# Kronična opstrukcijska plućna bolest i Covid-19

**Križanović, Iva**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:048960

*Rights / Prava:* In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-04-25**

*Repository / Repozitorij:*

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

**Iva Križanović**

# Kronična opstrukcijska plućna bolest i COVID-19

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu i izrađen u Zavodu za medicinsku biokemiju i hematologiju pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Anite Somborac Bačura.

*Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Aniti Somborac Bačura na pomoći, susretljivosti i stručnom vodstvu pri izradi ovog diplomskog rada.*

SADRŽAJ

1. UVOD……..…..…1
1.1. KRONIČNA OPSTRUKCIJSKA PLUĆNA BOLEST……..……..1
1.1.1. ETIOLOGIJA…….……1
1.1.2. PATOFIZIOLOGIJA……..2
1.1.3. KLINIČKA SLIKA……...…..2
1.1.4. EGZACERBACIJE……...……..3
1.1.5. DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI……..…….3
1.1.5.1. TESTOVI FUNKCIJE PLUĆA – SPIROMETRIJA…….….4
1.1.5.2. RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA…….4
1.1.6. PROCJENA TEŽINE BOLESTI……4
1.1.6.1. KLASIFIKACIJA TEŽINE OGRANIČENJA PROTOKA ZRAKA.…5
1.1.6.2. PROCJENA SIMPTOMA…….……...…5
1.1.6.3. KOMBINIRANA PROCJENA KOPB-a……..……..6
1.1.7. LIJEČENJE…….7
1.1.7.1. NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE…….…….7
1.1.7.2. FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE……..……..7
1.1.7.2.1. BRONHODILATATORI……...…….8
1.1.7.2.1.1. β2 AGONISTI…….8
1.1.7.2.1.2. ANTIKOLINERGICI, ANTIMUSKARINSKI LIJEKOVI…….8
1.1.7.2.1.3. METILKSANTINI – TEOFILIN…….9
1.1.7.2.2. KORTIKOSTEROIDI……...……..9
1.1.7.2.3. KOMBINIRANO LIJEČENJE……..…….10
1.1.7.2.4. ORALNI GLUKOKORTIKOIDI……..……10
1.1.7.2.5. INHIBITORI FOSFODIESTERAZE-4…….……10
1.1.7.2.6. MAKROLIDI…….11
1.1.7.2.7. MUKOLITICI (MUKOKINETICI) I ANTIOKSIDACIJSKA SREDSTVA…….……11
1.1.7.2.8. TERAPIJA KISIKOM I MEHANIČKA VENTILACIJA…...11
1.2. COVID-19……...…12
1.2.1. STRUKTURA SARS-CoV-2……12
1.2.2. ULAZ U STANICU I REPLIKACIJA……..……13

1.2.3. TRANSMISIJA……15
1.2.4. SIMPTOMI……15
1.2.5. PULMONALNE I EKSTRAPULMONALNE KOMPLIKACIJE……...15
1.2.6. DIJAGNOSTIKA……..15
1.2.7. TERAPIJA……16
1.2.7.1. LIJEKOVI……16
1.2.7.2. CJEPIVA……..……..19
2. OBRAZLOŽENJE TEME……..21
3. MATERIJALI I METODE……22
4. REZULTATI I RASPRAVA…….….23
4.1. RIZIK COVID-19 INFEKCIJE I TEŽE KLINIČKE SLIKE KOD PACIJENATA S KOPB-om……24
4.2. ZAŠTITNE MJERE ZA PACIJENTE S KOPB-om……..……27
4.3. TESTIRANJE NA INFEKCIJU SA SARS-CoV-2……...….28
4.4. SPIROMETRIJA I TESTOVI ZA ODREĐIVANJE PLUĆNE FUNKCIJE…….28
4.4.1. SPIROMETRIJA……..……28
4.4.2. BRONHOSKOPIJA…….…….29
4.4.3. RADIOLOGIJA……..…..….29
4.5. UPOTREBA INHALATORA…….……30
4.6. DIFERENCIJACIJA COVID-19 INFEKCIJE OD SIMPTOMA KOPB-a……30
4.7. PRAĆENJE PACIJENATA S KOPB-om KOJI SU RAZVILI COVID-19 INFEKCIJU…….31
4.8. ZAJEDNIČKE ZNAČAJKE IMUNOSNOG SUSTAVA U KOPB-u I COVID-19 INFEKCIJI……...31
4.9. ENDOTELNA DISFUNKCIJA……..……32
4.10. NEFARMAKOLOŠKE MJERE ZA LIJEČENJE KOPB-a TIJEKOM COVID-19 PANDEMIJE……..33
4.11. ODRŽAVANJE FARMAKOLOŠKE TERAPIJE KOPB-a TIJEKOM COVID-19 PANDEMIJE……..34
4.11.1. INHALACIJSKI KORTIKOSTEROIDI……..….34
4.11.2. SISTEMSKI KORTIKOSTEROIDI…….37
4.11.3. ANTIBIOTICI…….……..38
4.11.4. ANTIKOAGULANSI……...…39
4.12. EGZACERBACIJE KOPB-a……39

4.13. VENTILACIJSKA POTPORA ZA PACIJENTE S KOPB-om I COVID-19 INFEKCIJOM……..40
4.14. REHABILITACIJA……..……41
4.15. SMJERNICE ZA BRIGU O PACIJENTIMA S KOPB-om TIJEKOM COVID-19 INFEKCIJE……41
4.15.1. KOMUNIKACIJA S PACIJENTIMA I MINIMALIZIRANJE RIZIKA…….41
4.15.2. NEFARMAKOLOŠKA TERAPIJA…….42
4.15.3. FARMAKOLOŠKA TERAPIJA……..42
4.15.4. SAMOSTALNO UPRAVLJANJE EGZACERBACIJAMA……42
4.15.5. OPREMA…….…….43
5. ZAKLJUČCI…….…..…44
6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA……...……45
7. LITERATURA……47
8. SAŽETAK / SUMMARY……...……....50
9. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD.... .....52

# 1. UVOD

## 1.1. KRONIČNA OPSTRUKCIJSKA PLUĆNA BOLEST

Kronična opstrukcijska plućna bolest (KOPB, engl. *chronic opstructive pulmonary disease*) se nalazi na četvrtom mjestu uzroka smrti u razvijenom svijetu. Prema definiciji Globalne inicijative za opstrukcijsku 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 (goldcopd.org).

Zajedničke karakteristike astme i KOPB-a su upala dišnih puteva, smanjen maksimalan ekspiracijski protok i epizodne egzacerbacije opstrukcije dišnih puteva koje su najčešće uzrokovane virusnim respiratornim infekcijama. KOPB se za razliku od astme javlja kod starijih pacijenata i povezan je s neutrofilnom upalom, a ne eozinofilnom kao što je slučaj kod astme. Uz to je KOPB karakteriziran time što pacijenti slabo odgovaraju na terapiju visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida, a povezan je i s progresivnim gubitkom plućne funkcije tijekom vremena, a posebno ako pacijent nastavi pušiti (Katzung, 2018).

KOPB objedinjuje epidemiološku dijagnozu „kroničnog bronhitisa“ (kašalj koji traje najmanje tri mjeseca tijekom godine dana u dvije uzastopne godine) i patoanatomsku dijagnozu „plućnog emfizema“ (destrukcija i povećanje alveolarnih prostora), a od 1966. godine na prijedlog Burrowsa i Fletchera bolest se naziva kronična opstrukcijska plućna bolest. Prije donošenja preporuka o Globalnoj strategiji za dijagnosticiranje, liječenje i praćenje oboljelih od KOPB-a (tzv. GOLD smjernice), oboljeli su se liječili tek u uznapredovaloj fazi, kasno su se javljali liječniku, a liječnici su smatrali bolest prirodnom posljedicom pušenja na koju se ne može utjecati. GOLD smjernice su promijenile odnos liječnika i bolesnika prema toj bolesti (Bergman Marković i sur., 2012).

### 1.1.1. ETIOLOGIJA

Kod KOPB-a dolazi do opstrukcije dišnih puteva koja je uzrokovana neprimjerenim odgovorom na dugotrajnu izloženost štetnim tvarima i plinovima. Ta opstrukcija nije potpuno reverzibilna uz primijenjenu terapiju, za razliku od astme. Rizične čimbenike za nastanak bolesti dijelimo na stečene i nasljedne. Od stečenih čimbenika najčešće je pušenje, a nasljedni čimbenik je nedostatak enzima α1-antitripsina, a to je jako rijetko. U 15 - 40 % pušača nastaje KOPB, čak 80 % bolesnika s KOPB-om puši, a bolesti doprinosi i pasivna izloženost

duhanskom dimu. Neki bolesnici s KOPB-om nikada nisu pušili, njih 6 %, što upućuje na to da pušenje nije jedini uzročnik (Bergman Marković i sur., 2012).

Od drugih rizičnih čimbenika možemo izdvojiti zagađenje zraka u unutarnjim prostorima koji nemaju dobru ventilaciju, ovdje se misli na korištenje drva i nekih goriva koji se koriste za grijanje i kuhanje. Ljudi mogu biti izloženi organskoj i anorganskoj prašini, kemikalijama i njihovim parama na radnom mjestu što povećava rizik obolijevanja od KOPB-a. Genetski čimbenici igraju također važnu ulogu, osim nedostatka α1-antitripsina, postoji nedostatak metaloproteinaze matriksa 12 i glutation-S-transferaze. Starija životna dob i ženski spol isto tako povećavaju rizik obolijevanja. Važno je da se pluća pravilno razvijaju i rastu i zato svi čimbenici koji utječu na te aspekte razvoja tijekom gestacijskog razdoblja i djetinjstva imaju potencijal da povećaju rizik od razvoja KOPB-a (tu spadaju mala tjelesna težina pri porodu, učestale respiratorne infekcije itd). Socioekonomski status je važan čimbenik jer je siromaštvo često povezano s opstrukcijom dišnih puteva i povećanim rizikom razvoja KOPB-a. Astma može biti rizični čimbenik u razvoju KOPB-a, a kronični bronhitis povećava frekvenciju egzacerbacija (goldcopd.org).

### 1.1.2. PATOFIZIOLOGIJA

Duhanski dim je glavni pokretač patofizioloških mehanizama jer oštećuje velike i male dišne puteve kao i alveole te potiče lokalnu i sistemsku upalnu reakciju. Promjene na malim dišnim putevima, manjim od 2 mm, pridonose opstrukciji, dok promjene na velikim dišnim putevima uzrokuju kašalj s obilnim iskašljajem. Dolazi do nakupljanja upalnih stanica u alveolarnom prostoru pri čemu nastaje proteolitičko oštećenje izvanstaničnog matriksa, a to uz nedostatno obnavljanje elastina pospješuje rupturu interalveolarnih septa i dolazi do razvoja emfizema. Takav razvoj emfizema uz strukturalne promjene s oštećenjem malih dišnih puteva imaju za posljedicu ograničenje protoka zraka dišnim putevima i dolazi do razvoja hipoksije. Kada dođe do kronične hipoksije nastaju sistemske posljedice kao što je pulmonalna vazokonstrikcija s povećanim otporom u plućima i razvoj hipertrofije desne klijetke, odnosno desnostrano zatajenje srca (*cor pulmonale*) (Bergman Marković i sur., 2012).

### 1.1.3. KLINIČKA SLIKA

Treba se posumnjati da pacijent ima KOPB ako se jave dispneja, kronični kašalj ili produktivno iskašljavanje, a osoba ima povijest izloženosti nekom od rizičnih čimbenika za razvoj bolesti (goldcopd.org).

Problem u dijagnosticiranju bolesti je to što pacijenti koji puše imaju te simptome godinama prije nego što se jave liječniku. Može doći do pogoršanja uz virusne ili bakterijske infekcije koje se često javljaju, a prati ih visoka temperatura i produktivni kašalj. Dispneja se pogoršava s napredovanjem bolesti, a s vremenom se razvija i u dispneju u mirovanju. Bolest progresivno napreduje pa su nakon nekog vremena razdoblja između pogoršanja sve kraća, a u najtežim slučajevima su bolesnici potpuno bez daha i pri najmanjim dnevnim aktivnostima. Dolazi do pogoršanja opstrukcije pa su i egzacerbacije češće te se razvija hipoksija i u mirovanju. Dokazano je kako je prognoza bolesnika koji imaju tri egzacerbacije godišnje jednaka prognozi bolesnika oboljelih od karcinoma bronha. Kašalj se prvo javlja ujutro, a s napredovanjem bolesti javlja se tijekom cijelog dana, a zatim i noći. Iskašljavanje počinje isto tako ujutro, sa sluzavim iskašljajem, a s pogoršanjem bolesti postaje gnojan (Bergman Marković i sur., 2012).

### 1.1.4. EGZACERBACIJE

Egzacerbacije se definiraju kao pogoršanje simptoma KOPB-a nakon čega je potrebno uvesti dodatnu farmakološku terapiju. Pacijenti s češćim egzacerbacijama imaju gore kliničke ishode, uključujući pogoršanje plućne funkcije i mortalitet. Virusne infekcije često uzrokuju egzacerbacije KOPB-a, a česte su i sekundarne bakterijske infekcije (Higham i sur., 2020).

Egzacerbacije KOPB-a su glavni uzrok morbiditeta, mortaliteta i velikih troškova u liječenju KOPB-a. Mortalitet akutnih egzacerbacija KOPB-a je veći nego kod astme zbog starije životne dobi pacijenata i veće prevalencije komorbiditeta, pogotovo kardiovaskularnih bolesti. Kod egzacerbacija KOPB-a se često propisuju antibiotici zato što one često uključuju bakterijske infekcije donjih dišnih puteva. Ako pacijent ima u svojoj povijesti bolesti dvije ili više egzacerbacija, propisuje se dnevna terapija inhalacijskim kortikosteroidima, a nedavna velika studija je pokazala smanjenu frekvenciju egzacerbacija kod dnevne terapije s azitromicinom. Zbog navedenog je prevencija egzacerbacija jedan od glavnih ciljeva upravljanja KOPB-om (Katzung, 2018).

### 1.1.5. DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI

Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, fizikalnog pregleda pluća, testova funkcije pluća, radiološke dijagnostike i mikrobiološke dijagnostike iskašljaja (Bergman Marković i sur., 2012).

#### 1.1.5.1. TESTOVI FUNKCIJE PLUĆA - SPIROMETRIJA

Spirometrija je „zlatni standard“ u dijagnostici KOPB-a, uspješno se obavlja kod obiteljskog liječnika, a treba ju izvoditi dobro educirana osoba. Tijekom te metode mogu se uočiti promjene plućnih kapaciteta i volumena kod normalnog i forsiranog disanja. Rezultati se iskazuju kao postotak očekivane vrijednosti u odnosu na normalnu vrijednost za dob, spol i visinu ispitanika. Za procjenu kliničke slike bolesnika s KOPB-om važni su sljedeći spirometrijski parametri: vitalni kapacitet (VC), forsirani vitalni kapacitet (FVC), forsirani izdisajni volumen u prvoj sekundi ($FEV_1$), omjer $FEV_1$/FVC (tzv. Tiffeneauov indeks), forsirani izdisajni protok na 25 %, 50 % i 75 % FVC (FEF75, 50, 25) i vršni izdisajni protok (PEF). Pokazatelji opstrukcije pluća su: VC > FVC, $FEV_1$ < 80 % očekivanog i Tiffeneauov indeks < 70 %. Pacijenti koji boluju od KOPB-a imaju kronično snižen omjer $FEV_1$/FVC, a napredovanjem bolesti se smanjuju vrijednosti $FEV_1$ i Tiffeneauov-og indeksa, dok se povećavaju ukupni kapacitet pluća (TLC), funkcionalni rezidualni kapacitet (FRC) i rezidualni volumen (RV) (Bergman Marković i sur., 2012).

#### 1.1.5.2. RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA

Indicirana je kada se sumnja na pridružene bolesti uz KOPB kao što su upale, tuberkuloza ili karcinom pluća. Ova metoda nema veliku vrijednost kod postavljanja rane dijagnoze, a u oko 50 % oboljelih je radiološki nalaz uredan. Ako se uoči pojačana prozračnost parenhima to upućuje na hiperinflaciju, odnosno emfizem. U emfizemu dolazi do uništenja interalveolarnih septa pa bronhioli pri izdisaju kolabiraju i povećava se alveolarni rezidualni prostor. Za procjenu i stupnjevanje emfizema poželjno je učiniti računalnu tomografiju (engl. *computed tomography*, CT) (Bergman Marković i sur., 2012).

### 1.1.6. PROCJENA TEŽINE BOLESTI

Cilj određivanja težine bolesti je da se odredi ograničenje protoka zraka, njegov utjecaj na pacijentov zdravstveni status i da se odredi rizik od budućih događaja kao što su egzacerbacije, hospitalizacija ili smrt, kako bi se bolje mogla provoditi terapija. Da bi se svi ti ciljevi postigli, procjena KOPB-a se mora sastojati od toga da se provjeravaju određeni aspekti bolesti odvojeno, a to su: prisutnost i težina abnormalnosti tijekom spirometrije, trenutna priroda i težina pacijentovih simptoma, povijest umjerenih i teških egzacerbacija i prisutnost komorbiditeta (goldcopd.org).

### 1.1.6.1. KLASIFIKACIJA TEŽINE OGRANIČENJA PROTOKA ZRAKA

Za klasifikaciju težine ograničenja protoka zraka koristi s forsirani izdisajni volumen u prvoj sekundi ($FEV_1$) koji se iskazuje kao postotak očekivane vrijednosti u odnosu na normalnu vrijednost za dob, spol i visinu ispitanika. Stupanj bronhoopstrukcije određuje se prema nalazu spirometrije (**Tablica 1**). Spirometrija se treba izvoditi nakon uzimanja primjerene doze barem jednog kratkodjelujućeg inhalacijskog bronhodilatatora da bi se smanjila varijabilnost (goldcopd.org).

**Tablica 1**. Procjena stupnja bronhoopstrukcije (preuzeto iz goldcopd.org uz dopuštenje izdavača).

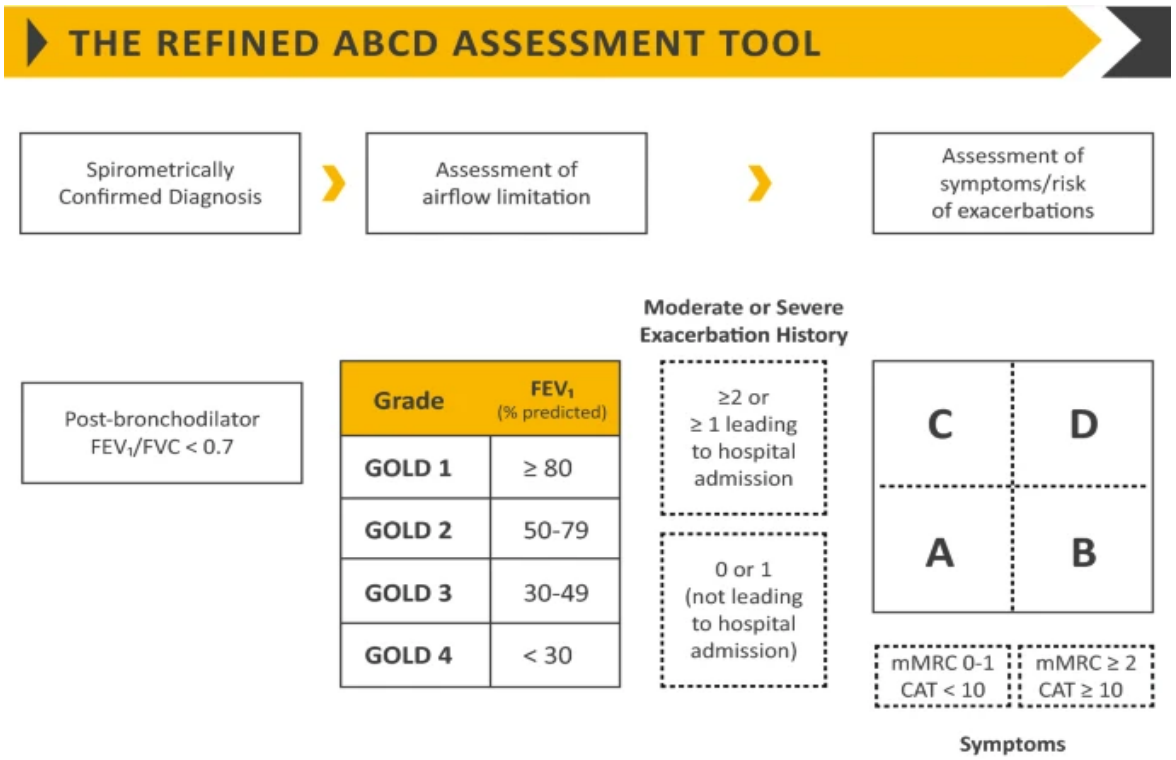
| CLASSIFICATION OF AIRFLOW LIMITATION SEVERITY IN COPD (BASED ON POST-BRONCHODILATOR $FEV_1$) | | |
|---|---|---|
| In patients with FEV1/FVC < 0.70: | | |
| GOLD 1: | Mild | $FEV_1 \geq 80\%$ predicted |
| GOLD 2: | Moderate | $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ predicted |
| GOLD 3: | Severe | $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ predicted |
| GOLD 4: | Very Severe | $FEV_1 < 30\%$ predicted |

### 1.1.6.2. PROCJENA SIMPTOMA

Prije kada se KOPB karakterizirao kao bolest kod koje pacijente zahvaća dispneja, koristio se modificirani upitnik britanskog Medicinskog istraživačkog vijeća (engl. *Modified British Medical Research Council Questionnaire*, mMRC) jer se smatralo da je dobar za procjenu simptoma i da dobro opisuje zdravstveni status pacijenata te predviđa rizik mortaliteta. Sada se zna da kod KOPB-a dispneja nije jedini značajan simptom te se stoga koriste i druge mjere kao što su upitnik za procjenu KOPB-a (engl. *COPD Assessment Test*, CAT) i klinički upitnik za kontrolu KOPB-a (engl. *The COPD Control Questionnaire*, CCQ) (goldcopd.org).

1.1.6.3.KOMBINIRANA PROCJENA KOPB-a

Alat za procjenu KOPB-a zvan „ABCD“ je uveden u GOLD smjernicama 2011. godine i to je bio značajan iskorak od prethodne klasifikacije temeljene samo na težini ograničenja protoka zraka putem spirometrije zato što je naglašena važnost prevencije egzacerbacija. U toj obnovljenoj shemi kojom se procjenjuje KOPB, pacijenti trebaju napraviti spirometriju da se odredi težina ograničenja protoka zraka, a uz to se treba procijeniti dispneja koristeći mMRC upitnik ili simptomi koristeći CAT upitnik. Na kraju se još provjerava pacijentova povijest umjerenih ili teških egzacerbacija, uključujući prethodne hospitalizacije. Broj daje informaciju o težini ograničenja protoka zraka, a može se ocijeniti spirometrijskim brojem od 1 do 4 (GOLD 1 - 4), gdje 1 označava blago, a 4 označava vrlo teško ograničenje protoka zraka u dišnim putevima. Slova A, B, C i D donose informaciju o simptomima i riziku egzacerbacija (**Slika 1**), a to liječnicima koristi u donošenju najoptimalnije terapije (goldcopd.org).




**Slika 1.** „ABCD“ alat za procjenu KOPB-a (preuzeto iz goldcopd.org uz dopuštenje izdavača).

### 1.1.7. LIJEČENJE

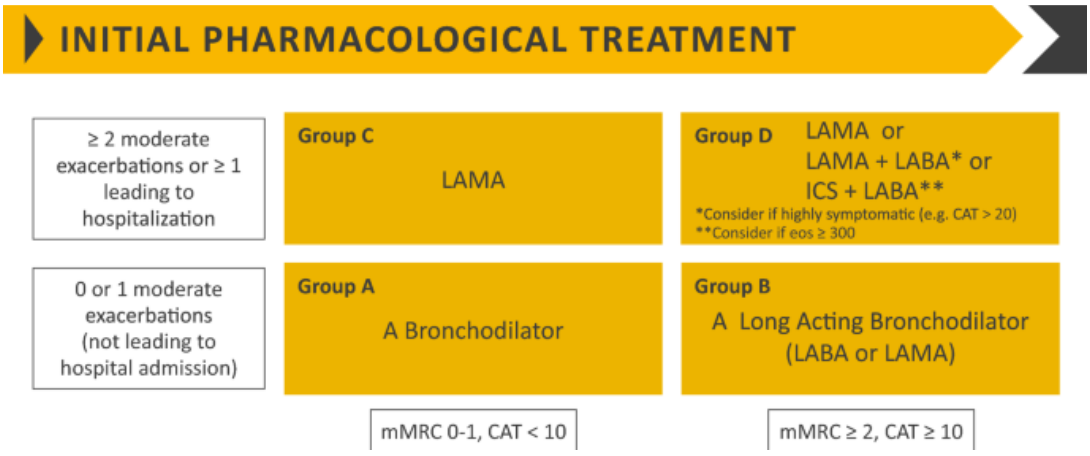
#### 1.1.7.1. NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE

Nefarmakološko liječenje je komplementarno farmakološkom liječenju i treba biti sastavni dio upravljanja KOPB-om. Liječnici trebaju pacijentima naglasiti važnost tjelesne aktivnosti, trebali bi im objasniti da se svake godine cijepe protiv gripe kako bi se smanjile infekcije donjih dišnih puteva, poticati pacijente da budu u okruženju bez dima cigareta i zagađenog zraka. Uz sve navedeno, jako je važno educirati bolesnike o pravilnoj upotrebi inhalera kada u terapiji imaju inhalacijske kortikosteroide, treba se poticati adherencija na terapiju i objasniti važnost pulmonalne rehabilitacije i pravilne prehrane (goldcopd.org).

Postoje strategije prestanka pušenja kojima liječnici pomažu pušačima kako bi im odvikavanje od pušenja bilo lakše i označavaju se kao 5A (engl. *Ask, Advice, Assess, Assist, Arrange*) ili u prijevodu 5P (Pitaj, Posavjetuj, Procjeni, Pomogni, Prati) (www.plivazdravlje.hr).

#### 1.1.7.2. FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE

Važno je napomenuti da se KOPB ne može izliječiti, ali mogu se ublažiti simptomi, poboljšati podnošenje napora, smanjiti frekvencija egzacerbacija i spriječiti nastanak komplikacija što su sve jako važni ciljevi pri upravljanju tom bolesti. Koja terapija će se primjenjivati kod pojedinog bolesnika ovisi o klasifikaciji težine bolesti prema GOLD-u (**Slika 2**). Prema GOLD smjernicama pacijente možemo svrstati u A, B, C ili D skupinu ovisno o spirometrijskim karakteristikama, simptomima, broju egzacerbacija u zadnjih godinu dana te rezultatima CAT i mMRC upitnika. Pokazatelj učinkovitosti liječenja je $FEV_1$ (Bergman Marković i sur., 2012).




**Slika 2.** Farmakološka terapija KOPB-a (preuzeto iz goldcopd.org uz dopuštenje izdavača).

#### 1.1.7.2.1. BRONHODILATATORI

Može se reći da su ti lijekovi zlatni standard u simptomatskom liječenju KOPB-a. Njihova kombinacija se preferira u usporedbi s povećanjem doze svakog pojedinog lijeka. Bronhodilatatori povećavaju $FEV_1$ i/ili mijenjaju druge spirometrijske parametre. To su lijekovi koji se propisuju u redovitoj terapiji KOPB-a kako bi se spriječili ili smanjili simptomi. Upotreba kratkodjelujućih bronhodilatatora u redovitoj terapiji se ne preporuča. Toksičnost tih lijekova je ovisna o dozi (goldcopd.org).

##### 1.1.7.2.1.1. β2 AGONISTI

β2 agonisti opuštaju glatke mišiće dišnih puteva tako što stimuliraju β2 adrenergičke receptore što povećava cAMP - ciklički adenozin monofosfat (engl. *Cyclic adenosine monophosphat*e) i uzrokuje funkcionalni antagonizam bronhokonstrikciji. Postoje kratkodjelujući (engl. *short-acting β2 agonists*, SABA) i dugodjelujući β2 agonisti (engl. *long-acting β2 agonists*, LABA), SABA djeluju 4 - 6 sati, a LABA 12 i više sati. Korištenje SABA-e redovito ili po potrebi poboljšava $FEV_1$ i simptome. Formoterol i salmeterol su LABA koji se koriste dva puta dnevno i značajno poboljšavaju $FEV_1$ i plućne volumene, dispneju, zdravstveni status, frekvenciju egzacerbacija i broj hospitalizacija, ali nemaju utjecaj na stopu mortaliteta i pad plućne funkcije. Oladaterol i vilanterol su LABA koji se koriste jednom dnevno i oni mogu poboljšati simptome, ali i plućnu funkciju, za razliku od formoterola i salmeterola (goldcopd.org).

##### 1.1.7.2.1.2. ANTIKOLINERGICI, ANTIMUSKARINSKI LIJEKOVI

Antimuskarinski lijekovi se koriste u prevenciji i olakšavanju simptoma akutne epizode bronhospazma. To su sintetski analozi atropina, oni su kompetitivni, neselektivni antagonisti muskarinskih M receptora na koje se veže acetilkolin, a koriste se kao inhalacijski lijekovi u monoterapiji ili u kombinaciji s LABA. Način primjene u obliku aerosola ima brojne prednosti kao što su maksimalna koncentracija u bronhijima s minimalnim sistemskim učincima (Katzung, 2018).

Kratkodjelujući antimuskarinski lijekovi (engl. *short-acting antimuscarinics*, SAMA) kao što su ipratropij i oksitropij, blokiraju inhibitorne M2 receptore što može potencijalno uzrokovati bronhokonstrikciju. Dugodjelujući antimuskarinski lijekovi (engl. *long-acting antimuscarinics*, LAMA) su tiotropij, aklidinij, glikopironijev bromid i umeklidinij se produljeno vežu na M3 muskarinske receptore i brže disociraju s M2 receptora te je stoga produljen bronhodilatatorni

učinak. Pokazalo se da je ipratropij (SAMA) u monoterapiji samo malo korisniji kod poboljšanja plućne funkcije i zdravstvenog statusa u usporedbi sa SABA. Terapija tiotropijem i drugim LAMA lijekovima poboljšava simptome i zdravstveni status te smanjuje egzacerbacije i stopu hospitalizacija. Kliničke studije su pokazale da LAMA ima veći učinak na egzacerbacije od LABA-e (goldcopd.org).

Dobro se podnose i izazivaju rjeđe kardiovaskularne nuspojave od β agonista, ali ipak treba pripaziti ako se propisuju bolesnicima s glaukomom i opstrukcijskim uropatijama (Bergman Marković i sur., 2012).

1.1.7.2.1.3. METILKSANTINI - TEOFILIN

Teofilin izaziva bronhodilataciju tako što inhibira fosfodiesterazu-4 i povećava koncentraciju cAMP-a, ali zbog svog djelovanja može imati nuspojave kao što su povećanje frekvencije srca i udarnog volumena. Potrebno je individualizirati terapiju i prilagoditi dozu ovisno o nuspojavama (Bergman Marković i sur., 2012).

Upotreba teofilina uz salmeterol dovodi do većeg poboljšanja $FEV_1$ i bolje djeluju kod olakšanja dispneje (goldcopd.org.).

1.1.7.2.2. KORTIKOSTEROIDI

Redovita terapija inhalacijskim kortikosteroidima u monoterapiji ne modificira dugotrajno smanjenje $FEV_1$ niti mortalitet kod pacijenata s KOPB-om. Inhalacijski kortikosteroidi se koriste u kombinaciji s LABA-om kod pacijenata s umjerenim do vrlo teškim oblikom KOPB-a koji imaju česte egzacerbacije. Ta kombinacija je učinkovitija nego da se ti lijekovi koriste odvojeno i dovodi do poboljšanja plućne funkcije, zdravstvenog statusa i smanjenja frekvencije egzacerbacija. Kada postoji povijest hospitalizacija, dvije ili više egzacerbacije godišnje, više od 300 eozinofila po mikrolitru u krvi te astma koju pacijent ima trenutno ili ju je prije imao, tada se preporuča terapija inhalacijskim kortikosteroidima. Oni se ne bi smjeli koristiti u terapiji ako pacijent ima ponavljajuće epizode pneumonije, manje od 100 eozinofila po mikrolitru u krvi te povijest mikobakterijskih infekcija (goldcopd.org).

Upotreba inhalacijskih kortikosteroida ispoljava najveće učinke kod pacijenata s povećanim brojem eozinofila kod kojih značajno smanjuje frekvenciju egzacerbacija. Nuspojave inhalacijskih kortikosteroida su osteoporoza, dijabetes i pneumonija zbog čega je važna individualizacija terapije i procjena omjera koristi i rizika (Higham i sur., 2020).

#### 1.1.7.2.3. KOMBINIRANO LIJEČENJE

*Kombinirana terapija bronhodilatatorima* upotrebom bronhodilatatora različitih mehanizama i trajanja se povećava stupanj bronhodilatacije i smanjuje rizik nuspojava u usporedbi s povećanjem doze jednog bronhodilatatora. Kombinacija SAMA i SABA je bolja od upotrebe tih lijekova odvojeno u poboljšanju $FEV_1$ i simptoma. Postoje brojne kombinacije LAMA i LABA u jednom inhaleru i te kombinacije poboljšavaju plućnu funkciju, a to djelovanje je bolje od tih lijekova u monoterapiji (goldcopd.org).

*Kombiniranim liječenjem (LABA i inhalacijski kortikosteroidi*) se može povećati $FEV_1$ za 180-200 mL, smanjiti frekvencija egzacerbacija i tako poboljšati kvaliteta života bolesnika (Bergman Marković i sur., 2012).

Neke od kombinacija koje su registrirane u Hrvatskoj su formoterol/beklometazon, formoterol/budezonid, formoterol/flutikazon, flutikazon/vilanterol i druge (www.halmed.hr).

*Trostruka inhalatorna terapija* obuhvaća liječenje s inhalacijskim kortikosteroidima, LAMA-om i LABA-om. Za taj pristup se smatra da poboljšava plućnu funkciju i rizik egzacerbacija te smanjuje mortalitet (goldcopd.org).

#### 1.1.7.2.4. ORALNI GLUKOKORTIKOIDI

Oralni glukokortikoidi imaju brojne nuspojave, uključujući steroidnu miopatiju koja može doprinijeti mišićnoj slabosti, smanjenoj funkcionalnosti i respiratornom zastoju kod bolesnika s vrlo teškim oblikom KOPB-a. Sistemski kortikosteroidi se koriste za liječenje akutnih egzacerbacija kod hospitaliziranih pacijenata i dokazano je da smanjuju stopu neuspješnog liječenja, relapsa te poboljšavaju plućnu funkciju i dispneju. Oni se mogu koristiti kod akutnog liječenja, ali ne i u kroničnoj svakodnevnoj terapiji zbog visokog rizika sistemskih nuspojava (goldcopd.org).

#### 1.1.7.2.5. INHIBITORI FOSFODIESTERAZE-4

Inhibitori fosfodiesteraze-4 smanjuju upalu tako što inhibiraju razgradnju unutarstaničnog cAMP-a. Roflumilast je oralni lijek koji se upotrebljava jednom dnevno i nema izravnu bronhodilatatornu aktivnost, već smanjuje umjerene i teške egzacerbacije koje se liječe sistemskim kortikosteroidima. On ima najveće koristi kod pacijenata s povijesti hospitalizacija. Ima više nuspojava od inhalacijskih lijekova za KOPB, a najčešći su dijareja, mučnina, manjak apetita, pad tjelesne mase, abdominalna bol itd. (goldcopd.org).

#### 1.1.7.2.6. MAKROLIDI

Nedavne studije su pokazale da redovita upotreba nekih antibiotika može smanjiti stopu egzacerbacija. Azitromicin (250 mg / dnevno ili 500 mg / tri puta tjedno) ili eritromicin (500 mg / dva puta dnevno) koji su se koristili jednu godinu kod pacijenata sklonih egzacerbacijama, smanjili su rizik egzacerbacija u usporedbi s uobičajenim liječenjem (goldcopd.org).

#### 1.1.7.2.7. MUKOLITICI (MUKOKINETICI) I ANTIOKSIDACIJSKA SREDSTVA

Kod pacijenata s KOPB-om koji u terapiji nemaju inhalacijske kortikosteroide, redovita terapija mukoliticima kao što su erdostein, karbocistein i N-acetilcistein, može smanjiti frekvenciju egzacerbacija i blago poboljšati zdravstveni status (goldcopd.org).

#### 1.1.7.2.8. TERAPIJA KISIKOM I MEHANIČKA VENTILACIJA

Dugotrajno primjenjivanje kisika (više od 15 sati dnevno) se koristi u terapiji kod pacijenata s kroničnim respiratornim zastojem i pokazalo se da povećava stopu preživljavanja kod pacijenata s teškom hipoksemijom pri mirovanju. Terapija kisikom se ne preporuča kod pacijenata s blagom hipoksemijom ili kod onih kod kojih nije prisutna hipoksemija. Studije su pokazale da terapija kisikom ne poboljšava dispneju i da nema učinak na poboljšanje kvalitete života kod pacijenata s KOPB-om (goldcopd.org).

Neinvazivna ventilacija je standardan postupak za smanjenje morbiditeta i mortaliteta kod hospitaliziranih pacijenata s egzacerbacijama KOPB-a i respiratornim zastojem. Kod pacijenata s KOPB-om koji imaju i opstrukcijsku apneju za vrijeme spavanja se pokazala korisnom upotreba kontinuiranog pozitivnog tlaka u dišnim putevima (CPAP), što poboljšava preživljavanje i rizik od hospitalizacija (goldcopd.org).

## 1.2. COVID-19

Koronavirusna bolest COVID-19 (engl. *coronavirus disease 2019*) je zarazna bolest uzrokovana novim koronavirusom SARS-CoV-2 (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO), u periodu od 31.12.2019. do 12.01.2022. SARS-CoV-2 virus je inficirao više od 312 milijuna ljudi u cijelom svijetu i uzrokovao više od 5,5 milijuna smrtnih slučajeva (www.who.int, 2022a).

SARS-CoV-2 je beta koronavirus za kojeg se vjeruje da se počeo širiti u Wuhanu u Kini nakon čega se proširio na cijeli svijet i uzrokovao pandemiju. COVID-19 infekcija može biti asimptomatska ili uzrokovati blagu kliničku sliku, a može se razviti u tešku bolest gdje se često razvija pneumonija i teški akutni respiratorni sindrom koji su povezani s visokom stopom mortaliteta. Kod teške COVID-19 infekcije prisutna je visoka razina sistemske upale koju zovemo citokinska oluja. Klinički ishodi u COVID-19 infekciji, uključujući mortalitet, gori su kod starijih i muških pacijenata, ali i osoba s komorbiditetima kao što su pretilost, dijabetes i kardiovaskularne bolesti. Središnji patofiziološki procesi u COVID-19 infekciji su endotelna i mikrovaskularna oštećenja pri čemu može doći do trombotske mikroangiopatije. Teški akutni respiratorni zastoj povezan s COVID-19 infekcijom karakterizira teška hipoksemija s dobrom plućnom provodljivosti, a ti podaci su znanstvenike doveli do zaključka da su zapravo glavni uzročnici respiratornog zastoja vaskularne ozljede i/ili vazokonstrikcija. Pneumonija koja nastane uslijed COVID-19 infekcije ima karakteristično curenje plućnog eksudata, a to uzrokuje mikrovaskularne ozljede. Pacijenti s teškom kliničkom slikom imaju povišene D-dimere i nizak broj trombocita, a to su sistemski prokoagulacijski markeri koji ukazuju na plućnu trombozu koja pridonosi respiratornom zastoju. Osim pluća, bolest zahvaća mnoge organe, a između ostaloga uključuje renalne i neurološke probleme (Higham i sur., 2020).

### 1.2.1. STRUKTURA SARS-CoV-2

Genom SARS-CoV-2 sadrži jednolančanu pozitivnu RNA koja se nalazi unutar membranske ovojnice prosječnog promjera 75 - 150 nm. Ovojnica virusa je prekrivena glikoproteinima koje nazivamo šiljci, što koronavirusima daje izgled krune po čemu su i dobili naziv (*corona* je latinski naziv za krunu). Strukturni proteini SARS-CoV-2 su glikoprotein šiljak (engl. *spike protein*, S), membranski protein (engl. *membrane protein*, M), protein ovojnice (engl. *envelope protein*, E) i nukleokapsidni protein (engl. *nucleocapsid protein*, N).

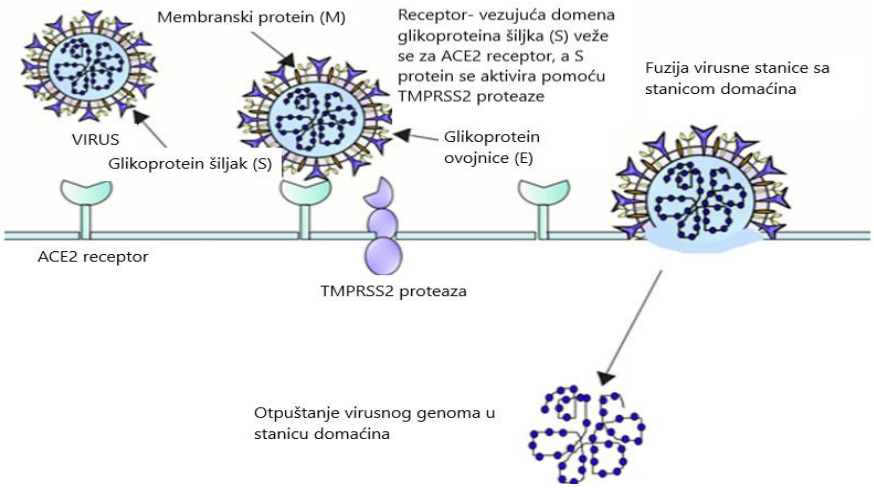
Virusni genom također sadrži gene za nestrukturne proteine kao što su RNA polimeraza i neke proteaze koje su nužne u replikaciji virusa unutar stanice domaćina (Majumder i Minko, 2021).

### 1.2.2. ULAZ U STANICU I REPLIKACIJA

Virusi su poznati po tome što mogu ući u stanice domaćina endocitozom koja je posredovana receptorima, a ta endocitoza započinje kada se receptor-vezujuća domena virusa veže za odgovarajući receptor na stanici domaćina. S protein koji se nalazi na površini SARS-CoV-2 ima afinitet za receptore za angiotenzin konvertirajući enzim 2 (ACE2, engl. *angiotensin-converting enzyme 2)* na površini stanica raznih tkiva u tijelu domaćina (Salian i sur., 2021).

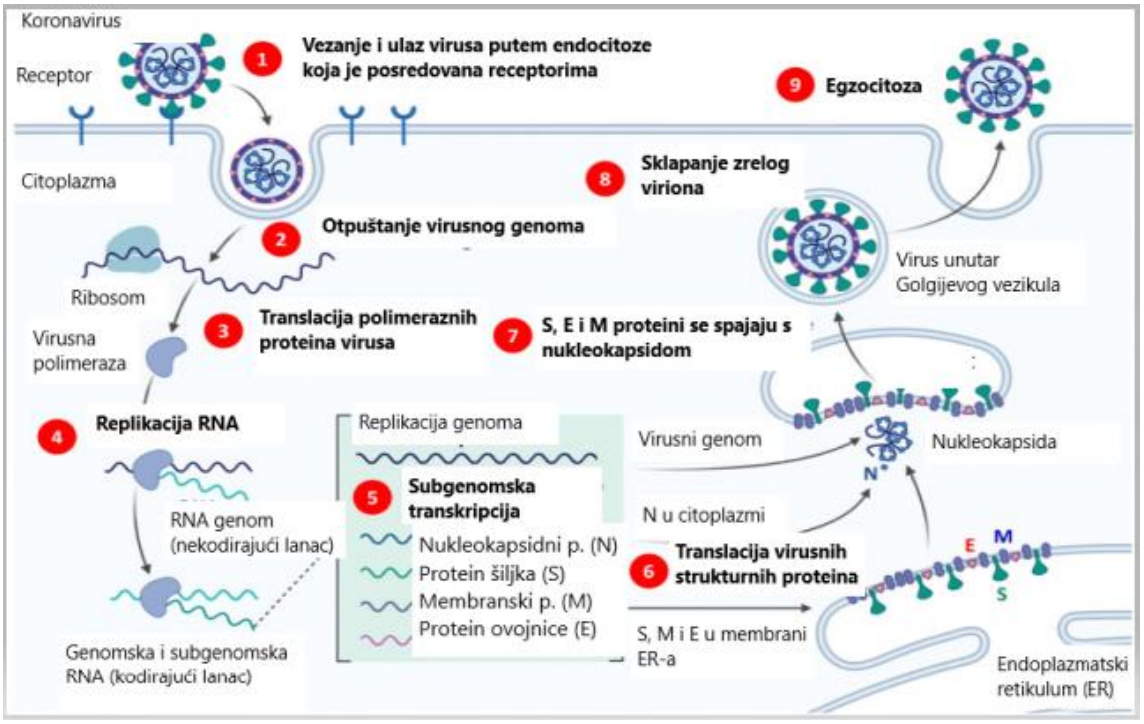
SARS-CoV-2 se veže na epitelne stanice dišnog sustava i drugih organa, a nakon vezanja za ACE2 receptore dolazi do aktivacije transmembranske serinske proteaze 2 (TMPRSS2, engl. *transmembrane serine protease 2*) koja aktivira glikoprotein S tako što ga pocijepa na S1 i S2 podjedinice, nakon čega virus uđe u stanicu (Hoffmann i sur., 2020).

Ulazak SARS-CoV-2 u stanicu domaćina uključuje dva važna koraka, a to su vezanje virusa na stanicu te fuzija virusa i stanične membrane stanice domaćina, odnosno endocitoza (**Slika 3**). Taj ulaz virusa je posredovan membranskim proteinom S koji se sastoji od dvije podjedinice, S1 kojom se virus veže na ACE2 receptor i S2 koja je odgovorna za fuziju virusa. Mutacije proteina S omogućuju veći afinitet za vezanje na ACE2 receptor pri čemu se povećava sposobnost virusa da uđe u stanicu (Higham i sur., 2020).




**Slika 3.** Građa SARS-CoV-2 i ulazak u stanicu (preuzeto i prilagođeno prema Salian i sur., (2021) uz dopuštenje izdavača).

Replikacija SARS-CoV-2 uključuje prihvaćanje virusa za stanicu domaćina, (prodiranje) penetraciju, svlačenje, replikaciju, sklapanje virusne čestice i otpuštanje virusa iz stanice (**Slika 4**). ACE2 receptori i TMPRSS2 su potrebni za ulazak virusa u stanicu preko S glikoproteina na već spomenut način. Nakon endocitoze posredovane receptorima, virus otpušta svoj genom, jednolančanu pozitivnu RNA u stanicu domaćina i koristi ribosome domaćina kako bi došlo do translacije virusnih poliproteina. Proteaze virusa izrezuju virusne poliproteine kako bi nastali funkcionalni virusni proteini. RNA ovisna RNA polimeraza sintetizira RNA kalup kako bi nastalo još više virusnog genoma tijekom replikacije, a u konačnici nakon transkripcije i translacije nastaju virusni N, S, M i E strukturni proteini. Zatim slijedi sklapanje virusnih čestica te se virus izbacuje iz stanice domaćina egzocitozom (Majumder i Minko, 2021).




**Slika 4.** Replikacija SARS-CoV-2 (preuzeto i prilagođeno prema Salian i sur., (2021) uz dopuštenje izdavača).

### 1.2.3. TRANSMISIJA

Širenje SARS-CoV-2 se odvija putem respiratornog trakta, sline, mokraće i fecesa, a prenosi se izravnim prijenosom, kontaktom i zračnim putem preko aerosola i tijekom medicinskih zahvata. Najčešći načini širenja COVID-19 infekcije su kašalj, kihanje, inhalacija kapljica i kontakt s oralnim, nazalnim ili mukoznim membranama oka (Umakanthan i sur., 2020).

### 1.2.4. SIMPTOMI

Znakovi i simptomi COVID-19 infekcije se razlikuju među pacijentima, ali najčešći klinički simptomi uključuju vrućicu, kašalj, iskašljavanje, proizvodnju sputuma, umor, kratkoću daha itd. Manje učestali simptomi koji se javljaju su bol u grlu, hemoptiza, glavobolje, zbunjenost i pritisak u prsima, a rijetko se javljaju i mučnina, povraćanje, dijareja te gastrointestinalne komplikacije. Kod djece se javljaju isti simptomi kao i u odraslih, ali smanjenog intenziteta. Zabilježeni su slučajevi u kojima su pacijenti asimptomatski kroz cijeli tijek infekcije sa SARS-CoV-2 (Majumder i Minko, 2021).

Kao i kod drugih zaraznih bolesti, određene skupine ljudi imaju viši rizik da razviju tešku kliničku sliku, a pacijenti kod kojih je taj rizik najviši su dijabetičari i pacijenti s hipertenzijom. Malo manji rizik imaju pacijenti s koronarnim bolestima srca i cerebrovaskularnim bolestima. Pacijenti starije životne dobi su dobna skupina koja ima najvišu stopu mortaliteta (Olloquequi, 2020).

### 1.2.5. PULMONALNE I EKSTRAPULMONALNE KOMPLIKACIJE

Teška pulmonalna komplikacija COVID-19 infekcije može biti akutni respiratorni distresni sindrom (engl. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS). Neke studije navode kako se klasični ARDS i onaj kod pacijenata s COVID-19 infekcijom razlikuju, dok naknadne studije tvrde suprotno. Pulmonalni simptomi su glavni jer je respiratorni trakt glavna meta COVID-19 infekcije, ali ekstrapulmonalni simptomi su isto tako česti i pridonose mortalitetu. Od ekstrapulmonalnih simptoma javljaju se kardiovaskularne, kutane, hepatičke, renalne, živčane i gastrointestinalne manifestacije, a ostaje nejasno jesu li te manifestacije izravno uzrokovane SARS-CoV-2 infekcijom ili su one sekundarne reakcije. U bubrezima, jetri, srcu i mozgu su pronađene niže razine virusa nego u plućima što ukazuje na sekundarnu uključenost tih organa u infekciji (Halpin i sur., 2021).

### 1.2.6. DIJAGNOSTIKA

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. Postoje i druge obećavajuće metode kao što su serološki i imunokemijski testovi za SARS-CoV-2 antitijela, brzi antigenski testovi, amplifikacijski izotermalni test za detekciju SARS-CoV-2, radiografija i CT. Identifikacija asimptomatskih slučajeva ostaje glavni izazov u dijagnosticiranju infekcije (Majumder i Minko, 2021).

Uzorak za RT-qPCR se može uzeti iz orofarinksa, nazofarinksa, sputuma i fecesa, a dokazano je da su rezultati jednako točni ako se radi o uzorku iz fecesa ili farinksa. Za dijagnosticiranje COVID-19 infekcije se mogu pratiti proupalni medijatori poput citokina i kemokina. Ti pacijenti imaju u krvi visoke razine interleukina (IL) -6, IL-7, IL-8, IL-9 i IL-10, G-CSF - čimbenik stimulacije granulocitnih kolonija (engl. *granulocyte-colony stimulating factor*), M-CSF - čimbenik stimulacije makrofagnih kolonija (engl. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), TNF-α - čimbenik nekroze tumora alfa (engl. *tumour necrosis factor alpha*) i VEGFA - vaskularni endotelni čimbenik rasta A (engl. *vascular endothelial growth factor A*). Laboratorijski nalazi koji ukazuju na COVID-19 infekciju su limfocitopenija, povišeni C-reaktivni protein (engl. *C-reactive protein,* CRP) i povišena brzina sedimentacije eritrocita (Umakanthan i sur., 2020).

### 1.2.7. TERAPIJA

#### 1.2.7.1. LIJEKOVI

Za liječenje COVID-19 infekcije se najčešće upotrebljava antiviralna i protuupalna terapija. Lijekovi koji su bili uspješni u randomiziranim kliničkim studijama su antiviralni lijek remdesivir i sistemski kortikosteroidi za hospitalizirane pacijente s teškom COVID-19 infekcijom (Halpin i sur., 2021).

WHO je u ožujku 2020. godine predložila da se sistemski kortikosteroidi uklone iz rutinske terapije kod liječenja virusne pneumonije ako se sumnja na COVID-19 infekciju. Do te odluke je došlo zbog slabe učinkovitosti rutinske terapije kortikosteroidima i potencijalnih štetnih učinaka u virusnim pneumonijama, uključujući onu uzrokovanu virusom SARS-CoV-1. Premda WHO ne preporuča upotrebu sistemskih kortikosteroida u terapiji COVID-19

infekcije, često se njihova upotreba odobrava kod teških slučajeva, pogotovo ako dođe do septičkog šoka ili ARDS-a gdje se već prepoznaje citokinska oluja (Hasan i sur., 2020).

Kortikosteroidi su jeftini, lako dostupni i učinkoviti u smanjenju mortaliteta kod najkritičnijih bolesnika s COVID-19 infekcijom. Deksametazon ima antifibrotske i vazokonstrikcijske učinke i mnoge kliničke studije su dokazale njegovu učinkovitost u liječenju pneumonije, sepse ili ARDS-a. Jedna nedavna studija je dokazala da deksametazon smanjuje smrtnost pacijenata na mehaničkoj ventilaciji za jednu trećinu te su stoga kortikosteroidi predloženi kao potencijalni lijekovi za liječenje COVID-19 infekcije (Chung i sur., 2021).

U razvoju lijekova se ističu dva glavna pristupa, a to su prevencija ulaska virusa u stanicu domaćina i supresija raznih koraka u replikaciji virusa unutar stanice domaćina. Lijekovi kojima je cilj spriječiti ulazak SARS-CoV-2 u stanicu imaju ACE2 receptore kao glavnu metu na koju djeluju. ACE2 receptori su najviše eksprimirani u stanicama pluća i gastrointestinalnog trakta. Lijekovi koji djeluju na ovaj način su umifenovir koji se primarno koristi za liječenje gripe, a djeluje tako da inhibira fuziju membrane virusa i stanice domaćina, te klorokin koji se primarno koristi za liječenje malarije, a djeluje tako što interferira s glikozilacijom ACE2 te je za njega zabilježeno da može utjecati na sve korake ulaska virusa u stanicu i replikacije. Lijekovi koji blokiraju neki od koraka replikacije virusa mogu sprječavati endocitozu (npr. klorokin, nafamostat, griffithsin), sazrijevanje endosoma (npr. hidroksiklorokin, apilimod, kolhicin, vinorelbin), otpuštanje virusnog genoma (npr. Cinanserin, disulfiram) i replikaciju virusa te transkripciju i translaciju virusnih proteina (npr. Bananin, 5-hidroksikromon, remdesivir, favipiravir, ribavirin) (Majumder i Minko, 2021).

Američka administracija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) je odobrila remdesivir za terapiju COVID-19 infekcije kod odraslih hospitaliziranih pacijenata, a u nekim slučajevima se može koristiti i u pedijatrijskoj populaciji. Najnoviji lijekovi za koje je FDA u prosincu 2021. godine izdala odobrenje za hitnu upotrebu su Molnupiravir, Paxlovid i Evusheld (www.fda.gov).

Ujedinjeno kraljevstvo je odobrilo lijek Ronapreve za prevenciju i liječenje COVID-19 infekcije. Ronapreve je lijek koji sadži kombinaciju dva monoklonska antitijela: kasirivimab i imdevimab (www.gov.uk).

Prethodno spomenuti lijekovi su bili među prvim registriranim lijekovima za terapiju COVID-19 infekcije. Od početaka pandemije do sada je u Hrvatskoj dano odobrenje za stavljanje u promet lijeka/dano odobrenje za primjenu sljedećih lijekova:

- lijek Veklury (remdesivir)
- lijek Regkirona (regdanvimab)
- lijek Ronapreve (kasirivimab/imdevimab)
- lijek Xevudy (sotrovimab)
- lijek Kineret (anakinra)
- lijek RoActemra (tocilizumab)

Lijekovi Kineret i RoActemra su prethodno odobreni za druge indikacije, ali im je sada odobreno proširenje indikacije na liječenje bolesti COVID-19 (www.halmed.hr).

Veklury (djelatna tvar je remdesivir) je namijenjen odraslim osobama i adolescentima oboljelima od upale pluća kojima je potreban dodatni kisik (terapija niskim ili visokim protokom kisika ili drugom neinvazivnom ventilacijom na početku liječenja). Daje se infuzijom u venu u zdravstvenim ustanovama. Lijek djeluje kao inhibitor virusne RNA polimeraze i sprječava stvaranje virusne RNA čime se sprječava umnažanje virusa unutar stanica (www.ema.europa.eu).

Lijek Regkirona (sadrži monoklonsko protutijelo regdanvimab) je odobren za liječenje odraslih osoba oboljelih od bolesti COVID-19 kojima nije potrebna terapija kisikom, a kod kojih postoji povećan rizik od razvoja teškog oblika bolesti (www.halmed.hr).

Lijek Ronapreve (sadrži dva monoklonska antitijela: kasirivimab i imdevimab) je lijek koji se koristi za liječenje bolesti COVID-19 u odraslih osoba i adolescenata kojima nije potreban dodatni kisik i koji su izloženi povećanom riziku od ozbiljnog pogoršanja bolesti. Ronapreve se primjenjuje kao jednokratna terapija infuzijom u venu ili injekcijom pod kožu, izdaje se samo na recept i primjenjuje u zdravstvenim ustanovama. Može se koristiti za terapiju i prevenciju bolesti. Kasirivimab i imdevimab djeluju tako da se vežu na dva različita mjesta na proteinu šiljka virusa SARS-CoV-2 tako da virus ne može ući u tjelesne stanice (www.ema.europa.eu).

Lijek Xevudy (sadrži monoklonsko protutijelo sotrovimab) se upotrebljava za liječenje bolesti COVID-19 kod odraslih i adolescenata starijih od 12 godina kojima nije potrebna terapija kisikom, a kod kojih postoji povećan rizik od razvoja teškog oblika bolesti COVID-19. Lijek

se veže na protein šiljka virusa nakon čega se smanjuje njegova sposobnost da inficira stanicu (www.halmed.hr).

Lijek Kineret (djelatna tvar je anakinra) je imunosupresiv koji se koristi za liječenje bolesti COVID-19 u odraslih bolesnika s pneumonijom kojima je potreban dodatan kisik te koji su pod rizikom od razvoja teškog respiratornog zatajenja. Smatra se da lijek pomaže u smanjenju upale povezane s bolesti COVID-19 te na taj način smanjuje oštećenje donjih dišnih puteva, sprječavajući razvoj teškog respiratornog zatajenja. Anakinra sprječava djelovanje IL-1 koji sudjeluje u imunološkim procesima koji dovode do upale tako što se veže za njegove receptore (www.halmed.hr).

Lijek RoActemra (sadrži monoklonsko protutijelo tocilizumab) je odobren za liječenje hospitaliziranih bolesnika odrasle dobi oboljelih od teškog oblika bolesti COVID-19, koji primaju sistemske kortikosteroide i potrebna im je terapija kisikom ili mehanička ventilacija. Lijek se veže na receptore za IL-6 koji imunološki sustav proizvodi kao odgovor na sistemsku upalu koja ima važnu ulogu u razvoju teškog oblika bolesti COVID-19 i povezanog respiratornog zatajenja (www.halmed.hr).

#### 1.2.7.2. CJEPIVA

Cjepiva su biološki pripravci koji stimuliraju proizvodnju antitijela i osiguravaju imunitet organizma protiv jednog ili više specifičnih entiteta koji mogu uzrokovati bolest, kao što su virusi ili bakterije. Većina cjepiva protiv SARS-CoV-2 se temelje na tome da se injektira genetski materijal koji kodira za glikozilirani S protein, a koji zatim inducira imunosni odgovor kod domaćina. Ona se razlikuju prema tipu nukleinske kiseline koja se koristi i putu dostave (Majumder i Minko, 2021).

Postoji nekoliko različitih vrsta cjepiva za COVID-19 infekciju, a uključuju cjepivo koje sadrži inaktivirani virus, živi atenuirani virus, molekulu RNA ili DNA, rekombinantni protein i cjepiva koja se temelje na virusnim vektorima. Trenutno se najčešće upotrebljavaju cjepiva od proizvođača Pfizer - BioNTech, Moderna, Johnson & Johnson te AstraZeneca - University of Oxford. Moderna i Pfizer - BioNTech cjepiva se sastoje od glasničke ribonukleinske kiseline (engl. *messenger ribonucleic acid*, mRNA**)** koja se nalazi unutar lipidnih nanočestica koje olakšavaju ulazak mRNA u stanicu, a Johnson & Johnson i AstraZeneca - University of Oxford

sadrže nereplicirajući virusni vektor, koji je u ovim slučajevima adenovirusni vektor, koji nosi genetsku informaciju u obliku dvostruke DNA za sintezu S glikoproteina (Chung i sur., 2021).

Najnovije, ujedno i peto cjepivo protiv bolesti COVID-19 za koje je EMA preporučila odobravanje u Europskoj uniji je cjepivo Nuvaxovid, proizvođača Novavax. Riječ je o proteinskom cjepivu koje se primjenjuje u dvije doze putem injekcije u mišić nadlaktice, uz vremenski razmak od tri tjedna između doza. Klinička ispitivanja pokazuju da je ukupna djelotvornost cjepiva Nuvaxovid oko 90 % (www.halmed.hr).

U Hrvatskoj je dano odobrenje za stavljanje u promet cjepiva:

- cjepivo Comirnaty (proizvođač Pfizer - BioNTech)
- cjepivo Spikevax (ranijeg naziva COVID-19 Vaccine Moderna)
- cjepivo Vaxzevria (ranijeg naziva COVID-19 Vaccine AstraZeneca)
- cjepivo COVID-19 Vaccine Janssen (proizvođač Johnson & Johnson)
- cjepivo Nuvaxovid (proizvođač Novavax) (www.halmed.hr).

Prema WHO-u 13.01.2022. je zabilježeno 137 cjepiva koja se nalazi u kliničkim ispitivanjima, a 194 cjepiva su u pretkliničkim ispitivanjima. U kliničkoj fazi se istražuje najviše cjepiva koja kao genetski materijal imaju proteinske podjedinice, njih čak 35 % (www.who.int, 2022b).

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Pandemija bolesti COVID-19 je iznenadila cijeli svijet i opteretila zdravstveni sustav zemalja diljem svijeta. Od trenutka kada je novi koronavirus prepoznat, WHO je zabilježio taj datum kao 31.12.2019., utrošeni su mnogi resursi u istraživanje kako samog virusa SARS-CoV-2, tako i bolesti COVID-19 koju uzrokuje. Jedno od važnijih pitanja u početku pandemije bilo je: „Koje su rizične skupine ljudi?“.

S obzirom da je KOPB bolest koja zahvaća respiratorni trakt i u kojoj dolazi do oštećenja dišnih puteva, postavljena je hipoteza ovog rada da su bolesnici koji boluju od KOPB-a pod povećanim rizikom od zaraze i lošijih kliničkih ishoda.

Specifični ciljevi ovog diplomskog rada bili su:
1) ispitati jesu li bolesnici s KOPB-om pod povećanim rizikom od infekcije virusom SARS-CoV-2,
2) ispitati postoji li veća stopa hospitalizacija i mortaliteta kod bolesnika s KOPB-om,
3) ispitati trebaju li bolesnici s KOPB-om mijenjati svoju trenutnu terapiju i
4) kako se trebaju ponašati u vrijeme visoke prevalencije virusa u smislu važnosti poštivanja zaštitnih mjera koje preporučuju liječnici.

# 3. MATERIJALI I METODE

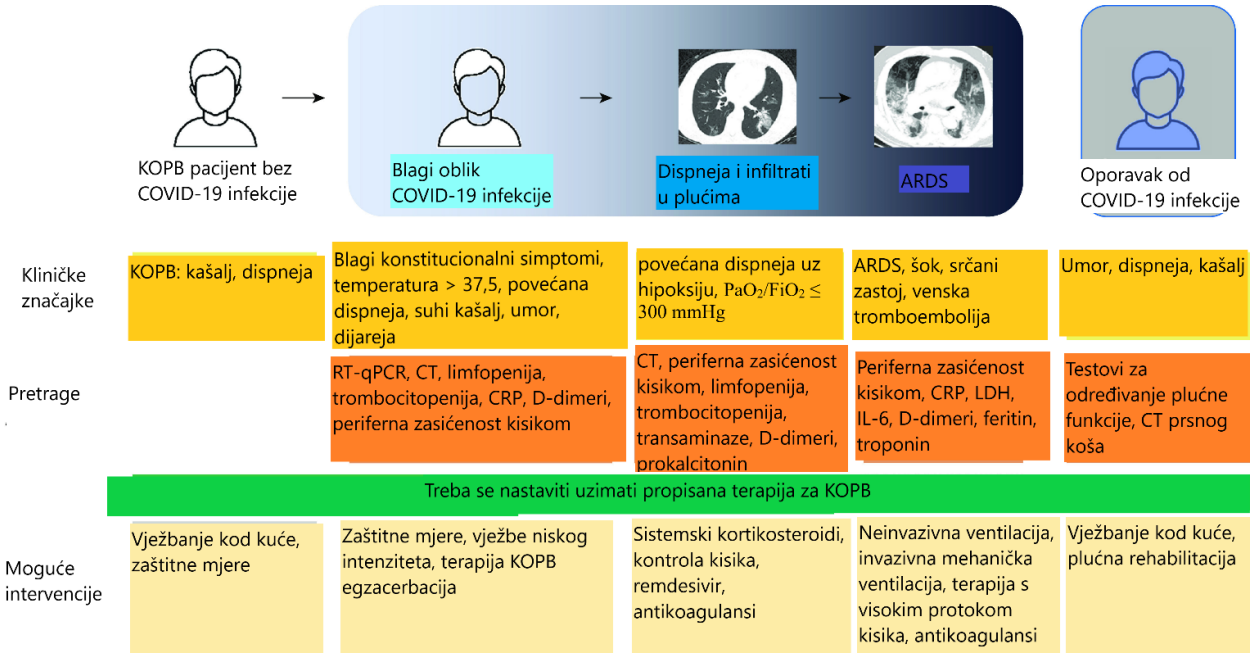
U ovom preglednom diplomskom radu korištena je stručna i znanstvena literatura na temu bolesti COVID-19 i KOPB-a. Pregledavane su knjige iz područja medicine i farmakologije, kao i radovi objavljeni u stručnim i znanstvenim časopisima usko vezani uz temu KOPB-a i COVID-19 infekcije. Pretraživane su također mrežne stranice Svjetske zdravstvene organizacije i Agencije za lijekove i medicinske proizvode, kao i drugi izvori vezani za temu diplomskog rada.

Pretraživanje znanstvenih i stručnih članaka u bibliografskim bazama radilo se prema ključnim riječima na engleskom jeziku: COVID-19, COVID-19 *transmission*, COVID-19 *treatment*, COVID-19 *vaccines*, COPD, COPD *guidelines*, COVID-19 *and* COPD.

U ovaj pregledni diplomski rad uključena su 24 literaturna navoda.

# 4. REZULTATI I RASPRAVA

Zbog pandemije koju je uzrokovao SARS-CoV-2, otežana je terapija i nadzor pacijenata koji boluju od KOPB-a zato što je postalo problematično razlikovati egzacerbaciju KOPB-a i COVID-19 infekciju zbog sličnosti njihovih simptoma. Pacijenti s KOPB-om se moraju pridržavati osnovnih preventivnih mjera kao što su održavanje propisane udaljenosti, pranje ruku i nošenje maske. Ako se jave simptomi koji ukazuju na COVID-19 infekciju, potrebno je napraviti RT-qPCR test. Još jedna važna preventivna mjera kod pacijenata koji boluju od KOPB-a je i godišnje cijepljenje protiv gripe. Informacije za provođenje terapije pacijenata s KOPB-om i COVID-19 infekcijom su ograničene, ali trenutno se savjetuje da se nastavi propisana terapija KOPB-a uključujući inhalacijske kortikosteroide, dugodjelujuće bronhodilatatore, roflumilast i makrolide. Za egzacerbacije se prema uobičajenim indikacijama trebaju koristiti sistemski steroidi i antibiotici. Pacijenti koji razviju asimptomatski ili blagi oblik COVID-19 infekcije trebaju pratiti uobičajene protokole za liječenje KOPB-a. Kod pacijenata s KOPB-om koji se zaraze sa SARS-CoV-2 će se kliničke značajke, pretrage i intervencije razlikovati ovisno o težini i stadiju COVID-19 infekcije (**Slika 5**). Neki terapijski pristupi se tek razvijaju kao što su korištenje remdesivira, deksametazona i antikoagulansa kod pacijenata s umjerenom do teškom kliničkom slikom. Ako dođe do akutnog zatajenja dišnog sustava, pacijentu se treba dati kisik, provodi se pozicioniranje pacijenta gdje se on stavlja u ležeći položaj tako da leži na trbuhu, kao i neinvazivna ventilacija putem maske za lice, nos ili kacige. COVID-19 pandemija je uvelike otežala dijagnostiku i rutinsko praćenje KOPB-a, ponajviše zbog otežanog pristupa liječnicima, manjka lijekova, poteškoća u provođenju spirometrije i ograničenja u tradicionalnoj plućnoj rehabilitaciji i programima njege pacijenata kod kuće (Halpin i sur., 2021).




**Slika 5.** Klinička slika, abnormalnosti i intervencije kod pacijenata koji boluju od KOPB-a i COVID-19 infekcije (preuzeto i prilagođeno prema Halpin i sur., (2021) uz dopuštenje izdavača).

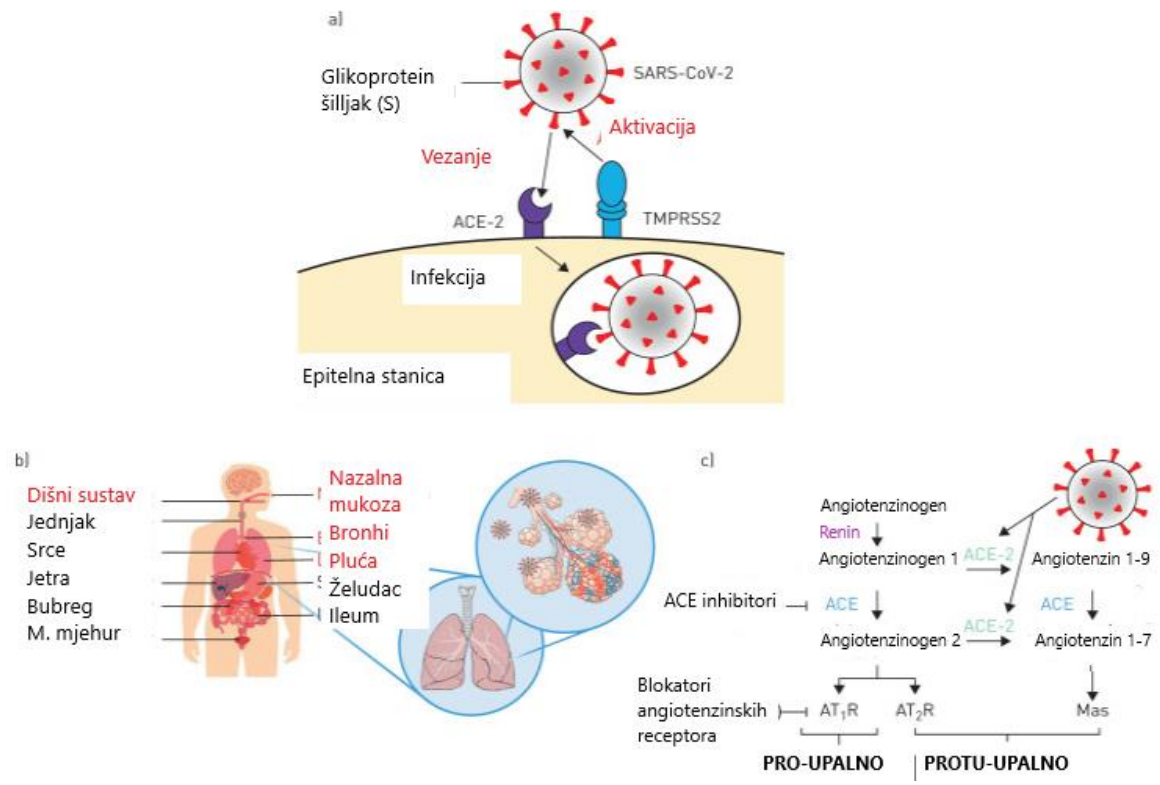
### 4.1. RIZIK COVID-19 INFEKCIJE I TEŽE KLINIČKE SLIKE KOD PACIJENATA S KOPB-om

Dva receptora koji su ključni za ulazak virusa SARS-CoV-2 u stanice domaćina su ACE2 i TMPRSS2 receptori (**Slika 6. a**). ACE2 receptori se nalaze na membranama gotovo svih tkiva, uključujući pluća, bubrege, gastrointestinalni trakt, srce itd (**Slika 6. b**). Razlika u ekspresiji spomenutih receptora može utjecati na različitu interindividualnu podložnost COVID-19 infekciji, a utječe i na kliničke ishode. Još nije poznato utječe li KOPB na rizik od infekcije sa SARS-CoV-2, ali pacijenti koji boluju od KOPB-a imaju povećanu ekspresiju ACE2 mRNA. Ekspresija tih receptora može se smanjiti i upotrebom inhalacijskih kortikosteroida (Halpin i sur., 2021).

Postoji povezanost između visoke ekspresije ACE2 i lošije plućne funkcije kod pacijenata s KOPB-om, ali ekspresija TMPRSS2 nije promijenjena. Na ekspresiju ACE2 receptora u plućima mogu utjecati komorbiditeti ili prehrana. Pacijenti s KOPB-om imaju općenito povećanu podložnost virusnim infekcijama, vjerojatno zbog smanjenog stvaranja interferona 1 (IFN1) ili zbog imunosenescencije koju karakterizira povećan broj oslabljenih T-limfocita i memorijskih T stanica.

Ono što je virusu SARS-CoV-2 zajedničko s drugim koronavirusima je to što koristi ACE2 receptor za ulaz u stanicu, a za njega se u normalnim uvjetima veže ACE2. ACE2 je

transmembranska proteaza koja hidrolizira angiotenzin 2 u angiotenzin 1-7 (**Slika 6. c**). Angiotenzin 2 je važan enzim koji uzrokuje značajnu vazokonstrikciju izravnim djelovanjem na vaskularne glatke mišiće, povećava mikrovaskularnu permeabilnost i uzrokuje stvaranje proupalnih citokina. Vezanje virusa na ACE2 receptor dovodi do pojačanog djelovanja angiotenzina 2, a to može dovesti do povećanog upalnog odgovora, vazokonstrikcije i vaskularne ozljede (Higham i sur., 2020).




**Slika 6.** Shematski prikaz:

a) vezanja SARS-CoV-2 za ACE2 receptor,

b) organa u kojima su eksprimirani ACE2 receptori (dijelovi dišnog sustava su napisani crvenom bojom),

c) renin-angiotenzin sustava (RAS) i djelovanja SARS-CoV-2 na njega (preuzeto i prilagođeno prema Leung i sur., (2020) uz dopuštenje izdavača).

KOPB je bolest koja nastaje kombinacijom genetičkih i okolišnih čimbenika, a među glavnim okolišnim čimbenicima je pušenje. Jako velik broj pušača razvije KOPB, čak 15 - 50 %, dok su 80 - 90 % bolesnika s KOPB-om pušači ili bivši pušači. 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 imunosni odgovori koji igraju važnu ulogu u zarazi sa SARS-CoV-2 (Polverino i Kheradmand, 2021).

Kao što je već spomenuto, nije poznato povećava li KOPB rizik infekcije sa SARS-CoV-2, neke studije su pronašle povezanost dok druge nisu. Većina studija nije potvrdila da je kronična bolest pluća neovisan rizični čimbenik za infekciju sa SARS-CoV-2, ali daljnje studije koje su uključivale i do 8,28 milijuna pacijenata, pokazale su da je KOPB neovisan rizični čimbenik za hospitalizaciju (Hippisley-Cox i sur., 2020).

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. S druge strane, jedna velika studija s opsežnim podacima je pokazala visoku prevalenciju KOPB-a među hospitaliziranim pacijentima, iako je većina pacijenta imala mnoge komorbiditete pa je to moglo utjecati na rezultate istraživanja. Dakle, pacijenti s KOPB-om nisu pod povećanim rizikom od zaraze COVID-19 infekcijom, a to može biti posljedica preventivnih mjera. S druge strane, 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 i smanjenom plućnom rezervom bolesnika s KOPB-om (Halpin i sur., 2021).

Tijekom pandemije je bilo otežano procijeniti postoji li povećan rizik zaraze kod tih pacijenata i hoće li se kod njih manifestirati teži respiratorni simptomi zbog nekoliko čimbenika. Primarno je problem stvaralo to što se izvještava samo o slučajevima hospitaliziranih pacijenata i onih koji se liječe u jedinici intenzivnog liječenja, a ne o pacijentima koji imaju blagu kliničku sliku. Uzrok tome se može pronaći u različitim strategijama testiranja u svijetu jer neke zemlje imaju strože zahtjeve testiranja i testiraju samo one pacijente koji zahtijevaju hospitalizaciju. Isto tako je nepoznato koliko pacijenata se nije htjelo prijaviti na bolničko liječenje za vrijeme pandemije te su se kasnije našli u statistici povećanog mortaliteta. Drugi veći problem je to što je KOPB podcijenjen u općoj populaciji, a taj problem će se povećati u preopterećenim bolnicama gdje precizno određivanje komorbiditeta može biti zanemareno i ne može se provoditi spirometrija (Leung i sur., 2020).

Prevalencija KOPB-a kod pacijenata s COVID-19 infekcijom je manja nego što je očekivano, a moguće je da su podaci takvi jer KOPB nije dobro dijagnosticiran, što je česta pojava, ili pak informacije o komorbiditetima nisu u cijelosti zabilježene. Moguće je i da je prevalencija KOPB-a niska zbog toga što su se rizični pacijenti počeli izolirati već u ranijim fazama pandemije. Zabilježeno je da pacijenti koji boluju od KOPB-a i pušači imaju gore ishode nakon preboljene COVID-19 infekcije. Nekoliko kohortnih studija s velikim brojem pacijenata zabilježilo je povezanost između KOPB-a i lošijih kliničkih ishoda među pacijentima s COVID-19 infekcijom koji su bili hospitalizirani. Spomenuta meta analiza je zabilježila da je rizik od liječenja u jedinici intenzivnog liječenja ili smrti među pacijentima s KOPB-om koji boluju od COVID-19 infekcije oko 88 %. U kohortnim studijama u New Yorku, Italiji i Španjolskoj su isto tako utvrdili povećane stope hospitalizacije i mortaliteta među bolesnicima s KOPB-om. Općenito je utvrđeno da je kod pacijenata s teškim oblikom COVID-19 infekcije povećana prevalencija KOPB-a (Higham i sur., 2020).

Kohortne studije su pokazale da je prevalencija KOPB-a kod hospitaliziranih pacijenata s COVID-19 infekcijom u Kini 0 - 10 %, New Yorku 2,4 - 14 %, a u Italiji 5,6 - 9,2 %. Analizom komorbiditeta 1590 pacijenata u Kini utvrđeno je da je 62,5 % pacijenata s teškim oblikom bolesti imalo KOPB. Od tih 1590 pacijenata 25 % umrlih je bolovalo od KOPB-a, a samo 2,8 % pacijenata s KOPB-om je preživjelo (Leung i sur., 2020).

### 4.2. ZAŠTITNE MJERE ZA PACIJENTE S KOPB-om

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. Ne zna se kolika je učinkovitost nošnja maski, ali je dokazano da su kirurške maske i maske N95 učinkovite u sprječavanju gripe i bolesti nalik gripi kod zdravstvenih djelatnika. Kirurške maske su bolje za pacijente s KOPB-om od N95 maski zato što one ne predstavljaju dodatan otpor zraka, ne utječu na brzinu disanja, periferno zasićenje kisikom i razinu izdahnutog $CO_2$. Američka udruženja *American College of Chest Physicians, American Lung Association, American Thoracic Society* i *COPD Foundation* su izdala zajedničku izjavu o važnosti prekrivanja lica tijekom pandemije COVID-19 bolesti kod pacijenata s kroničnim plućnim bolestima. Za vrijeme visoke prevalencije bolesti bilo bi poželjno da se iznimno ranjivi pacijenti izoliraju u svojim kućama, ali potrebno im je naglasiti da i dalje moraju biti fizički aktivni za to vrijeme. Bilo bi dobro napraviti plan da se tim pacijentima osiguraju zalihe lijekova, hrane, kisik, pristup zdravstvenoj skrbi i drugim neophodnim stvarima (Halpin i sur., 2021).

## 4.3. TESTIRANJE NA INFEKCIJU SA SARS-CoV-2

U nekim slučajevima je teško razlikovati egzacerbaciju KOPB-a i COVID-19 infekciju zbog sličnosti simptoma, ali ako se kod pacijenta koji boluje od KOPB-a razviju respiratorni simptomi, vrućica ili drugi simptomi koji upućuju na zarazu sa SARS-CoV-2, trebao bi se testirati. Rezultati RT-qPCR testa mogu biti pozitivni, ali to ne isključuje potencijalnu koinfekciju s nekim drugim respiratornim patogenom. Kod nekih pacijenata se reaktiviraju latentni virusi ili mogu biti ponovo inficirani određenim virusima, a na to mogu utjecati komorbiditeti ili lijekovi koji moduliraju imunosni odgovor. Zbog toga se potiče testiranje i na druge respiratorne bolesti ovisno o pacijentovoj dobi, kliničkoj slici i dobu godine. Postoje slučajevi kada rezultati RT-qPCR testa budu lažno-negativni, u tom slučaju se pomoću CT-a može utvrditi COVID-19 infekcija. Mikrobiom pluća može modificirati imunosni odgovor na virusne infekcije i on je različit kod pacijenata s KOPB-om i zdravih pojedinaca, ali nije poznato može li on utjecati na COVID-19 infekciju (Halpin i sur., 2021).

## 4.4. SPIROMETRIJA I TESTOVI ZA ODREĐIVANJE PLUĆNE FUNKCIJE

### 4.4.1. SPIROMETRIJA

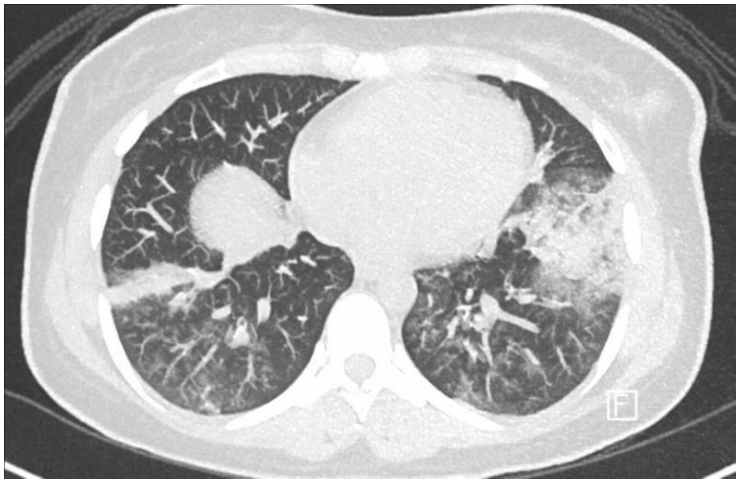
Tijekom spirometrije i drugih testova za određivanje plućne funkcije može doći do kašlja i formiranja kapljica za vrijeme testiranja te stoga postoji zabrinutost da bi tim putem moglo doći do transmisije SARS-CoV-2. Pacijenti bi se trebali prije spirometrije testirati na prisutnost COVID-19 infekcije 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. Kada rutinska spirometrija nije dostupna, pacijenti kod kuće mogu izmjeriti vršni ekspiratorni protok te prema tome vidjeti postoji li mogućnost dijagnoze KOPB-a. Problem predstavlja to što vršni ekspiratorni protok nije u dobroj korelaciji s rezultatima spirometrije, takvo mjerenje nije specifično i ne može diferencirati opstrukcijske i restrikcijske poremećaje plućne funkcije. Kada na taj način pacijenti kod kuće dijagnosticiraju KOPB, opstrukcija plućne funkcije se može potvrditi tako da se pacijentima daju osobni elektronski prijenosni spirometri, objasni im se kako ih koristiti te ih se promatra u njihovim domovima putem video poziva (Halpin i sur., 2021).

### 4.4.2. BRONHOSKOPIJA

Bronhoskopija može biti potrebna za dijagnozu SARS-CoV-2 ili se koristi u terapijske svrhe, no ako nije nužna trebalo bi ju odgoditi sve dok pacijent ne dobije negativan rezultat RT-qPCR testa. U svim slučajevima gdje je status COVID-19 infekcije nepoznat, pacijenti bi se trebali tretirati kao da su pozitivni. U hitnim slučajevima najbolja opcija je jednokratni bronhoskop ako je dostupan, a jako je važno da svo osoblje ima zaštitnu opremu (Halpin i sur., 2021).

### 4.4.3. RADIOLOGIJA

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. Pneumonija koja se javlja u COVID-19 infekciji je karakteristična po tome što najčešće uzrokuje bilateralne promjene na plućima, a radiografija liječnicima pomaže isključiti ili potvrditi druge slične dijagnoze kao što su pleuralni izljev ili pneumotoraks (**Slika 7**).



**Slika 7.** Bilateralna zamućenja u plućima nalik mljevenom staklu koja su zabilježena radiografijom prsnog koša (Alsharif i Qurashi, 2021).

Za razliku od radiografije, CT može pokazati znakove pneumonije kod asimptomatskih pacijenata inficiranih sa SARS-CoV-2, a koristi se u dijagnostičke svrhe te da se procijeni težina COVID-19 infekcije. Kod pacijenata s COVID-19 infekcijom povećana je učestalost duboke venske tromboze i plućne tromboembolije što se može dijagnosticirati pomoću CT-a. CT snimke pacijenata koji boluju od KOPB-a i imaju COVID-19 infekciju pokazuju zatamnjenje

na plućima, lokalne mrljaste sjene i intersticijske abnormalnosti. Radiografija prsnog koša je preferirana kod pacijenata s COVID-19 infekcijom, a u slučajevima kada se jave znakovi respiratornog pogoršanja se upotrebljava CT (Halpin i sur., 2021).

### 4.5. UPOTREBA INHALATORA

Upotrebom inhalatora se povećava rizik transmisije COVID-19 infekcije zato što pacijenti mogu pri upotrebi inhalatora izdahnuti kontaminirani aerosol ili mogu kašljanjem proizvesti kapljice koje će se 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. Zdravstveni djelatnici trebaju nositi zaštitnu opremu kada su u blizini hospitaliziranog pacijenta koji prima terapiju putem inhalatora zato što je dokazana transmisija bolesti tim putem. Pacijenti u svojim domovima ne bi trebali koristiti inhalatore u blizini svojih ukućana ili bi ih trebali upotrebljavati u blizini otvorenog prozora kako bi se smanjio rizik prijenosa bolesti. Postoje dokazi da je SARS-CoV-2 vijabilan u aerosolu oko 3 sata (Halpin i sur., 2021).

### 4.6. DIFERENCIJACIJA COVID-19 INFEKCIJE OD SIMPTOMA KOPB-A

Teško je razlikovati simptome egzacerbacija KOPB-a od simptoma COVID-19 infekcije. 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. Preliminarni podaci ukazuju na to da su pacijenti s KOPB-om koji su imali egzacerbacije rijetko testirani na SARS-CoV-2. Za COVID-19 infekciju karakteristični simptomi su otežano disanje i kašalj koji se javljaju kod 60 % pacijenata, gubitak okusa i mirisa, vrućica, umor, zbunjenost, mučnina, povraćanje, bolovi u mišićima i glavobolja. Na početku COVID-19 infekcije se javljaju blagi simptomi i oni nastupaju prije težih simptoma, a do pogoršanja plućne funkcije dolazi brzo. Ti blagi rani simptomi su posebno problematični kod pacijenata koji boluju od KOPB-a koji najčešće već imaju smanjenu plućnu rezervu. Nedavna studija je pokazala da se samo 65 % pacijenata s KOPB-om i COVID-19 infekcijom vratilo u početno zdravstveno stanje 14 - 21 dan nakon pozitivnog RT-qPCR testa. Pacijenti s brojnim komorbiditetima se često dulje oporavljaju i osjećaju umor, kašalj i gubitak daha, no to još nije specifično povezano s KOPB-om (Halpin i sur., 2021).

## 4.7. PRAĆENJE PACIJENATA S KOPB-om KOJI SU RAZVILI COVID-19 INFEKCIJU

Teški akutni respiratorni sindrom (engl. *severe acute respiratory syndrome*, SARS) i bliskoistočni respiratorni sindrom (engl. *Middle East respiratory syndrome*, MERS) su povezani s razvojem plućne fibroze, nakon akutne bolesti, u najmanje jednoj trećini slučajeva. Ne postoje dugoročne studije niti preporuke za praćenje pacijenata s KOPB-om koji razviju COVID-19 infekciju te se to još temelji na mišljenju stručnjaka i konsenzusu. Intenzitet praćenja pacijenta ovisi o težini kliničke slike. Pacijenti koji razviju blagi oblik COVID-19 infekcije bi trebali pratiti uobičajene protokole kojih se pridržavaju pacijenti s KOPB-om. Kada pacijenti razviju umjereni oblik COVID-19 infekcije koji uključuje hospitalizaciju i pneumoniju, ali ne i respiratorni zastoj, trebali bi se pratiti puno češće i točnije nego pacijenti koji boluju samo od KOPB-a, a posebno treba obratiti pozornost na potrebu za terapijom kisikom. Abnormalnosti na rendgenskoj snimci (RTG) prsnog koša bi se trebale povući do otpusta iz bolnice, ali ako nisu, onda treba razmotriti da se napravi za 6 mjeseci ili godinu dana novi RTG prsnog koša, a možda i CT ako je potrebno. Mogu se razviti i komplikacije tijekom ili nakon COVID-19 infekcije i na to treba obratiti pozornost. Pacijenti koji boluju od KOPB-a češće razviju teški oblik COVID-19 infekcije i dulje se nalaze u jedinici intenzivnog liječenja. Sve dok nema dokaza iz prospektivne studije, pacijenti koji imaju KOPB i preživjeli su teški oblik COVID-19 infekcije, trebali bi se svrstavati u skupinu ljudi koji su pod visokim rizikom da razviju kritičnu bolest ili kroničnu kritičnu bolest. To je teško heterogeno stanje koje je povezano ne samo s epizodom akutne bolesti, nego i s osnovnim medicinskim stanjem koje su imali prije nego su postali teško bolesni (Halpin i sur., 2021).

## 4.8. ZAJEDNIČKE ZNAČAJKE IMUNOSNOG SUSTAVA U KOPB-u I COVID-19 INFEKCIJI

Pacijenti s KOPB-om imaju oslabljen imunosni sustav što utječe na aktivnost alveolarnih makrofaga, mukocilijarni klirens, dendritičke stanice, T-stanice, B-stanice i mukoznu proizvodnju antitijela. Antivirusni imunosni odgovor, koji uključuje citokine IFNα i IFNβ, značajno je kompromitiran u plućima aktivnih pušača i zbog toga su virusne infekcije jedan od glavnih uzročnika akutnih egzacerbacija KOPB-a. Izloženost dimu cigareta povećava broj alveolarnih makrofaga u KOPB-u, ali njihova sposobnost fagocitoze je smanjena kao i ekspresija antivirusnih posrednika te klirens apoptotičkih stanica. B-limfociti su važni u mukoznom stečenom imunosnom odgovoru jer stvaraju imunoglobulin A koji veže strane antigene mikroorganizama i autoantigene. Pacijentima s KOPB-om je oslabljen klirens virusa zato što je snižena regulacija epitelnog polimernog imunoglobulinskog receptora. T-limfociti

kod pacijenata s KOPB-om imaju smanjenu citotoksičnost, javlja se i imunosupresivno djelovanje na CD8+ stanice zbog povećane ekspresije proteina programirane stanične smrti PD-1. Pacijenti s KOPB-om imaju smanjen broj cirkulirajućih i plućnih T regulatornih stanica i IL-10.

Kod pacijenata s COVID-19 infekcijom koji razviju ARDS je značajno povećan broj Th17 i CD8+ citotoksičnih T-limfocita. U zaraženom tkivu pluća pacijenata s COVID-19 infekcijom je povećan broj stanica prirodnih ubojica (engl. *natural killer cells*, NK), makrofaga tipa 1, B-limfocita i dendritičkih stanica, a to dovodi do aktivacije CD8+ i CD4+ T-limfocita. Iscrpljene T stanice su prisutne u krvi i plućima pacijenata s COVID-19 infekcijom što pridonosi nastanku citokinske oluje i oštećenju plućnog tkiva što je zabilježeno u teškom obliku COVID-19 infekcije. Zabilježena je i pojava atipičnih memorijskih B stanica čija uloga još nije razjašnjena. U patogenezi COVID-19 infekcije i KOPB-a postoje neke zajedničke imunološke značajke kao što su nizak broj CD4+ i CD8+ T-limfocita. Ne zna se jesu li pušači s ili bez KOPB-a pod većim rizikom od SARS-CoV-2 infekcije, ali klinička slika može biti teža zbog upale u plućima i izmijenjene strukture pluća jer dolazi do remodeliranja (Polverino i Kheradmand, 2021).

### 4.9. ENDOTELNA DISFUNKCIJA

Postoje brojni mehanizmi zbog kojih dolazi do ozljede endotela u KOPB-u:

1. izravan toksični učinak dima cigareta na endotelne stanice,
2. stvaranje autoantitijela koja prepoznaju endotelne stanice,
3. vaskulitis i oksidacijski stres u endotelnim stanicama i smanjena aktivacija antioksidacijskih puteva,
4. u endotelnim stanicama se otpuštaju medijatori s vazokonstrikcijskim i proupalnim djelovanjem te oni koji potiču remodeliranje tkiva (poput endotelina-1), a smanjena je ekspresija sintaze dušikova oksida i prostaciklina,
5. povećan je stres endoplazmatskog retikuluma,
6. smanjena je ekspresija VEGF zbog čega se posljedično smanjuje ekspresija transkripcijskog čimbenika koji potiče ekspresiju gena uključenih u endotelnu funkciju.

Endotelna disfunkcija se javlja kod bolesnika s KOPB-om, ali i pacijenata koji boluju od COVID-19 infekcije. Neki od ovih mehanizama su također obilježja virusnih respiratornih infekcija kao što je SARS-CoV-2 (Polverino i Kheradmand, 2021).

Pacijenti s KOPB-om su podložniji vaskularnim oštećenjima i trombozi tijekom SARS-CoV-2 infekcije, a to se može pripisati brojnim čimbenicima. Kod pacijenata s KOPB-om je zabilježena koagulopatija i disfunkcija endotelnih stanica zbog čega ti pacijenti imaju povećan broj apoptotičkih endotelnih stanica. Povećana je razina prokoagulacijskih čimbenika što pridonosi pojavi plućne embolije tijekom egzacerbacija (Higham i sur., 2020).

Pacijenti s COVID-19 infekcijom pokazuju hiperkoagulabilno stanje s trombozom gdje se stvaraju fibrinski ugrušci u plućima i drugim organima. SARS-CoV-2 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. Povišen IL-6 i fibrinogen se povezuju s upalnim i prokoagulacijskim promjenama. Dim cigareta može još više potencirati endotelnu disfunkciju i sistemsku upalu kod pacijenata s KOPB-om i COVID-19 infekcijom (Polverino i Kheradmand, 2021).

### 4.10. NEFARMAKOLOŠKE MJERE ZA LIJEČENJE KOPB-a TIJEKOM COVID-19 PANDEMIJE

U većini zemalja svijeta za vrijeme pandemije su liječnički pregledi uživo svedeni na minimum kako bi se smanjila transmisija bolesti pa su se liječnički pregledi sveli na konzultacije putem interneta ili telefona. Nefarmakološke mjere su jako važne za pacijente s KOPB-om, a trebali bi ih se pridržavati i tijekom pandemije SARS-CoV-2. Pacijentima treba napomenuti da je važno da se za vrijeme izolacije 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 (Halpin i sur., 2021).

Pokazalo se da liječenje pacijenata s KOPB-om na daljinu nije inferiorno s ovim klasičnim kada govorimo o egzacerbacijama i hospitalizaciji. Programi plućne rehabilitacije koji se provode putem interneta su jednako učinkoviti kao oni uživo (Leung i sur., 2020)

Izolacija pacijenata s KOPB-om bi mogla imati negativne dugotrajne posljedice zato što se pacijenti ne bave fizičkom aktivnosti i smanjuje im se kvaliteta života (Higham i sur., 2020).

## 4.11. ODRŽAVANJE FARMAKOLOŠKE TERAPIJE KOPB-a TIJEKOM COVID-19 PANDEMIJE

Tijekom COVID-19 pandemije javila su se dva ključna izazova u kliničkom liječenju pacijenata s KOPB-om. Prvi izazov je bio može li se koristiti farmakološka terapija koja je bila do sada indicirana za liječenje KOPB-a, a drugi izazov je kako prebroditi značajno smanjenje nefarmakoloških intervencija kod oboljelih od KOPB-a. Na ta pitanja i dalje nema znanstveno utvrđenih odgovora, no liječnici se vode prema mišljenju stručnjaka (Leung i sur., 2020)

Pacijenti bi trebali nastaviti sa propisanom terapijom za KOPB zato što nema konačnih podataka utječu li kortikosteroidi, dugodjelujući bronhodilatatori, roflumilast ili makrolidi na rizik infekcije sa SARS-CoV-2 ili na kliničke ishode (Halpin i sur., 2021).

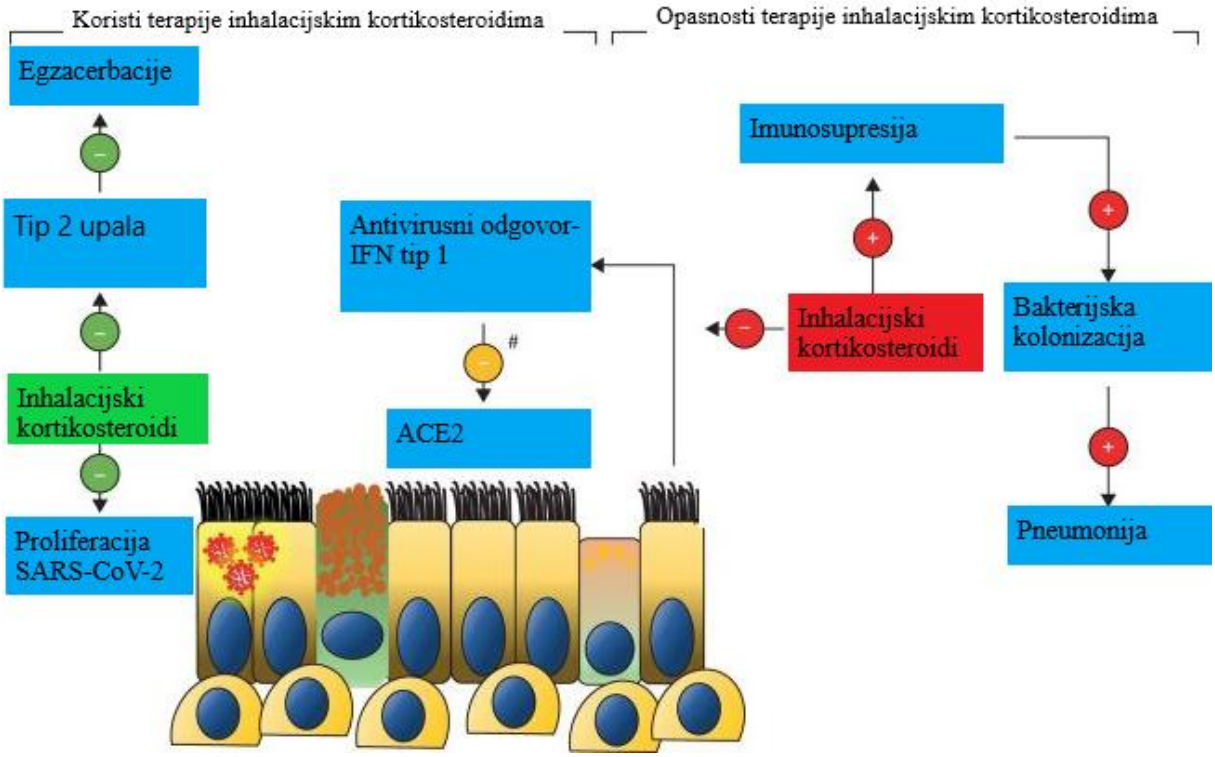
Virusne respiratorne infekcije su jedan od najčešćih uzročnika egzacerbacija kod pacijenata s KOPB-om zato što se otpuštaju proupalni citokini IL-1, IL-6 i IL-11 u epitelnim stanicama dišnih puteva. Još nije poznato može li SARS-CoV-2 potaknuti egzacerbaciju KOPB-a, ali moguće je da može zato što dolazi do slične indukcije proupalnih citokina. Zbog toga je glavni cilj u terapiji KOPB-a smanjiti rizik egzacerbacija koje bi još više mogle smanjiti plućnu rezervu (Hasan i sur., 2020)

### 4.11.1. INHALACIJSKI KORTIKOSTEROIDI

U početcima COVID-19 pandemije bilo je upitno mogu li se koristiti inhalacijski i sistemski kortikosteroidi u terapiji KOPB-a. Inhalacijski kortikosteroidi imaju svoje pozitivne i negativne strane u liječenju KOPB-a. Oni imaju zaštitnu ulogu kod pacijenata s KOPB-om i povijesti egzacerbacija, ali s druge strane postoji povećan rizik od pneumonije koja je povezana s upotrebom kortikosteroida i moguće je da imunosupresija s kortikosteroidima može povećati podložnost infekcijama kod nekih pacijenata. Podaci koji ukazuju na zaštitni učinak inhalacijskih kortikosteroida kod COVID-19 infekcije nisu validirani kliničkim studijama. Novije studije govore da, uz to što nemaju zaštitnu ulogu, postoji mogućnost da povećavaju rizik od COVID-19 infekcije. Jedni laboratorijski podaci pokazuju da kortikosteroidi povećavaju replikaciju rinovirusa i virusa gripe tako što smanjuju stvaranje antiviralnih interferona (IFN1 i IFN3), dok drugi podaci pokazuju da kortikosteroidi i dugodjelujući bronhodilatatori mogu smanjiti replikaciju koronavirusa, uključujući SARS-CoV-2 (Halpin i sur., 2021).

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 (Leung i sur., 2020)

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 (**Slika 8**). Korist opravdava rizik kod pacijenata s velikim brojem eozinofila, dok kod pacijenata s malim brojem često nije opravdana upotreba tih lijekova. S druge strane, u Ujedinjenom kraljevstvu je zabilježen povećan mortalitet kod pacijenata s KOPB-om koji su pozitivni na SARS-CoV-2 koji su bili na terapiji inhalacijskim kortikosteroidima. Nije potvrđeno može li se upotreba inhalacijskih kortikosteroida povezati s lošim kliničkim ishodima kod pacijenata s KOPB-om koji imaju teški oblik COVID-19 infekcije. 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 (Higham i sur., 2020).




**Slika 8.** Koristi i opasnosti upotrebe inhalacijskih kortikosteroida (preuzeto i prilagođeno prema Higham i sur., (2020) uz dopuštenje izdavača).

Trenutno ima malo podataka o učincima inhalacijskih kortikosteroida u COVID-19 infekciji, iako je jedna *in vitro* studija pokazala da je njihova upotreba sigurna, a možda imaju i preventivne učinke. Budezonid i mometazon inhibiraju replikaciju SARS-CoV-2 tako što ciljaju virusni nestrukturni protein NSP-15. Upotreba inhalacijskih kortikosteroida može smanjiti ili poboljšati simptome COVID-19 infekcije, a zabilježeni su i slučajevi gdje su pacijenti bili asimptomatski. U Japanu su izvijestili o slučaju gdje su se 3 pacijenta liječila ciklezonidom dok su bili na terapiji kisikom i ubrzo su se oporavili. Za pacijente s KOPB-om je važno da kontroliraju simptome propisanom terapijom kako bi se minimalizirao rizik egzacerbacija i smanjila potreba za bolničkim intervencijama jer bi se tako mogla povećati izloženost COVID-19 infekciji. Postoje izvješća da je upotreba inhalacijskih kortikosteroida povezana s povećanim rizikom od respiratornih infekcija, a to može biti uzrokovano oštećenim urođenim imunosnim odgovorom sa smanjenom migracijom neutrofila i odgođenim virusnim klirensom kod pacijenata s KOPB-om. Sistematskim pregledom 43 randomizirane kontrolirane studije koje su proučavale inhalacijski primijenjen flutikazon i budezonid među pacijentima s KOPB-om, zaključeno je da inhalacijski kortikosteroidi mogu povećati rizik od ozbiljnih štetnih učinaka povezanih s pneumonijom koji nisu smrtonosni, čak za 62 - 78 %, ali smrtnost nije povećana. Pneumonija je česta kod bolesnika s KOPB-om, a rizični čimbenici su starija

životna dob, nizak indeks tjelesne mase, teško ograničenje protoka zraka, učestalije egzacerbacije KOPB-a i smanjen broj eozinofila. Inhalacijski kortikosteroidi mogu imati različit učinak ovisno o vrsti respiratorne infekcije i nekim čimbenicima vezanim uz pacijenta kao što je težina njihovog respiratornog stanja i fiziokemijska svojstva inhalacijskih kortikosteroida. Flutikazon se u usporedbi s budezonidom dulje zadržava u respiratornim putevima zbog slabe topljivosti i permeabilnosti te je više potentan jer ima produljeno protuupalno i imunosupresivno lokalno djelovanje. S druge strane flutikazon ima povećan rizik infekcija gornjeg respiratornog trakta i povećan rizik od pneumonije u odnosu na budezonid. Jedna veća studija je pokazala da pacijenti koji su na terapiji oralnim kortikosteroidima minimalno 15 dana imaju pet puta veći rizik da razviju infekciju donjeg respiratornog trakta od kontrolne skupine. Utvrđeno je da kortikosteroidi smanjuju mortalitet kod odraslih s teškom pneumonijom i značajno poboljšavaju kliničke ishode. Za razliku od astme, kod KOPB-a nije jasno je li terapija inhalacijskim kortikosteroidima korisna za pacijente te se ona odgađa sve dok pacijenti ne postanu jako simptomatski i egzacerbacije postanu česte. Plućna funkcija i kvaliteta života pacijenata s KOPB-om su značajno smanjene nakon povlačenja inhalacijskih kortikosteroida iz terapije, a to je posebno izraženo kod pacijenata sa smanjenim brojem eozinofila (Hasan i sur., 2020).

### 4.11.2. SISTEMSKI KORTIKOSTEROIDI

Ako dođe do akutne egzacerbacije KOPB-a tijekom COVID-19 infekcije, treba se 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 kako tu terapiju ne provode sami kod kuće kada se pojave simptomi COVID-19 infekcije (Hasan i sur., 2020).

Opservacijske studije pacijenata sa SARS ili MERS infekcijom su izvijestile da treba biti oprezan oko 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. Egzacerbacija KOPB-a i ARDS su jedine dvije okolnosti u kojima je WHO na početku pandemije odobravala rutinsku upotrebu kortikosteroida za COVID-19

infekciju. Mnoge randomizirane, opservacijske i druge studije su izvijestile da kortikosteroidi kao što su deksametazom i metilprednizolon, ali i sistemski glukokortikoidi, značajno pridonose terapiji COVID-19 infekcije. Deksametazon od 6 mg dnevno kroz 10 dana smanjuje smrtnost kod pacijenata na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji ili koji samo primaju kisik, metilprednizolon povećava preživljavanje kod pacijenata s COVID-19 infekcijom i ARDS-om, a sistemski glukokortikoidi smanjuju mortalitet nakon 28 dana kod pacijenata s pneumonijom uzrokovanom COVID-19 infekcijom. 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 (Halpin i sur., 2021).

Kroz povijest su se sistemski kortikosteroidi pokazali da zapravo štete u virusnim pandemijama kao što su SARS-CoV-1 i MERS. Kod SARS-CoV-1 virusa su sistemski kortikosteroidi uzrokovali odgodu izlaska virusa iz stanice i povećali su stopu psihoze, dok su kod MERS-a također odgodili izlaz virusa, ali i povećali smrtnost. Većina objavljenih studija pokazuju da sistemski kortikosteroidi nemaju nikakav značaj tijekom virusnih infekcija ili pak da povećavaju smrtnost. Obećavajuće rezultate ima jedna randomizirana kontrolirana studija čiji preliminarni podaci upućuju na to da upotreba kortikosteroida, točnije u ovoj studiji deksametazona, tijekom COVID-19 infekcije smanjuje smrtnost. Deksametazon bi stoga mogao postati standard u terapiji COVID-19 infekcije (Leung i sur., 2020).

#### 4.11.3. ANTIBIOTICI

Glavni simptomi egzacerbacije KOPB-a su povećanje dispneje, volumen sputuma i gnojni iskašljaj, 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. U maloj kohortnoj studiji je zabilježeno 46 % pozitivnih uzoraka na bakterijsku koinfekciju kod pacijenata koji su primljeni u jedinicu intenzivnog liječenja. WHO predlaže da se kod pacijenata s blažim oblikom bolesti prate nacionalne smjernice kada postoji klinička sumnja na COVID-19 infekciju, a kod pacijenata s teškom COVID-19 infekcijom se predlaže upotreba širokospektralnih antibiotika. Ove smjernice se primjenjuju 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 (Halpin i sur., 2021).

#### 4.11.4. ANTIKOAGULANSI

COVID-19 je povezan sa 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. Bez obzira na profilaksu i dalje se održavaju visoke stope tromboembolije pa su mnoge institucije promijenile protokole i povećale dozu, npr. umjesto niskomolekulskog heparina jednom dnevno, primjenjuje se dva puta dnevno. 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 (Halpin i sur., 2021).

### 4.12. EGZACERBACIJA KOPB-a TIJEKOM COVID-19 INFEKCIJE

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. Kortikosteroidi koji su većinom sastavni dio terapije pacijenata s KOPB-om, sada se koriste i u terapiji pacijenata koji imaju COVID-19 infekciju te je stoga pacijentima s KOPB-om teže doći do lijekova. Pandemija SARS-CoV-2 ima i svoje pozitivne strane, a najveća je ta što se značajno smanjila emisija štetnih plinova i poboljšala kvaliteta zraka, a to je uvelike pomoglo ljudima koji boluju od KOPB-a i smanjio se broj hospitalizacija zbog egzacerbacija. MERS-CoV, SARS-CoV i SARS-CoV-2 infekcije nisu zabilježene u egzacerbacijama KOPB-a, ali mogu ih potaknuti. Teško je razlikovati simptome egzacerbacije KOPB-a i COVID-19 infekcije jer se mnogi simptomi preklapaju, a 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 osoba ima pozitivan RT-qPCR test, onda se treba provoditi terapija za COVID-19 infekciju, neovisno o prisutnosti KOPB-a. Patofiziološke promjene COVID-19 infekcije su pneumonitis povezan s hipoksemijom, vaskularne ozljede, izražena limfopenija, koagulopatija, visoka razina sistemske upale (citokinska oluja) i uključenost više organa, a postoje neki simptomi koji nalikuju egzacerbaciji KOPB-a i to su gastrointestinalni

simptomi, vrućica, anoreksija i mijalgija. Ti simptomi su češći kod COVID-19 infekcije nego kod KOPB-a, dok se produkcija sputuma može odvijati u obje bolesti s jednakom učestalošću. Dispneja, umor i dijareja su izraženiji koji pacijenata koji boluju od KOPB-a i COVID-19 infekcije, nego kod pacijenata koji imaju samo KOPB. Limfopenija, trombocitopenija, povišeni prokalcitonin, transaminaze, kreatinin, kreatinin kinaza, D-dimeri, C-reaktivni protein i laktat dehidrogenaza su povezani s višim rizikom od loših ishoda i kod pacijenata s COVID-19 infekcijom, ali i kod pacijenata s KOPB-om (Halpin i sur., 2021).

## 4.13. VENTILACIJSKA POTPORA ZA PACIJENTE S KOPB-om I COVID-19 INFEKCIJOM

Kod pacijenata s COVID-19 infekcijom se javlja hipoksični respiratorni zastoj u otprilike 19 % slučajeva. Kod pacijenata koji razviju tešku hipoksemiju zbog COVID-19 infekcije, u 20 % slučajeva je potrebna mehanička ventilacija, a u 5 % slučajeva pacijente je potrebno primiti u jedinicu intenzivnog liječenja. Pacijenti kojima je potrebna ventilacijska potpora imaju povećanu stopu smrtnih ishoda. U nekim studijama je zabilježeno da je KOPB bolest koja povećava rizik od respiratornog zastoja i liječenja u jedinici intenzivnog liječenja. Sve više studija potvrđuje da terapija s visokim protokom kisika značajno smanjuje potrebu za intubacijom i invazivnom mehaničkom ventilacijom, iako s različitim utjecajima na smrtnost. Kod slučajeva akutnog hipoksemičkog zastoja disanja daje se prednost terapiji s visokim protokom kisika pred neinvazivnom ventilacijom unatoč konvencionalnoj terapiji kisikom i to zato što neinvazivna ventilacija ima višu stopu neuspjeha. Za pacijente s KOPB-om i akutnim zatajenjem disanja, neinvazivna ventilacija je normalan standard skrbi. Za liječenje hiperkapničke respiracijske insuficijencije kod pacijenata s KOPB-om i COVID-19 infekcijom može biti značajna neinvazivna ventilacija, ali ona isto tako ima potencijal da pogorša plućnu funkciju kao rezultat visokog transpulmonalnog tlaka i respiratornog volumena. Pacijenti na neinvazivnoj ventilaciji ili terapiji s visokim protokom kisika bi se trebali blisko pratiti kako ne bi došlo do pogoršanja kliničke slike, a ako dođe do toga treba se uvesti invazivna mehanička ventilacija i mjere za zaštitu plućne funkcije koje su slične onima koje se koriste kod ARDS-a. $PaO_2/FiO_2$ omjer < 150 mmHg može biti koristan indikator za neuspješnu neinvazivnu ventilaciju i povećan rizik mortaliteta. Postoji malo dokaza o učincima izvantjelesne membranske oksigenacije kod pacijenata s COVID-19 infekcijom, a ona bi se trebala primjenjivati samo ako ne uspiju sve ostale strategije za oksigenaciju i ventilaciju pacijenta. Liječničko osoblje bi trebalo upotrebljavati zaštitnu opremu kod postupka neinvazivne i

invazivne ventilacije pacijenta zato što je moguće raspršenje aerosola, ali dokazi o tome su slabi (Halpin i sur., 2021).

## 4.14. REHABILITACIJA

Pacijenti koji imaju KOPB i COVID-19 infekciju su posebno skloni tome da izgube mišićnu masu i da imaju niske vrijednosti nutritivnog statusa. Zbog toga bi se u bolnicama trebali poticati programi koji će nadzirati pacijentovu dijetu i pomoći mu u ranoj mobilizaciji. Zbog jako dugog boravka u bolničkom krevetu, sedacije i mehaničke ventilacije, pacijenti mogu razviti posttraumatski stresni poremećaj kao i neke druge poremećaje mentalnog zdravlja, ali i fizičko dekondicioniranje. Tim posljedicama su podložniji stariji pacijenti koji boluju od KOPB-a. Rehabilitacija bi trebala biti dostupna svim pacijentima s KOPB-om koji su imali COVID-19 infekciju, a poseban naglasak se treba staviti na pacijente koji su imali teški oblik bolesti ili se liječili u jedinici intenzivnog liječenja (Halpin i sur., 2021).

## 4.15. SMJERNICE ZA BRIGU O PACIJENATIMA S KOPB-om TIJEKOM COVID-19 INFEKCIJE

### 4.15.1. KOMUNIKACIJA S PACIJENTIMA I MINIMALIZIRANJE RIZIKA

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. Kontakt uživo se treba minimalizirati kako bi se smanjio rizik infekcije. 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. Čimbenici koji mogu dovesti do teže prognoze kod pacijenata s KOPB-om su $FEV_1$ < 50 %, povijest hospitalizacija, potreba za dugotrajnom terapijom kisikom ili neinvazivnom ventilacijom, otežano disanje i prisutnost multimorbidnosti (London: National Institute for Health and Care Excellence, 2020).

### 4.15.2. NEFARMAKOLOŠKA TERAPIJA TIJEKOM PANDEMIJE

Pacijente koji boluju od KOPB-a treba snažno poticati da prestanu pušiti kako bi se smanjio rizik loših ishoda od COVID-19 infekcije i rizik od akutnih egzacerbacija. Pacijenti mogu koristiti izvore na internetu za plućnu rehabilitaciju. Ti izvori sadrže upute s upravljanjem bolesti, vježbama koje se mogu izvoditi kod kuće i razne edukacijske materijale (London: National Institute for Health and Care Excellence, 2020).

### 4.15.3. FARMAKOLOŠKA TERAPIJA TIJEKOM PANDEMIJE

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. Liječnici trebaju pri svakom kontaktu s pacijentima pripaziti na njihovo mentalno zdravlje, posebno na tragove depresije i anksioznosti.

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. Treba savjetovati pacijente koji su na dugotrajnoj terapiji kisikom da ne podešavaju sami protok kisika osim ako im to nije preporučio liječnik. Ne smije se rutinski započeti pofilaksa antibioticima da bi se smanjio rizik od COVID-19 infekcije. Pacijenti kojima je takva terapija propisana trebaju je koristiti kako je prepisana, osim ako postoji razlog za prekidom terapije poput nuspojava ili alergijske reakcije (London: National Institute for Health and Care Excellence, 2020).

### 4.15.4. SAMOSTALNO UPRAVLJANJE EGZACERBACIJAMA

Pacijentima treba reći da, ako misle da imaju akutnu egzacerbaciju KOPB-a, slijede svoj individualizirani plan upravljanja KOPB-om i da započnu terapiju oralnim kortikosteroidima i/ili antibioticima ako je to indicirano. Treba također objasniti da se ne započinje kratkotrajna terapija oralnim kortikosteroidima i/ili antibioticima za simptome COVID-19 infekcije poput suhog kašlja, vrućice ili mijalgije, zbog toga se pacijentima ne bi trebali propisivati ti lijekovi ako nije klinički indicirano (London: National Institute for Health and Care Excellence, 2020).

### 4.15.5. OPREMA

Pacijentima treba savjetovati da redovito peru ruke i opremu poput maski za lice i nastavaka za usta od inhalera. Inhaleri i slični uređaju se ne smiju dijeliti s drugim pacijentima. Pacijente treba podsjetiti da mogu i dalje koristiti nebulizatore jer se virusne čestice od pacijenta neće prenositi. Bez obzira na to, treba pripaziti da se nebulizatori ne daju pacijentima ako to nije indicirano. Treba savjetovati pacijentima koji primaju neinvazivnu ventilaciju kod kuće da je tim putem moguća transmisija virusa pa se ti uređaju trebaju koristiti u prostorijama s dobrom ventilacijom i daleko od drugih ukućana (London: National Institute for Health and Care Excellence, 2020).

# 5. ZAKLJUČCI

1. Pacijenti koji boluju od KOPB-a imaju povećanu ekspresiju ACE2 receptora, ali bez obzira na to još uvijek nije potvrđeno da KOPB povećava rizik infekcije sa SARS-CoV-2, neke studije su pronašle povezanost, dok druge nisu.

2. Dokazano je da kod bolesnika s KOPB-om u slučaju COVID-19 infekcije postoji povećan rizik od hospitalizacije, razvoja teške bolesti i smrti. To se povezuje s prethodnom slabijom adherencijom prema propisanim lijekovima, smanjenom dostupnošću liječničke skrbi u doba pandemije i smanjenom plućnom rezervom bolesnika s KOPB-om.

3. 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 infekcije sa SARS-CoV-2 ili kliničke ishode.

4. Iznimno je važno da se u vrijeme pandemije bolesnici s KOPB-om pridržavaju preventivnih mjera kako bi smanjili rizik zaraze sa SARS-CoV-2, a tu imaju važnu ulogu liječnici i ljekarnici čija je zadaća educirati pacijente.

## 6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA

ACE2 - angiotenzin konvertirajući enzim 2 (engl. *angiotensin-converting enzyme 2)*

ARDS - akutni respiratorni distresni sindrom (engl. *acute respiratory distress syndrome*)

cAMP - ciklički adenozin monofosfat (engl. *cyclic adenosine monophosphat*e)

CAT - upitnik za procjenu KOPB-a (engl. *COPD Assessment Test*)

CCQ - klinički upitnik za kontrolu KOPB-a (engl. *The COPD Control Questionnaire*)

COVID-19 - koronavirusna bolest (engl. *coronavirus disease 2019*)

CRP - C-reaktivni protein (engl. *C-reactive protein*)

CT - računalna tomografija (engl. *computed tomography*)

$FEV_1$ - forsirani izdisajni volumen u prvoj sekundi (engl. *forced expiratory volume in one second*)

FRC - funkcionalni rezidualni kapacitet (engl. *functional residual capacity*)

FVC - forsirani vitalni kapacitet (engl. *forced vital capacity*)

G-CSF - čimbenik stimulacije granulocitnih kolonija (engl. *granulocyte-colony stimulating factor*)

GOLD - Globalna inicijativa za opstrukcijsku plućnu bolest (engl. *Global Initiative for Obstructive Lung Disease*)

IFN - interferon

IL - interleukin

KOPB - kronična opstrukcijska plućna bolest (engl. *chronic opstructive pulmonary disease*)

LABA - dugodjelujući agonisti β2 receptora (engl. *long-acting β2 agonists*)

LAMA - dugodjelujući antimuskarinski lijekovi (engl. *long-acting antimuscarinics*)

M-CSF - čimbenik stimulacije makrofagnih kolonija (engl. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*)

MERS - bliskoistočni respiratorni sindrom (engl. *Middle East respiratory syndrome*)

mMRC - modificirani upitnik britanskog Medicinskog istraživačkog vijeća (engl. *Modified British Medical Research Council Questionnaire*)

mRNA - glasnička ribonukleinska kiselina (engl. *messenger ribonucleic acid***)**

NK - stanice prirodne ubojice (engl. *natural killer cells*)

NSP-15 - nestrukturni protein-15 (engl. *non-structural protein*)

RTG - rendgenska snimka

RT-qPCR - reverzna transkripcija - kvantitativna lančana reakcija polimeraze (engl. *reverse transcription - quantitative polymerase chain reaction*)

RV - rezidualni volumen (engl. *residual volume*)

SABA - kratkodjelujući agonisti β2 receptora (engl. *short-acting β2 agonists*)

SAMA - kratkodjelujući antimuskarinski lijekovi (engl. *short-acting antimuscarinics*)

SARS - teški akutni respiratorni sindrom (engl. *severe acute respiratory syndrome*)

SARS-CoV-2 - teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)

TLC - ukupni kapacitet pluća (engl. *total lung capacity)*

TMPRSS2 - transmembranska serinska proteaza 2 (engl. *transmembrane serine protease 2*)

TNF-α - čimbenik nekroze tumora alfa (engl. *tumour necrosis factor alpha*)

VC - vitalni kapacitet (engl. *vital capacity*)

VEGFA - vaskularni endotelni čimbenik rasta A (engl. *vascular endothelial growth factor A*)

WHO - Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization)*

# 7. LITERATURA


Agencija za lijekove i medicinske proizvode
https://www.halmed.hr
pristupljeno 4.1.2022.

Alsharif W, Qurashi A. Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: A review. *Radiography (Lond)*, 2021, 27(2), 682-687.

Bergman Marković B i sur. Najčešće bolesti pluća u obiteljskoj medicini. Zagreb, Alfa, 2012, str. 94-110.

Chung JY, Thone MN, Kwon YJ. COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 170, 1-25.

Coronavirus disease (COVID-19) pandemic - Numbers at a glance, 2022a
https://www.who.int
pristupljeno 13.01.2022.

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, str. 5-11.

COVID-19 vaccine tracker and landscape, 2022b
https://www.who.int
pristupljeno: 13.01.2022.

European Medicines Agency (Ronapreve 2021./ Veklury 2020.)
https://www.ema.europa.eu
pristupljeno: 2.1.2022.

Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstuctive pulmonary disease (2021 report)
https://goldcopd.org
pristupljeno: 2.9.2021.

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.

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.

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.

Hippisley-Cox J, Young D, Coupland C, Channon KM, Tan PS, Harrison DA, Rowan K, Aveyard P, Pavord ID, Watkinson PJ. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: cohort study including 8.3 million people. *Heart*, 2020, 106(19), 1503-1511.

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.

Katzung BG. Basic & clinical pharmacology. United States of America, McGraw-Hill Education, 2018, str. 360-361.

Know Your Treatment Options for COVID-19
https://www.fda.gov
pristupljeno: 13.01.2022.

Leung JM, Niikura M, Yang CWT, Sin DD. COVID-19 and COPD. *Eur Respir J*, 2020, 56(2), 2002108.

Majumder J, Minko T. Recent developments on therapeutic and diagnostic approaches for COVID-19. *AAPS J*, 2021, 23(1), 14.

Olloquequi J. COVID-19 susceptibility in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest*, 2020, 50(10), e13382.

Polverino F, Kheradmand F. COVID-19, COPD, and AECOPD: Immunological, Epidemiological, and Clinical Aspects. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 7, 627278.

Prestanak pušenja, 2019.
https://www.plivazdravlje.hr
pristupljeno: 26.8.2021.

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.

Summary of product characteristics for ronapreve, 2021.
https://www.gov.uk
pristupljeno: 14.11.2021.

Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, Dahal S, Kumar H, Kv D. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J*, 2020, 96, 753-758.

# 8. SAŽETAK

Kronična opstrukcijska plućna bolest (KOPB) je učestala plućna bolest, koja se smatra najčešćim uzrokom mortaliteta u svijetu iza kardiovaskularnih i malignih bolesti. Stoga je važno istražiti utječe li ta bolest na rizik zaraze s novim koronavirusom SARS-CoV-2 i kliničke ishode koronavirusne bolesti COVID-19. S obzirom da obje bolesti zahvaćaju respiratorni trakt, svrha ovog preglednog diplomskog rada bila je utvrditi postoji li međusobna povezanost između KOPB-a i bolesti COVID-19.

Ciljevi ovog rada bili su istražiti jesu li bolesnici koji boluju od KOPB-a pod povećanim rizikom od zaraze sa SARS-CoV-2, kako ta bolest utječe na kliničke ishode, može li se kod bolesnika s KOPB-om nastaviti s propisanom terapijom ili je treba modificirati te ispitati važnost edukacije bolesnika s KOPB-om o pridržavanju mjera zaštite od COVID-19 infekcije.

Trenutno nije potvrđeno da su bolesnici s KOPB-om pod povećanim rizikom od zaraze sa SARS-CoV-2, ali je utvrđeno da postoji veća stopa hospitalizacija i mortaliteta. Bolesnici s KOPB-om trebaju nastaviti s propisanom terapijom i ako se zaraze sa SARS-CoV-2 zato što nije dokazano da upotreba tih lijekova utječe na tijek COVID-19 infekcije. Pridržavanje zaštitnih mjera u vrijeme visoke prevalencije COVID-19 infekcije je ključno kako bi se smanjio rizik infekcije i kako bi bolesnici s KOPB-om očuvali svoje zdravlje.

Liječnici i ljekarnici se trebaju što više uključiti u edukaciju pacijenata, upozoriti ih na povećano širenje virusa kod upotrebe inhalatora i provođenja testova poput spirometrije te trebaju biti dostupni pacijentima na razne alternativne načine pošto se liječenje pacijenata uživo svelo na minimum.

SUMMARY

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common lung disease that is considered the leading cause of death in the world after cardiovascular disease and malignancies. Therefore, it is important to investigate whether this disease increases the risk of infection with SARS-CoV-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 diploma thesis was to determine whether there is an interrelationship between COPD and COVID-19 disease.

The main objectives of this diploma thesis were to investigate whether COPD patients are at increased risk of SARS-CoV-2 infection, how this disease affects clinical outcomes, whether prescribed therapy can be continued or should be modified in COPD patients, and the importance of educating COPD patients about protective measures against COVID-19.

Currently, it is not clear whether COPD patients are at higher risk of SARS-CoV-2 infection; however, it is confirmed that there is a higher rate of hospitalisation and death. COPD patients should continue prescribed COPD therapy even if they have COVID-19 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 because they reduce the risk of infection and help COPD patients maintain their health.

Physicians and pharmacists should educate patients and warn them about increased spread of the virus when using inhalers and performing tests such as spirometry. Health care workers should be available to patients in a variety of alternative ways as patient care has been minimized in the doctor’s office.

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za medicinsku biokemiju i hematologiju
Kneza Domagoja 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

# Kronična opstrukcijska plućna bolest i COVID-19

**Iva Križanović**

## SAŽETAK

Kronična opstrukcijska plućna bolest (KOPB) je učestala plućna bolest, koja se smatra najčešćim uzrokom mortaliteta u svijetu iza kardiovaskularnih i malignih bolesti. Stoga je važno istražiti utječe li ta bolest na rizik zaraze s novim koronavirusom SARS-CoV-2 i kliničke ishode koronavirusne bolesti COVID-19. S obzirom da obje bolesti zahvaćaju respiratorni trakt, svrha ovog preglednog diplomskog rada bila je utvrditi postoji li međusobna povezanost između KOPB-a i bolesti COVID-19.

Ciljevi ovog rada bili su istražiti jesu li bolesnici koji boluju od KOPB-a pod povećanim rizikom od zaraze sa SARS-CoV-2, kako ta bolest utječe na kliničke ishode, može li se kod bolesnika s KOPB-om nastaviti s propisanom terapijom ili je treba modificirati te ispitati važnost edukacije bolesnika s KOPB-om o pridržavanju mjera zaštite od COVID-19 infekcije.

Trenutno nije potvrđeno da su bolesnici s KOPB-om pod povećanim rizikom od zaraze sa SARS-CoV-2, ali je utvrđeno da postoji veća stopa hospitalizacija i mortaliteta. Bolesnici s KOPB-om trebaju nastaviti s propisanom terapijom i ako se zaraze sa SARS-CoV-2 zato što nije dokazano da upotreba tih lijekova utječe na tijek COVID-19 infekcije. Pridržavanje zaštitnih mjera u vrijeme visoke prevalencije COVID-19 infekcije je ključno kako bi se smanjio rizik infekcije i kako bi bolesnici s KOPB-om očuvali svoje zdravlje.

Liječnici i ljekarnici se trebaju što više uključiti u edukaciju pacijenata, upozoriti ih na povećano širenje virusa kod upotrebe inhalatora i provođenja testova poput spirometrije te trebaju biti dostupni pacijentima na razne alternativne načine pošto se liječenje pacijenata uživo svelo na minimum.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 51 stranicu, 8 grafičkih prikaza, 1 tablicu i 24 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: COVID-19, kronična opstrukcijska plućna bolest, SARS-CoV-2, terapija

Mentor: **Dr. sc. Anita Somborac Bačura**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Anita Somborac Bačura**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
**Dr. sc. Petra Turčić**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
**Dr. sc. Andrea Hulina Tomašković**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: veljača, 2022.

## Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Medical Biochemistry and Hematology
Kneza Domagoja 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

# Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19

**Iva Križanović**

## SUMMARY

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common lung disease that is considered the leading cause of death in the world after cardiovascular disease and malignancies. Therefore, it is important to investigate whether this disease increases the risk of infection with SARS-CoV-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 diploma thesis was to determine whether there is an interrelationship between COPD and COVID-19 disease.

The main objectives of this diploma thesis were to investigate whether COPD patients are at increased risk of SARS-CoV-2 infection, how this disease affects clinical outcomes, whether prescribed therapy can be continued or should be modified in COPD patients, and the importance of educating COPD patients about protective measures against COVID-19.

Currently, it is not clear whether COPD patients are at higher risk of SARS-CoV-2 infection; however, it is confirmed that there is a higher rate of hospitalisation and death. COPD patients should continue prescribed COPD therapy even if they have COVID-19 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 because they reduce the risk of infection and help COPD patients maintain their health.

Physicians and pharmacists should educate patients and warn them about increased spread of the virus when using inhalers and performing tests such as spirometry. Health care workers should be available to patients in a variety of alternative ways as patient care has been minimized in the doctor's office.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 51 pages, 8 figures, 1 table and 24 references. Original is in Croatian language.

Keywords: COVID-19, chronic obstructive pulmonary disease, SARS-CoV-2, therapy

Mentor: **Anita Somborac Bačura, Ph.D.** *Assistant Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Anita Somborac Bačura**, **Ph.D.** *Assistant Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
**Petra Turčić**, **Ph.D.** *Associate Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
**Andrea Hulina Tomašković**, **Ph.D.** *Assistant Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: February, 2022