja ärevuse tekkimisel. Kopsufunktsiooni langemisel muutub õhupuudus üha väljendunumaks. Krooniline köha, KOK-i esimesi sümptome<sup>59</sup>, esineb alguses perioodiliselt, kuid hiljem iga päev, tihti kogu päeva vältel. Mõnedel juhtudel võib oluline õhuvoolu takistus areneda ka ilma kaasuva köhata. KOK-i patsientidel eritub tavaliselt pärast köhahoogu väiksem kogus sitke konsistentsiga röga. Kiuned rinnus ja rindkere pinguloleku aisting võivad erinevatel päevadel, aga ka ühe päeva jooksul varieeruda. Kiunete või rindkere pingulolemise aistingu puudumine ei välista KOK-i diagnoosi. Kaugelearenenud KOK-i tavalisemateks probleemideks on kaalulangus, söögiisu puudumine ja vaimsed probleemid, eriti depressioon ja/või ärevus<sup>60, 61</sup>.

**Anamnees:** KOK-i või arvatava KOK-i patsiendi korrektne anamnees peaks hõlmama järgmisi punkte:

- Kokkupuude riskiteguritega
- Põetud ja kaasuvate haiguste anamnees, kaasa arvatud astma, allergia, sinusiit, ninapolüübid; lapsepõlves põetud hingamisteede infektsioonid; teised hingamisteede haigused
- KOK-i või teiste krooniliste hingamisteede haiguste perekondlik anamnees
- Sümptomite arengu kirjeldus

### Joonis 4. Diagnostiliselt olulised näitajad KOK-i korral

*KOK-i kahtlus ja vajadus teostada spiromeetria tekib juhul, kui esineb kas või üks allpool loetletud näitajatest ning isik on üle 40-aastane. Loetletud näitajad ei ole eraldi võttes diagnostilised, kuid nende koosinemine suurendab KOK-i diagnoosi tõenäosust. Spiromeetria on vajalik KOK-i diagnoosi kinnitamiseks.*

**Õhupuudus:** Progressiivne (süveneb aja jooksul). Füüsilisel pingutusel tavaliselt süveneb. Püsiv (esineb igapäevaselt). Patsient võib kirjeldada ka kui: “teeb tööd hingamiseks”, “raskustunne”, “paneb põhkatama”, “ei jätku õhku”.

**Krooniline köha:** Võib esineda perioodiliselt ja olla mitteproduktiivne.

**Krooniline rögaeritus:** Igasugune krooniline rögaeritus võib viidata KOK-ile.

**Kokkupuude riskiteguritega:** Tubakasuits. Tööstustolm, kemikaalid. Õhu saastumine biomassi põletamisest ja toidu valmistamisest.

- Varasemad ägenemised või hingamisteede haigustega seotud haiglasviibimised.
- Kaasuvad haigused, näiteks südamehaigused, pahaloomulised kasvaja, osteoporoos ja skeetilihashaigused, mis võivad piirata kehalist aktiivsust<sup>62</sup>.
- Käesoleva meditsiinilise ravi sobivus.
- Haiguse mõju patsiendi elule, kaasa arvatud kehalise aktiivsuse, töö ja majanduslikud piirangud, mõju perekondlikule elule, depressioon ja ärevustunne.
- Sotsiaalne ja perekondlik tugi.
- Võimalused vähendada riskitegurite toimet, eriti suitsetamisest loobumine.

**Füüsiline läbivaatus:** Füüsiline läbivaatus on küll oluline osa patsiendiga tegelemisest, kuid harva osutub see diagnostiliselt oluliseks. Õhuvoolu takistuse füüsilised tunnused ei ilmne tavaliselt enne kopsufunktsiooni olulist langust<sup>63, 64</sup> ning nende tuvastamine on suhteliselt vähesel tundlikkusega ja mittespetsiifiline.

**Õhuvoolu languse mõõtmine (spiromeetria):** Spiromeetiline uuring tuleb teostada kõigil patsientidel, kellel kahtlustatakse KOK-i. Spiromeetriaal mõõdetakse forsseeritult väljahingatud õhu mahtu, kui väljahingamist on alustatud pärast maksimaalset sissehingamist (forsseeritud vitaalkapatsiteet, FVC) ja väljahingatud õhu mahtu, mida hingatakse forsseeritult välja esimese sekundi jooksul (FEV<sub>1</sub>); hindamisel lähtutakse nende kahe parameetri suhtest (FEV<sub>1</sub>/FVC). Tulemusi hinnatakse võrdlevalt normiväärtustega, mis põhinevad vanusel, kehapikkusel, sool ja rassil (õigete normväärtuste kasutamine, vt kirjanduse viide nr 65). KOK-ga patsientidel on tavaliselt langenud nii FEV<sub>1</sub> kui FVC. Õhuvoolu takistuseks loetakse, kui bronhilõõgastijärgne FEV<sub>1</sub>/FVC <70%. Selline lähenemine on pragmaatiline, silmas pidades tõika, et universaalselt rakendatavaid FEV<sub>1</sub> ja FVC normväärtusi ei ole. Võimaluse korral tuleb FEV<sub>1</sub>/FVC väärtusi võrrelda vanust arvestavate normväärtustega vältimaks KOK-i ülediagnoosimist vanemaealistel<sup>66</sup>. Fikseeritud suhte (FEV<sub>1</sub>/FVC) kasutamine

on komplitseeritud vanemaealistel kergema raskusastmega patsientidel, kuna kopsu mahtusid muudab ka normaalne vananemisprotsess.

#### ***KOK-i raskusastme hindamine:***

KOK raskuse hindamine põhineb haigusnähtudel, spiromeetriselt mõõdetud obstruktsiooni raskusel (joonis 2) ja komplikatsioonide nagu hingamispuudulikkuse, südamepuudulikkuse, kaalulanguse või arteriaalse hüperkseemia olemasolul.

#### ***Lisauuringud***

Patsientidel, kellel on diagnoositud II ehk keskmise raskusastme või raskem KOK, on soovitatav teha järgmised lisauuringud:

#### **Obstruktsiooni taaspöörduvuse mõõtmine**

**bronhodilataatoritestiga:** Hoolimata varasematest arvamustest ei ennusta bronhilõõgastiga ega suukaudse glükokortikoidiga tehtud obstruktsiooni taaspöörduvuse test KOK diagnoosi ja spiromeetrisel muutustega haigetel haiguse kulgu, ükskõik, millise parameetri, kas FEV<sub>1</sub> languse, ägenemiste sageduse<sup>67</sup>,<sup>68</sup> või üldise tervisliku seisundi languse abil haiguse kulgu hinnata.<sup>68</sup> Bronhilõõgastiga või suukaudse glükokortikoidiga obstruktsiooni taaspöörduvuse test võib siiski olla vajalik mõnedel juhtudel, näiteks ebatüüpilise anamneesiga patsientidel (lapsepõlves põetud astma, regulaarsed öised ärkamised köha ja kiunete tõttu rinnus).

**Rindkere röntgenogrammid:** Kui just ei ole tegemist ilmsete bulloossete muutustega või muude väljendunud emfüseemi tunnustega, on tavaülesvõtte KOK-i korral harva diagnostilise väärtusega. Kuid rindkere röntgenülesvõtteid kasutatakse diferentsiaaldiagnostilisel otstarbel ning oluliste kaasuvate haiguste, näiteks südamepuudulikkuse, kindlakstegemisel. Kompuutertomograafia (CT) rindkerest ei kuulu rutiinsete uuringute hulka. Siiski, kui KOK-i diagnoos ei ole kindel, võib kõrgsageduslik CT (HRCT) uuring diferentsiaaldiagnostiliselt aidata. Lisaks, kui kaalumisel on kopsu mahu vähendamise kirurgiline protseduur, tuleb teostada CT rindkerest, kuna andmed

emfüseemi paiknemise kohta on vajalikud, otsustamiseks patsiendi sobivust kirurgiliseks raviks<sup>69</sup>.

Veregaaside analüüs arteriaalsest verest:  
Kaugelearenenud KOK-i korral on oluline arteriaalsete veregaaside hindamine ilma lisahapnikuta. Arteriaalseid veregaase tuleks hinnata haiguse mitte ägedas faasis patsientidel, kelle FEV<sub>1</sub> on alla 50% eeldatavast või kellel esinevad hingamispuudulikkusele või parempoolsele südamepuudulikkusele viitavad tunnused.

Alfa<sub>1</sub>-antitrüpsiini puudulikkuse skriining:  
Europiidset (kaukaasia) rassi isikutel, kellel areneb KOK suhteliselt noorena (enne 45. eluaastat) või kellel on KOK-i suhtes koormatud perekondlik anamnees, võib tulla kasuks võimaliku alfa<sub>1</sub>-antitrüpsiini puudulikkuse määramine. See tagab asjatundliku nõustamise. Vajalikuks võib osutada ka perekonna skriinimine alfa<sub>1</sub>-antitrüpsiini puudulikkuse osas.

**Diferentsiaaldiagnoos:** Mõnedel kroonilise astma patsientidel ei saa tänapäevaseid läbivalgustus- ning füsioloogilisi diagnostilisi vahendeid kasutades astmat ja KOK-i täie kindlusega eristada ning võib arvata, et need patsiendid põevad nii astmat kui KOK-i. Selliseid haigeid ravitakse kui astmahaigeid. Teisi võimalikke haiguseid on KOK-ist lihtsam eristada (**Joonis 5**).

<b>Joonis 5. KOK-i diferentsiaaldiagnoos</b>	
<b>Diagnoos</b>	<b>Iseloomulikud ilmingud</b>
KOK	Algas keskeas. Aeglaselt progresseeruvad nähud. Suitsetamise pikk anamnees. Hingeldus füüsilisel pingutusel. Põhiliselt mittepöörduv õhuvoolu takistus.
Astma	Algas noorena (sageli lapsena). Sümptomid varieeruvad päeviti. Õised/varahommikused sümptomid. Kaasuv allergia, riniit või ekseem. Astma perekondlikus anamneesis. Põhiliselt pöörduv õhuvoolu takistus.
Südamepuudulikkus	Auskultatsioonil peenemullilised basilaarsed räginaid. Rindkere Rõ-grammil laiinenud südame vari, kopsupais. Kopsufunktsiooni testil restriktiivsed muutused, mitte õhuvoolu takistus.
Bronhiektasia töbi	Rohke mädane rögaeritus. Tavaliselt seostatav bakteriaalse infektsiooniga.

	Auskultatsioonil suuremullilised räginaid/trummipulksõrmed. Rindkere Rõ-grammil laiinenud bronhid, bronhiseina tihkenemine.
Tuberkuloos	Algusele iseloomulikku vanust ei ole. Rindkere Rõ-grammil kopsuinfiltiraat. Mikrobioloogiline kinnitus. Tuberkuloosi kohalik kõrge levimus.
Obliteeriv bronhioliit	Algas noorena, mittesuitsetajad. Anamneesis võib olla reumatoidartriit või ekspositsioon suitsule. CT-l väljahingamisfaasis langenud tihedusega alad.
Difuusne panbronhioliit	Enamus patsiente mehed ja mittesuitsetajad. Peaaegu kõigil kaasuv krooniline sinusiit. Rindkere Rõ-grammil ja HRCT-l difuussed väikesed tsentrilobulaarsed läbipaistmatud sõlmed ja hüperinflatsioon.
<i>Ülaltoodud tunnused kalduvad olema vastavate haiguste iseloomulikud, kuid ei ilmne kõigil juhtudel. Näiteks võib KOK tekkida mittesuitsetajal (eriti arengumaades, kus muud riskitegurid võivad suitsetamisest olulisemad olla); astma võib areneda täiskasvanueas või eakal isikul.</i>	

## JÄTKUV HINDAMINE JA JÄLGIMINE

**Haiguse progresseerumise ja tüsistuste tekke jälgimine:** KOK on tavaliselt progresseeruv haigus ning ka kõige parema ravi korral tuleb arvestada kopsufunktsiooni halvenemisega aja jooksul. Ravi õigeaegselt modifitseerimiseks ja võimalike tüsistuste diagnoosimiseks tuleb jälgida sümptomeid ning õhuvoolu takistuse objektiivseid parameetreid. Korduvatel visiitidel tuleb teha füüsiline läbivaatus, kõneleda sümptomitest, eriti uutest ning halvenenud sümptomitest. Sümptomite märkimisväärsel halvenemisel või tüsistuse tekkimisel tuleb teostada spiromeetiline uuring. Hingamispuudulikkusele viitavad hapniku osarõhu (PaO<sub>2</sub>) väärtused arteriaalses veres alla 8,0 kPa (60 mmHg), millega võib, kuid ei pea kaasuma CO<sub>2</sub> osarõhu (PaCO<sub>2</sub>) väärtuste tõus arteriaalses veres üle 6,7 kPa (50 mmHg) lisahapnikuta merepinna tasandil. Kopsuarteri rõhu mõõtmine ei ole igapäevases praktikas rutiinseks uuringuks, kuna see ei lisa arteriaalse vere gaaside mõõtmisele praktilist teavet.

**Farmako- ja muu meditsiinilise teraapia jälgimine:** Kohandamiseks ravi vastavalt haiguse progresseerumisele, tuleb igal visiidil vestelda ravist. Tähelepanu tuleb

pöörata erinevate ravimite annustamisele, ravirežiimist kinnipidamisele, inhalatsioonitehnikale, kas hetkel kasutatav ravirežiim hoiab sümptomid kontrolli all ning kas ravil on kõrvaltoimeid.

**Tüsistuste jälgimine:** Hinnatakse tüsistuste sagedust, raskusastet ja võimalikku põhjust. Tähelepanu tuleb pöörata röga hulga suurenemisele, ägedalt süvenevale õhupuudusele ja röga mädaseks muutumisele. Raskusastet saab hinnata bronhilõõgasti või glükokortikoidravi vajaduse suurenemisega, samuti vajadusega antibakteriaalse ravi järele. Haiglasviibimised peavad olema dokumenteeritud, nagu näiteks hospitaliseerimise koht, periood, intensiivravi või intubatsiooni kasutamine.

**Kaasuvate haiguste jälgimine:** KOK-i korral esineb sageli kaasuvaid haigusi. Nende ravi võib olla KOK-i korral raskendatud nii seetõttu, et KOK süvendab puude raskust kui ka seetõttu, et KOK-i ravi võib halvendada kaasuvat haigust. Kuni üksikasjalikuma juhise väljatöötamiseni spetsiifiliste kaasuvate haigustega seotud probleemide kohta tuleks keskenduda nende probleemide diagnoosimisele ja ravile vastavalt paiksetele ravijuhistele.

## 2. KOMPONENT: RISKITEGURITE VÄHENDAMINE

### PROBLEEMI OLEMUS

- KOK-i tekke ja progresseerumise vältimiseks on äärmiselt oluline vähendada isiklikku kokkupuudet tubakasuitsu, tööstustolmude ja kemikaalide ning saastunud sise- ja välisõhuga.
- Suitsetamisest loobumine on ainuke kõige efektiivsem – sealhulgas kõige kulutõhusam – sekkumismeetod vähendamaks suure osa inimeste riski haigestuda KOK-i ning peatamaks selle haiguse progresseerumist (**Tõendus A**).

- Kõikide mõeldavate meediakanalite kaudu ja muul viisil tuleks korduvalt ja pidevalt edastada igakülget tubakavastast hoiakut ja programme selge järjekindla mittesuitsetamist pooldava sõnumiga.
- Vähendamaks mittesuitsetajate riski, peavad tervishoiusüsteemi tubakavastased jõupingutused olema suunatud ka passiivse suitsetamise vastu.
- Mitmete töökohaga seotud hingamisteede haiguste sagedust saab vähendada või kontrollida erinevate strateegiatega abil, mis on suunatud inhaleeritavate osakeste ja gaaside vähendamisele olmes.
- Sise- ja välisõhu saastetest tingitud riski vähendamine on võimalik ning selleks on vaja riikliku poliitika ja iga patsiendi enese poolt kasutatavate kaitsemeetmete koosmõju.

### SUITSETAMISE VÄLTIMINE JA SUITSETAMISEST LOOBUMINE

Kõikide mõeldavate meediakanalite kaudu ja muul viisil, näiteks tervishoiutöötajate-poolne teavitamine, ühiskondlik tegevus, koolid, raadio, televisioon, trükimeedia, tuleks korduvalt ja pidevalt edastada igakülget tubakavastast hoiakut ja programme selge järjekindla mittesuitsetamist pooldava sõnumiga. Valitsusametnikud ja tervishoiutöötajad peaksid avalikkuse positiivse tähelepanu all olles looma õiguslikult soodsa pinna suitsuvabade koolide, avalike kohtade ja töökeskkonna kaitseks.

#### *Suitsetamisest loobumise protsess:*

Suitsetamisest loobumine on ainuke kõige efektiivsem – sealhulgas kõige kulutõhusam – sekkumismeetod vähendamaks suure osa inimeste kokkupuudet KOK-i riskiteguritega. Kõikidele suitsetajatele – nii neile, kellel on risk KOK-i tekkeks kui neile, kellel on haigus juba diagnoositud - peaks pakkuma võimalust osaleda intensiivses suitsetamisest loobumise programmis.

Isegi lühike (3-minutiline) nõuanne suitsetamisest loobuda tõstab

suitsetamisest loobujate määra 5...10%<sup>70</sup>. Lõpetuseks, sellist nõuannet peaks kuulma iga suitsetaja igal külastusel mistahes eriala tervishoiutöötaja juurde<sup>70, 71</sup>.

USA Tervishoiuteenistuse poolt avaldatud juhistes suitsetamisest loobumiseks, pealkirjaga "Tubaka kasutamise ja sõltuvuse ravi: praktilised juhised"<sup>72</sup> soovitatakse sekkumisel kasutada viieastmelist programmi (**Joonis 6**), mis pakub tervishoiutöötajatele, kes on huvitatud sellest, et nende patsiendid loobuksid suitsetamisest, strateegilise raami<sup>72-75</sup>.

#### **Joonis 6. Lühike strateegia, et aidata patsiendil suitsetamisest loobuda**<sup>72-75</sup>

**1. KÜSI:** Kontrollige igal visiidil, kes teie patsientidest suitsetab.

Viige sisse ühine süsteem oma töökohas, mille kohaselt igal visiidil küsitakse ja dokumenteeritakse, kas patsient suitsetab.

**2. NÕUSTA:** Soovitage tungivalt igal suitsetajal loobuda suitsetamisest.

Soovitage suitsetamisest loobumist selge, kindla ja isikupäraseks muudetud nõuandega.

**3. HINDA:** Hinnake, milline on isiku soov suitsetamisest loobuda.

Küsi igalt suitsetajalt, kas ta soovib üritada loobumist praegusel hetkel (näiteks lähema 30 päeva jooksul).

**4. ABISTA:** Abistage patsienti loobumisel.

Aidake patsiendil koostada loobumisplaan; pakkuge praktilisi nõuandeid; pakkuge raviga kaasnevat sotsiaalset tuge; aidake patsiendil leida sotsiaalset tuge väljastpoolt; soovitage patsiendil kasutada selleks otstarbeks mõeldud farmakoteraapiat, välja arvatud erandjuhtudel; pakkuge lisamaterjale.

**5. KORRALDA:** Määrake kindlaks järgmine visiidiaeg.

Määrake kindlaks, millal toimub järgmine suitsetamisest loobuja visiit või telefonikõnelus teiega.

**Farmakoteraapia:** Tänapäeval on välja töötatud palju erinevaid efektiivseid ravimeid suitsetamisest loobumiseks<sup>72, 73, 76</sup> (**Tõendus A**), farmakoteraapiat on soovitatav rakendada siis, kui nõustamisest ei piisa suitsetamisest loobumiseks. Arvukates uuringutes on näidatud, et nikotiinasendusravi (nikotiini näts, inhalaator, ninasprei, nahaplaaster, keelealune tablett, imemistablett) parandab oluliselt suitsetamisest loobumist pikas

perspektiivis<sup>72, 77</sup>. Antidepressandid bupropioon<sup>78</sup> ja nortriptüliin on uuringutes samuti suitsetamisest loobumise pikaajalist tulemust parandanud<sup>76, 77, 79</sup>. Siiski peaks neid kasutama pigem ühe elemendina sekkumise tugiprogrammis kui programmi asemel antidepressandi kuuri tegema. Kõrgvererõhuravimi klonidiin tõhusus on piiratud kõrvaltoimete tõttu<sup>77</sup>. Uuringutes on näidatud, et varenikliin, nikotiini atsetüülkoliini retseptori osaline agonist, mis aitab suitsetamisest loobuda tänu nikotiini ärajäämanähtude leevendamisele ja nikotiini premeerivate omaduste vähendamisele, on ohutu ja tõhus<sup>80-82</sup>. Erilist ettevaatust tuleb rakendada farmakoteraapia kasutamisel spetsiaalsetes patsiendirühmades: meditsiiniliste vastunäidustustega patsiendid, vähese sõltuvusega suitsetajad (alla 10 sigareti päevas), rasedad ja alaealised.

#### **TÖÖKESKKONNAST TINGITUD EKSPOSITSIOON**

Hoolimata sellest, et ei ole teada, kui paljudel inimestel on seonduvalt töökesekkonnaga suurenenud risk hingamisteede haiguse tekkeks arengumaades ning arenenud tööstusriikides, saab mitmeid töökesekkonna riskiteguritest tingitud hingamiseldite haigusi vähendada või kontrollida mitmesuguste strateegiatega abil, mis on suunatud inhaleeritavate osakeste ja gaaside vähendamisele<sup>83-85</sup>. Peamine rõhk peaks olema asetatud esmasele ennetusele, mis saavutatakse riskitegurite elimineerimisega või kokkupuute vähendamisega töökohas. Ka teisene ennetus, mis hõlmab järelevalvet ja juhtude varajast tuvastamist, on oluline.

#### **SISE- NING VÄLISÕHU SAASTATUS**

Inimesed puutuvad igapäevaselt kokku mitmesuguste sise- ja väliskeskkondadega, millest igapäev on oma unikaalne kogum õhku saastavaid aineid ja osakesi, mis võivad kahjustada kopsufunktsiooni<sup>86</sup>. Kuigi sise- ja välisõhu saastatust vaadeldakse tavaliselt eraldi, on KOK-ist lähtuvalt neid otstarbekam koos käsitleda. Sise- ja välisõhu saastest tingitud riski

vähendamine on võimalik ning selleks on vaja riikliku poliitika ja üksikute patsientide poolt kasutatavate kaitsemeetmete koosmõju. Riiklikul tasandil peaks olema esmaseks prioriteediks seadusandlik tegevus kehtestamiseks õhukvaliteedi standardid. Et KOK-i levimust maailmas vähendada, on äärmiselt tähtis vähendada kokkupuudet biomassi põletamisel tekkiva suitsuga, eriti naiste ja laste hulgas. Kuigi on disainitud efektiivseid õhku mitte saastavaid küpsetusahje, on nende omaksvõtt aeglane sissejuurdunud harjumuste ja hinna tõttu.

Tervishoiuteenuse pakkuja peaks iga üksiku patsiendi puhul pöörama tähelepanu KOK-i riskiteguritele (suitsetamine, perekonna anamnees, kokkupuude saastatud sise- ja välisõhuga) ning sotsio-ökonomilisele seisundile. Kõrge riski rühma kuuluvad inimesed peavad hoiduma aktiivsest tegevusest välisõhus saasteperioodide ajal. Kaugelearenenud KOK-i patsiendid peaksid jälgima avalikku teavet õhukvaliteedi kohta ning teadvustama endale, et püsimine siseruumides ajal, mil välisõhukvaliteet on langenud, aitab leevendada nende sümptomeid. Kui tahkeid kütuseid kasutatakse toidu valmistamiseks ja kütmiseks, tuleb pöörata tähelepanu adekvaatse ventilatsiooni olemasolule. Üldiselt peaks üritama pigem vähendada ekspositsiooni saastehulga vähendamise ning ventilatsiooni parandamisega töökohas, kui et lihtsalt ümbritseva õhusaastega kokkupuute vähendamiseks kasutada hingamisteede kaitsevahendeid. On leitud, et ei siseõhu saasteallikatele suunatud õhupuhasitelt ega õhupuhasitel, mis puhastavad ruumi tulevat välisõhku, ei ole soodsat toimet tervisele.

### 3. KOMPONENT: STABIILSE KOK-i RAVI

#### PROBLEEMI OLEMUS

- Stabiilse KOK-i ravi üldiseid põhimõtteid tuleb kohandada iga üksiku patsiendi vajadustele, et vähendada sümptomeid ning parandada elukvaliteeti.

- Et KOK-i patsiendid loobuksid suitsetamisest, on neile vaja üldist tervisealast koolitust (**Tõendus A**). Tervisealane koolitus võib parandada ka nende oskusi ja võimet toime tulla oma haiguse ja terviseprobleemidega.
- Ühegi praeguse KOK-i ravimi puhul ei ole tõestatud, et see muudaks kopsufunktsiooni pikaajalist langust (**Tõendus A**). Seetõttu kasutatakse farmakoteraapiat KOK-i puhul sümptomite ja tüsistuste vähendamiseks.
- Bronhilõõgastid on olulisimad ravimid KOK-i sümptomaatilises ravis (**Tõendus A**). Neid võib tarvitada kas vajadusel või korrapäraselt sümptomite ja ägenemiste ennetamiseks või vähendamiseks.
- Peamisteks bronhe lõõgastava toimega ravimrühmadeks on  $\beta_2$ -agonistid, antikolinergilised ained ja ksantiinid, kasutatuna eraldi või kombineeritult (**Tõendus A**).
- Pikatoimeliste bronhilõõgastite regulaarne ravi on efektiivsem ja mugavam kui ravi lühitoimeliste bronhilõõgastitega (**Tõendus A**).
- Inhaleeritava glükokortikoidi regulaarse kasutamise lisamine bronhilõõgastile on näidustatud sümptomaatilistel KOK-i patsientidel, kelle FEV<sub>1</sub> on alla 50% eeldatavast väärtusest (*III staadium: raske KOK ja IV staadium: üliraske KOK*) ja kellel on korduvad ägenemised (**Tõendus A**).
- Pikaajalisest ravist suukaudsete glükokortikoididega tuleks hoiduda ebasoodsa riski-kasu suhte tõttu (**Tõendus A**).
- KOK-i patsientidel võib gripivastane vaktsineerimine vähendada tõsist haigestumist (**Tõendus A**). *Streptococcus pneumoniae* polüsahhariidvaktsiini soovitatakse KOK-i patsientidele, kes on üle 65-aastased või kelle FEV<sub>1</sub> on alla 40% eeldatavast (**Tõendus B**).
- Kõikidele KOK-i patsientidele sobivad füüsilise koormuse ja harjutuste programmid, mis parandavad nii koormustaluvust kui vähendavad hingeldust ja väsimust (**Tõendus A**).

- Hapniku pikaajaline manustamine (>15 tunni päevas) kroonilise hingamispuudulikkusega patsientidele pikendab elulemust (**Tõendus A**).

## SISSEJUHATUS

Stabiilse KOK-i ravi üldiseks põhimõtteks on ravi suurendamine sõltuvalt haiguse raskusest ja patsiendi kliinilisest seisundist. KOK-i ravi põhineb haiguse raskuse individuaalsel hindamisel ja ravivastusel erinevatele ravimitele.

Stabiilse KOK-i raskusastmete klassifikatsioon hõlmab haiguse raskuse individuaalset hindamist, terapeutilist vastust ravistrateegiale. Obsruktsiooni raskus näitab kätte üldise suuna, millist ravi valida, kuid konkreetse ravi valiku määravad siiski patsiendi sümptomid ja kliiniline leid. Ravi sõltub ka patsiendi haridustasemest ja ravisoostumusest, kultuurilistest iseärasustest ning kohalikest tingimustest ja ravimite kättesaadavusest.

## KOOLITUS

Kuigi patsiendikoolitust peetakse üldiselt igasuguse kroonilise haiguse käsitlemisel oluliseks osaks, on KOK-i puhuse patsiendikoolituse väärtust raske hinnata, kuna selleks, et kopsufunktsiooni objektiivsel mõõtmisel ilmneksid positiivsed muutused, läheb suhteliselt kaua aega. Patsiendikoolitus iseenesest koormustaluvust ega kopsufunktsiooni ei paranda<sup>87-90</sup> (**Tõendus B**), kuid võib parandada patsiendi oskusi ja võimet toime tulla oma haiguse ja terviseprobleemidega<sup>91</sup>. Suitsetamisest loobumisele suunatud patsiendikoolitusel on suurim võimalus mõjutada KOK-i loomulikku kulgu (**Tõendus A**). Koolituse teel saab parandada ka patsiendi toimetulekut ägenemistega<sup>92, 93</sup> (**Tõendus B**). Ettepoole vaatavad elu lõpufaasi puudutavad diskussioonid võivad aidata patsiendil aru saada temale antavatest juhustest ja efektiivsetest raviotsustest elu lõpus<sup>94</sup> (**Tõendus B**).

Koolituslik aspekt võiks sisalduda kõigis KOK-iga seotud tegevustes: arsti ja teiste tervishoiutöötajate juures visiidil olles, koduse põetuse programmides ning

pulmonaalse rehabilitatsiooni programmides. Koolitust peab kohandama konkreetse patsiendi vajaduste ning patsienti ümbritseva keskkonnaga, see peaks olema interaktiivne, praktiline, suunatud elukvaliteedi parandamisele, seda peaks olema lihtne järgida ning see peaks vastama patsiendi ja tema eest hoolitsevate isikute intellektuaalsetele ja sotsiaalsetele võimetele. Teemad, mida peaks koolitusprogrammis kajastama, on järgmised: suitsetamisest loobumine, põhiteave KOK-i ja selle patofüsioloogia kohta, ülevaade ravist ja selle erinevatest aspektidest, enesehoolitsuse põhitõed, õhupuuduse vähendamise viisid, nõuanded selle kohta, millises olukorras tuleb abi otsida, ägenemiste aegne enesega toimetulek ja erinevad otsused, mida sel ajal tuleb vastu võtta, ajaliselt ettepoole suunatud juhised ja elu lõppemisega seotud teemadering.

## FARMAKOLOOGILINE RAVI

Farmakoloogilise ravi eesmärgiks on sümptomite ennetamine ja kontroll (**Joonis 7**), ägenemiste sageduse ja raskuse vähendamine, tervisliku seisundi ning koormustaluvuse parandamine. Ühegi praeguse KOK-i ravimi (**Joonis 8**) puhul ei ole tõestatud, et see muudaks kopsufunktsiooni, KOK-i tähtsaima parameetri, pikaajalist langust<sup>51, 95-97</sup> (**Tõendus A**). Siiski ei tohi see vähendada jõupingutusi, et ravimite abil sümptoome kontrolli all hoida.

**Bronhilõõgastid:** Bronhilõõgastid on olulisimad ravimid KOK-i sümptomaatilises ravis<sup>98-101</sup> (**Tõendus A**) (**Joonis 9**). Neid võib tarvitada kas vajadusel või korrapäraselt sümptomite ja ägenemiste ennetamiseks või vähendamiseks. Bronhilõõgastite kõrvaltoimed on farmakoloogiliselt ennustatavad ning annusest sõltuvad. Võrreldes suukaudsetega, tekib inhaleeritavate bronhilõõgastite kasutamisel vähem kõrvalnähte ning need lahenevad kiiremini pärast ravi katkestamist. Kui ravimit manustatakse suu kaudu, on väga oluline pöörata tähelepanu õigele ravimi käsitlemisele ning inhalatsioonitehnikale.

<b>Joonis 7. Ravi KOK-i erinevatel raskusastmetel</b>			
<i>KOK-i diagnoosimisel ja raskusastme määramisel on soovitatav kasutada bronhilõõgasti- järgset FEV<sub>1</sub></i>			
<b>I: kerge</b>	<b>II: keskmine</b>	<b>III: raske</b>	<b>IV: üliraske</b>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ FEV<sub>1</sub>/FVC &lt;0,70</li> <li>○ 30% ≤ FEV<sub>1</sub> &lt;50% eeldatavast</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ FEV<sub>1</sub>/FVC &lt;0,70</li> <li>○ FEV<sub>1</sub> &lt;30% eeldatavast või FEV<sub>1</sub> &lt;50% eeldatavast ja patsiendil on krooniline hingamispuudulikkus</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ FEV<sub>1</sub>/FVC &lt;0,70</li> <li>○ FEV<sub>1</sub> ≥ 80% eeldatavast</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ FEV<sub>1</sub>/FVC &lt;0,70</li> <li>○ 50% ≤ FEV<sub>1</sub> &lt;80% eeldatavast</li> </ul>		
Aktiivne riskiteguri(te) vähendamine; gripivastane vaksineerimine →			
<b>Lisa</b> lühitoimeline bronhilõõgasti (vajadusel) →			
	<b>Lisa</b> üks või enam pikatoimelist bronhilõõgastit (vajadusel); lisa rehabilitatsioon		
		<b>Lisa</b> inhaleeritavad glükokortikoidid (korduvate ägenemiste korral)	
			<b>Lisa</b> pikaajaline hapnikravi kroonilise hingamispuudulikkuse korral <b>Kaalu</b> kirurgilist ravi

Peamisteks bronhe lõõgastava toimega ravimrühmadeks on  $\beta_2$ -agonistid, antikolinergilised ained ja ksantiinid. Valik sõltub ravimite kättesaadavusest ja patsiendi ravivastusest. Kõik bronhilõõgastite rühmad parandavad KOK-i korral koormustaluvust, ilma et FEV<sub>1</sub> oluliselt muutuks<sup>102-105</sup> (**Tõendus A**).

Regulaarne ravi pikatoimeliste bronhilõõgastitega on efektiivsem ja mugavam kui ravi lühitoimeliste bronhilõõgastitega<sup>106-109</sup> (**Tõendus A**). Regulaarne ravi pikatoimelise  $\beta_2$ -agonisti<sup>107</sup> või pika- või lühitoimelise antikolinergilise ravimiga parandab patsiendi tervislikku seisundit<sup>106-108</sup>. Ravi pikatoimeliste antikolinergilise ravimiga

vähendab KOK-i ägenemiste arvu<sup>110</sup> ja muudab pulmonaalse rehabilitatsiooni efektiivsemaks<sup>111</sup>. Teofülliin on KOK-i puhul efektiivne, kuid potentsiaalse toksilisuse tõttu eelistatakse teofülliinile inhaleeritavaid bronhilõõgasteid, kui need on kättesaadavad. Kõikides uuringutes, kus hinnati teofülliooni efektiivsust KOK-i ravis, kasutati toimeainet prolongeeritud vabastavaid ravimvorme.

Erineva toimemehhanismi ja toime kestusega bronhilõõgastite kombineerimine võib suurendada bronhide dilatatsiooni, samal ajal kui kõrvaltoimete sagedus jääb samaks või isegi väheneb. Lühitoimelise  $\beta_2$ -agonisti ja antikolinergilise aine kombinatsioon annab tulemuseks suurema ja pikaajalisema

FEV<sub>1</sub> paranemise kui kumbki ravim eraldi ega tekita ravimite mõju nõrgenemist enam kui 90 päevase ravikuuri vältel<sup>112-114</sup> (Tõendus A).

hulga suurendamine tõstab tavaliselt ka ravi maksumust. Bronhilõõgasti annuse tõstmisest võib saada sama suurt kasu, juhul kui kõrvaltoimed ei osutu piiravaks.

β<sub>2</sub>-agonisti, antikolinergilise aine või teofüllüüni kombinatsiooni kasutades saab kopsufunktsiooni<sup>112-118</sup> ja tervislikku seisundit<sup>112, 119</sup> veelgi parandada. Ravimite

<b>Joonis 8. KOK-i puhul tarvitavate ravimite enimkasutatud formulatsioonid</b>					
<b>Ravim</b>	<b>Inhalaator ( µg )</b>	<b>Nebulisatsiooni lahus (mg/ml)</b>	<b>Suukaudne</b>	<b>Süstelahuse viaalid (mg)</b>	<b>Toimekestus (t)</b>
<b>β<sub>2</sub>-agonistid</b>					
<b>Lühitoimelised</b>					
Fenoterool	100-200 (MDI)	1	0,5% (siirup)		4-6
Salbutamool	100, 200 (MDI, DPI)	5	5 mg (tablett) 0,24% (siirup)	0,1; 0,5	4-6
Terbutaliin	400, 500 (DPI)	-		0,2; 0,25	4-6
<b>Pikatoimelised</b>					
Formoterool	4,5-12 (MDI, DPI)				12+
Salmeterool	25-50 (MDI, DPI)				12+
<b>Antikolinergilised ained</b>					
<b>Lühitoimelised</b>					
Ipratropiumbromiid	20, 40 (MDI)	0,25-0,5			6-8
Oksitropiumbromiid	100 (MDI)	1,5			7-9
<b>Pikatoimelised</b>					
Tiotropium	18 (DPI)				24+
<b>Kombineeritud lühitoimeline β<sub>2</sub>-agonist ja antikolinergiline aine ühes inhalaatoris</b>					
Fenoterool/ipratropium	200/80 (MDI)	1,25/0,5			6-8
Salbutamool/ipratropium	75/15 (MDI)	0,75/4,5			6-8
<b>Ksantiinid</b>					
Aminofüllüün			200-600 mg (tablett)	240	Erinev, kuni 24
Teofüllüün (retard)			100-600 mg (tablett)		Erinev, kuni 24
<b>Inhaleeritavad glükokortikoidid</b>					
Beklometasoon	50-400 (MDI, DPI)	0,2-0,4			
Budesoniid	100, 200, 400 (DPI)	0,2; 0,25; 0,5			
Flutikasoon	50-500 (MDI, DPI)				
Triamtsinoloon	100 (MDI)	40		40	
<b>Kombineeritud pikatoimeline β<sub>2</sub>-agonist ja glükokortikoid ühes inhalaatoris</b>					
Formoterool/budesoniid	4,5/160, 9/320 (DPI)				
Salmeterool/flutikasoon	50/100, 250, 500 (DPI) 25/50, 125, 250 (MDI)				
<b>Süsteemsed glükokortikoidid</b>					
Prednisoloon			5-60 mg (tablett)		
Metüülprednisoloon			4, 8, 16 mg (tablett)		

Selle ravitaktika detailset hindamist ei ole siiski tehtud.

Kasutades tulemusnäitajana FEV<sub>1</sub>, on kõikide bronhilõõgastite rühmade ravimitel doos-vastuse kõver suhteliselt lame<sup>98-101</sup>. Toksilisus sõltub samuti annusest. β<sub>2</sub>-agonisti või antikolinergilise aine annuse tõstmine suurusjärgu võrra, eriti nebulisaatori abil manustatuna, võib ägedates episoodides subjektiivselt aidata<sup>120</sup> (**Tõendus B**), haiguse remissioonifaasis sellest aga tavaliselt abi ei ole<sup>121</sup> (**Tõendus C**).

Inhaleeritava ravimi manustamisel tuleb tähelepanu pöörata ravimi kättesaadavusele inhalaatorist ning õigele inhalatsioonitehnikale. Inhalaatori valik sõltub selle hinnast, ravimi kättesaadavusest, ravimit väljakirjutava arsti otsusest ning patsiendi oskustest ja võimetest ravimit kasutada. KOK-i patsientidel võib olla rohkem probleeme koordineerimisega ja neil võib olla raskem kasutada lihtsat mõõdetult doseerivat inhalaatorit (MDI) kui tervetel katsealustel või noortel astmahaigetel. Äärmiselt tähtis on veenduda, et patsient valdab õiget inhalatsioonitehnikat. Seda tuleb kontrollida igal visiidil.

#### Joonis 9. Stabiilse KOK-i puhul kasutatavad bronhilõõgastid

- Bronhilõõgastitel on keskne koht KOK-i sümptomite kontrolli all hoidmises.
- Eelistada tuleb inhaleerivat ravi.
- Ravi valik (β<sub>2</sub>-agonist, antikolinergiline aine, teofülliin või kombinatsioonravi) sõltub kättesaadavusest ja individuaalsest ravivastusest (sümptomite leevenemine, kõrvaltoimed).
- Bronhilõõgasteid võib sümptomite ennetamiseks või leevendamiseks määrata kas vajadusel või regulaarselt kasutamiseks.
- Pikatoimelised bronhilõõgastid on tõhusamad ja kasutamiseks mugavamad.
- Kombineeritud toimeainetega bronhilõõgasti kasutamine võib olla efektiivsem ja vähemate kõrvaltoimetega kui ühe toimeainega bronhilõõgasti annuse tõstmine.

**Glükokortikoidid:** Regulaarne ravi inhaleeritavate glükokortikoididega ei mõjuta KOK-i haigete FEV<sub>1</sub> langust pikas perspektiivis<sup>95-97, 122</sup>. Siiski on see näidustatud sümptomaatilistele KOK-i patsientidele, kelle FEV<sub>1</sub> <50% eeldatavast (*III staadium: raske KOK* ja *IV staadium: üliraske KOK*) ja kellel on korduvad ägenemised (näiteks kolm ägenemist viimase kolme aasta jooksul)<sup>123-126</sup> (**Tõendus A**). Regulaarne ravi inhaleeritavate glükokortikoididega vähendab ägenemiste sagedust, parandades seega tervislikku seisundit (**Tõendus A**). Regulaarse ravi katkestamine inhaleeritavate glükokortikoididega võib mõnedel patsientidel põhjustada KOK-i ägenemise<sup>128</sup>. Paljude KOK-i patsientide hulgas läbiviidud pikemaajaliste uuringute koondatud andmetest nähtub, et regulaarne ravi inhaleeritavate glükokortikoididega vähendab KOK-i haigete üldist suremust<sup>129</sup>. Enne kui muuta olemasolevaid ravijuhiseid, vajab see siiski kinnitamist prospektiivsetes uuringutes. Inhaleeritav glükokortikoid kombineerituna pikatoimelise β<sub>2</sub>-agonistiga on efektiivsem kui üksikud koostisosad eraldi manustatuna<sup>123, 125, 126, 130, 131</sup> (**Tõendus A**). Doos-vastuse suhe ning inhaleeritavate glükokortikoidide ohutus pikaajalisel kasutamisel on teadmata.

KOK-i pikaajaline ravi suukaudsete glükokortikoididega ei ole soovitatav (**Tõendus A**). Süsteemsete glükokortikoidide pikaajalise ravi kõrvaltoimeks on steroidmüopaatia<sup>132-134</sup>, mis kaugelearenenud KOK-i korral suurendab veelgi lihasnõrkust, vähendades funktsionaalsust ning süvendades hingamispuudulikkust.

#### **Teised farmakoloogilised ravivõimalused:**

**Vaktsiinid:** Gripivaktsiinid võivad vähendada tõsist haigestumist<sup>135</sup> ja surma KOK-i patsientide hulgas ligikaudu 50% võrra<sup>136, 137</sup> (**Tõendus A**). Surmatud või elusaid nõrgestatud viirustüvesid sisaldavad vaktsiinid on siinkohal eelistatud<sup>138</sup>, kuna need on vanemaealistel KOK-i patsientidel efektiivsemad<sup>139</sup>. Parima efektiivsuse saavutamiseks luuakse igal aastal uusi viirustüvesid sisaldavad vaktsiinid, millega peaks laskma end vaktsineerida üks kord aastas<sup>140</sup>. Üle 65-aastastele KOK-i patsientidele soovitatakse pneumokokk polüsahhariidvaktsiini<sup>141, 142</sup>. Lisaks on leitud, et see vaktsiin vähendab olmeepneumooniat alla 65-aastaste KOK-i patsientide seas, kelle FEV<sub>1</sub> <40% eeldatavast<sup>143</sup> (**Tõendus B**).

Alfa<sub>1</sub>-antitrüpsiini puudulikkuse korrigeerimine: Alfa<sub>1</sub>-antitrüpsiini puudulikkuse korrigeerimine on näidustatud noortel patsientidel raske päriliku alfa<sub>1</sub>-antitrüpsiini puudulikkuse ning diagnoositud emfüseemiga. Tuleb siiski rõhutada, et ravi maksumus on kõrge, enamikus maades ei ole see kättesaadav ja ei ole näidustatud  $\alpha_1$ -antitrüpsiini puudulikkusega mitteseotud KOK ravis (**Tõendus C**).

Antibakteriaalne ravi: Regulaarne profülaktiline antibiootikumide kasutamine ei mõjuta KOK-i ägenemiste sagedust<sup>144-146</sup> ning uuringus, milles uuriti viie aasta jooksul talvise kemoprofülaktika efektiivsust viiel järjestikusel aastal, leiti, et sellest ei ole kasu<sup>147</sup>. Praeguseks ei ole tõendeid, et antibiootikumide kasutamisest muuks, kui KOK-i infektsioonide ägenemiste ja teiste bakteriaalsete infektsioonide raviks, oleks mingil viisil abi<sup>148, 149</sup> (**Tõendus A**).

Mukolüütikumid (ambroksool, erdosteiin, karbotsüsteiin, jodeeritud glütserool): Regulaarset KOK-i puhust mukolüütikumide kasutamist on hinnatud vastuoluliste tulemustega paljudes pikaajalistes uuringutes<sup>150-152</sup>. Kuigi teatud patsiendid, kellel on viskoosne röga eritus, võivad mukolüütikumidest abi saada<sup>153, 154</sup>, on üldine kasu siiski väga väike ja hetkel ei saa nende ravimite laiaulatuslikku kasutamist soovitada (**Tõendus D**).

Antioksidandid: Väikesemahulistes uuringutes on leitud, et antioksidandid, eriti N-atsetüültsüsteiin, vähendavad ägenemiste sagedust, mille tõttu on spekulieritud, nagu võiks nendel ravimitel olla oma osa korduvate ägenemistega haigete ravis<sup>156-158</sup> (**Tõendus B**). Siiski ei mõjutanud suures randomiseeritud kontrollrühmaga uuringus ravi N-atsetüültsüsteiiniga ägenemiste sagedust, välja arvatud patsientide rühmas, kes ei olnud saanud ravi inhaleeritavate glükokortikoididega<sup>159</sup>.

Immuunmodulaatorid: Uuringutes, kus KOK-i patsientidele manustati immuunmodulaatoreid, vähenes ägenemiste sagedus ja raskusaste<sup>160, 161</sup>. Siiski on vaja teostada lisauuringuid uurimaks selle ravi pikaajalist mõju, enne kui immuunmodulaatoreid saaks soovitada regulaarseks kasutamiseks<sup>162</sup>.

Kõha pärssivad ravimid: Kõha, mis mõnikord on häirivaks sümptomiks KOK-i puhul, etendab tegelikult olulist protektiivset osa<sup>163</sup>. Seetõttu ei

soovitata stabiilse KOK-i ravis kasutada regulaarselt kõhavastaseid ravimeid (**Tõendus D**).

Vasodilataatorid: KOK-i haigetel võib inhaleeritud lämmastikmonooksiidid vähendada gaasivahetust ventilatsiooni-perfusiooni tasakaalu muutunud hüpoksilise regulatsiooni tõttu<sup>164, 165</sup>. Seetõttu on olemasolevatest tõenditest lähtuvalt lämmastikmonooksiidi kasutamine stabiilse KOK-i haigel vastunäidustatud.

Narkootilise toimega ained (morfiin): Suukaudsed ja parenteraalsed opioidid on efektiivsed õhupuuduse ravis kaugelearenenud KOK-iga patsientidel. Pihustatud opioidide efektiivsuse kohta on tõendeid ebapiisavalt<sup>166</sup>. Siiski, mõnedes kliinilistes uuringutes on ilmnunud, et õhupuuduse kontrollimiseks kasutatud morfiinil võivad olla rasked kõrvaltoimed ning sellest saadav kasu võib ilmneda vaid mõnel üksikul tundlikul patsiendil<sup>167-171</sup>.

Teised ravimrühmad: Nedokromiili, antileukotrieene ja alternatiivseid ravimeetodeid (näiteks taimeravi, nõelravi, homöopaatia) ei ole KOK-i patsientidel piisavalt uuritud, mistõttu neid ei saa hetkel soovitada.

## MITTEFARMAKOLOOGILINE RAVI

Rehabilitatsioon: Pulmonaalse rehabilitatsiooni peamiseks eesmärgideks on sümptomite vähendamine, elukvaliteedi parandamine ning füüsilise ja emotsionaalse osalemise suurendamine igapäevases elus. Loetletud eesmärkide saavutamiseks tegeleb pulmonaalne rehabilitatsioon terve rea probleemidega, mida farmakoloogilise raviga ei ole võimalik katta. Sellisteks probleemideks, eriti *II staadiumi: keskmine KOK*, *III staadiumi: raske KOK* ja *IV staadiumi: üliraske KOK* korral on jõudluse kadumine, suhteline sotsiaalne eraldatus, muutunud meeleolu (eriti depressioon), lihaste kõhetumine ja kaalulangus. Kuigi patsiendi sobitamisel ühte või teise pulmonaalse rehabilitatsiooni programmi läheb vaja rohkem teavet tema kohta, on leitud, et igas KOK-i staadiumis olevad patsiendid saavad kasu füüsilise treeningu programmist, mille jooksul paraneb jõudlus ning vähenevad õhupuudus ja väsimus<sup>172</sup> (**Tõendus A**). Olemasolevad andmed viitavad sellele, et programmist saadav kasu on jälgitav juba pärast ühte pulmonaalset rehabilitatsiooni programmi<sup>173, 175</sup>. Pärast

rehabilitatsiooni programmi lõppu paranemine kaob, kuid juhul, kui patsient jätkab kodus treeningut, on tema tervislik seisund parem kui enne programmis osalemist (**Tõendus B**). Praeguseks ei ole ühtset arvamust selles osas, kas korduv osalemine rehabilitatsiooniprogrammides aitab säilitada kasu, mida saadi esmasest programmist. Nii haiglas, ambulatoorselt kui kodus läbiviidavad rehabilitatsiooniprogrammid on osutunud kasulikeks<sup>176-178</sup>.

Ideaalne oleks, kui pulmonaalse rehabilitatsiooni meeskonda kuuluksid tervishoiutöötajad erinevatelt erialadelt. Rehabilitatsiooni osad võivad programmi laialdaselt varieeruda, kuid heal tasemel olev pulmonaalne rehabilitatsioon hõlmab füüsilist treeningut, toitumisalast nõustamist ja patsiendi koolitust. Mõistmaks, millist kasu on patsient saanud ja mida on võimalik veel parandada, tuleb iga patsiendi baastaset hinnata enne ning seejärel pärast programmis osalemist. Hindamisel tuleb tähelepanu pöörata järgmistele valdkondadele:

- o Üksikasjalik anamnees ja füüsiline läbivaatus
- o Bronhilõõgastieelne ja -järgne spiromeetria
- o Füüsilise jõudluse hindamine
- o Tervisliku seisundi ja õhupuuduse raskuse hindamine
- o Hingamis- ja alajäsemete lihaste (nt reie nelipealihase) jõudluse hindamine kõhetumise all kannatavatel patsientidel

Kahe esimese punkti all toodud parameetrid on olulised programmi sobivuse ja baastaseme hindamiseks, tulemuse hindamisel neid ei kasutata. Viimased kolm parameetrit on baastaseme ja tulemuse hindamiseks.

**Hapnikravi:** On leitud, et pikaajaline hapnikravi (>15 h ööpäevas) pikendab kroonilise hingamispuudulikkuse korral elulemust<sup>179, 180</sup>. See omab soodsat toimet ka hemodünaamikale, hematoloogilistele parameetritele, füüsilisele jõudlusele, kopsumehhaanikale ning vaimsele seisundile<sup>181</sup>.

Pikaajalist hapnikravi alustatakse tavaliselt *IV staadiumi: üliraske KOK* korral, mida iseloomustab:

- o PaO<sub>2</sub> võrdne või väiksem kui 7,3 kPa (55 mmHg) või SaO<sub>2</sub> alla 88% koos või ilma hüperkapniaga (**Tõendus B**); või
- o PaO<sub>2</sub> vahemikus 7,3...8,0 kPa (55...60 mmHg) või SaO<sub>2</sub> 88% koos pulmonaalse hüpertensiooni, kongestiivsele

südamepuudulikkusele viitava perifeerse turse või polütsiteemia (hematokrit >55%) tunnustega (**Tõendus D**).

Hapnikravi esmaseks eesmärgiks on tõsta baastaseme PaO<sub>2</sub> väärtuseni vähemalt 8,0 kPa (60 mmHg) mõõdetuna koormusvabal ajal, kui patsient hingab õhku, mille koostis ja rõhk on arvestatud merepinnal või saavutada SaO<sub>2</sub> vähemalt 90%, mis säilitab elutähtsate elundite talitluse piisava hapniku juurdevoolu juures. Otsus alustada pikaajalist hapnikravi peab põhinema ärkveloleku PaO<sub>2</sub> väärtustel. Hapnikravi määramisel tuleb määratleda ka hapniku allikas (gaasiline või vedel), manustamisviis, kasutamise kestus, hapniku pealevoolu tase rahuolekus, füüsilise koormuse ajal ning magades.

#### **Mitteinvasiivne mehhaaniline ventilatsioon:**

NIPPV (Non-invasive positive pressure ventilation) ehk mitteinvasiivne positiivse rõhuga ventileerimine ei ole kroonilise hingamispuudulikkusega KOK-i patsientidele rutiinne ravi soovitus, vaid seda võiks pikaajalise hapnikraviga kombineeritult kasutada valitud alarühmas, eriti väljendunud päevase hüperkapniaga patsientidel<sup>182</sup>.

#### **Kirurgiline ravi**

**Bullektoomia:** Hoolikalt valitud kontingendi puhul on see protseduur efektiivne, vähendades õhupuudust ning parandades kopsufunktsiooni<sup>183</sup> (**Tõendus D**). Määramaks patsiendi sobivust bullektomiale, tuleb teostada CT-uuring rindkerest, arteriaalse vere gaaside analüüs ja hingamisfunktsiooni uuringud.

**Kopsu mahtu vähendav kirurgia (Lung Volume Reduction Surgery – LVRS):** 1200 patsienti hõlmanud laias mitmekeskuselises uuringus, kus uuriti võrdlevalt LVRS-i ja medikamentooset ravi, leiti, et ülasingara emfüseemi ning madala füüsilise jõudlusega patsientidel oli elulemus pärast 4,3 aastat, LVRS grupis kõrgem võrreldes medikamentooset ravi saanutega (vastavalt 54% ja 39,7%)<sup>184</sup>. Lisaks paranes kirurgilise protseduuri läbiteinud patsientidel maksimaalne koormustaluvus ja terviseiga seotud elukvaliteet suuremal määral. Kirurgilise ravi eelised medikamentoosse ravi ees olid vähem väljendunud patsientidel, kelle emfüseem paiknes mujal kui ülasingaras või kelle koormustaluvus ei olnud enne ravi oluliselt langenud. Kuigi uuringus saadi osal

patsientidel väga positiivseid tulemusi, on LVRS siiski kõrge maksumusega palliatiivne kirurgiline protseduur, mida võib soovitada ainult hoolikalt valitud patsientidele.

**Kopsude siirdamine:** Korrektsel valimisprotseduuri läbinud äärmiselt kaugelearenenud KOK-iga patsientidel parandab kopsude siirdamine elukvaliteeti ja füüsilist võimekust<sup>185-188</sup> (**Tõendus C**). Kriteeriumid kopsusiirdamise kaalumiseks on: FEV<sub>1</sub> <35% eeldatavast, PaO<sub>2</sub> <7,3...8,0 kPa (55...60 mmHg), PaCO<sub>2</sub> >6,7 kPa (50 mmHg) ja sekundaarne pulmonaalne hüpertensioon<sup>189, 190</sup>.

## ERILIST TÄHELEPANU VAJAVAD ASPEKTID

### **Kirurgiline protseduur KOK-i korral:**

Postoperatiivsed pulmonaalsed tüsistused on sama tõsised ja sagedased kui postoperatiivsed kardiaalsed tüsistused, mistõttu kujutavad endast tõsist riski kõikidele KOK-i põdevatele kirurgilist ravi vajavatele patsientidele. Tüsistuste riski suurendavad järgmised tegurid: suitsetamine, üldine halb tervislik seisund, vanus, liigne kehakaal ja KOK-i raskusaste. Postoperatiivsete pulmonaalsete tüsistuste alla liigituvad ainult peamised respiratoorsed komplikatsioonid nagu kopsuinfektsioonid, atelektaas või süvenenud hingamisteede obstruktsioon, mis võivad põhjustada ägedat hingamispuudulikkust ja ägestada KOK-i<sup>191-196</sup>.

## 4. KOMPONENT: ÄGENEMISTE RAVI

### PROBLEEMI OLEMUS

- KOK-i ägenemine on episood haiguse loomulikus kulus, mida iseloomustab õhupuuduse, köha või rögaerituse muutus, mis erineb igapäevasest varieerumisest, algab ägedalt ning võib vajada tavapärase KOK-i ravi muutmist.
- Ägenemiste kõige tavalisemateks põhjusteks on trahheobronhiaalpuu infektsioonid ja õhu saastatus, kuid ligikaudu ühel kolmandikul raskete ägenemiste juhtudest ei suudeta põhjust välja selgitada (**Tõendus B**).
- KOK-i ägenemiste efektiivsemad ravimid on inhaleeritavad bronhilõõgastid (eriti inhaleeritavad  $\beta_2$ -agonistid koos või ilma

antikolinergiliste aineteta) ning suukaudsed glükokortikoidid (**Tõendus A**).

- Patsientidel, kelle KOK-i ägenemised kulgevad koos hingamisteede infektsiooni tunnustega (näiteks röga muutumine mädaseks), on näidustatud antibakteriaalne ravi (**Tõendus B**).
- Ägenemiste korral rakendatav mitteinvasiivne mehhaaniline ventilatsioon leevendab metaboolset atsidoosi, tõstab pH taset, vähendab endotraheaalse intubatsiooni vajadust ja langetab PaCO<sub>2</sub>, hingamissagedust, õhupuuduse astet, haiglasviibimise kestust ja suremust (**Tõendus A**).
- Ravi ja koostis edaspidiste tüsistuste vältimiseks peaks moodustama ühe osa patsiendi jälgimisest, kuna ägenemised mõjutavad KOK-i patsientide elukvaliteeti ning prognoosi.

### SISSEJUHATUS

KOK-ile on iseloomulik sümptomite ägenemine<sup>197-201</sup>. KOK-i ägenemine on *episood haiguse kulus*, mida iseloomustab patsiendile tavapärase õhupuuduse, köha ja/või rögaerituse süvenemine, mis erineb igapäevasest varieerumisest, algab ägedalt ning võib vajada regulaarse KOK-i ravi muutmist<sup>202, 203</sup>. Ägenemisi saab jaotada kliiniliste tunnuste (sümptomite hulk<sup>199</sup>) ja tervishoiuressursside kasutamise järgi<sup>202</sup>. Ägenemiste mõju on märgatav; patsiendi sümptomite taandumine ning kopsufunktsiooni taastumine baastasemele võivad aega võtta mitmeid nädalaid<sup>204</sup>.

Ägenemiste kõige tavalisemateks põhjusteks on trahheobronhiaalpuu infektsioonid ja õhu saastatus<sup>205</sup>, kuid ligikaudu ühel kolmandikul raskete ägenemiste juhtudest ei suudeta põhjust välja selgitada. Bakteriaalse infektsiooni osakaal tüsistuste tekkes ei ole lõplikult selge, kuid hiljutistes uuringutes on leitud, et vähemalt 50%-l patsientidest on alumistes hingamisteedes bakterite kontsentratsioon ägenemise ajal kõrge<sup>206-208</sup>. Spetsiifilise immuunvastuse teke infitseerivate bakteritüvede suhtes ning neutrofiilse põletiku seosed bakteriaalsete ägenemistega toetavad samuti bakteriaalset põhjuslikkust ägenemiste tekkes<sup>209-212</sup>.

## DIAGNOOS JA RASKUSASTME HINDAMINE

**Anamnees:** Öhupuuduse süvenemise, ägenemise peamise sümptomiga, kaasnevad tihti kiuned ja pingetunne rindkeres, köha ägenemine, rögaerituse suurenemine ja röga värvuse või viskoossuse muutus ning palavik. Ägenemiste ajal võib tekkida ka rida mittespetsiifilisi kaebusi, nagu tahhükardia, hingamissageduse kiirenemine, üldine enesetunde halvenemine, unetus, unisus, väsimus, depressioon ja segasus. Mõtte suunavad KOK-i ägenemise peale füüsilise jõudluse langus, palavik või uued röntgenoloogilised kopsuhaiguse tunnused. Rögaerituse suurenemine ja mädaseks muutumine viitab bakteriaalsele põhjusele, nagu ka eelnev krooniline rögaeritus anamneesis<sup>199, 212</sup>.

**Raskusastme hindamine:** Ägenemise raskusastme hindamine põhineb ägenemisele eelneval anamneesil, kaasuvatel haigustel, sümptomitel, füüsilisel läbivaatusel, arteriaalse vere gaaside analüüsil ja teistel laboratoorsetel testidel. Hindamiseks on vajalik teada öhupuudus- ja köhahoogude raskust ja sagedust, röga hulka ja värvust ning milliste igapäevaste ülesannetega patsient toime tuleb. Juhul kui on olemas eelnevad arteriaalse vere gaaside analüüsid, on nende võrdlemine ägenemise puhustega äärmiselt oluline, kuna kiired muutused veregaasides on olulisemad kui nende absoluutväärtused. Seega, kui võimalik, peaksid arstid soovutama oma patsientidel kaasa võtta viimase ägenemiseelse haige seisundi hinnangu andmed, kui nad pöörduvad ägenemise tõttu haiglasse. Patsientidel raskusastmega *IV staadium*: *üliraske KOK* on raske ägenemise olulisimaks tunnuseks vaimse seisundi halvenemine, mis on kohese hospitaliseerimise näidustuseks.

**Spiromeetria ja PEF:** Haigel patsiendil võib olla raske teha ka lihtsamat spiromeetrilist testi. Ägenemise ägedas perioodis ei ole spiromeetriliste testide tulemused usaldatavad, mistõttu ei soovitata neid rutiinselt kasutada.

**Pulssoksümeetria ja arteriaalse vere gaaside analüüs:** Pulssoksümeetriat kasutatakse patsiendi hapnikuga varustatuse ja hapnikravi vajaduse hindamiseks. Patsientidel, kes vajavad hospitaliseerimist, hinnatakse veregaaside testi tulemuse järgi ägenemise raskust. Hingamispuudulikkusele viitavad  $\text{PaO}_2 < 8,0 \text{ kPa}$  (60 mmHg) või  $\text{SaO}_2 < 90\%$  koos või ilma  $\text{PaCO}_2$

$> 6,7 \text{ kPa}$  (50 mmHg), kui patsient hingab tubast õhku. Lisaks, mehhaanilise ventileerimise näidustuseks hingamispuudulikkusega haigel on keskmine või raske atsidoos ( $\text{pH} < 7,36$ ) ja hüperkarpnia ( $\text{PaCO}_2 > 6...8 \text{ kPa}$  (45...60 mmHg))<sup>196, 213</sup>.

**Röntgengrammid rindkerest ja elektrokardiograafia (EKG):** Röntgenülevõtted rindkerest (tagant ette suunas ja külgedelt) võimaldavad alternatiivsete diagnooside kindlakstegemist, mis võivad imiteerida KOK-i ägenemist. EKG abistab parema südamepoole hüpertroofia, arütmiate ja isheemiliste episoodide diagnoosimisel. Kopsuarteri embooliat võib olla raske eristada ägenemisest, eriti kaugelearenenud KOK-i korral, kuna parema vatsakese hüpertroofia ning kopsuarterite laienemine viivad vastuolulistele EKG ja röntgenoloogilistele tulemustele. Kopsuarteri embooliale viitab ka madal süstoolne vererõhk ning suutmatust tõsta  $\text{PaO}_2 > 8,0 \text{ kPa}$  (60 mmHg) hoolimata kiirest hapniku pealevoolust. Kui kahtlus kopsuarteri embooliale jääb püsima, on näidustatud selle ravi koos ägenemise raviga.

**Teised laboratoorsed testid:** Kliinilisest vereanalüüsist võib ilmnedada polütsüteemia (hematokrit  $> 55\%$ ) või veritsus. Leukotsüütide hulk ei ole tavaliselt eriti informatiivne. Empiirilise antibakteriaalse ravi alustamine on näidustatud, kui sümptomite ägenemise ajal tekib mädane rögaeritus<sup>33</sup>. Tavalisimateks KOK-i ägenemisega seotud haigustekitajateks on *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ja *Moraxella catarrhalis*. Kui infektsioosne ägenemine ei taandu esmase antibakteriaalse raviga, tuleb teha röga külv ja antibiogramm. Ägenemisega võivad olla seotud mitmed biokeemiliste testide kõrvalekalded, nagu elektrolüütide tasakaaluhäired (näiteks hüponatreemia, hüpokaleemia), kontrolli halvenemine veresuhkrisalduse üle või metaboolne happe-leelistasakaalu hälve. Loetletud häired võivad olla seotud ka kaasuvate haigustega.

**Diferentsiaaldiagnoosid:** Ravivastuseta, kuid ilmse KOK-i ägenemisega patsientide seisundit<sup>204, 214</sup> tuleb uuesti hinnata muude võimalike diagnooside valguses, mis võivad sümptomeid raskendada või KOK-i ägenemist imiteerida<sup>153</sup>, näiteks pneumoonia, kongestiivne südamepuudulikkus, õhkrind, vedelik pleuraõõnes, kopsuarteri emboolia ja südamearütmia.

Kõrvalekalded määratud ravirežiimist võivad samuti põhjustada sümptomite ägenemist, mida võib segi ajada tõelise ägenemisega. B-tüüpi natriureetilise peptiidi tõusnud tase seerumis, seostatult muu kliinilise informatsiooniga, aitab kindlaks teha patsiente, kellel on äge õhupuudus tekkinud kongestiivse südamepuudulikkuse tagajärjel ning eristada neid KOK-i ägenemisega patsientidest<sup>215, 216</sup>.

## KODUNE RAVI

Lõppstaadiumi KOK-i haigete koduse ravi vastu on huvi suurenemas, kuigi täpsed kriteeriumid selleks alternatiivina haiglaravile on ebaselged ja varieeruvad vastavalt konkreetse riigi tervihoiukorraldusele<sup>217-220</sup>.

**Ravi bronhilõõgastitega:** KOK-i ägenemiste kodune ravi hõlmab olemasoleva lühitoimelise bronhilõõgasti (eelistatavalt  $\beta_2$ -agonist) ravi annuse või sageduse tõstmist (**Tõendus A**). Kui antikolinergilist ravimit ei ole veel raviskeemi lisatud, võib seda juurde anda kuni sümptomite leevenemiseni.

**Glükokortikoidid:** Süsteemsetest glükokortikoididest on abi KOK-i ägenemiste kupeerimisel. Suukaudsed glükokortikoidid lühendavad paranemiseks kuluvat aega, parandavad kopsufunktsiooni ( $FEV_1$ ) ja vähendavad hüpokseemiat ( $PaO_2$ )<sup>221-224</sup> (**Tõendus A**). Lisaks võivad need vähendada varajase retsidiveerumise ja ravi ebaõnnestumise riski ning haiglasviibimise kestust<sup>225</sup>. Suukaudsete glükokortikoidide lisamist bronhilõõgastitele tuleks kaaluda kui patsiendi  $FEV_1$  baasväärtused on alla 50%. Soovitavaks annuseks on 30...40 mg prednisolooni päevas 7...10 päeva jooksul<sup>221, 222, 226</sup>.

**Antibakteriaalne ravi:** KOK- i ägenemistel rakendatavast antibakteriaalsest ravist on lähemalt juttu Haiglaravi lõigus.

## HAIGLARAVI

Risk surra KOK-i ägenemise tõttu on tihedalt seotud respiratoorse atsidoosi arenemise, oluliste kaasuvate haiguste ning mehhaanilise ventilatsiooni vajadusega<sup>227</sup>. Loetletud tegurite puudumisel ei ole patsiendid suremuse kõrge riskiga rühmas, kuid raske KOK-i tõttu on nad siiski sunnitud tihti haiglas viibima. Üritused

ravida neid patsiente täiesti haiglaväliselt on kandnud vaid osaliselt vilja<sup>228</sup>, palju edukamalt on kulgenud juhud, kus patsient on pärast erakorralises vastuvõtus (EMO) teostatud seisundi hindamist, suurema sotsiaalse toe saamist ning senise patsiendi poolt saadava tervishoiuteenuste paketi hindamist saadetud kodusele ravile<sup>229</sup>. Haiglaravi osakaalu vähendamiseks saadav sääst<sup>230</sup> korvab lisakulu, mis suunatakse KOK-i patsientide abistamiseks loodud meeskonna töösse.

**Joonisel 10** on toodud hospitaliseerimise kriteeriumid, millele KOK-i ägenemise korral tuleb tähelepanu pöörata. Mõned patsiendid vajavad kohest saatmist intensiivravi osakonda (IRO) (**Joonis 11**). KOK-i raske ägenemisega patsientide suunamine sisehaiguste või spetsialiseerunud kopsuhaiguste üksusesse võib olla õigustatud, kui üksuses on piisavalt personali, kogemust ja varustust edukaks ägeda hingamispuudulikkuse diagnoosimiseks ja raviks.

Kui patsient jõuab EMO-sse, on esmaseks ülesandeks alustada hapnikravi ning otsustada, kas ägenemine on eluohtlik. Kui tegemist on eluohtliku ägenemisega, tuleb patsient suunata viivitamatult IRO-sse. Kui ägenemine ei ole eluohtlik, saab patsienti ravida EMO-s või mõnes muus haiglaüksuses (**Joonis 12**).

<b>Joonis 10. Hospitaliseerimise näidustused KOK-i ägenemise korral*</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sümptomite intensiivsuse märkimisväärne tõus, näiteks õhupuuduse teke puhkeasendis</li> <li>○ Diagnoositud kaugelearenenud KOK</li> <li>○ Uute füüsiliste tunnuste ilmnemine (näiteks tsüanoos, perifeerne turse)</li> <li>○ Ravivastuse puudumine esmasele farmakoloogilisele ravile</li> <li>○ Olulised kaasuvad haigused</li> <li>○ Sagedased ägenemised</li> <li>○ Südamearütmiate teke</li> <li>○ Ebaselge diagnoos</li> <li>○ Vanemaalised patsiendid</li> <li>○ Puudulik tugi ja hooldus kodus</li> </ul>

\*Kaaluda kohalike ressursside kontekstis.

<b>Joonis 11. IRO hospitaliseerimise näidustused KOK-i ägenemise korral*</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Raske õhupuudus, mis ei lahene esmase erakorralise raviga</li> <li>○ Muutused vaimses seisundis (segasus, letargia, kooma)</li> </ul>

- Püsiv või halvenev hüpokseemia (PaO<sub>2</sub> <5,3 kPa, 40 mmHg) või raske/süvenev hüperkarnia (PaCO<sub>2</sub> >8,0 kPa, 60 mmHg) või raske/süvenev respiratoorne atsidoos (pH <7,25) hoolimata lisahapnikust ja mitteinvasiivsest ventileerimisest
- Vajadus invasiivse mehaanilise ventileerimise järgi
- Ebastabiilne hemodünaamika – vajadus manustada vasopressoreid

\*Kaaluda kohalike ressursside kontekstis.

### Joonis 12. Raske mitte-eluohtliku KOK-i ägenemise ravi IRO-s või muus haigla üksuses<sup>226\*</sup>

- Hinnata sümptomite raskust, veregaasid, röntgenülesvõtted rindkerest
- Alustada kontrollitud hapnikravi, arteriaalse vere gaaside analüüse korrata 30...60 minuti tagant
- Bronhilõõgastid:
  - tõsta annust või sagedust
  - kombineerida β<sub>2</sub>-agoniste ja antikolinergilisi aineid
  - kasutada vahemahuteid või õhuga töötavaid nebulisaatoreid
  - vajadusel kaaluda veenisestest ksantiinide lisamist
- Lisada suukaudsed või veenisisesed glükokortikoidid
- Bakteriaalse infektsiooni tunnuste korral kaaluda ravi antibiootikumidega (suukaudsed, ka veenisisesed)
- Kaaluda mitteinvasiivse ventileerimise vajadust
- Alati tähelepanu pöörata:
  - jälgida vedelikubilanssi ja toitumist
  - kaaluda subkutaanse hepariini manustamist
  - diagnoosida ja ravida kaasuvad seisundid (näiteks südamepuudulikkus, arütmiaid)
  - hoolikalt jälgida patsiendi seisundit

\*Kaaluda kohalike ressursside kontekstis.

**Kontrollitud hapnikravi:** Hapnikravi on KOK-i ägenemise korral haiglaravi nurgakiviks. Lisatavat hapnikku tuleb titreerida patsiendi hüpokseemia

vähendamiseks. Mittetüsistunud ägenemise korral on lihtne saavutada oksügenisatsiooni adekvaatset taset (PaO<sub>2</sub> >8,0 kPa, 60 mmHg või SaO<sub>2</sub> >90%), kuid CO<sub>2</sub> retentsioon võib toimuda märkamatult ning põhjustada sümptomaatikas vaid vähest muutust. Kui hapnikravi on alustatud, tuleb rahuldava oksügenisatsiooni ja CO<sub>2</sub> retentsiooni ning atsidoosi puudumise tõendamiseks 30...60 minutit hiljem võtta veregaaside analüüs arteriaalsest verest. Venturi mask (kiire hapniku pealevooluga vahend) kindlustab hapniku palju parema pealevoolu kui ninasond, kuid patsiendid taluvad seda tõenäoliselt halvemini<sup>196</sup>.

**Ravi bronhilõõgastitega:** KOK-i ägenemise korral on tavaliselt eelistatumateks bronhilõõgastiteks lühitoimelised inhaleeritavad β<sub>2</sub>-agonistid<sup>153, 196, 231</sup> (**Tõendus A**). Kui nende kasutamisele ei järgne kiiret ravivastust, on soovitatav lisada antikolinergikum, kuigi tõendid selle kombinatsiooni efektiivsuse kohta on vastuolulised. Hoolimata laialdasest kliinilisest kasutamisest ei ole selge ka ksantiinide osa KOK-i ägenemise ravis. Ksantiinid (teofülliin ja aminofülliin) on hetkel kasutuses kui veenisene teisene ravimeetod ning neid manustatakse ebapiisava ravivastuse korral lühitoimelistele bronhilõõgastitele<sup>232-236</sup> (**Tõendus B**). Võimalik saadav kasu (kopsufunktsiooni ja kliinilise seisundi paranemine) võib olla tagasihoidlik ja ebakindel, samas kui kõrvaltoimed sagenevad oluliselt<sup>237, 238</sup>. Seni ei ole läbi viidud kliinilisi uuringuid, milles hinnatakse inhaleeritavaid pikatoimelisi bronhilõõgasteid (β<sub>2</sub>-agonistid või antikolinergilised ained) koos või ilma inhaleeritavate glükokortikoidideta ägenemise ajal.

**Glükokortikoidid:** Haiglaravi saavate KOK-i ägenemisega patsientide raviskeemi soovatakse lisada suukaudsed või veenisisesed glükokortikoidid<sup>222, 223</sup> (**Tõendus A**). Täpne soovituslik annus on teadmata, kuid kõrged annused on seotud suurema tõenäosusega kõrvaltoimete tekkeks. 30...40 mg suukaudset prednisolooni päevas 7...10 päeva jooksul on efektiivne ja ohutu (**Tõendus C**). Pikem ravikuur ei anna paremat efekti, küll aga suurendab kõrvaltoimete tekke tõenäosust.

**Antibakteriaalne ravi:** Vastavalt olemasolevatele tõenditele<sup>196, 62</sup> peab antibakteriaalset ravi alustama järgmistel juhtudel:

- Patsiendid, kellel esineb KOK-i ägenemise kolm peamist sümptomit: õhupuuduse

süvenemine, suurenenud rögaeritus ja röga muutumine mädaseks (**Tõendus B**).

- Patsiendid, kellel esineb KOK-i ägenemise kaks peamist sümptomit, millest üks on röga muutumine mädaseks (**Tõendus C**).
- Patsiendid, kelle seisund nõuab KOK-i raske ägenemise tõttu mehhaanilist ventileerimist (invasiivset või mitteinvasiivset) (**Tõendus B**).

KOK-i ägenemistega seotud infektsioossed agensid on viirused või bakterid<sup>140, 239</sup>. KOK-i ägenemistega patsientide alumistest hingamisteedest võetud külvides domineerivad *H. influenzae*, *S. pneumoniae* ja *M. catarrhalis*<sup>140, 206, 207, 240</sup>. Niinimetatud atüüpilisi patogeene, nagu *Mycoplasma pneumoniae* ja *Chlamydia pneumoniae*<sup>240, 241</sup>, on KOK-i ägenemisega patsientidel samuti leitud, kuid diagnostiliste piirangute tõttu ei ole nende mikroorganismide tegelik levimus teada.

**Respiratoorsed stimulandid:** Ägeda hingamispuudulikkuse raviks ei soovitata kasutada respiratoorseid stimulante<sup>231</sup>. Doksapraami, mittespetsiifilist, kuid suhteliselt ohutut hingamisstimulanti, mis on mõnedes riikides saadav veenisisesel ravimvormina, tuleks kasutada vaid juhul, kui mitteinvasiivset ventileerimist ei ole võimalik või soovitatav kasutada<sup>242</sup>.

**Ventileerimine:** KOK-i ägenemise korral on mehhaanilise ventileerimise peamiseks eesmärgiks vähendada suremust ja haigestumiseepisoodi kestvust ja leevendada sümptomeid. Ventileerimine jaguneb mitteinvasiivseks vahelduvaks ventileerimiseks koos negatiivset või positiivset rõhku kasutavate vahenditega ning invasiivseks (traditsiooniliseks) mehhaaniliseks ventileerimiseks läbi orotraheaaltoru või trahheostoomi.

**Mitteinvasiivne mehhaaniline ventilatsioon:** Mitteinvasiivset vahelduvat ventilatsiooni on uuritud mitmetes randomiseeritud kontrollrühmaga ägeda hingamispuudulikkuse uuringutes, kus õnnestumise tasemeks on ühtlaselt 80...85%<sup>182, 243-245</sup>. Need uuringud tõendavad, et mitteinvasiivne vahelduv ventileerimine aitab respiratoorsest atsidoosist väljuda (tõstab pH ja langetab PaCO<sub>2</sub>), vähendab hingamissagedust, õhupuudust ja hospitaliseerimise kestust (**Tõendus A**). Veel olulisem, suurem – või selle surrogaatmarker - intubatsiooni määr – langeb tänu sellele sekkumisele<sup>245-248</sup>. Siiski, mitteinvasiivne vahelduv

ventilatsioon ei sobi kõikidele patsientidele, nagu ilmneb kokkuvõtvalt tabelist 13<sup>182</sup>.

<b>Joonis 13. Mitteinvasiivse vahelduva ventileerimise näidustused ja suhtelised vastunäidustused</b> <sup>196, 243, 249, 250</sup>
<b>Valiku kriteeriumid</b> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Mõõdukas kuni raske õhupuudus koos lisahingamislihaste kasutamise ja kõhu paradoksaalse liikumisega</li><li>○ Mõõdukas kuni raske atsidoos (pH ≤7,35) või hüperkapnia (PaCO<sub>2</sub> &gt;6,0 kPa, 45 mmHg)<sup>251</sup></li><li>○ Hingamissagedus &gt;25 x min.</li></ul> <b>Väljaarvamise kriteeriumid (ühe või enama olemasolul)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Hingamisseiskus</li><li>○ Ebastabiilne kardiovaskulaarne seisund (hüpotensioon, arütmiaid, müokardiinfarkt)</li><li>○ Muutus vaimses seisundis; koostöövõimetu patsient</li><li>○ Kõrge aspiratsiooni risk</li><li>○ Viskoosne või rohke rögaeritus</li><li>○ Hiljutine näo- või mao-söögitoru lõikus</li><li>○ Kolju-näo trauma</li><li>○ Parandatud ninaneelu arenguhälbed</li><li>○ Põletused</li><li>○ Äärmine ülekaalulisus</li></ul>

**Invasiivne mehhaaniline ventileerimine: Joonisel 14** on toodud näidustused alustamiseks invasiivset mehhaanilist ventileerimist KOK-i ägenemise ajal, kaasa arvatud mitteinvasiivse vahelduva ventileerimise ebaõnnestumine<sup>252</sup>. Mitteinvasiivse vahelduva ventileerimise kliinilise kasutamise kogemuse suurenedes on mitmeid invasiivse mehhaanilise ventilatsiooni näidustusega patsiente edukalt ravitud mitteinvasiivse vahelduva ventilatsiooniga.

Invasiivse ventilatsiooni kasutamist lõppstaadiumis KOK-i haigetel mõjutab hinnang, kas ägenemine on tõenäoliselt pöörduv, millised on patsiendi isiklikud soovid ning milline on intensiivravi kättesaadavus. Peamisteks ohtudeks on mehhaanilisel ventileerimisel saadav pneumoonia (ventilaatorpneumoonia) (eriti kui tegemist on multiresistentse patogeeniga), barotrauma ja spontaanset hingamist taastamise ebaõnnestumine. Vastupidiselt mitmetele arvamustele on ägeda perioodi suurem hingamispuudulikkusega KOK-i patsientide hulgas

madalam kui suremus ventileeritud patsientide hulgas, kes olid hingamisaparaadi all muudel põhjustel kui KOK-i tõttu<sup>253</sup>. Patsiendi isiklik, selgelt esitatud ravisoov – juhised erinevate ravivõimaluste kasutamise või mittekasutamise kohta –muudab sellised rasked otsused kergemateks.

kasulik patsientidel, kelle rögaeritus on üle 25 ml päevas või kellel on kopsusagara atelektaas.

## HAIGLAST KODUSELE RAVILE SAATMINE JA JÄLGIMINE

KOK-i ägenemise tõttu haiglas viibimise optimaalne kestus on puudulike kliiniliste andmete tõttu ebaselge<sup>197, 257, 258</sup>. Haiglast väljakirjutamise kriteeriumeid toetab limiteeritud hulk andmeid ja arstlik konsensus (vt **Joonis 15**). **Joonisel 16** on toodud aspektid, mida tuleks arvestada järelvisiidil 4...6 nädalat pärast kodusele ravile lubamist. Pärast seda toimuvad visiidid on samasugused nagu tavapärasel KOK-i puhusel visiidid, mis sisaldavad suitsetamisest loobumise teemat, iga ravimi efektiivsuse ja spiromeetria parameetrite muutuste jälgimist<sup>229</sup>. Juhul, kui ühiskonnas on nii korraldatud, et meditsiiniõde teeb KOK-i haigetele koduvisiite, on võimalik patsiendid varem kodusele ravile lubada, ilma et taashospitaliseerimise määr kasvaks<sup>153, 259-261</sup>.

Patsientidel, kellel arenes KOK-i ägenemise ajal hüpokseemia, tuleb enne kodusele ravile lubamist, samuti järgneva kolme kuu jooksul pärast hospitaliseerimist arteriaalse vere gaaside osarõhke testida või pulssoksümeetri abil hemoglobiini küllastatust hapnikuga aeg-ajalt kontrollida. Kui patsient on jätkuvalt hüpokseemiline, võib osutada vajalikuks pikaajaline hapnikravi.

<b>Joonis 14. Invasiivse mehhaanilise ventileerimise näidustused</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mitteinvasiivse vahelduva ventileerimise sobimatus või selle ebaõnnestumine (väljaarvamise kriteeriumide osas, vt <b>Joonis 13</b>)</li> <li>○ Raske õhupuudus koos lisahingamislihaste kasutamise ja kõhu paradoksaalse liikumisega</li> <li>○ Hingamissagedus &gt;35 × min</li> <li>○ Eluohtlik hüpokseemia</li> <li>○ Raske atsidoos (pH &lt;7,25) või hüperkarpnia (PaCO<sub>2</sub> &gt;8,0 kPa, 60 mmHg)</li> <li>○ Hingamisseiskus</li> <li>○ Unisus, vaimse seisundi halvenemine</li> <li>○ Kardiovaskulaarsed tüsistused (hüpotensioon, šokk)</li> <li>○ Teised tüsistused (ainevahetushäired, sepsis, pneumoonia, kopsuarteri emboolia, barotrauma, massiivne pleuraefusioon)</li> </ul>

KOK-i haigete mehhaanilisest ventileerimisest võõrutamine või selle katkestamine võib olla väga raske ning ka ohtlik, parimat meetodit (rõhuga toetav ventilatsioon või T-toru proovimine) ei ole endiselt välja selgitatud<sup>254-256</sup>. Mitteinvasiivne ventileerimine kergendab küll võõrutust ja aitab vältida reintubeerimist KOK-i patsientidel, kelle seisund ekstubeerimisel halveneb, kuid suremust see ei vähenda<sup>89, 92</sup>.

**Teised abinõud:** Haiglas kasutatakse veel järgmisi ravimeetodeid: vedeliku manustamine (oluline on korrektne vedeliku bilansi jälgimine), toitmine (vajadusel lisatoit), süvaveenitromboosi profülaktika (mehhaanilised vahendid, hepariinid jne) immobiliseeritud polütsütemilistel või dehüdreerunud patsientidel, kellel on või ei ole anamneesis tromboemboolilist haigust, rögaerituse parandamine (köha ja lühikeste kiirete väljahingamiste stimuleerimine sarnaselt koduse raviga). Manuaalse või mehhaanilise rindkere koputluse ja posturaalse dreenaži rakendamine on

<b>Joonis 15. KOK-i ägenemistega patsientide haiglast kodusele ravile saatmise kriteeriumid</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vajadus inhaleeritavate β<sub>2</sub>-agonistide järgi on harvem kui iga 4 tunni järel.</li> <li>○ Varasemalt ambulatoorne patsient on võimeline kõndima läbi ruumi.</li> <li>○ Patsient on võimeline sööma ning suudab magada ilma sagedaste ärkamisteta õhupuuduse tõttu.</li> <li>○ Patsient on kliiniliselt stabiilne viimased 12...24 tundi.</li> <li>○ Arteriaalsed veregaasid on stabiilsed viimased 12...24 tundi.</li> <li>○ Patsient (või kodune põetaja) on täielikult aru saanud ravimite korrektsest kasutamisest.</li> <li>○ Jälgimise ning koduse raviga seotud korraldused on lõpetatud (näiteks koduvisiite tegev meditsiiniõde,</li> </ul>

hapniku tarnimine, toiduga varustamine).

- Patsient, perekond ja arst on veendunud, et patsient tuleb edukalt kodus toime.

**Joonis 16. Aspektid, mida tuleks arvestada järelvisiidil KOK-i ägenemisega patsiendi juurde 4...6 nädalat pärast kodusele ravile lubamist**

- Suutlikkus toime tulla tavapäras keskkonnas.
- FEV<sub>1</sub> mõõtmine.
- Inhalatsioonitehnika hindamine.
- Arusaamine soovitatud ravirežiimist.
- Vajadus pikajalise hapnikravi ja/või koduse nebulisaatori järele (patsientidel diagnoosiga *IV staadium: üliraske KOK*).

Enne patsiendi kodusele ravile lubamist tuleks üle vaadata võimalused, kuidas edaspidi ennetada ägenemisi, pöörates seejuures erilist tähelepanu suitsetamisest loobumisele, teostatud vaktsineerimistele (gripi- ja peumokoki vastased vaktsiinid), teadmiste hetkeravist, kaasa arvatud inhalatsioonitehnika<sup>32, 262, 263</sup>, samuti, kuidas ära tunda ägenemise sümptomeid. Tuleb mõelda farmakoloogilisele ravile, mis vähendaks ägenemiste hulka ja haiglasviibimisi ning pikendaks aega esimese/järgmise hospitaliseerimiseni, nagu näiteks pikatoimelised inhaleeritavad bronhilõõgastid, inhaleeritavad glükokortikoidid ja kombineeritud inhalaatorid. Tuleb kõneleda sotsiaalsetest probleemidest ning kindlaks teha patsiendi peamised hooldajad juhul, kui patsiendil on oluline püsiv puue.

#### **4. RAVIJUHISTE SOOVITUSTE RAKENDAMINE (ESMATASANDI) ARSTIABI KONTEKSTIS**

##### **PROBLEEMI OLEMUS**

- On olemas hulgaliselt tõendeid, et traditsiooniline KOK-i ravi ei toimu käesolevate juhistega kooskõlas. Äärmiselt vajalik on juhiste laialdane tutvustamine ning nende efektiivne rakendamine erinevates tervishoiusüsteemi osades.

- Paljudes maades ravivad esmatasandi arstid suurt enamust KOK-i patsientidest, mistõttu nad võiksid olla aktiivselt seotud rahvatervise kampaaniatega ja teabe levitamisega patsientide ja avalikkuse hulgas selle kohta, kuidas KOK-i riskiteguritest hoiduda.
- KOK-i diagnoosi kinnitus saadakse spiromeetrial, mistõttu esmatasandi arstidel peab olema juurdepääs heatasemelisele spiromeetrile.
- Eakatel patsientidel on sageli mitmeid kroonilisi haigusi. Kaasuvad haigused võivad suurendada KOK-i mõju patsiendi tervislikule seisundile ja muuta KOK-i ravi keeruliseks.

Peatükkides 1...3 toodud soovitustes on esile toodud – haiguse vaatenurgast – KOK-i diagnoosi, jälgimise ja ravi parimad strateegiad. Siiski põhineb (esmatasandi) arstiabi suhtlemisel *patsientidega* ning see määrab strateegia õnnestumise või ebaõnnestumise. Sel põhjusel tuleb praktikas konkreetsest haigusest indutseeritud, kuid siiski üldised nõuanded kohandada igale patsiendile ainuomastele vajadustele – arvestades keskkonda, milles nad elavad ning tervishoiusüsteemi, läbi mille toimub nende ravi ja põetus.

##### **DIAGNOOS**

Kui eesmärgiks on seatud KOK-i varajane diagnoosimine, on soovitav kindlaks teha patsiendid, kellel on haigestumiseks kõrge risk ja neid jälgida.

**Hingamisteede sümptomid:** Kroonilistest KOK-ile iseloomulikest sümptomitest (õhupuudus, kõha, rögaeritus) segab ja halvendab patsiendi igapäevast elu ja tervislikku seisundit kõige rohkem õhupuudus. Seetõttu on patsiendilt anamneesi võtmisel oluline uurida õhupuuduse ja teiste sümptomite mõju patsiendi igapäevasele elule, tööle, sotsiaalsetele tegevustele ning vastavalt sellele määrata ravi.

**Spiromeetria:** Esmatasandi vastuvõtul on võimalik teostada esmaklassilist spiromeetrilist uuringut<sup>264, 265</sup> tingimusel, et personal on läbinud kõrgetasemelise koolituse ning kvaliteeti kontrollitakse regulaarselt. Alternatiiviks on tagada juurdepääs kõrgekvaliteedilisele spiromeetrile mujal riiklikus tervishoiusüsteemis, kas perearstikeskuses endas, esmatasandi vastuvõtu laboris või haiglas nii, kuidas kohalik

tervishoiusüsteem on korraldanud<sup>266</sup>. Pidev koostöö esmatasandi ja kopsuhaiguste spetsialistide vahel aitab samuti kvaliteeti tagada.

## KAASUVAD HAIGUSED

Vanemaealistel patsientidel esineb sageli mitmesuguseid kroonilisi terviseprobleeme, mille mõju varieerub patsienditi ning aja jooksul. KOK-ile kaasuvate haiguste hulka kuuluvad teised suitsetamisega seotud haigused, nagu isheemiline südamehaigus ja kopsuvähk; seisundid, mis arenevad olemasoleva haiguse tüsistusena, nagu pulmonaalne hüpertensioon ja sellest tingitud südamepuudulikkus; kaasuvad eraldiseisva patogeneesiga kroonilised seisundid, mis on seotud vananemisega, nagu soole- või eesnäärmevähk, depressioon, suhkurtõbi, Parkinsoni tõbi, dementsus ja artriit; või ägedad haigused, mis võivad antud kroonilise haigusega patsiendi puhul tavapärasest ohtlikumad olla. Näiteks ülemiste hingamisteede infektsioonid on levinuim terviseprobleem kõikides vanuserühmades, kuid KOK-i haigetel tekitavad need palju tõsisemaid probleeme ja vajavad palju tõsisemat ravi.

## RISKITEGURITE MÕJU VÄHENDAMINE

KOK-i tekke ja arengu pidurdamiseks on äärmiselt oluline vähendada summaarset ekspositsiooni tubakasuitsule, tööstustolmudele, kemikaalidele ja saastunud sise- ja välisõhule, kaasa arvatud biomassi küttega ahjudes toiduvalmistamisel tekkinud suitsule. Paljudes tervishoiusüsteemides osalevad esmatasandi arstid aktiivselt rahvatervise kampaaniates ja levitavad patsientide ja avalikkuse hulgas teavet selle kohta, kuidas KOK-i riskiteguritest hoiduda. Väga oluline on, et esmatasandi arstid selgitaksid ka passiivse suitsetamisega kaasnevaid ohtusid ning suitsuvaba töökeskkonna tekitamise vajadust.

Suitsetamisest loobumine on kõige efektiivsem vahend KOK-i tekke riski vähendamiseks; on tõestatud, et suitsetajad, kellele tervishoiutöötaja on edastanud lihtsa suitsetamisvastase nõuande, loobuvad suitsetamisest tõenäolisemalt kui suitsetajad, kellele nõu antud ei ole. Esmatasandi arstid tegelevad ühe patsiendiga tavaliselt mitmeid kordi, mis võimaldab kõnelda suitsetamisest loobumisest, motiveerida patsienti ja kindlaks teha farmakoloogilise ravi vajaduse. Tähtis on ühtlustada esmatasandi arstide nõuannet

rahvatervise kampaaniates kasutatavaga, et patsientideni jõudev sõnum oleks selge.

## KOK-i RAVIJUHISTE TÄITMINE

GOLD rahvuslikud juhid mängivad olulist osa KOK-i ennetuse, varajase diagnoosimise ja ravi alase teabe levitamisel erinevates tervishoiusüsteemides üle maailma. Üks tähtsaid GOLD programmist tulenevaid tegevusi, mis on aidanud tervishoiutöötajail kohalikul tasandil sõnumit levitada, on Rahvusvaheline KOK-i Päev, mida tähistatakse igal aastal novembri kolmandal kolmapäeval\*. GOLD rahvuslikud juhid, tavaliselt koostöös kohalike arstide, meditsiiniõdede ja tervishoiuplaneerijatega, on läbi viinud erinevat tüüpi üritusi tõstmaks KOK-i alast teadlikkust. WONCA (Perearstide Maailmaorganisatsioon) osaleb samuti aktiivselt Rahvusvahelise KOK-i Päeva ürituste korraldamisel. Erinevate erialade tervishoiutöötajate suurem osavõtt Rahvusvahelise KOK-i Päeva üritustest aitaks parandada KOK-i alast teadlikkust.

GOLD on üks koostööorganisatsioone Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) programmis nimega The Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases (GARD), mille eesmärgiks on tõsta teadlikkust krooniliste hingamisteede haiguste osakaalu kohta kõikides maailma maades ning levitada ja rakendada rahvusvahelistes juhistes toodud soovitusi.

Kuigi teadlikkus ja juhiste levitamine on kaalukad eesmärgid, on vähemalt sama tähtis kompleksse tervisesüsteemi olemasolu, mille abil KOK-i ravi reguleeritakse. Üha enam koguneb tõendeid selle kohta, et KOK-i patsientidele määratud kroonilise haiguse ravi programmid, mis hõlmavad erisuguseid sekkumisi, kaasa arvatud pulmonaalne rehabilitatsioon, ning mida viivad ellu esmatasandi tervishoiutöötajad, vähendavad hospitaliseerimisi ja voodipäevade arvu. Võtmetähtsusega on selle juures patsientide osalemine ja tervishoiutöötajate vaheline teabe jagamine<sup>267</sup>.

\* Lähemalt Rahvusvahelise KOK-i Päeva kohta vt <http://www.goldcopd.org/WCDindex.asp>.

## KIRJANDUS

1. National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases. Bethesda, Maryland: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. Accessed at: <http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/chartbook.htm>; 2004.
2. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hanseli AI, Held LS, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27(2):397-412.
3. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD - Updated 2005. Available from <http://www.goldcopd.org> 2005.
4. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005; 128(4):2099-1 07
5. Agusti AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2(4):367-70.
6. Johannessen A, Lehmann S, Omenaas ER, Eide GE, Bakke PS, Gulsvik A. Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(12):1316-25.
7. Fairall LR, Zwarenstein M, Bateman ED, Bachmann M, Lombard C, Majara BP, *et al.* Effect of educational outreach to nurses on tuberculosis case detection and primary care of respiratory illness: pragmatic cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2005;331(7519):750-4.
8. de Valliere S, Barker RD. Residual lung damage after completion of treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(6):767-71.
9. Bateman ED, Feldman C, O'Brien J, Plit M, Joubert JR. Guideline for the management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): 2004 revision. *S Afr Med J* 2004;94(7 Pt 2):559-75.
10. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004;364(9435):709-21.
11. Birring SS, Brightling CE, Bradding P, Entwisle JJ, Vara DD, Grigg J, *et al.* Clinical, radiologic, and induced sputum features of chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers: a descriptive study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(8): 1 078-83.
12. Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic effects in COPD. *Chest* 2002;121(5 Suppl):127S-30S.
13. Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21 (2):347-60.
14. Tirimanna PR, van Schayck CP, den Otter JJ, van Weel C, van Herwaarden CI, van den Boom G, *et al.* Prevalence of asthma and COPD in general practice in 1992: has it changed since 1977? *Br J Gen Pract* 1996;46(406):277-81.
15. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006.
16. Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, Adachi M, Nagai A, Kuriyama T, *et al.* COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* 2004;9(4):458-65.
17. National Heart, Lung, and Blood Institute. *Morbidity & Mortality: Chartbook on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases*. Bethesda, MD: US Department. of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health; 1998.
18. Soriano JR, Maier WC, Egger P, Visick G, Thakrar B, Sykes J, *et al.* Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. *Thorax* 2000;55:789-94.
19. Chapman KR. Chronic obstructive pulmonary disease: are women more susceptible than men? *Clin Chest Med* 2004;25(2):331-41.
20. Schellevis FG, Van de Lisdonk EH, Van der Velden J, Hoogbergen SH, Van Eijk JT, Van Weel C. Consultation rates and incidence of intercurrent morbidity among patients with chronic disease in general practice. *Br J Gen Pract* 994;44(383):259-62.
21. Murray CJL, Lopez AD, editors. In: The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1996.
22. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349(9064):1498-504.
23. *European Respiratory Society. European Lung White Book*: Huddersfield, European Respiratory Society Journals, Ltd; 2003.
24. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA, Buist AS, Thun MJ, *et al.* Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27(1):188-207.
25. Jansson SA, Andersson F, Borg S, Ericsson A, Jonsson E, Lundback B. Costs of COPD in Sweden according to disease severity. *Chest* 2002;122(6):1994-2002.
26. Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schan B. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med* 2005;118:1364-72.

27. Behrendt CE. Mild and moderate-to-severe COPD in non-smokers. Distinct demographic profiles. *Chest* 2005;128:1239-44.
28. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005;365(9478):2225-36.
29. Blanco I, de Serres FJ, Fernandez-Bustillo E, Lara B, Miravittles M. Estimated numbers and prevalence of PI\*S and PI\*Z alleles of alpha1-antitrypsin deficiency in European countries. *Eur Respir J* 2006;27(1):77-84.
30. Silverman EK, Palmer LJ, Mosley JD, Barth M, Senter JM, Brown A, et al. Genomewide linkage analysis of quantitative spirometric phenotypes in severe early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Hum Genet* 2002;70(5):1229-39.
31. US Surgeon General. *The health consequences of smoking: chronic obstructive pulmonary disease*. Washington, D.C.: US Department of Health and Human Services; 1984.
32. Jindal SK, Aggarwal AN, Chaudhry K, Chhabra SK, D'Souza GA, Gupta D, et al. A multicentric study on epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship with tobacco smoking and environmental tobacco smoke exposure. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2006;48(1):23-9.
33. Al-Fayez SF, Salleh M, Ardawi M, AZahran FM. Effects of sheesha and cigarette smoking on pulmonary function of Saudi males and females. *Trop Geogr Med* 1988;40(2):115-23.
34. Smith CA, Harrison DJ. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet* 1997;350(9078):630-3.
35. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General, Department of Health and Human Services. Washington, DC, US; 2006.
36. Eisner MD, Balmes J, Katz BP, Trupin L, Yelin E, Blanc P. Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environ Health Perspect* 2005;4:7-15.
37. Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U, Blaser K, Bolognini G, Bongard JP, et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(5 pt 1):1222-8.
38. Dayal HH, Khuder S, Sharrar R, Trieff N. Passive smoking in obstructive respiratory disease in an industrialized urban population. *Environ Res* 1994;65(2):161-71.
39. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:977-83.
40. Holt PG. Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax* 1987;42(4):241-9.
41. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(5):787-97.
42. Warwick H, Doig A. Smoke the killer in the kitchen: Indoor air pollution in developing countries. *ITDG Publishing, 103-105 Southampton Row, London WC1B HLD, UK 2004*: URL: <http://www.itdgpublishing.org.uk>.
43. Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet* 2005;366(9480):104-6.
44. Smith KR, Mehta S, Maeusezahl-Feuz M. Indoor airpollution from household solid fuel use. In: Ezzati M., Lopez, AD, Rodgers M., Murray CJ, eds. *Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors*. Geneva: World Health Organization; 2004.
45. Mishra V, Dai X, Smith KR, Mika L. Maternal exposure to biomass smoke and reduced birth weight in Zimbabwe. *Ann Epidemiol* 2004;14(10):740-7.
46. Boman C, Forsberg B, Sandstrom T. Shedding new light on wood smoke: a risk factor for respiratory health. *Eur Respir J* 2006;27(3):446-7.
47. Orozco-Levi M, Garcia -Aymerich J, Villar J, Ramirez-Sarmiento A, Anto JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:542-6.
48. Sezer H, Akkurt I, Guler N, Marakoglu K, Berk S. A case-control study on the effect of exposure to different substances on the development of COPD. *Ann Epidemiol* 2006;16(1):59-62.
49. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance-United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002;51 (6):1-16.
50. Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994;7(6):1056-61.
51. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994;272(19):1497-505.
52. Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, Chapman HA, Carey V, Campbell EJ, et al. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(6):2152-8.
53. Tager IB, Segal MR, Speizer FE, Weiss ST. The natural history of forced expiratory volumes. Effect

- of cigarette smoking and respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1988;138(4):837-49.
54. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991 ;303(6804):671-5.
  55. Shaheen SO, Barker DJ, Shiell AW, Crocker FJ, Wield GA, Holgate ST. The relationship between pneumonia in early childhood and impaired lung function in late adult life. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(3 pt 1):616-9.
  56. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 1999;13(5):1109-14.
  57. Tao X, Hong CJ, Yu S, Chen B, Zhu H, Yang M. Priority among air pollution factors for preventing chronic obstructive pulmonary disease in Shanghai. *Sci Total Environ* 1992;127(1-2):57-67.
  58. US Centers for Disease Control and Prevention. *Criteria for a recommended standard: occupational exposure to respirable coal mine dust*: National Institute of Occupational Safety and Health; 1995.
  59. Georgopoulos D, Anthonisen NR. Symptoms and signs of COPD. In: Chemicak NS, ed. *Chronic obstructive pulmonary disease*. Toronto: WB Saunders Co; 1991 :357-63.
  60. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(5):1151-6.
  61. Calverley PMA. Neuropsychological deficits in chronic obstructive pulmonary disease. [editorial]. *Monaldi Arch Chest Dis* 1996;51(1):5-6.
  62. Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* 2005;128(4):2005-11.
  63. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993;104(1):254-8.
  64. Loveridge B, West P, Kryger MH, Anthonisen NR. Alteration in breathing pattern with progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;134(5):930-4.
  65. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26(5):948-68.
  66. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002;20(5):1117-22.
  67. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA. Prednisolone response in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from the ISOLDE study. *Thorax* 2003;58(8):654-8.
  68. Calverley PM, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58(8):659-64.
  69. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al. A randomized trial comparing lung-volume reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348(21):2059-73.
  70. Wilson DH, Wakefield MA, Steven ID, Rohrsheim RA, Esterman AJ, Graham NM. "Sick of Smoking": evaluation of a targeted minimal smoking cessation intervention in general practice. *Med J Aust* 1990;152(10):518-21.
  71. Britton J, Knox A. Helping people to stop smoking: the new smoking cessation guidelines. *Thorax* 1999;54(1):1-2.
  72. The tobacco use and dependence clinical practice guideline panel, staff, and consortium representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000;28:3244-54.
  73. American Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of nicotine dependence: how to help patients stop smoking. Washington DC: American Medical Association; 1994.
  74. Glynn T J, Manley MW. How to help your patients stop smoking. A National Cancer Institute manual for physicians. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 1990.
  75. Glynn TJ, Manley MW, Pechacek TF. Physician-initiated smoking cessation program: the National Cancer Institute trials. *Prog Clin Biol Res* 1990;339:11-25.
  76. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ. Smoking cessation: information for specialists. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research and Centers for Disease Control and Prevention; 1996.
  77. Lancaster T, Stead L, Silagy C, Sowden A. Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. *BMJ* 2000;321(7257):355-8.
  78. Tashkin D, Kanner R, Bailey W, Buist S, Anderson P, Nides M, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebocontrolled, randomised trial. *Lancet* 2001 ;357(9268):1571-5.
  79. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340(9):685-91.

80. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Axoulay S, Watsky EJ, Williams KE, *et al.* Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296(1):56-63.
81. Nides M, Oncken C, Gonzales D, Rennard S, Watsky EJ, Anziano R, *et al.* Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion- controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2006;166(15):1561-8.
82. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR, *et al.* Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296(1):64-71.
83. Chapman RS, Xingzhou H, Blair AE, Lan Q. Improvement in household stoves and risk of chronic obstructive pulmonary disease in Xuanwei, China: retrospective cohort study. *Br Med J* 2005;331:1050.
84. Ghambarian MH, Feenstra TL, Zwanikken P, Kalinina AM. Can prevention be improved? Proposal for an integrated intervention strategy. *Preventive Medicine* 2004;39:337-43.
85. Nichter M. Introducing tobacco cessation in developing countries: an overview of Quit Tobacco International. *Tobacco Control* 2006; 15(Supplement 1):12-7.
86. Ackermann-Lieblich U, Leuenberger P, Schwartz J, Schindler C, Monn C, Bolognini G, *et al.* Lung function and long term exposure to air pollutants in Switzerland. Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA) Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(1 ):122-9.
87. Reis AL. Response to bronchodilators. In: Clausen J, ed. *Pulmonary function testing: guidelines and controversies.* New York: Academic Press; 1982.
88. Janelli LM, Scherer YK, Schmieder LE. Can a pulmonary health teaching program alter patients' ability to cope with COPD? *Rehabil Nurs* 1991;16(4):199-202.
89. Ashikaga T, Vacek PM, Lewis SO. Evaluation of a community-based education program for individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *J Rehabil* 1980;46(2):23-7.
90. Toshima MT, Kaplan RM, Ries AL. Experimental evaluation of rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: short-term effects on exercise endurance and health status. *Health Psychol* 1990;9(3):237-52.
91. Celli BR. Pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(3): 861-4.
92. Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *CMAJ* 1995;152(9):1423-33.
93. Clark NM, Nothwehr F, Gong M, Evans D, Maiman LA, Hurwitz ME, *et al.* Physician-patient partnership in managing chronic illness. *Acad Med* 1995;70(11):957-9.
94. Heffner JE, Fahy B, Hilling L, Barbieri C. Outcomes of advance directive education of pulmonary rehabilitation patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(3):1055-9.
95. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, *et al.* Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999;340(25):1948-53.
96. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353(9167):1819-23.
97. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320(7245): 1297-303.
98. Vathenen AS, Britton JR, Ebden p, Cookson JB, Wharrad HJ, Tattersfield AE. High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1988;138(4):850-5.
99. Gross NJ, petty TL, Friedman M, Skorodin MS, Silvers GW, Donohue JF. Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A three-center study. *Am Rev Respir Dis* 989;139(5):1188-91.
100. Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1988;297(6662):1506-10.
101. Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1991 ;4(4):415-20.
102. Ikeda A, Nishimura K, Koyama H, Izumi T. Bronchodilating effects of combined therapy with clinical dosages of ipratropium bromide and salbutamol for stable COPD: comparison with ipratropium bromide alone. *Chest* 1995; 107(2):401-5.
103. Guyatt GH, Townsend M, Pugsley SO, Keller JL, Short HD, Taylor DW, *et al.* Bronchodilators in chronic air-flow limitation. Effects on airway function, exercise capacity, and quality of life. *Am Rev Respir Dis* 1987;135(5):1069-74.

104. Man WD, Mustfa N, Nikolettou D, Kaul S, Hart N, Rafferty GF, *et al.* Effect of salmeterol on respiratory muscle activity during exercise in poorly reversible COPD. *Thorax* 2004;59(6):471-6.
105. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, *et al.* Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPO. *Eur Respir J* 2004;23(6):832-40.
106. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, Bantje TA, Kesten S, Korducki L, *et al.* Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002;19(2):209-16.
107. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, Goldman MD, Gross NJ, Wisniewski ME, *et al.* Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999;115(4):957-65.
108. Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, Nonikov V, Byme AM, Thomson MH, *et al.* Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ;164(5):778-84.
109. Oostenbrink JB, Rutten-van Molken MP, AI MJ, Van Noord JA, Vincken W. One-year cost-effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004;23(2):241-9.
110. Niewoehner DE, Rice K, Cote C, Paulson D, Cooper JA, Jr., Korducki L, *et al.* Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143(5):317-26.
111. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek T J, Jr., Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005;127(3):809-17.
112. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. *Chest* 1994;105(5): 1411-9.
113. The COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. *Chest* 1997;112(6):1514-21.
114. Gross N, Tashkin O, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium 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.
115. Taylor DR, Buick B, Kinney C, Lowry RC, McDevitt DG. The Efficacy of orally administered theophylline, inhaled salbutamol, and a combination of the two as chronic therapy in the management of chronic bronchitis with reversible air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1985;131(5):747-51.
116. van Noord JA, de Munck DR, Bantje TA, Hop WC, Akveld ML, Bommer AM. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J* 2000;15(5):878-85.
117. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, Church N, Emmett A, Rickard K, *et al.* Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001 ;119(6):1661-70.
118. Bellia V, Foresi A, Bianco S, Grassi V, Olivieri D, Bensi G, *et al.* Efficacy and safety of oxitropium bromide, theophylline and their combination in COPD patients: a doubleblind, randomized, multicentre study (BREATH Trial). *Respir Med* 2002;96(11):881-9.
119. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987;42(10):773-8.
120. O'Driscoll BR, Kay EA, Taylor RJ, Weatherby H, Chetty MC, Bemstein A. A long-term prospective assessment of home nebulizer treatment. *Respir Med* 1992;86(4):317-25.
121. Jenkins SC, Heaton RW, Fulton TJ, Moxham J. Comparison of domiciliary nebulized salbutamol and salbutamol from a metered-dose inhaler in stable chronic airflow limitation. *Chest* 1987;91(6):804-7.
122. The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease: Lung Health Study II. *N Engl J Med* 2000;343: 1902-9.
123. Mahler DA, Wire P, Horstman D, Chang CN, Yates J, Fischer T, *et al.* Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(8):1 084-91.
124. Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J* 2003;21(1):68-73.
125. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, *et al.* Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361 (9356):449-56.
126. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansoras R, Nahabedian S, *et al.* Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21 (1 ):74-81.
127. Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on

- deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J* 2004;23(5):698-702.128.
128. van der Valk P, Monnikhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(10):1358-63.
  129. Sin DD, Wu L, Anderson JA, Anthonisen NR, Buist AS, Burge PS, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60(12):992-7.
  130. Hanania NA, Darken P, Horstman D, Reisner C, Lee B, Davis S, et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003;124(3):834-43.
  131. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22(6):912-9.
  132. Decramer M, de Bock V, Dom R. Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(6 Pt 1):1958-64.
  133. Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(1):11-6.
  134. Decramer M, Stas KJ. Corticosteroid-induced myopathy involving respiratory muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146(3):800-2.
  135. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004;125(6):2011-20.
  136. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Steenberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994;331(12):778-84.
  137. Wongsurakiat P, Lertakyamanee J, Maranetra KN, Jongriratanakul S, Sangkaew S. Economic evaluation of influenza vaccination in Thai chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Med Assoc Thai* 2003;86(6):497-508.
  138. Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, Plummer WD, Jr., Palmer PS, Wright PF. A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis* 1994;169(1):68-76.
  139. Hak E, van Essen GA, Buskens E, Stalman W, de Melker RA. Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, The Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 1998;52(2):120-5.
  140. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Orqvist A, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26(6):1138-80.
  141. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003;348(18):1747-55.
  142. Prevention of Pneumococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997;46(RR-08):1-24  
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml00047135.htm>.
  143. Altagebe I, Vazquez R, Reyes N, Munoz J, Fernandez A, Hernandez M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006;61:189-95.
  144. Francis RS, May JR, Spicer CC. Chemotherapy of bronchitis: influence of penicillin and tetracycline administered daily, or intermittently for exacerbations. *BMJ* 1961 ;2:979-85.
  145. Francis RS, Spicer CC. Chemotherapy in chronic bronchitis: influence of daily penicillin and tetracycline on exacerbations and their cost. A report to the research committee of the British Tuberculosis Association by their Chronic Bronchitis subcommittee. *BMJ* 1960;1:297-303.
  146. Fletcher CM, Ball JD, Carstairs LW, Couch AHC, Crofton JM, Edge JR, et al. Value of chemoprophylaxis and chemotherapy in early chronic bronchitis. A report to the Medical Research Council by their Working Party on trials of chemotherapy in early chronic bronchitis. *BMJ* 1966; 1 (5499)(5499):1317-22.
  147. Johnston RN, McNeill RS, Smith DH, Dempster MB, Naim JR, Purvis MS, et al. Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis. *Br Med J* 1969;4(678):265-9.
  148. Isada CM, Stoller JK. Chronic bronchitis: the role of antibiotics. In: Niederman MS, Sarosi GA, Glassroth J, eds. *Respiratory infections: a scientific basis for management*. London: WB Saunders; 1994:621-33.
  149. Siafakas NM, Bouros D. Management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. In: Postma DS, Siafakas NM, eds. *Management of chronic obstructive pulmonary disease*. Sheffield: ERS Monograph; 1998:264-77.
  150. Allegra L, Cordaro CI, Grassi C. Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis with carbocysteine lysine salt monohydrate: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Respiration* 1996;63(3):174-80.
  151. Guyatt GH, Townsend M, Kazim F, Newhouse MT. A controlled trial of ambroxol in chronic bronchitis. *Chest* 1987;92(4):618-20.

152. Petty TL. The National Mucolytic Study. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of iodinated glycerol in chronic obstructive bronchitis. *Chest* 1990;97(1):75-83.
153. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, *et al.* Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995;8(8):1398-420.
154. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. Adopted by the ATS Board of Directors, November 1986. *Am Rev Respir Dis* 1987;136(1):225-44.
155. Hansen NC, Skriver A, Brorsen-Riis L, Balslov S, Evald T, Maltbaek N, *et al.* Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis. *Respir Med* 1994;88(7):531-5.
156. British Thoracic Society Research Committee. Oral N-acetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airways obstruction. *Thorax* 1985;40(11):832-5.
157. Boman G, Backer U, Larsson S, Melander B, Wahlander L. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases. *Eur J Respir Dis* 1983;64(6):405-15.
158. Rasmussen JB, Glennow C. Reduction in days of illness after long-term treatment with N-acetylcysteine controlled release tablets in patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1988;1(4):351-5.
159. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, *et al.* Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365(9470):1552-60.
160. Collet JP, Shapiro P, Ernst P, Renzi T, Ducruet T, Robinson A. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(6): 1719-24.
161. Li J, Zheng JP, Yuan JP, Zeng GQ, Zhong NS, Lin CY. Protective effect of a bacterial extract against acute exacerbation in patients with chronic bronchitis accompanied by chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl)* 2004; 117(6):828-34.
162. Anthonisen NR. OM-8BV for COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(6):1713-4.
163. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, *et al.* Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998;114(2 Suppl Managing):133S-81S.
164. 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.
165. Jones AT, Evans TW. NO: COPD and beyond. *Thorax* 1997;52 Suppl 3:S16-21.
166. Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, Gibbs JS, Broadley KE. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002;57(11):939-44.
167. Eiser N, Denman WT, West C, Luce P. Oral diamorphine: lack of effect on dyspnoea and exercise tolerance in the "pink puffer" syndrome. *Eur Respir J* 1991 ;4(8):926-31.
168. Young IH, Daviskas E, Keena VA. Effect of low dose nebulised morphine on exercise endurance in patients with chronic lung disease. *Thorax* 1989;44(5):387-90.
169. Woodcock AA, Gross ER, Gellert A, Shah S, Johnson M, Geddes DM. Effects of dihydrocodeine, alcohol, and caffeine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive lung disease and normal blood gases. *N Engl J Med* 1981;305(27):1611-6.
170. Rice KL, Kronenberg RS, Hedemark LL, Niewoehner DE. Effects of chronic administration of codeine and promethazine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic airflow obstruction. *Br J Dis Chest* 1987;81 (3):287-92.
171. Poole PJ, Veale AG, Black PN. The effect of sustained release morphine on breathlessness and quality of life in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(6 Pt 1):1877-80.
172. Berry MJ, Rejeski WJ, Adair NE, Zaccaro D. Exercise rehabilitation and chronic obstructive pulmonary disease stage. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(4):1248-53.
173. Foglio K, Bianchi L, Brulletti G, Battista L, Pagan i M, Ambrosino N. Long-term effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic airway obstruction. *Eur Respir J* 1999;13(1):125-32.
174. Young P, Dewse M, Fergusson W, Kolbe J. Improvements in outcomes for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) attributable to a hospital-based respiratory rehabilitation programme. *Aust N Z J Med* 1999;29(1 ):59-65.
175. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, Lewis-Jenkins V, Mullins J, Shiels K, *et al.* Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial

- [published erratum appears in *Lancet* 2000;355:1280]. *Lancet* 2000;355(9201):362-8.
176. Goldstein RS, Gort EH, Stubbing D, Avendano MA, Guyatt GH. Randomised controlled trial of respiratory rehabilitation. *Lancet* 1994;344(8934):1394-7.
  177. Wijkstra PJ, Van Altena R, Kraan J, Otten V, Postma DS, Koeter GH. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease improves after rehabilitation at home. *Eur Respir J* 1994;7(2):269-73.
  178. McGavin CR, Gupta SP, Lloyd EL, McHardy GJ. Physical rehabilitation for the chronic bronchitic: results of a controlled trial of exercises in the home. *Thorax* 1977;32(3):307-11.
  179. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980;93(3):391-8.
  180. Report of the Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981;1(8222):681-6.
  181. Tarpy SP, Celli BR. Long-term oxygen therapy. *N Engl J Med* 1995;333(11):710-4.
  182. Consensus conference report. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation. *Chest* 1999;116(2):521-34.
  183. Mehran RJ, Deslauriers J. Indications for surgery and patient work-up for bullectomy. *Chest Surg Clin N Am* 1995;5(4):717-34.
  184. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, Stemberg AL, Criner GJ, DeCamp MM, et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg* 2006;82(2):431-43.
  185. Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(3):789-818.
  186. Theodore J, Lewiston N. Lung transplantation comes of age. *N Engl J Med* 1990;322(11):772-4.
  187. Hosenpud JO, Bennett LE, Keck BM, Fiol B, Boucek MM, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fifteenth official report 1998. *J Heart Lung Transplant* 1998;17(7):656-68.
  188. Annual report of the US scientific registry for transplant recipients and the Organ Procurement and Transplantation Network. *Transplant data: 1988-1994*. Washington, D.C.: Division of Transplantation, Health Resources and Services Administration, US Department of Health and Human Services; 1995.
  189. Hosenpud JO, Bennett LE, Keck BM, Edwards EB, Novick RJ. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. *Lancet* 1998;351(9095):24-7.
  190. Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T, Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, the European Respiratory Society. *Transplantation* 1998;66(7):951-6.
  191. Smetana Gw. Preoperative pulmonary evaluation. *N Engl J Med* 1999;340(12):937-44.
  192. Trayner E, Jr., Celli BR. Postoperative pulmonary complications. *Med Clin North Am* 2001;85(5):129-39.
  193. Weisman IM. Cardiopulmonary exercise testing in the preoperative assessment for lung resection surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001;13(2):116-25.
  194. Bolliger CT, Perruchoud AP. Functional evaluation of the lung resection candidate. *Eur Respir J* 1998;11(1):198-212.
  195. Schuurmans MM, Diacon AH, Bolliger CT. Functional evaluation before lung resection. *Clin Chest Med* 2002;23(1):159-72.
  196. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23(6):932-46.
  197. Regueiro CR, Hamel MB, Davis RB, Desbiens N, Connors AF, Jr., Phillips RS. A comparison of generalist and pulmonologist care for patients hospitalized with severe chronic obstructive pulmonary disease: resource intensity, hospital costs, and survival. SUPPORT Investigators. Study to Understand prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatment. *Am J Med* 1998;105(5):366-72.
  198. Gibson PG, Wlodarczyk JH, Wilson AJ, Sprogis A. Severe exacerbation of chronic obstructive airways disease: health resource use in general practice and hospital. *J Qual Clin Praet* 1998;18(2):125-33.
  199. Anthonisen NR, Mantreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106(2):196-204.
  200. Warren PM, Flenley DC, Millar JS, Avery A. Respiratory failure revisited: acute exacerbations of chronic bronchitis between 1961-68 and 1970-76. *Lancet* 1980;1(8166):467-70.
  201. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, Mutlu LC, Gulbas G, Pehlivan E, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J* 2005;26(2):234-41.
  202. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000;117(5 Suppl2):398S-401S.

203. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003;41 :46s-53s.
204. 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.
205. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease . 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58(1):73-80.
206. Monso E, Ruiz J, Rosell A, Manterola J, Fiz J, Morera J, *et al.* Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(4 Pt 1):1316-20.
207. Pela R, Marchesani F, Agostinelli C, Staccioli D, Cecarini L, Bassotti C, *et al.* Airways microbial flora in COPD patients in stable clinical conditions and during exacerbations: a bronchoscopic investigation. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998;53(3):262-7.
208. Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002;347(7):465-71.
209. Sethi S, Wrona C, Grant BJ, Murphy TF. Strain-specific immune response to *Haemophilus influenzae* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(4):448-53.
210. Sethi S, MuseareHa K, Evans N, Klingman KL, Grant BJ, Murphy TF. Airway inflammation and etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000;118(6):1557-65.
211. White AJ, Gompertz S, Bayley DL, Hill SL, O'Brien C, Unsall, *et al.* Resolution of bronchial inflammation is related to bacterial eradication following treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 2003;58(8):680-5.
212. Murphy TF, Brauer AL, Grant BJ, Sethi S. *Moraxella catarrhalis* in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Burden of Disease and Immune Response. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(2):195-9.
213. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, Effron D, May ME. Relationship between arterial blood gases and spirometry in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med* 1989;18(5):523-7.
214. Adams S, J. M, Luther M. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute4 exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2000;117:1345-52.
215. Mueller C, Laule-Kiliam K, Frana B, Rodriguez D, Rudez J, Swcholer A, *et al.* The use of B-natriuretic peptide in the management of elderly patients with acute dyspnae. *J Intem Med* 2005; 258:77-85.
216. Richards AM, Nicholls MG, Epiner EA, Lainchbury JD, Troughton RW, Elliott J, *et al.* B-type natriuretic peptide and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2003;107:2786.
217. Davies L, Wilkinson M, Bonner S, Calverley PM, Angus RM. "Hospital at home" versus hospital care in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: prospective randomised controlled trial. *BMJ* 2000;321 (7271 ):1265-8.
218. Ojoo JC, Moon T, McGlone S, Martin K, Gardiner ED, Greenstone MA, *et al.* Patients' and carers' preferences in two models of care for acute exacerbations of COPD: results of a randomised controlled trial. *Thorax* 2002;57(2):167-9.
219. Skwarska E, Cohen G, Skwarski KM, Lamb C, Bushell D, Parker S, *et al.* Randomized controlled trial of supported discharge in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000;55(11):907-12.
220. Hernandez C, Casas A, Escarrabill J, Alonso J, Puig-Junoy J, Farrero E, *et al.* Home hospitalisation of exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2003;21 (1 ):58-67.
221. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(2 Pt 1):407-12.
222. 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.
223. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, *et al.* Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999;340(25):1941-7.
224. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, Tonnel AB, Jacquemet N, Haddon J, *et al.* Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(5):698-703.
225. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, Dales R, Stiell IG, Ahuja J, *et al.* Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003;348(26): 2618-25.
226. Rodriguez-Roisin R. COPD exacerbations.5: management. *Thorax* 2006;61 (6):535-44.
227. Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Desbiens N, Fulkerson WJ, *et al.* Outcomes

- following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(4 pt 1):959-67.
228. Shepperd S, Harwood D, Gray A, Vessey M, Morgan P. Randomised controlled trial comparing hospital at home care with inpatient hospital care. H: cost minimisation analysis. *BMJ* 1998;316(7147):1791-6.
229. Gravii JH, Al-Rawas OA, Cotton MM, Flanigan U, Irwin A, Stevenson RD. Home treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease by an acute respiratory assessment service. *Lancet* 1998;351 (9119):1853-5.
230. Soderstrom L, Tousignant P, Kaufman T. The health and cost effects of substituting homecare for inpatient acute care: a review of the evidence. *CMAJ* 1999;160(8):1151-5.
231. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004;59 Suppl 1 :1-232.
232. Barbera JA, Reyes A, Roca J, Montserrat JM, Wagner PD, Rodriguez-Roisin R. Effect of intravenously administered aminophylline on ventilation/perfusion inequality during recovery from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(6):1328-33.
233. Mahon JL, Laupacis A, Hodder RV, McKim DA, Paterson NA, Wood TE, *et al.* Theophylline for irreversible chronic airflow limitation: a randomized study comparing n of 1 trials to standard practice. *Chest* 1999;115(1):38-48.
234. Lloberes P, Ramis L, Montserrat JM, Serra J, Campistol J, Picado C, *et al.* Effect of three different bronchodilators during an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1988;1 (6):536-9.
235. Murciano D, Aubier M, Lecocguic Y, Paliente R. Effects of theophylline on diaphragmatic strength and fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1984;311(6):349-53.
236. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, May ME, Effron D. Theophylline concentrations in patients with acute exacerbation of COPD. *Am J Emerg Med* 1990;8(4):289-92.
237. 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.
238. Duffy N, Walker P, Diamantea F, Calverley PM, Davies L. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax* 2005;60(9):713-7.
239. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Molic I, Sanderson G, Message S, *et al.* Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(9):1618-23.
240. Blasi F, Damato S, Cosentini R, Tarsia P, Raccanelli R, Centanni S, *et al.* Chlamydia pneumoniae and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment. *Thorax* 2002;57(8):672-6.
241. Seemungal TA, Wedzicha JA, MacCallum PK, Johnston SL, Lambert PA. Chlamydia pneumoniae and COPD exacerbation. *Thorax* 2002;57(12):1087-8; author reply 8-9.
242. Greenstone M, Lasserson T J. Doxapram for ventilatory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(1 ):CDOO0223.
243. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326(7382):185.
244. Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med* 1994;120(9):760-70.
245. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, *et al.* Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;333(13):817-22.
246. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(6):1799-806.
247. Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty SE, Ward EM, Brown AM, *et al.* Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993;341 (8860):1555-7.
248. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355(9219):1931-5.
249. Esteban A, Anzueto A, Alia I, Gordo F, Apezteguia C, Palizas F, *et al.* How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An International utilization review. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5):1450-8.
250. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure

- ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ;163(1):283-91.
251. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: long term survival and predictors of in-hospital outcome. *Thorax* 2001 ;56(9):708-12.
  252. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, Rocco M, Buli M, Spadetta G, *et al.* Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med* 2002;28(12):1701-7.
  253. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alia I, Brochard L, Stewart TE, *et al.* Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002;287(3): 345-55.
  254. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, Alia I, Solsona JF, Valverdu I, *et al.* A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995;332(6):345-50.
  255. Brochard L, Rauss A, Benito S, Gont G, Mancebo J, Rekik N, *et al.* Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(4):896-903.
  256. Hilbert G, Gruson D, Portel L, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud JP. Noninvasive pressure support ventilation in COPD patients with postextubation hypercapnic respiratory insufficiency. *Eur Respir J* 1998;11(6):1349-53.
  257. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(1): 158-64.
  258. Mushlin AI, Black ER, Connolly CA, Buonaccorso KM, Eberly Sw. The necessary length of hospital stay for chronic pulmonary disease. *JAMA* 1991 ;266(1 ):80-3.
  259. Cotton MM, Bucknall CE, Dagg KD, Johnson MK, MacGregor G, Stewart C, *et al.* Early discharge for patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Thorax* 2000; 55(11 ):902-Q.
  260. Hughes SL, Weaver FM, Giobbie-Hurder A, Manheim L, Henderson W, Kubal JD, *et al.* Effectiveness of team-managed home-based primary care: a randomized multicenter trial. *JAMA* 2000;284(22):2877-85.
  261. Hermiz O, Comino E, Marks G, Daffum K, Wilson S, Harris M. Randomised controlled trial of home based care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ* 2002;325(7370):938.
  262. Stoller JK, Lange PA. Inpatient management of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care Clin N Am* 1998;4(3):425-38.
  263. Peach H, Pathy MS. Follow-up study of disability among elderly patients discharged from hospital with exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 1981 ;36(8):585-9.
  264. Eaton T, Withy S, Garrett JE, Mercer J, Whitlock RM, Rea HH. Spirometry in primary care practice: the importance of quality assurance and the impact of spirometry workshops. *Chest* 1999;116(2):416-23.
  265. Schermer TR, Jacobs JE, Chavannes NH, Hartman J, Folgering HT, Bottema BJ, *et al.* Validity of spirometric testing in a general practice population of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax* 2003;58(10):861-6.
  266. Schermer T, Eaton T, Pauwels R, van Weel C. Spirometry in primary care: is it good enough to face demands like World COPD Day? *Eur Respir J* 2003;22(5):725-7.
  267. Rea H, McAuley S, Stewart A, Lamont C, Roseman P, Didsbury P. A chronic disease management programme can reduce days in hospital for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intem Med J* 2004;34(11):608-14.

