



---

---

# KROONILISE OBSTRUKTIVSE KOPSUHAIGUSE KÄSITLUS

**Eesti ravijuhend**

---

**RJ-J/42.1-2020**

## Ravijuhendi töörühma liikmed

Rain Jõgi (juht)	Kopsuarst, PhD (arstiteadus), SA Tartu Ülikooli Kliinikum Eesti Kopsuarstide Selts
Alan Altraja	Professor, PhD (arstiteadus), Tartu Ülikool Kopsuarst, SA Tartu Ülikooli Kliinikum, Eesti Kopsuarstide Selts
Anneli Poola	Kopsuarst, SA Tartu Ülikooli Kliinikum, Eesti Kopsuarstide Selts
Argo Lätt	Perearst, Rapla Perearstikeskus OÜ, Eesti Perearstide Selts
Diana Ingerainen	Perearst, Järveotsa Perearstikeskus OÜ, Eesti Perearstide Selts
Anne Minka	Perearst, Anne Minka OÜ, Eesti Perearstide Selts
Egle Seppo	Taastusarst, AS Põhja-Eesti Taastusravikeskus Eesti Taastusarstide Selts
Angela Eensalu-Lind	Pereõde, Järveotsa Perearstikeskus OÜ Õppejõud, Tallinna Tervishoiu Kõrgkool, Eesti Õdede Liit
Argo Aug	Peaspetsialist, Eesti Haigekassa ravimite ja meditsiiniseadmete osakond
Aino Orgla	Patsientide esindaja, Eesti Puuetega Inimeste Koda

## Konsultandid

Marje Oona	Perearst, Ülikooli Perearstikeskus OÜ Immuunprofülaktika ekspertkomisjoni liige
Vivika Adamson	Infektsioonhaiguste arst, SA Tartu Ülikooli Kliinikumi infektsioonikontrolli teenistus
Veronika Näripä	Pereõde, Mähe Perearst OÜ

## Ravijuhendi sekretariaadi liikmed

Kai Kliiman (juht)	Kopsuarst, PhD (arstiteadus), SA Tartu Ülikooli Kliinikum Eesti Kopsuarstide Selts
Birgit Vatter	Arst-resident pulmonoloogia erialal
Viktoria Ivanova	Arst-resident pulmonoloogia erialal
Kaarel Kisant	Arst-resident pulmonoloogia erialal
Martin Link	Arst-resident peremeditsiini erialal

## Metoodiline tugi

Tatjana Meister	MD, ravijuhendite metoodikanõunik, Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut
-----------------	--

Huvide deklaratsioonide kokkuvõtetega, tõendusmaterjalide ja soovitude kokkuvõtetega saab tutvuda veebilehel [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee).

**Soovituslik viitamine:** Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse käsitlus. RJ-J/42.1-2020. Ravijuhendite Nõukoda 2020.

**Otsingusõnad:** krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, ravijuhend.

© Eesti Haigekassa 2020  
Lastekodu 48, Tallinn 10144

[www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee)  
[info@haigekassa.ee](mailto:info@haigekassa.ee)

ISBN 978-9949-585-93-9  
ISBN 978-9949-585-94-6 (pdf)

Ravijuhend on valminud vastavalt „Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamatule“ ([www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee)).

# Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse käsitus

**Eesti ravijuhend**

---

---







---

**RJ-J/42.1-2020**


## Teadusliku tõenduse kvaliteet (Balslem 2011)

Kõrge	Võib olla väga kindel, et sekkumise tegelik mõju on väga lähedane uuringutes antud hinnangutele.
Mõõdukas	Võib olla mõõdukalt kindel, et sekkumise tegelik mõju on lähedane uuringutes antud hinnangutele, kuid see võib ka oluliselt erineda.
Madal	Ei saa olla kindel sekkumise mõjule antud hinnangutes, tegelik mõju võib hinnangutest oluliselt erinev olla.
Väga madal	Ei saa üldse kindel olla sekkumise mõjule antud hinnangutes, tegelik mõju on tõenäoliselt hinnangutest oluliselt erinev.

## Soovituse tugevus ja suund (Guyatt 2008)

<b>Tugev positiivne soovitus</b> 	Soovituse tugevus peegeldab seda, kui kindel võib olla, et sekkumisest saadav kasu ületab võimaliku kahju.  Soovituse tugevuse määravad järgmised tegurid:
<b>Nõrk positiivne soovitus</b> 	<ul style="list-style-type: none"><li>- soovitud ja soovimatu toime vahelise erinevuse suurus;</li><li>- teadusliku tõenduse kvaliteet;</li><li>- patsientide eelistuste varieeruvuse määr;</li><li>- ressursikulu.</li></ul>
<b>Nõrk negatiivne soovitus</b> 	Tugev soovitus antakse, kui on kindel, et enamik hästi informeeritud patsiente otsustaks kõnealuse sekkumise kasuks.
<b>Tugev negatiivne soovitus</b> 	Nõrga soovitus puhul on ette näha, et patsiendi suhtumine sekkumise valikusse sõltub isiklikest väärtustest ja eelistustest. Arst peab olema kindel, et neid on arvestatud.  Tugev soovitus on väljendatud sõnadega „tehke, kasutage“, nõrk soovitus väljenditega „võib teha, kaaluge tegemist“.

## Hea tava suunised

	Ravijuhend sisaldab suuniseid, mis põhinevad ravijuhendi töörühma liikmete kliinilisel kogemusel ja mis võivad olla praktikas abiks parima ravitulemuse saamisel.
---	---

## Sisukord

<b>Lühendid</b>	6
<b>Mõisted</b>	8
<b>Sissejuhatus</b>	9
<b>Peamised soovitud</b>	11
<b>Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse diagnostika</b>	17
KOK-i mõiste, sümptomid ja riskitegurid	18
KOK-i skriining	17
KOK-i diagnostilised kriteeriumid spiromeetria alusel	22
KOK-i raskusastme kompleksne hindamine	26
KOK-i diagnoosi vormistamine	28
KOK-i diferentsiaaldiagnostika ja täiendavad uuringud	29
KOK-i haigete skriining alfa-1-antitrüpsiini defitsiidi suhtes	31
<b>Stabiilse KOK-iga patsiendi käsitus</b>	34
Medikamentoosse ravi alustamine bronhilõõgastitega	34
KOK-i medikamentoosse ravi tõhustamine	39
Pikatoimeliste mettüülksantiinide kasutamine KOK-i ravis	45
Mukolütikumide kasutamine KOK-i ravis	48
Stabiilse KOK-iga patsiendi jälgimine	49
KOK-i haigete jälgimisel kasutatavad uuringud	52
KOK-i haigete vaksineerimine	54
KOK-i haigete taastusravi	56
Suitsetamisest loobumise olulisus	59
Telemonitooringu kasutamine raske KOK-iga patsiendi jälgimisel	61
<b>KOK-i ägenemine</b>	65
KOK-i ägenemise definitsioon	65
KOK-i ägenemise diferentsiaaldiagnostika	65
KOK-i ägenemise ambulatoorne ravi	66
Varajane taastusravi pärast KOK-i ägenemist	71
Hospitaliseerimise kriteeriumid KOK-i ägenemise korral	74
<b>Ravijuhendi koostamine</b>	75
Tõendusmaterjali otsimine ja hindamine	75
<b>Lisa 1. KOK-i käitus esmatasandil</b>	79
<b>Lisa 2. KOK-i ägenemisega patsiendi käsitus</b>	80
<b>Lisa 3. Spiromeetria teostamise nõuded</b>	81
<b>Lisa 4.1. COPD <i>assessment test</i> (eesti keeles)</b>	87
<b>Lisa 4.2. COPD <i>assessment test</i> (vene keeles)</b>	88
<b>Lisa 5. Eestis soodustingimustel KOK-i näidustusel väljastatavad inhaleeritavad ravimid (seisuga 01.01.2020)</b>	89
<b>Kirjandus</b>	91

## Lühendid

AAT	Alfa-1-antitrüpsiin
ATS	Ameerika Kopsuarstide Selts (ingl <i>American Thoracic Society</i> )
BDT	Bronhodilataatoritest
BOLD	KOK-i haiguskoormuse epidemioloogiline uuring (ingl „ <i>Burden of Obstructive Lung Disease Study</i> “)
CAT	Küsimustik, mis aitab hinnata KOK-i diagnoosiga patsiendi sümptomeid ja haiguse mõju patsiendi elule (ingl <i>COPD assessment test</i> )
CDQ	KOK-i skriininguks kasutatav enesehinnanguline küsimustik (ingl <i>COPD diagnostic questionnaire</i> )
COPD-PS	KOK-i skriininguks kasutatav enesehinnanguline küsimustik (ingl <i>COPD population screener</i> )
EMO	Erakorralise meditsiini osakond
ERS	Euroopa Kopsuarstide Selts (ingl <i>European Respiratory Society</i> )
FEV1	Forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht; õhu hulk, mida suudetakse pärast maksimaalset sissehingamist forsseeritult ühe sekundi jooksul välja hingata (ingl <i>forced expiratory volume in 1 second</i> )
FEV6	Õhu hulk, mida suudetakse pärast maksimaalset sissehingamist forsseeritult kuue sekundi jooksul välja hingata (ingl <i>forced expiratory volume in 6 seconds</i> )
FVC	Forsseeritud vitaalkapatsiteet; suurim õhu hulk, mida suudetakse pärast maksimaalset sissehingamist forsseeritult välja hingata (ingl <i>forced vital capacity</i> )
GKS	glükokortikosteroid
GOLD	KOK-i rahvusvaheline ravijuhend (ingl „ <i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i> “)
IKS	Inhaleeritav glükokortikosteroid
KATE	Kopsuarteri trombemboolia
KOK	Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus
LABA	Pikatoimeline $\beta_2$ -agonist
LAMA	Pikatoimeline antikolinergiline (antimuskarinergiline) aine
LLN	Normi alumine piir (ingl <i>lower limit of normal</i> )

LFQ	KOK-i skriininguks kasutatav enesehinnanguline küsimustik (ingl <i>lung function questionnaire</i> )
mMRC	Skaala, mis aitab hinnata õhupuuduse raskusastet KOK-i diagnoosiga patsientidel (ingl <i>modified medical research council</i> )
MDI	Mõõdetud annusega inhalaator (ingl <i>metered dose inhaler</i> )
NICE	Suurbritannia riiklik tervise- ja ravikvaliteedi instituut (ingl <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
NPV	Negatiivne ennustusväärtus (ingl <i>negative predictive value</i> )
PPV	Positiivne ennustusväärtus (ingl <i>positive predictive value</i> )
RCT	Juhuslikustatud kontrollitud uuring (ingl <i>randomized controlled trial</i> )
SABA	Lühitoimeline $\beta_2$ -agonist
SAMA	Lühitoimeline antikolinergiline (antimuskarinergiline) aine
SGRQ	Skaala, mis aitab hinnata KOK-ist tingitud muutusi haige tervises (ingl <i>St. George's respiratory questionnaire</i> )
TMP/SMX	Trimetoprim/sulfametoksasool
QALY	Kvaliteetne eluaasta (ingl <i>quality-adjusted life year</i> )

## Mõisted

KOK-i patsiendi taastusravi	Individuaalne interdistsiplinaarne programm parandamaks iga patsiendi iseseisvat füüsilist ja sotsiaalsest toimetulekut, sisaldab individualiseeritud kehalise koormuse programme koos patsiendikoolitusega
KOK-i skriiningküsimustik	Enesehinnanguline küsimustik KOK-ile viitavate sümptomite ja riskitegurite olemasolu hindamiseks
Krooniline bronhiit	Produktiivse köha esinemine vähemalt kolmel kuul aastas kahel järjestikusel aastal
Mukolüütikumid	Rõga veeldumist ja eritumist soodustavad ravimid
Raske KOK-iga patsient	KOK-i diagnoosiga patsient, kellel esineb krooniline hingamispuudulikkus, spiromeetrial on FEV1 alla 50% eeldatavast või esinevad sagedased haiguse ägenemised
Telemonitooring	Erinevate telekommunikatsioonivahendite ja digitaalsete infotöötlustehnoloogiate kasutamine patsiendi tervisliku seisundi jälgimiseks distantsilt
Sagedaste ägenemistega KOK-i haige	KOK-i haige kellel on 12 kuu vältel kaks või enam ägenemist või vähemalt üks hospitaliseerimist nõudnud ägenemine



# Sissejuhatus

## Ravijuhendi koostamise vajadus

Mõiste „krooniline obstruktiivne kopsuhaigus ehk KOK“ (ingl *chronic obstructive pulmonary disease* ehk COPD) võeti esmakordselt kasutusele 1962. aastal tähistamiseks „ebaselge etioloogiaga kroonilist hingamisteede obstruktsiooni“ (1). Lisaks KOK-ile olid sarnases tähenduses käibel diagnoosid „krooniline mittespetsiifiline kopsuhaigus“, „krooniline obstruktiivne hingamisteede haigus“, „krooniline obstruktiivne bronho-pneumopaatia“, „krooniline obstruktiivne bronhiit“ ja küllap veel mõned teisedki. Nii American Thoracic Society (ATS) kui ka European Respiratory Society (ERS) avaldasid 1990. aastate keskel KOK-i diagnostika ja ravijuhised ning rõhutasid KOK-i ja astma erinevusi. Ühise KOK-i definitsioonini jõuti alles 2001. aastal kontinentide konsensusdokumendis „Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease“: KOK on haigus, mida iseloomustab õhuvoolu piiratus, mis ei ole täielikult pöörduv. Õhuvoolu piiratus on progresseeruv ning seotud kopsude haigusliku põletikulise vastusega kahjulikele osakestele ja gaasidele.

Seni suurimas rahvusvahelises KOK-i epidemioloogilises uuringus „Burden of Obstructive Lung Disease“ (BOLD), milles osales ka Eesti, leiti, et keskmine hingamisteede püsiobstruktsiooni levimus maailmas (vanuses üle 40 eluaasta) oli meeste hulgas 12% ja naiste hulgas 9% (2). Eestis oli püsiobstruktsiooni levimus väiksem: 8% meeste ja 5% naiste hulgas (3). Eesti eripäraks oli see, et naiste hulgas ei suurendanud suitsetamine hingamisteede püsiobstruktsiooni riski. Võttes aluseks mainitud epidemioloogilise uuringu andmed, on KOK-i oletatavaks patsientide arvuks Eestis umbes 25 000. Eesti Haigekassa ametliku statistika järgi oli 2017. aastal KOK-i diagnoosiga patsientide arv umbes 13 000.

Palju on räägitud KOK-i aladiagnoosimisest. Kuna KOK pole mitte ainult aladiagnoositud, vaid ka ülediagnoositud, oleks õigem rääkida KOK-i väärdiagnoosimisest. Uuringu BOLD andmetel oli kas KOK, kopsuemfüseem, krooniline bronhiit või astma diagnoositud 25%-l püsiobstruktsiooniga uuritavatest. Samas 75%-l varasema KOK-i diagnoosiga uuritavatel püsiobstruktsiooni ei olnud (4). Niisiis võivad ametliku statistika arvud olla õiged, kuid nende taga ei pruugi olla õiged isikud. KOK-i ülediagnoosimise peamiseks põhjuseks on KOK-i diagnoosimine ilma spirograafilise kinnitusega või spiromeetria tulemuste väär tõlgendus.

Vaatamata sellele, et KOK-i on võimalik spiromeetria abil diagnoosida igal aja- hetkel, on haiguse õigeaegne diagnoosimine probleem kõikjal maailmas. Põhjused on haiguse hiiliv kulg ja ühiskonna vähene teadlikkus, mistõttu ei pöördu haiged oma probleemidega õigeaegselt arsti juurde. KOK avaldub enamikul juhtudel pärast kuuekümnendat eluaastat ja sageli on avaldumise hetkeks haigus juba kaugele arenenud.

Perearsti poole pöörduvatest haigetest on 40%-l hingamisteede probleemid. Arvestades nii astma kui ka KOK-i suurt levimust, on vaja spiromeetria perearstile igapäevaselt kättesaadavaks muuta.

## Ravijuhendi käsitlusala ja sihtrühm

Ravijuhendis käsitletakse KOK-i diagnostikat ja ravi, patsiendi jälgimist ja liikumist tervishoiusüsteemis ning KOK-i ägenemise käsitlust.









Ravijuhend on mõeldud perearstidele, kopsuarstidele, sisearstidele, erakorralise meditsiini arstidele, taastusarstidele, õdedele, füsioterapeutidele ja muude erialade esindajatele, kes puutuvad kokku KOK-i põdevate patsientidega.









Ravijuhend annab suunised, kellel KOK-i kahtlustada, milliseid uuringuid diagnoosi kinnitamiseks teha, millised on KOK-i medikamentoosse ravi ja taastusravi põhimõtted, kuidas KOK-i patsienti jälgida ja KOK-i ägenemise korral ravida ning millal on vaja KOK-i patsient suunata edasi kopsuarsti vastuvõtule. Ravijuhend ei käsitle KOK-i primaarset ennetust, KOK-iga kaasnevate haiguste ravi, kodust hapnik- ja ventilaatorravi ning kopsude transplantatsiooniga seotud küsimusi. Ravijuhend ei käsitle KOK-i ravi statsionaaris, sh statsionaarset ravi vajavat KOK-i ägenemist.









Olulisemad tulemusnäitajad on elukvaliteet, ravisoostumus, hospitaliseerimiste arv, töövõimelisus, ägenemiste arv, sümptomid, kopsufunktsioon, hospitaliseerimise pikkus, ägenemisest taastumise perioodi pikkus, vahe järgmise ägenemiseni, kehalise soorituse taseme paranemine, suitsetamisest loobumine, uuringute tundlikkus ja spetsiifilisus, vaksineerimise määr, püsiobstruktsiooni levimus, alfa-1-antitripsüüni (AAT) puudulikkuse esinemissagedus KOK-i haigetel ja suremus.










Ravijuhendi soovitusel lähtuvad tõenduspõhiste uuringute tulemustest ja kliinilisest praktikast. Siiski ei võta ravijuhend tervishoiutöötajalt individuaalset vastutust teha õigeid raviotsuseid lähtuvalt konkreetsest patsiendist.

## Peamised soovitused








<b>KOK-i diagnostika</b>	
1	 <p>Kahtlustage KOK-i üle 40-aastaselt patsiendil, kellel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- esineb hingeldus, mis progresseerub ajas ja intensiivistub füüsilisel koormusel;</li> <li>- kaasneb krooniline produktiivne köha (rohkem kui kaheksa nädalat);</li> <li>- aeg-ajalt esineb vilistavat hingamist;</li> <li>- kaasneb krooniline rögaeritus;</li> <li>- anamneesis on korduvad alumiste hingamisteede infektsioonid.</li> </ul> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
2	 <p>Ärge kasutage KOK-i skriiningküsimustikke KOK-i kahtlusega patsiendi puhul, otsustamaks tema suunamist spiromeetrialet.</p> <p><i>Tugev negatiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
3	 <p>Suhtsetav patsient suunake spiromeetrialet üksnes siis, kui tal esinevad KOK-ile viitavad sümptomid.</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
4	 <p>KOK-i kahtlusega patsiendil tehke spiromeetria, spiromeetrialet obstruktsiooni olemasolul tehke bronhodilataatoritest.</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
5	 <p>KOK-i kahtlusega patsiendi puhul kasutage püsiobstruktsiooni diagnoosimiseks bronhilõõgastijärgse FEV1/FVC suhte normi alumist piiri (LLN).</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
6	 <p>Spirograafia referentsväärtusena eelistage „Global Lung Function Initiative“ 2012 norme.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
7	 <p>Kasutage ainult standarditele vastavaid spiromeetreid.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
8	 <p>Kerge püsiobstruktsiooniga patsiendil (<math>FEV1 \geq 80\%</math> eeldatavast) peab KOK-i diagnoosimiseks esinema vähemalt üks KOK-ile viitav sümptom.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>

9		KOK-i diagnoosimisega samaaegselt hinnake haiguse raskusastet. KOK-i raskusastme hindamisel võtke arvesse sümptomeid, ägenemiste sagedust ja raskust ning obstruktsiooni raskusastet.  <i>Praktiline soovitus</i>
10		KOK-i diagnoosimisel lisage alati diagnoosile obstruktsiooni raskusaste (GOLD 1, 2, 3, 4) koos ägenemise riski ja sümptomite esinemise hindamisega (A, B, C, D). Dokumenteerige suitsetamise staatus.  Näide: J44.8 Muu täpsustatud krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, GOLD 2C, suitsetaja.  <i>Praktiline soovitus</i>
11		KOK-i diagnoosimisel tehke lisaks spiromeetria ka rindkere röntgeniülesvõtte, EKG ja hemogramm muude kaasnevate haiguste välistamiseks.  <i>Praktiline soovitus</i>
12		KOK-i esmakordsel diagnoosimisel testige kõiki KOK-i haigeid vähemalt üks kord alfa-1-antitrüpsiini (AAT) defitsiidi suhtes.  <i>Tugev soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
13		Et vältida valepositiivset tulemust, ei tohi AAT-taset KOK-i ägenemise ajal määrata.  <i>Praktiline soovitus</i>
14		AAT-defitsiidiga KOK-i haige diagnoosi vormistamisel lisage AAT-vaeguse diagnoos (E88.0) patsiendi haiguslukkku kaasneva haigusena.  <i>Praktiline soovitus</i>
15		AAT-defitsiidiga KOK-i haige suunake edasisteks uuringuteks kopsuarstile.  <i>Praktiline soovitus</i>
<b>Stabiilse KOK-i käsitlus</b>		
<b>Medikamentoosne ravi</b>		
16		KOK-i ravi alustamisel eelistage pikatoimelist bronhilõõgastit.  <i>Tugev positiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i>

17		Kui alustate KOK-i ravi lühitoimeliste bronhilõõgastitega, eelistage SAMA või SAMA/SABA kombinatsioonravi. <i>Nõrk positiivne soovitus, mõõdukas tõendatusse aste</i>
18		Suure ägenemise riski või rohkete sümptomitega KOK-i haigel (GOLD C, D) alustage ravi LAMA või LAMA/LABA kombinatsiooniga. <i>Tugev positiivne soovitus, kõrge tõendatuse aste</i>
19		Hinnake sümptomite olemasolu hiljemalt kaks kuud pärast KOK-i ravi alustamist. <i>Praktiline soovitus</i>
20		Lisage KOK-i haige raviskeemi teine pikatoimeline bronhilõõgasti, kui tal püsivad sümptomid või esinevad sagedased ägenemised pikatoimelise bronhilõõgasti monoteeraapia foonil. Kahe pikatoimelise bronhilõõgasti kasutamise vajaduse ilmnel eelistage LAMA/LABA kombinatsioonpreparaati. <i>Tugev positiivne soovitus, kõrge tõendatuse aste</i>
21		Lisage KOK-i haige raviskeemi IKS, kui tal püsivad sümptomid või esinevad sagedased ägenemised LAMA/LABA kombinatsioonravi foonil ning tema eosinofiilide tase on üle $0,1 \times 10^9/L$ ( $100 \text{ r}/\mu\text{l}$ ). <i>Tugev positiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i>
22		Kaaluge IKS-i ärajätmist juhul, kui patsiendil ilmnevad pärast raviskeemi IKS-i lisamist steroidi kõrvaltoimed, patsient haigestub korduvalt pneumooniasse või selgub esialgne väär IKS-i näidustus. <i>Praktiline soovitus</i>
23		Kaaluge teofüllüüni lisamist raviskeemi KOK-i haigele, kelle anamneesis on sagedased ägenemised (vt definitsiooni) ja kes saab maksimaalset inhaleeritavat ravi. <i>Nõrk positiivne soovitus, kõrge tõendatuse aste</i>
24		Kontrollige teofüllüünravil oleval patsiendil ravimikontsentratsiooni seerumis ravi alustamisel ja raviskeemi muutmisel, et saavutada terapeutiline kontsentratsioon ( $10\text{--}20 \text{ mg/l}$ ). <i>Praktiline soovitus</i>

25		Jälgige teofülliinravil olevat patsienti teofülliiini võimalike koostaja kõrvaltoimete suhtes. <i>Praktiline soovitus</i>
26		Kaaluge mukolüütikumi lisamist raviskeemi KOK-i haigele, kellel esineb kroonilise bronhiidi sümptomaatika. <i>Nõrk positiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i>
27		Kõigile KOK-i haigetele ei ole vaja mukolüütikume rutiinselt raviskeemi lisada. <i>Nõrk negatiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i>
<b>Stabiilse KOK-iga patsiendi jälgimine</b>		
28		KOK-i haiged, kes kuuluvad GOLD-i rühma ABC ja kelle FEV1 on üle 30% eeldatavast, võivad olla perearsti jälgimisel. <i>Praktiline soovitus</i>
29		KOK-i diagnoosiga patsiendile tehke spiromeetria vähemalt kord aastas. <i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
30		Kaaluge spiromeetria tegemist iga poole aasta tagant sagedaste või raskete ägenemistega KOK-i haigele ja nendele KOK-i haigetele, kelle FEV1 on alla 50% eeldatavast. <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
31		Ärge tehke spiromeetriat KOK-i ägenemise ajal, kuna selle tulemus ei ole usaldusväärne. <i>Praktiline soovitus</i>
32		Teavitage patsienti vajadusest pöörduda pere- või kopsuarsti ambulatoorsele vastuvõtule ühe kuu jooksul pärast KOK-i ägenemise tõttu hospitaliseerimist. <i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
<b>KOK-i haigete vaktsineerimine</b>		
33		Vaktsineerige kõiki KOK-i patsiente pneumokokknakkuse vastu. <i>Tugev positiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i>

34		Soovitage vaksineerimist hooajalise gripi vastu kõigile KOK-i patsientidele KOK-i ägenemiste ärahoidmise eesmärgil. <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
<b>Mittemedikamentoosne ravi</b>		
35		Suunake kõiki sümptomaatilisi KOK-i diagnoosiga patsiente spetsialiseeritud pulmonaalsele taastusravile. <i>Tugev positiivne soovitus, madal kuni mõõdukas tõendatuse aste</i>
36		Nõustage kõiki KOK-i haigeid loobuma suitsetamisest sõltumata haiguse raskusastmest ja suitsetamise intensiivsusest. <i>Tugev positiivne soovitus, kõrge tõendatuse aste</i>
37		KOK-i medikamentoosse ravi tõhustamise vajaduse ilmnmisel või puuduliku ravivastuse korral küsitlege patsienti uuesti suitsetamise kohta. <i>Tugev positiivne soovitus, kõrge tõendatuse aste</i>
38		Kaaluge telemonitooringu kasutamist rasket KOK-i põdeva patsiendi seisundi jälgimiseks ja distantsilt abistamiseks, kui see on majanduslikult ja tehniliselt võimalik. <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
39		Kaaluge rasket KOK-i põdeva patsiendi puhul telemonitooringu kasutamist ägenemisele viitavate tunnuste jälgimiseks (füüsilise aktiivsuse langus, SpO2 langus, südame löögisageduse tõus, hooravi vajaduse suurenemine). <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
<b>KOK-i ägenemine</b>		
40		KOK-i ägenemise puhul kaaluge rindkere röntgeniülesvõtte tegemist pneumoonia välistamiseks. <i>Praktiline soovitus</i>
41		Alustage KOK-i ägenemise ravi lühitoimelise inhaleeritava $\beta$ 2-agonistiga (SABA), vajaduse korral lisage lühitoimeline antikolinergiline aine (SAMA) või kasutage kombinatsioonravimit (SAMA/SABA). <i>Praktiline soovitus</i>


42		<p>Küsitlege KOK-i ägenemisega patsienti baasraviks määratud inhaleeritavate bronhilõõgastite kasutamise kohta ja kontrollilise inhalatsioonitehnikat.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
43		<p>Manustage antibiootikume KOK-i ägenemisega patsientidele, kellel esinevad järgmised kolm sümptomit: süvenev hingeldus, intensiivistunud rögaeritus ja röga mädaseks muutumine või 2 sümptomit nendest, millest üks on röga mädaseks muutumine.</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
44		<p>Antibiootikumravi vajaduse ilmnemisel valige kas 2. põlvkonna tsefalosporiin (tsefuroksiimaksetiil), TMP/SMX või makroliid. Soovitav ravikuuri pikkus on 5–7 päeva.</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
45		<p>KOK-i mõõduka ja raske ägenemise korral kasutage suukaudset glükokortikosteroidi kuni seitsmepäevase ravikuurina, prednisolooni annuses 30 mg päevas (ühekordse annusena).</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i></p>
46		<p>Suunake viimase 12 kuu jooksul KOK-i ägenemise tõttu kaks või rohkem suukaudset glükokortikosteroidi ravikuuri saanud patsient kopsuarstile.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
47		<p>Suunake patsient intensiivse füsioteraapia programmiga pulmonaalsele taastusravile 2–3 nädalat pärast hospitaliseerimist raske KOK-i ägenemise tõttu.</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i></p>
48		<p>Intensiivne füsioteraapia programm peab sisaldama järgmised elemente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- toimub 2–3 korda nädalas;</li> <li>- kestab 8–12 nädalat;</li> <li>- on assisteeritud;</li> <li>- sisaldab vastupidavustreeningut.</li> </ul> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>



# Ravijuhendi soovitused koos tõendusmaterjali lühikokkuvõttega

## KOK-i diagnostika

### KOK-i mõiste, sümptomid ja riskitegurid

1		<p>Kahtlustage KOK-i üle 40-aastaselt patsiendil, kellel:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- esineb hingeldus, mis progresseerub ajas ja intensiivistub füüsilisel koormusel;</li><li>- kaasneb krooniline produktiivne köha (rohkem kui kaheksa nädalat);</li><li>- aeg-ajalt esineb vilistavat hingamist;</li><li>- kaasneb krooniline rögaeritus;</li><li>- anamneesis on korduvad alumiste hingamisteede infektsioonid.</li></ul> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
---	---	--

KOK on sageli esinev, ennetatav ja ravitav haigus, mille korral esinevad püsivalt hingamisteede sümptomid ja õhuvoolutakistus (ehk obstruktsioon) hingamisteedes. Obstruktsiooni teke on tingitud muutustest juhtehingamisteedes ja/või alveoolides vastusena sissehingatud kahjulikele osakestele või gaasidele (5). KOK on krooniline progresseeruv haigus, mis sarnaselt teiste krooniliste haigustega vajab regulaarset jälgimist ja ravi.

#### **KOK-i diagnoositakse enamasti hilisemas keskeas või vanemas eas patsientidel, kelle anamneesis esinevad järgmised riskitegurid:**

- suitsetamine (riskiteguriks kuni 2/3-l KOK-i juhtudest) (6);
- halb sotsiaalmajanduslik olukord;
- madal haridustase (7);
- töötamine tolmustes tingimustes üle 10 aasta;
- astma või sagedased hingamisteede infektsioonid lapseas;
- alfa-1-antitripsini (AAT) defitsiit.

Süsteemaatilises ülevaates ja metaanalüüsis (8), kus analüüsiti 28 riigis aastatel 1990–2004 tehtud uuringuid, leiti, et KOK-i levimus on suurem praeguste ja endiste suitsetajate seas võrreldes mitesuitsetajatega, 40-aastaste ja vanemate uuritavate seas võrreldes alla 40-aastastega ning ka meestel võrreldes naistega.

KOK-i puhul võib esineda hingeldust, köha, vilistavat hingamist ja koormustaluvuse langemist.

KOK on kogu maailmas aladiagnoositud (9). Ka Tartus tehtud epidemioloogiline uuring näitas, et ainult 10%-l püsiobstruktsiooniga patsientidest oli astma või KOK-i diagnoos ning see viitab olulisele haiguse aladiagnoosimisele (3). Kuna KOK-i sümptomid on mittespetsiifilised, ei diagnoosita haigust sageli enne, kui on tekkinud mõõduka raskusega püsiobstruktsioon. Hilise diagnoosimise põhjus on ka see, et suitsetamisega kaasnevale köhale ei pöörata piisavalt tähelepanu ning väsimust ja füüsilise võimekuse langust peetakse normaalseks vananemisega kaasnevaks nähuks. Seetõttu on enamik kerge püsiobstruktsiooniga KOK-i haigetest diagnoosi ja ravita.

Töörühm arutas diagnoosimata ja ravimata KOK-i mõju patsiendi elukvaliteedile ja töövõimele ning KOK-i sümptomeid leevendava medikamentoosse ravi tõhusust ja kättesaadavust Eestis. Arvestades KOK-i olulist aladiagnoosimist ning medikamentoosse ravi tõhusat KOK-i sümptomeid leevendavat toimet, pidas töörühm oluliseks uurida KOK-i suhtes kõiki patsiente, kellel esinevad hingamisteede obstruktsioonile viitavad sümptomid ja kaasnevad KOK-i riskitegurid. Riskitegurite esinemine ei ole siiski KOK-i uurimise alustamise eelduseks, sest mõnede KOK-i diagnoosiga patsientide anamneesis ei õnnestu leida ühtegi riskitegurit.


## **KOK-i skriining**

Maailmas on probleemiks ka KOK-i ülediagnoosimine, mis toob kaasa asjatut ravimite väärkasutamist ja tervishoiuressursside kulutamist. Uuringus BOLD leiti 16 771 uuritava andmete analüüsimisel, et 919 uuritavast, kel oli enne diagnoositud KOK, ei olnud pärast bronhodilataator testi (BDT) obstruktsiooni 569 patsiendil (61,9%) (4).

Uuringus BOLD, kus analüüsiti 29 riigis standardiseeritult kogutud küsimustike ja spiromeetria andmeid hindamaks KOK-i levimust ja riskitegureid üle 40-aastaste seas, leiti, et mõõduka raskusega püsiobstruktsiooni ( $FEV_1/FVC < LLN$  ja  $FEV_1 \leq 80\%$  eeldatavast) levimus üldpopulatsioonis oli 10,1%: meeste seas 11,8% ja naiste seas 8,5% (10). Isikute seas, kes ei olnud kunagi suitsetanud, oli KOK-i levimus 3–11% (10).

Võttes arvesse püsiobstruktsiooni laia levikut ühiskonnas ning KOK-i ala- ja ülediagnoosimisega kaasnevat kahju, otsustas töörühm uurida, kas KOK-i skriiningküsimustike kasutamine aitab üles leida need püsiobstruktsiooniga patsiendid, kes vajavad suurema tõenäosusega KOK-i suhtes lisauuringuid.

## Enesehinnanguliste küsimustike kasutamine KOK-i skriiningus

2		Ärge kasutage KOK-i skriiningküsimustikke KOK-i kahtlusega patsiendi puhul, otsustamaks tema suunamist spiromeetria. <i>Tugev negatiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
---	---	---

Ravijuhendid „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease“ (GOLD) (5) ja „Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement“ (11) ei soovita KOK-i suhtes skriinida isikuid, kellel ei ole KOK-i riskitegureid ega haigusele viitavaid sümptomeid, sest ei ole leitud, et see mõjutaks tervisega seotud elukvaliteeti, haigestumust ja suremust. KOK-i diagnoosimine enne haiguse sümptomite teket ei mõjuta haiguse kulgu ega ravitulemust (11).

KOK-i riskitegurite ja sümptomite hindamiseks üldpopulatsioonis on valideeritud neli enesehinnangulist küsimustikku: COPD *diagnostic questionnaire* (CDQ) (12–16), *lung function questionnaire* (LFQ) (17), COPD *population screener* (COPD-PS) (18) ja *Salzburg COPD-screening questionnaire* (19).

*Spyratose jt (20) 2017. aastal avaldatud prospektiivsesse levimisuuringusse kaasati esmatasandil 3319 üle 40-aastast endist või praegust suitsetajat. Kõik uuritavad täitsid kolm küsimustikku (CDQ, COPD-PS ja LFQ) ja tegid spiromeetria. Analüüsiti 3234 patsiendi andmeid ning neist 351-l (10,9%) diagnoositi KOK. KOK-i diagnoosimisel oli CDQ-küsimustiku (skoor  $\geq 17$ ) tundlikkus 74% (95% CI 69–79%), spetsiifilisus 72% (95% CI 70–74%), positiivne ennustusväärtus (PPV) 24% (95% CI 22–27%) ja negatiivne ennustusväärtus (NPV) 96% (95% CI 95–97%). Küsimustiku COPD-PS (skoor  $\geq 5$ ) tundlikkus oli 56% (95% CI 51–61%), spetsiifilisus 90% (95% CI 89–91%), PPV 41% (95% CI 37–45%) ja NPV 94% (95% CI 93–95%). LFQ-küsimustiku (skoor  $\leq 18$ ) tundlikkus oli 79% (95% CI 75–84%), spetsiifilisus 68% (95% CI 66–69%), PPV 23% (95% CI 21–26%) ja NPV 96% (95% CI 96–97%). Kolme küsimustiku tundlikkuses ja spetsiifilisuses KOK-i diagnoosimiseks ei leitud statistiliselt olulist erinevust.*


*Küsimustike CDQ ja COPD-PS tundlikkust ja spetsiifilisust võrreldi ka Tsukuya jt 2016. aasta (21) prospektiivses läbilõikelises uuringus, kuhu kaasati 2643 uuritavat vanuses 40–79. 2336 uuritavat täitsid mõlemad küsimustikud ning tegid spiromeetria. CDQ-küsimustiku tundlikkus (skoor  $\geq 20$ ) oli 71,3% (95% CI 64,1–78,6), spetsiifilisus 72,5% (95% CI 70,6–74,4), PPV 15,1% (95% CI 9,4–20,8) ja NPV 97,4% (95% CI 96,6–98,1). Küsimustiku COPD-PS (skoor  $\geq 4$ ) tundlikkus, spetsiifilisus, PPV ja NPV olid vastavalt 66,7% (95% CI 59,1–74,2), 73,4% (95% CI 71,6–75,3), 14,7% (95% CI 9,0–20,3) ja 97,0% (95% CI 96,2–97,8). Küsimustike tundlikkuses ja spetsiifilisuses ei leitud statistiliselt olulist erinevust.*

*Küsimustiku Salzburg COPD-screening questionnaire tundlikkust ja spetsiifilisust uurisid Weiss jt 2017. aastal avaldatud esmatasandil tehtud jälgimisuuringus (22), kus paluti 1230-l üle 40-aastaselt uuritava täita küsimustik ja teha spiromeetria. Korrektselt täidetud küsimustikud ja korrektne spiromeetriatulemus oli 775 uuritava. SCSQ-tundlikkus (skoor  $\geq 2$ ) oli 69,1% (95% CI 56,6–79,5), spetsiifilisus 60% (95% CI 54,9–64,9, PPV 23,2% (95% CI 17,7–29,7) ja NPV 91,8% (95% CI 87,5–95,7).*

Populatsioonipõhistel enesehinnangulistel küsimustikel on madal PPV ja suhteliselt kõrge NPV. Vaatamata üsna kõrgele NPV-le esineb piisavalt palju valenegatiivseid tulemusi, mistõttu ei saa eeldada, et küsimustiku negatiivse tulemuse korral ei peaks patsienti KOK-i suhtes edasi uurima. Töörühma hinnangul ei saa küsimustike madala PPV tõttu neid KOK-i kahtlusega patsientidel edasiste uuringute (spiromeetria) näidustatuse otsustamisel kasutada.

KOK-i on alust kahtlustada kõigil üle keskealistel patsientidel, kel esineb krooniline köha või rögaeritus, õhupuudus füüsilisel koormusel, kes on olnud kroonilised suitsetajad või on oma töö tõttu kokku puutunud teiste KOK-i riskiteguritega. Kaebuste ebaspetsiifilisuse tõttu on KOK-i diagnoosimine ilma spiromeetria võimatu. Töörühma hinnangul tuleb suunata spiromeetria kõi üle 40-aastased patsiendid, kel esinevad KOK-ile viitavad sümptomid ja riskitegurid.

### Suitsetajate skriining KOK-i suhtes

<b>3</b>		Suitsetav patsient suunake spiromeetria üknes siis, kui tal esinevad KOK-ile viitavad sümptomid.  <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
----------	---	--

Kirjanduse andmetel on suitsetajatel KOK-i skriininguks paralleelselt enesehinnanguliste skriiningküsimustega kasutusel ka ekspiratoorse tippvoolu ja pre- või post-BDT FEV1/FEV6 mõõtmine patsientide enda kasutatavate spiromeetrite abil (PiKo-6®, COPD-6™ minispiromeetrid). Seni puuduvad hea kvaliteediga juhuslikustatud uuringud, kus oleks hinnatud spiromeetrial mõõdetud pre- või post-BDT FEV1/FEV6 suhte tundlikkust ja spetsiifilisust võrreldes bronhilõdgastijärgse FEV1/FVC suhte kasutamisega. Tõendusmaterjal pärineb üksikutest kuni mõõduka kvaliteediga kohortuuringutest ja madala kuni keskmise kvaliteediga juhuslikustatud kontrollitud uuringutest (RCT).

*Guirguis-Blake'i jt 2016. aastal avaldatud süstemaatilisse ülevaatesse (11) kaasati 1587 üle 40-aastast endist või praegust suitsetajat, kel hinnati patsientide enda teostatud spiromeetria (skriiningspiromeetria) tundlikkust ja spetsiifilisust KOK-i diagnostikas. Kaks uuringut (Frith jt 2011 (14), n = 204, PiKo-6®;*

Thorn jt 2012 (23),  $n = 305$ , COPD-6<sup>TM</sup> minispiromeeter) kasutasid KOK-i skriininguks skriiningspiromeetia fikseeritud suhet pre-BDT FEV1/FEV6  $< 0,7$ . Selle meetodi kasutamisel KOK-i diagnostikaks oli tundlikkus vastavalt 51% ja 53%, spetsiifilisus 93% ja 90%, PPV 73% ja 63% ning NPV 83% ja 85%. Sichletidise jt 2011. aasta uuringus ( $n = 1078$ ) kasutati KOK-i diagnostikaks PiKo-6<sup>®</sup> spiromeetria fikseeritud suhet post-BDT FEV1/FEV6  $< 0,7$ . Selle tundlikkus oli 80%, spetsiifilisus 95%, PPV 64% ja NPV 98%. Meetodi tundlikkus langes (72%) ja spetsiifilisus tõusis (97%), kui skriiningspiromeetria eelnes preskriiningküsimustiku (CDQ) kasutamine.

Süsteematisse ülevaatesse (Guirguis-Blake jt 2016 (11),  $n = 1694$ ) kaasati viis keskmise kvaliteediga RCT-d (Kotz jt 2009 (24),  $n = 228$ ; McClure jt 2009 (25),  $n = 536$ ; Parkes jt 2008 (26),  $n = 561$ ; Sippel jt 1999 (27),  $n = 205$ ; Risser jt 1990 (28)  $n = 90$ ) ning hinnati skriininguga tuvastatud suitsetavate ja suitsetamisest loobumise nõustamist saanud patsientide suitsetamisest loobumise soostumust. Sekkumisrühma patsientidele (IG) tutvustati skriiningspiromeetria tulemusi, selgitades uuritavatele kas nende „kopsude vanust“ või patsientide KOK-i staatust. Kontrollrühma patsientidele (KG) ei tutvustatud spiromeetria tulemusi. Biokeemiliselt kinnitatud abstinentsi hinnanud uuringutes leiti järgmised tulemused: Kotzi jt 2009 uuringus (24) ( $n = 116$  vs.  $n = 112$ ) saavutas pärast 12 kuud kestnud jälgimisperioodi abstinentsi 11,2% IG-s ja 11,6% KG-s (OR 0,88, 95% CI 0,38–2,03); Risseri jt 1990 uuringu (28) IGs ( $n = 45$ ) loobus suitsetamisest 20% ja KG-s ( $n = 45$ ) 6% uuritavatest ( $p = 0,06$ ). Vaid ühes uuringus (Parkes jt 2008 (26),  $n = 280$  vs.  $n = 281$ ) esines IG-s statililiselt oluline bioloogiliselt kinnitatud abstinentsi saavutanud patsientide arv pärast 12-kuulist jälgimist ( $n = 561$ ; 13,6% IG-s vs. 6,4% KG-s; erinevus 7,2% (95% CI 2,2–12,1),  $p = 0,005$ ). Sama uuringu IG-osaalejad vähendasid ka sigarettide arvu päevas (11,7 vs. 13,7;  $p = 0,03$ ). Uuringusse kaasati ka KOK-i ja astma diagnoosiga patsiendid, mistõttu ei ole selle uuringu andmed otseselt ülekantavad skriininguga tuvastatud püsiobstruktsiooniga patsientidele. Kahes uuringus pidid patsiendid oma suitsetamise staatust pärast jälgimisperioodi ise hindama. Nendes uuringutes ei leitud IG ja KG vahel erinevust või oli suitsetamisest loobunud uuritavate arv kontrollrühmas isegi suurem. Sippeli 1999. aasta uuringus (27) ( $n = 103$  vs.  $n = 102$ ) loobusid pärast üheksat kuud suitsetamisest 9% IG-patsientidest ja 14% KG-patsientidest (OR 0,6, 95% CI 0,2–1,4), McClure'i jt 2009. aasta uuringus (25) ( $n = 267$  vs.  $n = 269$ ) ei leitud kahel rühmal pärast kuuekuulist jälgimisperioodi olulist vahet (12,0% vs. 14,1% (OR 0,77,  $p = 0,3$ )). Võib öelda, et suitsetavate patsientide skriining püsiobstruktsiooni suhtes ja sellele järgnev nõustamine suitsetamisest loobumise suhtes ei mõjutanud suitsetamisest loobumise määra.



Kuna patsientide kasutatavate FEV1/FEV6 suhet mõõtvate spiromeetrite PPV on madal, siis kuni 2/3-l sellisel spiromeetrial positiivse skriiningtulemuse saanutest ei ole diagnostilisel spiromeetrial tõenäoliselt püsiobstruktsiooni. Valepositiivse sõeluuringu tulemusega patsientide suunamisel spiromeetriaale kaasneb oluline uuringute mahu ning sellega seotult aja- ja rahalise kulu tõus. Töörühma hinnangul ei saa patsientide enda teostatavat spiromeetriat madala PPV tõttu kasutada selleks, et otsustada asümptomaatilistel suitsetavatel või suitsetamise anamneesiga  $\geq$  40-aastastel patsientidel edasiste uuringute (spiromeetria) näidustatust.




Definitsioonist lähtuvalt peavad KOK-i diagnoosimiseks patsiendil olema KOK-i sümptomid (kerge püsiobstruktsiooni korral vähemalt üks sümptom) ja sümptomid on ka KOK-i medikamentoosse ravi määramise aluseks.

Teadaolevalt puuduvad medikamentoosse ravi tõhusust hindavad uuringud, kuhu oleksid kaasatud üksnes need KOK-i patsiendid, kel on püsiobstruktsioon tuvastatud skriiningu käigus (11). Niisiis ei saa hetkel teha järeldusi skriininguga tuvastatud asümptomaatiliste püsiobstruktsiooniga patsientide medikamentoosse ravi vajalikkuse ja tõhususe kohta.

Mittefarmakoloogilistest haiguse tekkeriski ja kulgu modifitseerivatest teguritest on suitsetamisest loobumine kõige olulisem. Seetõttu otsustas töörühm uurida, kuidas skriining ja skriininguga tuvastatud püsiobstruktsiooniga suitsetajate suitsetamisest loobumise lühinõustamine mõjutab loobumise määra. Uuringutes ei ole leitud seost spiromeetria teostamise ja sellele järgneva lühinõustamise ja suitsetamisest loobumise vahel. Seetõttu otsustas töörühm, et kõiki suitsetavaid asümptomaatilisi patsiente ei ole vaja püsiobstruktsiooni avastamiseks skriiningspiromeetriaale suunata. Spiromeetriaale peab suunama need suitsetavad patsiendid, kel esinevad KOK-ile viitavad sümptomid.

## KOK-i diagnostilised kriteeriumid spiromeetria alusel

4		KOK-i kahtlusega patsiendil tehke spiromeetria, spiromeetrial obstruktsiooni olemasolul tehke bronhodilataatorstest. <i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
5		KOK-i kahtlusega patsiendi puhul kasutage püsiobstruktsiooni diagnoosimiseks bronhilõõgastijärgse FEV1/FVC suhte normi alumist piiri (LLN). <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>

6		Spirograafia referentsväärtusena eelistage „Global Lung Function Initiative“ 2012 norme. <i>Praktiline soovitus</i>
7		Kasutage ainult standarditele vastavaid spiromeetreid. <i>Praktiline soovitus</i>
8		Kerge püsiobstruktsiooniga patsiendil ( $FEV_1 \geq 80\%$ eeldatavast) peab KOK-i diagnoosimiseks esinema vähemalt üks KOK-ile viitav sümptom. <i>Praktiline soovitus</i>

KOK-i ravijuhendite soovitude kohaselt (5, 29) peab KOK-i diagnoosimiseks olema patsiendil, kel esinevad KOK-ile viitavad sümptomid ja riskitegurid, spiromeetrial pärast bronhilõõgastit  $FEV_1/FVC < 0,7$ . Kuna  $FEV_1/FVC$  suhe langeb vanuse kasvades oluliselt kõigil inimestel, võib alternatiivina kasutada eale kohandatud referentsväärtusi ehk defineerida obstruktsiooniks väärtused, mis jäävad alla  $FEV_1/FVC$  normi alumist piiri (LLN). Uuringutes on leitud, et kui kasutada KOK-i diagnoosimiseks  $FEV_1/FVC$  fikseeritud suhet (post-BDT  $FEV_1/FVC < 0,7$ ) siis võrreldes  $FEV_1/FVC$  LLN-i kasutamisega diagnoositakse KOK-i eakamatel patsientidel sagedamini (30, 31) ja alla 45-aastastel patsientidel võib KOK jääda diagnoosimata (31). Eakate patsientide puhul, kel on  $FEV_1/FVC < 0,7$ , aga puuduvad KOK-ile viitavad sümptomid, peab mõtlema alternatiivsetele diagnoosidele. Nooremate patsientide puhul, kel on KOK-ile viitavad sümptomid, kuid  $FEV_1/FVC > 0,7$ , peab ikkagi kaaluma KOK-i võimalust ja kordama spiromeetriat (29). Lisauuringuna on sellisel juhul näidustatud kopsude totaalkapatsiteedi ja residuaalmahu mõõtmise kehapletüsmograafi abil.

#### Püsiobstruktsiooni olemasolu ja raskusastme hindamine

*Shircliff'e jt 2007. aastal avaldatud prospektiivses uuringus (32), kuhu kaasati 3500 uuritavat vanuses 25–74, leiti, et 40-aastaste või vanemate uuritavate seas oli  $FEV_1/FVC$  fikseeritud suhte kasutamisel püsiobstruktsiooni levimus 14,2% (95% CI 11,0–17,0),  $FEV_1/FVC < LLN$  kasutamisel 9% (95% CI 6,7–11,3).*

*Ko jt 2008. aastal avaldatud prospektiivsesse uuringusse (33) kaasati 1149 60-aastast või vanemat uuritavat. Leiti, et püsiobstruktsiooni defineerituna  $FEV_1 < 80\%$  eeldatavast ja  $FEV_1/FVC < 0,7$  esines 25,9%-l uuritavatest ja defineerituna  $FEV_1/FVC < LLN$  12,4%-l uuritavatest. Kergest püsiobstruktsiooni ( $FEV_1 > 80\%$  eeldatavast) esines fikseeritud suhte kasutamisel 46%-l uuritavatest ja  $FEV_1/FVC < LLN$  kasutamisel 31,2%-l uuritavatest.*

*Gupta jt 2014. aastal avaldatud BOLD-i ja PLATINO uuringusse kaasatud üle 40-aastaste uuritavate post hoc-analüüsis (34) leiti, et Tartus kaasatud uuritavatel oli püsiobstruktsiooni levimus meeste seas fikseeritud FEV1/FVC kasutamisel 16,5% ja FEV1/FVC < LLN kasutamisel 7,9%. Naiste seas olid vastavad näitajad 10,4% ja 4,7%.*

*van Dijk jt 2015. aasta retrospektiivsesse analüüsi (30) kaasati 4882 uuritavat. Leiti, et kasutades FEV1/FVC fikseeritud suhet, oli püsiobstruktsiooni levimus 17%, FEV1/FVC < LLN korral 11%.*

*Milleri jt 2018. aastal avaldatud retrospektiivses analüüsis (35) hinnati 2607 uuritava andmeid (vanuses 40–79 eluaastat). Kasutades FEV1/FVC fikseeritud suhet, leiti püsiobstruktsioon 32,6%-l, FEV1/FVC < LLN kasutamisel 20,2%-l uuritavatest.*

*Liu jt 2018. aasta retrospektiivses uuringus (36), kuhu oli kaasatud 5448 uuritavat, leiti, et kerge püsiobstruktsioon (FEV1 > 80% eeldatavast) esines sagedamini uuritavatel, kel oli see diagnoositud üksnes FEV1/FVC fikseeritud suhte alusel, kui neil uuritavatel, kel oli püsiobstruktsioon diagnoositud ainult FEV1/FVC < LLN alusel (93,4% vs. 86,3%).*

#### Püsiobstruktsioon eri vanuserühmades

*van Dijk jt 2015. aastal avaldatud retrospektiivses uuringus (30) analüüsiti 4882 uuritava andmeid. Leiti, et alates vanusest 50 (k.a) on FEV1/FVC fikseeritud suhtega ja FEV1/FVC LLN-iga diagnoositud püsiobstruktsiooni levimuses statistiliselt oluline erinevus. Üle 80-aastastest uuritavatest esineb 50%-l FEV1/FVC fikseeritud suhte alusel püsiobstruktsioon, kuid kasutades FEV1/FVC < LLN on neil FEV1/FVC suhe ealise normi piires.*

*Ka Milleri jt 2018. aasta uuringus (35), kuhu oli kaasatud 2607 uuritavat, leiti, et ainult FEV1/FVC fikseeritud suhtega diagnoositud püsiobstruktsiooniga uuritavad olid vanemad kui need uuritavad, kel oli püsiobstruktsioon FEV1/FVC < LLN alusel (keskmine vanus 68,6 vs. 61,5).*

*Liu jt 2018. aastal avaldatud uuringus (36) 5448 uuritavaga leiti andmete analüüsimisel, et uuritavad, kellel diagnoositi püsiobstruktsioon üksnes FEV1/FVC < LLN alusel, olid nooremad võrreldes nende uuritavatega, kellel oli püsiobstruktsioon nii FEV1/FVC fikseeritud suhte kui ka FEV1/FVC < LLN alusel (52,7 vs. 62,2 p < 0,001). Uuritavad, kel esines püsiobstruktsioon üksnes FEV1/FVC fikseeritud suhte alusel, olid vanemad kui need uuritavad, kel oli püsiobstruktsioon nii FEV1/FVC fikseeritud suhte kui ka FEV1/FVC < LLN alusel (66,6 vs. 62,2 p < 0,001).*



## Seos kaasnevate kardiaalsete haigustega.

*Calverley jt 2018. aastal avaldatud post hoc-analüüsi (37) oli kaasatud 17 072 üle 40-aastast KOK-i patsienti. Leiti, et patsientidel, kel oli püsiobstruktsioon diagnoositud nii FEV1/FVC fikseeritud suhte kui ka FEV1/FVC < LLN alusel, oli vähem kardiaalseid kaasnevaid haigusi ( $p = 0,001$ ), kuid neil oli suurem risk KOK-i ägenemisteks kui patsientidel, kel oli püsiobstruktsioon diagnoositud üksnes FEV1/FVC fikseeritud suhte alusel.*

*Milleri jt 2018. aasta retrospektiivsesse uuringusse (35) oli kaasatud 2607 uuritavat. Leiti, et ainult FEV1/FVC fikseeritud suhte alusel diagnoositud püsiobstruktsiooniga uuritavatel oli sagedamini kaasnevaid kardiaalseid haigusi kui neil uuritavatel, kel oli püsiobstruktsioon diagnoositud üksnes FEV1/FVC < LLN alusel (isheemiatõbi 14,2% vs. 6,9%, hüpertooniatõbi 49,7% vs. 39,2%). See võib tähendada seda, et uuritavatel, kel oli KOK diagnoositud ainult FEV1/FVC fikseeritud suhte alusel, olid haigusnähud tingitud pigem kardiaalsetest haigustest.*

Jälgimisuuringute tulemuste alusel saab öelda, et FEV1/FVC fikseeritud suhte kasutamisel KOK-i diagnoosimiseks on suurem tõenäosus, et eakatel patsientidel ja eriti kerge püsiobstruktsiooni korral võib KOK olla ülediagnoositud ning patsiendi sümptomid võivad olla seotud kaasneva kardiaalse patoloogiaga. Alla 45-aastastel patsientidel võib FEV1/FVC fikseeritud suhte kasutamisel KOK jääda diagnoosimata, mistõttu hilineb ka KOK-i ravi määramine. Seetõttu soovitab töörühm püsiobstruktsiooni diagnoosimiseks fikseeritud FEV1/FVC suhte asemel eelistada bronhilõõgastijärgse FEV1/FVC suhte normi alumist piiri.

Töörühma hinnangul sõltub spiromeetria tulemuste usaldusväärsus peamiselt uuringu tegija oskustest ja kogemustest uuringu teostamiseks ja patsiendi juhendamiseks. Seetõttu on enne oluline läbida spiromeetria teostamise koolitus. Spirograafi seadistamisel on soovitatav kasutada referentsväärtustena „Global Lung Function Initiative“ 2012 norme (38). Töörühm koostas juhendi spiromeetria teostamiseks. Juhend peaks ühtlustama spirograafidele esitatavaid tehnilisi nõudeid ning uuringu tegemise metoodikat (vt lisa 3).

## KOK-i raskusastme kompleksne hindamine

<b>9</b>		KOK-i diagnoosimisega samaaegselt hinnake haiguse raskusastet. KOK-i raskusastme hindamisel võtke arvesse sümptomeid, ägenemiste sagedust ja raskust ning obstruktsiooni raskusastet.  <i>Praktiline soovitus</i>
----------	---	---

Rahvusvahelised ravijuhendid (GOLD, NICE) soovivad KOK-i raskusastme hindamiseks kasutada kompleksset lähenemist. KOK-i raskusastme hindamisel on oluline arvestada mitte ainult obstruktsiooni raskusastet, vaid ka sümptomeid ja KOK-i ägenemise riski. Maailmas kasutatakse hingelduse ja muude KOK-i sümptomite hindamiseks valideeritud skaalasad *modified medical research council* (mMRC) ja COPD *assessment test* (CAT). Nende skaalade alusel aitab sümptomite hindamine ühtlustada KOK-i raskusastme hindamist. mMRC sobib hästi õhupuuduse raskusastme hindamiseks. Uuringutes on tõestatud mMRC usaldusvärsus õhupuuduse raskuse hindamisel, samuti korreleerub mMRC hästi teiste tervislikku seisundit hindavate skaaladega ja ennustab surmariski. mMRC  $\geq 2$  puhul räägitakse õhupuudusest, mis on kliiniliselt oluline ja seab patsiendi vastavalt GOLD-i ABCD-kriteeriumitele rohkete sümptomitega patsientide rühma. Kuna õhupuudus ei ole ainuke häiriv sümptom KOK-i puhul ja ravi eesmärk on parandada patsiendi üldist enesetunnet, siis on eelistatum muid sümptomeid arvestava küsimustiku või skaala (nt CAT) kasutamine (5).

### 1. Hingelduse hindamine skaala *modified medical research council* (mMRC) abil

Patsient valib viiepunktiskaalal (0...4) ühe variandi, mis tema olukorrale kõige enam vastab.

<b>mMRC 0</b>	Hingeldus tekib üksnes äärmisel füüsilisel pingutusel.
<b>mMRC 1</b>	Hingeldus tekib tasasel pinnal kiiresti kõndides või väikesest tõusust üles kõndides.
<b>mMRC 2</b>	Kõnnin hingelduse tõttu tasasel pinnal aeglasemalt kui teised samas vanuses inimesed või pean omas tempos tasasel pinnal kõndides aeg-ajalt peatuma, et hinge tõmmata.
<b>mMRC 3</b>	Hingeldus sunnib peatuma u 100 meetri või mõneminutilise käimise järel tasasel pinnal.
<b>mMRC 4</b>	Esineb liiga tugev hingeldus kodust lahkumiseks või hingeldus tekib riietumisel või lahtiriietumisel.

## 2. KOK-i sümptomite hindamine

KOK-i sümptomite hindamiseks kasutatakse mõõdikut COPD *assessment test* (CAT), mis on 8-osaline komposiitmõõdik tervisliku seisundi ühemõõtmeliseks hindamiseks, skoor võib olla 0–40. CAT on valideeritud küsimustik, mille skoorid korreleeruvad tihedalt teiste haigusspetsiifiliste eneschinnanguliste küsimustikega (nt *St. George's respiratory questionnaire* (SGRQ)) (5). Punktisummat üle 10 loetakse ekvivalentseks SGRQ skoorile  $\geq 25$ , mistõttu loetakse seda piirväärtuseks eristamiseks „vähem sümptomaatilisi patsiente“ nendest, kelle sümptomeid võib pidada tõsisteks.

Küsimustik on elektrooniliselt täidetav eesti keeles veebilehel

<https://www.catestonline.org/patient-site-test-page-estonian.html>

ja vene keeles veebilehel <https://www.catestonline.org/patient-site-russian.html>.

Küsimustiku CAT eesti- ja venekeelsed versioonid on lisas 4.

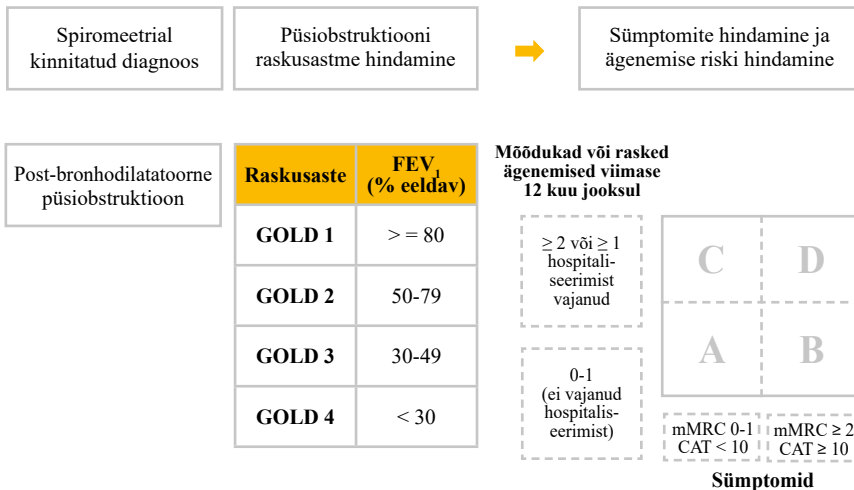
## 3. Obstruktsiooni raskusastme hindamine (5)

Obstruktsiooni raskusastme määramisel otsustas töörühm lähtuda juhendi „The Global Initiative for Obstructive Lung Disease“ kriteeriumitest, mille järgi hinnatakse obstruktsiooni raskusastet bronhilöögastijärgse FEV1 alusel juhul kui  $FEV1/FVC < 0,7$ .

**Tabel 1.** Obstruktsiooni raskusastme hindamine


	Raskusaste	Bronhilöögastijärgse FEV1 väärtus
<b>GOLD 1</b>	kerge	$\geq 80\%$ eeldatavast
<b>GOLD 2</b>	mõõdukas	$< 80\%$ ja $\geq 50\%$ eeldatavast
<b>GOLD 3</b>	raske	$< 50\%$ ja $\geq 30\%$ eeldatavast
<b>GOLD 4</b>	väga raske	$< 30\%$ eeldatavast

KOK-i raskusastme hindamisel ei piisa ainult obstruktsiooni raskusastme hindamisest, sest obstruktsiooni raskusaste ei pruugi korreleeruda haiguse sümptomitega (5). KOK-i raskusastme hindamisel lähtutakse sümptomite esinemisest, nende raskusest ja KOK-i ägenemise riskist. Raskusastme alusel määratakse KOK-i medikamentoosne ravi (vt joonis 1).



Joonis 1. KOK-i diagnoosimise ja raskusastme määramise algoritm (5). Obstruktsiooni defineerimiseks soovib töörihm kasutada FEV1/FVC < LLN.

## KOK-i diagnoosi vormistamine

<b>10</b>		<p>KOK-i diagnoosimisel lisage alati diagnoosile obstruktsiooni raskusaste (GOLD 1, 2, 3, 4) koos ägenemise riski ja sümptomite esinemise hindamisega (A, B, C, D). Dokumenteerige suitsetamise staatus.</p> <p>Näide: J44.8 Muu täpsustatud krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, GOLD 2C, suitsetaja.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
-----------	--	---

Hetkel ei vormistata Eestis KOK-i diagnoosi ühtlaselt. Kasutatakse ainult RKH-10 koodi J44 ja ei täpsustata haiguse raskusastet. Peale selle kasutatakse vananenud termineid (kerge või keskmise raskusega KOK), mis põhinesid üksnes püsiobstruktsiooni raskusastme hindamisel. Töörihm pidas oluliseks KOK-i diagnoosi vormistamise ühtlustamist, et edaspidi lisataks KOK-i diagnoosile alati ka haiguse raskusaste, arvestades obstruktsiooni, sümptomite esinemist, KOK-i ägenemise riski ja suitsetamise staatust.

## KOK-i diferentsiaaldiagnostika ja täiendavad uuringud

KOK-i sümptomid on sageli mittespetsiifilised ja sarnaseid sümptomeid esineb ka muude krooniliste haiguste puhul (nt südamehaigused, muud kopsuhaigused, onkoloogilised haigused jne). KOK diagnoositakse enamasti vanemas eas patsientidel mitmete kaasnevate haigustega, mistõttu võib KOK-i eristamine muudest haigustest ja sobiva ravi määramine olla päris keeruline. Töörühma koostatud tabelis (vt tabel 2) (5) on loetletud sagedamini esinevad KOK-iga sarnaste sümptomitega kulgevad haigused ja põhilised kriteeriumid, mille alusel on neid haigusi võimalik KOK-ist eristada.

**Tabel 2.** KOK-i diferentsiaaldiagnostika

<b>Haigus</b>	<b>Iseloomulikud tunnused</b>
<b>KOK</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• haigus algab keskeas</li><li>• sümptomid progresseeruvad aeglaselt</li><li>• anamneesis suitsetamine või kokkupuude muud tüüpi suitsude ja gaasidega</li></ul>
<b>Astma</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• haigus algab nooremas eas</li><li>• sümptomid varieeruvad oluliselt päevast päeva</li><li>• sümptomid süvenevad öösi või varahommikul</li><li>• sageli kaasnevad allergia, riniit või ekseem</li><li>• perekonna anamneesis astma</li><li>• võib kaasneda rasvumine</li></ul>
<b>Kongestiivne südamepuudulikkus</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• rindkere röntgeniülesvõttel südame laienemine või kopsuturse</li></ul>
<b>Bronhiektasid</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• suures koguses mädase röga eritus</li><li>• sagedased bakteriaalsed infektsioonid</li><li>• rindkere röntgeniülesvõttel või kompuutertomograafial ektaasid</li><li>• bronhide seinte paksenemine</li></ul>
<b>Tuberkuloos</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• võib esineda igas eas rindkere röntgeniülesvõttel kopsudes infiltratiivsed muutused</li><li>• bioloogilisest materjalist <i>M. tuberculosis</i> isoleerimine</li></ul>
<b>Oblitereeriv bronhioliit</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• haigus algab nooremas eas</li><li>• sageli mittesuitsetajatel</li><li>• anamneesis võib olla reumatoidartriit või akuutne suitsuga kokkupuude</li><li>• võib esineda pärast kopsu või luuüdi transplantatsiooni</li><li>• rindkere kompuutertomograafial oblitereerivale bronhioliidile iseloomulik leid</li></ul>


## KOK-i eristamine astmast

KOK-i ja astma kliiniline pilt võib olla üsna sarnane ja nende eristamine võib osutada päris keeruliseks. Samas võivad astma ja KOK ka koos esineda, misjuhul on patsiendil mõlema haiguse tunnuseid. KOK-i ja astma eristamine on oluline ka seetõttu, et KOK-i korral on baasraviks bronhilõõgastid, kuid määrares astmapatsiendile baasraviks üksnes bronhilõõgastid, suureneb oluliselt astma ägenemiste ja surma risk. Selleks, et aidata arstil püsiobstruktsiooniga patsiendi puhul eristada astmat ja KOK-i, koostas töörühm tabeli, kus on loetletud mõlemale haigusele iseloomulikud tunnused. Tabel ei ole mõeldud kasutamiseks diagnostilise algoritmina.

**Tabel 3.** KOK-i eristamine astmast

	KOK	Astma
Endine/praegune suitsetaja	peaaegu alati	võib olla
Sümptomite esinemine enne 35. eluaastat	harva	sageli
Krooniline produktiivne köha	iseloomulik	ei ole iseloomulik
Hingeldus	püsiv ja progresseeruv	varieeruv
Õine ärkamine hingelduse või vilistava hingamise tõttu	ei ole iseloomulik	iseloomulik
Sümptomite varieerumine päevade lõikes	ei ole iseloomulik	iseloomulik
Spiromeetria	obstruktsiooni väike variaablus või taaspöörduvus	obstruktsiooni suur variaablus või taaspöörduvus

## Täiendavad uuringud KOK-i diagnoosimisel

11		KOK-i diagnoosimisel tehke lisaks spiromeetria ka rindkere röntgeniülesvõtte, EKG ja hemogramm muude kaasnevate haiguste välistamiseks. <i>Praktiline soovitus</i>
----	---	---

Et eristada KOK-i muudest haigustest ja saada parem ülevaade patsiendi kliinilisest seisundist, on soovitatav teha KOK-i diagnoosimisel lisaks spiromeetria rindkere röntgeniülesvõtte, elektrokardiogramm ja hemogramm.

Gaasivahetuse funktsiooni täpsustamiseks ja KOK-i muudest hingamisteede haigustest eristamiseks kasutatakse difusiooniuringut.

Patsiendi kliinilise seisundi ja kaasnevate haiguste täpsustamiseks tehakse muidki analüüse ja uuringuid (vt tabel 4). Otsuse nende uuringute teostamise vajalikkuse üle langetab raviarst, lähtudes iga konkreetse patsiendi individuaalsest riskist ja näidustustest (5, 28).

**Tabel 4.** Täiendavad uuringud KOK-i diagnostikas





Uuring	Näidustus
Rindkere kompuutertomograafia	Ei ole vajalik, tehakse vajadusel teiste obstruktsiooni põhjustavate haiguste välistamiseks
Hemoglobiini hapnikuga küllastatuse mõõtmine (SpO2)	Kui FEV1 on alla 50% eeldatavast, esinevad hingamispuudulikkuse või parema südamepoole puudulikkuse tunnused. Kui SpO2 < 92% või kui on kahtlus hüperkapniale, peab määrama arteriaalsed veregaasid (happe-aluse tasakaalu uuring arteriaalses veres).
6 minuti kõnnitest või süstikkäimistest	Tehakse patsiendi füüsilise suutlikkuse hindamiseks
Röga külv segamikrofloorale	Patsientide puhul, kel esineb purulentse röga eritus
EHHOKG ja proBNP	Kardiaalse seisundi hindamiseks või pulmonaalhüpertensiooni kahtlusega patsientidele, kel on anamneesis kardiovaskulaarne haigus, hüpertensioon, hüpoksia või esinevad tahhükardia, tursed, tsüanoos või parema südamepoole ülekoormuse tunnused

## KOK-i haigete skriining alfa-1-antitrüpsiini defitsiidi suhtes

Maailma Terviseorganisatsiooni andmetel esineb AAT-defitsiiti kuni kolmel protsendil KOK-i haigetest (39). Enamasti tekib neil haigetel emfüseem ja iseloomulik on KOK-i avaldumine nooremas eas. AAT-puudulikkuse varajase avastamise puhul on võimalik anda haigetele soovitusi elustiili muutusteks (suitsetamisest loobumine, suure riskiga elukutsete vältimine) ja teostada pereliikmete geneetilist nõustamist (40).

NICE'i ravijuhend (29) soovib AAT-defitsiidi suhtes skriinida patsiente, kel on KOK alanud nooremas eas, suitsetamise staaž on vähene või esineb perekonnas AAT-defitsiiti. GOLD-i ravijuhend (5) soovib seevastu skriinida kõiki KOK-i diagnoosiga patsiente, kuna on leitud, et AAT-defitsiidi diagnoos sageli hilineb.

Töörühm pidas oluliseks uurida AAT-puudulikkuse mõju KOK-i kulule ja ühtlustada AAT-defitsiidiga patsientide käsitlust eri tasanditel.

12		KOK-i esmakordsel diagnoosimisel testige kõiki KOK-i haigeid vähemalt üks kord alfa-1-antitrüpsiini (AAT) defitsiidi suhtes. <i>Tugev soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
13		Et vältida valepositiivset tulemust, ei tohi AAT-taset KOK-i ägenemise ajal määrata. <i>Praktiline soovitus</i>
14		AAT-defitsiidiga KOK-i haige diagnoosi vormistamisel lisage AAT-vaeguse diagnoos (E88.0) patsiendi haiguslukku kaasneva haigusena. <i>Praktiline soovitus</i>
15		AAT-defitsiidiga KOK-i haige suunake edasisteks uuringuteks kopsuarstile. <i>Praktiline soovitus</i>

AAT-defitsiidi registri uuringurühm (41) uuris 1998. aasta kohortuuringus raske AAT-defitsiidiga patsientide (n = 1129) suremust ja selle sõltuvust esialgsest kopsufunktsioonist. Leiti, et viie aasta suremus oli 19% (95% CI 16–21%) ja igaaastane suremus 3,5%. Halvema esialgse kopsufunktsiooni korral oli ka viie aasta suremus suurem: kui FEV1 oli  $\leq 35\%$ , oli suremus 30,3% (+/- 2,2%), kui FEV1 oli 35–49%, oli suremus 12,0% (+/- 2,4%) ja kui FEV1 oli  $\geq 50\%$ , oli suremus 4,3% (+/- 1,2%,  $p \leq 0,001$ ). Tanash jt (42) uurisid 2017. aasta vaatlusuuringus surmariski raske AAT-defitsiidiga patsientide seas (n = 1585) võrreldes tervete kontrollrühma uuritavatega (n = 5999). Leiti, et surma risk raske AAT-defitsiidiga patsientide seas oli oluliselt suurem (HR 3,2 (95% CI 2,8–3,6),  $p < 0,001$ ).

*Dawkins jt (43) hindasid 2009. aasta kohortuuringus FEV1 languse kiirust aastas raske AAT-defitsiidiga patsientide seas ja selle sõltuvust esialgsest kopsufunktsioonist. Leiti, et FEV1 keskmine langus oli 49,9 +/- 7,4 ml aastas ning FEV1 langus oli kiireim mõõduka obstruktsiooni rühmas (FEV1 50–80%): 90,1 +/- 19,7 ml aastas. AAT-defitsiidi registri uuringurühm (41) analüüsis FEV1 langust raske AAT-defitsiidiga patsientide seas (n = 927) olenevalt suitsetamise staatusest. Leiti, et mitte kunagi suitsetanud patsientide seas oli FEV1 keskmine langus 57,5 +/- 4,3 ml aastas, endiste suitsetajate seas 52,0 +/- 2,4 ml aastas ja suitsetajatel 108,2 +/- 15,0 ml aastas ( $p < 0,001$ ). Tirado-Conde jt (44) uurisid 2011. aasta kohortuuringus suitsetamise võimalikku seost FEV1 kiirema langusega raske AAT-defitsiidiga patsientide seas (n = 67). Leiti, et endiste ja praeguste suitsetajate seas oli FEV1 kiirem langus tõenäolisem kui mitte kunagi suitsetanud patsientidel (OR 10,31, 95% CI 1,8–58,8;  $p = 0,008$ ).*



*Needham jt uurisid 2005. aasta uuringus (45) ägenemiste esinemist raske AAT-defitsiidiga patsientide seas ( $n = 265$ ). Leiti, et 12 kuu jooksul esines ägenemisi 142 patsiendil (54%), sagedasi ägenemisi ( $\geq 3$  ägenemist viimase 12 kuu jooksul) oli 47 patsiendil (18%). Keskmine ägenemiste arv kogu rühmas oli  $1,2 \pm 0,1$ , vähemalt ühe ägenemisega patsientide seas  $2,5 \pm 0,2$ . Leiti, et ägenemiste teke oli tõenäolisem kroonilise bronhiidi ( $p < 0,001$ ), suurema suitsetamise staaži ( $p = 0,003$ ) ja raskema obstruktsiooni ( $p = 0,002$ ) puhul.*

*Tejwani jt (46) uurisid 2019. aasta kohortuuringus AAT-defitsiidi diagnoosi hilineamise mõju patsiendi kliinilisele seisundile. Leiti, et aastase diagnoosi hilinemisega suurenes küsimustiku SGRQ üldskoor  $1,6$  punkti võrra ( $p < 0,001$ ) ja CAT skoor  $0,7$  punkti võrra ( $p = 0,004$ ).*

Töörühma hinnangul on näidustatud kõigi KOK-i patsientide skriinimine AAT-defitsiidi suhtes vähemalt ühel korral, sest AAT-defitsiidiga kaasneb kliiniliselt raskem haiguse kulgu. Selline patsient võib vajada tõhusamaid meetmeid kopsufunktsiooni languse aeglustamiseks ja sümptomite kontrolli all hoidmiseks. AAT-i määramine peaks toimuma esmakordsel KOK-i diagnoosimisel ja AAT-defitsiidi puhul peaks diagnoos kajastuma patsiendi haigusloos.

AAT-defitsiidi õigeaegne tuvastamine võimaldab patsiente nõustada KOK-i haiguskulgu modifitseerivate tegurite suhtes (suitsetamisest loobumine, teatud elukutsete vältimine). Suhteliselt noored AAT-defitsiidiga KOK-i haiged jäävad jälgimisele edaspidise kopsude transplantatsiooni näidustatuse hindamiseks.

Et vältida valepositiivset tulemust, ei tohi AAT-taset määrata KOK-i ägenemise ajal. Geneetiliselt tõestatud AAT-defitsiidiga patsientide esimese ringi sugulased võivad vajada geneetilist nõustamist, et täpsustada AAT-defitsiiti põhjustava geenimutatsiooni kandlus (40).

## Stabiilse KOK-iga patsiendi käsitlus

### Medikamentoosse ravi alustamine bronhilõögastitega

KOK on krooniline haigus, mis mõjutab märkimisväärselt patsiendi elukvaliteeti ja viib ravimata juhtudel kiire tervise halvenemise, invaliidisuse ja surmani (5). Seetõttu on üha kasvav nõudlus ravimite järele, mis leevendaksid selle haiguse sümptomaatikat, vähendaksid ägenemisi, hospitaliseerimisi ja suremust, oleksid mugavad kasutada ja parandaksid ravisoostumust (47, 48). Regulaarselt kasutatavad inhaleeritavad bronhodilataatorid on tõhusaimad KOK-i ravimid, mis parandavad regulaarsel kasutamisel patsientide kopsufunktsiooni ja elukvaliteeti ning vähendavad haigusega seotud sümptomeid, õhupuudust ja KOK-i ägenemise riski (5).



GOLD soovib KOK-i ravi alustamisel lähtuda patsiendi individuaalsest KOK-i ägenemise riskist ja sümptomite raskusastmest, toetudes GOLD-i ABCD-kriteeriumitele.

Lisaks tuleb raviskeemi koostamisel arvestada ravimite võimalikke kõrval- ja koostoimeid, patsiendi muid haiguseid, ravimite kättesaadavust ja maksumust, patsiendi ravivastust ning eelistusi ja võimekust kasutada erinevaid inhalaatoreid. Hea ravitulemuse saavutamiseks on oluline patsiendi inhalatsioonitehnikat regulaarselt kontrollida.

KOK-i inhaleeritavate ravimite valikus on olemas eri toimemehhanismiga pika- ja lühitoimelised bronhodilataatorid, näidustustel kasutatakse ka inhaleeritavaid glükokortikosteroide (IKS).

Töörühm pidas oluliseks ühtlustada KOK-i haigete medikamentoosse ravi printsiipe, arvestades asjaolu, et sarnaselt teiste krooniliste haigustega võib KOK-i haige ravi ja jälgimine toimuda nii eriarstide juures kui ka esmatasandil. Patsiendi edasisuunamise näidustused eriarsti vastuvõtule on kirjeldatud alapeatükis „Stabiilse KOK-iga patsiendi jälgimine“.

16	✓	KOK-i ravi alustamisel eelistage pikatoimelist bronhilõögastit. <i>Tugev positiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i>
17	✓	Kui alustate KOK-i ravi lühitoimeliste bronhilõögastitega, eelistage SAMA või SAMA/SABA kombinatsioonravi. <i>Nõrk positiivne soovitus, mõõdukas tõendatusse aste</i>

18		Suure ägenemise riski või rohkete sümptomitega KOK-i haigel (GOLD C, D) alustage ravi LAMA või LAMA/LABA kombinatsiooniga.  <i>Tugev positiivne soovitus, kõrge tõendatuse aste</i>
19		Hinnake sümptomite olemasolu hiljemalt kaks kuud pärast KOK-i ravi alustamist.  <i>Praktiline soovitus</i>

Nii pika- kui ka lühitoimelised bronhilõõgastid on platseeboga võrreldes kopsufunktsiooni paranemisel ja sümptomite leevendamisel tõhusamad. Lühitoimeliste bronhilõõgastite regulaarset kasutamist KOK-i ravis piirab nende lühikest aega kestev toime ja vajadus korduva annuse järele iga 4–6 tunni järel, mis võib tekitada raskusi öiste sümptomite kontrollimisel ja halvendada ravisoostumust. GOLD-i 2020. aasta (5) soovitude järgi ei kasutata KOK-i ravis lühitoimelisi bronhilõõgastid enam üldiselt baasravimina, sest kasutusele on tulnud pikatoimelised bronhilõõgastid. Lühitoimelistel bronhilõõgastitel säilib koht ainult vajadusepõhiseks kasutamiseks FEV1 parandamiseks ja sümptomite leevendamiseks. NICE'i 2019. aasta (29) juhend soovitab kasutada lühitoimelisi bronhilõõgastid vaid vajadusel esmase empiirilise ravina õhupuuduse leevendamiseks ja füüsilise sooritus taseme tõstmiseks. Pikatoimelisi bronhilõõgastid soovitatakse määrata kõigile neile patsientidele, kel püsib hingamisraskus ja esinevad ägenemised vaatamata optimaalsele mittefarmakoloogilisele ravile (sh suitsetamisest loobumine) ja ravile lühitoimeliste bronhilõõgastitega (29). Kõikides ravijuhendites (5, 29, 49) soovitatakse lisaks tõendus põhisele lähtuda iga patsiendi personaalsest raviefektist ja eelistustest ning võimalusel minimeerida eri inhalaatorite arvu.

Töörühm otsustas korraldada tõendusmaterjali süstemaatilise otsingu, et anda soovitus KOK-i ravi alustamise ja tõhustamise kohta inhaleeritavate bronhilõõgastitega, sh täpsustada lühitoimeliste bronhilõõgastite rolli KOK-i ravis.

#### Pikatoimeline antikolinergiline aine (LAMA) vs. lühitoimeline antikolinergiline aine (SAMA)

*Cheyne'i jt 2015. aasta Cochrane'i süstemaatilisse ülevaatesse (n = 1073) kaasati kaks topeltpimendatud RCT-d, et võrrelda LAMA ja SAMA (tiatroopium vs. ipratroopiumbromiid) mõju kopsufunktsioonile, elukvaliteedile, ägenemiste arvule ja suremusele ning võrrelda omavahel kõrvaltoimete esinemissagedust ja profiili. Uuritavateks olid üle 10-aastase suitsetamise staažiga mõõduka kuni raske KOK-iga haiged (keskmine FEV1 40% eeldatavast), kel puudus anamneesist astma ja ei esinenud viimase kuu jooksul KOK-i ägenemisi või hospitaliseerimisi.*

Tiotroopiumbromiid parandas kopsufunktsiooni paremini kui ipratroopiumbromiid nii pärast 3 kuud (FEV1 MD 109 ml; 95% CI 81–137 ml) kui ka 12 kuud kestnud jälgimisperioodi (MD 150 ml, 95% CI 110–190 ml). Kõrvaltoimete risk oli väiksem tiotroopiumbromiidirühmas (OR 0,50; 95% CI 0,34–0,73), samuti esines selles rühmas vähem ravikatkestusi kõrvaltoimete tõttu (OR 0,58; 95% CI 0,41–0,83). Tiotroopiumbromiidirühmas oli vähem KOK-i ägenemisi (OR 0,59; 95% CI 0,41–0,85), pöördumisi haiglasse (OR 0,34; 95% CI 0,15–0,70) ja KOK-i ägenemise tõttu hospitaliseerimisi (OR 0,56; 95% CI 0,31–0,99; mõõdukas tõenduse tase) (50).

Vincken jt 2002. aasta RCT (n = 535) näitas 12 kuu järel SGRQ küsimustiku põhjal tiotroopiumbromiidirühmas paremat elukvaliteeti kui ipratroopiumbromiidirühmas (SGRQ skoori MD –3,3; 95% CI –5,63 kuni –0,97) ja hinnatuna BDI ja TDI alusel (ingl transition dyspnoea index) vähem düspnoed (MD 0,9, 95% CI 0,39–1,41) (51).

### Pikatoimeline $\beta_2$ -agonist (LABA) vs. SAMA

Dahli jt 2001. aasta pimendatud RCT (n = 181, n = 169 ja n = 178) eesmärgiks oli hinnata formoterooli ja ipratroopiumbromiidi mõju KOK-i sümptomitele. Vajadus lühitoimelise bronhilõõgasti (salbutamooli) järele oli 12 nädalat kestnud jälgimisperioodi jooksul oluliselt väiksem formoteroolirühmas (1,7 korda päevas) kui ipratroopiumbromiidirühmas (2 korda päevas),  $p \leq 0,014$ . Formoterool parandas kopsufunktsiooni paremini kui ipratroopiumbromiid (PEF MD 23,8 l/min, 95% CI 16,8–30,8). Uuringus leiti, et formoterool annuses 12 mcg tõstis elukvaliteeti paremini kui ipratroopiumbromiid (SGRQ üldine skoor MD –5,50; 95% CI –9,08 kuni –1,92; sümptomite skoor MD –5,20; 95% CI –9,51 kuni –0,89), aktiivsuse skoor MD –6,20; 95% CI –10,64 kuni –1,76), mõju elule MD –5,10; 95% CI –8,91 kuni –1,29). Suurem formoterooli annus (24 mcg) ei näidanud paremat toimet elukvaliteedile (SGRQ üldine skoor MD –3,70; 95% CI –7,62 kuni 0,22) (52).

Appletoni jt 2006. aastal tehtud metaanalüüsi (n = 458) andmetel puudus pärast 12 nädalat kestnud uuringuperioodi kliiniliselt oluline vahe kopsufunktsiooni paranemise osas salmeteroolirühmas ja ipratroopiumbromiidirühmas (FEV1 MD –0,06; 95% CI –0,11 kuni 0,00); FEV1 AUC (12 t) MD –0,28; 95% CI –0,88 kuni 0,32; FVC MD 0,00; 95% CI –0,13 kuni 0,12); FVC AUC (12 t) MD 0,64; 95% CI –0,63 kuni 1,91). Samuti ei erinenud oluliselt CRQ elukvaliteedi küsimustiku üldine skoor ja düspnoe skoor salmeterooli ja ipratroopiumbromiidirühmas (CRQ üldine skoor MD –0,58; 95% CI –3,5 kuni 2,35; CRQ düspnoe skoor MD 0,85; 95% CI –0,15 kuni 1,85). Kahe rühma vahel ei esinenud kliiniliselt ega statistiliselt olulist erinevust päevaste sümptomite puhul (köha ( $p = 0,45$ ), hingamisraskus ( $p = 0,46$ ), rindkere pingus ( $p = 0,96$ )) ega ka öiste sümptomite puhul (hingamisraskus ( $p = 0,13$ ), köha ( $p = 0,76$ ), rindkere pingus ( $p = 0,96$ ), öised ärkamised ( $p = 0,19$ )).

*Samuti ei leitud vahet ägenemiste arvus ja sümptomite halvenemise tõttu manustatud salbutamooli lisaannuste arvus (patsiendid, kel oli vähemalt üks ägenemine jälgimisperioodi jooksul (OR 1,23; 95% CI 0,84–1,80) (53).*

#### LABA vs. lühitomeline $\beta_2$ -agonist (SABA)

*Rozenkranzi jt 2006. aasta juhuslikustatud pimendatud uuringus (n = 17) hinnati formoterooli suurte annuste (12 mcg x 4) ja salbutamooli (600 mcg x 4) mõju kopsufunktsioonile ning ravi taluvust. Ravimid manustati kolme järjestikuse päeva jooksul. Keskmine max FEV1 oli mõlemas rühmas 2,6 l (p = 0,624). Keskmine AUC FEV1 (0–24 tundi) oli esimesel päeval formoteroolirühmas 51,4 l ja salbutamoolirühmas 47,7 l (p < 0,05). Kaks patsienti formoteroolirühmas ja üks patsient salbutamoolirühmas kogesid peavalu, käte treemor esines ühel patsiendil salbutamoolirühmas. Hüpokaleemia esines neljal patsiendil formoteroolirühmas ja kuuel patsiendil salbutamoolirühmas. Kerge mööduv veresuhkru tõus esines kõikidel patsientidel. QT  $\geq$  460 ms oli mõlemas rühmas ühel patsiendil. Uuringu autorid järeldasid, et suured formoterooliannused on hästi talutavad ja neid võib vajaduse korral kasutada salbutamooli asemel (nt ägenemise ravis) (54).*

#### SAMA vs. SABA

*Appletoni jt 2006. aasta Cochrane'i süstemaatiline ülevaade võrdles eri toime-mehhanismiga lühitoimeliste bronhilõõgastite (SAMA vs. SABA) tõhusust ja haaras II topeltpimendatud RCT-d. Ülevaade näitas, et pärast ravimi manustamist FEV1 ja FVC kahe rühma vahel oluliselt ei erinenud (MD vastavalt 0; 95% CI –0,02 kuni 0,01 ja –0,01, 95% CI –0,06 kuni 0,03), kuid manustamisjärgne FVC AUC näitas statistiliselt olulist erinevust ipratroopiumbromiidi kasuks (MD 0,28, 95% CI 0,01–0,55). Manustamiseelne FVC oli veidi kõrgem ipratroopiumbromiidirühmas (MD 0,07 l; 95% CI 0,01–0,14) Kopsufunktsiooni paranemise aspektist on ipratroopiumbromiidil SABA ees väike eelis. Kõrvaltoimete risk oli väiksem ipratroopiumbromiidirühmas (OR 0,71, 95% CI 0,53–0,97), kuid see tulemus oli seotud ühe uuringuga (Friedman 1996; 55), mis põhjustas tulemuste heterogeensust. Selles uuringus oli võrdluseks metaproterenool ja teistes uuringutes salbutamool. Uuringu metaanalüüsist eemaldamisega kadus kõrvaltoimete riski puhul kliiniliselt oluline erinevus (OR 0,94, 95% CI 0,64–1,39). Ipratroopiumbromiidirühmas esines vähem düspnoed (MD 0,16, 95% CI 0,09–0,23) ja oluliselt vähem süsteemse kortikosteroidravi vajadust kolm kuud kestnud jälgimisperioodi jooksul (OR 0,52, 95% CI 0,37–0,74) (53).*

## SAMA/SABA vs. SABA

*Appletoni jt 2006. aasta metaanalüüs näitas, et SAMA/SABA kombineeritud raviga kaasneb väiksem KOK-i ägenemise risk kui SABA monoterapiaga. Kombinatsioonravirühmas oli oluliselt vähem neid patsiente, kel esines jälgimisperioodi jooksul vähemalt üks ägenemine (OR 0,42, 95% CI 0,18–0,96) ning kel tekkis vajadus süsteemse kortikosteroidi lisamise või annuse tõstmise järele (OR 0,69, 95% CI 0,5–0,64). SAMA/SABA kombinatsioon parandab manustamisjärgset kopsufunktsiooni paremini kui monoterapia (FEV1 MD 0,07 l, 95% CI 0,05–0,09 l, FVC MD 0,12, 95% CI 0,08–0,16), kuid see toime ei kandu sümptomitele. Kombinatsioonravirühmas kõrvaltoimete risk ei tõusnud (OR 1,16, 95% CI 0,86–1,57) (53).*




*Singhi jt 2009. aasta süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs näitasid tõusnud tõsiste kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete riski ipratroopiumbromiidi kasutajatel nii lühiajalistes uuringutes kestusega kuni 26 nädalat (kokku neli RCT-d, n = 2232, RR 3,94, 95% CI 1,07–14,51) kui ka viis aastat kestnud RCT-s (56) (n = 3923, RR 1,57, 95% CI 1,08–2,28) (57).*

Nii lühi- kui ka pikatoimelised bronhilõõgastid on tõhusad kopsufunktsiooni paranemise ja sümptomite leevendamise vaatenurgast. Kopsufunktsiooni paranemise aspektist on ipratroopiumbromiidil (SAMA) SABA ees väike eelis, mis väljendub nii õhupuuduse vähenemises kui väiksemas KOK-i ägenemise riskis.

Halva kuni hea kvaliteediga väikesemahulised RCT-d näitavad, et pikatoimelised bronhilõõgastid parandavad kopsufunktsiooni paremini kui lühitoimelised bronhilõõgastid ja lühitoimeliste bronhilõõgastite kombinatsioonravi on stabiilse KOK-i ravis tõhusam kui SABA monoterapia. Tiotroopiumbromiidi kasutamisega kaasneb väiksem KOK-i ägenemise ja hospitaliseerimise risk kui ipratroopiumbromiidiga. Samuti esineb pikatoimeliste bronhilõõgastite kasutamisega vähem ravi katkestamisi ravimiga seotud kõrvaltoimete tõttu.

Töörühm andis tugeva soovitusena alustada KOK-i ravi pikatoimeliste bronhilõõgastitega, toetudes halva kuni hea kvaliteediga RCT-de tulemustele ja asjaolule, et pikatoimeliste bronhilõõgastite manustamine on patsiendile mugavam. Ravi alustamisel lühitoimeliste bronhilõõgastitega võiks eelistada SAMA või lühitoimeliste bronhilõõgastite kombinatsiooni, sest kombinatsioonraviga on saavutatud parem bronhodilateeriv toime, samuti ei tõusnud kõrvaltoimete risk.

## KOK-i medikamentoosse ravi tõhustamine

20		<p>Lisage KOK-i haige raviskeemi teine pikatoimeline bronhilõõgasti, kui tal püsivad sümptomid või esinevad sagedased ägenemised pikatoimelise bronhilõõgasti monoterapia foonil.</p> <p>Kahe pikatoimelise bronhilõõgasti kasutamise vajaduse ilmne misel eelistage LAMA/LABA kombinatsioonipreparaati.</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, kõrge tõendatuse aste</i></p>
21		<p>Lisage KOK-i haige raviskeemi IKS, kui tal püsivad sümptomid või esinevad sagedased ägenemised LAMA/LABA kombinatsioonravi foonil ning tema eosinofiilide tase on üle <math>0,1 \times 10^9/L</math> (<math>100 \text{ r}/\mu\text{l}</math>).</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i></p>
22		<p>Kaaluge IKS-i ärajätmist juhul, kui patsiendil ilmnevad pärast raviskeemi IKS-i lisamist steroidi kõrvaltoimed, patsient haigestub korduvalt pneumooniasse või selgub esialgne väär IKS-i näidustus.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>

Pikatoimelised bronhilõõgastid (LABA, LAMA) on aastaid olnud kasutuses stabiilses faasis KOK-i raviks. Viimasel kümnendil on üha enam kasutust leidnud LABA/LAMA ja LABA/LAMA/IKS kombinatsioonid, mis lubavad võrreldes monokomponentsete ravimitega parandada ravisoostumust ja anda sünergistlikke efekte (48). Kombinatsioonravimite esindatuse kasv ravimiturul on loonud olukorra, kus tervishoiutöötajatel ja patsientidel on rohkem valikuvõimalusi. Samas kaasneb sellega palju tegureid, millega sobivaima ravimi valimisel arvestada. Valesti valitud ravim võib põhjustada soovimatuid kõrvaltoimeid või raviefekt ei pruugi olla piisav.

NICE soovitab kasutada LAMA/LABA kombinatsiooni kõigil patsientidel, kel vaatamata optimaalsele mittefarmakoloogilisele ravile ja ravile lühitoimeliste bronhilõõgastitega püsib hingamisraskus ja esinevad ägenemised. LABA/IKS kombinatsioon sobib astmasümptomitega patsientidele, sh neile, kel on anamneesis astma, tõusnud eosinofiilide arv või oluline FEV1 või PEF meetria väärtuste ööpäevane kõikumine. LAMA/LABA/IKS kolmikravi soovitatakse patsientidele, kel on astmaatilised sümptomid ja vaatamata LABA/IKS või LAMA/LABA ravile esinevad ägenemised ja sümptomid (29). Ravijuhend GOLD (5) soovitab üksikravimitest eelistada LAMA bronhilõõgastit, mis on LABA-ga võrreldes näidanud paremat ennetavat toimet ägenemiste ja hospitaliseerimist nõudvate ägenemiste suhtes (58, 59).

Eri toimemehhanismidega bronhodilataatorite kombineerimisel on suurem bronhodilatatoorne toime ja väiksem kõrvaltoimete risk kui monokomponendi annuse suurendamisel (60). Ka patsientide subjektiivsetele hinnangutele ja elukvaliteedile keskendunud uuringud tõendasid LAMA/LABA paremust võrreldes monokomponentse raviga (61–65). Kõikides juhendites soovitatakse lisaks tõendusmaterjalile lähtuda iga patsiendi personaalsest raviefektist ja eelistustest ning võimalusel minimeerida eri inhalaatorite arvu. Ravi soovitatakse vastavalt ravivastusele järkjärguliselt tõhustada.

Kõigi praegu kasutatavate inhaleeritavate pikatoimeliste bronhilõõgastite ja nende kombinatsioonide omavahelist võrdlust on käsitletud Oba jt 2018. aastal tehtud ulatuslikus süstemaatilises ülevaates (66). Ülevaade hõlmab 99 uuringut ja kokku 101 311 KOK-i haiget. Kaasatud uuringute kvaliteet oli üldiselt hea.

Kolm süstemaatilist ülevaadet ja metaanalüüsi (67–69) käsitlesid kolmikravi tõhusust (LAMA/LABA/IKS) võrreldes kombinatsioonidega LAMA/LABA või LABA/IKS. Metaanalüüside tulemused olid ühesuunalised.

Metaanalüüside statistiliselt olulised erinevused on esitatud järgnevalt.

## Ägenemised

Nii LAMA kui ka LAMA/LABA kombinatsiooniga kaasneb statistiliselt oluliselt väiksem KOK-i ägenemise risk kui LABA monoterapiaga.

*Kuue RCT-ga kõrge tõendatusega metaanalüüs (n = 11943) näitas, et LAMA monoterapia vähendab võrreldes LABA monoterapiaga oluliselt ägenemiste riski (OR 0,86, 95% CI 0,79–0,93) (66).*

*Viie RCT-ga keskmise tõendatusega metaanalüüs (n = 2488) näitas, et LAMA/LABA kombinatsioon vähendab võrreldes LABA monoterapiaga oluliselt ägenemiste riski (OR 0,77, 95% CI 0,62–0,97) (66).*

Kombinatsiooniga LAMA/LABA/IKS kaasneb statistiliselt oluliselt väiksem KOK-i ägenemise risk kui kombinatsioonidega LAMA/LABA või LABA/IKS.

*Nelja RCT-ga keskmise tõendatusega metaanalüüs (n = 9310) näitas, et kombinatsiooniga LAMA/LABA/IKS esineb vähem mõõdukaid kuni raskeid ägenemisi kui kombinatsiooniga LAMA/LABA (IRR 0,70, 95% CI 0,60–0,84) (67).*

*Viie RCT-ga kõrge tõendatusega metaanalüüs (n = 12929) näitas, et LAMA/LABA/IKS kombinatsiooniga esineb vähem mõõdukaid kuni raskeid ägenemisi kui kombinatsiooniga LABA/IKS (IRR 0,82, 95% CI 0,77–0,88) (67).*



Kolme RCT-ga keskmise tõendatusega metaanalüüs ( $n = 8046$ ) näitas, et kombinatsiooniga LAMA/LABA/IKS esineb vähem raskeid ägenemisi kui kombinatsiooniga LAMA/LABA (RR 0,68, 95% CI 0,59–0,78). LABA/IKS ei olnud ägenemiste ennetamisel parem kui LAMA (OR 1,09, 95% CI 0,88–1,34) (69).

### **Kopsufunktsioon (FEV1)**

Kombinatsioon LAMA/LABA on kopsufunktsiooni (FEV1) paranemise aspektist tõhusam kui kombinatsioon LABA/IKS, LAMA või LABA monoterapia.

Nelja RCT-ga kõrge tõendatusega metaanalüüs ( $n = 5292$ ) näitas, et kombinatsiooniga LAMA/LABA paraneb kuuekuuse jälgimisperioodi jooksul FEV1 oluliselt rohkem kui kombinatsiooniga LABA/IKS (MD 0,09 l kõrgem, 95% CI 0,07–0,11) (66).

14 RCT-ga madala tõendatusega metaanalüüs ( $n = 11002$ ) näitas, et kombinatsiooniga LAMA/LABA paraneb kuuekuuse jälgimisperioodi jooksul FEV1 oluliselt rohkem kui LAMA monoterapiaga (MD 0,06 l kõrgem, 95% CI 0,05–0,07) (66).

Kaheksa RCT-ga keskmise tõendatusega metaanalüüs ( $n = 6144$ ) näitas, et kombinatsiooniga LAMA/LABA paraneb kuuekuuse jälgimisperioodi jooksul FEV1 oluliselt rohkem kui LABA monoterapiaga (MD 0,07 l kõrgem (95% CI 0,06–0,08) (66).

Ühe RCT-ga kõrge tõendatusega metaanalüüs ( $n = 3192$ ) näitas, et kombinatsiooniga LAMA/LABA paraneb sagedaste ägenemistega KOK-i haigetel 12-kuuse jälgimisperioodi jooksul FEV1 oluliselt rohkem kui kombinatsiooniga LABA/IKS (MD 0,06 l kõrgem, 95% CI 0,04–0,08) (66).

Seitsme RCT-ga madala tõendatusega metaanalüüs ( $n = 8072$ ) näitas, et kombinatsiooniga LAMA/LABA paraneb 12-kuuse jälgimisperioodi jooksul FEV1 oluliselt rohkem kui LAMA monoterapiaga (MD 0,06 l kõrgem, 95% CI 0,04–0,08) (66).

Kuue RCT-ga madala tõendatusega metaanalüüs ( $n = 5063$ ) näitas, et kombinatsiooniga LAMA/LABA paraneb 12-kuuse jälgimisperioodi jooksul FEV1 oluliselt rohkem kui LABA monoterapiaga (MD 0,07 l kõrgem, 95% CI 0,06–0,09) (66).

LAMA monoterapia on veidi parema kopsufunktsiooni parandava toimega (FEV1) kui LABA monoterapia.

Vie RCT-ga keskmise tõendatusega metaanalüüs ( $n = 5353$ ) näitas, et LAMA monoterapiaga paraneb 12-kuuse jälgimisperioodi jooksul FEV1 oluliselt rohkem kui LABA monoterapiaga (MD 0,02 l kõrgem, 95% CI 0,01–0,03) (66).

LAMA/LABA/IKS on kopsufunktsiooni paranemise aspektist tõhusam kui kombinatsioonid LAMA/LABA või LABA/IKS.

*Kolme RCT-ga keskmise tõendatusega metaanalüüs (n = 9017) näitas, et kombinatsiooniga LAMA/LABA/IKS paraneb FEV1 oluliselt rohkem kui kombinatsiooniga LAMA/LABA (MD 0,03 l kõrgem, 95% CI 0,01–0,06) (67).*

*Üheksa RCT-ga keskmise tõendatusega metaanalüüs (n = 14288) näitas, et kombinatsiooniga LAMA/LABA/IKS paraneb FEV1 oluliselt rohkem kui kombinatsiooniga LABA/IKS (MD 0,12 l kõrgem, 95% CI 0,09–0,14) (67).*

## **Düspnoe**

LAMA/LABA kombinatsioon on näidanud paremat õhupuudust leevendavat toimet kui LAMA või LABA monoterapia.

*Seitsme RCT-ga keskmise tõendatusega metaanalüüs (n = 6099) näitas, et kombinatsiooniga LAMA/LABA paraneb sümptomaatika ülemineku/mööduva düspnoe indeksi (TDI) järgi kuuekuuse jälgimisperioodi jooksul oluliselt rohkem kui LAMA monoterapiaga (MD 0,32 kõrgem, 95% CI 0,17–0,46) (66).*

*Nelja RCT-ga keskmise tõendatusega metaanalüüs (n = 4126) näitas, et kombinatsiooniga LAMA/LABA paraneb sümptomaatika ülemineku/mööduva düspnoe indeksi (TDI) järgi kuuekuuse jälgimisperioodi jooksul oluliselt rohkem kui LABA monoterapiaga (MD 0,4 SD kõrgem, 95% CI 0,23–0,57) (66).*

## **Elukvaliteet**

Kombinatsioon LAMA/LABA on parema elukvaliteeti parandava toimega kui LABA/IKS, LAMA või LABA monoterapia nii 6 kuud kui ka 12 kuud kestnud jälgimisperioodi järel.

*Kolme RCT-ga kõrge tõendatusega metaanalüüs (n = 4360) näitas, et kombinatsiooniga LAMA/LABA paraneb SGRQ järgi subjektiivne sümptomite hinnang kuuekuuse jälgimisperioodi jooksul oluliselt rohkem kui kombinatsiooniga LABA/IKS (MD 1,18 madalam, 95% CI 2,2–0,16) (66).*

*II RCT-ga kõrge tõendatusega metaanalüüs (n = 9217) näitas, et kombinatsiooniga LAMA/LABA paraneb SGRQ järgi subjektiivne sümptomite hinnang kuuekuuse jälgimisperioodi jooksul oluliselt rohkem kui LAMA monoterapiaga (MD 1,31 madalam, 95% CI 1,93–0,7) (66).*

*Viie RCT-ga keskmise tõendatusega metaanalüüs (n = 3649) näitas, et kombinatsiooniga LAMA/LABA paraneb SGRQ järgi subjektiivne sümptomite hinnang kuuekuuse jälgimisperioodi jooksul oluliselt rohkem kui LABA monoterapiaga (MD 1,09 madalam, 95% CI 1,96–0,22) (66).*

Ühe RCT-ga kõrge tõendatusega metaanalüüs ( $n = 3195$ ) näitas, et kombinatsiooniga LAMA/LABA paraneb SGRQ järgi subjektiivne sümptomite hinnang 12-kuuse jälgimisperioodi jooksul oluliselt rohkem kui kombinatsiooniga LABA/IKS (MD 1,2 madalam, 95% CI 2,34–0,06) (66).

Viie RCT-ga kõrge tõendatusega metaanalüüs ( $n = 6000$ ) näitas, et kombinatsiooniga LAMA/LABA paraneb SGRQ järgi subjektiivne sümptomite hinnang 12-kuuse jälgimisperioodi jooksul oluliselt rohkem kui LAMA monoterapiaga (MD 1,15 madalam, 95% CI 2,24–0,06) (66).

## **Pneumoonia**

LABA/IKS kombinatsiooniga kaasneb oluliselt suurem pneumoonia risk kui pikatoimelise bronhilõõgasti monoterapiaga või kombinatsiooniga, mis ei sisalda hormooni.

Kaheksa RCT-ga kõrge tõendatusega metaanalüüs ( $n = 3195$ ) näitas, et kombinatsioon LAMA/LABA on oluliselt väiksema pneumoonia riskiga kui kombinatsioon LABA/IKS (OR 0,57, 95% CI 0,39–0,84) (66).

Töörühm arutas inhaleeritavate ravimite ja nende kombinatsioonide kasutamisega kaasnevaid kõrvaltoimeid ja pikaajalisi riske.

Hea kvaliteediga suuremahulistes juhuslikustatud kontrollitud uuringutes kestusega 6-12 kuud on tõestatud pneumoonia esinemissageduse tõus KOK-i haigetel IKS-i sisaldavate raviskeemide kasutamisel (66). Risk pneumooniasse haigestuda on veelgi suurem suitsetavatel IKS-i saavatel KOK-i haigetel (5). Pneumoonia on raske komplikatsioon, mis viib sageli nii KOK-i ägenemise kui ka haige hospitaliseerimiseni. See omakorda halvendab patsiendi elukvaliteeti, mõjub negatiivselt kopsufunktsioonile ja toob kaasa olulise tervishoiukulutuste tõusu.

Stephensoni jt 2011. aasta retrospektiivne jälgimisuuring ( $n = 565073$ ) näitas, et inhaleeritavat antikolinergilist ravi saavatel patsientidel (nii meestel kui ka naistel) esines kuus aastat kestnud jälgimisperioodi jooksul oluliselt sagedamini ägedat uriiniretsentsiooni kui neil, kes seda ei saanud (OR 1,43, 95% CI 1,2–1,68). Kõige rohkem esines ägedat uriiniretsentsiooni patsientidel, kes said kombineeritult pikatoimelist ja lühitoimelist inhaleeritavat antikolinergilist ravimit või kel oli healoomuline eesnäärme hüperplaasia (OR 1,84, 95% CI 1,25–2,71; OR 1,81, 95% CI 1,46–2,24) (70).

KOK-i ravi kasutatavatel inhaleeritavatel ravimitel on muidki kõrvaltoimeid, millega peab arvestama nii ravi alustamisel kui ka raviskeemi muutmisel. Järgnevas tabelis on toodud inhaleeritavate ravimirühmade peamised kõrvaltoimed.

**Tabel 5.** KOK-i ravis kasutatavate inhaleeritavate ravimirühmade peamised kõrvaltoimed

Ravim	Kõrvaltoime
<b>IKS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· suukandidoos</li> <li>· häälekähedus</li> <li>· pneumoonia (5)</li> <li>· katarakt</li> <li>· veresuhkru kõikumised</li> <li>· mükobakteritega seotud infektsioonid</li> <li>· silma siserõhu tõus (NB! anamneesis glaukoom) (71)</li> </ul>
<b>SABA, LABA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· siinustahhükardia</li> <li>· treemor</li> <li>· hüpokaleemia (NB! diureetikumide samaaegsel kasutamisel)</li> </ul>
<b>SAMA, LAMA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· suukuivus</li> <li>· metallimaitse suus</li> <li>· uriiniretensioon (70)</li> <li>· kõhukinnisus (72)</li> </ul>

### Eosinofiilide arv ja IKS-i mõju ägenemistele




Mitmed viimaste aastate uuringud on näidanud seost eosinofiilide arvu ja IKS-i toime vahel KOK-i ägenemiste sagedusele. Lipsoni jt 2018. aasta RCT (73) (n = 10 355) näitas, et suure eosinofiilide arvuga patsientidel ( $\geq 150$  r/ $\mu$ l.) ennetas kombinatsioon LABA/IKS ägenemisi paremini kui kombinatsioon LAMA/LABA (annual rate 1,08, 95% CI 1,02–1,14 flutikasoomfuoraat/vilanterool vs. 1,39, 95% CI 1,29–1,51 umekliidiin/vilanterool). IKS-il puudub ägenemiste arvu vähendav toime siis, kui eosinofiilide arv veres on alla 100 r/ $\mu$ l. Kõige suurem on IKS-i mõju KOK-i ägenemistele siis, kui eosinofiilide arv veres ületab piirväärtuse 300 r/ $\mu$ l (74). NICE'i 2018. aasta metaanalüüsi alarühmade analüüs näitas, et võrreldes LAMA/LABA/IKS-i LAMA/LABA-ga nii väikse (alla 200 r/ $\mu$ l) kui ka suure (üle 200 r/ $\mu$ l) eosinofiilide arvuga patsientide seas, oli ägenemiste arv väiksem kolmikravirühmas (29).

Töörühma hinnangul ei ole NICE'i metaanalüüsis kasutatud eosinofiilide piirväärtusel 200 r/ $\mu$ l kliinilist tähtsust, sest puuduvad uuringud, mis tõestaksid glükokortikosteroidi mittetoimimist sellest väiksema eosinofiilide arvu juures. IKS-i lisamisel raviskeemi peaks lähtuma varasemate sagedaste KOK-i ägenemiste korral eosinofiilide piirväärtusest 100 r/ $\mu$ l, kuna sellest väiksema väärtuse korral ei ole IKS-il ägenemiste arvu vähendavat toimet.

Töörühm andis tugeva positiivse soovitusel lisada raviskeemi teine pikatoimeline bronhilõõgasti juhul, kui patsiendil püsivad sümptomid LABA või LAMA monoterapia ajal. Glükokortikosteroidi lisamisel raviskeemi soovitab töörühm arvestada eosinofiilide arvu veres ja mitte alustada ravi juhul, kui eosinofiilide arv on alla 100 r/μl ehk 0,1 x 10<sup>9</sup>/L. Glükokortikosteroidi ärajätmisel tuleb arvestada asjaoluga, et suure eosinofiilide tasemega patsiendi puhul (eosinofiilide arv üle 300 r/μl) võib see suurendada ägenemiste riski (75, 76).

Eestis KOK-i diagnoosiga soodustingimustel väljastatavad inhaleeritavad ravimid on lisas 5.

## Pikatoimeliste metüülksantiinide kasutamine KOK-i ravis

23		Kaaluge teofüllini lisamist raviskeemi KOK-i haigele, kelle anamneesis on sagedased ägenemised (vt definitsiooni) ja kes saab maksimaalset inhaleeritavat ravi.  <i>Nõrk positiivne soovitus, kõrge tõendatuse aste</i>
24		Kontrollige teofüllinravil oleval patsiendil ravimikontsentratsiooni seerumis ravi alustamisel ja raviskeemi muutmisel, et saavutada terapeutiline kontsentratsioon (10–20 mg/l).  <i>Praktiline soovitus</i>
25		Jälgige teofüllinravil olevat patsienti teofüllini võimalike koostis- ja kõrvaltoimete suhtes.  <i>Praktiline soovitus</i>

Metüülksantiinidel on tagasihoidlik bronhodilatatoorne toime ja nende kasutamisel on mõõdukas mõju KOK-i sümptomite leevendamiseks (5). Ravijuhendid soovivad kasutada pikatoimelisi suukaudseid metüülksantiine üksnes neil stabiilse KOK-iga patsientidel, kel ei õnnestu pikatoimeliste bronhodilataatoritega raviefekti saavutada või siis, kui patsient ei suuda inhaleeritavat ravi halva koöperatsiooni või muu põhjuse tõttu kasutada (29). Metüülksantiinide kasutamist soovitatakse KOK-i ägenemise korral võimalike sageli kaasnevate kõrvaltoimete tõttu vältida (5).

Ksantiinide mõõdukat bronhilõõgastavat ja sümptomeid leevendavat toimet on tõestatud valdavalt madala kuni mõõduka kvaliteediga uuringutes, mis võrdlevad ksantiini platseboga (77). Hetkel ei ole piisavalt tõendeid, et suukaudsete metüülksantiinide raviskeemi lisamine vähendaks KOK-i ägenemise riski või parandaks ägenemise kliinilist kulgu (78, 79). Prekliinilistes uuringutes on tõestatud ksantiinide steroidresistentsust parandavat toimet (80).

Teofülliin on maailmas kõige levinum ja ainuke Eestis kättesaadav suukaudne metüülksantiin. Üks RCT on näidanud, et teofülliin lisamine standardravile vähendab hospitaliseerimist vajavate raskete KOK-i ägenemiste arvu (78). Samas ei parandanud teofülliin raviskeemi lisamine KOK-i ägenemise ajal haigete ravitulemust ja oli võrreldes kontrollrühmaga seotud suurema kõrvaltoimete esinemissagedusega (79). Metaanalüüs on näidanud metüülksantiinide võimalikku suuremuse riski suurendavat toimet (81).

*ZuWallacki jt 2001. aastal avaldatud RCT-s (82), kuhu oli kaasatud 1185 uuritavat, hinnati KOK-i haigetel teofülliin ja salmeterooli kombinatsiooni kliinilist tõhusust ja võrreldi seda teofülliin või salmeterooli monoterapiaga. Kombinatsioonravirühmas esines võrreldes teofülliin- või salmeteroolirühmaga oluline kopsufunktsiooni paranemine ( $p = 0,045$ ) ja uuritavatel oli vähem düspnoed, samuti vähenes SABA vajadus ( $p = 0,048$ ). Võrreldes teofülliinirühmaga esines kombinatsioonravirühmas oluliselt vähem KOK-i ägenemisi ( $p = 0,023$ ). Salmeteroolirühmas oli võrreldes teofülliinirühmaga oluliselt vähem kõrvaltoimeid ( $p = 0,042$ ) ja uuritavate rahulolu raviga oli oluliselt parem ( $p = 0,028$ ).*

*Devereux'jt 2019. aasta RCT-sse (78) oli kaasatud 1509 uuritavat. RCT-s hinnati sagedaste ägenemistega patsientide seas ühe aasta vältel IKS-i sisaldavale standardravile lisatud teofülliin mõju ägenemiste sagedusele ja ägenemistevaba perioodi pikkusele. Teofülliin lisamine standardravile ei vähendanud ägenemiste koguarvu (219 vs. 227 päeva, HR 1,01; 95% CI 0,90–1,13). Hospitaliseerimist vajavaid ägenemisi oli teofülliinirühmas 134 ja platseeborühmas 185 (MD  $-0,07$ ; 95% CI  $-0,13$ – $0,01$ ; RR 0,72; 95% CI 0,55–0,95). Pneumoonia esinemissageduse, FEV1, CAT skoori, mMRC düspnoe skaala, üldsuresuse ja KOK-i tõttu suremuses rühmade vahel erinevust ei olnud. Uuringus leiti, et väiksed annused teofülliin (200–400 mg päevas) ei olnud seotud kõrvaltoimete esinemissageduse tõusuga ja kõrvaltoimete profiil kahe rühma vahel ei erinenud.*

*Barri jt 2003. aasta metaanalüüsis (79) ( $n = 169$ ) hinnati metüülksantiinide lisamise kliinilist tõhusust KOK-i standardravile ägenemise ajal. Uuringus ei leitud, et raviskeemi metüülksantiinide lisamine KOK-i ägenemise ajal parandaks ägenemise kliinilist kulgu või vähendaks hospitaliseerimiste arvu. Metüülksantiinirühmas oli võrreldes platseeboga iivelduse või oksendamise tõenäosus oluliselt suurem (OR 4,6; 95% CI 1,7–12,6). Kõrvaltoimetest esinesid kõige sagedamini treemor (OR 1,8; 95% CI 0,7–4,6), tahhükardia ja arütmiaid (OR 4,1; 95% CI 0,9–19,6).*

*Horita jt 2016. aasta metaanalüüsis (81), kuhu oli kaasatud 60 692 uuritavat, hinnati teofüllini mõju KOK-i patsientide suremusele. Uuritavate raviskeemis oli lisaks teofüllinile SABA, LAMA või LABA. Teofüllini saanud uuritavate seas oli surmarisk 7% suurem kui kontrollrühmas (HR 1,07; 95% CI 1,02–1,13, p = 0,03).*

Enamik KOK-i ravis metüülksantiinide tõhusust hindavaid uuringuid on tehtud aastaid tagasi, kui KOK-i raviks ei kasutatud rutiinselt pikatoimelisi bronhilõõgasteid või nende kombinatsioone. Metüülksantiinide kasutamisega kaasneb oluline kõrvaltoimete risk, mistõttu peab otsus nende kasutamiseks olema hästi kaalutletud. Seejuures peab arvestama patsiendi muu ravi ja kaasnevate haigustega, eriti südamehaigustega. Teofüllini positiivne toime kopsufunktsiooni paranemisele on tihedalt seotud selle kontsentratsiooniga vereseerumis. Alla 10 mg/l kontsentratsiooniga on toime minimaalne, kontsentratsiooniga üle 25 mg/l esineb rohkesti kõrvaltoimeid, mis kaaluvad kasu üle. Terapeutiliseks vahemikuks peetakse 10–20 mg/l (83). Terapeutilise kontsentratsiooni saavutamiseks vajalik teofüllini annus varieerub kuni kolm korda (83). Teofüllini kliirensi kiirus varieerub maksa metabolismi erinevuste tõttu. Teofüllini metaboliseeritakse maksas tsütokroomi P450 abil, seega võib metabolism olla mõjutatud kaasnevatest haigustest ja ravimitest ning võimalikud on olulised koostoimed. Teofüllini suurenenud kliirens esineb suitsetajatel ja ravimi tõhusus on nende puhul vähenenud peaaegu poole võrra. Maksahaiguste, kopsupõletiku, südamepuudulikkuse ja ägeda viirusinfektsiooni foonil ja vaksineerimisel gripi vastu kliirens väheneb (83, 84), misjuhul tuleb teofüllini annuseid vähendada ja plasma taset hoolikalt jälgida. Kliirensi vähenemist on täheldatud ka mitmete ravimite paralleelse kasutamise korral, nt erütromütsiin, tsiprofloksatsiin, klaritromütsiin, allopurinool, tsimetidiin (kuid mitte ranitidiin) jne.

Töörühm arutas muude kopsufunktsiooni parandavate ravimite, eelkõige bronhilõõgastite kättesaadavust Eestis ja suukaudsete metüülksantiinide manustamisega seotud riske. Tehti otsus, et pikatoimelise ksantiini lisamine väikese ägenemise riskiga patsiendi raviskeemi ei ole õigustatud ravimi kitsa terapeutilise vahemiku, sagedaste kõrvaltoimete ja väiksema bronhodilatatoorse toime tõttu võrreldes inhaleeritavate bronhilõõgastitega.

Töörühm andis soovituseteofüllini kasutamiseks üksnes sagedaste KOK-i ägenemistega patsientide puhul lisaravimina maksimaalsele inhaleeritavale ravile. Teofüllini kasutamisel peab kontrollima ravimi kontsentratsiooni seerumis ja jälgima patsienti võimalike ravimi kõrval- ja koostoimete suhtes.

## Mukolüütikumide kasutamine KOK-i ravis

26	✓	Kaaluge mukolüütikumi lisamist raviskeemi KOK-i haigele, kellel esineb kroonilise bronhiidi sümptomaatika. <i>Nõrk positiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i>
27	✗	Kõigile KOK-i haigetele ei ole vaja mukolüütikume rutiinselt raviskeemi lisada. <i>Nõrk negatiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i>






Mukolüütikume kasutatakse produktiivse köha korral röga veeldamiseks. Eestis on mukolüütikumidest kasutusel karbotsüsteiin, atsetüülsüsteiin, erdosteiin ja ambroksool. Mitu rahvusvahelist ravijuhendit aktsepteerivad mukolüütikumide kasutamist lisaks standardravile sagedaste KOK-i ägenemistega patsientidel. Ravijuhendi GOLD 2020. aasta soovitude järgi võib mukolüütikume KOK-i raviskeemi lisada: see võib vähendada ägenemiste arvu ja parandada sümptomeid (5). NICE'i 2019. aasta ravijuhend soovitab kaaluda mukolüütikumide kasutamist eelkõige kroonilise produktiivse köha ja rohke rögaeritusega patsientide puhul ning jätkata mukolüütikumi raviga, kui esineb sümptomite paranemine. Samas ei ole rutiinne mukolüütikumide kasutamine näidustatud ägenemiste ärahoidmiseks (29). ATS-i ja ERS-i juhised KOK-i ägenemise ennetamise kohta (85) soovivad kaaluda mukolüütikumide lisamist mõõduka või raske püsiobstruktsiooniga KOK-i haigete raviskeemi, kel esinevad hoolimata optimaalsest inhaleeritavast ravist sagedased ägenemised.

*Poole'i jt 2019. aasta metaanalüüsi (86) kaasati 6698 KOK-i või kroonilise bronhiidi diagnoosiga uuritavat. Uuringu eesmärk oli hinnata mukolüütikumide mõju KOK-i ägenemistele. Leiti, et mukolüütikumide rühmas oli rohkem neid patsiente, kel ei olnud jälgimisperioodi jooksul ägenemisi. Tegemist on kliiniliselt olulise tulemusega (OR 1,73; 95% CI 1,56–1,91). Lisaks analüüsiti erinevate mukolüütikumide (N-atsetüülsüsteiin, ambroksool, erdosteiin, karbotsüsteiin) ja nende eri annuste mõju KOK-i ägenemistele, kuid statistiliselt olulist seost ühe või teise mukolüütikumi kasuks ei leitud. Viie RCT (n = 1833) alusel leiti, et mukolüütikumide rühmas vähenes KOK-i tõttu hospitaliseerimiste (OR 0,68; 95% CI 0,52–0,89) ja töövõimetuspäevade arv (keskmiselt 0,43 päeva võrra (95% CI –0,56 kuni –0,30). Samuti paranes elukvaliteet ((hSGRQ) skoori MD 1,37; 95% CI –2,85–0,11) ja kopsufunktsioon (FEV1 MD 0,04 l; 95% CI 0,01–0,07). 13 RCT-ga ja 3527 patsiendiga metaanalüüs näitas, et mukolüütikumid ei vähendanud KOK-i haigete suremust (OR 0,98, 95% CI 0,51–1,87).*



Töörühm võttis arvesse mõõdukat tõendatust, et mukolüütikumid võivad vähendada ägenemiste ja hospitaliseerimiste arvu ning KOK-i ägenemistega seotud töövõimetuspäevade arvu. Tõendatuse langetamise põhjuseks on asjaolu, et mõnesse uuringusse kaasati nii KOK-i haiged kui ka kroonilise bronhiidi diagnoosiga patsiendid. Enne 1990. aastat tehtud uuringud, milles kroonilise bronhiidi diagnoosiga osalejate protsent oli kõige kõrgem, näitasid suuremat mukolüütikumide KOK-i ägenemisi ennetavat mõju kui uuemad uuringud. Töörühma hinnangul ei ole mukolüütikumide lisamine kõigi KOK-i haigete raviskeemi rutiinselt näidustatud. Nende lisamist võib kaaluda eelkõige kroonilise bronhiidi sümptomitega patsientide puhul, kui rohke rögaeritus vaatamata muule optimaalsele ravile püsib.

## Stabiilse KOK-iga patsiendi jälgimine

28		KOK-i haiged, kes kuuluvad GOLD-i rühma ABC ja kelle FEV1 on üle 30% eeldatavast, võivad olla perearsti jälgimisel. <i>Praktiline soovitus</i>
29		KOK-i diagnoosiga patsiendile tehke spiromeetria vähemalt kord aastas. <i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
30		Kaaluge spiromeetria tegemist iga poole aasta tagant sagedaste või raskete ägenemistega KOK-i haigetele ja nendele KOK-i haigetele, kelle FEV1 on alla 50% eeldatavast. <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
31		Ärge tehke spiromeetria KOK-i ägenemise ajal, kuna selle tulemus ei ole usaldusväärne. <i>Praktiline soovitus</i>
32		Teavitage patsienti vajadusest pöörduda pere- või kopsuarsti ambulatoorsele vastuvõtule ühe kuu jooksul pärast KOK-i ägenemise tõttu hospitaliseerimist. <i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>

KOK-i haige vajab regulaarset arstlikku jälgimist, mille eesmärk on patsiendi üldseisundi, sümptomite ja kopsufunktsiooni monitoorimine, kaasnevate haiguste avastamine, ravisoostumuse ja inhalatsioonitehnika kontroll, taastusravi ning sotsiaalse rehabilitatsiooni ja edasisuunamise vajaduse hindamine. Ekspertide arvamusele põhinedes soovivad ravijuhendid (5, 29) teha kõigile KOK-i haigetele spiromeetriat vähemalt kord aastas, KOK-i ägenemise puhul kolm kuud pärast hospitaliseerimist (5). Jälgimisuuringute põhjal on varajane arstivisiit (30 päeva jooksul pärast KOK-i ägenemise tõttu hospitaliseerimist) seotud väiksema korduva hospitaliseerimise riskiga ja võib olla seotud ka väiksema surmariskiga.

*Gavishi jt 2015. aasta retrospektiivses jälgimisuuringus (87) (n = 86 ja 109) hinnati raske KOK-i ägenemise järgse varajase kopsuarsti visiidi mõju korduva hospitaliseerimise riskile võrreldes tavakäsitlusega. Korduva hospitaliseerimise risk (kõikidel põhjustel) kolme kuu jooksul vähenes sekkumisrühmas oluliselt (OR = 0,34, 95% CI 0,12–0,94; HR = 0,55, 95% CI 0,36–0,83). Uuringu autorid leidsid, et võrreldes tavajälgimisega langes korduva hospitaliseerimise risk sekkumisrühmas 45% (95% CI 17–64%). Mitmevariantne analüüs näitas, et suurema tõenäosusega ei läinud arstivisiidile uuritavad, kes elasid vastuvõtukohast kaugel (üle 30 km), kelle epikriisis puudus pärast väljakirjutamist soovitus pöörduda ambulatoorsele vastuvõtule ja kes külastasid viimase aasta jooksul harvemini kopsuarsti. Arsti mittekülastamine ühe kuu jooksul pärast haiglast väljakirjutamist tõstis järgmise kolme kuu jooksul oluliselt korduva hospitaliseerimise riski (OR, 2,91; 95% CI, 1,06–8,01).*

*Fidahusseini jt 2014. aasta jälgimisuuringus (n = 839) (88) hinnati raske KOK-i ägenemise järgse varajase arstivisiidi mõju surma- ja korduvate hospitaliseerimiste riskile. Ühe kuu jooksul pärast väljakirjutamist külastas arsti 68% uuritavatest, 81% neist külastas oma perearsti ja 19% pulmonoloogi. Autorid leidsid, et korduva hospitaliseerimise risk kahe rühma vahel ühe kuu jooksul oluliselt ei erinenud (HR = 1,02, 95% CI 0,80–1,32). Vastuvõtule pöördujate seas oli surmarisk 72% väiksem kui mittepöördujate seas (95% CI 48–85%), HR = 0,28 (0,15–0,52).*

*Sharma jt 2010. aasta retrospektiivses jälgimisuuringus (89) (n = 62746) hinnati raske KOK-i ägenemise järgse varajase arstivisiidi mõju korduvate hospitaliseerimiste riskile üle 66-aastaste KOK-i haigete seas. Ühe kuu jooksul pärast haiglast väljakirjutamist pöördus oma arsti poole 67% uuritavatest. Uuringus leiti, et varajane arstivisiit oli seotud väiksema korduva hospitaliseerimise (HR 0,91, 95% CI 0,87–0,96) ja väiksema EMO külastamise riskiga (HR 0,86, CI 0,83–0,90) 30 päeva jooksul.*

Sharifi jt 2014. aasta retrospektiivses jälgimisuuringus (90) uuriti raske KOK-i ägenemise järgse korduva hospitaliseerimise riski mõjutavaid faktoreid. Uuringusse kaasati 8263 patsienti vanuses 40–64, kes olid viimase aasta jooksul KOK-i tõttu hospitaliseeritud. Korduva hospitaliseerimise risk oli 30% võrra väiksem nende patsientide seas, kes külastasid perearsti või kopsuarsti ühe kuu jooksul pärast haiglast väljakirjutamist (OR = 0,7, 95% CI 0,6–0,9). Mitmevariantne analüüs näitas, et muud korduva hospitaliseerimise riski tõstvad faktorid olid järgmised: kopsuvähk anamneesis, osteoporoos, krooniline neeruhaigus, südamepuudulikkus, diabeet, uneapnoe, hüpertensioon, depressioon, ärevushäire. Korduva hospitaliseerimise risk tõusis proportsionaalselt kaasnevate haiguste sagedusega ( $p < 0,001$ ). Korduvalt hospitaliseeritud patsientide seas oli kõige rohkem neid, kelle kaasnev haigus oli südamepuudulikkus või osteoporoos (21%). Korduva hospitaliseerimise põhjuseks oli enamasti KOK, hingamispuudulikkus ja erinevad respiratoorsed sümptomid (51%). Muud põhjused olid pneumoonia, kardiovaskulaarsed haigused, sepsis jne.

Casanova jt 2014. aasta prospektiivse jälgimisuuringu (91) eesmärk oli hinnata KOK-i süvenemist, kasutades selleks kliinilisi ja spiromeetrilisi näitajaid. Uuringus jälgiti 12 aasta jooksul 1151 KOK-i haige spiromeetrilisi ja kliinilisi näitajaid. Selle põhjal jagati patsiendid „stabiilseteks“ (enam kui 66% mõõtmistest näitasid stabiilset kopsufunktsiooni langust) ja „ebastabiilseteks“. Kopsufunktsiooni languse hindamiseks kasutati kahte eri lävendit: FEV1 muutus üle või alla 40 ml aastas (vastab kopsufunktsiooni langusele terve suitsetaja puhul), FEV1 muutus üle või alla 100 ml (minimaalne kliiniliselt oluline muutus). Vähemalt viis FEV1 mõõtmist tehti 403 patsiendile, nende andmete põhjal tehti järgmine analüüs. Enamikul patsientidest oli jälgitav ebastabiilne kopsufunktsiooni languse muster (214 patsiendil ehk 53%-l), stabiilne kopsufunktsiooni langus üle 40 ml aastas oli jälgitav 21%-l (85) ja alla 40 ml aastas 26%-l uuritavatest. Kõrgema läve puhul (100 ml) esines ebastabiilne kopsufunktsiooni langus 40%-l, stabiilne langus üle 100 ml aastas esines 12%-l uuritavatest. Uuringu autorid ei leidnud kaheaastase jälgimisperioodi jooksul seost stabiilse ja ebastabiilse kopsufunktsiooni languse ning surma vahel. Riski hindamiseks peab olema tehtud vähemalt kolm mõõtmist: esmalt jälgimise alguses ja seejärel igal aastal.

Ferrone'i jt 2019. aasta RCT-sse (92) kaasati Kanada esmatasandi keskuste KOK-i haiged, kelle anamneesis olid sagedased või tõsised KOK-i ägenemised. Sooviti hinnata integreeritud haiguse jälgimise programmi mõju kliiniliselt olulistele tulemusnäitajatele. Integreeritud jälgimise programm sisaldas järgmisi komponente: on-site spiromeetria, juhtumikorraldus, patsiendiõpe, oskuste treening, enesekorraldus (ingl self-management), struktureeritud jälgimine.

*Patsiendid said õpetust ja nende kopsufunktsiooni kontrolliti uuringusse kaasamisel ja seejärel 3, 6 ja 9 kuu möödumisel. Uuringu tulemusena leiti, et sekkumisrühmas paranes oluliselt uuritavate elukvaliteet (CAT skoor langes  $22,6 \geq 14,8$ ,  $p < 0,001$ ), paranesid teadmised haigusest ja kopsufunktsioon (preBDT FEV1 paranes uuringu lõpus 100 ml võrra, ( $p = 0,016$ )). Sekkumisrühmas oli vähem ägenemisi ( $-48,9\%$  ( $p < 0,001$ )) ja EMO külastusi ( $-23,6\%$  ( $p = 0,001$ )).*

*Dransfieldi jt 2016. aasta retrospektiivses jälgimisuuringus (n = 2000) (93) hinnati kopsufunktsiooni languse kiirust KOK-i ägenemise järel. Uuringu tulemusena leiti, et mõõdukad ja rasked KOK-i ägenemised on seotud kiirema kopsufunktsiooni langusega. GOLD 1 patsientidel oli KOK-i ägenemise järel täiendav FEV1 langus 23 ml aastas (95% CI 2–44;  $p = 0,03$ ), raske ägenemise puhul 87 ml aastas (95% CI 23–151;  $p = 0,008$ ). Väiksem toime oli GOLD 2 ja GOLD 3 staadiumi puhul (täiendav FEV1 langus oli mõlemas rühmas 20 ml aastas (95% CI 40-1 ja 36-4)).*

Töörühm võttis arvesse uuringute andmeid ja kaalus soovitus jälgida stabiilse KOK-iga haigeid esmatasandil. Haiguse süvenemise hindamiseks on muuhulgas oluline regulaarne kopsufunktsiooni hindamine spiromeetria abil. Stabiilse KOK-iga patsiendile peaks teostama spiromeetria vähemalt kord aastas. Jälgimine võib toimuda esmatasandil eeldusel, et patsiendil ei ole sagedasi KOK-i ägenemisi, ta ei põe kaasnevaid kroonilisi hingamisteedehaigusi ja tema FEV1 ei ole langenud alla 30% eeldatavast. Patsiendile peab olema tagatud regulaarne jälgimine, sh kvalifikatsioonile vastav spiromeetria uuring vähemalt kord aastas, võimalus pöörduda KOK-i ägenemise sümptomite tekkimisel vastuvõtule ning patsiendi aktiivne nõustamine KOK-i ravi ja jälgimise küsimustes. Pärast KOK-i rasket ägenemist peab haiglas patsienti ravinud arst suunama patsiendi ühe kuu jooksul pärast hospitaliseerimist jälgiva arsti vastuvõtule (pere- või kopsuarsti juurde).

## **KOK-i haigete jälgimisel kasutatavad uuringud**

KOK-i haigetel peab haiguse diagnoosimisel olema fikseeritud FEV1 väärtus liitrites ja suhtearvuna eeldatavast. Patsientide puhul, kelle FEV1 langeb viie aasta vältel 500 ml või enam, on tegemist kiiresti süveneva haigusega. Need patsiendid peab suunama kopsuarsti vastuvõtule.



Rindkere röntgeniülesvõtet peab KOK-i haigetel tegema sümptomite süvenemisel või uute sümptomite ilmnemisel.

KOK-i patsientide soovitatav jälgimissagedus ja hindamine sõltub haiguse raskusastmest (vt tabel 6).

**Tabel 6.** KOK-i haigete jälgimine

	<b>FEV1 ≥ 30% eeldatavast</b>	<b>FEV1 &lt; 30% eeldatavast</b>
<b>Sagedus</b>	Vähemalt kord aastas	Vähemalt kaks korda aastas
<b>Patsiendi hindamine</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) suitsetamise staatus, vajaduse korral suitsetamisest loobumise nõustamine</li> <li>2) sümptomite esinemine (mMRC, CAT):               <ul style="list-style-type: none"> <li>- hingeldus</li> <li>- koormustaluvus</li> <li>- ägenemiste esinemine</li> </ul> </li> <li>3) pulmonaalse taastusravi vajaduse hindamine</li> <li>4) ravimite toime hindamine</li> <li>5) inhalatsioonitehnika kontroll</li> <li>6) kopsuarstile suunamise vajaduse hindamine</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) suitsetamise staatus, vajaduse korral suitsetamisest loobumise nõustamine</li> <li>2) sümptomite esinemine (mMRC, CAT):               <ul style="list-style-type: none"> <li>- hingeldus</li> <li>- koormustaluvus</li> <li>- ägenemiste esinemine</li> </ul> </li> <li>3) <i>Cor pulmonale</i> tunnuste esinemine</li> <li>4) koduse hapnikravi näidustatuse hindamine</li> <li>5) patsiendi toitumuse hindamine, vajaduse korral nõustamine</li> <li>6) võimaliku kaasneva depressiooni hindamine</li> <li>7) ravimite toime hindamine</li> <li>8) inhalatsioonitehnika kontroll</li> <li>9) sotsiaalteenuste vajaduse hindamine</li> <li>10) kopsuarstile suunamise vajaduse hindamine</li> <li>11) pulmonaalse taastusravi vajaduse hindamine</li> </ol>
<b>Uuringud</b>	FEV1 ja FVC BMI mMRC düspnoe skaala	FEV1 ja FVC BMI mMRC düspnoe skaala SaO2

## KOK-i-haigete vaksineerimine

33		Vaksineerige kõiki KOK-i patsiente pneumokokknakkuse vastu. <i>Tugev positiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i>
34		Soovitage vaksineerimist hooajalise gripi vastu kõigile KOK-i patsientidele KOK-i ägenemiste ärahoidmise eesmärgil. <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>

Enamiku KOK-i ägenemistest kutsuvad esile viirusinfektsioonid, kusjuures on gripiviirus rinoviiruse järel sageduselt teisel kohal (5, 94). KOK-i ägenemisi põhjustavad bakterid on sageli pärit ülemistest hingamisteedest, nende seas ka *Streptococcus pneumoniae* ehk pneumokokk ja *Haemophilus influenzae* (95). Uuringutes on leitud, et *Streptococcus pneumoniae* kolonisatsioon hingamisteedes tõstab KOK-i patsientidel haiguse ägenemise riski, seejuures tõuseb risk koheselt pärast esmakordselt pneumokoki väljakülvi rögast (96). Peale selle on *Streptococcus pneumoniae* sagedaim kodutekkese pneumoonia põhjustaja nii üldpopulatsioonis kui ka KOK-i patsientide seas (96). Üleüldiselt kulgeb pneumoonia KOK-i patsientidel raskemalt ja võib muuhulgas esile kutsuda KOK-i ägenemise (5). Ravijuhendid (5, 29) soovivad KOK-i haigeid ägenemiste ennetamiseks vaksineerida nii pneumokoki kui ka hooajalise gripi vastu. Ravijuhend GOLD 2020 (5) soovib pneumokoki vastu vaksineerida (23-valentse polüsahhariidvaktsiini või 13-valentse konjugeeritud vaktsiiniga) kõiki 65-aastaseid ja vanemaid KOK-i haigeid. Juhend soovib polüsahhariidvaktsiini kasutada ka noorematel KOK-i haigetel, kellel kaasnevad kroonilised südame- või kopsuhaigused. *Haemophilus influenzae* vastu vaksineerimise kohta ravijuhendid hea kvaliteediga tõendusmaterjali puuduse soovitusi tõttu ei anna.

*Walters jt uurisid 2017. aastal avaldatud süstemaatilises ülevaates (96) pneumokoki vastu vaksineerimise mõju KOK-i ägenemistele, suremusele (mis tahes põhjusel ja kardiorespiratoorsel põhjusel), hospitaliseerimiste arvule, elukvaliteedile ja EMO (erakorralise meditsiiniosakonna) külastustele (mis tahes põhjusel). Leiti, et vaksineeritute seas oli ühe või enama KOK-i ägenemise tõenäosus oluliselt väiksem kui kontrollrühmas ( $n = 446$ ; OR 0,60; 95% CI 0,39–0,93;  $p = 0,023$ ). NNT ühe ägenemise ärahoidmiseks oli 8 (95% CI 5–58). Vaktsiinirühmas oli oluliselt väiksem ka KOK-i ägenemiste arv ( $n = 373$ ; MD –0,59; 95% CI –0,8 kuni –0,38;  $p < 0,00001$ ), vähemalt ühe EMO külastuse tõenäosus (OR 0,26; 95% CI 0,07–0,91), kodutekkese pneumoonia risk ( $n = 1269$ ; OR 0,61; 95% CI 0,42–0,89;  $p = 0,01$ ) ja pneumokokk-pneumoonia risk (OR 0,13; 95% CI 0,02–0,78;  $p = 0,025$ ). Statistiliselt olulist erinevust ei leitud suremuses, hospitaliseerimiste arvus ega elukvaliteedis.*

*Kopsaftis jt uurisid 2018. aastal avaldatud süstemaatilises ülevaates (97) gripivastase vaksineerimise mõju KOK-i ägenemistele, hospitaliseerimistele ja suremusele. Leiti, et ägenemiste arv ühe uuritava kohta jälgimisperioodi jooksul oli vaktsiinirühmas oluliselt väiksem ( $n = 180$ ; MD  $-0,37$ ; 95% CI  $-0,64$  kuni  $-0,11$ ;  $p = 0,006$ ). Uuriti ka seda, kas gripivastasel vaksineerimisel on teistsugune mõju KOK-i varastele (3–4 nädalat vaksineerimisest) ja hilistele (enam kui 3–4 nädalat vaksineerimisest) ägenemistele. Leiti, et varaste KOK-i ägenemiste hulka gripivastane vaksineerimine ei mõjutanud ( $p = 0,87$ ), küll aga langes oluliselt hiliste ägenemiste hulk ühe uuritava kohta (MD  $-0,39$ ; 95% CI  $-0,61$  kuni  $-0,18$ ;  $p \leq 0,001$ ). Statistiliselt olulist erinevust ei leitud KOK-i ägenemise tõttu hospitaliseerimise kohta ( $n = 125$ ), mis tahes põhjusel suremuse ( $n = 180$ ) ega ägeda respiratoorse haigestumise (KOK-i ägenemine, pneumoonia, gripilaadne haigestumine, ülemiste hingamisteede viirusinfektsioon) tagajärjel suremuse kohta ( $n = 125$ ).*

*Teo jt käsitlesid 2017. aastal avaldatud süstemaatilises ülevaates (95) mitte-tüüpiseeritava H. influenzae vastu vaksineerimise mõju KOK-i patsientidele. Ülevaatesse kaasatud uuringutes ( $n = 557$ ) kasutati suukaudselt manustatavat inaktiveeritud vaktsiini ja hinnati KOK-i ägenemiste sagedust. Uuringus ei leitud statistiliselt olulist erinevust vaktsiini- ja kontrollrühma vahel (RR 0,79; 95% CI 0,57–1,10;  $p = 0,16$ ).*

Töörühm arutas vaksineerimise ja KOK-i ägenemise raviga seotud lisakulu, vaksineerimise mõju KOK-i ägenemiste ja pneumoonia tekke riskile, hospitaliseerimiste arvule ja patsiendi elukvaliteedile. Arutelusse kaasati patsientide esindaja, kelle arvamusel on vaksineerimine ülemiste hingamisteede nakkushaiguste vastu vastuvõetav viis vähendada KOK-i ägenemiste riski, seda eriti juhul, kui raviarst teeb selgeks vaksineerimisega seotud kasu.

KOK-i raviga seotud kulud moodustavad Euroopa Liidus 56% kogu hingamisteede haiguste kuluvatest tervishoiuressurssidest (38,6 miljardit eurot). Ägenemistega seotud kulud on KOK-iga seotud kuludest suurimad (5). Eestis oli KOK 2017. aastal põhiliseks erakorralise meditsiini osakondadesse pöördumise põhjuseks (356 juhtu). Seetõttu erakorralist ravi vajanud patsientide raviarvete kogumaksumus oli 1 446 073 eurot. Ligi pooled patsientidest vajasis hospitaliseerimisel kiirabiteenust ja kiirabiga hospitaliseeritud patsientide ravile kulus 1 106 912 eurot.


Töörühma arvamusel kaalub vaksineerimisega seotud kasu üle vaksineerimise maksumusega seotud mõju tervishoiukuludele, sest KOK-i ägenemise ja pneumoonia raviga kaasneb oluline ressursside kulu ning antibakteriaalse ravi rakendamise suureneb antibiootikumresistentsuse oht. Vaksineerimisega võivad kaasneda kerged kõrvaltoimed (punetus, väsimus), kuid need ei põhjusta KOK-i

ägenemisega võrreldavat elukvaliteedi langust. Ya Tseimakhi jt 2006. aasta uuringus (56) esines lokaalseid kõrvaltoimeid (erüteem) 22%-l pneumokokivastast polüsahhariidvaktsiini saanud patsientidest. Dransfieldi jt 2009. aasta uuringus (99) leiti, et polüsahhariidvaktsiini kasutamisel esines võrreldes konjugeeritud vaktsiiniga oluliselt rohkem väsimust (OR 2,40; 95% CI 1,15–5,00) ja erüteemi  $\leq 15$  cm alal (OR 3,52; 95% CI 1,51–8,21). Gripivaktsiini kõige sagedasemaks kõrvaltoimeks on lokaalne reaktsioon (valu süstekohal, erüteem), mis esines süstemaatilise ülevaate andmetel 27%-l gripivaktsiini saanud patsientidest. Süsteemsete kõrvaltoimete (palavik, müalgia, peavalu jt) esinemissagedus vaktsiini- ja kontrollrühma vahel oluliselt ei erinenud (97).

Töörühm tegi tugeva positiivse soovitusse vaktsineerida kõiki KOK-i haigeid pneumokoki vastu, toetudes mõõduka kvaliteediga tõendusmaterjalile, mis põhineb nelja RCT-ga ja 446 KOK-i haigega metaanalüüsil. Ka hooajalise gripi vastu vaktsineerimine on soovitatav, kuid hea kvaliteediga tõendusmaterjali puudumise tõttu on tegemist nõrga soovitusega. Varasemalt on ühe vaktsineerimisest loobumise põhjusena välja toodud patsientide hirm, et pärast vaktsineerimist võib KOK ägeneda. Uuringus ei leitud, et gripivaktsiini manustamine suurendaks varajaste KOK-i ägenemiste riski (97).

Süstemaatilise ülevaate ja metaanalüüsi alusel (95) ei mõjutanud mittetüüpiseeritava *H. influenzae* vastu vaktsineerimine KOK-i ägenemiste sagedust. Süstemaatilise otsinguga ei leitud tõendusmaterjali *H. influenzae* B-serotüübi vastu vaktsineerimise mõju kohta KOK-i ägenemise riskile, seetõttu loobus töörühm selle kohta soovitusse andmisest.

## KOK-i haigete taastusravi

35		Suunake kõiki sümptomaatilisi KOK-i diagnoosiga patsiente spetsialiseeritud pulmonaalsele taastusravile. <i>Tugev positiivne soovitus, madal kuni mõõdukas tõendatuse aste</i>
----	---	---

Ravijuhendi GOLD (5) hinnangul on pulmonaalne taastusravi tõhusaim ravi-strateegia parandamaks KOK-i patsientide elukvaliteeti ja füüsilist suutlikkust, samuti peetakse seda üheks kõige kulutõhusamaks KOK-i ravistrateegiaks. Enamikus riikides on pulmonaalne taastusravi soovitatav KOK-i haigetele, kelle mMRC düspnoe skaala skoor on kaks või enam (100). Pulmonaalne taastusravi ei sobi patsientidele, kes ei suuda liikuda kardiovaskulaarsete või tugi-liikumiselundkonna muutustest tulenevate liikumishäirete tõttu, kellel on ebastabiilne stenokardia või kes on hiljuti põdenud müokardiinfarkti (29), kes ei kopereeru



psühhiaatrilise või käitumusliku häire tõttu või kellel puudub ravisoostumus ja motivatsioon (101). Haigusega kaasnevate füüsilise võimekuse piirangute tõttu võib osale KOK-i patsientidest regulaarses taastusraviprogrammis osalemine problemaatiliseks osutuda. Seetõttu soovitab NICE'i ravijuhend (29) tagada ravisoostumise parandamiseks hoonetele hea juurdepääs (kaldteed jne) ning arvestada taastusravisesioonide ajakava planeerimisel eelkõige patsientide võimalustega.

*McCarthy jt 2015. aastal avaldatud Cochrane'i süsteemaatiline ülevaade ja metaanalüüs hõlmas 19 RCT-d (n = 1146). Leiti, et pulmonaalsel taastusravil oli hinnatuna SGRQ-ga nii statistiliselt kui ka kliiniliselt oluline positiivne mõju KOK-i haigete elukvaliteedile (MD -6,89, 95% CI -9,26 kuni 4,52). Teine, 38 RCT-ga metaanalüüs (n = 1879) näitas kuueminutise kõnnitestiga hinnatuna pulmonaalse taastusravi olulist positiivset mõju füüsilisele võimekusele (MD 43,93 m, 95% CI 32,64–55,21) (102).*

*Yangi jt 2019. aasta 17 RCT-ga süsteemaatiline ülevaade (n = 1649) näitas, et pulmonaalsel taastusravil on hinnatuna küsimustikuga chronic respiratory questionnaire nii statistiliselt kui ka kliiniliselt oluline positiivne mõju KOK-i haigete elukvaliteedile kolmes aspektis:*

- 1) düspnoe (MD 0,7, 95% CI 0,46–0,94,  $p < 0,001$ ),*
- 2) väsimus (MD 0,6, 95% CI 0,36–0,84,  $p < 0,001$ ),*
- 3) haigusega toimetulek (MD 0,59, 95% CI 0,32–0,85,  $p < 0,001$ ).*

*Sama küsimustiku neljanda aspekti ehk emotsionaalse staatuse kohta leiti vaid statistiliselt oluline erinevus (103).*



*Rugbjergi jt 2015. aasta süsteemaatilises ülevaates, mis uuris pulmonaalse taastusravi mõju vähese sümptomaatikaga (mMRC  $\leq 1$ ) KOK-i haigetele, leiti SGRQ alusel kliiniliselt ja statistiliselt oluline positiivne mõju elukvaliteedile ajavahemikus 7–16 nädalat pärast taastusravi (neli RCT-d 489 uuritavaga; MD 4,2, 95% CI -4,51 kuni -3,89). Nelja RCT-ga metaanalüüsi andmetel (n = 313) paranes taastusravi saanud patsientidel statistiliselt oluliselt ka füüsiline võimekus (kuueminutise kõnnitesti tulemustes 25,7 meetrit; 95% CI 15,76–35,65), kuid kliiniliselt oluliseks seda muutust ei peetud (100).*

*Paneroni jt 2017. aasta süstemaatilises ülevaates (104), mis hindas pulmonaalse taastusravi mõju väga rasket KOK-i (defineeritud kui FEV1 < 35% eeldatavast) põdevate patsientide elukvaliteedile ning füüsilisele koormustaluvusele, leiti nii statistiliselt kui ka kliiniliselt oluline positiivne muutus. Viie RCT-ga ja 182 patsiendiga metaanalüüs näitas, et taastusravi rakendamise korral paranes elukvaliteet SGRQ alusel (MD -8,0; 95% CI -15,27 kuni -0,81) taastusravirühmas oluliselt rohkem kui kontrollrühmas. Kaheksa RCT-ga (n = 296) metaanalüüsi alusel paranes füüsiline suutlikkus hinnatuna kuueeminutise kõnnitestiga taastusravi saanud patsientide seas oluliselt rohkem kui kontrollrühmas (MD 67,1 m; 95% CI 37,90–98,93).*

Suuremahulised hea kvaliteediga süstemaatilised ülevaated kinnitavad taastusravi olulisust ja tõhusust KOK-i haige käsitluses. Kuna KOK-i puhul on tegemist kroonilise haigusega, mis on seotud töövõimelisuse ja tegevusvõime vähenemisega, siis on prioriteediks patsientide füüsilise võimekuse parandamine ja töövõimelisuse säilitamine kõikide võimalike meetodite abil.

Töörühm arutas käesolevat kiinilist praktikat ja taastusravi kättesaadavust KOK-i haigetele Eestis. Jõuti seisukohale, et praegu ei ole taastusravi KOK-i haigetele vajalikus mahus kättesaadav. Suur osa taastusravi vajavaid KOK-i haigeid ei jõua taastusarsti vastuvõtule või nende taastusravi ei ole järjepidev. Põhjusena on välja toodud nii puudulikke koostööd erialaspetsialistide vahel kui ka kindlate taastusravile suunamise kriteeriumite ja üheselt mõistetava algoritmi puudumist. Probleem on ka ebaühtlane regionaalne taastusravi kättesaadavus. Lähtuvalt haigusega kaasnevatest füüsilise võimekuse piirangutest võib osale patsientidest regulaarne programmis osalemine problemaatiliseks osutada (transport ravi-asutusse, liikumine ravi-asutuses jne). Töörühma liikmed leidsid, et tulevikus peaks planeeritud KOK-i taastusravi ravijuhendi loomise ja rakendumise tagajärjel paranema erialadevaheline koostöö KOK-i haige suunamisel taastusravile ja eri taastusraviteenuste pakkumisel (sh füsioteraapia, tegevusteraapia, psühholoogiline nõustamine, toitumisalane nõustamine). KOK-i haigete käsitlus muutuks seeläbi tõhusamaks ja see aitaks omakorda ära hoida ägenemiste raviga seotud haiglakulusid (sh ravimite kulusid). Töörühm otsustas konsensuslikult, et taastusravi on sümptomaatilisele KOK-i patsiendile näidustatud. Taastusravi maht peaks olema vajaduspõhine ja sõltuma KOK-i haige seisundist.

## Suitsetamisest loobumise olulisus

36		Nõustage kõiki KOK-i haigeid loobuma suitsetamisest sõltumata haiguse raskusastmest ja suitsetamise intensiivsusest. <i>Tugev positiivne soovitus, kõrge tõendatuse aste</i>
37		KOK-i medikamentoosse ravi tõhustamise vajaduse ilmnemisel või puuduliku ravivastuse korral küsitlege patsienti uuesti suitsetamise kohta. <i>Tugev positiivne soovitus, kõrge tõendatuse aste</i>

Suitsetamine on üks suurimaid KOK-i tekke ja progresseerumise riskifaktoreid ja kõigis ravijuhendites (5, 29, 49, 105, 106) on suitsetamisest loobumine KOK-i käsitluses kesksel kohal. NICE'i 2019. aasta ravijuhendis rõhutatakse, et enne ravistrateegia muutmist või medikamentoosse ravi tõhustamist tuleb nõustada patsienti suitsetamisest loobuma ning vajaduse korral suunata vastava teenuse või ravi saamiseks.

Mõõduka ja hea kvaliteediga RCT-de alusel on kopsufunktsiooni langus suitsetamist jätkavate patsientide seas kiirem kui suitsetamisest loobujatel. Mida noorem eas patsient suitsetamisest loobub, seda rohkem paraneb tema kopsufunktsioon esimese aasta jooksul. Mida vanem on suitsetamist jätkav patsient ja mida intensiivsemalt ta suitsetab, seda kiiremini langeb tema kopsufunktsioon.

*Scanlon jt analüüsisid 2000. aastal avaldatud artiklis (107) suitsetamisest loobumise mõju kerge-mõõduka püsiobstruktsiooniga KOK-i patsientide kopsufunktsioonile, kasutades selleks RCT „The Lung Health Study“ käigus kogutud andmeid. Uuringus leiti, et kopsufunktsiooni langus oli suitsetamist jätkavate patsientide seas kiirem kui suitsetamisest loobunutel. Loobunute seas (n = 559) paranes esimese uuringuaasta jooksul FEV1 4 ml (1,98% eeldatavast) võrra, aktiivsetel suitsetajatel (n = 2268) langes FEV1 aga 49 ml (0,74% eeldatavast) võrra. 1.–5. uuringuaasta jooksul langes nii suitsetamisest loobunute kui suitsetamist jätkanud patsientide FEV1 väärtus, kuid languse kiirus oli suitsetamisest loobunute seas 31 ml +/- 48 ml aastas, suitsetamist jätkanud patsientide seas 62 ml +/- 55 ml aastas (p < 0,001). Tulemusi analüüsiti ka vastavalt FEV1 baasväärtusele, patsiendi vanusele ja suitsetamise intensiivsusele. Leiti, et suitsetamise jätkamise korral oli FEV1 langus kiireim madalaima FEV1 baasväärtustega patsientide seas (võrreldes kõrgeima FEV1 baasväärtusega patsientidega; p = 0,024) ning vanimate patsientide seas (võrreldes noorimatega; p = 0,002). Suitsetamisest loobumise korral oli FEV1 paranemine esimese uuringuaasta jooksul suurim noorimate patsientide seas (võrreldes vanimatega; p < 0,02) ja varem intensiivsemalt suitsetanud patsientide seas (võrreldes vähemal määral suitsetanud patsientidega; p = 0,001).*

*Anthonisen jt avaldasid 2002. aastal „The Lung Health Study“ jätku-uuringu tulemused (108), kus analüüsiti esialgse uuringu patsientide seas suitsetamisest loobumise mõju kopsufunktsioonile pärast 11-aastast jälgimisperioodi. Leiti, et kopsufunktsiooni langus jätkas sama trajektoori, mis saavutati esialgse uuringu lõpus. Suitsetamisest loobunutel langes FEV1 kuni 27 ml aastas (0,22% võrra eeldatavast), vahelduvatel suitsetajatel 48 ml aastas (0,91% eeldatavast), suitsetamist jätkajatel (n = 1054) 60 ml aastas (1,3% eeldatavast).*

*Anthonisen jt on 2005. aastal avaldatud artiklis (109) analüüsinud suitsetamisest loobumise mõju suremusele esialgse „Lung Health Study“ patsientide seas pärast 14,5-aastast jälgimisperioodi. Leiti, et tavaravirühmas oli sekkumisrühmaga võrreldes oluliselt rohkem nii surmasid mis tahes põhjusel (HR 1,18; 95% CI 1,02–1,37; p = 0,031) kui ka respiratoorsetel põhjustel (v.a kopsuvähk; p = 0,01). Kui suremust analüüsiti suitsetamisharjumuste järgi, leiti, et 1000 inimaasta kohta oli suremus suitsetamisest loobunute seas 6,04, vahelduvate suitsetajate seas 7,77 ning aktiivsete suitsetajate seas 11,09. Rühmade erinevus oli statistiliselt oluline (p < 0,001). Alarühma analüüside alusel leiti, et võrreldes sekkumisrühmaga oli tavaravirühmas suremus suurem nooremate (35–44 a; HR 1,88, 95% CI 1,28–2,77; p = 0,001), keskmise kopsufunktsiooniga (FEV1 75%–83%; HR 1,39, 95% CI 1,08–1,81; p = 0,01) ja rohkelt suitsetavate patsientide seas (≥ 40 sigaretti päevas; HR 1,3, 95% CI 1,03–1,65; p = 0,03).*

*Josephsi jt 2017. aastal avaldatud retrospektiivses kohortuuringus (110) analüüsiti suitsetamisest loobumise mõju respiratoorsetel põhjustel EMO külastustele ja erakorralistele respiratoorsetel põhjustel hospitaliseerimistele Suurbritannia esmatasandi KOK-i patsientide seas. Uuringus leiti, et endistel suitsetajatel (n = 8941) oli võrreldes aktiivsete suitsetajatega (n = 5787) väiksem nii respiratoorsetel põhjustel erakorraliste hospitaliseerimiste risk (HR 0,82, 95% CI 0,74–0,89; p < 0,001) kui ka EMO külastuste risk (HR 0,78, 95% CI 0,70–0,88; p < 0,001). Riski vähenemine oli vastavalt 11,8% ja 14,6%.*

*Au jt 2009. aastal avaldatud kohortuuringus (111) analüüsiti suitsetamisest loobumise mõju KOK-i ägenemistele varasema KOK-i diagnoosiga patsientide seas. KOK-i diagnoosiga patsiente oli 7109, neist 2817 olid aktiivsed suitsetajad ja 4292 endised suitsetajad. Leiti, et endistel suitsetajatel oli KOK-i ägenemiste tekkeks oluliselt väiksem risk (HR 0,84, 95% CI 0,75–0,95). Risk on seda väiksem, mida kauem on patsient suitsetamiseta olnud (annuse-vastuse gradient, p < 0,001).*

*Papadopoulos jt uurisid 2011. aastal (112) kliinilise KOK-i küsimustiku (clinical COPD questionnaire) skoori alusel suitsetamisest loobumise mõju elukvaliteedile. 26 uuringus osalenud patsiendil paluti küsimustik täita enne ja kaks kuud pärast suitsetamisest loobumist. Leiti, et pärast suitsetamisest loobumist oli oluliselt paranenud nii küsimustiku üldskoor ( $< 0,001$ ) kui ka järgnevate individuaalsete punktide skoorid: düspnoe füüsilise koormuse ajal ( $p = 0,008$ ), köha ( $p = 0,002$ ), rögaeritus ( $p = 0,008$ ), igapäevased kodused tegevused ( $p = 0,034$ ), mure viirus-haigusesse haigestumise ( $p = 0,005$ ) ja hingamisprobleemide pärast ( $p = 0,011$ ).*

Elukvaliteeti oli hinnatud ka Lenferinki jt 2017. aastal avaldatud süstemaatilises ülevaates (113), kus analüüsiti SGRQ abil suitsetamisest loobumise programmi rakendamise mõju. Leiti, et programmi rakendamisel paranes SGRQ üldskoor enam (MD  $-4,98$ , 95% CI  $-7,17$  kuni  $-2,78$ ) kui mitterakendamise puhul (MD  $-1,33$ , 95% CI  $-2,94$ – $0,27$ ;  $p = 0,01$ ).

Uuringute tulemustest saadi veelgi kinnitust varasemale teadmisele, et suitsetamisest loobumine aeglustab KOK-i korral püsiobstruktsiooni progressiooni, vähendab suremust, KOK-i ägenemisi, hospitaliseerimisi ja EMO visiitide sagedust ning parandab elukvaliteeti. Seepärast on antud tugev soovitus nõustada KOK-i patsienti suitsetamisest loobuma. Suitsetavale KOK-i haigele peaks pakkuma ravi ja nõustamist, mis aitab tal suitsetamisest loobuda, või suunata ta vastavale ravile.

## Telemonitooringu kasutamise võimalus raske KOK-iga patsiendi jälgimisel

38	✓	Kaaluge telemonitooringu kasutamist rasket KOK-i põdeva patsiendi seisundi jälgimiseks ja distantsilt abistamiseks, kui see on majanduslikult ja tehniliselt võimalik.  <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
39	✓	Kaaluge rasket KOK-i põdeva patsiendi puhul telemonitooringu kasutamist ägenemisele viitavate tunnuste jälgimiseks (füüsilise aktiivsuse langus, SpO2 langus, südame löögisageduse tõus, hooravi vajaduse suurenemine).  <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>

Telemeditsiin, sealhulgas telemonitooring, on olnud pikka aega potentsiaalne meetod patsientide tervises seisundi jälgimiseks ja patsientide abistamiseks. Nimetatud teemal on aasta-aastalt avaldatud üha rohkem teadusuuringuid ja süstemaatilisi ülevaateid, mis haaravad ka KOK-i põdevaid patsiente. Siiski ei ole tõendatus kindlate järelduste ja soovitude kujundamiseks endiselt piisavalt kõrge. Ravijuhendid (5, 29) ei soovita telemonitooringut KOK-i haigete jälgimiseks stabiilses faasis rutiinselt kasutada, kuna meetod ei ole kulutõhus. Seda kinnitavad ka mitmed Ühendkuningriigis tehtud kulutõhususe analüüsid (114, 115). Telemonitooring on üsna lai mõiste. Seetõttu on uuritud sekkumised olnud väga heterogeensed, uuringute kvaliteet mõõdukas või rahuldav, valimid sageli väikesed ja tulemused vastuolulised. Arvestades telemonitooringu potentsiaalset võimet hõlbustada kroonilise haiguse jälgimist ja tõhustada patsiendi ja arsti koostööd, otsustas tööühm teha tõendusmaterjali süstemaatilise otsingu ja soovitude telemonitooringu rakendamise kohta rasket KOK-i põdevatel patsientidel.

*Vitacca jt 2016. aastal avaldatud RCT-sse (116) kaasati 76 hüperkapnilist KOK-i patsienti, kes olid pikaajalisel kodusel hapnikravigil. Leiti, et üheaastase jälgimisperioodi vältel oli võrreldes tavajälgimisega KOK-i ägenemisi 60% vähem patsientidel, kelle jälgimiseks kasutati telemonitooringut, mis sisaldas ööpäeva ringset telefoniühenduse võimalust meditsiinipersonaliga, pulssoksümeetriat ja mitteinvasiivset ventilaatorravi.*

*McLeani jt 2011. aasta süstemaatilise ülevaate (117) andmetel esines telemonitooringu teel ühe aasta jooksul jälgitud KOK-i patsientide seas ( $n = 449$ ) erakorralist meditsiiniabi vajavaid ägenemisi 39,1%-l patsientidest, tavajälgimisel olnud patsientidest aga 65,1%-l (OR 0,27, 95% CI 0,11–0,66). Tegemist on kaudse tõendusega, sest kolmest metaanalüüsi haaratud uuringust vaid üks (Vitacca jt 2009) (116) hindas telemonitooringu tõhusust rasket KOK-i põdevatel patsientide seas. Nimetatud uuringusse kaasatud patsientidest ( $n = 240$ ) vähem kui pooltel oli KOK-i diagnoos ( $n = 101$ ), ülejäänud patsiendid põdesid muud kroonilist hingamispuudulikkust põhjustavat haigust.*

*Koffi jt 2009. aasta RCT (118), kuhu oli kaasatud 38 raske KOK-iga patsienti (GOLD 3 ja 4, osalejate keskmine FEV1 = 31–33% eeldatavast) võrreldi telemonitooringut sisaldava komplekssekkumise mõju elukvaliteedile. Leiti, et SGRQ tulemus paranes sekkumisrühmas keskmiselt 10,3 ühiku võrra võrreldes kontrollrühma 0,6 ühikuga ( $p = 0,018$ ).*

Jodar-Sanchez'i jt 2013. aasta RCT (119) hindas telemonitooringu mõju raske KOK-iga kodusel hapnikravil olevate patsientide elukvaliteedile. Pärast neli kuud kestnud jälgimisperioodi hindasid telemonitooringurühma patsiendid oma elukvaliteeti pisut paremaks kui kontrollrühm, kuid tulemus ei olnud kliiniliselt oluline (MD -9,1; 95% CI -25,5 kuni 7,3;  $p = 0,31$ ).

Tupperi jt 2018. aasta RCT-s (120) ( $n = 281$ ) hinnati telemonitooringu mõju raske KOK-iga patsientide elukvaliteedile, kel oli suur ägenemise risk. Uuringu tulemusena leiti, et pärast kuut kuud sekkumist oli telemonitooringurühmas mittehaiguspetsiifilise ehk üldist elukvaliteeti hindava küsimustiku (15 D) keskmine skoor paranenud 0,016 võrra (95% CI 0,002–0,031;  $p = 0,03$ ), tavajälgimisrühmas halvenenud 0,003 võrra (95% CI -0,018 kuni 0,012;  $p = 0,68$ ). Rühmade erinevus oli keskmiselt 0,0222 (95% CI 0,0049–0,0622;  $p = 0,02$ ). Sorino jt 2018. aasta RCT (121) ( $n = 229$ ) kohaselt ei vähendanud telemonitooringu rakendamine üheaastase jälgimisperioodi jooksul rasket KOK-i (FEV1 < 50% eeldatavast) põdevate patsientide jälgimiseks stabiilses faasis raskete ägenemiste või erakorralise osakonna visiitide arvu (raskeid ägenemisi esines 60%-l patsientidest telemonitooringurühmas ja 53,5%-l kontrollrühmas,  $p = 0,321$ ). Uuringus osalejad hindasid sekkumist vägagi vastuvõetavaks: rahulolu aparatuuri kasutamise lihtsuse, mugavuse, tervishoiuteenuse osutaja poolse abi ja muuga oli praktiliselt 100%. Samuti soovitaks 100% vastanutest sekkumist oma lähedasele, kui ta seda vajaks.

Stoddarti jt ning McDowell'i jt 2015. aastal avaldatud Ühendkuningriigis tehtud kulutõhususe uuringutes (114, 115) selgus, et telemonitooring ei ole kulutõhus sekkumine. Ka Bentley jt 2014. aasta uuringus (122) leiti, et sekkumine ei ole kulutõhus (£68,811/QALY).

NICE'i 2019. aasta ravijuhendis (29) ei soovitata rutiinselt kõigile stabiilses faasis KOK-i haigetele telemonitooringut rakendada. Soovitus põhineb mitme metaanalüüsi andmetel, mis hindasid telemonitooringu mõju KOK-i diagnoosiga patsientide elukvaliteedile, ägenemiste arvule, hospitaliseerimiste arvule jne. NICE'i koostatud 11 RCT-ga 1225 uuritavaga metaanalüüs näitas, et telemonitooring ei vähendanud oluliselt KOK-i ägenemise tõttu hospitaliseerimiste arvu (MD -0,15; 95% CI -0,44 kuni 0,15). Teine kuue RCT-ga metaanalüüs ( $n = 566$ ) näitas, et telemonitooringu rakendamine ei parandanud KOK-i diagnoosiga patsientide üldist ega hingamisega seotud elukvaliteeti. NICE'i tehtud metaanalüüside sihtrühmas ei olnud rasket KOK-i põdevaid patsiente, seega ei ole tulemused vastava soovitusel koostamiseks otseselt ülevõetavad.

Enamik uuringuid ei hinda telemonitooringu mõju üksinda olulistele tulemusnäitajatele, tavaliselt on sekkumisrühma patsiendid saanud ka eneseabivõtete väljaõpet ja spetsiaalset koolitust haiguse iseloomu ja haigusega toimetuleku kohta. Töörühm arvestas rasket KOK-i põdevate patsientide osalusega tehtud uuringute andmeid ja telemonitooringu võimaliku elukvaliteeti parandava ja ägenemiste riski vähendava mõjuga. Tegemist on sekkumisega, mis nõuab patsiendilt üsna head ettevalmistust ja koostöövalmidust ning mõõdukat oskust aparatuuri käsitseda. Seetõttu võib eeldada, et patsiendipoolsed tegurid võivad mõjutada sekkumise tõhusust ja kättesaadavust. Viimast võib mõjutada ka patsiendi sotsiaalmajanduslik seisund sõltuvalt aparatuuri kättesaadavusest ja omafinantseeringu määrast. Uuringutes on leitud, et KOK-i patsiendid saavad telemonitooringu kasutamisega hakkama ja on sellega rahul (120).

Töörühm leidis, et KOK-i ravi järjepidevuse toetamiseks ja eri tasandite tervishoiutöötajate koostöö soodustamiseks on vaja terviklikku raviplaani koos tööriistadega, mis lihtsustavad selle tegemist, järgimise monitoorimist ning toetavad patsiendi iseseisvat toimetulekut haigusega. See tagab arusaadava ja ladusalt toimiva teekonna nii patsiendile kui ka tervishoiutöötajatele.



## KOK-i ägenemine

### KOK-i ägenemise definitsioon

KOK-i ägenemine on järsku tekkinud episood haiguse kulus, mida iseloomustab patsiendi respiratoorsete sümptomite igapäevasest varieerumisest suurem süvenemine ja mis vajab võrreldes tavapärase raviskeemiga ravimuudatust.

**KOK-i ägenemise diagnoosimiseks peab patsiendil esinema vähemalt üks allpool nimetatud sümptomitest:**


- tekkinud või süvenenud hingeldus;
- tekkinud või suurenenud rögaeritus ja/või selle muutumine purulentseks;
- tekkinud või süvenenud köha ja vilistav hingamine.

Välistatud peavad olema muud sarnaste sümptomitega kulgevad haigused (vt tabel 2: KOK-i ägenemise diferentsiaaldiagnostika).

**KOK-i ägenemise raskusastme määrab lisaravimite manustamise vajadus KOK-i ägenemise sümptomite leevendamiseks (5):**

- kerge (sümptomite leevendamiseks lisatakse baasravile lühitoimeline bronhodilataator);
- mõõduka raskusega (lisaks lühitoimelisele bronhodilataatorile vajab patsient ravi antibiootikumiga ja/või suukaudse süsteemse glükokortikosteroidiga (GKS));
- raske (patsient vajab hospitaliseerimist või erakorralise meditsiini osakonna (EMO) visiiti). Raske KOK-i ägenemise korral võib tekkida äge hingamispuudulikkus.

### KOK-i ägenemise diferentsiaaldiagnostika

40		KOK-i ägenemise puhul kaaluge rindkere röntgeniülesvõtte tegemist pneumoonia välistamiseks. <i>Praktiline soovitus</i>
----	---	---

KOK-i ägenemise põhjused võivad olla ülemiste hingamisteede viirus- või bakteriaalsed infektsioonid, saasted õhus, tavapärasest suurem füüsiline koormus, psüühilised üleelamised jne. Suitsetamine on oluline KOK-i ägenemise riskifaktor, suitsetavatel KOK-i haigetel on suurem risk KOK-i ägenemise tõttu hospitaliseerimiseks (111). KOK-i ägenemise sümptomid on mittespetsiifilised ja seetõttu on oluline välistada teised analoogseid sümptomeid põhjustavad haigused. KOK-i haigetel on võrreldes tavapopulatsiooniga vähemalt neli korda suurem risk haigestuda pneumooniasse (123). Seepärast tuleb erilist tähelepanu pöörata võimalikele pneumooniale viitavatele sümptomitele.



KOK-i ägenemise korral tuleb diferentsiaaldiagnostiliselt välistada alljärgnevad haigused (5, 57).

**Tabel 7.** KOK-i ägenemise diferentsiaaldiagnostika

Haigus	Vajalikud uuringud
Pneumoonia	rindkere röntgeniülesvõte, CRP ja/või prokaltsitoniini määramine
Kopsuarteri trombemboolia	D-dimeeride määramine, alajäsemete Doppleri ultraheliuuring, kompuuterangiograafia
Pneumotooraks	rindkere röntgeniülesvõte
Vedelik pleuraõõnes	rindkere röntgeniülesvõte või ultraheliuuring
Südamepuudulikkus (kopsuturse)	EKG ja EHHOK, kardiomarkerite määramine, rindkere röntgeniülesvõte
Paroksüsmaalsed arütmiaid (kodade virvendus ja laperdus)	EKG

## KOK-i ägenemise ambulatoorne ravi



Üle 80% KOK-i ägenemistest on ambulatoorselt ravitavad, kui lisada raviskeemi bronhilõõgastid, süsteemne GKS ja/või antibiootikumid (5).

41		Alustage KOK-i ägenemise ravi lühitoimelise inhaleeritava $\beta_2$ -agonistiga (SABA), vajaduse korral lisage lühitoimeline antikolinergiline aine (SAMA) või kasutage kombinatsioonravimit (SAMA/SABA).  <i>Praktiline soovitus</i>
42		Küsitlege KOK-i ägenemisega patsienti baasraviks määratud inhaleeritavate bronhilõõgastite kasutamise kohta ja kontrollige inhalatsioonitehnikat.  <i>Praktiline soovitus</i>

KOK-i ägenemise ravi algab inhaleeritavate lühitoimeliste bronhilõõgastite manustamisega. Lühitoimelised bronhilõõgastid on kiire toime algusega, nad leevendavad tõhusalt õhupuudust ja vähendavad hingamisteede obstruktsiooni. Klassikaliselt soovitatakse kõikides ravijuhendites alustada KOK-i ägenemise ravi lühitoimelise  $\beta_2$ -agonistiga selle kiire toime alguse tõttu (toime algab 5 min jooksul). SAMA (ipratroopiumbromiidi) bronhelõõgastav toime avaldub pisut aeglasemalt, keskmiselt 15 minuti jooksul.

McCrary jt 2002. aasta nelja RCT-ga metaanalüüs (n = 129) näitas, et nii salbutamool kui ka ipratroopiumbromiid on obstruktsiooni leevendamisel võrdselt tõhusad 90 minuti jooksul pärast manustamist (MD 0,95%, 95% CI -0,19–0,19) (125). van Geffeni jt 2016. aasta kaheksa RCT-ga metaanalüüs (n = 250) näitas, et lühitoimelised bronhilõõgastid MDI kaudu manustatuna olid ägenemise ajal obstruktsiooni leevendamisel sama tõhusad kui nebulisaatori kaudu manustatud bronhilõõgastid (126).

Ravijuhendid (5, 29) ei sea kahtluse alla lühitoimeliste bronhilõõgastite tõhusust ja nende manustamise vajalikkust KOK-i ägenemise korral. Seetõttu otsustas tööruhmn selle kohta kliinilist küsimust mitte teha. Siinse ravijuhendi raames ei käsitleta raske (hospitaliseerimist vajava) KOK-i ägenemise ravi, seetõttu ei anta soovitusi intensiivravis ja haiglas rakendatavate ravimeetodite kohta. Kuna KOK-i ägenemise põhjused võivad olla ka baasraviks määratud pikatoimeliste bronhilõõgastite mittekasutamine või vale inhalatsioonitehnika, siis peaks KOK-i ägenemise korral kontrollima ravisoostumust, inhalatsioonitehnikat ja seda, kas patsient kasutab baasraviks määratud ravimeid vastavalt raviskeemile.

43		<p>Manustage antibiootikume KOK-i ägenemisega patsientidele, kellel esinevad järgmised kolm sümptomit: süvenev hingeldus, intensiivistunud rögaeritus ja röga mädaseks muutumine või 2 sümptomit nendest, millest üks on röga mädaseks muutumine.</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
44		<p>Antibiootikumravi vajaduse ilmnemisel valige kas 2. põlvkonna tsefalosporiin (tsefuroksiimaksetiil), TMP/SMX või makroliid. Soovitatav ravikuuri pikkus on 5–7 päeva.</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>

Palju vaieldakse antibiootikumide kasutamise üle KOK-i ägenemise korral. Uuringud näitavad, et mõõduka ja raske KOK-i ägenemise korral vähendab antibiootikumravi oluliselt ravi ebaõnnestumise tõenäosust (127). Siiski peab üha kasvava antibiootikumresistentsuse taustal hoolikalt kaaluma antibakteriaalse ravi näidustust ja ravikuuri pikkust igal konkreetsel juhul. Ravijuhised (5, 29) soovivad antibiootikumravi rakendada ambulatoorselt ravitavatel KOK-i ägenemisega patsientidel, kel esineb purulentne rögaeritus ja kaasneb vähemalt üks lisasümptom (röga erituse suurenemine, röga konsistentsi muutumine sitkemaks või süvenev düspnoe). Jälgimisuuringud on näidanud, et röga purulentseks muutumine on seotud bakteriaalse infektsiooni esinemisega. Purulentseks tundlikkus on bakteriaalse infektsiooni suhtes kuni 94,7% ja spetsiifilisus kuni 77% (128, 129). Bakteriaalse infektsiooni tuvastamiseks on kasutusel ka biomarkerite ehk C-reaktiivse valgu ja prokaltsitoniini määramine. Siiski ei ole veel piisavalt andmeid, et tõestada biomarkerite määravat rolli antibiootikumravi näidustatuse otsustamiseks (5).

Antibiootikumide ravikuuri soovitatav pikkus on 5–7 päeva (5), pikemad ravikuurid ei ole näidanud uuringutes paremat ravitulemust (130). Antibiootikumide valikul soovitatakse lähtuda kohalikest ravijuhistest (5, 131).

*Vollenweideri jt 2018. aastal avaldatud Cochrane'i süstemaatilises ülevaates (127) analüüsiti ambulatoorselt ravitud kuni keskmise raskusastmega KOK-i ägenemisi. Leiti, et antibiootikumide kasutamisel vähenes ravi ebaõnnestumise risk 7 päeva kuni 1 kuu pärast ravi alustamist (RR 0,72, 95% CI 0,56–0,94). Absoluutarvudes vähenes ravi ebaõnnestumise risk 1000 ravitud patsiendi kohta 295-lt 212-ni (95% CI 165–277). Suremuse, düspnoe, terviseiga seotud elukvaliteedi ja uute ägenemiste (2–6 nädalat pärast ravi alustamist) riski vähenemise puhul ei leitud antibakteriaalse ravi kasutamisel statistiliselt olulist toimet. Analüüsiti ka antibakteriaalse ravi kõrvaltoimete (diarröa, düspepsia, eksanteem, nahasügelus) esinemise riski nii hospitaliseeritud kui ka ambulatoorselt ravitud KOK-i ägenemise patsientide seas. Kõrvaltoimete esinemissageduses statistiliselt olulist tõusu antibiootikumravi saanud uuritavate rühma ja platseeborühma vahel ei leitud (Peto OR 1,20, 95% CI 0,89–1,63).*

*Dimopoulosi jt 2007. aasta metaanalüüsis (132), kuhu oli kaasatud 12 RCT-d 1145 uuritavaga, leiti teise rea preparaate (amoksitsilliin/klavulaanhape, asitromütsiin, klaritromütsiin, roksitromütsiin, tsefakloor, fleroksatsiin) eelis ravi tõhususes (sümptomaatika taandumine ravi alustamisest seitsme päeva jooksul) esimese rea preparaate ees (amoksitsilliin, ampitsilliin, pivampitsilliin/pivmetsillinaam, trimetoprim/sulfametoksasool ((TMP/SMX), doksütsükliin) (91,3% vs. 84,9%; OR 0,51, 95% CI 0,34–0,75).*

*Siemposi jt 2007. aastal avaldatud 575 uuritavaga metaanalüüsis (133) ei täheldatud KOK-i ägenemise sümptomaatika lahenemise kiiruses olulist erinevust, kasutades raviks amoksitsilliin/klavulaanhapet või makroliide (86,4% vs. 85,1%; OR 1,09, 95% CI 0,41–2,95). Fluorokinolooni saanud uuritavatel taandusid aga KOK-i ägenemise sümptomid kiiremini kui amoksitsilliin/klavulaanhappega ravitud uuritavatel (n = 575; 85,2% vs. 92,5%; OR 0,47, 95% CI 0,23–0,80). Kroonilise bronhiidi ägenemisega patsientide ravis kasutati fluorokinolooni või makroliide. Statistiliselt olulist erinevust sümptomaatika taandumise kiiruses ei leitud (n = 2822; 85,8% vs. 87,3%; OR 1,01, 95% CI 0,81–1,27).*

*Petitpretz'i jt 2007. aastal avaldatud RCT-sse (134) oli kaasatud 689 KOK-i ägenemisega uuritavat. Statistiliselt olulist erinevust levofloksatsiinirühma ja tsefuroksiimirühma vahel KOK-i ägenemise sümptomaatika taandumise kiiruses ei leitud (95% vs. 92%; RR 1,02, 95% CI 0,98–1,07).*



Korbila jt 2009. aastal avaldatud metaanalüüsis (135), kuhu oli kaasatud 262 uuritavat, ei leitud statistiliselt olulist erinevust KOK-i ägenemise sümptomite taandumise kiiruses penitsilliinide ja trimetoprimi vahel (koos sulfametoksasooliga või ilma) (83,5% vs. 74,4%; RR 1,68, 95% CI 0,91–3,09).

Stolbrinki jt 2018. aasta metaanalüüsis (130), kuhu oli kaasatud 2750 uuritavat, ei leitud olulist erinevust KOK-i ägenemise ravitulemustes alla kuue päeva ja üle seitsme päeva kestnud antibiootikumravi vahel (RR 1,0, 95% CI 0,96–1,03).

Uuringutes on leitud, et mõõduka ja raske KOK-i ägenemise korral määratud antibiootikumravi parandab ravitulemust ambulatoorselt ravitud patsientidel. Lühiajalise ravikuuri korral ei ole täheldatud olulist kõrvaltoimete esinemissageduse tõusu. Töörühm kaalus kasu ja kahju, mis antibiootikumraviga kaasneb, ja tegi tugeva soovitusena rakendada antibiootikumravi purulentse rögaeritusega KOK-i ägenemise korral. Antibiootikumide tõhusust võrdlevad RCT-d on näidanud, et n-ö teise rea antibiootikumidel (amoksitsilliin/klavulaanhape, asitromütsiin, klaritromütsiin, roksitromütsiin, tsefalosporiinid) on ravi edukuse poolest kindel eelis esimese rea antibiootikumide ees (amoksitsilliin, ampitsilliin, pivampitsilliin/pivmetsillinaam, TMP/SMX, doksütsükliin), kui ravi edukuse kriteeriumiks oli valitud sümptomite taandumine või positiivne dünaamika jälgimisperioodi jooksul (132).

KOK-i ägenemise antibakteriaalse ravi valiku teemal konsulteeriti Tartu Ülikooli Kliinikumi infektsioonikontrolliteenistuse spetsialisti dr Vivika Adamsoniga. Tema andmetel (avaldamata) olid SA TÜK kopsukliiniku, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla, AS Ida-Tallinna Keskhaigla, AS Lääne-Tallinna Keskhaigla ja SA Ida-Viru Keskhaigla ambulatoorsetel patsientidel (n = 1287) 2017.–2019. aastal rögast isoleeritud patogeenidest ainult 272–1 grampositiivsed (21,1%), neist sagedasemad *Staphylococcus aureus* ja *Streptococcus pneumoniae*. Gramnegatiivsetest bakteritest olid sagedamini isoleeritud bakterid *Haemophilus influenzae*, enterobakteid (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), *Pseudomonas sp.* ja *Moraxella catarrhalis*.

Arvestades uuringute ja kohalikke epidemioloogilisi andmeid, soovitab töörühm KOK-i ägenemise korral määrata raviks makroliidi, TMP/SMX-i või teise põlvkonna tsefalosporiini (tsefuroksiimaksetiil). Kui KOK-i patsiendi puhul on teada varasemalt rögast isoleeritud patogeenide ravim tundlikkuse andmed, võiks antibakteriaalse ravi valikul nendest juhinduda. KOK-i ägenemise korral on soovitatav võtta väga mikrobioloogiline külv.

45		KOK-i mõõduka ja raske ägenemise korral kasutage suukaudset glükokortikosteroidi kuni seitsmepäevase ravikuurina, prednisolooni annuses 30 mg päevas (ühiekordse annusena).  <i>Tugev positiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i>
46		Suunake viimase 12 kuu jooksul KOK-i ägenemise tõttu kaks või rohkem suukaudset glükokortikosteroidi ravikuuri saanud patsient kopsuarstile.  <i>Praktiline soovitus</i>

Uuringutes on leitud, et KOK-i ägenemise korral süsteemse GKS-i kasutamisel lüheneb paranemise aeg, paraneb kopsufunktsioon ja oksügenisatsioon (136, 137), väheneb retsidiivi ja ravi ebaõnnestumise risk (138, 139) ning hospitaliseerimise kestus (140). Suukaudselt süsteemse GKS-i manustamine on sama tõhus kui intravenoosne manustamine (141). Ravijuhendid soovivad KOK-i ägenemise korral kasutada prednisolooni 40 mg päevas 5–7 päeva (5) või 30 mg 5 päeva (131).

Süsteemse GKS-ravi mõju KOK-i ägenemise kulule hindavad uuringud varieeruvad nii sekkumise kui ka uuritavate poolt. Uuringutesse on kaasatud nii ambulatoorselt ravitavaid kui ka hospitaliseeritud, sh intensiivraviosakonna patsiente, kes said raviks GKS-i suukaudselt või veenisiseselt. Töörühm otsustas keskenduda suukaudse süsteemse GKS-ravi mõju hindamisele KOK-i ägenemise kulule eesmärgiga teha soovitus ambulatoorselt ravitavate patsientide GKS-ravi kohta.



*CHEST-i ja Canadian Thoracic Society koostöös 2015. aastal valminud KOK-i ägenemiste ennetust käsitleva ravijuhendi (49) raames teostatud metaanalüüsi kaasati neli RCT-d (n = 540), kus võrreldi KOK-i ägenemise korral GKS-i kasutamist ja mittekasutamist. Metaanalüüsis leiti GKS-i kasutamisel statistiliselt oluline erinevus hospitaliseerimise sageduses sümptomaatika süvenemise tõttu (OR 0,43, 95% CI 0,2–0,91).*

*Sarnane tulemus leiti ka ERS-i ja CHEST-i koostöös valminud KOK-i ägenemist käsitlevas 2017. aastal avaldatud ravijuhendis (142). Kolme RCT põhjal (n = 201) tehtud metaanalüüsis leiti, et suukaudset GKS-ravi saanud ambulatoorsete patsientide seas esines oluliselt vähem hospitaliseerimisi (RR 0,49, 95% CI 0,23–1,06) kui platseeborühmas.*

Waltersi jt 2018. aastal avaldatud Cochrane'i süstemaatilisesse analüüsi (143) kaasati kaheksa uuringut 582 uuritavaga, millest omakorda metaanalüüside koostamisel kasutati viit uuringut 519 uuritavaga. Süstemaatilises analüüsis võrreldi KOK-i ägenemise puhul süsteemse GKS-i kasutamise kestuse mõju ravi tõhususele. Võrreldavad GKS-ravi rakendamise perioodid olid kuni seitse päeva ja üle seitsme päeva. Uuringus ei leitud statistiliselt olulist erinevust eri kestusega süsteemsete GKS-ravikuuride tõhususe vahel suremuses, uute ägenemiste tekkes, ajavahemiku pikkuses järgmise ägenemiseni, hospitaliseerimise pikkuses, sümptomaatika intensiivsuses ning kopsufunktsiooni (FEV1) paranemises ravi foonil.

Soovitus suukaudse GKS-ravi rakendamiseks ambulatoorselt ravitavate KOK-i ägenemisega patsientide puhul põhineb madala kuni mõõduka astme tõendusel. Üle seitsme päeva kestval GKS-ravikuuril ei ole uuringute alusel täheldatud täiendavat positiivset mõju hospitaliseerimise sagedusele, sümptomitele, kopsufunktsioonile ega suremusele, küll aga võib tõusta kõrvaltoimete esinemise sagedus. Töörühm tegi otsuse suukaudse GKS-ravi kasuks ambulatoorselt ravitavate KOK-i ägenemisega patsientide puhul, arvestades GKS-raviga kaasnevat hospitaliseerimiste arvu vähenemist. Suukaudne GKS on soovitatav kuni 7-päevase ravikuurina.

## Varajane taastusravi pärast KOK-i ägenemist

47		<p>Suunake patsient intensiivse füsioteraapia programmiga pulmonaalsele taastusravile 2–3 nädalat pärast hospitaliseerimist raske KOK-i ägenemise tõttu.</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i></p>
48		<p>Intensiivne füsioteraapia programm peab sisaldama järgmised elemente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- toimub 2–3 korda nädalas;</li> <li>- kestab 8–12 nädalat;</li> <li>- on assisteeritud;</li> <li>- sisaldab vastupidavustreeningut.</li> </ul> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>

Taastusravi olulisust KOK-i haige käsitluses rõhutavad pea kõik rahvusvahelised ravijuhendid (5, 29, 142). Taastusravi tõhusus KOK-i ägenemise ajal ja vahetult pärast seda on tekitanud palju vaidlusi. Taastusravi mõju KOK-i ägenemise kulule hindavad uuringud varieeruvad oma ülesehituse ja uuritavate poolest. Uuringute tulemused on äärmiselt heterogeensed ja neid võib mõjutada asjaolu, et uuritavate pimendamine ei ole sekkumise iseloomu tõttu võimalik. KOK-i taastusravi käsitlevad ravijuhendid ei soovita pärast KOK-i ägenemist alustada pulmonaalse taastusraviga haiglaravi ajal, vaid kaks (144) või kuni kolm nädalat (85) pärast haiglast lahkumist. Soovitused põhinevad halva kuni mõõduka kvaliteediga tõendusel.

Kolmes RCT-s on võrreldud hilise algusega pulmonaalset taastusravi (alustatud remissiooni perioodis ehk seitse nädalat kuni kuus kuud pärast ägenemist) varajase pulmonaalse taastusravi tõhususega pärast KOK-i ägenemist:

- 1) *Revitti jt (145) 2018. aastal avaldatud uuringus alustati varajase taastusraviga hiljemalt neljanda nädala jooksul pärast hospitaliseerimist ja hinnati varajase pulmonaalse taastusravi mõju funktsionaalsele võimekusele. Uuringusse oli kaasatud 36 uuritavat ja tulemust hinnati süstikkäimistest abil. Uuringus leiti statistiliselt oluline funktsionaalse võimekuse paranemine üksnes varajase taastusravi rühmas (MD 42, 95% CI 5,37–78,63;  $p = 0,02$ ).*
- 2) *Greening jt (146) analüüsisid 2014. aastal varajase pulmonaalse taastusravi mõju (alustati juba haiglaravi ajal, 48 tunni jooksul pärast hospitaliseerimist) korduvatele, mis tahes põhjusel hospitaliseerimistele, järgmise hospitaliseerimiseni kuluvale ajale ning suremusele 12-kuulise jälgimisperioodi jooksul. Uuring tehti kroonilise respiratoorse haiguse ägenemise tõttu hospitaliseeritud patsientide seas ( $n = 389$ ). Uuringus ei leitud olulist rühmadevahelist erinevust korduvate hospitaliseerimiste ( $p = 0,4$ ) ega ka järgmise hospitaliseerimiseni kuluva aja puhul ( $p = 0,4$ ). Suremus oli varajase taastusravi rühmas aga oluliselt suurem kui hilisema algusega taastusravi rühmas (OR 1,74, 95% CI 1,05–2,88,  $p = 0,03$ ).*
- 3) *Puhan jt (147) uurisid 2012. aasta uuringus mMRC alusel 36 uuritava seas varajase taastusravi mõju (alustati kuni kahe nädala jooksul pärast hospitaliseerimist) korduvatele KOK-i ägenemistele ja düspnoe raskusastmele. Ägenemistega seoses varajase ja hilise algusega taastusravi rühmade vahel olulist erinevust ei leitud (RR 0,96; 95% CI 0,48–1,94;  $p = 0,91$ ). Düspnoe kohta leiti mMRC skoori oluline paranemine vaid siis, kui seda hinnati pärast kuuekuulist jälgimisperioodi (MD  $-0,83$ ; 95% CI:  $-0,1$  kuni  $-1,57$ ;  $p = 0,028$ ).*



Varajase pulmonaalse taastusravi tõhusust on võrreldud tavaraviga (medikamentoosne ravi, füsioteraapia, hingamisharjutused ja muu, mis oli vastavas riigis või haiglas standardiks KOK-i ägenemise käsitluses) järgnevas kolmes uuringus:

- 1) *Ryrso jt uurisid 2018. aastal avaldatud süstemaatilises analüüsis (148) suremust vahetult pärast 2–6 kuu pikkuse pulmonaalse taastusravi programmi lõppu (taastusraviga oli alustatud kohe pärast hospitaliseerimist). Leiti, et taastusravirühmas oli suremus oluliselt väiksem kui kontrollrühmas (RR 0,58, 95% CI 0,3–0,98,  $p = 0,04$ ). Uuriti ka taastusravi programmi mõju patsientide funktsionaalsele võimekusele kuueminutise kõnnitesti alusel. Statistiliselt oluline muutus leiti vaid siis, kui taastusraviga alustati ambulatoorselt ja tulemusi hinnati vahetult pärast programmi (MD 75,92, 95% CI 47,52–104,31;  $p \leq 0,00001$ ).*
- 2) *Puhan jt analüüsisid 2016. aastal avaldatud süstemaatilises analüüsis (149) suremust taastusravi programmi intensiivsuse järgi ja leidsid, et intensiivsete programmide puhul vähenes oluliselt suremus (OR 0,50; 95% CI 0,26–0,99;  $p = 0,045$ ) ja korduvate hospitaliseerimiste arv (OR 0,28; 95% CI 0,10–0,78;  $p = 0,015$ ), paranes patsientide elukvaliteet (hinnatuna SGRQ üldskoori järgi; MD  $-7,82$ ; 95% CI  $-11,03$  kuni  $-4,61$ ;  $p \leq 0,00001$ ) ja funktsionaalne võimekus (hinnatuna kuueminutise kõnnitestiga; MD 65,50; 95% CI 31,71–99,30;  $p = 0,00015$ ).*
- 3) *Ko jt uurisid 2017. aastal avaldatud RCT-s (150) KOK-i ägenemise tõttu hospitaliseeritud patsientide ( $n = 180$ ) haiglaravil viibimise kestust. Leiti, et taastusravirühmas oli järgnevat ägenemiste tõttu hospitaliseerimise kestus tavaravirühmast keskmiselt 4,27 päeva võrra lühem (95% CI  $-6,85$  kuni  $-1,69$ ,  $p = 0,001$ ).*

Kõige tõhusamad on uuringutes olnud intensiivsed taastusravi programmid, mis sisaldasid järgmisi elemente (151, 152):

- kokku vähemalt 16 treeningsessiooni (ambulatoorsete programmide kestus vähemalt 8 nädalat, 2–3 sessiooni nädalas, 80% osalusega);
- 2–3 treeningsessiooni nädalas;
- treening peab sisaldama vastupidavusharjutusi (ingl *endurance exercise*) ja võib sisaldada ka jõuharjutusi (ingl *strength exercise*);
- enamik treeningsessioonidest peab toimuma füsioterapeudi või muu vastava koolituse saanud meditsiinipersonali järelevalve all.

Varajased taastusraviprogrammid, mida alustatakse raske KOK-i ägenemise ajal või vahetult selle järel, on uuringutes näidanud vähendavat toimet korduvate ägenemiste arvule ja suremusele. Samal ajal paranes oluliselt varajast taastusravi saanud patsientide funktsionaalne võimekus. Väga varajased taastusraviprogrammid (alustatud 48 tunni jooksul pärast KOK-i ägenemise tõttu hospitaliseerimist) ei näidanud olulist kaitsvat toimet korduvate ägenemiste eest, lisaks võib nendega kaasneda suurem suremuse risk (146).

Arvestades varajase taastusraviga kaasnevat kasu, on töörühma hinnangul KOK-i raske ägenemise korral otstarbekas alustada taastusraviga varsti pärast ägenemist, kuid intensiivse füsioteraapia programmiga ei tohiks alustada varem kui 2–3 nädalat pärast haiglast lahkumist. Varajane taastusravi peab sisaldama intensiivse füsioteraapia programmi elemente.

Töörühm pidas oluliseks täpsustada intensiivse füsioteraapia programmi põhilisi kriteeriume ja koostas selleks praktilise soovitusel. Tõhusaimad füsioteraapia komponendid pärast KOK-i rasket ägenemist vajavad täpsustamist ja tõendusmaterjali lisaotsinguid, mida on plaanis teha KOK-i taastusravi ravijuhendi koostamise käigus.

Töörühm leidis, et taastusravi mahu otsustamisel peab lähtuma konkreetsest patsiendist. Patsiendile, kes naaseb tõenäoliselt tööle, peab taastusravi pakkuma maksimaalses mahus, üliraskele KOK-i haigele aga mahus, mis võimaldaks patsiendil edaspidi eneseteenindamisega hakkama saada.

## **Hospitaliseerimise kriteeriumid KOK-i ägenemisel:**

KOK-i ägenemise puhul on vajalik hospitaliseerimine, kui (5):

- 1) patsiendil esinevad sümptomid on järsku progresseerunud (rahuolekudüspnoe süvenemine, hingamissageduse tõus, desaturatsioon, segasusseisund, uimasus);
- 2) esineb äge hingamispuudulikkus (hingamissagedus  $> 30$  x/min, hingamise abilihaste kasutus, hüperkseemia ja hüperkaptia);
- 3) lisanduvad uued sümptomid (nt tsüanoos, perifeersed tursed);
- 4) patsient ei reageeri KOK-i ägenemise tõttu määratud esialgsele medikamentoosele ravile;
- 5) patsiendil on tõsised kaasnevad haigused (südamepuudulikkus, tekkinud arütmia jne);
- 6) patsiendil on ebapiisav kodune abi ja toetus.

## Ravijuhendi koostamine

2019. aasta jaanuaris moodustati töörühm ja sekretariaat (mõlema koosseisud on esitatud ravijuhendi alguses) ning alustati KOK-i käsitluse ravijuhendi koostamist. Töörühma ja sekretariaadi liikmeteks kutsuti asjakohaste kutsealade (kopsuarstid, perearstid, taastusarstid, õendus) ja Eesti Haigekassa esindajad. Töörühma töös osales ka patsientide esindaja.

Eesti Haigekassa ravijuhendite nõukoda kinnitas 11. oktoobril 2019 KOK-i käsitluse ravijuhendi käsitlusala, mille määratlemiseks kasutati 17 PICO-formaadis kliinilist küsimust ja 5 tervishoiukorralduslikku küsimust. Ravijuhendi käsitlusala, täisversioon, tõendusmaterjali kokkuvõtted, rakenduskaava, koosolekute protokollid ja koostajate huvide deklaratsioonide kokkuvõte on kättesaadav veebilehel [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee). Ravijuhendi koostamisel lähtuti „Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamatu“ (2017) põhimõtetest. Kliiniliste küsimuste arutamiseks ja soovitude sõnastamiseks pidas töörühm 12 koosolekut. Iga koosoleku alguses vaadati läbi töörühma ja sekretariaadi liikmete võimalike majanduslike huvide deklaratsioonid ning veenduti otsustajate kallutamatuses. Koosolek oli otsustusvõimeline, kui kohal oli vähemalt 2/3 töörühma liikmetest. Koosolekute otsused olid üksmeelsed. Sekretariaat valmistas igaks koosolekuks ette kliiniliste küsimuste tõendusmaterjali. Selleks analüüsiti olemasolevate ravijuhendite soovitusi ja nende aluseks olevat tõendusmaterjali, vajaduse korral otsiti lisaks teaduslikku tõendusmaterjali. Soovitude koostamisel arvestati peale teadusliku tõendusmaterjali tugevuse ka sekkumise kasu tervisele (sh potentsiaalse kasu ja kahju vahekorda), patsientide eelistusi ja väärtushinnanguid, soovitusega kaasneda võivat patsientide ebavõrdsesse olukorda jätmist ning võimalusi ja ressursse soovitatava tegevuse rakendamiseks Eesti kontekstis. Pärast ravijuhendi kinnitamist uuendatakse seda viie aasta pärast või uue asjakohase tõendusmaterjal avaldamisel.

## Tõendusmaterjali otsimine ja hindamine

Ravijuhendi koostamiseks otsiti tõendusmaterjali „Eesti ravijuhendite käsiraamatu“ juhiste järgi. Esmalt otsiti KOK-i käsitlevaid tõenduspõhiseid ravijuhendeid. Ravijuhendite süstemaatilise otsingu tegi TÜ meditsiiniteaduste valdkonna ravijuhendite püsisekretariaat.

Läbi vaadati spetsiaalsed ravijuhendite andmebaasid: National Institute for Health and Care Excellence (<http://www.nice.org.uk>), National Guideline Clearinghouse ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)) ja Eesti ravijuhendite andmebaas (<https://www.ravijuhend.ee>). Ravijuhendeid otsiti ka kodulehelt The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (<https://goldcopd.org>).

Lisaks otsiti vahemikus 01.01.2014 kuni 01.02.2019 avaldatud ingliskeelseid ravijuhendeid meditsiinilase teaduskirjanduse andmebaasist PubMed järgmise otsingustrateegiaga: ((((((((((“Pulmonary Disease, Chronic Obstructive”[Mesh]) OR chronic obstructive pulmonary disease[Title/Abstract]) OR COPD[Title/Abstract])) AND (“Guideline” [Publication Type] OR “Guidelines as Topic”[Mesh] OR “Practice Guideline” [Publication Type] OR “Practice Guidelines as Topic”[Mesh] OR “Standard of Care”[Mesh] OR “Health Planning Guidelines”[Mesh]))) AND (“2014/01/01”[Date - Publication] : “2019/02/01”[Date - Publication])) AND english[Language].

8. veebruaril 2019 tehtud süstemaatilisel otsingul leiti 359 kirjet, mida hinnati sisukokkuvõtete järgi. Käsitlusalale vastavaks osutus 14 ravijuhendit. Leitud juhendite kvaliteeti hinnati tööriistaga AGREE II. Iga ravijuhendit hindas teineteisest sõltumatult kaks sekretariaadi liiget, hinnangutes ei esinenud olulisi lahknevusi. Töörühm pidas vajalikuks kaasata töösse järgmised ravijuhendid:

Aasta	Väljaandja	Pealkiri
2018	The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease	„The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Report“
2015	American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society	“Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline“
2018	National Institute for Health and Care Excellence	„Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management“
2016	US Preventive Services Task Force	„Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement“
2017	Australian Pulmonary Rehabilitation Network on Lung Foundation of Australia and the Thoracic Society of Australia and New Zealand	„Australian and New Zealand Pulmonary Rehabilitation Guidelines“

2015	The Finnish Medical Society Duodecim	„Diagnosis and pharmacotherapy of stable chronic obstructive pulmonary disease: the finnish guidelines“
2014	Indian Chest Society and National College of Chest Physicians	„Guidelines for diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: joint recommendations of Indian Chest Society and National College of Chest Physicians“
2017	European Respiratory Society/ American Thoracic Society	„Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline“
2017	European Respiratory Society/ American Thoracic Society	„Prevention of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/ American Thoracic Society guideline“
2014	Task Force of the SEPAR	„Pulmonary rehabilitation. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)“
2017	Lung Foundation of Australia’s COPD Guidelines Committee	„COPD-X Australian and New Zealand guidelines for the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: 2017 update“
2018	Singapore Ministry of Health	„Ministry of Health Clinical Practice Guidelines: Chronic Obstructive Pulmonary Disease“
2018	European Union of Medical Specialists	„Evidence-based position paper on Physical and Rehabilitation Medicine (PRM) professional practice for people with respiratory conditions. The European PRM position (UEMS PRM Section)“
2018	Swiss Society for Pulmonology	„Diagnosis, Prevention and Treatment of Stable COPD and Acute Exacerbations of COPD: The Swiss Recommendations“

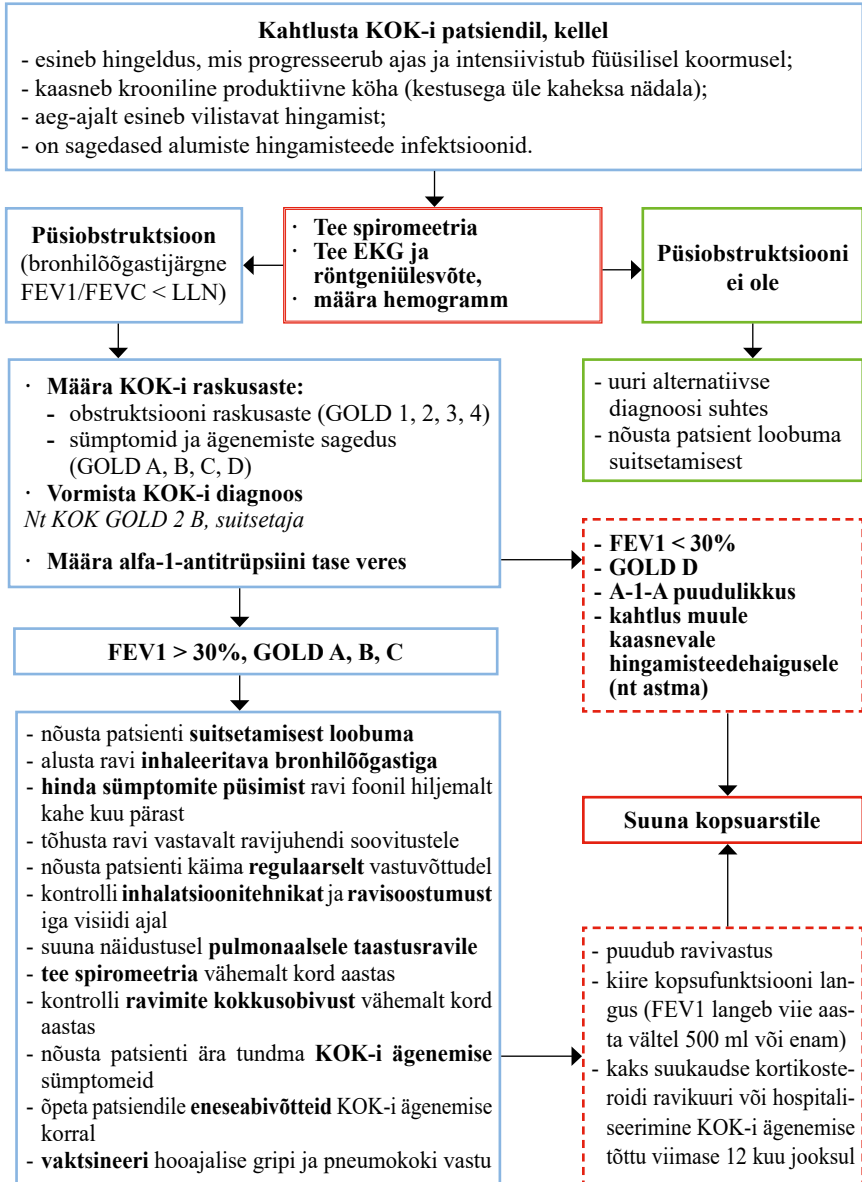
Kaasatud juhendites vaadati läbi koostatava juhendi käsituslusa haakuvad soovitusel, nende aluseks olnud teaduslik tõendusmaterjal ning muud soovitusel suunda ja tugevust mõjutavad kriteeriumid.

Tõendusmaterjali kokkuvõtete koostamiseks otsiti lisaks teaduslikku tõendusmaterjali: süstemaatilisi ülevaateid, metaanalüüse ja üksikuuringuid, eelistades juhuslikustatud võrdlusrühmaga uuringuid. Täiendavate otsingutega leitud ja ravijuhendi koostamisel kasutatud teadusartiklid on juhendi tekstis viidatud.

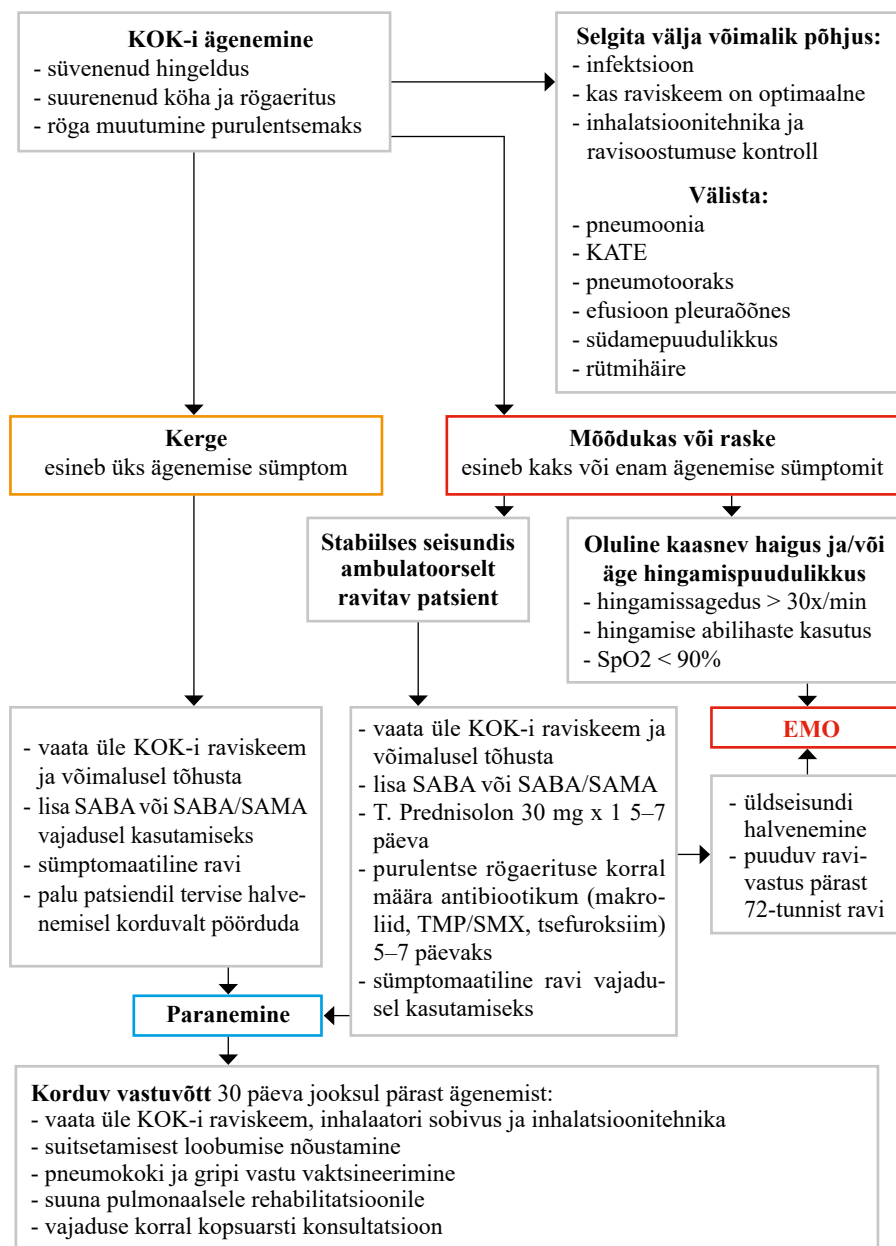
Sekretariaat koostas iga kliinilise küsimuse kohta tõendusmaterjali kokkuvõtte tabeli ja soovituselise koostamise ehk tõendusmaterjalist soovituseni jõudmise tabeli. Tõendusmaterjali kokkuvõtte tabelis esitati asjakohaste teadusuuringute tulemused ja kvaliteedihinnang. Samas on ära toodud ka tõendusmaterjali otsingustrateegiad. Soovituselise koostamise tabelis esitati teadusliku tõendusmaterjali lühikokkuvõtte ning huvipakkuva meetodi või tegevuse kasu ja kahju tasakaalu, patsientide eelistuste ja väärtushinnangute, meetodi või tegevuse vastuvõetavuse, teostatavuse ja ressursivajaduse hinnang. Soovituselise koostamise tabelis sõnastas sekretariaat kavandi, kuid lõpliku soovituselise suuna ja tegevuse otsustas ning soovituselise sõnastas töörühm üksmeelselt nii teadusliku tõendusmaterjali kui ka teiste eelnimetatud kriteeriumide põhjal. Kõik tabelid on kättesaadavad ravijuhendite veebilehel [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee).

# Lisa 1. KOK-i käsitus esmatasandil

## KOK-i käsitus esmatasandil



## Lisa 2. KOK-i ägenemisega patsiendi käsitus





## Lisa 3. Spiromeetria teostamise nõuded

Enim levinud meetod hingamisteede obstruktsiooni hindamiseks on forsseeritud spiromeetria. Uuringu tulemus esitatakse graafiliselt voolu-mahu linguna. Lisaks sellele on võimalik määrata mitmeid arvulisi parameetreid, kõige olulisemad neist on FEV<sub>1</sub> ja FVC:

- 1) **forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht (FEV<sub>1</sub>)** on õhu hulk, mida suudetakse pärast maksimaalset sissehingamist forsseeritult ühe sekundi jooksul välja hingata;
- 2) **forsseeritud ekspiratoorne vitaalkapatsiteet (FVC)** on suurim õhu hulk, mida suudetakse pärast maksimaalset sissehingamist forsseeritult välja hingata.

Väga oluline näitaja on kahe viimase näitaja suhe (**FEV<sub>1</sub>/FVC**), mille vähenemise alusel toimubki hingamisteede obstruktsiooni diagnoosimine.

Uuringu käigus mõõdetud väärtusi on võimalik võrrelda norm- ehk referentsväärtustega. Praegu on maailma suurimad kopsuarstide seltsid kokku leppinud, et parimateks tuleb lugeda GLI (ingl „Global Lung Function Initiative“) normväärtusi (153). Oluline on eri parameetreid hinnata ka ajalises dünaamikas.

Spirograafia tegemine peab vastama rahvusvahelistele standarditele. Alates 2005. aastast on kasutusel olnud ATS-i ja ERS-i välja antud standardid (154), mida on uuendatud 2019. aasta lõpus (155). Mõlemas standardis rõhutatakse spiromeetria tegijate koolitamise olulisust.

### Spirograafie esitatavad tehnilised nõuded

Nõuded spirograafidele on 2019. aasta standardis läinud rangemaks, aga kõigi nende muutuste sisestamine aparatuuri võib võtta aega. Seepärast kehtivad ilmselt tegelikkuses lähiajal veel 2005. aasta nõuded.

Kõik spirograafid peavad vastama standardile ISO 26782 (156). Ei ole eraldi skriining- või monitooringspirograafe, millele esitatavad nõuded oleksid teistsugused. Kui osa nõuetest ei ole mingil põhjusel täidetud, peab see olema aparadi spetsifikatsioonis selgelt kirjas. Aparadi tarvitaja vastutab selle eest, et töö käigus mõõtmistäpsus säiliks.

Spirograafiga peab saama mõõta kuni kaheksaliitrist mahtu  $\pm 2,5\%$  või  $\pm 0,050$  L (olenevalt sellest, kumb ruumala on suurem) vooluväärtuste vahemikus 0–14 L/s. Mahtu peab olema võimalik registreerida vähemalt 15 s järjest. Aparaaadi kogutakistus koos kõigi kasutatavate torude, filtrite, klappide ja otsikutega peab voolukiirusel 14 L/s olema väiksem kui 1,5 cm H<sub>2</sub>O/L·s. Sõltuvalt spirograafi tehnilisest lahendusest võib takistus väljahingatava õhu kondensaadi tõttu muutuda. Spirograafi mõõtmistäpsus peab säilima vähemalt kaheksa puhumise jooksul, mis mahuvad kümne minuti sisse.

Katse kvaliteedi kontrolliks on vajalikud nii voolu ja mahu kui ka mahu ja aja kõverad, mida peab olema võimalik ekraanilt vaadata pärast igat puhumist. Voolu ja mahu graafikul peab voolu ja mahu suhe olema 2:1. Kõigi katsete kõveraid peab olema võimalik vaadelda kohakuti asetatuna ja eristada katsete järjestuse järgi. Voolu ja mahu kõver kajastab paremini väljahingamise alguse kvaliteeti, mahu ja aja kõver aga väljahingamise lõppfaasi. Mahu ja aja kõveral peab olema nähtav vähemalt 0,25 s (soovitavalt 1 s enne forsseeritud väljahingamise algust), et oleks võimalik hinnata pingutust forsseeritud väljahingamise alguses tagasi ekstrapoleeritud mahu kaudu.

### **Aparatuuri kvaliteedikontroll**

Spirograafi mõõtmistäpsust peab pidevalt kontrollima, sest tahame olla kindlad, et aparaaadi mõõdetud kopsumahu näit oleks selle tegelikule väärtusele võimalikult lähedal. Aparaaadi kalibratsioon ja kalibratsioonikontroll on eri asjad. Kalibratsioon tähendab, et spirograafi saab korrigeerida nii, et see loeks etteantud mahu kolm liitrit täpselt kolmeks liitriks. Kalibratsioonikontrolliga hinnatakse, kas aparaat loeb etteantud kolmeliitrise mahu lubatud vea  $\pm 2,5\%$  piiresse.

Mahukalibratsiooni kontroll tuleb teostada kolmeliitrise kalibratsioonisüstlaga iga päev või sagedamini, juhul kui see on tootja poolt ette nähtud. Tuleb teha vähemalt kolm katset eri voolukiirustega. Kolmeliitrise süstla korral peab kõige aeglasem süstla tühjendamine kestma 6 sekundit ja kõige kiirem 0,5 sekundit. Kui kalibratsioonikontrolli tulemusel selgub, et lubatud mõõtmisviga ületatakse, tuleb sõltuvalt aparatuurist teha kalibratsioon või viia aparaat hooldusesse. Kalibratsioonikontrolli tuleb korrata, kui keskkonnatingimused (nt toatemperatuur) muutuvad. Uued keskkonnatingimused tuleb enne aparaaati sisestada.

Kalibratsiooniks kasutatavat süstalt tuleb omakorda tootja ettekirjutustest lähtudes kalibreerida. Süstla leket tuleb kontrollida kord kuus. Selleks tuleb üritada süstalt vastu suletud ava vähemalt kahe erineva mahu juures tühjendada. Spirograafi kalibratsiooni kontrollimisel tuleb arvestada ka süstla lubatud viga. Kalibratsioonisüstla täpsus peab olema  $\pm 0,015$  L. Kalibratsioonisüstalt tuleks hoida spirograafiga samadel ruumitingimustel, kindlasti mitte otsese päikesevalguse käes ega küttekeha või külmkapi läheduses.

Spirograafi kvaliteedikontrolli miinimum:

- 1) kalibratsioonitulemuste logi säilitamine;
- 2) aparatuuri paranduste ja muudatuste dokumenteerimine;
- 3) arvuti riist- ja tarkvarauuenduste kuupäevaline registreerimine;
- 4) aparatuuri muutmisel ja ümberpaigutamisel tuleb teha kõik kvaliteedikontrolli protseduurid.

Spirograafilise uuringu teostamine peab vastama ka infektsioonikontrolli nõuetele, et vältida infektsioonide ülekandumist nii patsiendile kui ka uuringut tegevale personalile.

### Vastunäidustused spiromeetria teostamiseks

Forsseeritud väljahingamise testi tegemine võib mõnele patsiendile olla füüsiliselt üsna raske. Kui testi tegemine on mingil põhjusel patsiendile ebameeldiv ja see võib uuringutulemusi mõjutada, siis oleks parem test edasi lükata. Suhtelised vastunäidustused spirograafia teostamiseks võib summeerida järgnevalt (155):

- seoses müokardi koormuse tõusu ja vererõhmuutusega
  - üks nädal pärast müokardi infarkti
  - süsteemne hüpotensioon või kontrollimata hüpertensioon
  - kliiniliselt oluline arütmia
  - dekompenseeritud südamepuudulikkus
  - kontrollimata pulmonaalne hüpertensioon
  - äge parema südamepoole puudulikkus
  - kliiniliselt ebastabiilne kopsuarteri emboolia
  - anamneesis forsseeritud väljahingamisel või kõhimisel tekkinud minestamine.
- seoses intrakraniaalse või intraokulaarse rõhu tõusuga
  - aju aneurüsm
  - neli nädalat pärast ajuoperatsiooni
  - hiljutine ajupõrutus püsivate sümptomitega
  - üks nädal pärast silmaoperatsiooni
- seoses rõhu tõusuga nina kõrvalkoobastes ja keskkõrvas
  - üks nädal pärast siinuste- või keskkõrvaoperatsiooni
- seoses intratorakaalse ja intraabdominaalse rõhu tõusuga
  - pneumotooraksi korral
  - neli nädalat pärast rindkereoperatsiooni
  - neli nädalat pärast kõhuõõneoperatsiooni
  - raseduse hilisfaasis
- seoses infektsiooni kontrolliga
  - ägeda nakkusohtliku infektsiooni või selle kahtluse korral kaasnevate seisundite korral, mis võivad soodustada infektsiooni levikut (verikõha, rohke sekreedi eritus, suu limaskestast vigastused või veritsus)

## Ettevalmistus spiromeetriaks:

- patsient ei tohiks olla suitsetanud ühe tunni vältel enne uuringut
- patsient ei tohiks olla tarvitanud alkoholi või narkootilisi aineid kaheksa tundi enne uuringut
- vähemalt tunni vältel enne uuringut ei tohi olla kogenud olulist füüsilist koormust
- uuritav ei tohi kanda riideid, mis takistavad sügaval hingamisel rindkere või kõhu liikuvust
- tarvitanud bronhilõõgasteid nende toimeaja vältel kui uuringu eesmärgiks on hinnata obstruktsiooni olemasolu

Enne uuringut peab uuringuõde:

- 1) kontrollima spirograafi kalibratsiooni;
- 2) seletama patsiendile testi olemust;
- 3) küsima patsiendilt suitsetamise, hiljutiste haiguste ja tarvitavate ravimite kohta;
- 4) mõõtma pikkuse ja kaalu ning sisestama need väärtused spirograafi;
- 5) instrueerima patsienti: istuda tuleb sirge seljaga lõug veidi ülespoole, sissehingamine peab olema kiire ja lõpuni, aga mitte forsseeritud, huulikut tuleb haarata nii huulte kui hammastega, väljahingamine peab olema maksimaalse jõuga ja lõpuni, kuni õde ütleb, et tuleb hoogsalt ja sügavalt sisse hingata.

## Uuringu läbiviimine

Kui patsient istub õiges asendis ja ninaklemm on paigaldatud, järgneb forsseeritud hingamise test. Olenevalt spirograafi tüübist või valitud mõõtmisprotokollist saab katset teha kahte moodi.

1. Patsient ühendatakse hingama huuliku kaudu, ta teeb paar rahulikku hingamist ja seejärel hingab sügavalt sisse, forsseeritult välja ning forsseeritult sisse.
2. Patsient hingab ilma huulikuta sügavalt sisse, seejärel paneb huuliku suhu ja hingab forsseeritult välja.

Mõlema variandi korral tuleb tähelepanu pöörata järgnevale:

- pärast kiiret maksimaalse sügavusega sissehingamist peaks paus totaalkapatsiteedi (TLC) tasemel olema alla kahe sekundi. Nii pikem paus TLC-tasandil kui ka kiire sissehingamise asemel aeglane sissehingamine võivad vähendada FVC-väärtust;
- maksimaalne forsseeritud väljahingamine peab olema plahvatuslikult järsu algusega ja kestma kuni kops on täiesti tühjaks hingatud. Patsiendi vertikaalne kehaasend peab seejuures säilima. Väljahingamise jooksul tuleb uuritavat kindlasti ergutada, näiteks sõnadega „veel, veel“ või „lõpuni, lõpuni“. Uuringuõde peab korraga suutma jälgida nii graafikut ekraanil kui ka patsienti, et oleks tagatud maksimaalne tulemus. Pikk forsseeritud väljahingamine vähendab vere venoosset rindkeresse naasmist, südame löögimaht väheneb ja tulemuseks võib olla minestamine. Seetõttu tuleb patsienti tähelepanelikult jälgida. Kui patsiendil hakkab pea ringi käima, tuleb uuring katkestada ja lasta patsiendil veidi puhata.

Forsseeritud hingamise testi tegemisel peab uuringuõde otsustama, kas iga üksik-katse oli kvaliteetne ja sobiv. Forsseeritud väljahingamise manöövrit tuleb korrata vähemalt kolm korda, kuid mitte üle kaheksa korra. Kui voolu-mahu lingud tulevad hea korratavusega, siis võime eeldada, et patsient pingutas maksimaalselt. Submaksimaalse pingutusega on väga raske tekitada täpselt samasuguseid kõveraid.

Katse sobivuse ja korratavuse kriteeriumid (ingl *criteria for acceptability and reproducibility*) on täpselt sõnastatud ERS-i ja ATS-i 2005. aasta standardites (154).

### **1. Sobivuse kriteeriumid**

#### 1.1. Testi alguse kriteeriumid:

- $V_{be}$  on  $< 5\%$  FVC-st või  $< 0,15$  l (olenevalt sellest, kumb ruumala on suurem)

#### 1.2. Testi lõpu kriteeriumid:

- $FET > 6$  s
- patsiendi väsimine või platoo mahu ja aja kõveral

#### 1.3. Testi ajal ei tohi esineda segavaid faktoreid (nt kõha, õhu leke suu ja huuliku vahel, huuliku sulgemine keelega)

### **2. Korratavuse kriteeriumid (kahe parima linguga erinevus)**

- $\Delta FVC < 150$  ml ja  $\Delta FEV_1 < 150$  ml

Lühendid:  $V_{be}$  – tagasiekstrapoleeritud ruumala; FVC – forsseeritud vitaalkapasiteet; FET – forsseeritud väljahingamise aeg;  $FEV_1$  – forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht

2019. aasta standardites on sobivuse ja korratavuse kriteeriume veidi muudetud. Näiteks on rangemaks tehtud tagasiekstrapoleerimise mahu kriteeriumit (uus nõue:  $V_{be}$  on  $< 5\%$  FVC-st või  $< 0,10$  l olenevalt sellest, kumb on suurem) ja muudetud on testi lõpu kriteeriume. Kuna spirograafidele on sageli sisse programmeeritud graafilised teavitused väljahingamise lõpu hindamiseks, siis 2019. aasta standarditele vastavaks muutmiseks läheb ilmselt natuke aega.

### **Uuringutulemuste hindamine**

Kui uuring on lõpetatud ja patsiendi  $FEV_1$  ja FVC arvulised väärtused on teada, siis peab neid võrdlema normväärtustega. Tänapäeva spirograafides on kogu analüüs automaatne, kusjuures saab aparraadi kasutaja valida, milliseid normväärtusi ja võrdlemismeetodit kasutada.

Viimasel ajal peetakse erinevuste hindamisel parimaks variandiks leida standardiseeritud jääk ehk Z-skoor. Z-skoor on dimensioonita suurus, mis näitab, kui kaugel on tegelik väärtus normväärtusest ja võimaldab leida sellise väärtuse esinemise tõenäosust tervete inimeste populatsioonis. Näiteks näitab Z-skoor väärtusega null, et tegelik väärtus on võrdne normväärtusega, Z-skoor väärtusega  $-1,64$  näitab, et tegelik väärtus asub 5-protsentiilil, mida sageli loetakse normi alumiseks piiriks (ingl *lower limit of normal*, LLN). Z-skoor soovitatakse esitada ka graafilisel kujul. Paljudes uuemates spirograafides on see võimalus olemas ja teeb Z-skoori järgi otsuste tegemise palju lihtsamaks.

## Lisa 4.1 COPD assessment test (eesti keeles)

Teie nimi: \_\_\_\_\_

Tänane kuupäev: \_\_\_\_\_

Milline on Teie krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK)?

### KOK hindamise test (KHT)

See küsimustik aitab Teil ja Teie tervishoiuspetsialistil mõõta KOK (kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse) mõju Teie heaolule ja igapäevaelule. Teie vastuseid ja testitulemusi võite kasutada Teie ja Teie tervishoiuspetsialist, et aidata parandada Teie kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) käsitlust ja saada parim ravitulemus.

Iga all oleva väite kohta palun märkige (X) sellesse kasti, mis kirjeldab kõige paremini Teie hetkeolukorda. Palun valige ainult üks vastus iga väite kohta..

Näide: Ma olen väga õnnelik	<input type="checkbox"/> 1	<input checked="" type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	Ma olen väga kurb	<b>TULEMUS</b>
Ma ei kõhi mitte kunagi	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	Ma kõhin kogu aeg	<input type="checkbox"/>
Mul ei ole kopsudes üldse röga	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	Mu kopsud on täiesti röga täis	<input type="checkbox"/>
Mul ei pitsita rinnus	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	Mul pitsitab rinnus tugevasti	<input type="checkbox"/>
Kui ma kõnnin mäest või trepist üles ühelt korruselt teisele, ei pane see mind hingeldama	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	Kui ma kõnnin mäest või trepist üles ühelt korruselt teisele, paneb see mind tugevasti hingeldama	<input type="checkbox"/>
Ma jõuan teha kõiki koduseid töid	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	Ma ei jõua üldse teha koduseid töid	<input type="checkbox"/>
Ma tunnen ennast kodust lahkudes kindlalt vaatamata oma kopsuhaigusele	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	Ma ei tunne ennast kodust lahkudes üldse kindlana oma kopsuhaiguse tõttu	<input type="checkbox"/>
Ma magan sügavalt	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	Ma ei maga sügavalt oma kopsuhaiguse tõttu	<input type="checkbox"/>
Mul on palju energiat	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	Mul ei ole üldse energiat	<input type="checkbox"/>
<b>KOGUTULEMUS</b>							<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

## Lisa 4.2 COPD assessment test (vene keeles)

Ваши имя, фамилия: \_\_\_\_\_

Сегодняшняя дата: \_\_\_\_\_

**Как протекает Ваше заболевание легких (хроническая обструктивная болезнь легких, или ХОБЛ)? Пройдите оценочный тест по ХОБЛ (COPD Assessment Test™ (CAT))**

Данная анкета поможет Вам и медицинскому работнику оценить влияние, которое ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких) оказывает на Ваше самочувствие и повседневную жизнь. Ваши ответы и оценка на основании теста могут быть использованы Вами и медицинским работником для того, чтобы помочь улучшить терапию ХОБЛ и получить наибольшую пользу от лечения.

В каждом пункте, приведенном ниже, поставьте отметку (X) в квадратике, наиболее точно отражающем Ваше самочувствие на данный момент.

Пример: Я очень счастлив (-а)	<input type="checkbox"/> 1	<input checked="" type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	Мне очень грустно	БАЛЛЫ
Я никогда не кашляю	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	Я постоянно кашляю	<input type="checkbox"/>
У меня в легких совсем нет мокроты (слизи)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	Мои легкие наполнены мокротой (слизью)	<input type="checkbox"/>
У меня совсем нет ощущения сдавленности в грудной клетке	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	У меня очень сильное ощущение сдавленности в грудной клетке	<input type="checkbox"/>
Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня нет одышки	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня возникает сильная одышка	<input type="checkbox"/>
Моя повседневная деятельность в пределах дома не ограничена	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	Моя повседневная деятельность в пределах дома очень ограничена	<input type="checkbox"/>
Несмотря на мое заболевание легких, я чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	Из-за моего заболевания легких я совсем не чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	<input type="checkbox"/>
Я сплю очень хорошо	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	Из-за моего заболевания легких я сплю очень плохо	<input type="checkbox"/>
У меня много сил	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	У меня совсем нет сил	<input type="checkbox"/>

**СУММАРНЫЙ БАЛЛ**



**Lisa 5. Eestis soodustingimustel KOK-i näidustusel väljastatavad inhaleeritavad ravimid (01.01.2020.a. seisuga)**

Ravim	Manustamise viis	Annustamine inhaleerimisel (maksimaalne ööpäevane annus)*	Toime pikkus (t)
<b>SABA</b>			
<b>fenoterool</b>	MDI	100–200 µg vaj (800 µg)	4–6
<b>salbutamool</b>	MDI, DPI, siirup, nebuliseeritav lahus	100–200 µg vaj (800 µg)	4–6
<b>SAMA</b>			
<b>ipratroopiumbromiid</b>	MDI	40–80 µg vaj (240 µg)	6–8
<b>SABA+SAMA</b>			
<b>fenoterool/ipratroopium</b>	MDI	200/80 µg vaj (800/640 µg)	6–8
<b>LABA</b>			
<b>formoterool</b>	DPI	9–12 µg x 2 (48 µg)	12+
<b>indakaterool</b>	DPI	150–300 µg x 1	24
<b>salmeterool</b>	MDI, DPI	50 µg x 2 (200)	12+
<b>LAMA</b>			
<b>akliidiinium</b>	DPI	322 µg x 2	12
<b>glükopürrooniumbromiid</b>	DPI	44 µg x 1	12–24
<b>tiotroopiumbromiid</b>	SMI	5 µg x 1	24
<b>umekliidiinium</b>	DPI	55 µg x 1	24

<b>LABA+LAMA</b>			
<b>formoterool/aklidiinium</b>	DPI	340/11,8 µg x 2	12
<b>formoterool/ glükopürroonium</b>	MDI	10/14,4 x 2	12
<b>indakaterool/ glükopürroonium</b>	DPI	85/43 µg x 1	12–24
<b>olodaterool/tiotroopium</b>	SMI	5/5 µg x 1	24
<b>vilanterool/umekliidiinium</b>	DPI	22/55 µg x 1	24
<b>LABA+LAMA+IKS</b>			
<b>beklometasoon/ formoterool/ glükopürroonium</b>	MDI	174/10/18 µg x 2	12
<b>flutikasoon/vilanterool/ umekliidiinium</b>	DPI	92/22/55 µg x 1	24
<b>IKS/LABA</b>			
<b>beklometasoon/ formoterool</b>	MDI	12/200–400 µg x 2	12
<b>budesoniid/formoterool</b>	DPI	9/320µg x 2	12
<b>flutikasoon/salmeterool</b>	MDI, DPI	250–500/50 µg x 2	12
<b>flutikasoon/vilanterool</b>	DPI	92/22 µg x 1	24

\* vajadusel kasutatavatel ravimitel

Lühendid:

SABA – lühitoimeline  $\beta_2$ -agonist;

SAMA – lühitoimeline antikolinergiline aine;

LABA – pikatoimeline  $\beta_2$ -agonist;

LAMA – pikatoimeline antikolinergiline aine;

IKS – inhaleeritav glükokortikosteroid;

vaj – vajaduse korral;

µg – mikrogramm;

t – tund;

MDI – rõhu all olev mõõdetud annusega inhalaator (aerosoolinhalaator);

DPI – kuivpulber-inhalaator;

SMI – *soft mist*-tüüpi inhalaator

## Kirjandus

1. American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema: a statement by the Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases. *Am Rev Respir Dis.* 1962;85:762–8.
2. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet.* 2007;370(9589):741–50.
3. Broström E, Jögi R, Gislason T et al. The prevalence of chronic airflow obstruction in three cities in the Nordic-Baltic region. *Respir Med.* 2018;143:8–13.
4. Sator L, Horner A, Studnicka A et al. Overdiagnosis of COPD in Subjects With Unobstructed Spirometry A BOLD Analysis. *Chest.* 2019;156(2):277–88.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Report 2020 [Internet]. [tsiteeritud 9. november 2019]. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf>
6. Lamprecht B, Schirnhofner L, Kaiser B, Buist S, Studnicka M. Non-reversible airway obstruction in never smokers: results from the Austrian BOLD study. *Respir Med.* 2008;102:1833–8.
7. Burney, P et al. Prevalence and risk attribution associated with chronic airflow obstruction in a multicentre study. 2020 Submitted.
8. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2006;28(3):523–32.
9. Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M et al. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest.* 2015;148(4):971–85.
10. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest.* 2011;139(4):752–63.
11. US Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2016;315(13):1372–7.
12. Dirven JA, Tange HJ, Muris JW et al. Early detection of COPD in general practice: implementation, workload and socioeconomic status. A mixed methods observational study. 2013;22(3):338–43.
13. Stanley AJ, Hasan I, Crockett AJ et al. Validation of the COPD Diagnostic Questionnaire in an Australian general practice cohort: a cross-sectional study. *Prim Care Respir J.* 2014;23(1):92–7.
14. Frith P, Crockett A, Beilby J et al. Simplified COPD screening: validation of the PiKo-6® in primary care. *Primary Care Respiratory Journal.* 2011;20(2):190–8.

15. Sichletidis L, Spyrtos D, Papaioannou M et al. A combination of the IPAG questionnaire and PiKo-6® flow meter is a valuable screening tool for COPD in the primary care setting. *Prim Care Respir J.* 2011;20(2):184–9.
  16. Kotz D, Nelemans P, van Schayck CP et al. External validation of a COPD diagnostic questionnaire. *Eur Respir J.* 2008;31(2):298–303.
  17. Mintz ML, Yawn BP, Mannino DM et al. Prevalence of airway obstruction assessed by lung function questionnaire. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(5):375–81.
  18. Tsukuya G, Matsumoto K, Fukuyama S et al. Validation of a COPD screening questionnaire and establishment of diagnostic cut-points in a Japanese general population: the Hisayama study. *Allergol Int.* 2015;64(1):49–53.
  19. Weiss G, Steinacher I, Lamprecht B et al. Development and validation of the Salzburg COPD-screening questionnaire (SCSQ): a questionnaire development and validation study. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2017;4.
  20. Spyrtos D, Haidich A-B, Chloros D et al. Comparison of Three Screening Questionnaires for Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Primary Care. *Respiration.* 2017;93(2):83–9.
  21. Tsukuya G, Samukawa T, Matsumoto K et al. Comparison of the COPD Population Screener and International Primary Care Airway Group questionnaires in a general Japanese population: the Hisayama study. *International Journal of COPD.* 2016;11:1903–9.
  22. Weiss G, Steinacher I, Lamprecht B et al. Development and validation of the Salzburg COPD-screening questionnaire (SCSQ): a questionnaire development and validation study. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2017;27(1):4.
  23. Thorn J, Tilling B, Lisspers K et al. Improved prediction of COPD in at-risk patients using lung function pre-screening in primary care: a real-life study and cost-effectiveness analysis. *Prim Care Respir J.* 2012;21(2):159–66.
  24. Kotz D, Wesseling G, Huibers MJ, van Schayck OC. Efficacy of confronting smokers with airflow limitation for smoking cessation. *Eur Respir J.* 2009;33(4):754–62.
  25. McClure JB, Ludman EJ, Grothaus L, Pabiniak C, Richards J. Impact of a brief motivational smoking cessation intervention: the Get PHIT randomized controlled trial. *Am J Prev Med.* 2009;37(2):116–23.
  26. Parkes G, Greenhalgh T, Griffin M, Dent R. Effect on smoking quit rate of telling patients their lung age: the Step2quit randomised controlled trial. *BMJ.* 2008;336(7644):598–600.
  27. Sippel JM, Osborne ML, Bjornson W, Goldberg B, Buist AS. Smoking cessation in primary care clinics. *J Gen Intern Med.* 1999;14(11):670–6.
  28. Risser NL, Belcher DW. Adding spirometry, carbon monoxide, and pulmonary symptom results to smoking cessation counseling: a randomized trial. *J Gen Intern Med.* 1990;5(1):16–22.
-

29. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management (NG115) [Internet]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng115/resources/chronic-obstructive-pulmonary-disease-in-over-16s-diagnosis-and-management-pdf-66141600098245>
30. van Dijk W, Tan W, Li P et al. Clinical relevance of fixed ratio vs lower limit of normal of FEV1/FVC in COPD: patient-reported outcomes from the CanCOLD cohort. *Ann Fam Med*. 2015;13(1):41–8.
31. Güder, G, Brenner S, Angermann CE et al. „GOLD or lower limit of normal definition? a comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study”. *Respiratory Research*. 2012;13(1):13.
32. Shirtcliffe P, Weatherall M, Marsh S et al. COPD prevalence in a random population survey: a matter of definition. *Eur Respir J*. 2007;30(2):232–9.
33. Ko FW, Woo J, Tam W, et al. Prevalence and risk factors of airflow obstruction in an elderly Chinese population. *Eur Respir J*. 2008;32(6):1472–8.
34. Gupta RP, Perez-Padilla R, Marks G et al. Summarising published results from spirometric surveys of COPD: the problem of inconsistent definitions. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(8):998–1003.
35. Miller MR, Haroon S, Jordan RE et al. Clinical characteristics of patients newly diagnosed with COPD by the fixed ratio and lower limit of normal criteria: a cross-sectional analysis of the TargetCOPD trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:1979–86.
36. Liu S, Zhou Y, Liu S et al. Clinical impact of the lower limit of normal of FEV1/FVC on detecting chronic obstructive pulmonary disease: A follow-up study based on cross-sectional data. *Respir Med*. 2018;139:27–33.
37. Calverley PMA, Mueller A, Fowler A et al. The Effect of Defining Chronic Obstructive Pulmonary Disease by the Lower Limit of Normal of FEV1/FVC Ratio in Tiotropium Safety and Performance in Respirimat Participants. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(2):200–8.
38. Stanojevic S, Quanjer P, Miller MR et al. The Global Lung Function Initiative: dispelling some myths of lung function test interpretation. *Breathe*. 2013;9:462–74.
39. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ*. 1997;75(5):397–415.
40. Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML et al. The diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency in the adult. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2016;3(3):668–82.
41. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha-1-antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(1):49–59.

42. Tanash HA, Ekström M, Rönmark E et al. Survival in individuals with severe alpha 1-antitrypsin deficiency (PiZZ) in comparison to a general population with known smoking habits. *Eur Respir J.* 2017;50(3):1700198.
43. Dawkins PA, Dawkins CL, Wood AM et al. Rate of progression of lung function impairment in a1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J.* 2009;33(6):1338–44.
44. Tirado-Conde G, Lara B, Casas F et al. Factors Associated With the Evolution of Lung Function in Patients With Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Spanish Registry. *Arch Bronconeumol.* 2011;47(10):495–503.
45. Needham M, Stockley RA. Exacerbations in a1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J.* 2005;25:992–1000.
46. Tejwani V, Nowacki AS, Fye E et al. The Impact of Delayed Diagnosis of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: The Association Between Diagnostic Delay and Worsened Clinical Status. *Respir Care.* 2019;64(8):915–22.
47. Montuschi P, Ciabattini G. Bronchodilating drugs for chronic obstructive pulmonary disease: current status and future trends. *J Med Chem.* 2015; 58(10):4131–64.
48. Tashkin DP, Ferguson GT. Combination bronchodilator therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2013; 14:4.
49. Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RJ et al. Prevention of Acute Exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest.* 2015;147(4):894–942.
50. Cheyne L, Irvin-Sellers MJ, White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015;(9):CD009552.
51. Vincken W, Noord JA, Greefhorst A et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr’s treatment with tiotropium. 2002;19(2):209–16.
52. Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D 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.
53. Appleton S, Jones T, Poole P et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD006101.
54. Rosenkranz B, Rouzier R, Kruse M et al. Safety and tolerability of high-dose formoterol (via Aerolizer) and salbutamol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2006;100(4):666–72.
55. Friedman M. A multicenter study of nebulized bronchodilator solutions in chronic obstructive pulmonary disease. *The American Journal of Medicine.* 1996;100(1A):30–9.

56. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL et al. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(3):333–9.
  57. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2008;300(12):1439–50.
  58. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011;364(12):1093–103.
  59. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med.* 2013;1(7):524–33.
  60. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* 2010;23(4):257–67.
  61. Mahler DA, Kerwin E, Ayers T et al. FLIGHT1 and FLIGHT2: Efficacy and Safety of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrrolate) versus Its Monocomponents and Placebo in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(9):1068–79.
  62. Mahler DA, Decramer M, D’Urzo A et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J.* 2014;43(6):1599–609.
  63. Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med.* 2015;109(10):1312–9.
  64. Bateman ED, Chapman KR, Singh D et al. Aclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). *Respir Res.* 2015;16:92.
  65. Martinez FJ, Fabbri LM, Ferguson GT et al. Baseline Symptom Score Impact on Benefits of Glycopyrrolate/Formoterol Metered Dose Inhaler in COPD. *Chest.* 2017;152(6):1169–78.
  66. Oba Y, Keeney E, Ghatehorde N, Dias S. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;12:CD012620.
  67. Zayed Y, Barbarawi M, Kheiri B et al. Triple versus dual inhaler therapy in moderate-to-severe COPD: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Respir J.* 2019;13(7):413–28.
  68. Cazzola M, Calzetta L, Barnes PJ et al. Efficacy and safety profile of xanthines in COPD: a network meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2018;27(148):180010.
-

69. Zheng Y, Zhu J, Liu Y et al. Triple therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;363:k4388.
70. Stephenson A, Seitz D, Bell CM et al. Inhaled anticholinergic drug therapy and the risk of acute urinary retention in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2011;171(10):914–20.
71. Shroff S, Thomas R, D’Souza G et al. The effect of inhaled steroids on the intraocular pressure. *Digital journal of ophthalmology*. 2018;24:6–9.
72. Halpin DM, Dahl R, Hallmann C, Mueller A, Tashkin D. Tiotropium HandiHaler(®) and Respimat(®) in COPD: a pooled safety analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:239–59.
73. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018; 378(18):1671–80.
74. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med*. 2018;6(2):117–26.
75. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM et al. Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(3):329–39.
76. Calverley PMA, Tetzlaff K, Vogelmeier C et al. Eosinophilia, Frequent Exacerbations, and Steroid Response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(9):1219–21.
77. Molfino NA, Zhang P. A meta-analysis on the efficacy of oral theophylline in patients with stable COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006; 1(3):261–6.
78. Devereux G, Cotton S, Fielding S et al. Low-dose oral theophylline combined with inhaled corticosteroids for people with chronic obstructive pulmonary disease and high risk of exacerbations a RCT. *Health Technology Assessment [Internet]*. 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544387/>
79. Barr G, Rowe B, Camargo C. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2003;327(7416):643.
80. Cosio BG, Tsaprouni L, Ito K et al. Theophylline restores histone deacetylase activity and steroid responses in COPD macrophages. *J Exp Med*. 2004; 200(5):689–95.



81. Horita N, Miyazawa N, Kojima R et al. Chronic Use of Theophylline and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-analysis. *Arch Bronconeumol*. 2016;52(5):233–8.
82. ZuWallack R, Mahler D, Reilly D et al. Salmeterol Plus Theophylline Combination Therapy in the Treatment of COPD. *Chest*. 2001;119(6):1667–70.
83. Tartu Ülikooli Kliinikum. Ühendlabori käsiraamat [Internet]. Available at: <https://www.kliinikum.ee/yhendlabor/pildid/kasiraamat/T/teofylliin.pdf>
84. Barnes PJ. Theophylline. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010;3(3):725–47.
85. Wedzicha JA, Calverley PMA, Albert RK et al. Prevention of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2017;50(3):1602265.
86. Poole P, Sathanathan K, Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;5:CD001287.
87. Gavish R, Levy A, Dekel OK et al. The Association Between Hospital Readmission and Pulmonologist Follow-up Visits in Patients With COPD. *Chest*. 2015;148(2):375–81.
88. Fidahussein SS, Croghan IT, Cha SS, Klocke DL. Posthospital follow-up visits and 30-day readmission rates in chronic obstructive pulmonary disease. *Risk Manag Healthc Policy*. 2014;7:105–12.
89. Sharma G, Kuo YF, Freeman JL, Zhang DD, Goodwin JS. Outpatient follow-up visit and 30-day emergency department visit and readmission in patients hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2010;170(18):1664–70.
90. Sharif R, Parekh TM, Pierson KS, Kuo YF, Sharma G. Predictors of early readmission among patients 40 to 64 years of age hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(5):685–94.
91. Casanova C, Aguirre-Jaime A, de Torres JP et al. Longitudinal assessment in COPD patients: multidimensional variability and outcomes. *Eur Respir J*. 2014;43(3):745–53.
92. Ferrone M, Masciantonio MG, Malus N, et al. The impact of integrated disease management in high-risk COPD patients in primary care. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2019;29(1):8.
93. Dransfield MT, Kunisaki KM, Strand MJ et al. Acute Exacerbations and Lung Function Loss in Smokers with and without Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Dransfield MT, Kunisaki KM, Strand MJ et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(3):324–30.
94. Bekkat-Berkani R, Wilkinson T, Buchy P et al. Seasonal influenza vaccination in patients with COPD: a systematic literature review. Bekkat-Berkani R, Wilkinson T, Buchy P et al. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):79.

95. Teo E, Lockhart K, Purchuri SN et al. Haemophilus influenzae oral vaccination for preventing acute exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 6:CD010010.
96. Walters JA, Tang JN, Poole P et al. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD001390.
97. Kopsaftis Z, Wood-Baker R, Poole P. Influenza vaccine for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6:CD002733.
98. Ya Tseimakh I, Martynenko I, Paraeva S. Prophylactic efficacy of pneumococcal vaccination for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J.* 2006;28(Suppl 50):178s.
99. Dransfield MT, Nahm MH, Han MK et al. Superior immune response to protein-conjugate versus free pneumococcal polysaccharide vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180(6):499–505.
100. Rugbjerg M, Iepsen UW, Jørgensen KJ, Lange P. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in COPD with mild symptoms: a systematic review with meta-analyses. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:791–801.
101. Güell Rous MR, Díaz Lobato S, Rodríguez Trigo G et al. Pulmonary rehabilitation. *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).* *Arch Bronconeumol.* 2014;50(8):332–44.
102. McCarthy B, Casey D, Devane D et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2:CD003793.
103. Yang J, Lin R, Xu Z et al. Significance of Pulmonary Rehabilitation in Improving Quality of Life for Subjects With COPD. *Respir Care.* 2019; 64(1):99–107.
104. Paneroni M, Simonelli C, Vitacca M et al. Aerobic Exercise Training in Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Phys Med Rehabil.* 2017;96(8):541–8.
105. Stolz D, Barandun J, Borer H et al. Diagnosis, Prevention and Treatment of Stable COPD and Acute Exacerbations of COPD: The Swiss Recommendations 2018. *Respiration.* 2018;96(4):382–98.
106. Yang IA, Brown JL, George J et al. COPD-X Australian and New Zealand guidelines for the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: 2017 update. *Med J Aust.* 2017;207(10):436–42.
107. Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, et al. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(2):381–90.

108. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and Lung Function of Lung Health Study Participants after 11 Years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(5):675–9.
109. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005;142(4):233–9.
110. Josephs L, Culliford D, Johnson M, et al. Improved outcomes in ex-smokers with COPD: a UK primary care observational cohort study. *Eur Respir J.* 2017;49(5):1602114.
111. Au DH, Bryson CL, Chien JW, et al. The effects of smoking cessation on the risk of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Gen Intern Med.* 2009;24(4):457–63.
112. Papadopoulos G, Vardavas C, Limperiet M et al. Smoking cessation can improve quality of life among COPD patients: Validation of the clinical COPD questionnaire into Greek. *BMC Pulmonary Medicine.* 2011;11:13.
113. Lenferink A, Brusse-Keizer M, van der Valk PD, et al. Self-management interventions including action plans for exacerbations versus usual care in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 8:CD011682.
114. Stoddart A, van der Pol M, Pinnock H et al. Telemonitoring for chronic obstructive pulmonary disease: a cost and cost-utility analysis of a randomised controlled trial. *J Telemed Telecare.* 2015;21(2):108–18.
115. McDowell JE, McClean S, FitzGibbon F, Tate S. A randomised clinical trial of the effectiveness of home-based health care with telemonitoring in patients with COPD. *J Telemed Telecare.* 2015;21(2):80–7.
116. Vitacca M, Paneroni M, Grossetti F, Ambrosino N. Is There Any Additional Effect of Tele-Assistance on Long-Term Care Programmes in Hypercapnic COPD Patients? A Retrospective Study. *COPD.* 2016;13(5):572–82.
117. McLean S, Nurmatov U, Liu JL et al. Telehealthcare for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;7:CD007718.
118. Koff PB, Jones RH, Cashman JH et al. Proactive integrated care improves quality of life in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2009;33(5):1031–8.
119. Jódar-Sánchez F, Ortega F, Parra C et al. Implementation of a telehealth programme for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease treated with long-term oxygen therapy. *J Telemed Telecare.* 2013;19(1):11–7.
120. Tupper OD, Gregersen TL, Ringbaek T et al. Effect of tele-health care on quality of life in patients with severe COPD: a randomized clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:2657–62.
121. Soriano JB, García-Río F, Vázquez-Espinosa E et al. A multicentre, randomized controlled trial of telehealth for the management of COPD. *Respir Med.* 2018;144:74–81.

122. Bentley CL, Mountain GA, Thompson J et al. A pilot randomised controlled trial of a Telehealth intervention in patients with chronic obstructive pulmonary disease: challenges of clinician-led data collection. *Trials*. 2014; 15:313.
123. Janson C, Johansson G, Ställberg B et al. Identifying the associated risks of pneumonia in COPD patients: ARCTIC an observational study. *Respir Res*. 2018;19(1):172.
124. Guidelines for diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: joint recommendations of Indian Chest Society and National College of Chest Physicians. *Indian J Chest Dis Allied Sci [Internet]*. 2014 [tsiteeritud 24. november 2019];56. Available at: <http://medind.nic.in/iae/t14/s1/iaet14s1.pdf>
125. McCrory DC, Brown CD. Anti-cholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):CD003900.
126. van Geffen WH, Douma WR, Slebos DJ, Kerstjens HA. Bronchodilators delivered by nebuliser versus pMDI with spacer or DPI for exacerbations of COPD. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(8):CD011826.
127. Vollenweider DJ, Frei A, Steurer-Stey CA et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10:CD010257.
128. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2000;117(6):1638–45.
129. Miravittles M, Kruesmann F, Haverstock D et al. Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis. *Eur Respir J*. 2012;39(6):1354–60.
130. Stolbrink M, Amiry J, Blakey JD. Does antibiotic treatment duration affect the outcomes of exacerbations of asthma and COPD? A systematic review. *Chron Respir Dis*. 2018;15(3):225–40.
131. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease (acute exacerbation): antimicrobial prescribing (NG114) [Internet]. 2019. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng114/resources/chronic-obstructive-pulmonary-disease-acute-exacerbation-antimicrobial-prescribing-pdf-66141598418629>
132. Dimopoulos G, Siempo II, Korbil IP et al. Comparison of First-Line With Second- Line Antibiotics for Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis. *Chest*. 2007;132(2):447–55.
133. Siempos II, Dimopoulos G, Korbila IP et al. Macrolides, quinolones and amoxicillin/clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2007;29(6):1127–37.

134. Petitpretz P, Choné C, Trémolières F and Investigator Study Group. Levofloxacin 500 mg once daily versus cefuroxime 250 mg twice daily in patients with acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis: clinical efficacy and exacerbation-free interval. *Int J Antimicrob Agents*. 2007; 30(1):52–9.
135. Korbila IP, Manta KG, Siempos II et al. Penicillins vs trimethoprim-based regimens for acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Can Fam Physician*. 2009;55(1):60–7.
136. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau 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.
137. 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):407–12.
138. Alia I, de la Cal MA, Esteban A, et al. Efficacy of corticosteroid therapy in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support. *Arch Intern Med*. 2011;171(21):1939–46.
139. Aaron SD, Vandemheen KL, Hevert P et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2618–25.
140. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, 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.
141. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP et al. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest*. 2007;132(6):1741–7.
142. Wedzicha JA, Miravittles M, Hurs JR et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2017;49(3).
143. 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*. 2018;3:CD006897.
144. Alison JA, McKeough ZJ, Johnston K et al. Australian and New Zealand Pulmonary Rehabilitation Guidelines. *Respirology*. 2017;22(4):800–19.
145. Revitt O, Swewll L, Singh S. Early versus delayed pulmonary rehabilitation: A randomized controlled trial – Can we do it? *Chronic Respiratory Disease*. 2018;15(3):323–6.

146. Greening NJ, Williams JEA, Hussain SF et al. An early rehabilitation intervention to enhance recovery during hospital admission for an exacerbation of chronic respiratory disease: randomised controlled trial. *BMJ*. 2014; 349:g4315.
147. Puhan MA, Spaar A, Frey M, et al. Early versus Late Pulmonary Rehabilitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Acute Exacerbations: A Randomized Trial. *Respiration*. 2012;83(6):499–506.
148. Rysør CK, Godtfredsen NS, Kofod LM, et al. Lower mortality after early supervised pulmonary rehabilitation following COPD-exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):154.
149. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Cates CJ et al. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:CD005305.
150. Ko FWS, Cheung NK, Rainer TH et al. Comprehensive care programme for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2017;72(2):122–8.
151. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C et al. An official American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):13–64.
152. Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax*. 2013;68 Suppl 2:1–30.
153. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324–43.
154. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319–38.
155. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):70–88.
156. Anaesthetic and respiratory equipment: spirometers intended for the measurement of time forced expired volumes in humans [Internet]. International Organization for Standardization; 2016. Available at: <https://www.iso.org/standard/43761.html>

# Märkused

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---











