

Bráð versnun á langvinnri lungnateppu

Yfirlitsgrein

Gunnar Guðmundsson^{1,2} læknir

ÁGRIP

Langvinn lungnateppa er algengur sjúkdómur sem veldur þungri sjúkdómsbyrði og dauðsföllum. Hún veldur einnig miklum kostnaði í heilbrigðiskerfinu. Ein af ástæðum þessa eru bráðar versnanir sem leiða oft á tíðum til sjúkrahúsinnlagna, lyfjagjafa og annarra kostnaðarsamra aðgerða. Þær eru einnig algeng dánarorsök. Í þessu yfirliti verður farið yfir skilgreiningu á bráðri versnun, orsakir og mismunagreiningar. Meðferð verður rædd og leiðir til að koma í veg fyrir endurteknar versnanir. Meðal

þeirra eru lyfjameðferð eins og langvirk berkjuvíkkandi lyf, innöndunarsterar og samsett meðferð. Þá geta sýklalyf og andoxunarlyf átt við í völdum tilfellum. Inflúensu- og lungnabólugubólusetningar eru mikilvægar sem og lungnaendurhæfing. Mikilvægt er að meta þátt hjásjúkdóma í bráðum versnunum og meðhöndla einnig þá sjúkdóma. Dæmi um slíka sjúkdóma eru kransæðasjúkdómur og hjartabilun og einnig þunglyndi og kvíði.

Inngangur

¹Lungnadeild Landspítala, ²rannsóknastofu í lyfja- og eiturefnafræði, læknadeild Háskóla Íslands.

Langvinn lungnateppa (LLT) er algengur sjúkdómur og tíðni hans fer enn um sinn vaxandi þrátt fyrir minnkandi reykingar.¹⁻³ Sjúkdómurinn einkennist af versnunum þannig að sjúklingar upplifa skerðingu á lífsgæðum og þurfa að nota meira af lyfjum en venjulega og hugsanlega að leita til heilbrigðisstarfsmanns. Áætlað er að allt að 60% af kostnaði við LLT sé vegna bráðra versnana.²

Bráðaversnun á langvinnri lungnateppu (BVLLT) er algeng orsök komu á bráðadeildir sjúkrahúsa, heilsugæslustöðvar, bráðaþjónustu heimilislækna og einnig innlagna á sjúkrahús.¹⁻³ Vegna þessa er nauðsynlegt fyrir flesta lækna að þekkja til BVLLT bæði greiningar og meðferðar. Einnig er mikilvægt að þekkja mismunagreiningar og leiðir til að koma í veg fyrir endurteknar BVLLT en þær eru fjöldamargar og oft ekki gefinn nægilegur gaumur. Í þessari grein er gefið yfirlit yfir bráða versnun á langvinnri lungnateppu og sérstök áhersla lögð á að fjalla um hvernig megi koma í veg fyrir endurteknar versnanir.



Mynd 1. Áhrif tíðra versnana á sjúklinga með langvinna lungnateppu.³

Skilgreining á bráðri versnun á langvinnri lungnateppu

Árið 1997 var efnt til alheimsátaks til að vekja athygli ráðamanna, heilbrigðisstarfsmanna og almennings á langvinnri lungnateppu sem vaxandi vandamáli um allan heim. Átakið nefnist á ensku „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease“, í styttingu GOLD. Þetta átak hefur síðan orðið helsta uppspretta klínískra leiðbeininga um langvinna lungnateppu og eru þær

uppfærðar reglulega.² GOLD skilgreinir bráða versnun á langvinnri lungnateppu sem bráðan atburð sem leiðir til vaxandi öndunarfæraeinkenna umfram daglegan breytileika og leiðir til breytinga á venjubundinni meðferð.² Algengt er að sjúklingar upplifi að meðaltali tvær versnanir á ári og þær valda skertum lífsgæðum, draga úr lungnastarfsemi og stytta líf sjúklinga eins og sýnt er á mynd 1.³ Þótt um helmingur sjúklinga jafni sig að jafnaði á einni viku er hluti þeirra meira en mánuð að jafna sig og lítill minnihluti nær aldrei fyrri færni. Bráðar versnanir hafa þannig mikil áhrif á líf sjúklinga með langvinna lungnateppu.^{2,7}

Meingerð bráðra versnana

Í bráðum versnunum verður aukning bæði á kerfis- og staðbundinni bólgu.¹⁻³ Tíðum versnunum fylgir meira fall í FEV₁ (forced expiratory volume in one second kröftugt fráblástursrúmmál á fyrstu sekúndu) heldur en hjá þeim sem fá fáar versnanir. Því tapa þeir meiri lungnastarfsemi en þeir sem færri versnanir hafa.^{4,7} Sýkingar

Fyrirspurnir:
Gunnar Guðmundsson
ggudmund@landspitali.is

Greinin barst
23. mars 2015,
samykkkt til birtingar
18. júní 2015.

Höfundar hafa
útfyllt eyðublað um
hagsmunatengsl.

Tafla I. Áhættuþættir bráðra versnana.

Hækkandi aldur	Lengd sögu um langvinna lungnateppu
Alvarleiki loftvegategpu	Sýklun á loftvegum
Fyrri saga um notkun innöndunarlyfja	Hjásjúkdómar
Langvinnur berkjuslímuppgangur	Léleg lífsgæði
Blautur hósti og surg	Fyrri saga um versnanir
Sýklalyfja- eða steranotkun um munn	

eru taldar gegna lykhillutverki í meingerð BVLLT eins og nánar verður rætt um síðar.

Áhættuþættir

Fjöldamargir áhættuþættir versnana eru þekktir eins og sjá má í töflu I.^{1-3,8} Nýleg rannsókn frá Bergen í Noregi sýndi að meðal áhættuþátta var kvenkyn, aldur, alvarlegri sjúkdómur, langvinnur hósti, notkun innúðastera og fyrri versnanir.⁹ Lýst hefur verið svipgerð sjúklinga með LLT sem hafa tíðar versnanir. Meðal áhættuþátta eru aldur, fyrri versnanir og vaxandi lungnateppa.^{8,10}

Áhrif hjásjúkdóma

Erfitt getur verið að greina á milli kerfiseinkenna LLT og hjásjúkdóma (*comorbidities*).^{11,12} Hjásjúkdómar hafa því verið skilgreindir sem sjúkdómar sem eru til staðar á sama tíma og BVLLT með hærri tíðni en í almennu þýði og hafa áhrif á framvindu og meðferð BVLLT. Nokkrir þessara hjásjúkdóma eru sýndir í töflu II.³ Hvort hjásjúkdómar valda bráðum versnunum, líkjast þeim, eða stuðla að svæsnari versnunum eða sambland af þessu öllu er ekki alltaf vitað og oft erfitt að átta sig á. Það er hins vegar ljóst að hjásjúkdómar stuðla að sjúkrahúsinnlögnum, lengja þær og auka dánartíðni innlagðra sjúklinga.¹³

Orsakir

Algengt er að sýkingar valdi versnunum.^{14,15} Margar rannsóknir sýna að allt að 70% versnana séu vegna sýkinga. Þær skiptast svo til helminga í bakteríusýkingar og veirusýkingar. Nokkrar algengar gerðir eru sýndar í töflu III.³ Einnig getur verið um blandaða mynd veiru og bakteríusýkingar að ræða.

Loftmengun er talin önnur algeng orsök.^{1,3,15} Safngreiningar hafa sýnt að loftmengun bæði innanhús og utan geta stuðlað að bráðum versnunum.¹⁵ Rannsókn frá Reykjavík sýndi að bráðainnlagnir á Landspítala vegna hjarta- og lungnasjúkdóma tengdust ósongildum í andrúmslofti.¹⁶ Önnur rannsókn sýndi að aukinni utanhússloftmengun fylgdi aukin notkun á innúðalyfjum.¹⁷ Í mörgum tilfellum er orsök versnunar óþekkt, sem mætti einnig

Tafla II. Nokkrir hjásjúkdómar langvinnrar lungnateppu

Hjarta- og æðasjúkdómar	Punglyndi
Hjartabilun	Kvíði
Lungnaháprýstingur	Vélindabakflæði
Lungnasegarek	Sykursýki
Beinþynning	Svefntruflanir

Tafla III. Sýkingavaldar í BVLLT.

Bakteríur	Tíðni %
<i>Hemofilus influenzae</i>	20-30
<i>Streptokokkus pneumoniae</i>	10-15
<i>Moraxella catarrhalis</i>	10-15
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5-10
Veirur	
Rhinoveira	10-25
Parainflúensuveira	5-10
Inflúensuveira	5-10
Respiratory syncytial veira	5-10

líta á sem áskorun um að þörf sé á meiri vísindarannsóknum sem leitast við að skilja orsakir BVLLT betur.¹⁴

Mismunagreiningar

Lungnasegarek getur verið með svipuðum einkennum og BVLLT, sérstaklega mæði.³ Rannsóknir hafa sýnt aukna tíðni lungnasegareks hjá sjúklingum með BVLLT.¹⁹ Vegna þessa er mikilvægt að hafa lungnasegarek í huga hjá þessum sjúklingum. Mikilvægt er að kanna áhættuþætti lungnasegareks með Wellsskori og skoða sjúkling með tilliti til bláæðasega í ganglimum. Ef klínískur grunur er sterkur ætti að gera tölvusneiðmynd af lungnaeðum.²⁰

Hjartabilun getur einnig verið með svipuðum einkennum og BVLLT og er þá einkum átt við mæði. Mikilvægt er að skoða sjúklinga með BVLLT vel og þannig þarf að athuga með nýlega aukningu á líkamspýngd, athuga með brakhljóð við lungnahlustun og meta útlægan bjúg og þenslu á bláæðum á hálsi. Þá getur mæling á BNP einnig verið hjálpleg.²¹

Loftbrjóst getur lýst sér með skyndilegri mæði og brjóstverk og er hægt að rugla saman við BVLLT.^{1,2,3} Loftbrjóst er algengt í sjúklingum með LLT. Lungnaskoðun getur vakið grun um loftbrjóst og hægt er að staðfesta greiningu með röntgenmynd af lungum, ómskoðun af brjóstakassa og í stöku tilfellum þarf tölvusneiðmynd, sérstaklega hjá sjúklingum með stórar loftblöðrur af völdum lungnaþembu.

Astmi getur verið til staðar samhliða langvinnri lungnateppu. Astmi byrjar yfirleitt fyrr á lífsleiðinni, tengist ofnæmi og einkenni eru meira á kvöldin og að næturlagi. Þá er meiri breytileiki í einkennum og þau geta horfið inn á milli.²

Rannsóknir

Blóðrannsóknir

Algengt er að rannsaka blóðhag til að útiloka blóðleysi og meta hækkun á hvítum blóðkornum til að segja til um sýkingu. Reynt hefur verið að nota mælingu á C-reactive protein (CRP) til að meta hvort um sýkingu sé að ræða og greina á milli bakteríu og veirusýkinga. Ekki hefur fundist fylgni þar á milli og er því ekki hægt að nota CRP-hækkun sem mælikvarða á sýkingu. Brain natriuretic peptide (BNP) getur hjálpað til að greina hvort aukin mæði stafi af hjarta- eða lungnavandamáli.²¹

Blóðgös

Ekki er þörf á að taka blóðgös hjá öllum sjúklingum með BVLLT. Mikilvægt er að mæla blóðgös hjá þeim sem eru með LLT á GOLD-stigi III og IV en einnig hjá þeim sem hafa fyrri sögu um koltvísýringsbilun og hjá þeim sem hafa skerta meðvitund.

Hjartalínurit

Hjartalínurit er tekið til að greina hjásjúkdóma í hjarta sem gætu verið til staðar á sama tíma eins og bráð kransæðaheilkenni eða hjartsláttartruflanir

Myndgreiningarrannsóknir

Almennt er talið mikilvægt að taka röntgenmynd af lungum hjá þeim sem koma á bráðamóttöku sjúkrahúsa þar sem er greiður aðgangur að myndgreiningarrannsóknum. Þær geta hjálpað til við að greina lungnabólgu, loftþrjóst og hjartabilun með aukinni vökvæsöfnun í lungu og/eda í fleiðruhol.

Tölvusneiðmynd af brjósthóli getur verið hjálpleg til að greina hjásjúkdóma eins og lungnakrabbamein og lungnasegarek. Til að hægt sé að greina lungnasegarek þarf að gefa skuggaefni í æð þannig að lungnaæðar komi vel fram.

Val um innlögn á sjúkrahús eða meðferð utan spítala

Langflesta er hægt að meðhöndla án innlagnar á sjúkrahús. Algengar ástæður fyrir innlögn á sjúkrahús er þörf fyrir súrefnisgjöf og öndunaraðstoð og einnig fyrir sýklalyf í æð.^{1,3} Ef hjásjúkdómar eru til staðar getur einnig verið ástæða til sjúkrahúsinnlagnar. Þá geta hár aldur og færni til sjálfsumönnunar skipt máli.² Alvarleiki sjúkdóms getur líka haft áhrif. Ekki eru til ráðleggingar um lengd sjúkrahúsinnlagnar en rannsóknir hafa sýnt betri árangur ef lungnasérfræðingur er með í ráðum og skipulagt meðferðarferli fyrir LLT er til staðar.²² Þá getur aðkoma heimahjúkrunar í heilsugæslu eða sérhæfðra lungnahjúkrunarfræðinga í heimaþjónustu eins og er á Landspítala verið mikilvæg við meðferð utan sjúkrahúsa.

Meðferð bráðra versnana

Berkjuvíkkandi lyf

Stuttvirk berkjuvíkkandi lyf hafa lengið verið notuð í versnunum á langvinnri lungnateppu til að slá á einkenni eins og mæði og andartepu.^{2,3} Hægt er að nota betaadrenvirk lyf eins og salbútamól og andkólínvirk lyf eins og ipatrópíum. Stuttvirk betaadrenvirk lyf virka innan 5 mínútna og ná hámarksvirkni innan 30 mínútna. Andkólínvirk lyf virka innan 10-15 mínútna og ná hámarki innan 30-60 mínútna.^{2,3} Öfugt við astma, þar sem samlegðaráhrif þessara lyfja eru til staðar í bráðum versnunum, hefur aldrei verið hægt að sýna fram á slíkt í langvinnri lungnateppu. Mælt er með að nota stuttvirk betaadrenvirk lyf í byrjun nema sjúklingur þoli ekki slík lyf, til dæmis vegna aukaverkana, en þá má nota andkólínvirk lyf. Hefð hefur verið fyrir því að gefa þessi lyf í loftúða á bráðamóttökum og við innlögn á sjúkrahús. Rannsóknir hafa sýnt að innúðalyf gefin í belg geta virkað jafnvel.² Að jafnaði þarf

ekki að gefa lyf í loftúða nema í þrjá daga í sjúkrahúsinnlögn og þá má skipta í fyrri lyf sjúklings. Langvirka betaadrenvirk lyfið formóteról virkar innan mínútna eftir gjöf og má gefa endurtekið við versnun en það er lítið notað við þessar aðstæður.²³

Sterar

Barksterar hafa lengið verið uppistaðan í lyfjameðferð við bráðri versnun. Það hefur verið talið rökqvist vegna þess að í bráðum versnunum sést bæði kerfisbólga og staðbundin bólga.²⁴⁻²⁶ Margir þættir hafa verið óljósir varðandi notkun stera í bráðum versnunum. Þar má nefna tímalengd gjafar, skammtastærð, hvort gefa eigi þá um munn eða í æð. Lengi tíðkaðist að gefa stera í sídreypi ásamt teofyllamíni og glúkósalaun í æð ef sjúklingar voru lagðir inn á sjúkrahús. Eftir 1999 var algengt að gefa stera í æð í þrjá daga og síðan í töfluformi og heildarmeðferðartími var að minnsta kosti tvær vikur og gjarna var steraskammtur minnkaður smátt og smátt á meðferðartímabilinu.²⁷ Nýjustu ráðleggingar byggja á niðurstöðum REDUCE-rannsóknarinnar sem sýndi að meðferð með 40 mg af prednisólón á dag í 5 daga um munn var ekki síðri en meðferð í 14 daga og sást enginn munur á tíma að fyrstu versnun innan 6 mánaða, dánartíðni, bata á öndunarprófum eða fylgikvillum tengdum meðferð.²⁸ Þannig virðist meðferð með prednisólón 40 mg vera heppileg fyrir flesta en gefa má léttari einstaklingum minna magn.

Sýklalyf

Sýkingar eru algengasta orsök BVLLT og talið að allt að helmingur þeirra séu vegna bakteríusýkinga.^{3,14,15} Algengar bakteríusýkingar eru *Hemofilus influenza* og *Moraxella kataralis*. Vegna þessa er mikilvægt að nota sýklalyf sem þessar tegundir eru næmar fyrir. Mikilvægt er að hafa í huga að *Pseudomonas aeruginosa* getur einnig verið mikilvægur orsakavaldur. Þetta á sérstaklega við ef sjúklingur hefur fengið endurteknar sýklalyfjagjafir eða er með berkjuskúlk. Miklar upplýsingar eru til um næmi baktería gegn sýklalyfjum í skýrslum sem sýkladeild Landspítala gerir árlega og hjálpar mikið við rökqvist val sýklalyfja.²⁹ Þannig eiga erlendar klínískar leiðbeingar um sýklalyfjanotkun ekki alltaf við á Íslandi vegna mismunandi næmis baktería gegn sýklalyfjum eftir löndum. Þá hafa rannsóknir sýnt að 5 daga meðferð með sýklalyfjum er nægileg í vægum og meðalslæmum versnunum.² Almennt hefur verið ráðlagt að gefa sýklalyf ef sjúklingur er með þrjú megineinkenni sem eru: 1) aukning á mæði, 2) aukið magn uppgangs og 3) aukin þykkt á uppgangi. Einnig er ráðlögð sýklalyfjameðferð ef til staðar eru tvö einkenni og annað þeirra er þykktaraukning á uppgangi.³⁰ Þá er ráðlögð sýklalyfjameðferð hjá þeim sem þurfa á öndunarstuðningi að halda, hvort sem um er að ræða innri eða ytri öndunarvél.² Líklegt er að breytingar verði á þessum ráðleggingum á næstu árum vegna rannsókna sem nú eru í gangi.³¹

Slímlosandi meðferð

Aukin slímmyndun getur fylgt bráðri versnun á langvinnri lungnateppu. Hjá völdum einstaklingum geta andoxunarlyf sem valda slímlosun gert gagn í bráðum versnunum.³²

Súrefni

Súrefni er gefið við BVLLT ef um er að ræða súrefnisskort samkvæmt súrefnismettunarmælingu eða blóðgösum.³³ Oftast er miðað við súrefnismettun lægri en 90% eða súrefnisþrýsting í blóði lægri en 60 mmHg. Um getur verið að ræða súrefnisbilun þar sem eingöngu er á ferðinni súrefnisskortur en einnig getur verið um að ræða koltvísýringsbilun þar sem þrýstingur koltvísýrings er hækkaður í blóði og er hærri en 45 mmHg. Spænsk rannsókn á sjúklingum sem komu á bráðamóttöku með BVLLT sýndi að 50% voru með súrefnisskort og 57% voru með koltvísýringsbilun.³⁴ Bresk rannsókn sýndi að 20% sjúklinga sem leituðu á bráðamóttöku voru með sýringu í blóði af völdum öndunarbilunar.³⁵ Lengi hefur verið vitað að of mikil súrefnisgjöf getur verið hættuleg fyrir sjúklinga með BVLLT og getur leitt til versnandi koltvísýringsbilunar. Margvíslegri skýringar en áður var ætlað hafa verið gefnar á þessu og eru þær sennilega fleiri og flóknari en ætlað var áður.³³ Mikilvægt er að minnka súrefnisgjöf rólega ef á þarf að halda til að minnka hættu á falli í súrefnismettun sem getur verið lífshættuleg. Algengast er að súrefni sé gefið með súrefnisbeisli. Hægt er að gefa allt að 5 lítra á mínútu. Skömmtun súrefnis er ónákvæm með beisli og því mikilvægt að fylgjast með súrefnismettun og breyta skömmtun ef þarf. Best er að miða súrefnisgjöf við ákveðið bil fremur en fasta mettnartölu. Þannig er ráðlagt að sjúklingar í áhættu á að fá koltvísýringsbilun séu með súrefnismettun á bilinu 88-92%. Þeir sem ekki eru með koltvísýringsbilun ættu að hafa súrefnismettun á bilinu 94-98%. Mikilvægt er að gera blóðgasamælingu til að ganga úr skugga um hvort koltvísýringsbilun hafi orðið.³⁶

Ytri öndunarvélar

Ytri öndunarvélar hafa verið notaðar við BVLLT frá því fyrir síðustu aldamót og fest sig í sessi sem mikilvæg meðferð við BVLLT.³⁷ Þær lækka dánartíðni, draga úr mæði og öðrum einkennum, hægja á andardrætti, leiðréttu sýrustigi í blóði og hlutþrýsting koltvísýrings í blóði. Þetta gerist með því að þær minnka vinnu öndunarvöðva. Ábendingar fyrir notkun ytri öndunarvéla er koltvísýringsbilun þar sem pH er lægra en 7,35 og PCO₂ herra en 45 mmHg samfara BVLLT. Frábendingar eru nokkrar og mikilvægt að þeir sem meðhöndla sjúklinga með ytri öndunarvélum séu vel þjálfaðir í notkun þeirra. Þeir sem ekki eru færveikir geta verið meðhöndlaðir á legudeildum með vöktunarbúnaði og af starfsfólki með mikla reynslu í notkun þessara véla en veikustu sjúklingarnir ættu að vera meðhöndlaðir á gjörgæsludeild.³⁷

Við útskrift af sjúkrahúsi

Áhrif versnunar á lungnastarfsemi

Algengt er að gera fráblastursmælingu fyrir útskrift hjá sjúklingum með BVLLT til að kanna áhrif versnunar hjá sjúklingum sem hafa gert fráblastursmælingar áður og til stigunar sjúkdóms hjá þeim sem ekki eiga fyrri mælingar á lungnastarfsemi.

Tafla IV. Meðferðir sem geta komið í veg fyrir bráðar versnanir.

Lyfjameðferð	Ekki lyfjameðferð
Langvirk berkjuvíkkandi innöndunarlyf	Reykleysi
Innöndunarsterar	Inflúensubólusetning
Andoxunarlyf	Lungnabólugubólusetning
Sýklalyf	Lungnaendurhæfing
Betahemlar ef ábending er um hjásjúkdóma	Næringarráðgjöf

Forspárþættir um endurinnlögn og dauða

Fjöldamargar rannsóknir, þar á meðal frá Íslandi, hafa sýnt háa tíðni endurinnlaga eftir útskrift af sjúkrahúsi vegna bráðrar versnunar.³⁸ Að jafnaði er miðað við innlögn innan 30 daga frá útskrift af sjúkrahúsi. Þá er dánartíðni eftir BVLLT einnig há eins og fjöldamargar rannsóknir, þar á meðal frá Íslandi, sýna.^{39,40,41} Nýleg rannsókn sýndi að þeir sem hreyfðu sig lítið voru í aukinni áhættu að leggjast inn fljótt eftir útskrift.⁴²

Hvernig er hægt að koma í veg fyrir endurteknar versnanir og endurinnlagnir?

Minni líkur eru á því að fá endurteknar versnanir ef sjúklingur er hættur reykingum. Þess vegna er mjög mikilvægt að hefja reykleysimeðferð fyrir útskrift.^{43,44} Bólusetningar gegn inflúensuveirum og lungnabólugubakteríum geta fækkað versnunum.^{2,44,45}

Lyfjameðferð

Mikilvægt er að sjúklingur sé á viðeigandi grunnmeðferð við LLT fyrir útskrift af bráðadeild eða legudeild á sjúkrahúsi og að hann kunnir vel á notkun innsogslyfja.^{2,44,45} Margvíslegar lyfjameðferðir hafa sýnt sig að koma í veg fyrir BVLLT eins og sýnt er í töflu IV.

Ýmsar gerðir eru til af langverkandi berkjuvíkkandi lyfjum í innöndunarformi sem og af innöndunarsterum. Þessi lyf eru gjarnan notuð saman. Hafa þarf í huga að innöndunarsterar geta stuðlað að lungnabólgu og ætti að endurskoða notkun þeirra ef sjúklingar fá endurteknar lungnabólgur.^{44,45}

Rannsóknir á slímlosandi lyfjum hafa bæði sýnt gildi þeirra og einnig gagnsleysi.^{46,47} Þau geta átt við í völdum tilvikum.

Betahamlandi lyf geta lækkað dánartíðni og fækkað endurinnlögnum og því mikilvægt að nota þá ef réttar ábendingar eru fyrir hendi, sérstaklega hjarta- og æðasjúkdómar. Ekki þarf að jafnaði að hafa áhyggjur af því að þessi lyf valdi versnun á lungnaeinkennum vegna tilhneigingar til að valda berkjuþrengingum.⁴⁸

Fjölsetrarannsókn sýndi fram á að simvastatín fækkaði ekki bráðum versnunum.⁴⁹ Dönsk rannsókn sýndi fækkun á versnunum hjá þeim sem voru einnig með kransæðasjúkdóm.⁵⁰

Sýklalyf í fyrirbyggjandi tilgangi geta bæði fækkað versnunum og lengt tímann á milli þeirra. Best rannsað er azitromycín sem er makrólíð sem hefur bæði sýkladrepanði og bólguvæðandi eiginleika.⁵¹ Þá hefur íslenskur rannsóknahópur sýnt fram á að lyfið hefur áhrif á samheldni þekjufrumna í berkjum, en unnið er að frekari rannsóknum á því sviði.^{52,53} Þessi meðferð getur átt við hjá sjúklingum sem glíma við tvær eða fleiri versnanir á ári.

Heimasúrefni á við hjá þeim sem hafa súrefnismettun lægri en 88% og/eða PO₂ lægra en 55 mmHg.^{33,36,44}

Önnur meðferð en lyfjameðferð

Reykleysisráðgjöf og reykbindindi er það inngríp sem mestan þátt getur átt í að hægja á versnun lungnastarfsemi hjá sjúklingum með LLT. Ef vel er að slíku staðið má fá allt að 25% langtíma reykleysisáhrif.⁵⁴ Reykbindindi fækkar BVLLT og áhættuminnkunin er í beinu hlutfalli við lengd reykleysisins hjá LLT-sjúklingnum.⁵⁵

Lungnaendurhæfing er mikilvæg fyrir alla sjúklinga með langvinna lungnateppu.² Ekki hefur verið sýnt fram á að lungnaendurhæfing fljótt eftir sjúkrahúslegu flýti fyrir bata eða fækki versnunum.⁵⁶ Þannig getur verið betra að láta nokkurn tíma líða áður en sjúklingur byrjar í lungnaendurhæfingu eftir sjúkrahúsinnlögn. Hins vegar hefur líkamsþjálfun í sjúkrahúslegu vegna BVLLT sýnt sig að flýta fyrir bata og lungnaendurhæfing eftir að sjúklingur hefur náð sér eftir bráða versnun fækkar sjúkrahúsinnlögnum og lækkar dánartíðni.^{2,57}

Það er aukin dánartíðni við lækkaðan líkamsþyngdarstuðul og vannæring er mikilvægur áhættuþáttur fyrir slæmar horfur hjá LLT-sjúklingum.^{58,59}

Heimildir

- Anzueto A, Sethi S, Martinez F. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 554-64.
- GOLD (2015) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. March. goldcopd.org - mars 2015.
- Qureshi H, Sharafkhaneh A, Hanania NA. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Chronic Dis* 2014; 5: 212-27.
- Donaldson G, Seemungal T, Bhowmik A, Wedzicha J. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847-52.
- Seemungal T, Donaldson G, Bhowmik A, Jeffries D, Wedzicha J. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1608-13.
- Seemungal T, Donaldson G, Paul E, Bestall J, Jeffries D, Wedzicha J. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1418-22.
- Vestbo J, Lisa D, Scanlon P, Yates J, Agustí A, Bakke P, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011; 365: 1184-1192.
- Hurst J, Vestbo J. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128-38.
- Husebø GR, Bakke PS, Aanerud M, Hardie JA, Ueland T, Grønseth R, et al. Predictors of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease—results from the Bergen COPD cohort study. *PLoS One* 2014; 9: e109721.
- Rennard SJ, Locantore N, Delafont B, Tal-Singer R, Silverman EK, Vestbo J, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints. Identification of Five Chronic Obstructive Pulmonary Disease Subgroups with Different Prognoses in the ECLIPSE Cohort Using Cluster Analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 303-12.
- Begh B, Verduri A, Roca M, Fabbri L. Exacerbation of respiratory symptoms in COPD patients may not be exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2013; 41: 993-5.
- Clini E, Begh B, Fabbri L. Chronic obstructive pulmonary disease is just one component of the complex multimorbidities in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 668-71.
- Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 871-88.

Eftirlit

Rannsóknir hafa sýnt fram á að minni líkur eru á endurinnlögn ef sjúklingur hittir lækni innan 30 daga frá útskrift.⁶⁰ Eftirlit hjúkrunarfræðinga fljótt eftir útskrift getur einnig verið hjálplegt. Misvísandi niðurstöður hafa fengist við rannsóknir á sjálfshjálparúræðum fyrir sjúklinga eftir útskrift og beðið er frekari rannsókna til að skera úr um virkni þeirra.^{2,3}

Lokaorð

Langvinna lungnateppa er algengur sjúkdómur með mikilli sjúkdómsbyrði og hárrí dánartíðni. Þar skipta bráðar versnanir höfuðmáli. Markviss meðferð þeirra er mikilvæg og ekki er síður mikilvægt að reyna með öllum ráðum að fyrirbyggja endurteknar versnanir því þær skerða mjög lífsgæði sjúklinga og auka dánartíðni. Þessir sjúklingar koma víða við í heilbrigðisþjónustunni og því nauðsynlegt fyrir íslenska lækna að þekkja vel til þessa vandamáls. Þá er rökvið val sýklalyfja mikilvægt til að minnka líkur á sýklalyfjaónæmi með tilheyrandi þjáningum og kostnaði fyrir íslenska þjóð.

- Sapey E, Stockley R. COPD exacerbations.2: Aetiology. *Thorax* 2006; 61: 250-8.
- Sethi S, Murphy T. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 59: 2355-65.
- Song Q, Christiani DC, Xiaorong Wang, Ren J. The global contribution of outdoor air pollution to the incidence, prevalence, mortality and hospital admission for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2014; 11: 11822-32.
- Carlsen HK, Forsberg B, Meister K, Gíslason T, Oudin A. Ozone is associated with cardiopulmonary and stroke emergency hospital visits in Reykjavík, Iceland 2003-2009. *Environ Health* 2013; 12: 28.
- Carlsen HK, Zoëga H, Valdimarsdóttir U, Gíslason T, Hrafnkelsson B. Hydrogen sulfide and particle matter levels associated with increased dispensing of anti-asthma drugs in Iceland's capital. *Environ Res* 2012; 113: 33-9.
- Rizkallah J, Man S, Sin D. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2009; 135: 786-93.
- Yeğin GO, Aydın SA, Koksal O, Ozdemir F, Mert DK, Torun G. Clinical probability and risk analysis of patients with suspected pulmonary embolism. *World J Emerg Med* 2014; 5: 264-9.
- Nishimura K, Nishimura T, Onishi K, Oga T, Hasegawa Y, Jones PW. Changes in plasma levels of B-type natriuretic peptide with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 155-62.
- Price L, Lowe D, Hosker H, Anstey K, Pearson M, and Roberts C. UK National COPD Audit 2003: impact of hospital resources and organization of care on patient outcome following admission for acute COPD exacerbation. *Thorax* 2006; 61: 837-42.
- Malolepszy J, Boszormenyi N, Selroos O. Safety of formoterol Turbuhaler at cumulative dose of 90 microg in patients with acute bronchial obstruction. *Eur Respir J* 2001; 18: 928-34.
- Abroug F, Ouane J, Abroug S, Dachraoui F, Abdallah SB, Hammouda Z, Ouane-Besbes L. Systemic corticosteroids in acute exacerbation of COPD: a meta-analysis of controlled studies with emphasis on ICU patients. *Ann Intensive Care* 2014; 4: 32.
- De Coster DA, Jones M. Tailoring of corticosteroids in COPD management. *Curr Respir Care Rep* 2014; 3: 121-32.
- Walters JA, Tan DJ, White CJ, Wood-Baker R. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 12: CD006897.
- Niewoehner D, Erbland M, Deupree R, Collins D, Gross N, Light R, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1941-7.
- Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 2223-31.
- Sýklalyfjanæmi 2013. landspitali.is/library/Sameiginlegar-skrar/Gagnasafn/Klinisk-svid-og-deildir/Rannsaknarsvid/Syklafraedeideild/Naemisprof/Syklalyfjanæmi%202013.pdf - mars 2015.
- Anthonsen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204.
- Rohde GC, Koch A, Welte T, ABACOPD study group. Randomized double blind placebo-controlled study to demonstrate that antibiotics are not needed in moderate acute exacerbations of COPD—the ABACOPD study. *BMC Pulm Med* 2015; 15: 5.
- Tse HN, Tseng CZ. Update on the pathological processes, molecular biology, and clinical utility of N-acetylcysteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 825-36.
- Brill SE, Wedzicha JA. Oxygen therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 1241-52.
- Quintana JM, Esteban C, Unzueta A, et al; IRYSS-COPD group. Predictive score for mortality in patients with COPD exacerbations attending hospital emergency departments. *BMC Med* 2014; 12: 66.
- Roberts CM, Stone RA, Buckingham RJ, Pursey NA, Lowe D; National Chronic Obstructive Pulmonary Disease Resources and Outcomes Project Implementation Group. Acidosis, non-invasive ventilation and mortality in hospitalised COPD exacerbations. *Thorax* 2011; 66: 43-8.
- O'Driscoll BR, Howard LS, Davison AG; British Thoracic Society. BTS guideline for emergency oxygen use in adult patients. *Thorax* - 2008; 63 Suppl 6: vi1-vi68.
- Mas A, Masip J. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 837-52.
- Gudmundsson G, Gíslason T, Janson C, Hallin R, Lindberg E, Suppli Ulrik C, et al. Risk factors for rehospitalization in COPD: role of health status, anxiety and depression. *Eur Resp J* 2005; 26: 414-9.

39. Gudmundsson G, Ulrik CS, Gislason T, Lindberg E, Brøndum E, Bakke P, et al. Long-term survival in patients hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease: a prospective observational study in the Nordic countries. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 71-6.
40. Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10: 81-9.
41. Gudmundsson G, Gislason T, Lindberg E, Hallin R, Ulrik CS, Brøndum E, et al. Mortality in COPD patients discharged from hospital: the role of treatment and co-morbidity. *Resp Res* 2006; 7: 109.
42. Chawla H, Bulathsinghala C, Tejada JP, Wakefield D, ZuWallack R. Physical activity as a predictor of thirty-day hospital readmission after a discharge for a clinical exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2014 8: 1203-9.
43. Godtfredsen N, Lam T, Hansel T, Leon M, Gray N, Dresler C. COPD-related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. *Eur Resp J* 2008 32: 844-53.
44. Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, Ouellette DR, Goodridge D, Hernandez P, et al. Executive Summary: Prevention of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest* 2014; 147: 883-93.
45. Han M, Martinez F. Pharmacotherapeutic approaches to preventing acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc ATS* 2011 8: 356-62.
46. Decramer M, Rutten-van Mölken M, Dekhuijzen P, Troosters T, van Herwaarden, C et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1552-60.
47. Tse H, Raiteri L, Wong K, Yee K, Ng L, Wai K. High-dose N-acetylcysteine in stable chronic obstructive pulmonary disease: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study. *Chest* 2013 144: 106-18.
48. Du Q, Sun Y, Ding N, Lu L, Chen Y. Beta-blockers reduced the risk of mortality and exacerbation in patients with COPD: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2014 ;9(11):
49. Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, Albert RK, Bailey WC, Casaburi R, et al. COPD Clinical Research Network; Canadian Institutes of Health Research. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med* 2014; 370: 2201-10.
50. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Nordestgaard BG, Lange P, Hallas J, Vestbo J. Statin use and exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2015; 70: 33-40.
51. Albert R, Connett J, Bailey W, Casaburi R, Cooper J Jr, Criner G, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Eng J Med* 2011; 365: 689-98.
52. Halldorsson S, Gudjonsson T, Gottfredsson M, Singh PK, Gudmundsson GH, Baldursson O. Azithromycin maintains airway epithelial integrity during *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010; 42: 62-8.
53. Asgrimsson V, Gudjonsson T, Gudmundsson GH, Baldursson O. Novel effects of azithromycin on tight junction proteins in human airway epithelia. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1805-12.
54. 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: 1497-1505.
55. Au DH, Bryson CL, Chien JW, Sun H, Udris EM, Evans LE, Bradley KA. The effects of smoking cessation on the risk of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Gen Intern Med* 2009; 24: 457-63.
56. Maddocks M, Kon SS, Singh SJ, Man WD. Rehabilitation following hospitalization in patients with COPD: Can it reduce readmissions? *Respirology* 2015; 20: 395-404
57. Holland AE. Physiotherapy management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Physiother* 2014; 60: 181-18
58. Prescott EC, Almdal T, Mikkelsen KL, Tofteng CL, Vestbo J, Lange P. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Resp J* 2002; 20: 539-44.
59. Hallin R, Gudmundsson G, Suppli Ulrik C, Nieminen MM, Gislason T, Lindberg E, et al. Nutritional status and long-term mortality in hospitalised patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 2007; 101: 1954-60.
60. Gavish R, Levy A, Dekel OK, Karp E, Maimon N. The association between hospital readmission and pulmonologist follow-up visits in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chest* 2015.

ENGLISH SUMMARY

Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease – review

Gunnar Guðmundsson¹

Chronic obstructive pulmonary disease is common and is associated with high morbidity and mortality. It leads to huge costs in the health care system. One of the reasons is acute exacerbations that lead to hospital admissions, increased medication use and other costly operations. They can also lead to death. In this review we will discuss the definition of acute exacerbation, causes and differential diagnosis. Treatment will be discussed and ways to avoid repeated exacerbations. Among ways to prevent acute exacerbations is drug treatment such

as inhaled long-acting bronchodilators, inhaled corticosteroids and combination treatment. In selected cases antibiotics and antioxidants can be helpful. Influenza and pneumococcal vaccinations are important in addition to pulmonary rehabilitation. It is important to evaluate the role of co-morbidities and treat those diseases also. Examples of comorbidities are coronary artery disease and heart failure but also anxiety and depression.

¹Department of Respiratory Medicine, National University Hospital and Faculty of Medicine, University of Iceland

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, acute exacerbation, comorbidities, causes, treatment, prevention

Correspondence: Gunnar Guðmundsson, ggudmund@landspitali.is