

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Andrea Burić

**Osobitosti pneumonija u bolesnika s
kroničnom opstruktivnom bolesti pluća**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za plućne bolesti „Jordanovac“ Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom dr.sc. Andree Vukić-Dugac, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018/2019.

POPIS KORIŠTENIH KRATICA

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

FEV1 – forsirani izdisajni volumen u prvoj sekundi, od eng. *forced expiratory volume in first second*

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

CAT – eng. *COPD Assessment test*

mMRC – modificirana skala zaduhe, od eng. *Modified Medical Research Council Dyspnea scale*

GOLD – globalna inicijativa za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest, od eng. *Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease*

SAMA – kratkodjelujući antikolinergik, od eng. *short-acting muscarinic antagonist*

SABA – kratkodjelujući agonist β_2 -adrenergičkih receptora, od eng. *short-acting β_2 -agonist*

LAMA – dugodjelujući antikolinergik, od eng. *long-acting muscarinic antagonist*

LABA – dugodjelujući agonist β_2 -adrenergičkih receptora, od eng. *long-acting β_2 -agonist*

IKS – inhalacijski kortikosteroidi, od eng. *inhaled corticosteroids*

PaO₂ – parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi

PaCO₂ – parcijalni tlak ugljikovog dioksida u arterijskoj krvi

ITM – indeks tjelesne mase

TNF α – faktor tumorske nekroze α

CRP – C-reaktivni protein

PCT – prokalcitonin

IL-1 – interleukin 1

IL-6 – interleukin 6

IL-8 – interleukin 8

NPT – neopterin

PAFr – faktor aktivacije trombocita

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

| | |
|--|----|
| 1. UVOD..... | 1 |
| 2. KRONIČNA OPSTRUKTIVNA PLUĆNA BOLEST..... | 2 |
| 2.1. Epidemiologija..... | 2 |
| 2.2. Etiologija..... | 2 |
| 2.3. Patogeneza i patofiziologija..... | 3 |
| 2.4. Klinička slika..... | 4 |
| 2.5. Dijagnostika i liječenje..... | 4 |
| 2.6. Prognoza..... | 9 |
| 2.7. Egzacerbacije KOPB-a..... | 9 |
| 3. PNEUMONIJA..... | 11 |
| 3.1. Etiologija i epidemiologija..... | 11 |
| 3.2. Klinička slika..... | 11 |
| 3.3. Dijagnostika i liječenje..... | 12 |
| 4. OSOBITOSTI PNEUMONIJA U BOLESNIKA S KRONIČNOM OPSTRUKTIVNOM BOLESTI PLUĆA..... | 14 |
| 4.1. Epidemiologija i etiologija..... | 14 |
| 4.2. Patogeneza i patofiziologija..... | 15 |
| 4.3. Klinička slika..... | 16 |
| 4.4. Dijagnostika..... | 17 |
| 4.5. Liječenje..... | 18 |
| 4.6. Prognoza..... | 19 |
| 4.7. Inhalacijski kortikosteroidi i njihov utjecaj na razvoj pneumonija..... | 19 |
| 4.8. Sličnosti i razlike s akutnim egzacerbacijama KOPB-a..... | 21 |
| 5. ZAKLJUČAK..... | 23 |
| 6. ZAHVALE..... | 24 |
| 7. POPIS LITERATURE..... | 25 |
| 8. ŽIVOTOPIS..... | 32 |

SAŽETAK

OSOBITOSTI PNEUMONIJA U BOLESNIKA S KRONIČNOM OPSTRUKTIVNOM BOLESTI PLUĆA

Andrea Burić

Kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (KOPB) karakterizira trajna prisutnost respiratornih simptoma uz ograničenje protoka zraka kroz dišne puteve kao posljedica abnormalnosti dišnih puteva i/ili alveola. Obično je uzrokovana značajnim i dugotrajnim izlaganjem štetnim česticama ili plinovima. Osnovu liječenja čine inhalacijski bronhodilatatori, sami ili u kombinaciji sa inhalacijskim kortikosteroidima. Egzacerbacije se definiraju kao akutno pogoršanje respiracijskih simptoma koje dovode do promjene terapije. Vodeći su uzrok hospitalizacija, ali i mortaliteta.

Pneumonija je akutno upalno stanje plućnog parenhima čiji uzročnici mogu biti bakterije, virusi ili gljive. Najviša incidencija pneumonija je opisana upravo u pacijenata s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća. Bitni rizični čimbenici koji pridonose razvoju pneumonija u bolesnika s KOPB-om su muški spol, starija životna dob, teži stadij KOPB-a, pojava češćih egzacerbacija, prisutnost malignih bolesti i nizak ITM. Pacijenti koji su na terapiji inhalacijskim kortikosteroidima također imaju povećani rizik od pneumonije. Rizik je veći što je doza IKS veća, ali je pokazana i različita povezanost ovisno o vrsti molekule te se najveći rizik veže uz flutikazon. *Streptococcus pneumoniae* je uzročnik koji se najčešće povezuje s pneumonijama u bolesnika s KOPB-om te se procjenjuje da je ta bakterija odgovorna za čak 85-90% infekcija. Također je ustanovljena veća učestalost pneumonija uzrokovanih *Pseudomonas aureginosa* u odnosu na opću populaciju.

Pneumoniju kod bolesnika s KOPB-om karakterizira teži klinički tijek te češće dolazi do razvoja respiratorne insuficijencije. Također, u laboratorijskim nalazima se češće može naći prisutnost acidoze, hipoksemije, hipoproteinemije, hipoalbuminemije kao i znatno više vrijednosti upalnih parametara. Liječenje pneumonija u KOPB-u ovisi o dobi pacijenata, težini kliničke slike i epidemiološkim osobitostima. Pneumonije se ne smatraju egzacerbacijom KOPB-a te ih je važno razlikovati od egzacerbacija najviše zbog odabira načina liječenja.

KLJUČNE RIJEČI: KOPB, egzacerbacije KOPB-a, pneumonija, inhalacijski kortikosteroidi, flutikazon

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF PNEUMONIA IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Andrea Burić

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by persistent respiratory symptoms and airflow limitation that is due to airway and/or alveolar abnormalities usually caused by significant exposure to noxious particles or gases. First-line treatment for COPD are bronchodilators, which can be prescribed alone or in combination with inhaled corticosteroids. Exacerbations of COPD are defined as an acute worsening of respiratory symptoms that results in additional therapy. They are leading cause of hospitalization and mortality.

Pneumonia is an acute inflammation of lungs which is caused by bacteria, viruses and fungi. The highest incidence of pneumonia has been reported in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Important risk factors for pneumonia in patients with COPD are male sex, older age, severe stage of COPD, co-morbid conditions, history of previous exacerbations and lower BMI. The use of inhaled corticosteroids has been associated with increased risk of pneumonia. The risk seems to be dose dependant, but also varies between different ICS molecules and it is mostly related to fluticasone. *Streptococcus pneumoniae* has been shown to be the most common causative agent of pneumonia in patients with COPD - it is estimated that *S.pneumoniae* is responsible for 85-90% infections. Furthermore, pneumonia caused by *Pseudomonas aureginosa* is more often reported in patients with COPD than in the general population.

Pneumonia in patients with COPD is characterized by more severe clinical course and more often causes respiratory failure. Laboratory data more often show acidosis, hypoxemia, hypoproteinaemia, hypoalbuminemia and higher levels of inflammatory markers. Treatment depends on the age of the patients, severity of disease and epidemiologic characteristics. Pneumonia is not considered to be COPD exacerbation and it is important to differentiate these two diseases mostly because of different method of treatment.

KEY WORDS: COPD, exacerbations of COPD, pneumonia, inhaled corticosteroids, fluticason

1. UVOD

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) bolest je koju karakterizira trajna prisutnost respiratornih simptoma uz smanjenje protoka zraka kroz dišne puteve kao posljedica abnormalnosti dišnih puteva i/ili alveola koje nastaju uslijed izloženosti štetnim česticama i plinovima (1). Unatoč napretku u dijagnostici i liječenju, prevalencija i mortalitet od KOPB-a i dalje raste te se predviđa da će do 2030. godine KOPB biti treći vodeći uzrok smrti u svijetu (2).

Akutne egzacerbacije značajno utječu na zdravstveni status i kvalitetu života bolesnika sa KOPB-om, dovodeći do češćih posjeta hitnim ambulancama (1). Akutne egzacerbacije jedan su od najčešćih uzroka hospitalizacije, a bolesnici sa učestalim egzacerbacijama imaju i daleko lošiju prognozu i veći mortalitet (3).

Pneumonija ili upala pluća akutna je infekcija plućnog tkiva čija je učestalost najveća upravo kod bolesnika sa kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (4). Uzroci koji dovode do povećane učestalosti pneumonija u KOPB-u nisu do danas u potpunosti poznati i objašnjeni, budući da postoji ograničen broj istraživanja koja su se bavila upravo ovom problematikom. Pneumonije kod pacijenata s KOPB-om odlikuju se određenim sličnostima, ali i razlikama u etiologiji, kliničkoj slici i načinu liječenja u odnosu na pneumonije u općoj populaciji, odnosno kod pacijenata koji nemaju dijagnozu KOPB-a.

Pneumonije valja razlikovati od akutnih egzacerbacija KOPB-a budući da se radi o dva entiteta sa određenim specifičnostima, ali i razlikama u prognozi i terapijskom pristupu.

2. KRONIČNA OPSTRUKTIVNA PLUĆNA BOLEST

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) česta je bolest koja se može spriječiti i liječiti, a karakterizira je trajna prisutnost respiratornih simptoma uz ograničenje protoka zraka kroz dišne puteve kao posljedica abnormalnosti dišnih puteva i/ili alveola. Obično je uzrokovana značajnim i dugotrajnim izlaganjem štetnim česticama ili plinovima. Kronična bronhoopstrukcija kao glavna karakteristika KOPB-a rezultat je bolesti malih dišnih puteva (opstruktivni bronhiolitis) i destrukcije plućnog parenhima (emfizem) (1).

2.1. Epidemiologija

KOPB je bolest s visokom prevalencijom, zahvaća 5 – 10 % osoba starijih od 40 godina, a prvenstveno se javlja u pušača (5). Predstavlja glavni uzrok kroničnog morbiditeta i mortaliteta u svijetu, naime, mnogo ljudi boluje godinama te u konačnici umiru prerano ili od same bolesti ili od komorbiditeta (2). Morbiditet od KOPB-a raste s dobi i veći je u muškaraca nego u žena (2). 2012. godine je umrlo više od 3 milijuna ljudi od KOPB-a time čineći 6% smrti godišnje. Trenutno je 4. vodeći uzrok smrti u svijetu, ali se predviđa da će do 2020. godine biti 7. vodeći uzrok nesposobnosti te 3. najčešći uzrok smrti u svijetu (2).

2.2. Etiologija

Brojni čimbenici su povezani s nastankom KOPB-a koje u pravilu dijelimo na osobne i okolišne (5), dok KOPB nastaje kao rezultat njihovog međudjelovanja. Među osobne čimbenike rizika spadaju genetika, preosjetljivost dišnih puteva (astma), slabiji razvoj pluća tijekom djetinjstva te dob i spol a najvažniji genetski čimbenik je nasljedni nedostatak α 1-antitripsina. Manja porođajna težina i učestale respiratorne infekcije mogu dovesti do slabijeg razvoja pluća te time doprinijeti kasnijem razvoju KOPB-a. Također ženski spol i starija životna dob su povezani s većim rizikom nastanka KOPB-a (6-8).

Pušenje se smatra najznačajnijim okolišnim čimbenikom, a rizik nastanka KOPB-a je povezan s količinom popušanih cigareta i duljinom vremenskog perioda u kojem se pušilo

(pušačke godine eng. *pack years*) (9). Pušenje je odgovorno za pogoršanje plućne funkcije te za veću smrtnost pacijenata (10). U ostale okolišne čimbenike spadaju još profesionalna izloženost prašini i kemikalijama, zagađenje zraka, česte infekcije te slabiji socioekonomski status (5).

2.3. Patogeneza i patofiziologija

Tri glavne karakteristike patogeneze KOPB-a su kronična upala, oksidativni stres i neravnoteža proteaza i antiproteaza.

Kronična upala zahvaća prvenstveno male dišne puteve, ali i plućni parenhim te krvne žile, a karakteriziraju ju upalna infiltracija neutrofilima, makrofazima i T limfocitima. Iz granula neutrofila oslobađaju se proteaze (neutrofilna elastaza i mijeloperoksidaza) i reaktivne molekule kisika dovodeći do izravnog oštećenja plućnog tkiva.

Oksidativni stres označava povećanu razinu oksidansa u dišnim putevima te nastaje izravnim djelovanjem reaktivnih tvari iz duhanskog dima te neizravno u sklopu upalne reakcije, dovodeći do funkcionalnih i strukturalnih promjena kao što je povećana permeabilnost, hipersekrecija sluzi i bronhokonstrikcija.

Neravnoteža endogenih proteaza i antiproteaza u plućima nastaje zbog povećanog stvaranja proteaza i/ili genetskog nedostatka antiproteinaza, a uzrokuje oštećenje plućnog parenhima u obliku emfizema te dovodi do proširenja i destrukcije bronhiola.

Kronična upalna reakcija uzrokuje pojačanu sekreciju sluzi, disfunkciju cilijarnog epitela, ograničenje protoka zraka, hiperinflaciju pluća, poremećaje razmjene plinova, plućnu hipertenziju i nastanak kroničnog plućnog srca.

Ograničenje protoka zraka u izdisaju glavni je znak patofizioloških promjena u KOPB-u, uzrokovano je fiksnom opstrukcijom dišnih puteva i povećavanjem plućne rezistencije, a hipersekrecija sluzi i disfunkcija cilijarnog aparata dovode do kroničnog kašlja i iskašljavanja. U uznapredovalom stadiju opstrukcija malih dišnih puteva, oštećenje plućnog parenhima i poremećaj distribucije ventilacije i perfuzije smanjuju kapacitet pluća za izmjenu plinova uzrokujući hipoksemiju, a kasnije i hiperkapniju (5).

2.4. Klinička slika

Na dijagnozu KOPB-a bi trebalo posumnjati kod svakog pacijenta starijeg od 40 godina koji se javi sa zaduhom i s kroničnim, produktivnim kašljem kod kojeg je poznata anamneza izloženosti prethodno spomenutim čimbenicima rizika, osobito pušenju. Zaduha je trajna, progresivna te se s vremenom pogoršava. Kašalj se javlja svakodnevno, u početku može biti prisutan samo ujutro, dok se progresijom bolesti može javiti i u bilo koje doba dana, uz pojačano stvaranje sluzi (1).

Auskultacijskim nalazom se otkriva obostrano oslabljen šum disanja ako je riječ o bolesniku kod kojeg je dominantan nalaz emfizema, a ukoliko prevladava bronhitis, tada je auskultatorno ekspirij produžen uz bronhalne, ekspiratorne zvižduke i šumove (5).

Kod pacijenata se mogu s vremenom javiti prateće kronične bolesti kao što su mišićna slabost, osteoporoza, gubitak tjelesne težine i malnutricija, metabolički sindrom, anksioznost i depresija, kardiovaskularni poremećaji te karcinom pluća (1). Mišićna slabost je najznačajnija sistemska posljedica KOPB-a, a nastaje kao posljedica terapije kortikosteroidima, upale i hipoksemije, dovodi do gubitka tjelesne težine te je loš prognostički faktor (1). Povećan rizik od osteoporoze javlja se zbog dobi, smanjene fizičke aktivnosti, niskog indeksa tjelesne mase, primjene kortikosteroida i pušenja (11). Svaku od navedenih bolesti je važno uočiti na vrijeme i pravodobno liječiti jer u protivnom kronične bolesti mogu dovesti do pogoršanja prognoze KOPB-a (1).

2.5. Dijagnostika i liječenje

Uz anamnezu i klinički pregled, važna je radiološka snimka pluća za isključivanje drugih bolesti koje mogu dati slične simptome, ali i za utvrđivanje komplikacija bolesti (5). Važna anamnestička pitanja su vezana uz pušenje, odnosno vremenski period u kojem se pušilo kao i količinu popušanih cigareta (9).

Zlatni standard za dijagnostiku je spirometrija koja je objektivni i neinvazivni test za procjenu bronhoopstrukcije (12). Dijagnoza KOPB-a se postavlja na temelju spirometrijskog nalaza opstrukcije, odnosno nalaza omjera forsiranog ekspiratornog volumena u 1 sekundi (FEV1) i forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) koji mora biti manji od 70% kod pacijenata s

odgovarajućim simptomima i s anamnezom izloženosti čimbenicima rizika. S obzirom na vrijednosti FEV1 procjenjujemo stupanj težine bronhoopstrukcije (13) te razlikujemo 4 stadija KOPB-a (tablica 1).

Tablica 1. Stadiji KOPB-a na temelju spirometrijskog nalaza ; tablica napravljena prema smjernicama GOLD 2019.

| | |
|---|-------------------------|
| <u>GOLD1</u> (<i>lakši oblik KOPB-a</i>) | FEV1 ≥ 80% |
| <u>GOLD2</u> (<i>umjereno teški oblik</i>) | 50% ≤ FEV1 < 80% |
| <u>GOLD3</u> (<i>teški oblik</i>) | 30% ≤ FEV1 < 50% |
| <u>GOLD4</u> (<i>izrazito teški oblik</i>) | FEV1 < 30% |

Za ocjenu zdravstvenog statusa koriste se upitnici CAT (eng. the COPD assessment test) (14) i mMRC (modificirana skala zaduhe). mMRC upitnik služi za procjenu zaduhe, no ne i drugih simptoma (15), a CAT upitnik je važan jer služi za procjenu utjecaja KOPB-a na zdravstveno stanje i svakodnevni život pacijenata (9). Budući da se danas procjena težine bolesti bazira ne samo na temelju spirometrijskog nalaza, ovim upitnicima se koristimo prilikom kategorizacije bolesnika sa KOPB-om (14,15). Prema aktualnim GOLD smjernicama iz 2019.g. bolesnici sa KOPB-om se na temelju prisutnosti simptoma i učestalosti akutnih egzacerbacija i njihovoj težini (da li su zahtjevale bolničko liječenje ili ne) dijele se u 4 kategorije A, B, C i D (tablica 2) te se na temelju tih kategorija određuje terapija KOPB-a (1).

Tablica 2. Podjela pacijenata po kategorijama A, B, C i D; tablica napravljena u skladu s GOLD 2019. smjericama

| | | |
|----------------|----------------|--|
| Grupa C | Grupa D | Rizik(broj akutnih egzacerbacija) |
| | | 1-2 |
| Grupa A | Grupa B | 0 -1 |

mMRC 0-1

mMRC \geq 2

CAT<10

CAT \geq 10

Simptomi (mMRC ili CAT)

Liječenje se temelji na nefarmakološkim mjerama i farmakološkom liječenju (1). U nefarmakološke mjere spadaju obavezni prestanak pušenja (16), cijepljenje protiv gripe i pneumokoka (1), plućna rehabilitacija koja bi se trebala poticati u svim stadijima bolesti, dok je minimalno trajanje samog programa rehabilitacije 6 tjedana te terapija kisikom (11). Dugotrajna kućna terapija kisikom poboljšava preživljenje kod pacijenata u kojih je KOPB kompliciran teškom hipoksemijom te je cilj terapije povećati PaO₂ na najmanje 8 kPa. Ambulantna terapija kisikom trebala bi se uzeti u obzir kod pacijenata koji desaturiraju prilikom vježbanja i koji pokazuju objektivne znakove poboljšanja u zaduhi prilikom korištenja kisika (11). Cilj farmakološkog liječenja je ublažiti simptome, smanjiti učestalost i intenzitet egzacerbacija te poboljšati zdravstveni status pacijenta. Ovisno o težini bolesti u liječenju se

koriste inhalacijski bronhodilatatori, sami ili u kombinaciji s inhalacijskim kortikosteroidima (IKS), inhibitori fosfodiesteraze 4 te u manjoj skupini najtežih bolesnika u kategoriji D i azitromicin (1).

Osnova liječenja KOPB-a su bronhodilatatori koji se koriste svakodnevno s ciljem ublažavanja simptoma, a s obzirom na mehanizam djelovanja razlikujemo agoniste β_2 adrenergičkih receptora i antagoniste muskarinskih receptora (antikolinergici), a prema duljini djelovanja mogu biti kratkodjelujući (SABA, SAMA) i dugodjelujući (LABA, LAMA) (1). Od dugodjelujućih agonista β_2 adrenergičkih receptora u upotrebi su formoterol i salmeterol koji značajno poboljšavaju zaduhu, plućnu funkciju, dovode do smanjenja broja egzacerbacija i duljine hospitalizacije pacijenata (17), ali nemaju značajan učinak na smanjenje mortaliteta. S druge strane, oladaterol i vilanterol poboljšavaju plućnu funkciju i ublažavaju simptome (18). Studije su pokazale da kratkodjelujući antikolinergik (SAMA) ipratropij nema prednost u poboljšanju plućne funkcije u odnosu na kratkodjelujuće agoniste β_2 adrenergičkih receptora (19), dok dugodjelujući antikolinergici osobito tiotropij (LAMA) imaju povoljni učinak na ublažavanje simptoma i na poboljšanje zdravstvenog statusa pacijenta (20), korisni su za poboljšanje uspješnosti plućne rehabilitacije (21) i u smanjenju egzacerbacija (20). Inhalacijski kortikosterodi korišteni zasebno nemaju učinak na poboljšanje FEV1 ili na mortalitet (22). Bronhodilatatori se mogu koristiti i kao dualna terapija. Pokazalo se da dualna bronhodilatatorna terapija (LABA+LAMA) dovodi do poboljšanja plućne funkcije, smanjenja zaduhe (23) i učestalosti egzacerbacija u odnosu na monoterapiju (24).

Od inhibitora fosfodiesteraze u upotrebi je roflumilast koji ima povoljan učinak u ublažavanju simptoma umjerenih i teških egzacerbacija liječenih kortikosteroidima kod pacijenata s kroničnim bronhitisom, teškim oblikom KOPB-a i s anamnezom čestih egzacerbacija (25).

Fiksna kombinacija inhalacijskih kortikosteroida i dugodjelujućih β_2 agonista (IKS+LABA) dovodi do poboljšanja plućne funkcije, reduciranja učestalosti i težine egzacerbacija te dovodi do poboljšanja kvalitete života (26), ali ove prednosti mogu biti praćene i povećanim rizikom od pneumonije, posebice kod starijih pacijenata (27).

Za najteže bolesnike s KOPB-om, odnosno one kategorije D, kao najnovija terapijska opcija nedavno se pojavila trojna terapija, odnosno kombinacija IKS+LABA+LAMA (1). Dodatak LAMA kombinaciji IKS+LABA ima bolji učinak na poboljšanje plućne funkcije i na smanjenje rizika od egzacerbacija (28, 29).

Istraživanja su pokazala da trojna terapija pokazuje bolje rezultate u odnosu na sam tiotropij (LAMA) kod pacijenata s FEV1<50% i s pozitivnom anamnezom egzacerbacija kao i veću uspješnost u odnosu na dvojni terapiju LABA+LAMA (30, 31).

Nedavno publicirane studije pokazuju da upotreba azitromicina može smanjiti učestalost pojave egzacerbacija (32) upravo zahvaljujući svom imunomodulatornom učinku. Azitromicin je u upotrebi samo kod specifičnog fenotipa bolesnika s KOPB-om koji imaju česte egzacerbacije, puno simptoma i dominantno kronični bronhitis, a kojima bolest nije dobro kontrolirana uz maksimalnu terapiju, i uz uvjet da su bivši pušači (1). Međutim, njegova upotreba može dovesti do neželjenih nuspojava, a neke od njih su mogućnost antimikrobne rezistencije te produženje QT intervala (33).

Tablica 3. Izbor terapije s obzirom na kategorije pacijenata A, B, C ili D navedene u prethodnom tekstu; tablica napravljena prema GOLD 2019. smjernicama

| | |
|--|--|
| Grupa C LAMA | Grupa D LAMA ili LAMA+LABA ili ICS+LABA |
| Grupa A BRONHODILATATOR | Grupa B LABA ili LAMA |

2.6. Prognoza

KOPB ima varijabilan tijek, ali je obično progresivan. Prognoza se pogoršava povećanjem dobi i direktno je povezana s post-bronhodilatatornim vrijednostima FEV1. Dodatni loši prognostički faktori su gubitak tjelesne težine i plućna hipertenzija. BODE indeks koji uključuje indeks tjelesne mase – ITM (B za BMI), stupanj opstrukcije protoka zraka (O za 'obstruction'), mjeru dispneje (D) i kapacitet vježbanja (E za 'exercise') može poslužiti u predviđanju smrti od respiratornih ili drugih uzroka. Uz kardiovaskularne komorbiditete vodeći uzrok smrti su akutne egzacerbacije KOPB-a (11).

2.7. Egzacerbacije KOPB-a

Egzacerbacije se definiraju kao akutno pogoršanje respiracijskih simptoma koje dovode do promjene terapije (3). Najčešći uzročnici egzacerbacija su bakterije, no ipak u njihovom nastanku vrijedi pravilo trećine, što znači da su za trećinu uzročnici bakterije, trećinu virusi, a za trećinu nije poznat uzrok i smatra se da su neinfektivne (34). Među najčešće uzročnike spadaju *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* i *Haemophilus influenzae*, dok su *Pseudomonas aureginosa* i *Klebsiella pneumoniae* nađeni kao uzročnici kod težih oblika bolesti, a *Acinetobacter baumannii* samo kod pacijenata koji su često hospitalizirani (35).

Same egzacerbacije imaju negativnu ulogu u progresiji samog KOPB-a, negativni utjecaj na zdravstveno stanje pacijenta te na duljinu hospitalizacije (3). Pojačana upala dišnih puteva te pojačan volumen i purulentnost sputuma uzrok su izraženijoj zaduhi koja je ključni simptom egzacerbacija (36). Klinička slika može biti vrlo raznolika, a s obzirom na težinu egzacerbacije se dijele na lake, umjereno teške i teške. Lakši oblik karakteriziran je frekvencijom disanja od 20-30 udisaja u minuti, dok je za umjereni oblik karakteristična frekvencija od preko 30 udisaja u minuti uz korištenje pomoćne dišne muskulature te pojava hiperkapnije. Teži oblik akutnih egzacerbacija karakterizira životno ugrožavajuća respiratorna insuficijencija s promjenama mentalnog stanja, hipoksemijom te uz prisutnost respiracijske acidoze ($\text{pH} < 7.25$) (37).

Cilj liječenja je ublažiti utjecaj bolesti i spriječiti razvoj komplikacija (38). U liječenju se koriste bronhodilatatori, antibiotici te kortikosteroidi. SABA, sami ili u kombinaciji sa SAMA imaju prednost te se preporučuju kao početna terapija, dok se u terapiji održavanja kasnije uvode dugodjelujući bronhodilatatori, preferiraju se LAMA. U terapiji egzacerbacija se također koriste sistemski kortikosteroidi s ciljem poboljšanja plućne funkcije i arterijske oksigenacije (PaO₂) te ubrzavanja vremena oporavka, uz preporuku korištenja od 5 do 7 dana (1). Antibiotici se preporučuju za bolesnike kod kojih se smatra da je do pogoršanja respiratornih simptoma došlo uslijed respiratornog infekta uzrokovanog bakterijama. Njihova primjena smanjuje rizik od ponovnog relapsa bolesti i skraćuje duljinu hospitalizacije, a najčešće se koriste β-laktami, makrolidi ili respiratorni fluorokinoloni (1). Primjena metilksantina se ne preporučuje zbog mogućih nuspojava (1). Terapija kisikom je ključna u bolničkom liječenju kod bolesnika sa značajnom respiratornom insuficijencijom te je cilj postići saturaciju 88-92% u pravilu primjenom kisika putem nosne kanile. Studije su pokazale da terapija kanilom smanjuje potrebu za intubacijom i mortalitet pacijenata (39). U slučaju teške respiratorne insuficijencije kod koje se ne može postići adekvatna oksigenacija primjenom kisika, indicirana je neinvazivna mehanička ventilacija ili pak mehanička ventilacija.

Indikacije za hospitalizaciju su: pogoršanje zaduhe, ubrzano disanje, smanjena oksigenacija, pogoršanje mentalnog stanja, akutna respiratorna insuficijencija, neodgovarajući odgovor na započetu ciljanu terapiju te prisutnost komorbiditeta kao što su srčano zatajenje, poremećaji ritma i pneumonije (40). Pneumonija je česta pridružena bolest KOPB-u koja vodi težem kliničkom tijeku, produžuje hospitalizaciju te utječe na smrtnost, no ipak uzroci koji dovode do povećane učestalosti pneumonije u bolesnika s KOPB-om nisu do danas potpuno objašnjeni i poznati (41).

3. PNEUMONIJA

Pneumonija je akutno upalno stanje plućnog parenhima čiji uzročnici mogu biti bakterije, virusi ili gljivice (4). U SAD-u zauzima 6. mjesto među glavnim uzročnicima smrti, dok po smrtnosti među infektivnim bolestima zauzima 1. mjesto. U Hrvatskoj obolijeva 50-60 000 ljudi godišnje (42).

3.1. Etiologija i epidemiologija

Prema etiologiji pneumonije se mogu podijeliti na tipične (bakterije - *S.pneumoniae* kao najčešći uzročnik) i na atipične (virusi, bakterije, gljivice), dok se po mjestu nastanka dijele na bolničke (nozokomijalne) i izvanbolničke. Po trajanju se dijele na akutne, kronične i recidivirajuće, a prema zahvaćanju plućnog parenhima se dijele na lobarne, segmentalne, lobularne, multilobularne. Najvažnijim bakterijskim uzročnikom se smatra *S.pneumoniae*, koji uzrokuje 80-95% svih pneumonija. Ostali bakterijski uzročnici su *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *S.Aureus*, *Klebsiella pneumoniae*. Hospitalne infekcije uzrokuju MRSA, *L.pneumophila*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*. *Mycoplasma pneumoniae* je najčešći uzročnik atipičnih pneumonija. Kod djece su češći uzročnici respiratorni virusi – RSV, adenovirusi, v.influenzae tip A (42).

3.2. Klinička slika

Tipičnu pneumoniju karakterizira nagli početak s izraženim simptomima kao što su slabost, malaksalost, gubitak apetita, povišena temperatura, uz tresavicu, produktivan kašalj s gnojnim iskašljavanjem, probadanje u prsima te kataralni simptomi. Bolesnik može biti anksiozan, zbunjen i nemiran. Prilikom kliničkog pregleda može se naći tahipneja, tahikardija, auskultacijski se otkriva bronhalno disanje uz prisutne krepitacije.

Atipična pneumonija ima postupan početak, uz povišenu temperaturu i uz prisutnost suhog kašlja bez iskašljaja. Za razliku od tipične nema kataralnih simptoma ni osjećaja probadanja u prsima. Izraženi su ekstraplućni simptomi: glavobolja, mialgija, umor, mučnina, povraćanje, proljev te za razliku od tipične pneumonije auskultacijski nalaz može biti uredan (42).

3.3. Dijagnostika i liječenje

Uz anamnezu i klinički pregled važna je radiološka snimka pluća kao i laboratorijska te mikrobiološka dijagnostika. Radiološki nalaz tipične pneumonije pokazuje lobarnu ili segmentalnu, homogenu i oštro ograničenu sjenu, često praćenu pleuralnim izljevom, dok na intersticijsku pneumoniju upućuje mrežoliki ili mrljasti, neoštro ograničeni infiltrat segmentalnog ili lobarnog opsega. Što se tiče laboratorijskih pretraga nalaz leukocitoze sa skretanjem ulijevo uz ubrzanu sedimentaciju upućuje na tipičnu pneumoniju, dok kod atipične pneumonije broj leukocita te sedimentacija mogu biti u razinama normale, ali može biti prisutna i neutropenija sa limfocitozom (42).

Za mikrobiološke pretrage pretražuju se iskašljaj i drugi sekreti pribavljeni aspiracijom bronha, bronhoskopijom, ili pleuralnom punkcijom u slučaju pleuropneumonije. U kliničkoj praksi, u većini slučajeva uzročnik pneumonije se ne uspije dokazati a hemokultura predstavlja najtočniji postupak za dokazivanje uzročnika (42).

Za procjenu težine bolesti koristi se sustav CURB-65 (tablica 4).

Tablica 4. Sustav CURB-65

| | |
|---|--|
| C | Konfuzija |
| U | Ureja > 11 |
| R | Respiracije > 30/min |
| B | Sistolički tlak < 90 mmHg Dijastolički tlak < 60 mmHg |
| | >65 godina |

0-1 bod – ambulantno liječenje

2 boda – razmotriti mogućnost bolničkog liječenja

3-5 bodova – liječenje u bolnici

Kada govorimo o liječenju pneumonija uz antimikrobno liječenje nužno je i simptomatsko liječenje – higijena usne šupljine, aspiracija sekreta, hidracija, antitusici, mukolitici, bronhodilatatori, analgetici i kisik (42). Antimikrobno liječenje razlikuje se ovisno o tome radi li se o bolničkoj ili vanbolničkoj pneumoniji odnosno o bolesniku sa komorbiditetima. Antibiotici se najčešće daju empirijski slijedeći etiološko načelo, tako su u ambulantnom liječenju za prethodno zdrave pacijente i kod kojih nije poznata moguća rezistencija na *S.pneumoniae* u upotrebi makrolidi (azitromicin, klaritromicin ili eritromicin) te doksiciklin, dok u slučaju poznatih komorbiditeta (bubrežna bolest, šećerna bolest, alkoholizam, maligne bolesti, imunosupresivna stanja) koriste se β -laktami u kombinaciji s makrolidima ili amoksicilin u kombinaciji s klavulanskom kiselinom, respiratorni flurokinoloni, a u slučaju infekcije rezistentnim *S.pneumoniae* ceftriakson, cefuroksim ili doksiciklin (43).

U bolničkom liječenju koriste se respiratorni fluorokinoloni i β -laktami u kombinaciji s makrolidima, u slučaju infekcije s *P.aureginosa* koriste se pseudomonasni β -laktami (piperacilin-tazobaktam, imipenem, meropenem) a u slučaju infekcije uzrokovane MRSA vankomicin ili linezolid (43).

4. OSOBITOSTI PNEUMONIJA U BOLESNIKA S KRONIČNOM OPSTRUKTIVNOM BOLESTI PLUĆA

Pneumonije kod bolesnika s KOPB-om kaakteriziraju određene sličnosti i razlike u usporedbi s pneumonijama u općoj populaciji. Za početak, važno je naglasiti da je najveća učestalost pneumonija utvrđena upravo kod pacijenata s KOPB-om te da je KOPB ujedno i značajan prognostički faktor kod tih pacijenata (41, 44). Naime, neka istraživanja potvrđuju da je KOPB povezan s težim kliničkim tijekom pneumonije, većim rizikom od hospitalizacija te s većim mortalitetom (45, 46, 47), mada postoje i studije koje to nisu pokazale (44, 48).

4.1. Epidemiologija i etiologija

Najviša incidencija pneumonija opisana je upravo u pacijenata s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća (41, 44). Istraživanja upućuju na to da čak 19% bolesnika koji se liječe zbog izvanbolničkih pneumonija ima KOPB (41), a za bolesnike koji se liječe u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL) zbog teškog oblika pneumonije KOPB je najčešće komorbidno stanje (44). Rizik od razvoja pneumonije u bolesnika s KOPB-om je čak 10 puta veći nego u općoj populaciji te tako incidencija pneumonija kod pacijenata s KOPB-om iznosi 22,4 na 1000 pacijenata (49).

Incidencija se povećava s dobi i s težinom bolesti, tako se veći rizik od obolijevanja veže uz muški spol (50), stariju životnu dob (65 godina i više) (46, 51) i teži stadij KOPB-a (49, 51). Pojava češćih egzacerbacija (više od 2 godišnje) (49), prisutnost malignih bolesti (46) i nizak indeks tjelesne mase (ITM) su također neki od bitnih rizičnih čimbenika (45). Povećan je rizik kod pacijenata i s određenim komorbiditetima kao što su karcinom pluća, kardiovaskularne bolesti, demencija, periferna vaskularna bolest, šećerna bolest, želučani ulkus (49). Također, neka istraživanja su primijetila povezanost između terapije inhibitorima protonske pumpe (IPP) i porasta infekcija što znači da bi sama terapija ulkusne bolesti mogla imati veći utjecaj na razvoj pneumonija nego sam želučani ulkus (49). Ipak, druga istraživanja nisu potvrdila tu povezanost (52). Povećana incidencija pneumonija očekivano je nađena kod pacijenata koji nisu cijepljeni protiv gripe i pneumokoka (49). Pacijenti na terapiji inhalacijskim kortikosteroidima također imaju povećani rizik od pneumonije o čemu ćemo reći nešto više u

sljedećem poglavlju. Primijećena je različita incidencija pneumonije u različitim godišnjim dobima te je tako veća učestalost pneumonije zimi u odnosu na druga godišnja doba (51).

Što se tiče uzročnika pneumonija, *Streptococcus pneumoniae* je najčešći uzročnik kod bolesnika s KOPB-om te se procjenjuje da je odgovoran za čak 85-90% infekcija (45, 52, 53), uz daleko rjeđu pojavnost bakterijemije, što se objašnjava boljom procijepljenošću bolesnika s KOPB-om (53). Ostali bakterijski uzročnici su *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* te anaerobne bakterije (45, 53). *Legionella pneumophila* i atipični uzročnici (npr *Mycoplasma pneumoniae*) su kao uzročnici daleko rjeđe prisutni (47, 53). Kod bolesnika s KOPB-om daleko je veća učestalost pneumonija uzrokovanih gram-negativnim uzročnicima u odnosu na opću populaciju, a najčešći uzročnik iz te skupine je *Pseudomonas aeruginosa*. Njegova učestalost u pacijenata koji su liječeni u JIL-u iznosi 7,1% u odnosu prema 0,6% u općoj populaciji (45, 53). Smatra se da je imunosupresija, kao posljedica dugotrajne terapije kortikosteroidima, ključni čimbenik za obolijevanje od pneumonija uzrokovanih *P.aeruginosa* (38). *P.aeruginosa* je kao uzročnik češće nađen kod bolesnika s KOPB-om koji imaju i kroničnu bubrežnu bolest, teži stupanj KOPB-a i koji su nedavno primali antibiotsku terapiju (54).

4.2. Patogeneza i patofiziologija

Pluća zdravog čovjeka su razvila obrambene mehanizme protiv mikroorganizama tako da se respiratorne infekcije donjih dišnih putova rjeđe javljaju, međutim kod pacijenata s KOPB-om javljaju se daleko češće (55) zbog određenih anatomskih i patohistoloških promjena bronhalne sluznice koje stvaraju preduvjete za kolonizaciju pluća potencijalno patološkim mikroorganizmima (56). Kod tih pacijenata je smanjen imunološki odgovor makrofaga i monocita protiv uobičajenih patogena dišnih putova, osobito protiv bakterija (57). Već u ranim stadijima KOPB-a dišni sustav je koloniziran infektivnim čimbenicima čime se povećava rizik od respiratornih infekcija, a svaka nova infekcija vodi slabljenju plućne funkcije (58). Prisutnost bakterija u dišnim putovima kod bolesnika s KOPB-om kao i njihov povećani broj tijekom egzacerbacija su povezani s povećanom upalnim i imunološkim odgovorom domaćina (55, 57).

Shukla i suradnici su pronašli povećanu ekspresiju bakterijskog adhezijskog faktora u KOPB-u, riječ je o receptoru za faktor aktivacije trombocita (PAFr) koji je glavna adhezijska molekula pneumokoka i *Haemophilus influenzae*. Autori su sugerirali da bi to mogao biti važan mehanizam koji bi mogao značajno utjecati na porast rizika od pneumokokne infekcije donjeg dišnog sustava kod KOPB-a. Godine pušenja su izravno povezane s razinama PAFr proteina u bolesnika s KOPB-om. Autori su također otkrili da *S. pneumoniae* eksprimira fosforilkolin u svojoj staničnoj stijenci koja se specifično veže za PAFr što dovodi do početnog vezivanja i naknadne translokacije bakterija u dublje tkivo (59).

Istraživanja su pokazala da postoji razlika u ranom upalnom odgovoru između bolesnika s pneumonijom koji ujedno boluju od KOPB-a i onih koji ne boluju od njega. U ranoj fazi bolesti sistemski odgovor na bakterijsku infekciju u bolesnika s KOPB-om je slabiji, s nižim vrijednostima TNF-a i IL-1 što se djelomično može objasniti primjenom inhalacijskih kortikosteroida, dok su niske razine IL-6 nađene samo kod pacijenata s KOPB-om na terapiji inhalacijskim kortikosteroidima (57).

4.3. Klinička slika

Klinička slika pneumonija u bolesnika s KOPB-om se razlikuje od pacijenata koji ne boluju od njega. Naime, kod pacijenata s KOPB-om je obično prisutna niža vrijednost sistoličkog i dijastoličkog tlaka, prezentiraju se težom kliničkom slikom uz češće prisutnu respiratornu insuficijenciju (41, 57). Kod bolesnika s KOPB-om je češće prisutan kašalj i iskašljaj koji se javlja kao posljedica kroničnog upalnog procesa u KOPB-u koji nastaje zbog česte kolonizacije pluća potencijalno patogenim mikroorganizmima te zbog hipertrofije mukoznih žlijezda bronhalnog epitela (41). Također, kod bolesnika s KOPB-om češće dolazi do izostanka febriliteta što se djelomično može objasniti činjenicom da su u starijoj životnoj dobi klinički simptomi manje izraženi (60) te time da je u toj dobi češće prisutna apireksija. Apireksiji može pridonijeti i primjena kortikosteroida kojima se liječe pacijenti s težim oblicima KOPB-a kao i oni tijekom akutnih egzacerbacija (41). Također, neka istraživanja su pokazala da je kod pacijenata s KOPB-om rjeđe prisutan proljev, glavobolja te bol u zglobovima (50).

Sistemske komplikacije podjednako se javljaju kao i u općoj populaciji, uz nešto češću pojavnost kod bolesnika sa KOPB-om koji se zbog pneumonije liječe u JIL-u odnosno kod onih kojima je potrebna mehanička ventilacija (61).

Istraživanja upućuju da je kronična opstruktivna plućna bolest povezana s težom kliničkom slikom pneumonije, produženim bolničkim liječenjem te s većom smrtnosti, koja se uglavnom veže uz stariju životnu dob, hipoksemiju i kardijalnu insuficijenciju (41). Neka istraživanja su potvrdila da su potreba za neinvazivnom mehaničkom ventilacijom, sistemska kortikosteroidna terapija i kraće bolničko liječenje povezani sa manjim mortalitetom (62), kao i da upotreba nekih lijekova (ACE inhibitora) utječe na smanjenje mortaliteta od pneumonija (63).

4.4. Dijagnostika

U dijagnostici pneumonije u bolesnika s KOPB-om u koriste se svi dijagnostički testovi koji se i inače koriste u dijagnostici pneumonija, odnosno respiratornih infekcija (fizikalni pregled, laboratorijski nalazi, mikrobiološka obrada, radiološki nalazi te nalazi hemokulture i iskašljaja) (42).

U kliničkoj slici bolesnika s KOPB-om i pneumonijom najčešće je prisutna tahipneja uz izostanak febriliteta, a auskultacijski su na plućima prisutne kreptacije (41, 46, 57).

Istraživanja upućuju i na određene razlike u laboratorijskim nalazima između pneumonija u pacijenata s KOPB-om i pneumonija u općoj populaciji. Kod bolesnika s KOPB-om češće je nađena prisutnost acidoze, hipoksemije, hipoproteinemije, hipoalbuminemije, kao i znatno više vrijednosti upalnih parametara (C-reaktivnog proteina i prokalcitonina), uz niže vrijednosti leukocita i neutrofila i rjeđi nalaz hiperglikemije (46, 57). Isto tako, kod pacijenata s KOPB-om, elektroforeza proteina pokazuje povišene vrijednosti α 1-globulina i serumskih proteina koje su prisutne zbog jačeg upalnog odgovora pacijenta (64). Prvi dan prijema u bolnicu kod pacijenata s KOPB-om prisutne su niže vrijednosti TNF α i IL-6, dok su vrijednosti CRP-a, IL-8 i IL-10 prvi i treći dan prijema slične pneumonijama u općoj populaciji (57).

Također, kod pacijenata s KOPB-om na radiološkim snimkama pluća se rjeđe može vidjeti multilobarna pneumonija, pleuralni izljev te empijem što se može objasniti češćom primjenom antibiotika i steroida u bolesnika s KOPB-om kao i činjenicom da će oni ranije potražiti liječničku pomoć (61).

4.5. Liječenje

Liječenje pneumonija u KOPB-u zasniva se na empirijskom izboru antibiotika te ovisi o dobi pacijenta, težini kliničke slike i epidemiološkim osobitostima, a provodi se u skladu s postojećim svjetskim smjernicama (53, 65).

U inicijalnom empirijskom liječenju treba primijeniti antibiotik koji djeluje na *S.pneumoniae* i na atipične uzročnike. Za ambulantno liječenje se preporučuje primjena kombinacije β -laktama i makrolida ili monoterapija respiratornim flurokinolonom, a za bolničko liječenje njihova parenteralna primjena. Pacijenti u JIL-u se liječe β -laktamskim antibioticima ili β -laktamskim antibioticima s inhibitorom β -laktamaza u kombinaciji s makrolidima ili kinolonima. Treba voditi računa o *P.aeruginosa* kao mogućem uzročniku te u tom slučaju prvi lijek izbora treba biti antipseudomonasni β -laktam u kombinaciji s kinolonom ili β -laktam u kombinaciji s aminoglikozidom i makrolidom ili β -laktam u kombinaciji s aminoglikozidom i flurokinolonom (tablica 5) (53, 65).

Tablica 5. Antibiotško liječenje pneumonija u pacijenata s KOPB-om; tablica napravljena prema: Vukić-Dugac A, Barišić B. Osobitosti pneumonije u bolesnika s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća. Medicus 2016;25(1):73-79.

| | |
|-------------------------------|---|
| Ambulantno | kombinacija β -laktama i makrolida ili monoterapija respiratornim fluorokinolonom |
| JIL | β -laktamski antibiotik (cefalosporini 3.generacije) |
| | β -laktamski antibiotik s inhibitorom β -laktamaza + makrolidi ili kinoloni |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | piperacilin + tazobaktam, cefepim, imipenem, meropenem + ciprofloksacin ili levofloksacin |
| | β -laktam + aminoglikozid + azitromicin |
| | β -laktam + aminoglikozid + flurokinolon |

4.6. Prognoza

Prema rezultatima većine postojećih studija, pneumonija kod pacijenata s KOPB-om često je praćena lošijim ishodom pri čemu su starija životna dob, demencija, kronična renalna insuficijencija, bakterijemija i septički šok najvažniji čimbenici rizika (45, 50). Ovi pacijenti češće trebaju hospitalizaciju kao i dulje bolničko liječenje te ih prati veći mortalitet (44, 45, 50). Ipak, neka istraživanja nisu potvrdila da je KOPB uzrok težoj kliničkoj slici pneumonije kao i većoj smrtnosti (61). Razlike u rezultatima ovih istraživanja mogu se objasniti varijacijama u dizajnu pojedinih studija i ciljanih populacija, razlikama u primjeni inhalacijskih kortikosteroida, različitim komorbiditetima te razlici u broju pacijenata koji traže medicinsku procjenu i liječenje. Stoga su potrebna buduća istraživanja kako bi se dodatno istražio učinak KOPB-a na prognozu bolesnika s pneumonijama (66).

4.7. Inhalacijski kortikosteroidi i njihov utjecaj na razvoj pneumonija

Inhalacijski kortikosteroidi u kombinaciji sa dugodjelujućim bronhodilatatorima (kombinirana ICS+LABA terapija ili trojna ICS+LABA+LAMA terapija) koriste se u liječenju bolesnika sa teškim KOPB-om a primjena oralnih kortikosteroida rezervirana je isključivo za liječenje akutnih egzacerbacija (1). Primjena inhalacijskih kortikosteroida kod ovih bolesnika koristi se s ciljem smanjenja učestalosti i težine egzacerbacija te s ciljem poboljšanja plućne funkcije i kvalitete života (1). Na Hrvatskom tržištu postoji zaista velik broj kombinacija, bilo da se radi o kombiniranoj (flutikazon i salmeterol, budenozid i formoterol, flutikazon i vilanterol) ili trojnoj terapiji (beklometazon, formoterol i glikopironij te flutikazon, umeklidinij i vilanterol) (67).

Međutim, inhalacijski kortikosteroidi u kombinaciji s LABA često se neprimjereno koriste i u ranim stadijima bolesti, gdje njihova primjena nije indicirana na temelju postojećih smjernica za liječenje KOPB-a. Sama efikasnost kortikosteroida, pogotovo u ranijim stadijima bolesti, ostaje još uvijek upitna, dok njihova upotreba, pogotovo u visokim dozama znatno povećava rizik od pneumonija i učestalost hospitalizacija zbog pneumonija u bolesnika s KOPB-om za 34-60% (68).

Većem riziku su izloženi pacijenti životne dobi od 55 godina i iznad, pušači, s postojećom anamnezom egzacerbacija ili pneumonija, kojima je ITM niži od 25 kg/m², i koji imaju mali broj bodova mMRC upitnika (1).

Sam mehanizam koji povezuje inhalacijske kortikosteroide s pojavom pneumonija nije do kraja objašnjen, no smatra se da je ključan lokalni imunosupresivni i protuupalni učinak inhalacijskih kortikosteroida u dišnim putevima (69). IKS djeluju inhibitorno na makrofage dovodeći do smanjene proizvodnje citokina i ekspresije dušikovog oksida što pak može dovesti do nemogućnosti kontrole infekcije (70).

IKS odlikuju se različitim farmakokinetским i farmakodinamskim svojstvima tako da postoji i razlika među inhalacijskim kortikosteroidima i u riziku od razvoja pneumonija, koja je osobito izražena između flutikazona i budenozida. Naime, flutikazon se razlikuje od drugih inhalacijskih kortikosteroida u prisutnosti fluorinske skupine koja privlači elektrone mijenjajući ne samo njegovu potenciju nego i topljivost u lipidima (70). Dok visoka potentnost i lipofilnost mogu biti pozitivne osobine koje omogućuju da se željeni učinak može postići i nižom dozom, nažalost te iste karakteristike mogu negativno utjecati na sigurnost lijeka. Dolazi do promjena volumena distribucije što dovodi do njegovog dužeg zadržavanja u lipidnim membranama te kao posljedica toga dolazi do sporijeg klirensa iz pluća i drugih tkiva te u konačnici dovodi do prigušenja upalnog odgovora (71). Ovim mehanizmima objašnjava se upravo razlika u učestalosti pneumonija kod bolesnika s KOPB-om ovisno o inhalacijskom kortikosteroidu koji je korišten, kao i činjenica da je rizik od obolijevanja veći što je doza IKS veća (71, 72).

Kao što je već spomenuto u prethodnom tekstu (unutar odjeljka 3.1.) postoji povećana incidencija pneumonija uzrokovanih *P.aeruginosa* u pacijenata s dijagnozom KOPB-a u odnosu na pneumonije u općoj populaciji, no neka istraživanja su pokazala da je incidencija pneumonija uzrokovanih navedenim uzročnikom u pacijenata koji nisu na navedenoj terapiji slična u odnosu na opću populaciju, čime je otvorena mogućnost da su upravo inhalacijski kortikosteroidi ključni rizični čimbenik za obolijevanje od pneumonija uzrokovanih *P.aeruginosa* (57). S druge strane, kao i u ostalim pneumonijama koji se javljaju kod bolesnika s KOPB-om, tako je i kod onih pacijenata koji se liječe inhalacijskim kortikosteroidima *L.pneumophila* rjeđi uzročnik (61).

Neka istraživanja su ustanovila da je upotreba inhalacijskih kortikosteroida utjecala na smanjenje mortaliteta kod pacijenata s KOPB-om nakon razvoja pneumonija, dok druga istraživanja nisu pronašla takvu povezanost. Tako da mehanizam učinka promjene upalnog

odgovora uzrokovanog navedenom terapijom na prognozu pacijenata ostaje još uvijek nepoznat i zahtijeva daljnja istraživanja (66).

Osim pojave pneumonija, upotreba inhalacijskih kortikosteroida se dovodi u vezu s povećanjem učestalosti i nekih drugih neželjenih nuspojava kao što su katarakta, glaukom i adrenalna supresija (73).

Dokle god istraživanja sa sigurnošću ne potvrde korist terapije inhalacijskim kortikosteroidima pacijentima s KOPB-om bi se trebala prepisivati najniža učinkovita doza kako bi se smanjile potencijalne nuspojave i isključivo u skladu sa postojećim smjernicama za liječenje (74).

4.8. Sličnosti i razlike s akutnim egzacerbacijama KOPB-a

Akutne egzacerbacije KOPB-a definirane su kao akutno pogoršanje respiracijskih simptoma koje dovodi do promjene terapije, prezentiraju se pogoršanjem zaduhe, pojačanim kašljanjem, pojačanom produkcijom sputuma, tahipnejom i smanjenjem plućne funkcije dok radiološki nalaz ostaje nepromijenjen. Egzacerbacije su jedan od vodećih uzroka hospitalizacija u bolesnika s KOPB-om te su povezani s visokim mortalitetom (1, 45).

S druge strane, pneumonije u KOPB-u su infektivna bolest s visokom prevalencijom te se klinički ne smatraju egzacerbacijom KOPB-a te ih je važno razlikovati od egzacerbacija zbog ozbiljnije kliničke slike kojom se prezentiraju te zbog odabira načina liječenja, što ponekad nije jednostavno s obzirom na brojne sličnosti u kliničkim prezentacijama (64). Ipak istraživanja upućuju na to da postoje određene razlike u etiologiji, upalnom odgovoru, kliničkoj slici i načinu liječenja (34, 75).

Broj pozitivnih kultura iskašljaja je značajno manji kod pacijenata s egzacerbacijama u odnosu na pacijente s pneumonijom što se može objasniti time da su virusi i atipični patogeni relativno česti uzroci akutnih egzacerbacija, ali i time da je veći broj pacijenta već prethodno liječen antibioticima (35).

Postoje određene razlike i s obzirom na bakterijske uzročnike. Najčešći uzročnici akutnih egzacerbacija su *P.aeruginosa* i *H.influenzae*, a među ostale uzročnike spadaju još i *Klebsiella pneumoniae*, *S.pneumoniae*, *M.catarrhalis*, dok su najčešći uzročnici pneumonija *S.pneumoniae* i *P.aureginosa*, a među ostale spadaju *K.pneumoniae*, *H.influenzae* i *Staphylococcus aureus* te o tome treba voditi računa prilikom odabira antibiotske terapije. Međutim, uzročnici u obje skupine se razlikuju ovisno o težini bolesti, tako su egzacerbacije u lakšem i srednjem obliku KOPB-a češće uzrokovane *S.pneumoniae*, dok je *P.aeruginosa* nađen kao uzročnik u težem stadiju, a *Acinetobacter baumannii* samo u izrazito teškom obliku KOPB-a (35). S druge strane, iako se *S.pneumoniae* ističe kao najčešći uzročnik pneumonija, kad je riječ o ozbiljnoj pneumoniji *S.aureus* preuzima tu ulogu (35).

Što se kliničke slike tiče, istraživanja su pokazala da se pacijenti s pneumonijom češće prezentiraju s nižim vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog tlaka, groznicom, zimicom, češće prisutnim purulentnim iskašljajem, pleuritičnom boli te uz češći auskultatorni nalaz krepitacija, dok su kod akutnih egzacerbacija češće prisutni suhi hropci (75).

Također, istraživanja su pokazala da postoje razlike u laboratorijskim nalazima između bolesnika s KOPB-om i pneumonijom i bolesnika s egzacerbacijama, te su tako u pneumonijama pronađene više vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP), prokalcitonina (PCT), TNF- α i interleukina (IL) -6, IL-1 i IL-8 te niže vrijednosti parcijalnog tlaka kisika (PaO₂), dok su kod pacijenata s egzacerbacijama nađene više vrijednosti parcijalnog tlaka ugljikovog dioksida (PaCO₂) (66, 76). Studija koju su proveli Pizzini i suradnici je ustanovila da unatoč tome što su razine CRP-a, prokalcitonina i neopterina (NPT) značajno povišene u bolesnika s pneumonijom u odnosu na pacijente s egzacerbacijama, omjer CRP / NPT je ipak niži (66).

Ukoliko govorimo o terapijskom pristupu, tu postoje određene razlike. Naime, dok pneumonije zahtijevaju prvenstveno ciljano antimikrobno liječenje, liječenje akutnih egzacerbacija se ne mora nužno temeljiti na antibiotskom liječenju jer nije svaka egzacerbacija infektivnog bakterijskog podrijetla (za samo trećinu egzacerbacija je ustanovljeno da je uzročnik bakterija), no ukoliko je ipak potrebno antibiotsko liječenje, tada su prvi izbor β -laktami ili makrolidi, odnosno respiratorni fluorokinoloni (moksifloksacin) kod pacijenata s čimbenicima rizika. (35, 75)

Unatoč navedenim razlikama, između ove dvije skupine ipak nema značajnih razlika u duljini hospitalizacije, broju prijema na odjel JIL-a te u mortalitetu (64).

5. ZAKLJUČAK

Pneumonije su jedna od najčešćih komplikacija koje se javljaju u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti, a KOPB je jedan od najčešćih komorbidnih stanja i jedan od ključnih čimbenika rizika za razvoj pneumonija, osobito kod bolesnika liječenih u JIL-u. Brojni rizični čimbenici kao što su muški spol, starija životna dob, veći stupanj KOPB-a, neki komorbiditeti, pozitivna anamneza češćih egzacerbacija, prisutnost malignih bolesti, nizak ITM pridonose povećanoj incidenciji pneumonija u bolesnika s KOPB-om.

Inhalacijski kortikosteroidi, osobito primjena visokih doza flutikazona, povezani su s povećanim rizikom za pojavnost pneumonija u bolesnika sa KOPB-om, stoga svakako treba voditi računa o racionalnoj i strogo indiciranoj primjeni inhalacijskih kortikosteroida u liječenju ove skupine bolesnika.

Kod bolesnika s KOPB-om izuzetno je važno razlikovati akutne egzacerbacije KOPB-a od razvoja pneumonije, što ponekad nije jednostavno. Postoje određene razlike u etiologiji, kliničkoj slici i laboratorijskim nalazima međutim bez značajnije razlike u duljini hospitalizacije, broju prijema u JIL-a te u mortalitetu.

Unatoč tome što je KOPB bitan rizični čimbenik za razvoj pneumonija, ne može se sa sigurnošću ustanoviti da je KOPB povezan s težim kliničkim tijekom pneumonija i da je odgovoran na veći mortalitet, stoga su potrebna daljnja istraživanja kako bi se utvrdio utjecaj KOPB-a na težinu kliničke slike pneumonija i na prognozu bolesnika.

6. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici dr.sc. Andrei Vukić-Dugac na iskazanom strpljenju, pomoći, uputama i savjetima prilikom izrade ovog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji, mami Slavenki, tati Paški i bratu Brunu na bezuvjetnoj i nesebičnoj podršci i ljubavi koju su mi pružili kroz čitav moj život i školovanje. Svojim roditeljima se zahvaljujem na tome što su mi omogućili da upišem ovaj fakultet, bili mi potpora tokom čitavog studiranja i bez kojih ovo ne bi bilo moguće.

Zahvaljujem svim svojim prijateljima na pruženoj podršci, ljubavi i potpori tijekom čitavog studiranja, dok posebno hvala ide Luci, Mirni, Tei i Nikoli za sva smijanja, potporu, ljubav i na tome što su mi uljepšali ove godine studiranja, također veliko hvala Marti koja je uvijek bila tu za mene kad mi je trebala neka pomoć, savjet ili ohrabrenje.

7. POPIS LITERATURE

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2019. Available from: www.goldcopd.org
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3(11): e442.
3. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; 370(9589): 786-96.
4. American Lung Association. Available from: <https://www.lung.org/lung-health-and-diseases/lung-disease-lookup/pneumonia/learn-about-pneumonia.html>
5. Vrhovac B i suradnici. *Interna medicina*. 4.izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
6. Lange P, Celli B, Agusti A, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2015; 373(2): 111-22.
7. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007; 370(9589): 758-64.
8. Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER, et al. The lung health study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. The Lung Health Study Research Group. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145(2 Pt 1): 301-10.
9. Katić M, Švab I, i sur. *Obiteljska medicina*. Zagreb: Alfa; 2013.
10. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(1): 3-10.
11. Ralston Stuart H, Penman Ian, Strachan Mark WJ, Hobson Richard P. *Davidson's Principles and Practice of Medicine*. 23th edition: ELSEVIER Ltd; 2018.
12. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370(9589): 741-50.
13. Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ* 2003; 327(7416): 653-4.
14. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; 34(3): 648-54.

15. Fletcher CM. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis(MRC breathlessness score). *BMJ* 1960; 2: 1662.
16. van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (8): CD010744.
17. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10(10): CD010177.
18. Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat(R) versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 697-714.
19. Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3): Cd006101.
20. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 7(7): CD009285.
21. Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3(1): 127-36.
22. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7(7): CD002991.
23. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23(4): 257-67.
24. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-grou study. *The Lancet Respiratory medicine* 2013; 1(3): 199-209.

25. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374(9691): 685-94.
26. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9(9): CD006829.
27. Halpin DM, Gray J, Edwards SJ, Morais J, Singh D. Budesonide/formoterol vs salmeterol/fluticasone in COPD: a systematic review and adjusted indirect comparison of pneumonia in randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* 2011;65:764-74.
28. Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* 2008; 63(7): 592-8.
29. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388(10048): 963-73.
30. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378(18): 1671-80
31. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10125): 1076-84.
32. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (11): CD009764.
33. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365(8): 689-98.
34. COPD exacerbation and community-acquired pneumonia. *Respir Care* 2011;56:1818-24.
35. Xue-Jun Li, Qi Li, Liang-Yi Si and Qiao-Ying Yuan. Bacteriological Differences Between COPD Exacerbation and Community-Acquired Pneumonia. *Respiratory Care* November 2011, 56 (11) 1818-1824.

36. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106(2): 196-204.
37. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 29(6): 1224-38.
38. Martinez FJ, Han MK, Flaherty K, Curtis J. Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; 4(1): 101-24.
39. Frat JP, Coudroy R, Marjanovic N, Thille AW. High-flow nasal oxygen therapy and noninvasive ventilation in the management of acute hypoxemic respiratory failure. *Annals of translational medicine* 2017; 5(14): 297.
40. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. 2010.
<https://www.nice.org.uk/guidance/CG101> (accessed 14 October 2018)
41. Piffare R, Falguera M, Vicente-de-Vera C, Nogues A. Characteristics of community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2007;101:2139-44.
42. Kuzman Ilija i sur. *Infektologija*. Zagreb; Medicinska naklada: 2012.
43. Mandell LA, Wunderink RG, Bartlett JG, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Diseases*, Volume 44, Issue Supplement_2, 1 March 2007, Pages S27-S72
44. Torres A, Serra-Batlles J, Ferrer A, et al. Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:312–8.
45. Lin SH, Ji BC, Shih YM, et al. Comorbid pulmonary disease and risk of community-acquired pneumonia in COPD patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:1638–44.
46. Restrepo MI, Mortensen EM, Pugh JA, Anzueto A. COPD is associated with increased mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2006;28:346–51.
47. Rellon J, Rodriguez A, Torres A, et al. Implications of COPD in patients admitted to the intensive care unit by community acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2006;27:1210–6.

48. Jiang HL, Chen HX, Liu W, et al. Is COPD associated with increased mortality and morbidity in hospitalized pneumonia? A systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2015;20:1046–54.
49. Müllerova H, Chigbo C, Hagan GW, et al. The natural history of community-acquired pneumonia in COPD patients: A population database analysis. *Respir Med* 2012;106:1124–33.
50. Gomez-Junyent J, Garcia-Vidal C, Viasus D, et al. Clinical Features, Etiology and Outcomes of Community-Acquired Pneumonia in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS One* 2014;9:e105854
51. Williams NP, Coombs NA, Johnson MJ, Josephs LK, Rigge LA, Staples KJ, et al. Seasonality, risk factors and burden of community-acquired pneumonia in COPD patients: a population database study using linked health care records. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017 Jan 17;12:313-322.
52. Lee SW, Lin CH, Lien HC, Lee TY, Yeh HZ, Chang CS. Proton Pump Inhibitors Did Not Increase Risk of Pneumonia in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Clin Med Res.* 2015 Nov; 7(11):880-3.
53. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A i sur. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44:Suppl 2:27–72.
54. Sibila O, Rodrigo-Troyano A, Shindo Y, Aliberti S, Restrepo MI. Multidrug-resistant pathogens in patients with pneumonia coming from the community. *Curr Opin Pulm Med.* 2016;22:219-226.
55. S. Sethi. Infection as a comorbidity of COPD. *Europ Respir Jour* 2010;35:1209-1215.
56. Monsó E, Ruiz J, Rosell A i sur. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1316–20.
57. Crisafulli E, Menendez R, Huerta A i sur. Systemic inflammatory pattern of patients with community-acquired pneumonia with and without COPD. *Chest* 2013;143:1009–17.
58. Vestbo J, Hogg JC. Convergence of the epidemiology and pathology of COPD. *Thorax* 2006;61:86–8.

59. Shukla SD, Muller HK, Latham R, Sohal SS, Walters EH. Platelet-activating factor receptor (PAFr) is upregulated in small airways and alveoli of smokers and COPD patients. *Respirology*. 2016;21:504-510.
60. Fernández-Sabe N, Carratalà J, Rosoń B, et al. Community-acquired pneumonia in very elderly patients: causative organisms, clinical characteristics, and outcomes. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:159–6.
61. Liapikou A, Polverino E, Ewig S i sur. Severity and outcomes of hospitalised community-acquired pneumonia in COPD patients. *Eur Respir J* 2012;39:855–61.
62. Cilli A, Erdem H, Karakurt Z, Turkan H, Yazicioglu-Mocin O, Adiguzel N, Gungor G, Bilge U, Tasci C, Yilmaz G, Oncul O, Dogan-Celik A, Erdemli O, Oztoprak N, Samur AA, Tomak Y, Inan A, Karaboga B, Tok D, Temur S, Oksuz H, Senturk O, Buyukkocak U, Yilmaz-Karadag F, Ozcengiz D, Karakas A, Savasci U, Ozgen-Alpaydın A, Kilic E, Elaldi N, Bilgic. Community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease requiring admission to the intensive care unit: risk factors for mortality. *HJ Crit Care*. 2013 Dec; 28(6):975-9.
63. Caldeira D, Alarcão J, Vaz-Carneiro A, Costa JBMJ. Risk of pneumonia associated with use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: systematic review and meta-analysis. 2012 Jul 11; 345():e4260.
64. Ramon Boixeda, Sandra Bacca, Lorena Elias, Josep Anton Capdevila, Xavier Vilà, Montserrat Mauri, Jordi Almirall. Pneumonia as Comorbidity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Differences Between Acute Exacerbation of COPD and Pneumonia in Patients With COPD. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(12):514–520.
65. Woodhead M, Blast F, Ewig S i sur. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections-full version. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(Suppl 6):E1-59
66. De-Shun Liu, Xiu-Di Han, Xue-Dong Liu. Current Status of Community-Acquired Pneumonia in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chin Med J (Engl)*. 2018 May 5;131(9):1086–1091.
67. Kayleigh M, KewAlieksei Seniukovich. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Systematic Review – Intervention*. Version published: 10 March 2014

68. Janson C, Larsson K, Lisspers KH i sur. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting β_2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS). *BMJ* 2013;346:f3306
69. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169:219–29.
70. Hubner M, Hochhaus G, Derendorf H (2005) Comparative pharmacology, bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of inhaled glucocorticosteroids. *Immunol Allergy Clin North Am* 25(3):469–488.
71. Patterson CM, Morrison RL, D’Souza A, Teng XS, Happel KI (2012) Inhaled fluticasone propionate impairs pulmonary clearance of *Klebsiella pneumoniae* in mice. *Respir Res* 13:40
72. Samy Suissa, Valérie Patenaude, Francesco Lapi, Pierre Ernst. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* 2013;68:1029-1036.
73. Babu KS, Kastelik JA, Morjaria JB (2014) Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a pro-con perspective. *Br J Clin Pharmacol* 78(2):282–300.
74. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2407–16.
75. Huerta A, Crisafulli E, Menéndez R i sur. Pneumonic and nonpneumonic exacerbations of COPD: inflammatory response and clinical characteristics. *Chest* 2013;144:1134–42
76. David Lieberman, Devora Lieberman, Yevgenia Gelfer, Raiesa Varshavsky, Bella Dvoskin, Maija Leinonen, Maureen G. Friedman. Pneumonic vs Nonpneumonic Acute Exacerbations of COPD. *Chest Journal* 2002; 122:1264-1270.

8. ŽIVOTOPIS

Zovem se Andrea Burić. Rođena sam 20.11.1993. u Šibeniku gdje sam pohađala Osnovnu školu Jurja Šižgorića i Opću gimnaziju Antuna Vrančića. 2012. godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Na drugoj godini fakulteta (2015.godine) položila sam BLS tečaj. Trenutačno sam član studentske sekcije Sekcije za dermatovenerologiju.

Aktivno se služim engleskim jezikom te pasivno talijanskim.