

Liječenje kronične opstruktivne plućne bolesti

Marta Koršić, Sonja Badovinac, Mihovil Roglić, Branka Čučević

Klinika za plućne bolesti Jordanovac, KBC Zagreb

SAŽETAK Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) je klinički entitet koji karakterizira djelomično reverzibilna opstrukcija dišnih puteva progresivnog tijeka koja, ako se adekvatno ne liječi, može dovesti do trajnog invaliditeta. Sva pozornost treba biti usmjerena na prevenciju bolesti, ali kad se jednom dijagnosticira nastojimo adekvatnom terapijom usporiti napredovanje bolesti. Tijek KOPB-a sastoji se od faza stabilne bolesti i faza akutnog pogoršanja – egzacerbacija (AE). Cilj liječenja stabilnoga KOPB-a jest spriječiti egzacerbacije bolesti i postići dugotrajno poboljšanje plućne funkcije i fizičke kondicije bolesnika. Prestanak pušenja je najučinkovitija mjera u svrhu smanjenja rizika za nastanak i za usporenje razvoja ove bolesti. Ostali terapijski postupci obuhvaćaju dijetalne mjere, farmakoterapiju, oksigenoterapiju i fizikalno liječenje. Farmakoterapija se razlikuje ovisno o tome radi li se o stabilnom KOPB-u ili akutnoj egzacerbaciji.

KLJUČNE RIJEČI bronhodilatatori; egzacerbacije; farmakoterapija; KOPB (kronična opstruktivna plućna bolest); smjernice

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) djelomično je reverzibilna opstrukcija dišnih puteva s visokom i kontinuirano povećanom smrtnošću. Muškarce i žene zahvaća podjednako, a procjena je da oko 7% cjelokupne populacije boluje od ove bolesti. Najčešće zahvaća populaciju stariju od 65 godina. Treći je vodeći uzrok smrtnosti u odraslih osoba u SAD-u, a očekuje se da će postati treći vodeći uzrok smrti u svijetu do 2020.¹ Diljem svijeta ulažu se golemi naponi da bi se bolest što bolje klasificirala u interesu postizanja ujednačenih kriterija za procjenu težine i, indirektno, prognoze bolesti, što ima implikacije na primjenu odgovarajuće terapije. Učinkovito liječenje KOPB-a, osim navedene farmakoterapije, uključuje i program rehabilitacije te liječenje komorbiditeta. Liječenje stabilnoga KOPB-a može poboljšati plućnu funkciju i kakvoću života ovih bolesnika, smanjuje hospitalizacije i povećava preživljenje bolesnika. Treba napomenuti da režim liječenja treba biti specifičan i prilagođen svakom pojedincu, ovisno o fenotipskim karakteristikama, obraćajući pozornost na komorbiditete koje ovi bolesnici često imaju.

OPĆI PRISTUP

U liječenju KOPB-a služimo se smjernicama Globalne inicijative za kroničnu opstruktivnu bolest pluća (GOLD – *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*), objavljene 2013. godine, a uključuju farmakološke i nefarmakološke mjere koje ovise o težini bolesti s ciljem kontrole simptoma, smanjenja egzacerbacija i poboljšanja kakvoće života.² Nefarmakološke mjere uključuju: 1. prestanak pušenja, 2. smanjenje ostalih čimbenika rizika, 3. cijepljenje (influenca, pneumokok), 4. terapi-

ja kisikom i 5. plućnu rehabilitaciju. Kirurško liječenje KOPB-a primjenjuje se u bolesnika s uznapredovalom bolešću, a podrazumijeva redukciju volumena pluća ili transplantaciju pluća.

FARMAKOTERAPIJA STABILNOGA KOPB-A

U stabilnom KOPB-u farmakoterapija se primjenjuje da bi se olakšali simptomi, smanjila učestalost i težina akutnih egzacerbacija, smanjila progresija bolesti i smrtnosti te poboljšala i povećala tolerancija fizičkih opterećenja. Farmakološko liječenje (tablica 1) uključuje bronhodilatatore – β_2 -agoniste: kratkodjelujući (SABA) – salbutamol, terbutalin, fenoterol i dugodjelujući (LABA) – salmeterol, formoterol i indakaterol te antikolinergike: kratkodjelujući (SAMA) – ipratropij, oksitropij i dugodjelujuće (LAMA) – tiotropij. Iako upala dišnih puteva u KOPB-u slabije reagira na steroide, inhalacijski kortikosteroidi (ICS) u kombinaciji s β_2 -agonistima dugog djelovanja primjenjuju se kod umjereno teškog i teškog oblika bolesti (flutikazon, budezonid, beklometazon). Ostali lijekovi uključuju teofilin (bronhodilatator i inhibitor fosfodiesteraze) i antagonist fosfodiesteraze-4, roflumilast.

Ne tako davno, terapijski se pristup bazirao na težini bronhopneumonije uz stupnjevito uvođenje terapije kako se bolest pogoršavala. Liječenje je započinjalo bronhodilatatorima kratkog djelovanja prema potrebi, a kako je bolest napredovala i plućna funkcija opadala (faza II – IV) uvodili su se dugodjelujući bronhodilatatori u kombinaciji s inhalacijskim kortikosteroidima (ICS) ili bez njih.

Novo spoznaje o KOPB-u rezultirale su novom klasifikacijom bolesti i strategijom liječenja.

Kako je istaknuto u najnovijoj verziji GOLD-a, ograničenje protoka zraka (FEV_1) samo je jedan pokazatelj težine bolesti pa se stupanj bronhoopstrukcije korigira prema simptomima i učestalosti egzacerbacija.² Prema najnovijoj klasifikaciji postoje četiri kategorije bolesti (A – D) s preporučenim protokolom liječenja za svaku kategoriju, dopuštajući individualizirani pristup svakom bolesniku ovisno o čimbenicima rizika za razvoj komplikacija (tablica 2). Skupina A ima malo simptoma i nizak rizik za egzacerbacije. Skupina B ima izraženije simptome i nizak rizik za egzacerbacije. Skupina C ima blage simptome i veliki rizik za egzacerbaciju. Skupina D ima izražene simptome i veliki rizik za egzacerbaciju.

Inhalatorna terapija najefikasniji je način isporuke lijeka za liječenje KOPB-a. Odabir lijeka prvi je korak u odabiru inhalatorne terapije na što se nadovezuje odabir tipa inhalera i edukacija bolesnika.

Pri inhalatornoj terapiji isporuka lijeka u pluća ovisi o uređaju i tehnici uzimanja. Inhaler suhoga praha (DPI) pokazao se praktičnijim i pogodnijim za odlaganje lijeka u pluća pri KOPB-u bolesnika, u usporedbi s inhalerom aerosola (MDI).³ Ipak, problem postoji u bolesnika s teškom opstrukcijom dišnih puteva zbog nemogućnosti postizanja inspiratorne brzine prilikom

inhalacije. Nebulizeri se preporučuju u bolesnika s hiperinflacijom plućnoga parenhima i slabijim inspiratornim protokom zraka.

Poznato je da velik broj bolesnika neispravno primjenjuje inhalere, unatoč detaljnim pismenim uputama; stoga je nužna edukacija bolesnika pri uvođenju ili mijenjanju inhalatornih lijekova te povremena kontrola inhalatorne tehnike.

Farmakoterapija se dodaje postupno. Međutim, u bolesnika s teškim oblikom bolesti, potrebno je primijeniti nekoliko lijekova istodobno kako bismo postigli kontrolu simptoma. Oralni i inhalatorni lijekovi primjenjuju se u bolesnika sa stabilnom bolešću da bi se smanjila dispneja i poboljšala fizička kondicija bolesnika. Većina lijekova koji se primjenjuju usmjereni su na potencijalno reverzibilne promjene koje u ovih bolesnika uzrokuju ograničenje protoka zraka i dovode do opstrukcije:

- kontrakcija glatkih mišića
- edem sluznice
- upala dišnih puteva
- pojačano stvaranje sluzi.

BRONHODILATATORI

Bronhodilatatorna terapija čini osnovu liječenja bolesnika s KOPB-om. Prema mehanizmu djelovanja dijeli se u tri skupine: β_2 -agonisti, antikolinergici i metilksantini. Oni se mogu primijeniti pojedinačno, u međusobnoj kombinaciji ili u kombinaciji s inhalacijskim kortikosteroidima, ovisno o težini bolesti, riziku za pogoršanje i odgovoru na terapiju. Za terapiju održavanja preporučuju se dugodjelujući lijekovi.

Nama dobro poznati oralni bronhodilatator teofilin sve se rjeđe primjenjuje zbog skromne učinkovitosti i više nuspojava u usporedbi s inhalacijskim bronhodilatatorima.

β_2 -agonisti. Povijesno gledano, β_2 -agonisti smatrani su prvom linijom liječenja u stabilnom KOPB-u.

Aktiviranjem β_2 -adrenergičnih receptora na površini stanica glatkih mišića povisuje se unutarstanični ciklički adenozin-monofosfat (cAMP) i dovodi do opuštanja glatkih mišića. Štetni učinci su predvidivi i najčešće uključuju tahikardiju i tremor, a mogu izazvati i srčanu aritmiju.

Studije su pokazale da kombinirana terapija rezultira boljom bronhodilatacijom kao i boljim uklanjanjem tegoba. Monoterapija jednim od ovih lijekova ili njihova kombinacija, također su prihvatljive mogućnosti. Nuspojave ovih lijekova najčešće su kriterij odabira. Dugodjelujući bronhodilatatori dokazali su se uspješnijima od onih kratkog djelovanja.^{4,5}

Indakaterol, novi agonist β_2 -adrenergičnih receptora, trenutačno je jedini dugodjelujući β -agonist koji se primjenjuje jednom na dan. Njegova primjena čini učinkovitu terapijsku opciju jer ublažuje simptome i poboljšava zdravstveni status bolesnika s umjerenim i teškim KOPB-om u usporedbi s primjenom LABA koji se primjenjuje dva puta na dan.⁶

TABLICA 1. Lijekovi u liječenju KOPB-a

- β_2 -agonisti
 - Kratkodjelujući β_2 -agonisti (salbutamol)
 - Dugodjelujući β_2 -agonisti (salmeterol, formoterol, indakaterol)
- Antikolinergici
 - Kratkodjelujući antikolinergici (ipratropij)
 - Dugodjelujući antikolinergici (tiotropij)
- Kombinacija kratkodjelujućeg β_2 -agonista + antikolinergik u jednom inhaleru
- Metilksantini (teofilin)
- Kombinacija dugodjelujućeg β_2 -agonista + kortikosteroid u jednom inhaleru
- Sistemske kortikosteroide
- Inhibitori fosfodiesteraze 4 (roflumilast)

TABLICA 2. Strategija uvođenja terapije u bolesnika sa stabilnim KOPB-om

| Bolesnik | Terapija izbora | Opcija 2 | Ostale opcije |
|----------|---------------------|---|---------------------------------------|
| A | SAMA pp ili SABA pp | LAMA ili LABA ili SABA i SAMA | teofilin |
| B | LAMA ili LABA | LAMA i LABA | SABA i/ili SAMA teofilin |
| C | ICS + LABA ili LAMA | LAMA i LABA ili LAMA i PDE4-inh. ili LABA i PDE4-inh. | SABA i/ili SAMA teofilin |
| D | ICS + LABA LAMA | ICS + LABA i LAMA ili ICS + LABA i PDE4-inh. ili LAMA i LABA ili LAMA i PDE4-inh. | karbocistein SABA i/ili SAMA teofilin |

Antikolinergici. Antikolinergični se lijekovi najčešće s acetilkolinom za muskarinske receptore čime inhibiraju kolinergični bronhomotorni tonus. Oni blokiraju vagalno posredovane refleksne puteve koji uzrokuju bronhokonstrikciju. Primjenjuju se inhalatorom. Sustavna apsorpcija im je slaba, stoga su relativno sigurni za primjenu. Prijavljeni neželjeni učinci uključuju suha usta, suhe oči, metalni okus, retenciju urina te povećan rizik za razvoj glaukoma.

Ipratropij je inhalacijski neselektivni antagonist muskarinskih receptora. Iako se može primjenjivati pri KOPB-u prema potrebi kao monoterapija ili u kombinaciji sa salbutamolom, u slučaju težeg oblika KOPB-a preporučuje se trajna terapija zbog čega se prednost daje dugodjelujućem lijeku.

Tiotropij je inhalacijski dugodjelujući specifični antagonist muskarinskih receptora koji kompetitivno i reverzibilno antagonizira M1 i M3-receptore. Objavljeni radovi potvrđuju njegovu učinkovitost i sigurnost u liječenju KOPB-a te smanjenje rizika za egzacerbacije.⁷

Rezultati SPARK-studije objavljeni 2013. godine pokazali su da u bolesnika s teškim KOPB-om, kombinacija fiksne doze indakaterola (LABA) i glikopironija (LAMA) dovode do poboljšanja plućne funkcije i manje egzacerbacija u odnosu na monoterapiju glikopironijem ili tiotropijem.⁸

KORTIKOSTEROIDI

Inhalacijski kortikosteroidi inhibiraju upalnu reakciju u dišnim putevima, obrću proces smanjivanja β -receptora te koče stvaranje leukotriena i citokina u bolesnika s KOPB-om. Iako je pokazano da u nekih bolesnika nakratko poboljšavaju plućnu funkciju i djelovanje bronhodilatatora te smanjuju učestalost egzacerbacija, njihova učinkovitost u bolesnika s KOPB-om još uvijek je dvojbeno te se ne primjenjuju kao monoterapija, već u kombinaciji s bronhodilatatorima produžena djelovanja. U kombinaciji s LABA-om inhalacijski su se kortikosteroidi pokazali učinkovitijima u redukciji broja egzacerbacija bolesti i očuvanju plućne funkcije.^{9,10} Dodavanje inhalacijskih kortikosteroida LABA preporučuje se bolesnicima s teškom i vrlo teškom bronhoopstrukcijom (stupnjevi III i IV) i učestalim egzacerbacijama.² Pri ova-kvoj kombiniranoj terapiji potreban je dodatan oprez zbog moguće veće učestalosti pneumonija.¹¹

Dodatna klinička dobrobit u bolesnika s teškim KOPB-om postiže se kombinacijom LABA-e, LAMA-e i ICS-a. Tiotropij u kombinaciji sa salmeterolom i flutikazonom učinkovitiji je u postizanju bronhodilatacije, smanjenju dispneje te potrebi za lijekom koji oslobađa od tegoba.¹² Slično tomu, dodatak budezonid-formoterola tiotropiju dovodi do poboljšanja plućne funkcije, smanjenja simptoma i broja egzacerbacija.¹³ Glavni učinak ICS-a jest smanjenje egzacerbacija, zbog toga se preporučuje ovu terapiju primjenjivati u čestih egzacerbatora.

Oralni kortikosteroidi mogu se primjenjivati u bolesnika sa stabilnim KOPB-om, no klinička učinkovitost

je zapažena u svega 10–20% bolesnika, zbog čega se preporučuje provesti kratkotrajnu terapiju kortikosteroidima kako bi se procijenila njihova učinkovitost.

SUSTAVNI LIJEKOVI

Teofilin. Teofilin je neselektivni inhibitor fosfodiesteraze sa slabim bronhodilatatornim i protuupalnim učinkom. Teofilin smanjuje spazam glatke muskulature i povećava mukocilijarno čišćenje. Uloga u poboljšanju funkcije ošita i dispneje u naporu je dvojbeno.¹⁴ Postoje dokazi da je teofilin pri niskim terapijskim koncentracijama aktivator histon-deacetilaze, čime se povećava protuupalno djelovanje kortikosteroida.¹⁵ Niske doze pokazale su se korisnima u prevenciji egzacerbacija, ali bez učinka na plućnu funkciju.¹⁶ Znatniji bronhodilatacijski učinak postiže se višim dozama teofilina, uza što su vezane i česte nuspojave (glavobolja, nesanic, mučnina, srčane aritmije) pa se primjenjuje samo u slučaju perzistirajućih simptoma, unatoč optimalnoj bronhodilatacijskoj terapiji. Koncentraciju lijeka u serumu ne treba pratiti, osim kad izostane terapijski odgovor, razviju se simptomi toksičnosti ili je suradljivost upitna.

Roflumilast. Roflumilast je inhibitor fosfodiesteraze 4 čime se povisuje razina staničnoga cAMP-a i zaustavlja oslobađanje medijatora upale. Dovodi do poboljšanja plućne funkcije i smanjuje učestalost egzacerbacija bolesti te poboljšava kakvoću života.^{17,18} GOLD-smjernice² preporučuju PDE 4 inhibitore u bolesnika skupine C kao alternativni izbor ako su prisutni simptomi kroničnoga bronhitisa. U skupini D moguće je dodavati PDE 4 inhibitore LAMA ili LABA plus IKS. Mučnina, proljev, gubitak tjelesne mase, česte su nuspojave PDE 4 inhibitora, koje se uglavnom očituju u prvim tjednima liječenja i poslije nestaju. Potrebno je obratiti pozornost na bolesnike s poznatim psihijatrijskim simptomima zbog veće učestalosti anksioznosti i depresije pri primjeni ovoga lijeka.

AKUTNE EGZACERBACIJE KOPB-A (AEKOPB)

Akutne egzacerbacije najčešći su razlog hospitalizacije ovih bolesnika. Definiiraju se kao prisutnost dvaju simptoma od navedena tri: pogoršanje kašlja i iskašljavanja, povećana produkcija i purulencija sputuma te pogoršanje zaduhe. Osnova liječenja je intenziviranje doze i učestalosti primjene bronhodilatatora, sustavna primjena kortikosteroida, oksigenoterapija te primjena potpore disanju ako je potrebno. Empirijska primjena antibiotika indicirana je u AEKOPB-u sa znakovima infektivnog zbivanja (povišena temperatura, leukocitoza ili novonastali infiltrat na rtg-prikazu pluća). Tablica 3 prikazuje preporučenu antibiotsku terapiju za blage i umjerene egzacerbacije, koja uzima u obzir najčešće uzročnike egzacerbacija kao i njihovu osjetljivost na pojedine antibiotike.¹⁹ Izabrani antibiotik trebao bi biti konačan i pokrivati sve vjerojatne uzročnike egzacerbacije imajući na umu lokalnu rezistenciju na antibiotike.²⁰ Najčešći uzročnici infektivne egzacerbacije u bolesnika s

TABLICA 3. Antibiotik u egzacerbaciji KOPB-a u ambulantnom liječenju

Odabir antibiotika za liječenje egzacerbacije KOPB-a u ambulantnom liječenju:

- doksiciklin 2 × 100 mg
- kotrimoksazol 2 × 480 mg
- azitromicin 500 mg 3 dana
- klaritromicin 2 × 500 mg
- amoksiklav 2 × 1000 mg*
- moksifloksacin 400 mg na dan*

* stariji od 65 godina i učestali egzacerbatori

blagim i umjerenim KOPB-om su *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, a kod teškoga KOPB-a uz njih se još izoliraju *Proteus* i enterobakterije. Blage egzacerbacije mogu se liječiti ambulantno. Indikacije za hospitalizaciju uključuju neuspješno ambulantno liječenje, znatno pogoršanje zaduhe, izmijenjeno mentalno stanje bolesnika, znatna hipoksija te nemogućnost uzimanja peroralne terapije. Egzacerbacije se najčešće pojavljuju vezano, tj. češće u određenoj skupini bolesnika. Hurst i suradnici pokazali su da se 80% egzacerbacija može liječiti ambulantno primjenom bronhodilatatora, kortikosteroida i antibiotika. Rizik za pojavu nove egzacerbacije u bolesnika koji je već liječen zbog nje veći je unutar sljedećih 8 tjedana.²¹ Pomno praćenje bolesnika u tom razdoblju važno je kako bi se nova AE na vrijeme prepoznala i liječila. U liječenju ovih bolesnika primjenjuje se stupnjeviti pristup uvođenja terapije imajući na umu uzrok AE, komplikacije, stupanj

reverzibilnosti bronhospazma, terapiju koju je bolesnik uzimao te kontraindikacije. Potpomognuta ventilacija (neinvazivna ventilacija – NIV, mehanička ventilacija) primjenjuje se kad bolesnik ulazi u progresivno pogoršanje i razvoj respiratorne acidoze i/ili progresivno urušavanje stanja svijesti te ako uz nadomjesnu primjenu kisika perzistira znatna hipoksija.

ZAKLJUČAK

Ciljevi liječenja KOPB-a jesu: kontrola simptoma, smanjenje egzacerbacija i poboljšanje kakvoće života bolesnika. Učestale egzacerbacije negativan su pretkazatelj napredovanja bolesti, zato je potrebno usmjeriti pozornost na prevenciju. Prevencija egzacerbacija postiže se prestankom pušenja, cijepljenjem protiv influence i pneumokoka, liječenjem dugodjelujućim bronhodilatatorima s inhalacijskim kortikosteroidima, ili bez njih, te PDE 4 inhibitorima. Liječenje KOPB-a ovisi o tome radi li se o stabilnoj bolesti ili akutnoj egzacerbaciji. Budući da protuupalni lijekovi nisu pokazali očekivanu učinkovitost, primijenjenom terapijom nastoji se postići što bolja bronhodilatacija. Sve je više dokaza da uvođenje dugodjelujućih bronhodilatatora u ranoj fazi bolesti može usporiti napredovanje bolesti i poboljšati kakvoću života bolesnika, a primjenom kombinacija različitih mehanizama bronhodilatacije može se dodatno povećati učinkovitost liječenja.

Egzacerbacije bolesti povezane su sa znatnim rizicima za bolesnika, a adekvatnim liječenjem može se usporiti propadanje plućne funkcije.

Therapy of chronic obstructive pulmonary disease

SUMMARY *Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a clinical entity characterized by partially reversible airway obstruction of progressive course. If not properly treated it can lead to permanent disability. All attention should be focused on disease prevention, but once it has been diagnosed it requires adequate therapy to slow down the progression. COPD consists of a stable disease phase and acute exacerbation phase (AE). The goal of the stable COPD treatment is to prevent disease exacerbations and achieve long-term improvement of pulmonary functions and the patients physical shape. Quitting smoking is the most efficient measure used to reduce the risk of developing and for slowing disease progression. Other therapeutic procedures include dietary measures, pharmacotherapy, oxygen therapy and physical therapy. Pharmacotherapy is different in stable disease and in AE.*

KEY WORDS bronchodilators; COPD (chronic obstructive pulmonary disease); exacerbations; pharmacotherapy; guidelines

LITERATURA

1. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J*. 2006;27(2):397–412.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2013). Dostupno na: www.goldcopd.org (datum pristupa 08.12.2013.).
3. Lavorini F, Magnan A, Dubus JC, et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir Med*. 2008;102(4):593–604.
4. Celli BR. Update on the management of COPD. *Chest*. 2008;133(6):1451–62.
5. MacLay JD, Rabinovich RA, MacNee W. Update in chronic obstructive pulmonary disease 2008. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(7):533–41.
6. Dahl R, Chung KF, Buhl R, et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled β_2 -agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax*. 2010;65(6):473–9.
7. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(1):19–26.
8. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax*. 2003;58(5):399–404.
9. Cazzola M, Dahl R. Inhaled combination therapy with long-acting β_2 -agonists and corticosteroids in stable COPD. *Chest*. 2004;126(1):220–37.
10. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;22(6):912–9.
11. Crim C, Calverley PM, Anderson JA, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J*. 2009;34(3):641–7.
12. 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.
13. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;

180(8):741–50.

14. Aubier M. Respiratory muscle pharmacotherapy. *Eur Respir J Suppl.* 1989;7:592S–594S.

15. To Y, Ito K, Kizawa Y, et al. Targeting phosphoinositide-3-kinase- δ with theophylline reverses corticosteroid insensitivity in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(7):897–904.

16. Zhou Y, Wang X, Zeng X, et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose,

slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology.* 2006;11(5):603–10.

17. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet.* 2009;374(9691):685–94.

18. Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, Witte S, Bredenbröker D, Bethke TD. Roflumilast—an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9485):563–71.

19. Vrbica Ž. Infekcije kao uzrok akutnih pogoršanja KOPB-a. *Prevenција i liječenje infekcija dišnog sustava* 2013;153–60.

20. Adams PF, Barnes PM, Vickerie JL. Summary health statistics for the U.S. population: National Health Interview Survey, 2007. *Vital Health Stat* 10. 2008; (238):1–104.

21. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2010;363(12):1128–38.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Marta Koršić, dr. med.

Klinika za plućne bolesti Jordanovac, KBC Zagreb

Jordanovac 104, 10000 Zagreb

Email: mkorsic70@gmail.com

Telefon: +385 1 2385 210