

# Terapijski pristup liječenju kronične opstruktivske plućne bolesti u vrijeme pandemije COVID-19

---

Križanović, Iva; Somborac Bačura, Anita

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2022, 78, 349 - 360**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:124621>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-05**



Repository / Repozitorij:

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



# Terapijski pristup liječenju kronične opstruktivske plućne bolesti u vrijeme pandemije COVID-19

IVA KRIŽANOVIĆ<sup>1</sup>, ANITA SOMBORAC-BAČURA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Studentica 5. godine studija farmacije, Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Ante Kovačića 1, 10 000 Zagreb

<sup>2</sup>Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet,  
Zavod za medicinsku biokemiju i hematologiju, Ante Kovačića 1,  
10 000 Zagreb

## Uvod

Pandemija koronavirusne bolesti COVID-19 (engl. *coronavirus disease 2019*) je iznenadila cijeli svijet i opteretila zdravstveni sustav zemalja diljem svijeta. Od trenutka kada je novi koronavirus SARS-CoV-2 (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) prepoznat, utrošeni su mnogi resursi u istraživanje kako samog virusa, tako i bolesti COVID-19 koju uzrokuje. Od početka pandemije postavlja se pitanje rizičnih skupina ljudi za razvoj težih oblika bolesti COVID-19. S obzirom da kronična opstruktivska plućna bolest (KOPB) zahvaća respiratorni trakt, kao i COVID-19 infekcija, u ovom preglednom radu nastojali smo dati odgovor na pitanje jesu li bolesnici s KOPB-om pod povećanim rizikom od infekcije virusom SARS-CoV-2 te podložniji lošijim kliničkim ishodima. Nadalje, dan je pregled informacija o potrebi za promjenom trenutne terapije za bolesnike s KOPB-om u vrijeme pandemije te preporuke o poštivanju zaštitnih mjera u vrijeme visoke prevalencije virusa.

## Kronična opstruktivska plućna bolest

Kronična opstruktivska plućna bolest (KOPB) se nalazi na četvrtom mjestu uzroka smrti u razvijenom svijetu. Prema definiciji Globalne inicijative za

opstruktivsku plućnu bolest (engl. *Global Initiative for Obstructive Lung Disease, GOLD*), to je bolest koju karakteriziraju respiratorni simptomi i ograničenje protoka zraka u dišnim putevima, a koja se može spriječiti i liječiti. Tijekom bolesti dolazi do oštećenja dišnih puteva i/ili alveola, što je uzrokovano štetnim česticama ili plinovima, a ulogu imaju i čimbenici vezani uz samog pacijenta kao što je abnormalni razvoj pluća (1). KOPB je karakterizirana progresivnim gubitkom plućne funkcije tijekom vremena, a posebno ako pacijent nastavi pušiti (2). Najveći rizični čimbenik je pušenje. Duhanski dim je glavni pokretač patofizioloških mehanizama jer oštećuje velike i male dišne puteve kao i alveole te potiče lokalnu i sistemsku upalnu reakciju (3). Od drugih rizičnih čimbenika možemo izdvojiti zagađenje zraka, izloženost organskoj i anorganskoj prašini, a genetski čimbenici igraju također važnu ulogu među kojima je najčešći nedostatak  $\alpha 1$ -antitripsina. Sumnja na KOPB se postavlja ako se kod pacijenta jave dispneja, kronični kašalj ili produktivno iskašljavanje, a osoba ima povijest izloženosti nekom od rizičnih čimbenika za razvoj bolesti. Pacijenti s KOPB-om su podložni akutnim pogoršanjima simptoma bolesti (egzacerbacijama) koja mogu dovesti do hospitalizacije. Važno je istaknuti da se KOPB povezuje s visokom učestalošću komorbiditeta, kao što su kardiovaskularne bolesti, šećerna bolest i metabolički sindrom. U terapiji KOPB-a se najčešće koriste bronhodilatatori koji su zlatni standard u simptomatskom liječenju KOPB-a. To su najčešće  $\beta 2$  agonisti i antimuskarinski lijekovi. Postoje kratkodjelujući (engl. *short-acting  $\beta 2$  agonists, SABA*) i dugodjelujući  $\beta 2$  agonisti (engl. *long-acting  $\beta 2$  agonists, LABA*) te kratkodjelujući (engl. *short-acting antimuscarinics, SAMA*) i dugodjelujući antimuskarinski lijekovi (engl. *long-acting antimuscarinics, LAMA*). Drugi lijekovi, koji se mogu koristiti ovisno o kliničkom statusu pacijenta, su inhalacijski i oralni kortikosteroidi, teofilin, makrolidi, mukolitici i roflumilast. Kod pacijenata s respiratornim zastojem se upotrebljava terapija kisikom i neinvazivna ventilacija (1).

## COVID-19

Koronavirusna bolest COVID-19 je zarazna bolest uzrokovana novim koronavirusom SARS-CoV-2 (4). Najčešći simptomi uključuju vrućicu, kašalj, gubitak okusa i mirisa, umor, kratkoću daha, glavobolju, probavne smetnje itd. (5). U teškom obliku bolesti se često razvija pneumonija i teški akutni respiratorni sindrom koji su povezani s visokom stopom mortaliteta. Klinički ishodi, uključujući mortalitet, lošiji su kod starijih i muških pacijenata, ali i osoba s komorbiditetima kao što su pretilost, dijabetes i kardiovaskularne bolesti (6, 7). COVID-19 infekcija potiče upalnu kaskadu s povećanom brzinom sedimentacije eritrocita,

povišenim IL-6, CRP-om i fibrinogenom, a neki pacijenti imaju jače izražen upalni odgovor pa dolazi do citokinske oluje (8). Za postavljanje dijagnoze COVID-19 infekcije se najčešće koristi reverzna transkripcija – kvantitativna lančana reakcija polimeraze (engl. *reverse transcription – quantitative polymerase chain reaction*, RT-qPCR), koja detektira virusnu RNA iz uzorka, ili brzi antigenski testovi. SARS-CoV-2 sadrži jednolančanu pozitivnu RNA koja se nalazi unutar membranske ovojnice koja je prekrivena glikoproteinom šiljkom (engl. *spike protein*, S) (5). Virus ulazi u stanice domaćina endocitozom koja je posredovana receptorima. Glikoprotein šiljka koji se nalazi na površini virusa ima afinitet za receptore za angiotenzin konvertirajući enzim 2 (engl. *angiotensin-converting enzyme 2*, ACE2) (9). Nakon vezanja za ACE2 receptor dolazi do aktivacije transmembranske serinske proteaze 2 (engl. *transmembrane serine protease 2*, TMPRSS2) koja pocijepa protein šiljka na dvije podjedinice, nakon čega virus uđe u stanicu (10). Za liječenje COVID-19 infekcije se najčešće upotrebljavaju antiviralna i protuupalna terapija. Trenutno odobreni lijekovi za terapiju COVID-19 infekcije u Hrvatskoj su: Veklury (remdesivir), Regkirona (regdanvimab), Ronapreve (kasirivimab/imdevimab), Xevudy (sotrovimab), Kineret (anakinra), RoActemra (tocilizumab), Paxlovid (PF-07321332/ritonavir) i Evusheld (tiksagevimab/cilgavimab). Indikacija im je svima slična, koriste se kod odraslih i adolescenata s COVID-19 infekcijom kojima je potrebna dodatna terapija visokim ili niskom protokom kisika ili su pod povećanim rizikom od razvoja teške bolesti. Također su odobrena cjepiva od pet različitih proizvođača, od kojih se većina temelji na tome da se injektira genetski materijal koji kodira za protein šiljka, dok je jedno proteinsko cjepivo, a sva djeluju na principu izazivanja imunogenog odgovora kod domaćina. To su cjepiva Comirnaty (proizvođač Pfizer – BioNTech), Spikevax (ranijeg naziva COVID-19 Vaccine Moderna), Vaxzevria (ranijeg naziva COVID-19 Vaccine AstraZeneca), Jcovden (ranijeg naziva COVID-19 Vaccine Janssen, proizvođač Johnson & Johnson) i proteinsko cjepivo Nuvaxovid (proizvođač Novavax) (11).

### **Rizik od COVID-19 infekcije kod bolesnika s KOPB-om**

ACE2 receptori se nalaze na membranama stanica gotovo svih tkiva, uključujući pluća, bubrege, gastrointestinalni trakt, srce itd. Putem ACE2, SARS-CoV-2 virus može inficirati bronhijalne i alveolarne epitelne stanice, kao i plućne endotelne stanice (12). Razlika u ekspresiji ACE2 receptora može utjecati na različitu interindividualnu podložnost COVID-19 infekciji, a utječe i na kliničke ishode. Poznato je da pacijenti koji boluju od KOPB-a imaju povećanu ekspresiju ACE2 u epitelnim stanicama u usporedbi s kontrolnim ispitanicima, uz povećanu

ekspresiju kod pacijenata s KOPB-om koji imaju viši indeks tjelesne mase (BMI) i učestalije egzacerbacije (12, 13, 14). Vežanje SARS-CoV-2 virusa na ACE2 receptor dovodi do pojačanog djelovanja angiotenzina 2, a to može dovesti do povećanog upalnog odgovora, vazokonstrikcije i vaskularne ozljede. Postoji povezanost između visoke ekspresije ACE2 i lošije plućne funkcije kod pacijenata s KOPB-om, ali ekspresija TMPRSS2 nije promijenjena. Pacijenti s KOPB-om imaju općenito povećanu podložnost virusnim infekcijama, vjerojatno zbog smanjenog stvaranja interferona 1 ili zbog imunosenescencije koju karakterizira povećan broj oslabljenih T-limfocita i memorijskih T stanica (6, 12). Kod pušača i pacijenata s KOPB-om najveća je ekspresija ACE2 u nazalnom epitelu, a ekspresija se smanjuje kako se ide prema donjim dišnim putevima. Dim cigareta može povećati aktivnost proteinaza koje cijepaju protein S na površini SARS-CoV-2 i tako olakšavaju ulazak virusa u stanicu domaćina. Jedna studija je dokazala da se topljivi ACE2 može odvojiti od epitela i otići u dišne puteve što se vjerojatno događa zbog dima cigareta ili KOPB-a, zatim se aktiviraju urođeni i stečeni imunski odgovori koji igraju važnu ulogu u zarazi sa SARS-CoV-2 (8).

Još uvijek nije potpuno razjašnjeno povećava li KOPB rizik od infekcije sa SARS-CoV-2. U mnogim studijama koje su proučavale utjecaj komorbiditeta na stopu hospitalizacije uočena je niža učestalost KOPB-a kao komorbiditeta pacijenata s COVID-19 infekcijom, nego što je bilo za očekivati. Ti rezultati su ograničeni malim brojem ispitanika i nepotpunim podacima o komorbiditetima. Smatra se da pacijenti s KOPB-om nisu pod povećanim rizikom od COVID-19 infekcije, što bi moglo biti posljedica preventivnih mjera. S druge strane, postoji povećan rizik od hospitalizacije, razvoja teške bolesti i smrti (12, 13, 15). Ti loši ishodi se povezuju s prethodnom slabijom adherencijom prema propisanim lijekovima, smanjenom dostupnošću liječničke skrbi u doba pandemije i smanjenom plućnom rezervom bolesnika s KOPB-om (13). Pod pojmom teški oblik bolesti COVID-19 smatra se akutno respiratorno zatajenje i/ili prijem na intenzivnu njegu (14). Prema nedavnom priopćenju Njemačkog respiratornog društva, pacijenti s KOPB-om imaju umjereni rizik od teškog oblika bolesti COVID-19, dok je isti značajno povećan kod pacijenata s KOPB-om koji imaju neku kardiovaskularnu bolest kao komorbiditet (7). Stoga se smatra da su negativne zajedničke karakteristike koje mogu dovesti do lošijih kliničkih ishoda od COVID-19 infekcije kod pacijenata s KOPB-om oštećena plućna funkcija, starija dob, prisutnost komorbiditeta i smanjena sposobnost obrane od virusne infekcije (12).

Kod pacijenata s KOPB-om razlikujemo fazu stabilne bolesti i egzacerbacije, tj. akutno pogoršanje simptoma koje zahtijeva dodatnu terapiju (1). U



nekim slučajevima je teško razlikovati egzacerbaciju KOPB-a i COVID-19 infekciju jer se mnogi simptomi preklapaju. Može se reći da pacijenti koji boluju od KOPB-a i imaju COVID-19 infekciju zadovoljavaju definiciju egzacerbacije kada su im se javili respiratorni simptomi i potrebna je promjena terapije. Ako pacijent boluje od KOPB-a i pokazuje simptome egzacerbacije, treba se odmah posumnjati na COVID-19 infekciju, pogotovo ako su simptomi praćeni vrućicom, gubitkom okusa i mirisa ili gastrointestinalnim smetnjama. Tada bi se pacijent trebao testirati RT-qPCR testom. Postoje slučajevi kada rezultati RT-qPCR testa budu lažno-negativni, u tom slučaju se pomoću CT-a može utvrditi COVID-19 infekcija. Prevencija i liječenje egzacerbacija KOPB-a su jako važni ciljevi u upravljanju te bolesti, a COVID-19 infekcija to otežava tako što je za vrijeme pandemije ograničen pristup terapiji, poremećeni su lanci dostave lijekova i pacijenti si ne mogu priuštiti lijekove. Pandemija SARS-CoV-2 ima i svoje pozitivne strane, a najveća je ta što se značajno smanjila emisija štetnih plinova i poboljšala kvaliteta zraka, što je zajedno s nefarmakološkim mjerama (pranje ruku, nošenje maski, socijalna distanca) koje su smanjile prijenos respiratornih virusa uvelike pomoglo ljudima koji boluju od KOPB-a te se smanjio broj hospitalizacija zbog egzacerbacija (13, 16).

Tijekom spirometrije i drugih testova za određivanje plućne funkcije, može doći do kašlja i formiranja kapljica za vrijeme testiranja pa i tim putem može doći do transmisije SARS-CoV-2. Pacijenti bi se trebali prije spirometrije testirati na prisutnost COVID-19 infekcije i nastaviti sa spirometrijom i testovima određivanja plućne funkcije tek kada su rezultati RT-qPCR testa negativni. Za vrijeme visoke prevalencije COVID-19 infekcije bi se takva vrsta testiranja trebala svesti na minimum te koristiti samo kada se treba dijagnosticirati KOPB ili provjeriti status plućne funkcije za hitne postupke ili operacije. Bronhoskopija može biti potrebna za dijagnozu SARS-CoV-2 ili se koristi u terapijske svrhe, no ako nije nužna trebalo bi je odgoditi sve dok pacijent ne dobije negativan rezultat RT-qPCR testa. Radiografija prsnog koša je indicirana kod pacijenata s KOPB-om koji imaju umjerene do teške simptome, a neosjetljiva je kod blage ili rane COVID-19 infekcije. Ona nije rutinski indicirana kao test probiranja za COVID-19 infekciju kod asimptomatskih pacijenata. Radiografija se često koristi kod pacijenata kod kojih je dokazano pogoršanje respiratornog statusa kako bi se bolje utvrdila klinička slika. Inhalatori se isto tako trebaju koristiti s posebnim oprezom jer se kontaminirane kapljice mogu raspršiti puno dalje pomoću pogonskog plina. Umjesto inhalatora bi se trebali koristiti stlačeni inhalat ili prašak inhalata, dok se inhalatori čuvaju za liječenje hospitaliziranih pacijenata koji su teško bolesni (13).

Endotelna disfunkcija se javlja kod bolesnika s KOPB-om, ali i pacijenata koji boluju od COVID-19 infekcije. Neki od mehanizama zbog kojih dolazi do ozljede endotela su izravan toksični učinak dima cigareta na endotelne stanice, stvaranje autoantitijela koja prepoznaju endotelne stanice, vaskulitis, oksidacijski stres u endotelnim stanicama, smanjena aktivacija antioksidacijskih puteva itd. Pacijenti s COVID-19 infekcijom pokazuju hiperkoagulabilno stanje s trombozom gdje se stvaraju fibrinski ugrušci u plućima i drugim organima. Stoga su pacijenti s KOPB-om tijekom SARS-CoV-2 infekcije podložniji vaskularnim oštećenjima i trombozi, što može imati utjecaj i na lošije ishode bolesti COVID-19 (8, 15).

### **Terapija pacijenata s KOPB-om tijekom COVID-19 pandemije**

Za vrijeme trajanja COVID-19 pandemije, pacijenti bi trebali nastaviti s propisanom terapijom za KOPB zato što nema konačnih podataka utječu li kortikosteroidi, kratkodjelujući i dugodjelujući bronhodilatatori, roflumilast ili makrolidi na rizik infekcije sa SARS-CoV-2 ili na kliničke ishode (13, 15).

Kortikosteroidi smanjuju stvaranje proupalnih citokina i sposobnost fagocitoze alveolarnih makrofaga te tako štite pacijente s KOPB-om od egzacerbacija, ali oni mogu povećati podložnost infekcijama. Supresija proupalnih citokina može smanjiti sposobnost pacijenta da se obrani od virusne ili bakterijske infekcije zbog čega postoji visok rizik razvoja pneumonije kod pacijenata s KOPB-om. Zbog navedenog upotreba inhalacijskih kortikosteroida može pogoršati kliničke ishode tako što će povećati podložnost virusnim infekcijama, nakon čega se mogu razviti sekundarne bakterijske infekcije i pneumonija. Primjerice, upotreba lipofilnih lijekova poput flutikazona dovodi do njegovog dugotrajnog zadržavanja u plućima i posljedično protuupalnog i imunosupresivnog učinka, uključujući oštećenje mikrobioma pluća i promjenu u sposobnosti mukocilijarne eliminacije (6, 17, 18). Korist opravdava rizik kod pacijenata s velikim brojem eozinofila, dok kod pacijenata s malim brojem eozinofila često nije opravdana upotreba tih lijekova (6). Neke studije pokazuju da inhalacijski kortikosteroidi imaju zaštitni učinak kod COVID-19 infekcije te da mogu poboljšati simptome, a neke pak da povećavaju rizik od COVID-19 infekcije i da povećavaju mortalitet (13). Upotreba inhalacijskih kortikosteroida može ograničiti ili smanjiti simptome bolesti pri čemu korisnici inhalacijskih kortikosteroida mogu biti asimptomatski pa ne traže testiranje niti liječenje. Prikaz slučaja iz Japana ukazao je na moguće poboljšanje tijeka bolesti uz korištenje inhalacijskog kortikosteroida ciklezonida. Pokazalo se da su se tri bolesnika s COVID-19 infekcijom, kojima je bila potrebna terapija kisikom, oporavili nakon primjene

inhalacijskog ciklazonida (20). Suprotno tome, podaci dobiveni pregledavanjem elektroničkih zdravstvenih kartona Ujedinjenog Kraljevstva pokazali su povećan mortalitet povezan s COVID-19 infekcijom kod pacijenata s KOPB-om i astmom koji su koristili inhalacijske kortikosteroide u usporedbi s onima koji ih nisu koristili; međutim, nije uočen štetan učinak uporabe inhalacijskih kortikosteroida nakon prilagodbe za demografske čimbenike i uporabu lijekova (12). Nadalje, podaci pokazuju da kortikosteroidi i dugodjelujući bronhodilatatori mogu smanjiti replikaciju koronavirusa, uključujući SARS-CoV-2 (13). Istraživanja su pokazala da je kod pacijenata s astmom koji su na terapiji inhalacijskim kortikosteroidima smanjena ekspresija ACE-2 receptora u epitelnim stanicama respiratornog trakta te stoga postoji vjerojatnost da inhalacijski kortikosteroidi smanjuju ulazak virusa u stanicu domaćina. Ne zna se vrijedi li isto za KOPB, ali pretpostavlja se da vrijedi. Bez obzira što se pretpostavlja da smanjuju ulazak virusa u stanicu, ne bi se smjeli upotrebljavati za prevenciju (19). Pacijentima se preporuča da nastave s propisanom terapijom za KOPB, uključujući i inhalacijske kortikosteroide ako ih već koriste, zato što nema podataka iz kontroliranih randomiziranih studija kojima bi se neupitno dokazala njihova šteta ili korist. Postoje smjernice koje govore u kojim slučajevima se inhalacijski kortikosteroidi povlače iz terapije, a tih smjernica se treba pridržavati i u doba COVID-19 pandemije (6).

Ako dođe do akutne egzacerbacije KOPB-a tijekom COVID-19 pandemije, treba nastaviti s uobičajenim pristupom i terapijom koju je potrebno individualizirati. Terapija KOPB-a tada može uključivati kratkotrajnu primjenu oralnih kortikosteroida koji će pomoći kod akutnih egzacerbacija, spriječiti napredovanje bolesti kao i rani relaps te će smanjiti mortalitet. Terapija oralnim kortikosteroidima se može naglo prekinuti nakon što se smanje simptomi i poboljša plućna funkcija. Takav terapijski pristup se može primijeniti i kod teško bolesnih hospitaliziranih pacijenata s COVID-19 infekcijom i KOPB-om, a pacijentima treba napomenuti da tu terapiju ne provode sami kod kuće kada se pojave simptomi COVID-19 infekcije (18, 20). Treba biti oprezan kod široke upotrebe sistemskih kortikosteroida zato što oni induciraju brojne nuspojave, nema dokaza da povećavaju preživljavanje, ali s druge strane oni smanjuju izlazak virusa iz inficiranih stanica. Nije utvrđeno utječu li sistemski kortikosteroidi pozitivno ili negativno na podložnost niti ishod SARS-CoV-2 infekcije te se stoga oni koriste kod egzacerbacija KOPB-a prema uobičajenim indikacijama, neovisno o tome ima li pacijent COVID-19 infekciju (13).

Glavni simptomi egzacerbacije KOPB-a su povećanje dispneje i volumena iskašljaja te pojava gnojnog iskašljaja, a ako pacijent ima dva od tri glavna simptoma



ili mu je potrebna mehanička ventilacija, indicirani su antibiotici. Bakterijske koinfekcije kod SARS-CoV-2 infekcije se detektiraju multipleks PCR testom i one nisu česte, ali se rizik povećava s težinom bolesti, kao i poteškoće u dijagnosticiranju. Kod pacijenata s teškom COVID-19 infekcijom se predlaže upotreba širokospektralnih antibiotika, a isto se primjenjuje i kod pacijenata s KOPB-om koji imaju COVID-19 infekciju. Pacijenti s KOPB-om koji razviju SARS-CoV-2 infekciju češće razvijaju bakterijske i gljivične koinfekcije, a antibiotici se kod egzacerbacija KOPB-a propisuju prema uobičajenim indikacijama, neovisno o tome imaju li pacijenti uz KOPB i COVID-19 infekciju. Empirijski, antibiotici se prepisuju većini hospitaliziranih pacijenata s teškom kliničkom slikom (13).

COVID-19 je povezan s pojavom hiperkoagulabilnog stanja i venske tromboembolije, a njihova incidencija je dva do četiri puta viša nego što se očekuje kod pacijenata u jedinicama intenzivnog liječenja i pacijenata na bolničkim odjelima, unatoč profilaksi s nefrakcioniranim heparinom ili niskomolekulskim heparinom. Pacijenti s KOPB-om već imaju viši rizik da razviju krvne ugruške, stoga trebaju primiti farmakološku tromboprofilaksu kada su hospitalizirani i imaju COVID-19 infekciju. Za tromboprofilaksu postoje dvije opcije, a to su nefrakcionirani heparin i niskomolekulski heparin koji se češće koristi, premda liječnici trebaju slijediti lokalne smjernice za odabir odgovarajućeg lijeka i pravilne doze (13, 14).

### **Zaštitne mjere u vrijeme visoke prevalencije virusa**

Osnovne mjere zaštite od SARS-CoV-2 kao što su pranje ruku, održavanje propisane udaljenosti i nošenje maske su od iznimne važnosti za pacijente koji boluju od KOPB-a. Liječnički pregledi uživo su svedeni na minimum kako bi se smanjila transmisija bolesti. Pacijentima treba napomenuti da je važno da se i dalje nastave baviti fizičkom aktivnosti i da je iznimno važno da prime godišnju dozu cjepiva protiv gripe. Za vrijeme COVID-19 pandemije, kada je većina pacijenata izolirana u svojim kućama, trebali bi se poticati rehabilitacijski programi kako bi pacijenti mogli sudjelovati kod kuće putem interneta (13, 14). Plućna rehabilitacija je bitna komponenta liječenja KOPB-a. Odabir prikladnih vježbi, koje se utvrđuju prilikom razvrstavanja bolesnika u odgovarajući program poboljšanja, je od ključne važnosti u procesu rehabilitacije. Prihvaćeni modeli plućne rehabilitacije razlikuju se po intenzitetu, trajanju i obliku tjelesne aktivnosti pacijenata. U bolesnika s kroničnim respiratornim bolestima plućna rehabilitacija pokazuje povoljan učinak na kapacitet vježbanja, funkciju pluća, snagu respiratornih mišića i kvalitetu života. Međunarodne procjene govore da samo 1–2 % bolesnika s KOPB-om prima plućnu rehabilitaciju, što je dodatno pogoršano

trenutnom pandemijom. Stoga je potrebno preusmjeriti fokus na upotrebu novih digitalnih tehnologija (telemedicina, njega na daljinu, telerehabilitacija, virtualna rehabilitacija) (21). Smatra se da je telerehabilitacija jednako učinkovita kao i konvencionalna plućna rehabilitacija u kontroli simptoma bolesti, promicanju tjelesne aktivnosti i poboljšanju samokontrole KOPB-a. Štoviše, pandemija je, zbog veće zabrinutosti oko moguće COVID-19 infekcije i loših ishoda, pripomogla većoj motivaciji ljudi da prestanu pušiti (22).

Iznimno je važno komunicirati s pacijentima i njihovim obiteljima kako bi se smanjili strah i anksioznost povezana s COVID-19 infekcijom te kako bi se očuvalo mentalno zdravlje. Pacijentima koji boluju od KOPB-a treba objasniti kako su pod povećanim rizikom da razviju teški oblik bolesti i da bi se trebali pojačano zaštititi ili izolirati. Liječnici mogu konzultirati pacijente upotrebom telefona, videa ili emaila, a pregledi uživo bi se trebali svesti samo na one najnužnije. Širenje infekcije se može smanjiti i uporabom elektroničnih recepata umjesto papirnatih te se lijekovi mogu pacijentima dostavljati poštom, pomoću volontera ili drugim metodama. Pacijente koji boluju od KOPB-a treba snažno poticati da prestanu pušiti kako bi se smanjio rizik od loših ishoda uslijed COVID-19 infekcije i rizik od akutnih egzacerbacija. Svim pacijentima koji boluju od KOPB-a treba objasniti da nastave s propisanom individualiziranom terapijom, uključujući inhalacijske i oralne oblike lijekova, kako bi KOPB bio pod kontrolom. Ovo se odnosi i na pacijente koji su inficirani sa SARS-CoV-2. Treba pacijente podsjetiti da na internetu imaju video materijale koji im mogu pomoći pri pravilnoj upotrebi inhalatora. Vezano uz upotrebu kortikosteroida, pacijentima treba objasniti da nema dokaza da terapija inhalacijskim kortikosteroidima povećava rizik od COVID-19 infekcije. Pacijenti trebaju nastaviti terapiju oralnim i inhalacijskim kortikosteroidima, bez obzira što postoji rizik da inhalacijski kortikosteroidi mogu povećati rizik pneumonije (7, 23).

## Zaključak

Unatoč sklonosti prema virusnim egzacerbacijama i povećanoj ekspresiji ACE2, pacijenti s KOPB-om nisu pod povećanim rizikom od COVID-19 infekcije, a to može biti posljedica preventivnih mjera. S druge strane, ako se zaraze sa SARS-CoV-2, postoji povećan rizik od hospitalizacije, razvoja teške bolesti i smrti. Ti loši ishodi se povezuju s prethodnom slabijom adherencijom prema propisanim lijekovima, smanjenom dostupnošću liječničke skrbi u doba pandemije, smanjenom plućnom rezervom bolesnika s KOPB-om, prisutnošću komorbiditeta i smanjenom sposobnošću obrane od virusne infekcije. Bolesnici s KOPB-om bi trebali nastaviti s propisanom terapijom za KOPB zato što nije

dokazano utječe li ta terapija, uključujući inhalacijske kortikosteroide, na rizik od COVID-19 infekcije ili kliničke ishode. Iznimno je važno da se u vrijeme pandemije bolesnici s KOPB-om pridržavaju preventivnih mjera kako bi smanjili rizik zaraze sa SARS-CoV



## Therapeutic approach to the treatment of chronic obstructive pulmonary disease during the COVID-19 pandemic

I. Križanović, A. Somborac-Bačura

**Abstract** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common lung disease that is characterized by long-term respiratory symptoms and airflow limitation. It is important to investigate whether patients with COPD are at the increased risk of infection with SARS-Co V-2 and what are the clinical outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Since both diseases affect the respiratory tract, the purpose of this review was to determine whether there is an interrelationship between COPD and COVID-19. Currently, it is not clear whether COPD patients are at higher risk of SARS-Co V-2 infection; however, it is confirmed that, if they are affected by COVID-19, there is a higher rate of hospitalisation and death. COPD patients should continue prescribed COPD therapy even if they have COVID-19 infection because it is not confirmed that taking these medications changes the clinical outcomes of COVID-19 infection. Protective measures are very important in times of higher prevalence of COVID-19 since they reduce the risk of infection and help COPD patients maintain their health.

1. [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1.1-25Nov20\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1.1-25Nov20_WMV.pdf), datum pristupa: 2.9.2021.
2. Katzung BG. Basic & clinical pharmacology. United States of America, McGraw-Hill Education, 2018; 360–361.
3. Bergman Marković B i sur. Najčešće bolesti pluća u obiteljskoj medicini. Zagreb, Alfa, 2012; 94–110.
4. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>, datum pristupa: 13.01.2022.
5. Majumder J, Minko T. Recent developments on therapeutic and diagnostic approaches for COVID-19. AAPS J, 2021; 23(1): 14.

6. Higham A, Mathioudakis A, Vestbo J, Singh D. COVID-19 and COPD: a narrative review of the basic science and clinical outcomes. *Eur Respir Rev*, 2020; 29(158): 200199.
7. Lommatzsch M, Rabe KF, Taube C, Joest M, Kreuter M, Wirtz H, Blum T, G, Kolditz M, Geerdes-Fenge H, Otto-Knapp R, Häcker B, Schaberg T, Ringshausen FC, Vogelmeier CF, Reinmuth N, Reck M, Gottlieb J, Konstantinides S, Meyer J, Worth H, Windisch W, Welte T, Bauer T. Risk Assessment for Patients with Chronic Respiratory Conditions in the Context of the SARS-CoV-2 Pandemic Statement of the German Respiratory Society with the Support of the German Association of Chest Physicians. *Respiration*, 2022; 101(3): 307–320.
8. Polverino F, Kheradmand F. COVID-19, COPD, and AECOPD: Immunological, Epidemiological, and Clinical Aspects. *Front Med (Lausanne)*, 2021; 7: 627278.
9. Salian VS, Wright JA, Vedell PT, Nair S, Li C, Kandimalla M, Tang X, Carmona Porquera EM, Kalari KR, Kandimalla KK. COVID-19 transmission, current treatment, and future therapeutic strategies. *Mol Pharm*, 2021; 18(3): 754–771.
10. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 2020; 181(2): 271–280.
11. <https://www.halmed.hr/COVID-19/Pregled-statusa-ocjene-i-odobravanja-lijekova-i-cjepiva/>, datum pristupa: 27.5.2022.
12. Singh D, Mathioudakis AG, Higham A. Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19: interrelationships. *Curr Opin Pulm Med*, 2022; 28(2): 76–83.
13. Halpin DMG, Criner GJ, Papi A, Singh D, Anzueto A, Martinez FJ, Agusti AA, Vogelmeier CF. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021; 203(1): 24–36.
14. Fekete M, Szarvas Z, Fazekas-Pongor V, Feher A, Dosa N, Lehoczki A, Tarantini S, Varga JT. COVID-19 infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease: From pathophysiology to therapy. Mini-review. *Physiol Int*, 2022. doi: 10.1556/2060.2022.00172. Epub ahead of print. PMID: 35230261.
15. Tiotiu A, Chong Neto H, Bikov A, Kowal K, Steiropoulos P, Labor M, Cherrez-Ojeda I, Badellino H, Emelyanov A, Garcia R, Guidos G. Impact of the COVID-19 pandemic on the management of chronic noninfectious respiratory diseases. *Expert Rev Respir Med*, 2021; 15(8): 1035–1048.
16. MacDonald MI, Bardin PG. Contemporary Concise Review 2020: Chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*, 2021; 26(5): 493–500.
17. Furci F, Caminati M, Senna G, Gangemi S. The potential protective role of corticosteroid therapy in patients with asthma and COPD against COVID-19. *Clin Mol Allergy*. 2021; Nov 1;19(1):19.
18. El-Saber Batiha G, Al-Gareeb AI, Saad HM, Al-Kuraishy HM. COVID-19 and corticosteroids: a narrative review. *Inflammopharmacology*, 2022; 13: 1–17.

19. Leung JM, Niikura M, Yang CWT, Sin DD. COVID-19 and COPD. *Eur Respir J*, 2020; 56(2): 2002108.
20. Hasan SS, Capstick T, Zaidi STR, Kow CS, Merchant HA. Use of corticosteroids in asthma and COPD patients with or without COVID-19. *Respir Med*, 2020; 170: 106045.
21. Rutkowski S. Management Challenges in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the COVID-19 Pandemic: Telehealth and Virtual Reality. *J Clin Med*, 2021; 10(6): 1261.
22. Alqahtani JS, Alghamdi SM, Aldhahir AM, Althobiani M, Oyelade T. Key toolkits of non-pharmacological management in COPD: during and beyond COVID-19. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2021; 26(7): 246–252.
23. COVID-19 rapid guideline: community-based care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2020; 5–11.

*Primljeno 8. ožujka 2022.*