

Važnost cijepljenja protiv gripe i pneumokoka u oboljelih od kronične opstruktivne plućne bolesti

Husnjak, Petra

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:038189>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-16**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Petra Husnjak

**Važnost cijepljenja protiv gripe i pneumokoka u
oboljelih od kronične opstruktivne plućne bolesti**

Diplomski rad



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za obiteljsku medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Ksenije Kranjčević, dr. med., spec. obiteljske medicine i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

Popis kratica korištenih u ovome radu:

ABS – acidobazni status

ASMR – dobno standardizirana stopa mortaliteta, od *engl. age standardized mortality rate*

ASPR – dobno standardizirana stopa prevalencije, od *engl. age standardized prevalence rate*

BDP – bruto društveni proizvod

BMI – indeks tjelesne mase, od *engl. body mass index*

BODE – od *engl. Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity*

cAMP – ciklički adenzin monofosfat, od *engl. cyclic adenosine monophosphate*

CAT – skala za procjenu težine simptoma KOPB-a, od *engl. COPD Assessment test*

CRP – C-reaktivni protein

CRQ – od *engl. Chronic Respiratory Disease Questionnaire*

CT – kompjuterizirana tomografija, od *engl. computerized tomography*

FEV1 – forsirani ekspiratorni volumen u jednoj sekundi, od *engl. forced expiratory volume*

FVC – forsirani vitalni kapacitet, od *engl. forced vital capacity*

GISRS – Globalni sistem za nadziranje i odgovor na gripu, od *engl. Global Influenza Surveillance and Response System*

GOLD – Globalna inicijativa za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest, od *engl. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*

H ili HA – hemaglutinin

HDAC-2 – histonska deacetilaza 2, od *engl. histone deacetylase 2*

HIV – virus humane imunodeficijencije, od *engl. Human Immunodeficiency Virus*

ICS – inhalacijski kortikosteroidi, od *engl. inhalation corticosteroids*

IPD – invazivna pneumokokna bolest, od *engl. invasive pneumococcal disease*

LABA – dugodjelujući β_2 -agonist, od *engl. long-acting β_2 -agonist*

LAMA – dugodjelujući antimuskarinik, od *engl. long-acting muscarinic antagonist*

LVRS – operacija smanjenja volumena pluća, od *engl. lung volumen reduction surgery*

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

MMP-8 – matična metaloproteaza 8, od *engl. matrix metalloproteinase 8*

MMP-9 – matična metaloproteaza 9, od *engl. matrix metalloproteinase 9*

MMP-12 – matična metaloproteaza 12, od *engl. matrix metalloproteinase 12*

MRC – skala dispneje Medicinskog istraživačkog vijeća, od *engl. Medical Research Council Dyspnea scale*

mMRC – modificirana skala dispneje Medicinskog istraživačkog vijeća, od *engl. modified Medical Research Council Dyspnea scale*

N ili NA – neuraminidaza

PaCO₂ – parcijalni tlak ugljikovog dioksida

PaO₂ – parcijalni tlak kisika

PCR - polimerazna lančana reakcija, od *engl. Polymerase Chain Reaction*

PCV13 – 13-valentno konjugirano pneumokokno cjepivo, od *engl. pneumococcal conjugate vaccine*

PKA – protein kinaza A, od *engl. protein kinase A*

PPSV23 – 23-valentno polisaharidno pneumokokno cjepivo, od *engl. pneumococcal polysaccharide vaccine*

PRISm – od *engl. Preserved Ratio Impaired Spirometry*

RNA – ribonukleinska kiselina, od *engl. ribonucleic acid*

RTG – rendgen

SABA – kratkodjelujući β₂-agonist, od *engl. short-acting β₂-agonist*

SAMA – kratkodjelujući antimuskarinik, od *engl. short-acting muscarinic antagonist*

SaO₂ – saturacija krvi kisikom

SERPINA1 – od *engl. serpin family A member 1*

SGRQ – od *engl. St. George's Respiratory Questionnaire*

VAS – vizulano-analogni skala, od *engl. Visual Analogue Scale*

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija, od *engl. World Health Organization*

SADRŽAJ:

Sažetak.....	
Summary.....	
1. Uvod	1
2. Kronična opstruktivna plućna bolest.....	2
2.1. Epidemiologija.....	2
2.2. Etiologija	3
2.3. Patofiziologija	5
2.4. Klinička slika.....	6
2.4.1. Egzacerbacije	7
2.5. Dijagnostika	9
2.5.1. Spirometrija.....	9
2.5.2. (m)MRC skala.....	10
2.5.3. CAT upitnik	11
2.6. Liječenje	13
2.6.1. Liječenje egzacerbacija KOPB-a	17
3. Gripa i KOPB.....	19
3.1. Etiologija	19
3.2. Epidemiologija.....	20
3.3. Klinička slika.....	21
3.4. Dijagnostika	22
3.5. Liječenje	24
3.6. Cijepljenje protiv gripe i ostale preventivne mjere	25
4. Pneumokokna infekcija i KOPB.....	27
4.1. Etiologija	27
4.2. Epidemiologija.....	28
4.3. Klinička slika.....	29
4.4. Dijagnostika	30
4.5. Liječenje	31
4.6. Cijepljenje protiv pneumokoka.....	31
5. Cijepljenje protiv gripe i pneumokoka u pacijenata s KOPB-om.....	33
5.1. Uloga liječnika obiteljske medicine u cijepljenju pacijenata s KOPB-om.....	36
6. Zaključak	37
7. Zahvale	38
8. Literatura.....	39
9. Životopis	50

Sažetak

Važnost cijepljenja protiv gripe i pneumokoka u oboljelih od kronične opstruktivne plućne bolesti

Autor: Petra Husnjak

Kronična opstruktivna plućna bolest je kronična bolest koja zahvaća donje dišne puteve i plućni parenhim, a uzrokovana je različitim patofiziološkim mehanizmima od kojih je dominantan mehanizam kronične upale. KOPB je unazad nekoliko desetljeća pri samom vrhu po morbiditetu i mortalitetu, kako u svijetu, tako i u Republici Hrvatskoj. KOPB karakteriziraju simptomi izazvani opstrukcijom protoka zraka kao što su dispneja, kronični kašalj i produkcija sputuma, no pacijenti s KOPB-om se mogu prezentirati i s općim simptomima kao što su gubitak tjelesne mase, umor, anksioznost i depresija. Dijagnoza KOPB-a postavlja se na temelju kliničke slike, anamneze i nalaza spirometrije. S obzirom na to da KOPB zahvaća velik broj ljudi, važno je pronaći najbolji način liječenja te sprječavanja komplikacija i hospitalizacija kod takvih pacijenata. Važan aspekt liječenja KOPB-a je sprječavanje egzacerbacija koje su vodeći uzrok hospitalizacija, komplikacija i mortaliteta u pacijenata s KOPB-om. Egzacerbacije su nagla pogoršanja simptoma koja su potaknuta respiratornim infekcijama, zagađenim zrakom i ostalim iritansima. Od svih uzroka egzacerbacija, daleko najčešći uzrok su virusne i/ili bakterijske infekcije donjih dišnih puteva zbog čega je kao važna metoda prevencije egzacerbacija istaknuto cijepljenje, prvenstveno protiv gripe i pneumokoka. Cijepljenje protiv gripe i pneumokoka uvršteno je u sve, ili gotovo sve, smjernice za prevenciju i liječenje KOPB-a u svijetu.

Ključne riječi: KOPB, egzacerbacije KOPB-a, influenza, pneumokok, cjepiva

Summary

The importance of vaccination against influenza and pneumococcus in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Author: Petra Husnjak

Chronic obstructive pulmonary disease is a chronic disease that affects the lower respiratory tract and lung parenchyma, and is caused by various pathophysiological mechanisms, of which the dominant mechanism is chronic inflammation. For several decades, COPD has been at the very top in terms of morbidity and mortality, both in the world, as well as in the Republic of Croatia. COPD is characterized by symptoms caused by airflow obstruction such as dyspnea, chronic cough and sputum production, but patients with COPD can also present with general symptoms such as weight loss, fatigue, anxiety and depression. The diagnosis of COPD is established based on the clinical presentation, patient history and spirometry findings. Given that COPD affects a large number of people, it is important to find the best way to treat and prevent complications and hospitalizations in such patients. An important aspect of COPD treatment is the prevention of exacerbations, which are the leading cause of hospitalization, complications and mortality in patients with COPD. Exacerbations are sudden worsening of symptoms that are provoked by respiratory infections, polluted air and other irritants. Of all the causes of exacerbation, by far the most common cause are viral and/or bacterial infections of the lower respiratory tract, which is why vaccination, primarily against influenza and pneumococcus, is highlighted as an important method of exacerbation prevention. Influenza and pneumococcal vaccinations are included in all, or almost all, COPD prevention and treatment guidelines worldwide

Key words: COPD, COPD exacerbations, influenza, pneumococcus, vaccines

1. Uvod

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) je kronično, progresivno stanje kod kojeg zbog abnormalnosti dišnih puteva (bronhitis, bronhiolitis) i/ili alveola (emfizem) dolazi do ograničenog protoka zraka, što rezultira pojavom respiratornih simptoma kao što su dispneja, kašalj, hiperprodukcija sputuma i drugi (1). U javnozdravstvenom kontekstu, Svjetska zdravstvena organizacija je KOPB unatrag nekoliko desetljeća smjestila u sam vrh po morbiditetu i mortalitetu u osoba starijih od 50 godina u cijelome svijetu (2), usprkos tome što je KOPB preventabilna bolest te postoji učinkovita terapija. Mnogi pacijenti s KOPB-om ostaju nedijagnosticirani ili budu krivo dijagnosticirani, što produljuje vrijeme do početka liječenja, ako ono uopće bude započeto (1). Stoga je važna uloga liječnika obiteljske medicine da na vrijeme prepoznaju i prate pacijente koji su pod povećanim rizikom za razvoj KOPB-a kao što su to pušači. Činjenica da je KOPB progresivna bolest znači da se zdravstveno stanje svih pacijenata s KOPB-om progresivno pogoršava, pogotovo onih bez terapije, što navedeno čini još značajnijim, kako za pacijente, tako i za njihovu okolinu. Pogoršanje KOPB-a najviše doprinose progresivno pogoršanje plućne funkcije te egzacerbacije simptoma (3). Egzacerbacije KOPB-a najčešće su potaknute akutnim infekcijama donjeg dišnog sustava, pri čemu je najveći udio tih infekcija uzrokovan bakterijama i/ili virusima (4). Da bismo smanjili broj egzacerbacija KOPB-a, pacijente je potrebno zaštititi od zaraze bakterijama i virusima svim dostupnim sredstvima, što je uvelike prepoznato od svih strana, pa i od strane WHO-a. Zbog toga su cjepiva, kao važna preventivna mjera, uvrštena u mnoge internacionalne smjernice za KOPB (5), pa tako i u smjernice Globalne inicijative za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (*engl. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD*) i koje su vodeće smjernice u dijagnosticiranju i liječenju KOPB-a.

2. Kronična opstruktivna plućna bolest

2.1. Epidemiologija

Prema podacima iz pretpandemijske 2019. godine, globalna prevalencija kronične opstruktivne plućne bolesti bila je 10,3 % ili izraženo u apsolutnim brojkama, 391,9 milijuna ljudi (6). Prevalencija KOPB-a u Europi 2019. godine, izražena dobno standardiziranom stopom prevalencije (ASPR), iznosila je 3 230/100 000 za muškarce i 2 202/100 000 za žene (7). Istraživanja su također pokazala da je prevalencija KOPB-a viša u pušača u usporedbi s nepušačima (8), u muškaraca nego u žena (8,9), u ljudi koji žive u ruralnim područjima nego u onih koji žive u urbanim područjima (10) te da se prevalencija povećava s dobi, a najviša je u osoba s navršenih 60 godina ili više (8). Očekuje se da će prevalencija KOPB-a u svijetu u budućnosti i dalje rasti; u zemljama s visokim BDP-om zbog starenja populacije, a u zemljama s niskim i srednjim BDP-om zbog povećane prevalencije pušenja (1).

Posjete liječniku, hitnom prijemu i hospitalizacije, povećavaju se s dobi pacijenta te prisutnosti komorbiditeta koji mogu, ali i ne moraju biti povezani s KOPB-om (11). Podaci iz istraživanja provedenog u Republici Hrvatskoj 2018. godine pokazuju da je 99 695 posjeta liječnicima primarne zdravstvene zaštite te godine bilo upravo zbog opstruktivnih bolesti dišnog sustava (12).

Mortalitet od KOPB-a i stanja povezanih s KOPB-om varira ovisno o tome koje se dijagnoze uzimaju u obzir, o načinju prikupljanja podataka u registre smrti te o klasificiranju uzroka smrti (1). 2019. godine, KOPB je bio treći uzrok smrtnosti u svijetu, sa 6 % od ukupnih 55.4 milijuna smrti (13). Smrtnost od KOPB-a u Europi 2019. godine, izražena dobno standardiziranom stopom smrtnosti (ASMR), iznosila je iste te godine 24/100 000 za muškarce i 12/100 000 za žene (7). Kada su u obzir uzete sve ove informacije, procijenjeno je da je globalni mortalitet od KOPB-a oko tri milijuna smrti godišnje (6).

2.2. Etiologija

KOPB je multifaktorijalna bolest koja nastaje interakcijom čimbenika domaćina i okoliša (14) što znači da u nekih ljudi postoji određena genetska predispozicija koja u korelaciji s različitim uzročnicima iz okoliša s vremenom dovodi do razvoja KOPB-a (15). Termin GETomics nastao je kao rezultat kompleksnih međudnosa gena i okoliša. GETomics naglašava da, osim što je u KOPB-u bitna interakcija gena (G od *engl. gene*) i okoliša (E od *engl. environmental*), bitno je i vrijeme u kojem se ta interakcija događa (T od *engl. time*), odnosno dob pacijenta (16). Genetski čimbenici koji se smatraju rizičnima za razvoj KOPB-a su, na primjer, određene genetske mutacije, kao što je mutacija u SERPINA1 genu, koja uzrokuje manjak alfa-1 antitripsina (17,18) ili pojačana ekspresija gena MMP-12, koja uzrokuje pojačanu aktivaciju makrofaga u plućima (19). Od okolišnih čimbenika i dalje se najviše pažnje pridaje pušenju, iako je danas poznato da pušenje nije jedini uzrok KOPB-a. Naime, WHO procjenjuje da se više od 70 % svih slučajeva KOPB-a u zemljama s visokim BDP-om može povezati s udisanjem duhanskog dima (20), što pušenje i dalje čini glavnim rizičnim čimbenikom za razvoj KOPB-a. Važno je naglasiti kako nije samo dim cigareta rizični čimbenik, već su istraživanja pokazala da je i u ljudi koji puše lulu, cigare i kanabis u kombinaciji s cigaretama (21) povećan rizik od razvoja KOPB-a. Od okolišnih čimbenika, osim izloženosti duhanskom dimu, veliku ulogu u nastanku KOPB-a imaju okolišna zagađenja. Tu se ponajprije radi o onečišćenjima zraka kao što su organska i anorganska prašina, kemijski agensi i pare, onečišćenje zraka u kućanstvima kao posljedica izgaranja biomase te onečišćenja atmosfere česticama, ozonom, ugljikovim dioksidom, spojevima sumpora, teškim metalima i ostalim tvarima. Važnost zagađenja zraka kao čimbenika rizika, prepoznata je nakon što je objavljeno više studija iz zemalja s niskim i srednjim BDP-om u kojima je pokazano da u zemljama s niskim i srednjim BDP-om ovi čimbenici prednjače kao glavni rizični čimbenik ispred duhanskog dima (1).

Zbog etiološke kompleksnosti KOPB-a, predložena je klasifikacija koja naglašava da nisu sve vrste KOPB-a posljedica pušenja (15). Globalna inicijativa za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest predložila je novu klasifikaciju u GOLD smjernicama iz 2024. godine. Prema toj

predloženoj klasifikaciji, KOPB se dijeli na sedam podtipova, ovisno o glavnom uzročnom čimbeniku (1).

Tablica 1. – Klasifikacija KOPB-a prema glavnom uzročniku.

Predložena klasifikacija	Glavni uzročni čimbenik
KOPB-G	manjak alfa-1 antitripsina ili druge genetske varijante
KOPB-D	dogadjaji u ranom životnom razdoblju (npr. prematuritet, niska porođajna težina)
KOPB-C	izloženost duhanskom dimu (aktivno, pasivno ili in utero), uključujući <i>vaping</i> , e-cigarete i kanabis
KOPB-P	izloženost onečišćenom zraku (u kućanstvu, u okolišu, profesionalno)
KOPB-I	infekcije u dječjoj dobi, tuberkuloza, HIV
KOPB-A	astma, osobito astma u dječjoj dobi
KOPB-U	nepoznat

Preuzeto iz GOLD smjernica, 2024. (1)

2.3. Patofiziologija

Opstruktivne plućne bolesti karakterizirane su suženjem traheobronhalnog stabla i destrukcijom plućnog parenhima (22), koji zajedno ili pojedinačno dovode do progresivne opstrukcije protoka zraka. Do navedenih promjena dolazi prvenstveno zbog kronične upale koja nastaje kao posljedica izlaganju štetnim tvarima kao što su dim cigareta, zagađeni zrak, ispušni plinovi i ostalo (23). Pri kontaktu stijenke dišnih puteva s toksinima iz okoliša, dolazi do oštećenja epitela, aktivacije upalnih stanica i akutnog upalnog odgovora. Nakon uklanjanja izvora štetnih tvari, epitel se obnavlja, no ako se štetne tvari ne uklone, dolazi do razvitka kronične upale (24). Kronična upala uključuje različite vrste upalnih stanica, od kojih su najvažniji makrofazi, neutrofil i limfociti. Oštećene stanice epitela, fibroblasti i endotelne stanice također doprinose razvitku upale lučenjem proupalnih faktora kao što su citokini (25). Uz upalu, važan faktor u razvitku opstruktivnih promjena pluća je i oksidativni stres. Toksini koji se udišu su izvor velike količine oksidansa (23), a njihovom porastu doprinose i upalne stanice. Višak oksidansa, uz smanjeni antioksidativni potencijal u pacijenata s KOPB-om, rezultira nastankom oksidativnog stresa (24). Oksidativni stres za posljedicu ima aktivaciju staničnih signalnih puteva koji dovode do sinteze i otpuštanja upalnih medijatora, ubrzanog skraćivanja telomera i inhibicije ekspresije i aktivnosti HDAC-2 gena koji je potreban za supresiju nekih proupalnih gena (25) pa oksidativni stres dodatno potiče upalni odgovor. Upalne stanice, koje se u pacijenata s KOPB-om u plućima nalaze u povećanom broju, također otpuštaju i proteaze; neutrofil otpuštaju elastazu i katepsin G, a makrofazi katepsine E, A, L, S, MMP-8, MMP-9 i MMP-12. Proteaze u plućima uzrokuju destrukciju alveolarne stijenke, hipersekreciju sluzi i abnormalno obnavljanje tkiva. S druge strane antiproteaze (alfa-1 antitripsin, inhibitor sekretorne leukoproteaze, tkivni inhibitori metaloproteaza), koje sprječavaju destrukciju i time štite tkivo pluća, su slabije aktivne ili inaktivirane u pacijenata s KOPB-om (23). Destrukcija tkiva, koja nastaje kao posljedica neravnoteže između proteaza i antiproteaza, također dovodi do lučenja proupalnih faktora, što dodatno potiče upalu, a hipersekrecija sluzi sama po sebi doprinosi suženju dišnih puteva.

2.4. Klinička slika

KOPB je bolest u kojoj je opstrukcija protoka zraka dominantan patofiziološki mehanizam, no pacijenti opstrukciju ne prepoznaju kao takvu, već se javljaju tek kad im se javi neki od simptoma. Tako se pacijenti s KOPB-om najčešće javljaju s anamnezom dispneje, kroničnog kašlja ili pojačanog iskašljaja, pri čemu je bitno naglasiti da se ovi simptomi mogu pojavljivati prije, u isto vrijeme ili nakon pojave značajne opstrukcije protoka zraka (1). Tako će se pacijenti kod kojih se simptomi jave kasnije, javiti u kasnijim stadijima bolesti što olakšava postavljanje dijagnoze, no otežava liječenje. Dispneja je subjektivan simptom kojeg pacijenti najčešće opisuju kao nedostatak zraka, povećani napor pri disanju, težinu u prsima ili dahtanje (26), Dispneju je potrebno kvantificirati kako bi se progresija bolesti mogla kontrolirati (27) za što se danas najčešće koristi mMRC upitnik, odnosno modificirana skala dispneje Medicinskog istraživačkog vijeća (*engl. modified Medical Research Council Dyspnea scale*). Kašalj je u početku isprekidan, a kasnije postaje prisutan svakodnevno uz ili bez iskašljaja te uz napadaje kašlja koji mogu s vremenom postati toliko jaki da uzrokuju sinkopu ili prijelome rebra. Kroničnom kašlju pacijenti često ne pridaju previše pažnje, s obzirom na to da su često pušači, pa kašalj pripisuju pušenju ili zagađenom zraku (1). Uz navedene simptome, određeni broj pacijenata javlja se i s hemoptizom ili bolovima u prsima, no ti simptomi se ne smiju odmah pripisati KOPB-u bez daljnje obrade (28). Pacijenti s KOPB-om se mogu žaliti i na nespecifične simptome kao što su umor, gubitak tjelesne težine, anksioznost i depresija (1,27). Pri pregledu pacijenta često nećemo naći patološka odstupanja, pogotovo u početnim fazama bolesti. Auskultatorno su zvukovi disanja obično utišani, a status srca je najčešće uredan do kasnijih faza bolest kada se može razviti desnostrano zatajenje („cor pulmonale“). U pacijenata s KOPB-om, neovisno o srčanom zatajenju, ponekad se mogu javiti edemi uzrokovani bubrežnom hipoksijom i hiperkapnijom (27). Razlikujemo dva fenotipa koja se vežu za pacijente s KOPB-om, „ružičasti puhaljko“ (*engl. pink puffer*) i „plavi napuhanko“ (*engl. blue bloater*) (27), ovisno o tome je li dominantan uzrok opstrukcije protoka zraka plućni emfizem ili kronični bronhitis (29). Fenotip „ružičastog puhaljka“ podrazumijeva mršave ljude s

izraženom dispnejom i minimalnim kašljem (27) te plućnim emfizemom kao dominantnim uzrokom opstrukcije protoka zraka (29). S druge strane, pacijenti s fenotipom „plavog napuhanka“ imaju izražen kašalj i iskašljaj, budu cijanotični, a mogu razviti i sekundarnu policitemiju kad posljedicu hipoksemije (27). Kod njih je dominantan uzrok opstrukcije protoka zraka suženje dišnih puteva, odnosno kronični bronhitis (29). U praksi se oba fenotipa često preklapaju (27).

Diferencijalno dijagnostički, ovisno o dobi i drugim pridruženim simptomima, u obzir treba uzeti astmu, kongestivno zatajenje srca, bronhiektazije i ostale bolesti koje se mogu prezentirati sličnom kliničkom slikom (1).

2.4.1. Egzacerbacije

Egzacerbacije KOPB-a su heterogeni događaji povezani s pojačanom upalom dišnih putova te pojačanom sustavnom upalom (4) pri kojima dolazi do akutnog pogoršanja postojećih respiratornih ili do razvoja novih simptoma koji zahtijevaju dodatnu terapiju (30). Pacijenti u egzacerbaciji najčešće se javljaju s pogoršanjem dispneje, kašlja, pojačanim iskašljavanjem ili promjenom iskašljanog sadržaja (30). Osim ovih specifičnih simptoma, javljaju se i neki opći simptomi kao što su umor, malaksalost, povišena tjelesna temperatura, a moguće je i da se pojave iscjedak iz nosa i bol u grlu (4). Uzroci egzacerbacija KOPB-a pretežno su virusne i bakterijske infekcije donjih dišnih puteva (4,30,31), pa je tako čak u 78 % pacijenata s egzacerbacijom KOPB-a detektirana infekcija virusom, bakterijom ili istovremena infekcija virusom i bakterijom (32). Osim infekcija, uzrok egzacerbacije mogu biti i zagađenje zraka, kemijski iritansi i druge tvari koje dodatno nadražuju dišni sustav te pojačavaju upalu. Učestale egzacerbacije povećavaju rizik od hospitalizacije (30), utječu na ubrzani pad plućne funkcije, narušavaju kvalitetu života te povećavaju smrtnost (4). Dokazana je povezanost nekoliko kliničkih obilježja, kao što su viši stupanj opstrukcije dišnih putova, uznapredovali GOLD stadij, prisutnost kroničnog kašlja i proizvodnje sputuma, starija dob i depresija, s povećanom učestalošću egzacerbacija (14). Pacijenti koji imaju češće egzacerbacije također češće postaju vezani za kuću te smanjuju svoje aktivnosti na otvorenom zbog gubitka kondicije i

razvoja mišićne slabosti, što dodatno smanjuje njihovu kvalitetu života (30). Do sada su se egzacerbacije KOPB-a klasificirale kao blage, umjereno teške i teške prema terapiji potrebnj za rezoluciju egzacerbacije, što je značilo da za klasifikaciju pojedine egzacerbacije, treba doći do izlječenja epizode egzacerbacije (1). Globalna inicijativa za KOPB predložila je novu klasifikaciju egzacerbacija KOPB-a. Prema najnovijim GOLD smjernicama iz 2024. godine, predložena je nova klasifikacija egzacerbacija KOPB-a prema kliničkoj slici i klinički mjerljivim varijablama na blage, umjereno teške i teške egzacerbacije (1).

Tablica 2. – Nova klasifikacija egzacerbacija KOPB-a.

Klasifikacija/težina egzacerbacije	Klinički mjerljive varijable
Blaga egzacerbacija	<p>Dispneja na VAS skali < 5 < 24 udaha u minuti < 95 otkucaja u minuti SaO₂ u mirovanju ≥ 92 % na sobnom zraku (ili na kisiku iste koncentracije koju osoba inače udiše) I/ILI promjena SaO₂ ≤ 3 % CRP < 10 mg/L</p>
Umjereno teška egzacerbacija	<p>Dispneja na VAS skali ≥ 5 ≥ 24 udaha u minuti ≥ 95 otkucaja u minuti SaO₂ u mirovanju < 92 % na sobnom zraku (ili na kisiku iste koncentracije koju osoba inače udiše) I/ILI promjena SaO₂ > 3 % CRP ≥ 10 mg/L ABS može pokazivati hipoksemiju (PaO₂ ≤ 60 mmHg) I/ILI hiperkapniju (PaCO₂ > 45 mmHg), bez acidoze</p>
Teška egzacerbacija	<p>Dispneja na VAS skali ≥ 5 ≥ 24 udaha u minuti ≥ 95 otkucaja u minuti SaO₂ u mirovanju < 92 % na sobnom zraku (ili na kisiku iste koncentracije koju osoba inače udiše) I/ILI promjena SaO₂ > 3 % CRP ≥ 10 mg/L ABS pokazuje novonastalu ili pogoršanu hiperkapniju (PaCO₂ > 45 mmHg) i Acidozu (pH < 7,35)</p>

Preuzeto iz GOLD smjernica, 2024. (1)

2.5. Dijagnostika

Kriteriji za postavljanje dijagnoze KOPB-a razlikuju se ovisno o smjernicama. Najveći broj država koristi kriterije iz GOLD smjernica, prema kojima dijagnozu KOPB-a treba razmotriti u svih pacijenata koji se prezentiraju s kliničkom slikom dispneje, kroničnog kašlja ili stvaranja sputuma i/ili anamnezom izloženosti čimbenicima rizika za razvoj KOPB-a. Međutim, za potvrdu dijagnoze, uz kliničku sliku, obavezan je i nalaz post-bronhodilatacijske spirometrije koji pokazuje omjer FEV1/FVC $< 0,7$ (1). Uz spirometriju, u procjeni stanja pacijenata s KOPB-om te pri određivanju terapije, koriste se i različite metode objektivizacije simptoma, od kojih su najčešće korištene mMRC skala i CAT skala (33). U nekih pacijenata, kod kojih simptomi perzistiraju uz propisanu terapiju, može se razmotriti dodatna klinička procjena, koja uključuje mjerenje plućnih volumena, difuzijskog kapaciteta i/ili radiološku obradu (1). Fizikalni pregled u pacijenata s KOPB-om je obavezan, no najčešće neće pokazati specifične znakove opstrukcije protoka zraka u pacijenata s blagim do umjereno teškim oblicima KOPB-a, no fizikalni znakovi opstrukcije i hiperinflacije mogu biti prisutni ako se bolesnik nalazi u uznapredovaloj fazi bolesti (14). U pojedinih bolesnika mogu biti prisutni respiratorni simptomi i/ili strukturne promjene pluća, poput hiperinflacije, uz fiziološke abnormalnosti kao što je sniženi difuzijski kapacitet za CO ili snižen FEV1, ali bez kriterija opstrukcije dišnih puteva (FEV1/FVC na nalazu post-bronhodilatacijske spirometrije u takvih je pacijenata $\geq 0,7$). Tada govorimo o "pre-KOPB-u". Uveden je i novi termin PRISm (*engl. Preserved Ratio Impaired Spirometry*) koji se odnosi na osobe, najčešće pušače, kod kojih je omjer FEV1/FVC normalan, ali FEV1 < 80 %. Osobe s pre-KOPB-om ili PRISm su pod povećanim rizikom za razvoj opstrukcije dišnih puteva, ali ne razviju sve osobe s pre-KOPB-om ili PRISm KOPB (1).

2.5.1. Spirometrija

Spirometrija je test plućne funkcije koji je široko dostupan i dokazano koristan pri dijagnosticiranju plućnih bolesti (34). Test se provodi kao metoda objektivizacije plućne funkcije pojedinca, određivanja utjecaja pojedine bolesti na plućnu funkciju, praćenja tijeka bolesti ili praćenja rezultata terapijskih intervencija (35). Tako se i u pacijenata s KOPB-om,

spirometrija koristi za određivanje stadija bolesti, određivanje potrebne terapije (36) te praćenje tijeka bolesti. Spirometrija se izvodi na spirometru i to tako da pacijent maksimalno udahne, potom stavi nastavak za usta te izdahne maksimalno koliko može, a postupak se ponavlja u intervalima od 1 minute dok se ne postignu prihvatljivi rezultati (34). Spirometrijom se mjere forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV1), forsirani vitalni kapacitet (FVC) te omjer FEV1/FVC. Kod pacijenata s KOPB-om nalaz spirometrije pokazuje snižen forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV1) i forsirani vitalni kapacitet (FVC) te omjer FEV1/FVC nakon primjene bronhodilatatora koji je $< 0,7$ ($< 70\%$), što je ključno za postavljenje dijagnoze KOPB-a. Prema GOLD smjernicama, postoje četiri stadija KOPB-a koja se klasificiraju ovisno o rezultatu post-bronhodilatacijske spirometrije. Točnije, ako je u pacijenta prisutan omjer FEV1/FVC $< 0,7$, pacijent se klasificira kao jedan od četiri stadija prema stupnju opstrukcije protoka zraka koji se mjeri preko post-bronhodilatacijskog FEV1. Tako prvi stupanj opstrukcije, koji se označava kao GOLD 1, obuhvaća pacijente čiji je FEV1 nakon primjene bronhodilatatora iznosio $\geq 80\%$ predviđene vrijednosti. Drugi stupanj opstrukcije, GOLD 2, obuhvaća pacijente čiji je FEV1 nakon primjene bronhodilatatora iznosio od 50 do $< 80\%$ predviđene vrijednosti, treći stupanj, GOLD 3, obuhvaća pacijente čiji je FEV1 nakon primjene bronhodilatatora iznosio od 30 do $< 50\%$ predviđene vrijednosti, a četvrti stupanj opstrukcije, GOLD 4, obuhvaća pacijente čiji je FEV1 nakon primjene bronhodilatatora iznosio $< 30\%$ predviđene vrijednosti (1).

2.5.2. (m)MRC skala

MRC skala je skala dispneje koju je objavilo britansko Medicinsko istraživačko vijeće (37). MRC skala je upitnik koji se sastoji od pet tvrdnji o dispneji, odnosno nedostatku zraka, koju pacijenti ispunjavaju sami te pri tome zaokružuju onu tvrdnju koja se na njih odnosi (38). Danas je češće u upotrebi mMRC skala, odnosno modificirana MRC skala koja je po tvrdnjama vrlo slična originalnoj skali, no umjesto stupnjeva 1-5, mMRC skala sadrži stupnjeve 0-4. Obje skale mjere stupanj aktivnosti pri kojem osoba ostaje bez daha ili ograničenja koja nedostatka daha predstavlja osobi (37) te je bitno naglasiti da ako pacijenti zaokruže tvrdnju koja odgovara

stupnju četiri, na pacijenta bi se trebale odnositi i sve prethodne tvrdnje (37). Pokazalo se da mMRC skala dobro korelira sa zdravstvenim stanjem pacijenta te sa rizikom od smrti (1).

Tablica 3. – mMRC skala.

mMRC skala	
Stupanj 0	Ostajem bez zraka samo pri napornom vježbanju.
Stupanj 1	Ostajem bez zraka kad žurim po ravnome ili kad hodam uz blagu uzbrdicu.
Stupanj 2	Hodam sporije nego moji vršnjaci po ravnome zbog nedostatka zraka ili moram stati da uzmem zraka kad hodam svojim tempom po ravnome.
Stupanj 3	Moram stati da uzmem zraka nakon 100-njak metara ili nakon nekoliko minuta hoda po ravnome.
Stupanj 4	Ne mogu izaći iz kuće zbog nedostatka zraka ili ostajem bez zraka kad se odijevam.

Preuzeto iz GOLD smjernica, 2024. (1)

2.5.3. CAT upitnik

Iako je MRC skala u upotrebi već dugo, s vremenom je prepoznato da dispneja nije jedini simptom KOPB-a te da je potrebno pri procjeni stanja pacijenta uzeti u obzir i druge simptome. Zbog toga su razvijeni mnogi multidimenzionalni upitnici kao što su CRQ, SGRQ te CAT, ali zbog kompleksnosti ostalih razvijenih upitnika, danas je najčešće u upotrebi CAT (1). CAT upitnik sadrži 8 tvrdnji pomoću kojih se procjenjuje zdravstveno stanje bolesnika s KOPB-om te uključuje tvrdnje o jačini kašlja, ispljuvku, stezanju u prsima, dispneji, aktivnostima, samopouzdanju, spavanju i energiji (39). Pacijenti svakoj tvrdnji dodjeljuju od 0-5 bodova te se na kraju bodovi zbrajaju, pri čemu je najmanji mogući broj bodova nula, a najveći 40. Primjer CAT upitnika na hrvatskom jeziku prikazan je na slici 1.

Vaše ime i prezime:

Današnji datum:



Kako je Vaša KOPB? Ispunite Test za procjenu KOPB™ (CAT)

Ovaj će upitnik pomoći Vama i Vašemu zdravstvenom djelatniku u mjerenju utjecaja KOPB (kronične opstruktivne plućne bolesti) na Vaše tjelesno i mentalno zdravlje te svakodnevno funkcioniranje. Vaši će odgovori, kao i ukupan rezultat na testu, koristiti Vama i Vašemu zdravstvenom djelatniku kao pomoć u poboljšanju zbrinjavanja Vaše KOPB i dobivanju najveće moguće koristi od liječenja.

Za svaku tvrdnju navedenu ispod, označite (znakom X) kućicu koja Vas **TREKUTNO** najbolje opisuje. Pazite da za svako pitanje odaberete samo jedan odgovor.

Primjer: Jako sam sretan/sretna 0 1 2 3 4 5 Jako sam tužan/tužna

		REZULTAT	
Nikada ne kašljem	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Stalno kašljem	
Uopće nemam sekreta (sluzi) u plućima	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Moja su pluća u cijelosti puna sekreta (sluzi)	
Uopće ne osjećam stezanje u prsnoj koži	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Osjećam jako stezanje u prsnoj koži	
Kada se penjem uzbrdo ili po stepenicama ne nedostaje mi zraka	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Kada se penjem uzbrdo ili po stepenicama jako mi nedostaje zraka	
Nisam ograničen/ograničena u obavljanju bilo kojih kućanskih aktivnosti	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Vrlo sam ograničen/ograničena u obavljanju kućanskih aktivnosti	
S povjerenjem izlazim iz kuće bez obzira na svoju plućnu bolest	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Uopće nemam povjerenja kad izlazim iz kuće zbog svoje plućne bolesti	
Čvrsto spavam	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Ne spavam čvrsto zbog svoje plućne bolesti	
Imam puno energije	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Uopće nemam energije	
			UKUPAN REZULTAT

COPD Assessment Test i CAT logo su zaštićene marke GlaxoSmithKline grupe kompanija. © 2009 GlaxoSmithKline grupa kompanija. Sva prava zajam ena. Last Updated: February 24, 2012

Slika 1 – Primjer CAT (COPD Assessment Tool) upitnika prevedenog na hrvatski jezik.

Preuzeto s web-stranice Hrvatske udruge obiteljske medicine (40).

2.6. Liječenje

KOPB je neizlječiva bolest, no pacijenti s KOPB-om se unatoč tome liječe i to s ciljem poboljšanja kvalitete života, povećanja tolerancije napora te smanjenja broja egzacerbacija (1,36). Simptomi KOPB-a se, ovisno o stadiju bolesti, mogu bolje ili lošije liječiti različitim farmakološkim i nefarmakološkim metodama. Farmakološko liječenje uključuje različite vrste bronhodilatatora, kortikosteroida, antibiotika i mukolitika u različitim kombinacijama (1), ovisno o potrebama pacijenta te liječi li se u pacijenta stabilan KOPB ili egzacerbacija. Bronhodilatatori su zlatni standard u liječenju KOPB-a, primjenjuju se pomoću inhalatora i djeluju tako što smanjuju tonus glatke muskulature dišnih puteva. To smanjenje tonusa glatke muskulature dovodi do proširenja dišnih puteva i posljedičnog poboljšanja ekspiratornog protoka (FEV1) na spirometriji i trenutačnog olakšanja simptoma (1). Bronhodilatatori koji su po svojim farmakološkim svojstvima β_2 -agonisti svoje djelovanje ostvaruju stimulacijom β_2 -adrenergičkih receptora, čija aktivacija povećava koncentraciju cAMP-a. cAMP potom aktivira PKA, koja djeluje na ključne regulacijske proteine koji su uključeni u kontrolu tonusa glatke muskulature te tako dovodi do opuštanja glatke muskulature dišnih puteva (41). Postoje kratkodjelujući β_2 -agonisti (SABA), čije djelovanje nestaje nakon 4-6 sati, i dugodjelujući β_2 -agonisti (LABA), čije djelovanje traje 12 i više sati. Bronhodilatatori koji su po svojim farmakološkim svojstvima antimuskarinici, odnosno blokatori muskarinskih acetilkolinskih receptora, svoje djelovanje ostvaruju blokiranjem muskarinskih receptora za acetilkolin. Acetilkolin aktivira muskarinske acetilkolinske receptore na glatkoj muskulaturi dišnih puteva i mukoznim žlijezdama i izaziva bronhokonstrikciju, odnosno sekreciju sluzi. Blokiranjem tih receptora pomoću antimuskarinika, dolazi do opuštanja glatke muskulature i smanjenja produkcije sluzi (41). Antimuskarinici se, kao i β_2 -agonisti, dijele na kratkodjelujuće (SAMA) i dugodjelujuće (LAMA), ovisno o trajanju njihovog djelovanja. Liječenje kratkodjelujućim bronhodilatatorima, SABA (kao što su salbutamol i terbutalin) i SAMA (kao što su ipratropij i oksitropij), može se provoditi kao monoterapija, no dokazano je da je kombinacija tih dviju skupina lijekova djelotvornija u odnosu na monoterapiju (42). Većina pacijenata s KOPB-om

ipak i nakon primjene kratkodjelujućih bronhodilatatora ostaje simptomatska, pa se u takvih pacijenata preporuča uvođenje dugodjelujućih bronhodilatatora kao terapije održavanja (43). Dugodjelujući bronhodilatatori, LABA (salmeterol, indakaterol, formoterol) i LAMA (tiotropij, glikopirolat, aklidinij, umeklidinij), kao i njihove kombinacije, učinkoviti su u olakšavanju simptoma, djeluju dulje i potrebno je manje primjena tijekom dana, pa u većine ljudi predstavljaju prvu liniju liječenja KOPB-a (44). LABA dokazano poboljšavaju kvalitetu života, smanjuju broj egzacerbacija i hospitalizacija u pacijenata s KOPB-om, ali ne smanjuju značajno smrtnost (45). LAMA također ublažavaju simptome (uključujući i kašalj), poboljšavaju opće stanje pacijenata, smanjuju broj egzacerbacija (više nego LABA) i povezanih hospitalizacija (1). Ukoliko se sa jednim dugodjelujućim bronhodilatatorom ne mogu dobro kontrolirati simptomi, preporuča se uvođenje drugog dugodjelujućeg bronhodilatatora iz druge skupine, a ne povećavanje doze prvotnog bronhodilatatora. Naime, istraživanja su pokazala da kombinacija dvaju bronhodilatatora s različitim mehanizmima djelovanja (npr. LABA + LAMA) uzrokuje jaču bronhodilataciju u usporedbi s povećanjem doze jednog bronhodilatatora, a i rizik od nuspojava je manji kod kombinacije dvaju bronhodilatatora s različitim mehanizmima djelovanja (44,46). Osim bronhodilatatora, u liječenju stabilnog KOPB-a koriste se i različiti drugi lijekovi. Kortikosteroidi se, u liječenju stabilnog KOPB-a, primarno koriste u svom inhalacijskom obliku u onih bolesnika s povećanom koncentracijom eozinofila u krvi. Inhalacijski kortikosteroidi (ICS) u kombinaciji s dugodjelujućim bronhodilatatorom pokazuju bolje učinke od ijedne monokomponente same, a trostruka terapija (LABA+LAMA+ICS) ima još bolji učinak. Trostruka terapija poboljšava plućnu funkciju (FEV1), ublažava simptome, poboljšava opće stanje pacijenta i smanjuje broj egzacerbacija u usporedbi i sa monoterapijom i dvostrukom terapijom, dok najnovija istraživanja pokazuju čak i da trostruka terapija smanjuje smrtnost u pacijenata sa čestim i/ili teškim egzacerbacijama (1). ICS se kao dugotrajna monoterapija nisu pokazali korisnima u dugoročnom zaustavljanju progresije pada FEV1 niti smanjenja mortaliteta u pacijenata s KOPB-om (47). Oralni kortikosteroidi se u pacijenata sa stabilnim KOPB-om ne koriste zbog nedostatka koristi u odnosu na visoku stopu sistemskih komplikacija (1). Dugotrajna, svakodnevna primjena nekih

antibiotika, kao što su azitromicin i eritromicin, u pacijenata sa čestim egzacerbacijama dokazano smanjuje jednogodišnji rizik od egzacerbacija u usporedbi s uobičajenom njegom (bronhodilatatori, ICS) (48–50), no uz određene posljedice kao što je na primjer rezistencija na korištene antibiotik, produljenje QT-intervalu i pogoršanje sluha u pacijenata tretiranih azitromicinom (48). Mukolitici i ostali lijekovi mogu se razmatrati ovisno o potrebama pacijenta. Farmakološka terapija pacijentima sa stabilnom KOPB-om propisuje se ovisno o odgovorima koje su pacijenti dali pri ispunjavanju mMRC i CAT upitnika te o broju dotadašnjih egzacerbacija KOPB-a (1).

Tablica 4. – Propisivanje farmakološke terapije u pacijenata sa stabilnim KOPB-om.

2 ili više umjerenih egzacerbacija ILI jedna ili više egzacerbacija koje su zahtijevale hospitalizaciju	GRUPA E LABA + LAMA (razmotriti LABA + LAMA + ICS ako su eozinofili u krvi ≥ 300)	
0 ili 1 egzacerbacija koje nisu zahtijevale hospitalizaciju	GRUPA A bronhodilatator	GRUPA B LABA + LAMA
	mMRC 0-1, CAT < 10	mMRC ≥ 2 , CAT ≥ 10

Preuzeto iz GOLD smjernica, 2024. (1)

Nefarmakološka terapija KOPB-a sastoji se od cijepljenja, prekida pušenja, fizičke aktivnosti, plućne rehabilitacije, dugotrajne terapije kisikom, neinvazivne ventilacije ili operacija (transplantacija pluća ili operacija smanjenja volumena pluća) (1). Prestanak pušenja savjetuje se svim pušačima, bez obzira na dob i pušački staž (pack-years) jer je dokazano da su pacijenti koji su prestali pušiti imali smanjen mortalitet u odnosu na one koji nisu (51). Poželjno je da sa pacijentima koji puše pri svakom susretu provjerimo jesu li prestali pušiti i, ako nisu, ponovno ih savjetujemo o prestanku pušenja i ponudimo pomoć pri prestanku (28). Pacijentima koji nisu

pušači, a izloženi su nekom drugom iritansu, na primjer ljudi koji se griju na biomasu, bitno je ukazati na postojeće zamjene (27) kako bi se uklonio provocirajući čimbenik. Fizička aktivnost prilagođena mogućnostima pojedinog pacijenta preporuča se svima sa KOPB-om, bez obzira na dob i težinu bolesti (1,29). Plućna rehabilitacija uključuje prvenstveno vježbe disanja, razgibavanja, lagani trening te edukaciju, a osmišljena je s ciljem poboljšanja fizičkog i psihičkog stanja osoba s kroničnim respiratornim bolestima. U pacijenata s KOPB-om provodi se prvenstveno sa ciljem povećanja tolerancije fizičke aktivnosti i poboljšanja općeg zdravstvenog stanja (52), ovisno o pacijentovim potrebama i ciljevima, ali nikada kao jedina terapija (1). Uvođenje dugotrajne terapije kisikom treba razmotriti u pacijenata koji imaju hipoksemiju ($\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg u mirovanju ili PaO_2 56-60 mmHg s policitemijom ili cor pulmonale ili stresnu hipoksemiju) ili hiperkapniju. Relativna kontraindikacija za terapiju kisikom je pušenje, zbog opasnosti od eksplozije i opekline (29). Neinvazivna ventilacija se koristi u pacijenata sa stabilnim, vrlo teškim KOPB-om i to poglavito u onih koji su nedavno bili hospitalizirani, imaju dnevnu i/ili noćnu hiperkapniju (1,29) te u bolesnika s KOPB-om i opstruktivnom apnejom u snu (1). Operacija smanjenja volumena pluća (LVRS) provodi se kod pacijenata kod kojih je prisutna teška hiperinflacija pluća (rezidualni volumen > 175%) (29). LVRS je dokazano produljila preživljenje u nekih pacijenata s plućnim emfizemom i to poglavito u onih sa emfizemom gornjeg reznja i niskom tolerancijom fizičke aktivnosti (1). Transplantaciju pluća treba razmotriti kao terapijsku opciju u pacijenata s KOPB-om kada bolest napreduje unatoč svim poduzetim mjerama liječenja, a pacijenti nisu kandidati za operaciju smanjenja volumena pluća te imaju BODE indeks od 5 do 6, $\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg i/ili $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg (8 kPa) i $\text{FEV1} < 25\%$. Pacijenti kod kojih je sigurno indicirana transplantacija pluća su pacijenti kod kojih je BODE indeks > 7, $\text{FEV1} < 15$ do 20 %, imali su tri ili više teških egzacerbacija tijekom prethodne godine, jednu tešku egzacerbaciju s hiperkapnijom, imaju respiratorno zatajenje ili umjerenu do tešku plućnu hipertenziju (1). Pacijenti koji su kandidati za transplantaciju trebali bi zadovoljavati određene uvjete osim gore navedenih, kao što su apstinencija od pušenja > 12 mjeseci, fizička i psihička spremnost za rehabilitaciju, bez aktivnog maligniteta i drugih teških poremećaja funkcija organa te pacijent koji nije stariji od 65

godina (29). Ti uvjeti nisu uniformni, odnosno svakog pacijenta je i dalje potrebno zasebno procijeniti s obzirom na to da preživljenje pacijenata nakon transplantacije varira ovisno o dobi i težini bolesti (1).

2.6.1. Liječenje egzacerbacija KOPB-a

Ciljevi liječenja egzacerbacija KOPB-a su ublažavanje trenutne egzacerbacije i sprječavanje mogućih komplikacija egzacerbacija. Ovisno o težini egzacerbacije i/ili težini osnovne bolesti, egzacerbacija se može liječiti u izvanbolničkim ili bolničkim uvjetima, pri čemu bi se više od 80% egzacerbacija trebalo/moglo liječiti ambulantno. Hospitalizaciju treba razmotriti ovisno o težini simptoma (pad saturacije hemoglobina kisikom, naglo pogoršanje dispneje u mirovanju), postojanju akutnog respiratornog zatajenja, nastanku novih simptoma kao što su cijanoza ili periferni edemi, nereagiranja pacijenta u egzacerbaciji na propisano liječenje u ambulantnim uvjetima, prisutnost komorbiditeta kao što su, na primjer, zatajenje srca ili novonastale aritmije te ukoliko pacijent nema adekvatne kućne uvjete, uz uzimanje u obzir resursa koji su nam dostupni. Od farmakološke terapije za liječenje egzacerbacije se najčešće koriste bronhodilatatori, kortikosteroidi i antibiotici. SABA, sa ili bez SAMA, se preporučaju kao prva linija liječenja akutne egzacerbacije KOPB-a. Preporuča se ne ukidati kroničnu terapiju koju pacijent inače koristi (LABA, LAMA, LABA + LAMA, LABA + ICS, LABA + LAMA + ICS), iako nisu provede studije koje bi istraživale utjecaj dugodjelujućih bronhodilatatora na egzacerbacije KOPB-a (1). Oralni kortikosteroidi koriste se u liječenju egzacerbacija KOPB-a jer se pokazalo da smanjuju stopu neuspjeha liječenja, stopu recidiva i kratkoročno poboljšavaju plućnu funkciju te smanjuju težinu simptoma (53). Studije su također pokazale da primjena oralnih kortikosteroida u pacijenata sa egzacerbacijom KOPB-a poboljšava oksigenaciju i skraćuje hospitalizacije te poboljšava plućnu funkciju. Korištenje antibiotika u egzacerbacijama nije razjašnjeno u potpunosti, no sigurno je da antibiotike treba davati pacijentima s egzacerbacijama KOPB-a koji imaju pogoršanje dispneje, volumena sputuma i gnojnosti sputuma ili zahtijevaju mehaničku ventilaciju (invazivnu ili neinvazivnu). Preporučeno trajanje antibiotske terapije je 5-7 dana, zbog manjeg razvitka rezistencije i komplikacija

povezanih s antibiotskom terapijom. Početni empirijski antibiotik izbora je amoksisilin s klavulanskom kiselinom, makrolid, tetraciklin ili kinolon, a u pacijenata u kojih empirijska terapija nije djelotvorna (nema poboljšanja dispneje i/ili gnojnosti sputuma), potrebno je napraviti kulturu sputuma te prilagoditi terapiju prema antibiogramu. Put primjene antibiotika ovisi o sposobnostima pacijenta da uzima terapiju oralno (1).

3. Gripa i KOPB

Gripa ili influenza je akutna virusna infektivna bolest respiratornog sustava uzrokovana virusom influence. Bolest je izrazito zarazna prvenstveno zbog načina širenja. Virus se širi direktno, putem kapljica iz usta i dišnog sustava tijekom kašljanja, kihanja ili razgovora, i indirektno, dodirivanjem predmeta na kojima se nalazi virus te potom dodirivanjem nosa ili oka. Zaraznosti gripe doprinosi i činjenica da zaražena osoba može prenijeti virus nekoliko dana prije pojave simptoma, koji se jave obično 1-3 dana nakon infekcije, te ukupno 5-7 dana od infekcije (54). Gripa uvelike varira u težini kliničke slike, što ovisi prvenstveno o dobi i komorbiditetima zaražene osobe. Tako se u većine oboljelih gripa manifestira kao blaga respiratorna bolest ograničena na gornje dišne putove praćena općim simptomima, no u nekih pacijenata dolazi do razvoja teške, i potencijalno smrtonosne, bolesti koja nastaje kao posljedica zahvaćanja donjih dišnih puteva (55). Gripu je važno razlikovati od obične prehlade te pravovremeno intervenirati u liječenju ako je potrebno.

3.1. Etiologija

Influenca virusi su RNA virusi iz porodice *Orthomyxoviridae*. Do sada su otkrivena četiri soja influenza virusa, A, B, C i D, od kojih A i B uzrokuju većinu bolesti gripe u ljudi, C uzrokuje sporadične slučajeve u ljudi, a D ima nepoznat značaj za ljude te inficira primarno životinje. Influenca virusi su virusi s ovojnicom, jednolančanom segmentiranom RNA i površinskim glikoproteinima s pomoću kojih ulaze u stanicu domaćina i repliciraju se. Dva najvažnija površinska glikoproteina influenza virusa su hemaglutinin (H ili HA) i neuraminidaza (N ili NA). Oba glikoproteina imaju važnu ulogu u patogenezi bolesti, pri čemu se s pomoću HA virus veže za receptore na površini stanice domaćina čime započinje ulazak virusa u stanice, a NA sudjeluje u replikaciji virusa i omogućava oslobađanje virusa iz stanice domaćina (56). Do sad je otkriveno 18 različitih podtipova hemaglutinina i 11 različitih podtipova neuraminidaze (H1-18 i N1-11). Virus influence A ima nekoliko podtipova ovisno o kombinaciji hemaglutinina (H) i neuraminidaze (N) koji se eksprimiraju na površini virusa, kao što su na primjer H1N1 i H3N2 (54). Virus influence B ima strukturu sličnu virusu influence A, ali nema podtipova zbog slabo

varijabilnih antigenskih svojstava HA i NA (57), no virusi influence B nedavno su se razdvojili u dvije antigenski različite loze (Yamagata i Victoria) koje trenutno cirkuliraju među ljudima (55). Prevladavajući podtipovi i loze, odnosno antigeni na površini pojedinog podtipa ili loze, usmjeravaju razvoj cjepiva s kojim se pojedine sezone cijepi populacija.

3.2. Epidemiologija

Prema podacima WHO-a, od gripe godišnje oboli oko milijardu ljudi, od kojih 3 do 5 milijuna razvije teški oblik bolesti, a 290 000 – 650 000 ljudi godišnje umre od gripe (58). Virus influence lako se prenosi pa se gripa kao bolest pojavljuje u epidemijama većih ili manjih razmjera gotovo svake godine, a svakih 10-50 godina se pojavi i pandemija gripe (55). U umjerenim područjima aktivnost gripe doseže vrhunac tijekom zimskih mjeseci, na sjevernoj polutki obično između listopada i ožujka, a na južnoj polutki obično između travnja i kolovoza. U tropskom pojasu gripa cirkulira tijekom cijele godine (54). Epidemiološki obrazac pojavnosti infekcije pojedine sezone ovisi o promjeni antigenskih svojstava virusa (antigenski drift i antigenski shift), prijenosu virusa te osjetljivosti stanovništva, odnosno kolektivnom imunitetu (56). Naime, imunitet na virus gripe je tipospecifičan, odnosno preboljenje jednog podtipa virusa ili cijepljenje ne pružaju zaštitu od svih drugih podtipova virusa gripe (59). Drugim riječima, svaka antigenska promjena virusa gripe zahtjeva ponovnu imunizaciju na upravo taj podtip, zbog čega epidemiološki obrazac pojavljivanja uvelike ovisi o promjenama antigenskih svojstava virusa gripe. Antigenski drift je česta pojava kod koje dolazi do manjih antigenskih promjena u HA i/ili NA na virusu gripe. Takvi novonastali podtipovi uzrokuju najčešće lokalizirana izbijanja gripe puno manjih razmjera od podtipova nastalih antigenskim shiftom. Antigenski shift se dogodi kada dođe do brze i značajne promjene u površinskim glikoproteinima (antigenima) na virusu gripe, a najčešće nastaje zbog genetskog prijenosa sa životinjskih sojeva na ljudske sojeve (56). Antigenski shift je rijedak, ali uzrokuje pojavu antigenski različitog podtipa virusa gripe od svih koji su do tada cirkulirali u ljudskoj populaciji. S obzirom na antigensku različitost spram svih do tada poznatih podtipova, imunitet za novi virus gripe nastao antigenskim shiftom je u ljudi nedostatan, pa se podtipovi virusa nastali

antigenским shiftom često povezuju s epidemijama i pandemijama te težim infekcijama i višom smrtnošću. U posljednjih stotinjak godina izbile su četiri pandemije gripe, 1918., 1957., 1968. i 2009., od kojih je pandemija 1918. godine bila najsmrtonosnija i povezuje se s više od 40 milijuna smrti. Najrecentnija pandemija, ona 2009. godine, bila je uzrokovana podtipom influence A, H1N1 (55).

3.3. Klinička slika

Pacijenti s gripom se mogu javiti s kliničkom slikom koja varira od afebrilnog stanja sličnog običnoj prehladi, zatim bolesti u kojoj su izraženi samo opći simptomi, dok respiratornih simptoma gotovo i nema (57), do komplicirane gripe koja može rezultirati smrtnim ishodom. Bolest u većini slučajeva nastupa naglo, nakon kratke inkubacije od jednog do maksimalno tri dana i manifestira se tipičnom kliničkom slikom. Tipična klinička slika s kojima se pacijenti najčešće javljaju su visoka temperatura, koja u početku bolesti nerijetko prelazi i 40 °C, jaka glavobolja, mialgije, artralgije te klonulost, nemoć, gubitak teka i, ponekad, dezorijentiranost ili smušenost (59). Uz opće simptome, kod pacijenata se često javljaju i respiratorni simptomi kao što su kašalj, rinitis i grlobolja (54,56,57). Kod pacijenata s nekompliranim gripom, pri auskultaciji pluća se najčešće čuje normalan šum disanja ili oskudni znakovi bronhitisa. Teži oblici gripe javljaju se u bolesnika koji nemaju nikakvu imunost na podtip virusa koji u tom trenutku cirkulira ili se javljaju kao posljedica komplikacija. Komplikacije gripe su mnogostruke, a nastaju ili djelovanjem samog virusa gripe ili kao posljedica sekundarne bakterijske infekcije ili kombinacijom tih dvaju čimbenika. Komplikacije mogu nastati u dišnom sustavu (krup, laringitis, pneumonija, akutna egzacerbacija KOPB-a), ali i izvan njega (miozitis, miokarditis, encefalopatija, Guillain-Barreov sindrom, reaktivni artritis, sepsa) (56,59). U pacijenata s KOPB-om, gripa uzrokuje pogoršanje simptoma osnovne bolesti, odnosno egzacerbaciju KOPB-a. Mehanizam kojim infekcija influenza virusom dovodi do egzacerbacije KOPB-a nije u potpunosti jasan, no zna se da su uključeni interleukini, citokini i limfociti T koji dovode do povećane osjetljivosti na alergene (59). Najčešće komplikacije gripe u općoj populaciji su ipak u dišnom sustavu i to u obliku pneumonija. Pneumonije mogu biti uzrokovane samim virusom

gripe pa ih nazivamo primarne pneumonije, bakterijskom superinfekcijom pa ih onda klasificiramo kao sekundarne pneumonije ili kombinacijom virusne i bakterijske infekcije. Simptomi koji se mogu javiti kod pacijenata s primarnom (virusnom) pneumonijom su visoka temperatura, suhi kašalj, grlobolja, umor, dispneja i cijanoza, dok se u pacijenata sa sekundarnom (bakterijskom) pneumonijom javljaju produktivni kašalj, hipoksemija i leukocitoza uz nalaz multiplih infiltrata na RTG-u. Kompleksna pneumonija koja nastaje kao rezultat koinfekcije je najčešća vrsta pneumonije, a manifestira se prvo kao virusna, a potom, nakon nekoliko dana, kao bakterijska pneumonija. Najčešći uzročnici sekundarnih bakterijskih infekcija su *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i ostali gram-negativni bacili (56). Rizične skupine za razvoj komplikacija gripe su djeca mlađa od 5 godina, trudnice, osobe starije do 65 godina, s BMI-om ≥ 40 , osobe s kroničnim plućnim bolestima kao što su astma, cistična fibroza ili KOPB, osobe sa srčanim bolestima, imunosuprimirane osobe (imaju imunosupresivne poremećaje ili primaju imunosupresivnu terapiju), HIV pozitivne osobe, osobe sa srpastom anemijom i drugim hemoglobinopatijama, osobe s bolestima koje zahtijevaju dugotrajnu terapiju aspirinom, osobe s kroničnom bubrežnom disfunkcijom, osobe s malignim bolestima, osobe s kroničnim metaboličkim bolestima, osobe sa stanjima koja kompromitiraju iskašljavanje sekreta (osobe s neuromuskularnim poremećajima, epilepsijom ili kognitivnom disfunkcijom) te osobe koje trajno borave u staračkim domovima ili drugim ustanovama za dugotrajnu skrb (57,60). U djece su pneumonije rjeđa komplikacija nego u odraslih, no kod njih se često dijagnosticiraju laringitis, krup, bronhitis ili egzacerbacija astme. U tijeku ili nakon gripe, u djece se često nalaze i sekundarne bakterijske infekcije koje uzrokuju upalu uha i/ili sinusa (59).

3.4. Dijagnostika

Za postavljanje dijagnoze gripe u većini slučajeva je dovoljna klinička slika i epidemiološka anamneza (55), ali od pomoći mogu biti i razna laboratorijska testiranja. Kako je točnost kliničke dijagnoze gripe velika, tijekom epidemija se većina slučajeva gripe dijagnosticira na kliničkim osnovama (56). Zbog toga je, kao pomoć liječnicima pri dijagnosticiranju gripe samo

na temelju simptoma, razvijeno takozvano pravilo kliničkog predviđanja (od *engl. symptom-only clinical prediction rule*) prema kojem se na temelju određenih simptoma pacijentima dodjeljuju bodovi te se potom izračunava vjerojatnost, odnosno rizik, da je kod pacijenta riječ o gripi. Prema tom pravilu, pacijentima se dodjeljuju 2 boda ako imaju prisutnu groznicu i kašalj, 2 boda za mialgije, 1 bod za zimicu ili znojenje i 1 bod za pojavu simptoma unutar zadnjih 48 sati. Bolesnici s 2 ili manje bodova imaju nizak rizik od gripe, dok oni s 4 ili više bodova imaju visoki rizik od gripe. Pacijenti kod kojih je rizik od gripe visok mogu se razmotriti za empirijsko liječenje ako je ono potrebno te nije potrebno čekati laboratorijsku potvrdu (60). Potvrda zaraze virusom influenze laboratorijskim metodama poželjna je ako će pozitivan test doprinijeti kliničkom djelovanju (odluci o uvođenju antivirusne ili antibiotske terapije) ili javnozdravstvenim intervencijama (54,57). Laboratorijski testovi za dijagnozu gripe koji su danas dostupni su brzi antigenski test, molekularna analiza za otkrivanje nukleinske kiseline (PCR), izravna i neizravna imunofluorescencija i virusne kulture. PCR je zlatni standard u laboratorijskoj dijagnostici infekcije virusom influenze, ima visoku osjetljivost i specifičnost, a rezultati su dostupni unutar 1 do 8 sati (54). Brzi antigenski testovi razvijeni su zbog potrebe za dijagnostičkim testom koji će odmah omogućiti odluku o daljnjem postupanju, pa se tako mogu se izvoditi u liječničkoj ordinaciji, a i jeftiniji su od PCR-a (55). Rezultati brzog antigenskog testa dostupni su unutar 15 minuta i imaju visoku specifičnost, no osjetljivost je niska do umjerena. Virusna kultura ima umjereno visoku osjetljivost i najveću specifičnost od svih dostupnih ispitivanja, međutim rezultati dolaze tek nakon nekoliko dana, stoga nije od pomoći za brzo postavljanje dijagnoze (54). Virusne kulture su također ključne za identifikaciju novih podtipova virusa, nadzor osjetljivosti na antivirusne lijekove i praćenje antigenskog pomaka. Uzorci koji se uzimaju za testiranje na gripu su obično bris nazofarinksa, nazalni bris ili iskašljaj. Uzorke je poželjno uzeti unutar tri dana od pojave simptoma, budući da je osjetljivost testova u korelaciji s virusnim opterećenjem (55). Rutinske laboratorijske pretrage nisu od prevelike koristi u postavljanju dijagnoze gripe, jer iako neki parametri, kao što su kompletna krvna slika, razine elektrolita ili trombociti, mogu biti van referentnih vrijednosti, ti

nalazi nisu specifični za gripu (56). Ako se pacijent pak javi sa simptomima pneumonije, potrebno je napraviti rendgen srca i pluća da bi se isključila ili potvrdila pneumonija (54).

3.5. Liječenje

Gripa je u pravilu blaga i samolimitirajuća bolest te u zdravih pojedinaca bez komorbiditeta zahtijeva samo simptomatsko liječenje. Simptomatsko liječenje sastoji se od mirovanja, obilne hidracije, nadoknade elektrolita, antipiretika te antitusika. Lijekovi poput aspirina ili nesteroidnih protuupalnih lijekova koriste se za ublažavanje vrućice, glavobolje i mialgija, dok su obilna hidracija i nadoknada elektrolita potrebne zbog gubitka tjelesne tekućine uzrokovanog vrućicom (56). Osim simptomatskog liječenja, kod pacijenata koji su pod visokim rizikom za razvoj komplikacija, kao i kod onih koji su već razvili teže oblike bolesti treba što prije započeti liječenje antivirusnim lijekovima (58). U pandemijskim uvjetima se antivirusni lijekovi, uz to što se koriste za liječenje, koriste i kao kemoprofilaksa prije nego što učinkovito cjepivo postane dostupno (55). Trenutačno su četiri antivirusna lijeka, oseltamivir, zanamivir, peramivir i baloksavir, odobrena za kemoprofilaksu i liječenje gripe, dok su amantadin i rimantadin, koji su nekada predstavljali zlatni standard u liječenju gripe, danas maknuti iz preporuka zbog visokih stopa rezistencije. Oseltamivir, zanamivir i peramivir pripadaju skupini inhibitora neuraminidaze, a njihovo djelovanje se temelji na blokiranju NA, što sprječava virus gripe da napusti zaraženu stanicu domaćina (56). Bilo koji od ovih lijekova može se koristiti u prikladnoj dobi u inače zdravih bolesnika s nekompliciranom gripom. Oralni oseltamivir je preporučena terapija za pacijente sa teškim oblicima gripe, a intravenski peramivir je zamjenska opcija ukoliko postoje kontraindikacije za liječenje oseltamivirom kao što je nemogućnost uzimanja lijekova per os ili potencijalno smanjenje bioraspodivnosti lijeka uzetog per os. Zanamivir je pak lijek koji se inhalira, što ga čini nepodobnim za liječenje pacijenata koji imaju podležeću plućnu bolest, kao što su na primjer KOPB ili astma, te pacijenata koji su na mehaničkoj ventilaciji (60). Baloksavir je inhibitor ovisan o endonukleazi koja se nalazi na 5' kraju glasničke RNA (*engl. cap-dependent endonuclease inhibitor*). Mehanizam djelovanja baloksavira temelji se na ometanju transkripcije virusne RNA, čime se

zaustavlja replikaciju virusa. Baloksavir je odobren za liječenje, ali nije za kemoprofilaksu (56). Ovisno o svojstvima svakog od navedenih antivirusnih lijekova, lijekovi imaju određena ograničenja u primjeni u pojedinim skupinama ljudi. Tako je, na primjer, prvi izbor za liječenje gripe kod trudnica oseltamivir s obzirom da ima dobar sigurnosni profil kod njih (60). Kad je pak u pitanju idealno vrijeme primjene antivirusnih lijekova, istraživanja su pokazala da je klinička korist najveća kad se liječenje započne unutar 24 sata od pojave simptoma u prethodno zdravih pacijenata i to u vidu skraćanja trajanja simptoma i smanjenja težine simptoma (60). U pacijenata s gripom koji su razvili pneumoniju istraživanja su pokazala da su oni kod kojih je liječenje antivirusnim lijekovima započeto rano (≤ 48 sati od pojave simptoma) imali manje stope smrtnosti i potrebe za mehaničkom ventilacijom u usporedbi s onima kod kojih je liječenje antivirusnim lijekovima započeto u kasnijim satima. Za sada niti jedno provedeno istraživanje nije dokazalo da primjena antivirusnih lijekova nakon 48 sati od pojave simptoma ima učinka (57). Iako je rano liječenje pokazalo najveću korist, liječenje u pacijenata s teškom, progresivnom bolešću, u onih koji su pod visokim rizikom od komplikacija povezanih s gripom ili koji su hospitalizirani treba započeti liječenje antivirusnim lijekovima bolesnika bez obzira na trajanje simptoma. Također je bitno naglasiti kako nema dokazane koristi od liječenja pacijenata s više antivirusnih lijekova istovremeno ili korištenja doza viših od preporučenih (60). Liječenje kortikosteroidima u pacijenata s gripom nepovoljno utječe na ishode pa se kortikosteroidi ne primjenjuju u liječenju gripe (57).

3.6. Cijepljenje protiv gripe i ostale preventivne mjere

Cijepljenje protiv gripe je važan dio prevencije gripe, posebno za sprječavanje težih oblika bolesti kod starijih osoba, osoba s kroničnim bolestima i trudnica te ga je preporučeno primijeniti u svih oboljelih od KOPB-a. U Republici Hrvatskoj, svi pacijenti oboljeli od KOPB-a se mogu besplatno cijepiti kod svojeg izabranog liječnika obiteljske medicine, koji ima važnu ulogu u motiviranju oboljelog za potrebom cijepljenja. Razvijena su inaktivirana i živa atenuirana cjepiva protiv gripe koja dolaze u trovalentnom i četverovalentnom obliku. Trovalentno cjepivo uključuje 2 podtipa gripe A i jednu liniju grupe B, dok četverovalentno

uključuje 2 podtipa gripe A i obje linije grupe B. Inaktivirana cjepiva sadrže ili cijeli inaktivirani virus influenze ili neku od komponenti virusa influenze, na primjer antigen HA, i apliciraju se intramuskularno, najčešće u deltoidni mišić. Živa atenuirana cjepiva sadrže oslabljeni virus influenze čija je patogenost smanjena (atenuirana), ali je imunogenost održana i apliciraju se u obliku intranazalnog spreja. Rekombinantno cjepivo pak sadrži antigene, kao na primjer HA ili NA, proizvedene rekombinantnom tehnologijom. Cjepiva s adjuvansima i cjepiva s visokim dozama su razvijena, ali dostupna samo za određene skupine. Tako cjepivo s visokim dozama HA mogu primiti pacijenti stariji od 65 godina, a cjepiva s adjuvansima pacijenti s oslabljenim imunskim odgovorom kojima adjuvansi poboljšavaju imunski odgovor (61). Cijepljenje protiv gripe provodi se svake godine na početku sezone, kada se očekuje porast slučajeva zaraze influenza virusom te se cijepi sa sezonskim cjepivom. Podtipovi virusa gripe A i linije virusa gripe B koja se u određenoj sezoni nalaze u cjepivu ovise o WHO-u, točnije njihovoj organizaciji GISRS, koja izdaje preporuke proizvođačima cjepiva o tome koji bi se podtipovi i linije trebali naći u cjepivu, ovisno o podtipovima i linijama koje su te sezone u cirkulaciji među ljudima (62). Cijepljenje protiv gripe preporučuje se za sve pojedince starije od 6 mjeseci, uz poseban naglasak na skupine koje su pod povećanim rizikom od razvoja teških oblika bolesti ili komplikacija gripe, kao što su trudnice, djeca od 6 mjeseci do 5 godina starosti, osobe starije od 65 godina, osobe s kroničnim bolestima (gdje spadaju i pacijenti s KOPB-om) te zdravstveni radnici (55). U Republici Hrvatskoj, osim za oboljele od KOPBa, cjepivo protiv gripe je besplatno i za osobe s povećanim rizikom od teškog oblika gripe i komplikacija gripe, a osobe za koje cjepivo nije besplatno mogu ga same kupiti te doći na aplikaciju kod odabranih liječnika (63). Osim cijepljenja, u pandemijskim uvjetima se kao kemoprofilaksa koriste i antivirusni lijekovi (55), dok se u sezoni gripe, ovisno o izloženosti, odnosno epidemiološkoj anamnezi, uz cijepljenje provode i ostale preventivne mjere. Ostale preventivne mjere uključuju mjere redovitog održavanja higijene i socijalne distance, točnije redovito pranje ruku, pokrivanje nosa i usta prilikom kašljanja ili kihanja, pravilnog odlaganja iskorištenih maramica, samoizolaciju kada osoba pokazuje simptome, izbjegavanje kontakta sa zaraženim osobama te izbjegavanje dodirivanja nosa, usta i očiju prljavim rukama (55).

4. Pneumokokna infekcija i KOPB

Pneumokokna infekcija uzrokovana je bakterijom *Streptococcus pneumoniae* te može pogoditi osobe svih dobnih skupina, uz veću učestalost u najmlađim i najstarijim dobnim skupinama te u pacijenata s oslabljenim imunološkim sustavom i kroničnim bolestima (64). *Streptococcus pneumoniae* se prenosi kapljičnim putem prilikom kašljanja ili kihanja, što je ključno s obzirom na visoki postotak kliconoša u populaciji, a pogotovo među djecom (59). Dva entiteta, invazivna (IPD) i neinvazivna pneumokokna bolest, obuhvaćaju cijeli spektar bolesti uzrokovanih pneumokoknom infekcijom, čija težina varira ovisno o tome koji je organski sustav zahvaćen (65). Liječenje pneumokokne infekcije provodi se antibioticima, no sve su učestalije pojave rezistentnih serotipova *Streptococcus pneumoniae*. S obzirom na porast rezistencija i kontinuirano visoke stope smrtnosti od invazivne pneumokokne bolesti, razvijena su učinkovita cjepiva koja štite od najučestalijih te najviše patogenih serotipova pneumokoka što je poglavito važno u oboljelih od KOPB-a, a kako bi se spriječile egzacerbacije i napredovanje bolesti (59,66).

4.1. Etiologija

Streptococcus pneumoniae (drugog naziva pneumokok) je gram-pozitivna, fakultativno anaerobna, inkapsulirana bakterija u obliku lancete, koja se najčešće nalazi u parovima ili kraćim lancima. Do danas je otkriveno više od 90 antigenski različitih serotipova pneumokoka koji se razlikuju na osnovi kompleksa polisaharida na površini kapsule. Različiti serotipovi pneumokoka imaju različitu patogenost pa tako samo neki od serotipova uzrokuju invazivne infekcije. Većinu invazivnih infekcija uzrokuje svega 8-10 serotipova pneumokoka (59). Tako, na primjer, u Europi 62% izoliranih serotipova pneumokoka u pacijenata sa invazivnom pneumokoknom bolesti čine, prema redoslijedu pojavnosti, serotipovi 8, 3, 22F, 12F, 19A, 9N, 7F, 15A, 33F i 10A koji zajedno čine (66). *Streptococcus pneumoniae* nalazi se kao fiziološka flora u 5-40% zdravih ljudi (postotak ovisi o dobi), najčešće u malom broju pri kojem ne dolazi do daljnjih patoloških zbivanja. Jednom kad dođe do poremećaja fiziološke flore, dolazi do lokalnog umnažanja pneumokoka koji se potom može proširiti u srednje uho, paranazalne

sinuse ili pluća gdje uzrokuje jaku upalu. Upalu prije svega precipitiraju polimorfonuklearni leukociti koje privlače sastavni dijelovi *Streptococcus pneumoniae* kao što su teikoična kiselina i pneumolizin. Pneumolizin razara stanične membrane stanica domaćina i sprječava oslobađanje oksidativnih enzima za razgradnju u fagocitu, što, uz dodatno djelovanje drugih sastavnica pneumokoka kao što su fosforilkolin i kapsula, omogućava bakteriji da uđe u stanicu i u njoj preživi. Tako se *Streptococcus pneumoniae* zadržava intracelularno te se širi s mjesta primarne infekcije kroz krvotok, uzrokujući sepsu i/ili meningitis (67).

4.2. Epidemiologija

Zaraza pneumokokom moguća je u svakoj životnoj dobi, no ipak su nešto češće zaraze u dojenčadi, male djece i u osoba starijih od 65 godina (59). Stopa potvrđenih infekcija *Streptococcus pneumoniae* u Sjedinjenim Američkim Državama iznosi 5,16 - 6,11/100 000 kod odraslih osoba, dok je stopa za osobe starije od 65 godina iznosi 36,4/100 000, a za dojenčad 34,2/ 100 000 (64). Incidencija pneumokoknih pneumonija je 0,5 - 2/1000 ljudi godišnje, pri čemu pneumokok uzrokuje 10-35 % vanbolničkih pneumonija, ovisno o promatranoj populaciji (59). Ipak, činjenica da se u svakodnevnoj praksi mikrobiološka dijagnoza postavlja samo u oko 20 % vanbolničkih pneumonija, dovodi brojke o točnoj incidenciji vanbolničkih pneumokoknih pneumonija u pitanje (65). S druge strane pneumokok je uzročnik svega oko 3 % bolničkih pneumonija (59). Incidencija invazivne pneumokokne bolesti u Europi je u rasponu od 11 do 27 slučajeva na 100 000 ljudi, a u Sjevernoj Americi od 15 do 49 slučajeva na 100 000 ljudi. Incidencija invazivne pneumokokne bolesti u Sjedinjenim Američkim Državama je značajno povezana s dobi pa je tako incidencija IPD u djece mlađe od 2 godine 38 %, dok je u starijih od 50 godina incidencija 54 % (65). Zaraza pneumokokom moguća je tokom cijele godine, no zbog većeg broja kliconoša, češćeg boravka u zatvorenim i neprovjetrenim prostorijama te zbog većeg broja virusnih respiratornih infekcija, koje često prethode infekciji pneumokokom, tijekom zime i u rano proljeće je najveća incidencija pneumokoknih infekcija. Kako se pneumokok lako prenosi, epidemijaska izbijanja

pneumokoknih infekcija mogu se pojaviti u zbijenom, nepovoljnom zajedničkom smještaju s niskim higijenskim standardom, kao što su zatvori, radničke nastambe i slično (59).

4.3. Klinička slika

Pneumokokne infekcije obično imaju nagli početak, uz brzi razvoj općih simptoma kao što su zimica i tresavica, no ubrzo nakon pojave općih simptoma, pojavljuju se znakovi zahvaćanja pojedinog organa. Pacijenti s pneumonijom najčešće se javljaju sa simptomima dispneje, kašlja, bolova u prsima pri disanju i iskašljaja. Uz kliničku sliku, i vitalni parametri mogu biti od velikog značaja kod postavljanja dijagnoze pneumonije, jer su tahipneja, hipoksija i hipertermija sve znakovi potencijalne pneumonije. Klinička slika uz nalaz hropaca, prisutnost bronhalnog disanja i muklinu pri perkusiji zahvaćenog dijela pluća, u pacijenta sa sumnjom na pneumoniju, je indikacije za hitnu daljnju obradu. Bitno je, međutim, naglasiti kako simptomi pneumonije u starijih osoba mogu biti potpuno drugačiji te se oni mogu prezentirati tek u kasnijim stadijima bolesti, sa poremećenim stanjem svijesti, lošim općim stanjem i malaksalošću (64). *Streptococcus pneumoniae* najčešći je uzročnik gnojnog meningitisa u odraslih te najčešće nastaje u tijeku pneumokokne bakterijemije s ishodištem iz upalnog žarišta u plućima ili drugim organima. No pneumokok se može i izravno prošiti na moždane ovojnice iz primarnih žarišta (otitis, sinusitis), a rijetko se pneumokokni meningitis može razviti i kao primarna bolest, bez znakova drugog upalnog žarišta. Karakteristični simptomi za svaki meningitis, pa tako i pneumokokni, su visoka temperatura i tresavica, glavobolja, pozitivni meningealni znakovi, poremećaji stanja svijesti različitog stupnja te neurološki ispadi. Endokarditis je rijetka komplikacija koja može nastati tokom pneumokokne bakterijemije. Na endokarditis je potrebno posumnjati kada se pojavi novonastali šum na srcu. Takvog je pacijenta potrebno hitno uputiti na daljnju obradu te što prije započeti liječenje zbog vrlo brze destrukcije zalistaka koja nastaje te mogućih komplikacija koje mogu nastati kao posljedica endokarditisa, kao što je srčana insuficijencija (59).

4.4. Dijagnostika

Pneumokokna infekcija dijagnosticira se u dva koraka. Prvo, nakon postavljanja sumnje na postojanje bilo kakve infekcije, tu sumnju treba potvrditi. Tako je pneumoniju moguće dijagnosticirati pomoću laboratorijskih nalaza, RTG-a srca i pluća te kliničkog nalaza, a prema potrebi se može raditi i CT (64). Rutinska laboratorijska obrada, iako nam neće pomoći pri dokazivanju uzročnika, može pomoći pri dokazivanju postojanja aktivne upale. Nalaz leukocitoze, koja je nerijetko viša od $20 \times 10^9/L$, s neutrofilijom i skretanjem ulijevo, uz ubrzanu sedimentaciju i povišen CRP iznimno su važni za potvrdu aktivne infekcije, koju potom radiološkom i daljnjom laboratorijskom obradom moramo locirati. Na RTG slici pluća, pneumokokna pneumonija (kao i svaka druga bakterijska pneumonija) prikazivati će se, najčešće, kao homogeno zasjenjenje različitih opsega, ovisno o opsegu zahvaćenosti pluća. No ako se pneumonija dijagnosticira u ranim stadijima, dok se konsolidat koji stvara opisani nalaz još nije stvorio, na RTG slici se može naći i nalaz bronhopneumonije ili intersticijskog infiltrata, koji su karakterističniji za atipične pneumonije (59). Ukoliko se pak pacijent prezentira sa simptomima koji ukazuju na zahvaćenost središnjeg živčanog sustava, svakako je uputno napraviti CT mozga. Ukoliko CT mozga ne pokaže nikakve promjene koje bi mogle biti uzrokom simptoma ili pokaže difuzni edem, potrebno je pacijenta uputiti na lumbalnu punkciju ukoliko za to ne postoje kontraindikacije. Nalaz cerebrospinalnog likvora dobivenog lumbalnom punkcijom koji najčešće odgovara bakterijskom meningitisu je povećan broj stanica u likvoru $> 1000 \text{ mm}^3$ koje su pretežno neutrofilni, uz izrazito povišene bjelančevine ($> 2,5 \text{ g/L}$) te glukozu u likvoru sniženu ponekad čak i do nemjerljivosti ($< 2,2 \text{ mmol/L}$) (59). Nakon pronalaska sijela infekcije, dodatnim testovima se može tražiti uzročnik infekcije, ukoliko odgovor na terapiju nije zadovoljavajući ili je potreban uzročnik zbog daljnjeg javnozdravstvenog postupanja. *Streptococcus pneumoniae* može se izolirati ili iz krvi (hemokulutra), cerebrospinalnog likvora, iskašljaja ili urina (preko urinarnih antigena), ovisno o materijalu kojeg smo uzeli prije davanja terapije (64).

4.5. Liječenje

Liječenje pneumokokne infekcije provodi se antibioticima te simptomatskom terapijom. Sama terapija uvelike ovisi o stanju pacijenta, odnosno zahtjeva li hospitalizaciju ili ambulantno liječenje. Liječenje pneumokokne pneumonije, ako je stanje pacijenta takvo da zahtjeva hospitalizaciju, provodi se parenteralnim penicilinom 4-6 puta dnevno u dozi od 1-2 milijuna jedinica, a nakon stabilizacije bolesnika konvertira se na peroralnu terapiju penicilinom. Klinički lakši oblici pneumokokne pneumonije liječe se ambulantno, peroralnim pripravcima penicilina, amoksicilina ili cefalosporina, odnosno makrolidima ili fluokinolonima u slučaju rezistencije na β -laktamske antibiotike. Ukupno antibiotsko liječenje pneumokokne pneumonije traje 7-10 dana. Pneumokokni meningitis liječi se penicilinom G u dozi 18-30 milijuna jedinica dnevno ako je serotip osjetljiv na peniciline, a ako nije onda je antibiotik izbora vankomicin ili neki od antibiotika 3. generacije cefalosporina. Septične komplikacije pneumokokne infekcije liječe se visokim dozama penicilina, odnosno sa više od 20 milijuna jedinica penicilina G dnevno (59). U istraživanju provedenom na Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ 2016. godine, analizirana je osjetljivost na antibiotike 1971 izolata pneumokoka. Rezultati su tada pokazali da je rezistencija pneumokoka na oralni penicilin bila 23 %, dok je rezistencija na parenteralni penicilin bila ovisna o dozi koja je primijenjena te se 97 %-a osjetljivost analiziranih izolata postigla pri dozi od 6 x 2,4 g (4 milijuna jedinica) dnevno. Rezistencija pneumokoka na makrolide tada je bila 36 %, na tetracikline 20%, a na oralni amoksicilin 12 % (68). Iako je rezistencija na oralne peniciline u Republici Hrvatskoj visoka, penicilin je i dalje antibiotik izbora za liječenje pneumokokne infekcije (59).

4.6. Cijepljenje protiv pneumokoka

Postoje dvije vrste cjepiva protiv pneumokoka, konjugirano cjepivo i polisaharidno cjepivo. Konjugirano cjepivo protiv pneumokoka postoji u 13-valentnom, 15-valentnom i 20-valentnom obliku (69), dok polisaharidno cjepivo postoji u 23-valentnom obliku (70). Preporuke za cijepljenje WHO-a su da se cijepi svi stariji od 65 godina te pacijenti od 19 do 65 godina koji imaju značajne komorbiditete kao što su KOPB, astma, plućni emfizem te pacijenti koji su

pušači. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, polisaharidno pneumokokno cjepivo (PPSV23) preporuča za sve osobe starije od dvije godine sa funkcionalnom ili anatomskom asplenijom, imunokompromitiranim osobama (zbog osnovne bolesti ili terapije), imunokompetentnim osobama s kroničnim bolestima, kao što su pacijenti s KOPB-om ili šećernom bolesti, osobama s kohlearnim implantatima i stanjima koja dovode do izloženosti cerebrospinalnog likvora infekciji ili istjecanju. Cjepivo je besplatno za navedene skupine bolesnika i ono se može primijeniti kod izabranog liječnika obiteljske medicine. Konjugirano pneumokokno cjepivo se preporuča za sve osobe starije od dva mjeseca sa funkcionalnom ili anatomskom asplenijom, imunokompromitiranim osobama (zbog osnovne bolesti ili terapije) te imunokompetentnim osobe s kohlearnim implantatima i stanjima koja dovode do izloženosti cerebrospinalnog likvora infekciji ili istjecanja. Cijepljenje zdravih osoba starijih od 65 godina protiv pneumokoka nije predviđeno. Docjepljuju se pak samo imunokompromitirane osobe i osobe s funkcionalnom ili anatomskom asplenijom i to samo jednom, pet godina nakon prvog cijepljenja. Ako je pak prva doza polisaharidnog cjepiva primijenjena nakon 65. rođendana, nema docjepljivanja drugom dozom. Preporučuje se da osoba prvo primi konjugirano cjepivo ako još nije primila nikakvo cjepivo protiv pneumokoka, a nakon najmanje dva mjeseca može primiti i dozu polisaharidnog pneumokoknog cjepiva. Ako je osoba već primila jednu dozu polisaharidnog pneumokoknog cjepiva, razmak do primjene konjugiranog cjepiva treba biti najmanje godinu dana, a ako je potrebna još i druga doza polisaharidnog cjepiva, ona se može dati minimalno dva mjeseca nakon primjene konjugiranog cjepiva i pet godina od primjene prve doze polisaharidnog cjepiva. Izuzetak od gore navedenog pravila za primjenu konjugiranog pneumokoknog cjepiva su osobe kod kojih je provedena transplantacija koštane srži, koje se cijepu po drukčijoj shemi (71).

5. Cijepljenje protiv gripe i pneumokoka u pacijenata s KOPB-om

Provedena su mnoga istraživanja o važnosti i učinkovitosti cijepljenja protiv gripe i pneumokoka u pacijenata s KOPB-om. Da je broj zaraza virusom gripe u pacijenata s KOPB-om manji u onih koji su cijepljeni cjepivom razvijenim za aktualnu sezonu gripe nego u onih koji nisu, pokazalo je istraživanje Martineza i ostalih (72) provedeno 2022. godine. Naime, u istraživanju je dokazano da je prosječni učinak smanjenja broja zaraza gripom u pacijenata s KOPB-om, koji su cjepivo primili u tekućoj sezoni gripe, bio 40 %, a za pacijente cijepljene samo u prethodnim sezonama, bez cijepljenja u aktualnoj sezoni, 24 %. Istraživanje je također pokazalo da se još 13,7 % slučajeva zaraze gripom u pacijenata s KOPB-om moglo spriječiti da je procijepljenost, koja je u pacijenata iz ovog istraživanja bila 68,3 %, bila viša (72). Utjecaj cijepljenja protiv gripe na broj egzacerbacija i hospitalizacija oboljelih od KOPB-a, u svom istraživanju opisali su autori Bao i ostali (73). Tako je dokazano da se kod pacijenata s KOPB-om koji su bili cijepljeni protiv gripe značajno smanjio broj egzacerbacija i hospitalizacija, naročito u onih s teškim do vrlo teškim ograničenjem protoka zraka ($FEV1 < 50 \%$). U ovom istraživanju nije bilo značajnog učinka imunizacijskog statusa protiv gripe na ukupnu smrtnost (73). Istraživanje provedeno u Ontariju, u Kanadi također je pokazalo da je u pacijenata cijepljenih protiv gripe praćenih kroz 6 sezona gripe, smanjenje hospitalizacija povezanih s gripom bilo od 22-43 % ovisno o sezoni (74). Cijepljenje protiv pneumokoka i utjecaj cijepljenja na broj egzacerbacija KOPB-a i mortalitet istraživala je grupa autora iz Australije pretragom baza podataka. Nađeno je da je skupina pacijenata koji su bili cijepljeni protiv pneumokoka imala manju šansu za razvoj vanbolničke pneumonije te manji broj egzacerbacija, ali nije bilo razlike u mortalitetu od kardiorespiratornih uzroka u odnosu na skupinu koja nije bila cijepljena (75). Druga je pak studija, ona autora iz Rusije iz 2021. godine, uspoređivala učinke 13-valentnog konjugiranog cjepiva i 23-valentnog polisaharidnog cjepiva protiv pneumokoka. Studija je izrađena s ciljem procjene dugoročnih učinaka cjepiva PCV13 i PPV23 u prevenciji pneumonija i egzacerbacija KOPB na uzorku od 302 mušaka

ispitanika. Rezultati pokazuju da su oba cjepiva značajno smanjila incidenciju pneumonija i egzacerbacija KOPB-a tijekom prve godine. Međutim, učinkovitost PPV23 opadala je tijekom vremena, s višim stopama upale pluća i egzacerbacija do pete godine u usporedbi s PCV13, dok je PCV13 konstantno održavalo svoju učinkovitost tijekom pet godina. PCV13 je pokazalo dugotrajniju zaštitu, čineći je učinkovitijim za dugoročnu prevenciju kod pacijenata s KOPB-om, posebno starijih od 55 godina (76). Učinkovitost svakog cjepiva je ispitivana u mnogim istraživanjima, a istraživanjem provedenim 2022. godine u Kini proučavala se učinkovitost trovalentnog sezonskog cjepiva protiv gripe i 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjepiva (PPSV23) u prevenciji nepovoljnih ishoda KOPB-a (egzacerbacija, pneumonija i hospitalizacija). Pacijenti koji su primili samo cjepivo protiv gripe pokazali su smanjenje akutnih egzacerbacija KOPB-a za 70 %, pneumonija za 59 % i hospitalizacija povezanih s KOPB-om za 58 %, dok je kod pacijenta koji su primili samo PPSV23, zabilježeno smanjenje akutnih egzacerbacija KOPB-a za 54 %, pneumonija za 53 % te hospitalizacija povezanih s KOPB-om za 46 %. Najznačajniji pad u broju nepovoljnih ishoda KOPB-a zamijećen je ipak u grupi koja je primila i cjepivo protiv gripe i PPSV23. U toj grupi akutne egzacerbacije KOPB-a smanjile su se za 72 %, pneumonije za 73 %, a hospitalizacije za 69 %, čime je dokazano da je kombinirano cijepljenje najučinkovitije za prevenciju nepovoljnih ishoda KOPB-a (77). Iako su dokazi o važnosti i učinkovitosti cijepljenja protiv gripe i pneumokoka u pacijenata s KOPB-om mnogostruki, procijepljenost je i dalje relativno niska. Istraživanje autora Mohr i ostalih (5) provedeno u Njemačkoj, pokazalo je da je procijepljenost protiv gripe i pneumokoka u svih pacijenata s kroničnim plućnim bolestima niska, unatoč tome što je čak 60 % svih pacijenata smatralo da su cijepljeni sa svim potrebnim cjepivima. U pacijenata s KOPB-om, njih 51,9 % bilo je cijepljeno protiv pneumokoka, od kojih 6,8 % samo s PCV13, 32,3 % samo s PPSV23, a 12,8% i s PCV13 i s PPSV23. Procijepljenost protiv gripe u pacijenata s KOPB-om je bila puno niža i iznosila je samo 18 % (5). Istraživanje faktora koji doprinose povećanju stopa cijepljenja protiv gripe i pneumokoka među pacijentima s KOPB-om provedeno na Tajlandu pokazalo je da je njih 76,1 % bilo cijepljeno protiv gripe, a 44 % protiv pneumokoka. Pacijenti cijepljeni protiv gripe

su imali veće stope cijepljenja protiv pneumokoka i češće su posjećivali pulmologe. Pобољшанја u plućnoj funkciji korelirala su s višim stopama cijepljenja protiv gripe, dok je cijepljenje protiv pneumokoka bilo značajno povezano s kontrolnim pregledima kod pulmologa. Prema autorima studije, pacijenti koji se nisu cijepili nisu to učinili jer im to liječnik nije preporučio, nisu znali kako da se cijepe, nisu znali kada da se cijepe ili nisu smatrali da su u visokorizičnoj skupini za koju je cijepljenje preporučeno. Kod pacijenata koji nisu primili cjepivo protiv pneumokoka, razlog je, osim navedenih, bila i cijena, odnosno trošak cijepljenja. Autori istraživanja, prema podacima dobivenim od ispitanika, zaključili su da su, kako bi se poboljšale stope procijepljenosti, potrebne bolja edukacija pacijenata, ali i bolje preporuke liječnika o važnosti cijepljenja (78). Tako je 2023. godine provedeno istraživanje od strane Proaños i ostalih (79) s ciljem usporedbe znanja o cijepljenju protiv gripe i pneumokoka kod pacijenata s KOPB-om. Rezultati su pokazali da su pacijenti u Programu integrirane skrbi imali značajno veće znanje i razumijevanje o cijepljenju (75,5 %) u usporedbi sa 42,7% u grupi pacijenata koji su liječeni putem uobičajene skrbi. Prema autorima studije, ovi rezultati ukazuju na učinkovitost i važnost kontinuirane edukacije pacijenata o cijepljenju kroz integrirane programe skrbi, što smatraju važnim za kasniju sklonost cijepljenju (79). Studija koja je pak za cilj imala istražiti uolikoj mjeri zdravstveni djelatnici preporučaju cijepljenje protiv gripe i pneumokoka u pacijenata s respiratornim bolestima, provedena je 2022. godine u tercijarnoj ustanovi u Saudijskoj Arabiji, a izneseni rezultati su bili poražavajući. Naime, analizom 264 otpusna pisma utvrđeno je da nijedan pacijent koji je bio hospitaliziran zbog respiratornih bolesti nije imao pismene preporuke za cijepljenje protiv gripe ili pneumokoka u svom otpusnom pismu ni dokumentiranu imunizaciju unutar šest mjeseci nakon otpusta (80).

5.1. Uloga liječnika obiteljske medicine u cijepljenju pacijenata s KOPB-om

S obzirom na istraživanja koja ukazuju na velik broj pacijenata koji cjepivo primaju prema preporuci nadležnog liječnika, manjkava praksa propisivanja preporuka o cijepljenju uvelike utječe na procijepljenost, koja utječe na broj egzacerbacija i hospitalizacija u pacijenata s KOPB-om. Upravo su liječnici obiteljske medicine ti s kojima su pacijenti najčešće u kontaktu te u njih pacijenti polažu najviše povjerenja. S obzirom da su pacijenti skloniji prihvatiti preporuke o cijepljenju od zdravstvenog djelatnika kojem vjeruju (81), liječnici obiteljske medicine ključni su u promicanju cijepljenja i procjepljivanju svih pacijenata, pa tako i pacijenata s KOPB-om. U Republici Hrvatskoj svi oboljeli od KOPB-a imaju mogućnost besplatnog cijepljenja protiv gripe i pneumokoka kod svojeg izabranog liječnika obiteljske medicine. Liječnici obiteljske medicine osiguravaju da pacijent primi sva cjepiva prema cijepljivom kalendaru, ali također savjetuju i svakog pacijenta individualno o dodatnim cijepljenjima koja se za njih preporučaju, uzimajući u obzir njihovu dob, povijest bolesti i komorbiditete (kao što je na primjer KOPB) (82). Stoga je iznimno važno da liječnici obiteljske medicine, kao i svi drugi zdravstveni djelatnici, budu adekvatno obrazovani po pitanju dostupnih cjepiva (83) te spremni preporučiti ono što je objektivno najbolje za svakog pojedinog pacijenta. Obiteljski liječnici, osim što apliciraju cjepivo, velikim dijelom sudjeluju i u edukaciji i osvještavanju pacijenata o preporučenim cijepljenjima, čime pacijentima pomažu da donesu informirane odluke o svome zdravlju. Edukacija pacijenta, kada je u pitanju cijepljenje, obuhvaća informacije o važnosti cijepljenja, pružanje svih potrebnih informacija o cjepivima te rizicima povezanim s bolestima koje se mogu spriječiti cijepljenjem i rješavanju postojećih zabluda (84). Osim u svojim ordinacijama i svojim primjerom, liječnici mogu sudjelovati i u javnim aktivnostima koje promiču cijepljenje kao što su javnozdravstvene kampanje ili edukativna predavanja, čime se jača poruku da su cjepiva sigurna i neophodna za održavanje zdravlja.

6. Zaključak

Kronična opstruktivna plućna bolest predstavlja jednu od najčešćih bolesti u općoj populaciji, uz visoke stope morbiditeta i mortaliteta, čemu uvelike pridonose epizode egzacerbacija KOPB-a. Činjenica da je većina egzacerbacija uzrokovana infekcijom, potaknula je mnoga stručna društva i liječnike da razmotre cijepljenje kao preventivnu mjeru protiv zaraze virusima i bakterijama te posljedično mjeru smanjenja egzacerbacija i konačno morbiditeta i mortaliteta. Upravo zbog toga su se cjepiva protiv oba uzročnika našla u većini smjernica za liječenje KOPB-a, a mnoga istraživanja su provedena kako bi se njihova učinkovitost i dokazala. Iako dokazi o učinkovitosti cjepiva ukazuju na visoke stope sprječavanja težih oblika bolesti uzrokovanih virusom gripe ili pneumokokom u pacijenata s KOPB-om, stope procijepljenosti i dalje su relativno niske, no pokazuju pozitivne trendove porasta u većini zemalja svijeta. Obiteljski liječnici pri tome imaju ključnu ulogu u promicanju cijepljenja sudjelujući u edukaciji i savjetovanju pacijente te u procjepljivanju. Važnost i učinkovitost cijepljenja protiv gripe i pneumokoka sada je već neupitna, a s obzirom na kontinuirana poboljšanja i ulaganja koja ciljaju prema boljem obrazovanju liječnika koji rade s pacijentima s KOPB-om, ali i samih pacijenata s KOPB-om, pozitivni učinci na morbiditet i mortalitet svakako se očekuju u skorijoj budućnosti.

7. Zahvale

Zahvaljujem svojoj mentorici, doc. dr. sc. Kseniji Kranjčević, na pomoći, uputama i savjetima pri izradi ovog diplomskog rada. Također zahvaljujem svojoj obitelji te svim prijateljima na podršci, savjetima i razumijevanju tijekom cijelog školovanja, a posebno tijekom studija.

8. Literatura

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the, diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2024 report [Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2024 [pristupljeno 2.6.2024.]. Dostupno na: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2024/02/GOLD-2024_v1.2-11Jan24_WMV.pdf
2. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–22.
3. A. Bontsevich R, V. Adonina A, R. Vovk Y, et al. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Razi Inst*. 2022;77(1):439-47.
4. Ritchie AI, Wedzicha JA. Definition, Causes, Pathogenesis, and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Clin Chest Med*. 2020;41(3):421–38.
5. Mohr A, Plentz A, Sieroslowski A, et al. Use of Pneumococcal and influenza vaccine in patients with COPD, asthma bronchiale and interstitial lung diseases in south east Germany. *Respir Med*. 2020;174:106207.
6. Adeloye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med*. 2022;10(5):447-58.
7. Marshall DC, Al Omari O, Goodall R, et al. Trends in prevalence, mortality, and disability-adjusted life-years relating to chronic obstructive pulmonary disease in Europe: an observational study of the global burden of disease database, 2001–2019. *BMC Pulm Med*. 2022;22(1):289.

8. Varmaghani M, Dehghani M, Heidari E, Sharifi F, Saeedi Moghaddam S, Farzadfar F. Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Health J.* 2019;25(1):47–57.
9. Ntritsos G, Franek J, Belbasis L, et al. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:1507-14.
10. Raju S, Brigham EP, Paulin LM, et al. The Burden of Rural Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Analyses from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(4):488–91.
11. Mannino DM, Higuchi K, Yu TC, et al. Economic Burden of COPD in the Presence of Comorbidities. *Chest.* 2015;148(1):138–50.
12. Antoljak N. Epidemiologija astme i kronične opstruktivne bolesti pluća. *Medicus* 2021;30(2):139-144.
13. World Health Organization. The top 10 causes of death [Internet]. World Health Organization; 2020 [pristupljeno 18.4.2024.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
14. Russi EW, Karrer W, Brutsche M, et al. Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: the Swiss guidelines. Official guidelines of the Swiss Respiratory Society. *Respiration.* 2013;85(2):160–74.
15. Celli B, Fabbri L, Criner G, et al. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for Its Revision. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206(11):1317–25.
16. Agustí A, Melén E, DeMeo DL, Breyer-Kohansal R, Faner R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene–environment interactions across the lifespan. *Lancet Respir Med.* 2022;10(5):512–24.

17. Blanco I, Diego I, Bueno P, Pérez-Holanda S, Casas-Maldonado F, Miravittles M. Prevalence of α_1 -antitrypsin PiZZ genotypes in patients with COPD in Europe: a systematic review. *Eur Respir Rev.* 2020;29(157):200014.
18. Franciosi AN, Hobbs BD, McElvaney OJ, et al. Clarifying the Risk of Lung Disease in SZ Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(1):73–82.
19. Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, et al. *MMP12*, Lung Function, and COPD in High-Risk Populations. *N Engl J Med.* 2009;361(27):2599–608.
20. World Health Organization. Smoking is the leading cause of chronic obstructive pulmonary disease [Internet]. World Health Organization; 2023 [pristupljeno 18.4.2024.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news/item/15-11-2023-smoking-is-the-leading-cause-of-chronic-obstructive-pulmonary-disease>
21. Tan WC, Lo C, Jong A, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ.* 2009;180(8):814–20.
22. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, i sur. *Patofiziologija*. 8. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
23. Leap J, Arshad O, Cheema T, Balaan M. Pathophysiology of COPD. *Crit Care Nurs Q.* 2021;44(1):2–8.
24. Bourdin A, Burgel PR, Chanez P, Garcia G, Perez T, Roche N. Recent advances in COPD: pathophysiology, respiratory physiology and clinical aspects, including comorbidities. *Eur Respir Rev.* 2009;18(114):198–212.
25. Barnes PJ. Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Antioxidants.* 2022;11(5):965.

26. Elliott MW, Adams L, Cockcroft A, Macrae KD, Murphy K, Guz A. The Language of Breathlessness: Use of Verbal Descriptors by Patients with Cardiopulmonary Disease. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144(4):826–32.
27. Ralston SH, Penman ID, Strachan MWJ, Hobson RP. *Davidson's Principles and Practice of Medicine.* 23rd Edition. Elsevier Ltd.; 2018.
28. National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. NICE. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management; 5.12.2018. [ažurirano 26.7.2019.; pristupljeno 29.4.2024.]. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng115/chapter/Recommendations>
29. Kahnert K, Jörres RA, Behr J, Welte T. The Diagnosis and Treatment of COPD and Its Comorbidities. *Dtsch Arztebl Int.* 2023;120(25):434–44.
30. MacLeod M, Papi A, Contoli M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact. *Respirology.* 2021;26(6):532–51.
31. Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations · 2: Aetiology. *Thorax.* 2006;61(3):250–8.
32. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and Airway Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Severe Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(10):1114–21.
33. Ertan Yazar E, Niksarlioglu EY, Yigitbas B, Bayraktaroglu M. How to Utilize CAT and mMRC Scores to Assess Symptom Status of Patients with COPD in Clinical Practice? *Medeni Med J.* 2022;37(2):173–9.
34. Lamb K, Theodore D, Bhutta BS. Spirometry. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2024. [ažurirano 17.8.2023.; pristupljeno 18.4.2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560526/>

35. Coates AL, Graham BL, McFadden RG, et al. Spirometry in Primary Care. *Can Respir J*. 2013;20(1):13-21.
36. Barnes T, Fromer L. Spirometry use: detection of chronic obstructive pulmonary disease in the primary care setting. *Clin Interv Aging*. 2011;6:47-52.
37. Yorke J, Khan N, Garrow A, Tyson S, Singh D, Vestbo J, et al. Evaluation of the Individual Activity Descriptors of the mMRC Breathlessness Scale: A Mixed Method Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:2289-2299.
38. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(7):581-6.
39. Gil HI, Zo S, Jones PW, et al. Clinical Characteristics of COPD Patients According to COPD Assessment Test (CAT) Score Level: Cross-Sectional Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:1509-1517.
40. Hrvatska udružba obiteljske medicine (HUOM). CAT - test za procjenu KOPB-a [Internet]. Hrvatska udružba obiteljske medicine; 2015. [ažurirano 16.10.2015.; pristupljeno 23.6.2024.]. Dostupno na: <https://www.huom.org/hr/sadržaj/pregled/cat-test-za-procjenu-kopb-a/555>
41. Matera MG, Page CP, Calzetta L, Rogliani P, Cazzola M. Pharmacology and Therapeutics of Bronchodilators Revisited. *Pharmacol Rev*. 2020;72(1):218–52.
42. Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by Nebulization of Albuterol-Ipratropium Combination (Dey Combination) Is Superior to Either Agent Alone in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration*. 1998;65(5):354–62.
43. Melani AS. Long-acting muscarinic antagonists. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015;8(4):479-501.

44. Mathioudakis AG, Vestbo J, Singh D. Long-Acting Bronchodilators for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med.* 2020;41(3):463-474.
45. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. 15.10.2013. [pristupljeno 9.5.2024.]. U: Cochrane Airways Group, ur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons; 2013. Dostupno na: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010177.pub2>
46. Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. 22.10.2015. [pristupljeno 9.5.2024.]. U: Cochrane Airways Group, ur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons; 2015. Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008989.pub3>
47. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. 11.7.2012. [pristupljeno 9.5.2024.]. U: Cochrane Airways Group, ur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons; 2012. Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002991.pub3>
48. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for Prevention of Exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011;365(8):689-98.
49. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JAJW, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2(5):361-8.
50. Seemungal TAR, Wilkinson TMA, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term Erythromycin Therapy Is Associated with Decreased Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(11):1139-47.

51. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. The Effects of a Smoking Cessation Intervention on 14.5-Year Mortality: A Randomized Clinical Trial. *Ann Intern Med.* 2005;142(4):233-9.
52. Arnold MT, Dolezal BA, Cooper CB. Pulmonary Rehabilitation for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Highly Effective but Often Overlooked. *Tuberc Respir Dis.* 2020;83(4):257–67.
53. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Gibson PG, Wood-Baker R, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. 1.9.2014. [pristupljeno 9.5.2024.]. U: Cochrane Airways Group, ur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons; 2014. Dostupno na: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001288.pub4>
54. Boktor SW, Hafner JW. Influenza. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2024 [ažurirano 23.1.2023. ; pristupljeno 13.5.2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459363/>
55. Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, et al. Influenza. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):3.
56. Javanian M, Barary M, Ghebrehewet S, Koppolu V, Vasigala V, Ebrahimpour S. A brief review of influenza virus infection. *J Med Virol.* 2021;93(8):4638-4646.
57. Moghadami M. A Narrative Review of Influenza: A Seasonal and Pandemic Disease. *Iran J Med Sci.* 2017;42(1):2-13.
58. World Health Organization. Influenza (Seasonal) [Internet]. World Health Organization; c2024 [ažurirano 3.10.2023. ; pristupljeno 14.5.2024.]. Dostupno na: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
59. Begovac J, Baršić B, Kuzman I, Tešović G, Vince A. *Klinička infektologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2019.

60. Gaitonde DY, Moore FC, Morgan MK. Influenza: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2019;100(12):751–8.
61. World Health Organization. Vaccines against influenza: WHO position paper – May 2022 [Internet]. World Health Organization; c2024 [ažurirano 13.5.2022.; pristupljeno 27.5.2024.]. Dostupno na: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/position-papers/influenza>
62. Slivac I, Buljubašić E, Gaurina Srček V, Srček M. Proizvodnja cjepiva protiv gripe - dosezi i izazovi. *Hrvat čas prehrambenu tehnol biotehnol nutr*. 2020;15(3-4):83-93.
63. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Cijepljenje protiv gripe za osobe s povećanim rizikom od razvoja teškog oblika gripe i njezinih komplikacija [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2023 [ažurirano 28.11.2023 ; pristupljeno 27.5.2024.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/cijepljenje-protiv-gripe-za-osobe-s-povecanim-rizikom-od-razvoja-teskog-oblika-gripe-i-njezinih-komplikacija-2/>
64. Dion CF, Ashurst JV. *Streptococcus pneumoniae*. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2024 [ažurirano 8.8.2023.; pristupljeno 25.5.2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470537/>
65. Drijkoningen JJC, Rohde GGU. Pneumococcal infection in adults: burden of disease. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(5 Suppl):45-51.
66. Oligbu G, Fry NK, Ladhani SN. The Epidemiology and Biostatistics of Pneumococcus. *Methods Mol Biol*. 2019;1968:215-224.
67. Kalenić S. *Medicinska mikrobiologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
68. Tambić Andrašević A, Lucić S, Tambić T. Antibiotic resistance in Croatia. *med flum*. 2018;54(3):312–21.

69. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal Conjugate Vaccine Information Statement [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention; 2023 [ažurirano 12.5.2023. ; pristupljeno 28.5.2024.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/pcv.html>
70. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Information Statement [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention; 2023 [ažurirano 30.10.2019; pristupljeno 28.5.2024.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/ppv.html>
71. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Preporuke za cijepljenje odraslih osoba protiv pneumokoka [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; c2024 [ažurirano 21.1.2021.; pristupljeno 28.5.2024.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/preporuke-za-cijepljenje-odraslih-osoba-protiv-pneumokoka/>
72. Martínez-Baz I, Casado I, Navascués A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and influenza vaccination effect in preventing outpatient and inpatient influenza cases. *Sci Rep.* 2022;12(1):4862.
73. Bao W, Li Y, Wang T, et al. Effects of influenza vaccination on clinical outcomes of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2021;68:101337.
74. Gershon AS, Chung H, Porter J, et al. Influenza Vaccine Effectiveness in Preventing Hospitalizations in Older Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Infect Dis.* 2020;221(1):42-52.
75. Walters JA, Tang JNQ, Poole P, Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. 24.1.2017. [pristupljeno 28.5.2024.] U: Cochrane Airways Group, ur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet].

Hoboken (NJ): John Wiley & Sons; 2019. Dostupno na:
<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001390.pub4>

76. Ignatova GL, Avdeev SN, Antonov VN. Comparative effectiveness of pneumococcal vaccination with PPV23 and PCV13 in COPD patients over a 5-year follow-up cohort study. *Sci Rep*. 2021;11(1):15948.
77. Li Y, Zhang P, An Z, et al. Effectiveness of influenza and pneumococcal vaccines on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Respirology*. 2022;27(10):844–53.
78. Saiphoklang N, Phadungwatthanachai J. Factors influencing acceptance of influenza and pneumococcal vaccinations for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Hum Vaccin Immunother*. 2022;18(6):2102840.
79. Proaños NJ, González-García M, Crispín-Cruz D, et al. Knowledge of Vaccination Against Influenza and Pneumococcus in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in an Integrated Care Program. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023;18:2257-2265.
80. Alshehri A, Ahmed M, Bagazi D, Alghamdi A. Healthcare Providers' Adherence to Recommended Pneumococcal and Influenza Vaccination in Patients Discharged with Respiratory Diseases from General Medical Wards. *Vaccines*. 2023;11(2):431.
81. Dubé E, Laberge C, Guay M, Bramadat P, Roy R, Bettinger JA. Vaccine hesitancy: An overview. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2013;9(8):1763–73.
82. Rumboldt M, Petric D. *Obiteljska medicina*. 2nd ed. Split: Redak; 2015.
83. Simonović Z, Žvikart Z, Kegl B. Attitudes of healthcare professionals in primary healthcare about influenza vaccination. *Sestrin glas*. 2023;28(3):157–63.

84. Centers for disease control and prevention. Provider's Role in Importance of Vaccine Administration and Storage [Internet]. CDC; 2019 [pristupljeno 4.6.2024.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/admin/storage/providers-role-vacc-admin-storage.html>

9. Životopis

Moje ime je Petra Husnjak. Rođena sam 16.7.1998. u Zagrebu. Osnovnu školu pohađala sam u Bedekovčini, dok sam srednju školu pohađala u Gimnaziji Antuna Gustava Matoša u Zaboku, smjer opće gimnazije. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2017. godine. Tijekom druge, treće i četvrte godine studija bila sam demonstrator na Katedri za anatomiju i kliničku anatomiju. Od malena učim strane jezike pa se tako koristim engleskim i njemačkim jezikom na naprednoj razini te španjolskim jezikom na osnovnoj razini.