

Jesmo li napredovali u liječenju KOPB-a?

Have we Made Progress in Treating COPD?

ANDREA VUKIĆ DUGAC^{1,2}, IVA KARLA CRNOGORAC², ANA DOBRIĆ², TONI DOBRIĆ
LESTER², VESNA TRKEŠ¹, GORDANA PAVLIŠA^{1,2}

¹Klinika za plućne bolesti Jordanovac, KBC Zagreb; ²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

SAŽETAK ____ Od daleke 1965. kada je prvi puta dr. William Briscoe upotrijebio izraz kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) pa sve do danas, rasla su i mijenjala se saznanja o KOPB-u, a s njima i liječenje ove kronične i progresivne bolesti. Bronhodilatatori su i dalje osnova liječenja, a primjena kombinirane terapije ili najnovije trojne terapije namijenjena je bolesnicima s više simptoma i čestim egzacerbacijama. Daleko veće promjene je doživio sam terapijski pristup. U prošlosti se odluka o liječenju temeljila na stupnju opstrukcije za razliku od današnjeg pristupa, kada težimo personalizaciji u liječenju KOPB-a. Na raspolaganju nam stoje brojni novi lijekovi u različitim inhalatornim uređajima, čime možemo osigurati bolesniku s KOPB-om najbolji terapijski odabir u inhaleru koji najviše odgovara bolesnikovim potrebama. Osim farmakološkog napretka u liječenju KOPB-a, treba istaknuti i razvoj nefarmakoloških metoda liječenja, prije svega plućne rehabilitacije, kao sastavne i ravnopravne komponente u zbrinjavanju bolesnika s KOPB-om. Međutim, današnje liječenje usmjereno je ponajprije zbrinjavanju bolesnika sa značajnim simptomima bolesti. Nedostaju nam lijekovi koji bi mijenjali sam tijek bolesti, odnosno zaustavili daljnju progresiju bolesti. Ne postoje definirane opcije za rani KOPB. U tijeku su brojna istraživanja različitih lijekova za koje se očekuje da budu učinkovita. Međutim za sada niti jedna od ispitivanih opcija nije dovela do značajnijih pomaka. Koliko god nam se činilo da znamo sve o KOPB-u, još uvijek ne znamo dovoljno da bismo ga izliječili.

KLJUČNE RIJEČI: KOPB, terapija, inhaleri, novi lijekovi

SUMMARY ____ The knowledge about COPD has grown and changed since 1965 when Dr. W. Briscoe first used the term chronic obstructive pulmonary disease (COPD). At the same time, knowledge about the treatment has grown as well. Bronchodilators are still the first-line therapy for COPD, while combination therapies, especially triple combination therapy, are reserved for more symptomatic patients and patients with frequent exacerbations. The therapeutic approach has undergone far greater changes. In the past, treatment recommendation was based primarily on the level of airflow limitation. The assessment system was refined, and today we have the A, B, C, and D groups that define the pharmacological treatment based on symptoms and exacerbation history only. Numerous new drugs are available for patients in a variety of inhaler devices, allowing us to provide COPD patients with the best therapeutic choice in the inhaler that is best for them. In addition to pharmacological advances in COPD treatment, it is necessary to emphasize the development of non-pharmacological methods, primarily pulmonary rehabilitation. However, the direction of treatment is aimed primarily at caring for patients with significant symptoms. We lack drugs that would change the course of COPD and stop further progression of the disease. In addition, there are no defined options for early COPD. Numerous studies of various drugs are expected to be effective, but none of the options examined led to significant progress so far. As much as we think we know everything about COPD, we still do not know enough to cure it.

KEY WORDS: COPD, therapy, inhalers, new drugs



Zašto je važno liječiti KOPB? _____

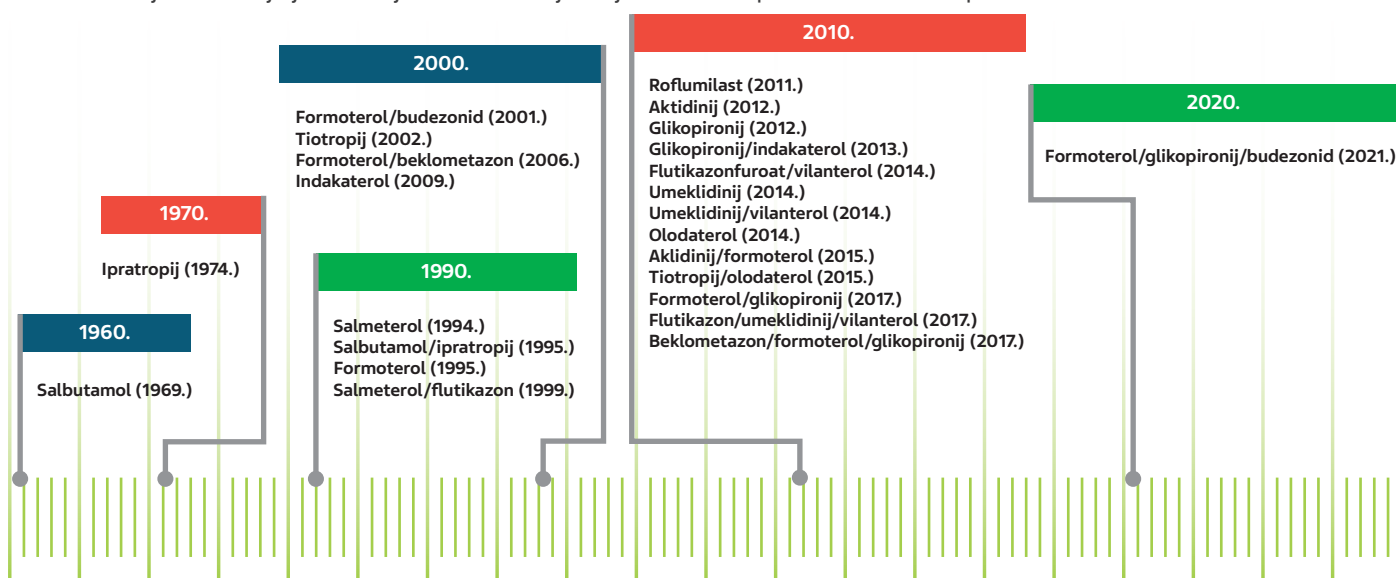
Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) jedan je od vodećih globalnih uzroka morbiditeta i mortaliteta među nezaraznim kroničnim bolestima i jedna od rijetkih kroničnih bolesti s rastućom prevalencijom (1). Unatoč preventivnim mjerama za smanjenje izloženosti čimbenicima rizika kao i terapijskom napretku, procjenjuje se da će se svjetski troškovi liječenja KOPB-a povećati sljedećih desetljeća, a unatoč napretku u liječenju KOPB-a, bolest se još uvijek ne može izliječiti (2).

Kronično ograničenje protoka zraka procijenjeno spirometrijom presudna je značajka KOPB-a u ispitanika s respiratornim simptomima i izloženosti čimbenicima rizika (1). Međutim, patološke promjene karakteristične za KOPB započinju puno ranije, čak i prije rođenja, uslijed pasivnog

izlaganja dimu *in utero*, ali i izloženosti brojnim drugim čimbenicima rizika tijekom djetinjstva, adolescencije kao i odrasle dobi, pri čemu je aktivno ili pasivno pušenje samo jedno u nizu (3). Terapijske intervencije, upravo u toj ranoj fazi, još uvijek su nedovoljno istražene.

Osim kroničnog i progresivnog tijeka, KOPB karakterizira i značajna heterogenost te razlikujemo različite fenotipove KOPB-a. Bolesnici s usporedivim stupnjem ograničenja protoka zraka mogu se međusobno razlikovati u težini simptoma, funkcionalnoj sposobnosti i učestalosti egzacerbacija, što implicira da dodatni čimbenici, kao što su dob i komorbiditeti mogu doprinijeti težini bolesti (1). Današnje liječenje KOPB-a teži personalizaciji te je terapijski pristup različit kod različitih fenotipova KOPB-a, što je zasigurno jedan od najznačajnijih pomaka u liječenju ove bolesti (1).

SLIKA 1. Povijesni razvoj lijekova koji se koriste u liječenju kronične opstruktivne bolesti pluća



Nažalost, većina bolesnika dijagnosticira se u uznapredovaloj fazi bolesti kada je plućna funkcija već ozbiljno narušena, a terapijske opcije ograničene. Rana dijagnostika i rano otkrivanje KOPB-a danas je jedan od najvećih izazova (4). Istraživanja sugeriraju da brojka nedijagnosticiranog i neprepoznatog KOPB-a dvostruko premašuje broj oboljelih s postavljenom dijagnozom KOPB-a (5). Terapijska intervencija, upravo u toj ranoj fazi, mogla bi pridonijeti daleko boljem učinku liječenja nego što je danas.

Liječenje KOPB-a

Liječenje bolesnika danas je temeljeno prvenstveno na terapijskim opcijama kod već razvijene bolesti kada su simptomi već prisutni, a plućna funkcija narušena (1). Aktualno liječenje ne uključuje učinkovitu terapiju koja bi promijenila sam tijek bolesti i na taj način dovela do smanjenja simptoma bolesti i/ili usporila napredovanje i pogoršanje KOPB-a. Recentne terapijske opcije prvenstveno su usmjerene na posljedice KOPB-a, kao što je redukcija simptoma bolesti i akutnih egzacerbacija, bolja plućna funkcija i kvaliteta života, pri čemu postižu relativno skromne rezultate (1).

Trenutno, jedina ciljana terapija je dostupna maloj skupini bolesnika s KOPB-om i nedostatkom $\alpha 1$ antitripsina (AAT).

KOPB je kronična bolest koja se trenutno ne može izliječiti. Većina dostupnih terapijskih opcija ne djeluje na sam uzrok KOPB-a, i ne koriste se u ranom KOPB-u (4).

Unatoč brojnim ograničenjima u trenutnom liječenju KOPB-a, ipak je u posljednjih 20-ak godina postignut značajan napredak skrbi bolesnika, prije svega zahvaljujući personalizaciji terapije, ali i većem izboru kako lijekova iz dostupnih skupina tako i razvoju novih inhalera.

Kada danas govorimo o terapijskim opcijama u liječenju KOPB-a, dijelimo ih na farmakološke (slika 1.) i nefarmakološke.

Farmakološko liječenje KOPB-a

Bronhodilatatori

Bronhodilatatori su osnova farmakološkog liječenja KOPB-a. Agonisti $\beta 2$ -adrenergičkih receptora stimuliraju glatke mišićne dišnih putova dovodeći do bronhodilatacije uz poznata i protuupalna svojstva koja moguće doprinose njihovoj učinkovitosti u liječenju KOPB-a. Antikolinergici putem muskarinskih receptora, dominantno M3, utječu na motorički tonus bronha i izlučivanje sluzi. Selektivna inhibicija M3-muskarinskih receptora poboljšava bronhodilataciju, ali reducira stvaranje sluzi. Dvojna bronhodilatacijska terapija kao fiksna kombinacija dugodjelujućih $\beta 2$ agonista i antikolinergika pokazuje sinergistički učinak dovodeći do značajno bolje bronhodilatacije u odnosu na pojedinačne komponente (6).

Bronhodilatatori su prisutni desetljećima u liječenju KOPB-a, a zadnjih nekoliko godina pojavile su se nove generacije bronhodilatatora kako dugodjelujućih $\beta 2$ agonista (LABA) tako i dugodjelujućih antikolinergika (LAMA). Nove generacije bronhodilatatora karakterizira veća selektivnost, manji broj nuspojava i nešto bolja učinkovitost (1).

Kliničke studije pokazale su učinkovitost bronhodilatacijske terapije prvenstveno u redukciji simptoma i poboljšanju plućne funkcije, te poboljšanju fizičke aktivnosti (7).

Glukokortikoidi

Inhalacijski kortikosteroidi (ICS) u kombinaciji s bronhodilatacijskom terapijom također se koriste dugi niz godina u liječenju KOPB-a. Njihova primjena dovodi do redukcije akutnih egzacerbacija uslijed njihovoga protuupalnog djelovanja i danas su prvenstveno indicirani kod bolesnika s uznapredovalim KOPB-om i učestalim egzacerbacijama (8, 9).

Trenutne preporuke Globalne inicijative za kronične opstruktivne plućne bolesti (GOLD) sugeriraju da se broj eozinofila u perifernoj krvi može koristiti kao biomarker za usmjeravanje primjene terapije ICS-a u prevenciji pogoršanja (1). Problem deeskalacijske terapije prisutan je već dulje vrijeme, prije svega zbog dokazane povezanosti između primjene ICS-a i povećanog rizika za razvoj pneumonija, uz čitav niz drugih nuspojava. Zadnje smjernice GOLD-a iz 2021. pokušale su jasno definirati eskalacijsku i deeskalacijsku terapiju u bolesnika s KOPB-om (1).

Trojna terapija

Trojna terapija, kao kombinacija inhalacijskog kortikosteroida s dugodjelujućim antikolinergikom i β_2 agonistom relativno je nova terapijska opcija u liječenju KOPB-a, prije svega namijenjena bolesnicima s učestalim egzacerbacijama i težim oblikom KOPB-a (1).

Trojna terapija u ciljanoj skupini bolesnika dovodi do redukcije egzacerbacija, uz poboljšanje plućne funkcije, ali i simptoma bolesti te kvalitete života (10 – 12). Svakako, jedan od najznačajnijih benefita je redukcija mortaliteta u odnosu na placebo ili dvojni bronhodilatacijsku terapiju (11). Međutim, neke studije preporučuju i učinkovitost primjene trojne terapije i kod bolesnika koji nemaju česte egzacerbacije (13).

Inhibitor fosfodiesteraze tipa 4

Europska agencija za lijekove (EMA) odobrila je daleke 2010. roflumilast, kao najnoviji lijek u liječenju KOPB-a. Od tada pa sve do danas nije se na tržištu pojavila niti jedna nova skupina lijekova u liječenju KOPB-a. Roflumilast je inhibitor fosfodiesteraze tipa 4 čime smanjuje proupalni odgovor, smanjuje izlučivanje sluzi i ekspresiju faktora nekroze tumora alfa (TNF- α) (14).

Roflumilast je indiciran u liječenju bolesnika s čestim egzacerbacijama, lošijom plućnom funkcijom i fenotipom kroničnog bronhitisa, a kod kojih se prethodnom terapijom nije postigla kontrola bolesti (1). U kliničkim studijama, primjena roflumilast je dovela do poboljšanja FEV1 (14); međutim, zbog gastrointestinalnih nuspojava kao i gubitka kilograma, indiciran je kao dodatna terapija u bolesnika s uznapredovalim KOPB-om.

Farmakološko liječenje KOPB-a

Farmakološko liječenje kronične opstruktivne bolesti pluća nije se značajnije mijenjalo godinama. Bronhodilatatori i inhalacijski kortikosteroidi kao opcija u liječenju KOPB-a prisutni su dugi niz godina. Posljednjih godina na tržištu se pojavio veliki broj novih lijekova, osobito iz skupine bronhodilatatora, ali i nove kombinirane terapije kao što je dvojna bronhodilatacijska terapija te nedavno i trojna terapija. Zahvaljujući velikom izboru različitih lijekova iz različitih skupina, kao i njihovim fiksni kombinacijama,

poboljšala se mogućnost personaliziranog liječenja, odnosno odabira najbolje terapijske opcije za pojedinog bolesnika s KOPB-om. Tome je svakako pridonio i velik izbor novih inhalera koji su se pojavili na tržištu. Na taj način, liječenje bolesnika oboljelih od KOPB-a značajno se unaprijedilo, prvenstveno po pitanju adherencije.

Međutim, od pojave inhibitora fosfodiesteraze 4 nemamo novih skupina lijekova u liječenju KOPB-a.

Nefarmakološko liječenje KOPB-a

S obzirom na ograničenu učinkovitost i djelotvornost dostupne farmakološke terapije, sve veća pažnja pridaje se nefarmakološkim mjerama u liječenju KOPB-a.

Među nefarmakološkim mjerama svakako najznačajniju ulogu, uz prestanak pušenja i cijepjenje, ima fizička aktivnost i plućna rehabilitacija.

Upravo je prestanak pušenja, ako je pravovremen, najučinkovitija terapijska intervencija. Prestanak pušenja značajno će smanjiti mortalitet, a i samo propadanje plućne funkcije može se zaustaviti (15). Prestanak pušenja zato treba biti pravovremen. Nažalost, većina pušača danas prestane pušiti tek nakon pojave simptoma KOPB-a, a neki niti tada.

Cijepjenje protiv gripe pokazalo se učinkovito prvenstveno u redukciji broja hospitalizacija i akutnih egzacerbacija, a cijepjenje protiv pneumokoka smanjuje rizik od razvoja pneumonije (16). Virusne infekcije jedan su od glavnih uzroka akutnih egzacerbacija KOPB-a, a sekundarna bakterijska infekcija pneumokokom jedna od najznačajnijih komplikacija gripe. Upravo je pandemija uzrokovana koronavirusom SARS-CoV-2 pokazala da nošenje zaštitne maske i samoizolacija, kao preventivne mjere, značajno smanjuju broj akutnih egzacerbacija u bolesnika s KOPB-om (17).

Fizička aktivnost te plućna rehabilitacija jasno su pokazale korist u bolesnika s KOPB-om po pitanju smanjenja broja hospitalizacija i mortaliteta (18). Programi plućne rehabilitacije danas su razvijeni u svim relevantnim pulmološkim centrima i predstavljaju sastavni dio u zbrinjavanju i liječenju bolesnika s KOPB-om.

Povijesni i trenutni algoritmi liječenja

Za razliku od skupina lijekova koji se koriste u liječenju KOPB-a i koji se nisu značajnije mijenjali godinama, farmakološki pristupi u liječenju i smjernice za liječenje KOPB-a doživjele su velike promjene posljednjih dvadesetak godina. Kada govorimo o smjernicama u liječenju KOPB-a, prvenstveno pričamo o smjernicama GOLD-a, mada su i brojna nacionalna društva izdala svoje preporuke i algoritme u liječenju KOPB.

Smjernice GOLD-a su po prvi puta objavljene daleke 2001. Bolesnike smo tada klasificirali u četiri kategorije (GOLD 0-3) na temelju stupnja težine bronhoopstrukcije u nalazu spirometrije, a bronhodilatatori su predstavljali osnovu

liječenja KOPB-a. Uz bronhodilatatore u liječenju su korišteni i inhalacijski kortikosteroidi čija je primjena indicirana u slučaju izraženijih simptoma bolesti i teže opstrukcije, te čestih akutnih egzacerbacija.

Godina 2007. napravljene su prve ozbiljnije revizije smjernica GOLD-a te je primjena ICS-a ograničena na bolesnike s FEV1 < 50 % uz povijest ponavljanih pogoršanja. U istim smjernicama je ukinut i pojam GOLD 0, čime se je u potpunosti iz smjernica GOLD-a ukinuo pojam ranog KOPB-a ili pre KOPB-a.

Godine 2011. učinjene su nove velike prekretnice u terapijskom pristupu. Naime, određene studije pokazale su značajnu heterogenost među bolesnicima te da je za odluku o liječenju važnija prisutnost simptoma i broj egzacerbacija od plućne funkcije. Stoga su bolesnici podijeljeni u 4 kategorije s odvojenim preporukama za liječenje za svaku skupinu, a kao cilj liječenja definirano je smanjenje simptoma i smanjenje budućeg rizika, posebno pogoršanja.

Godine 2017. u smjernicama GOLD-a je uvedena i mogućnost eskalacije, ali i deeskalacije u liječenju, te je po prvi puta naglašena uloga nefarmakološkog liječenja, osobito plućne rehabilitacije u zbrinjavanju bolesnika s KOPB-om, ravnopravno s farmakološkim liječenjem.

S obzirom na sve veći broj dokaza da se tijekom godina mijenjaju kategorije KOPB-a, 2019. u GOLD je uveden pojam inicijalne terapije na temelju osnovne kategorije KOPB-a i kasnija mogućnost promjene terapije, ovisno o simptomima i broju akutnih egzacerbacija, te su dani jasni algoritmi liječenja. Nadalje, broj eozinofila u krvi uveden je kao biomarker za procjenu terapije ICS-a.

Ova kratka povijest jasno pokazuje kako je farmakološko liječenje KOPB-a kroz godine evoluiralo. Osnova farmakološkog liječenja su bili i ostali bronhodilatatori – bilo kao monoterapija ili kao kombinacija dva bronhodilatatora s različitim mehanizmom djelovanja. S druge strane, ICS je terapija izbora kod bolesnika s učestalim egzacerbacijama i većim brojem eozinofila, bilo da se radi o kombinaciji s dugodjelujućim β_2 agonistima ili o trojnoj terapiji s dugodjelujućima β_2 agonistima i antikolinergikom. Osim ICS, i drugi protuupalni tretmani (roflumilast, makrolidi) mogu se koristiti u pomno odabranih bolesnika.

Budućnost liječenja KOPB-a

Danas imamo dostupan velik broj lijekova u različitim inhalerima za liječenje KOPB-a. Međutim, učinak dostupnih terapijskih opcija je ograničen i zadnjih 10 godina bavimo se prvenstveno modifikacijama indikacija za primjenu postojećih lijekova kod već uznapredovalog KOPB-a. Stoga su nam i učinci slabi i ograničeni.

Da bismo uspješnije liječili bolesnike s KOPB-om, ponajviše nam trebaju novi lijekovi koji bi bili učinkovitiji od postojećih. Trenutno se u liječenju KOPB-a istražuje nekoliko lijekova

iz različitih skupina koji se nalaze u različitim fazama razvoja. Osim novih generacija inhalacijskih kortikosteroida i bronhodilatatora daleko su nam zanimljiviji lijekovi koji bi potencijalno mogli mijenjati tijek same bolesti. Naime, patogeneza KOPB-a nije u potpunosti razjašnjena, iako se smatra da upala, oksidativni stres, neravnoteža proteaza/antiproteaza i smanjeni imunitet imaju važnu ulogu. Većina molekula koje se danas ispituju u liječenju KOPB-a djeluju na neku od navedenih karika u patogenezi KOPB-a.

Oksidativni stres igra presudnu ulogu u patogenezi KOPB-a, a *in vivo* pokusi pokazali su da antioksidansi inhibiraju razvoj KOPB-a. Kliničke studije primjene N-acetilcisteina i drugih glutamina pokazale su određenu učinkovitost u KOPB-u, međutim i ograničenje, ponajprije zbog smanjene bioraspoloživosti u oralnom obliku (19). Drugi antioksidativni enzimi, poput superoksid dismutaze i glutation peroksidaze, pokazali su dobar protuupalni učinak na upalu izazvanu pušenjem na životinjskim modelima, a u tijeku su i klinička ispitivanja.

Reguliranje neravnoteže između proteaza i njihovih inhibitora jedna je od terapijskih opcija u liječenju KOPB-a, pri čemu su matriks metaloproteinaze (MMP) jedna od mogućih meta za razvoj lijekova. Nespecifični inhibitori MMP uglavnom se razvijaju u liječenju karcinoma, a zbog značajnih nuspojava, kao što je razvoj artritisa, upitna je njihova primjena u KOPB-u (20).

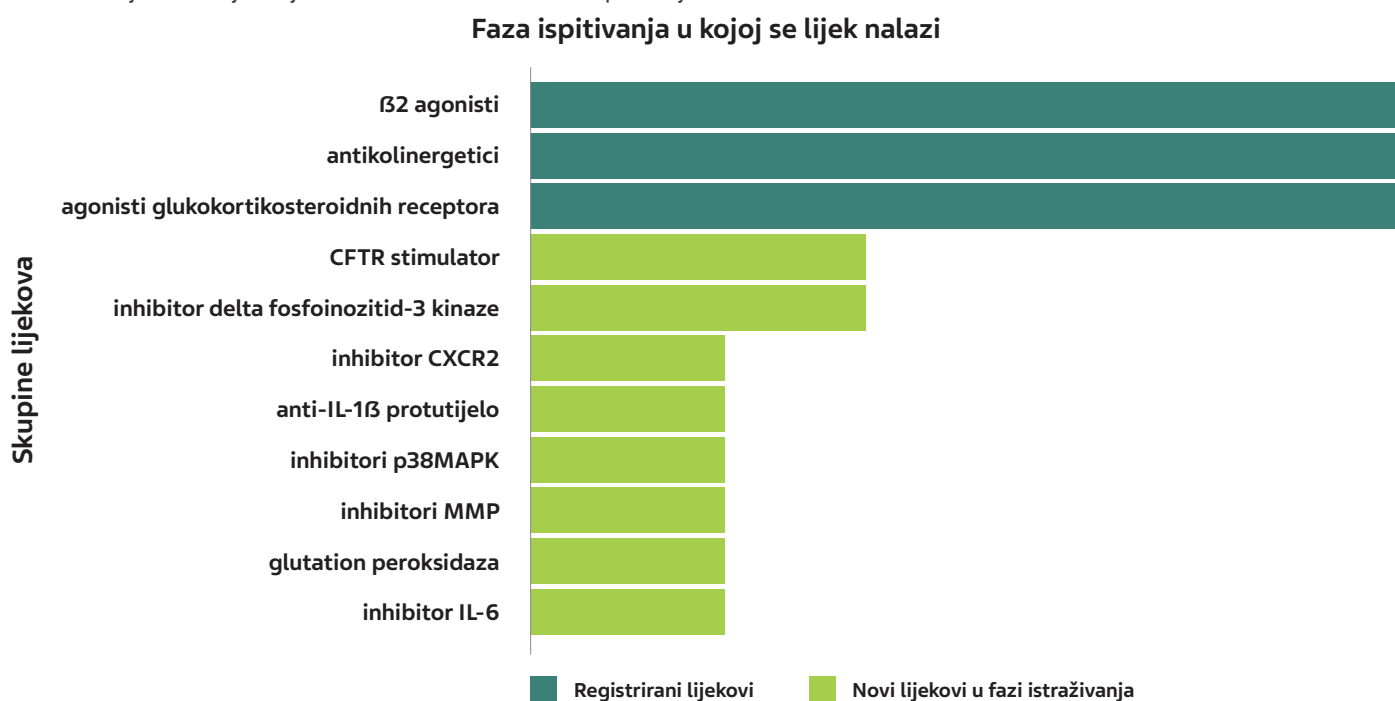
Zahvaljujući boljem razumijevanju neutrofila i kaskade upalnih signala u progresiji KOPB-a, u fazi ispitivanja se nalazi nekoliko različitih protuupalnih lijekova.

Budući da je upravo proliferacija i nakupljanje neutrofila ključna u patofiziologiji KOPB-a, obećavajući cilj za liječenje KOPB-a je kemokinski receptor 2 (CXCR2). Inhibitori CXCR2 učinkovito blokiraju infiltraciju neutrofila u plućnom tkivu na životinjskim modelima i kliničkim ispitivanjima. Međutim, inhibicija CXCR2 izaziva nuspojave slične onima koje se javljaju prilikom primjene kortikosteroida, kao što je povećan rizik od infekcija. Trenutno, u tijeku su klinička ispitivanja antagonista za receptor CXCR2 u KOPB-u, ali i u liječenju astme i cistične fibroze (21).

Razine IL-1 β , IL-6, TNF- α i IL-8 su značajno povećane u iskašljaju i serumu bolesnika s KOPB-om. Primjena kanakinubama kao humanog anti-IL-1 β monoklonskog protutijela nije se pokazala učinkovitom u KOPB-u, dok su za primjenu inhibitora IL-6 – tocilizumaba (koji se pokazao djelotvornim u liječenju reumatoidnog artritisa) potrebne daljnje kliničke studije (22). Sve do 2018. bila su velika očekivanja od primjene antagonista IL-5 receptora kod bolesnika s KOPB-om i višim vrijednostima eozinofila u serumu. Međutim, niti mepolizumab niti benralizumab se nisu pokazali dovoljno učinkovitim za terapijsku primjenu (23).

Inhibitori p38MAPK pokazali su se kao učinkoviti protuupalni lijekovi na životinjskim modelima KOPB-a, a istraživanje koje je provedeno na bolesnicima s umjerenim do teškim

SLIKA 2. Lijekovi u liječenju KOPB – odobreni i u fazi ispitivanja



KOPB-om kroz 6 tjedana pokazalo je da inhibitor p38MAPK PH797804 dovodi do smanjenja razine CRP-a uz porast FEV1 i poboljšanje zaduhe, ipak uz značajne nuspojave (24).

Ostali protuupalni lijekovi koji se ispituju su interleukin (IL) -1 β , IL-13, IL-17A, TNF- α , p38, IKK2, iNOS, β 2-integrin, sekretorna fosfolipaza A2 i adenoziński receptor 2a.

Ograničen je broj molekula koje pokazuju antifibrotički učinak, a ispituju se u primjeni kod KOPB-a. Nemiralisib je inhibitor delta fosfoinozimid-3 kinaze. Delta fosfoinozimid-3 kinaza doprinosi proliferaciji fibroblasta i razvoju fibroze povezane s bronhokonstrikcijom. Primjenjuje se putem inhalera suhog praha te je nedavno završena faza IIB na bolesnicima s KOPB-om i akutnim umjerenim ili teškim pogoršanjem (NCT03345407) koja nije pokazala značajniji benefit u poboljšanju FEV1 ili smanjenju akutnih egzacerbacija (25).

U posljednje vrijeme sve više se govori i o primjeni CFTR modulatora u liječenju KOPB-a. Naime, pokazalo se da pušenje može dovesti do disfunkcije CFTR-a. Stoga se pretpostavlja da lijekovi koji ciljaju na CFTR poboljšavaju fiziologiju dišnih putova i klirens sluzi kod KOPB-a (26). Osim ovdje spomenutih najznačajnijih molekula, ispituje se još čitav niz drugih s manje ili više učinaka u liječenju KOPB-a (slika 2.) (27, 28).

Jesmo li napredovali u liječenju KOPB-a? —

Od daleke 1965. kada se po prvi puta susrećemo s pojmom kronične opstruktivne bolesti pluća pa sve do danas, postignuto je značajno poboljšanje u liječenju KOPB-a. Pojavili su se brojni novi lijekovi, danas imamo čitavu paletu različitih lijekova u različitim inhalatornim uređajima, čime možemo postići personaliziranu terapiju i pružiti bolesniku najbolji terapijski odabir u inhaleru koji je najbolji za njega.

Osim farmakološkog napretka u liječenju KOPB-a, treba istaknuti i razvoj nefarmakoloških metoda liječenja, prije svega plućne rehabilitacije kao sastavne i ravnopravne komponente u zbrinjavanju bolesnika s KOPB-om.

Međutim, još uvijek postoje brojni izazovi u liječenju KOPB-a. Prevencija kronične opstruktivne bolesti pluća još uvijek je nedovoljno razvijeno područje. Jedina preventivna mjera koja se trenutno sustavno provodi u svijetu je borba protiv pušenja, bilo organizacijom škola nepušenja bilo drugim javnozdravstvenim akcijama.

Jedan od većih izazova svakako je liječenje, ali ponajviše dijagnostika ranog KOPB-a, područje koje za sada nije jasno definirano, pa tako niti njegovo liječenje.

S obzirom na to da brojni komorbiditeti, prvenstveno kardiovaskularne bolesti, značajno utječu na tijek i prognozu KOPB-a, još uvijek nije jasno u kojoj mjeri liječenjem komorbiditeta možemo utjecati na tijek i progresiju KOPB-a. Trenutnim pristupom u liječenju kronične opstruktivne plućne bolesti ne možemo biti u potpunosti zadovoljni. Treba se promijeniti trenutni pristup liječenja u kojem smo usredotočeni na KOPB s već ireverzibilnim promjenama i usmjeriti se na terapijsku intervenciju u ranom KOPB-u. Potrebno je razviti nove terapije koje usporavaju napredovanje bolesti i koje modificiraju tijek bolesti. Nažalost, niti u fazi razvoja nema terapija koje bi modificirale tijek bolesti. Većina lijekova koja se razvija djeluje na simptome bolesti i ne cilja na temeljne uzroke bolesti. U razvoju je nekoliko inovativnih terapija, no mala je vjerojatnost da će postojeće molekule same ili u kombinaciji dovesti do izlječenja tako složene bolesti kao što je KOPB. Koliko god nam se činilo da znamo sve o KOPB-u, još uvijek ne znamo dovoljno da bismo ga izliječili.

LITERATURA

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2021 Report). Global initiative for chronic obstructive lung disease. Dostupno na: <https://goldcopd.org/> Datum pristupa: 7. 6. 2021.
2. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390(10100):1151-210. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32152-9. Erratum in: *Lancet* 2017;390(10106):e38.
3. Soriano JB, Polverino F, Cosio BG. What is early COPD and why is it important? *Eur Respir J* 2018;52(6):1801448. DOI: 10.1183/13993003.01448-2018.
4. Yip KP, Stockley RA, Sapey E. Catching "Early" COPD - The Diagnostic Conundrum. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;16:957-68. DOI: 10.2147/COPD.S296842.
5. Diab N, Gershon AS, Sin D.D. i sur. Underdiagnosis and Overdiagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198(9):1130-9. DOI: 10.1164/rccm.201804-0621CI.
6. Calzetta L, Matera MG, Rogliani P, Cazzola M. Dual LABA/LAMA bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease: why, when, and how. *Expert Rev Respir Med* 2018;12(4):261-4. DOI: 10.1080/17476348.2018.1442216.
7. Montuschi P, Ciabattini G. Bronchodilating drugs for chronic obstructive pulmonary disease: current status and future trends. *J Med Chem* 2015;28;58(10):4131-64. DOI: 10.1021/jm5013227.
8. 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;2012(9):CD006829. DOI: 10.1002/14651858.CD006829.pub2.
9. Oba Y, Lone NA. Comparative efficacy of inhaled corticosteroid and long-acting beta agonist combinations in preventing COPD exacerbations: a Bayesian network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:469-79. DOI: 10.2147/COPD.S48492.
10. Singh D, Papi A, Corradi M i sur. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388(10048):963-73. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31354-X.
11. Vestbo J, Papi A, Corradi M i sur. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389(10082):1919-29. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30188-5.
12. Papi A, Vestbo J, Fabbri L i sur. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30206-X. Erratum in: *Lancet* 2018.
13. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ i sur. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6(10):747-58. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30327-8. Erratum in: *Lancet Respir Med* 2018; Erratum in: *Lancet Respir Med* 2019;7(2):e9.
14. Hatzelmann A, Schudt C. Anti-inflammatory and immunomodulatory potential of the novel PDE4 inhibitor roflumilast in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;297(1):267-79.
15. 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;2016(8):CD010744. DOI: 10.1002/14651858.CD010744.pub2.

16. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD002733. DOI: 10.1002/14651858.CD002733.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6:CD002733.
17. Berghaus TM, Karschnia P, Haberl S, Schwaiblmair M. Disproportionate decline in admissions for exacerbated COPD during the COVID-19 pandemic. *Respir Med* 2020;106:120. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106120.
18. Waschki B, Kirsten A, Holz O i sur. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest* 2011;140(2):331–42. DOI: 10.1378/chest.10-2521.
19. Decramer M, Rutten-van Mölken M, Dekhuijzen PN i sur. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365(9470):1552–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66456-2. Erratum in: *Lancet* 2005;366(9490):984.
20. Dahl R, Titlestad I, Lindqvist A i sur. Effects of an oral MMP-9 and -12 inhibitor, AZD1236, on biomarkers in moderate/severe COPD: a randomised controlled trial. *Pulm Pharmacol Ther* 2012;25(2):169–77. DOI: 10.1016/j.pupt.2011.12.011.
21. Chapman RW, Phillips JE, Hipkin RW, Curran AK, Lundell D, Fine JS. CXCR2 antagonists for the treatment of pulmonary disease. *Pharmacol Ther* 2009;121(1):55–68. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2008.10.005.
22. Botelho FM, Bauer CM, Finch D i sur. IL-1 α /IL-1R1 expression in chronic obstructive pulmonary disease and mechanistic relevance to smoke-induced neutrophilia in mice. *PLoS One*. 2011;6(12):e28457. DOI: 10.1371/journal.pone.0028457.
23. Donovan T, Milan SJ, Wang R, Banchoff E, Bradley P, Crossingham I. Anti-IL-5 therapies for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;12(12):CD013432. DOI: 10.1002/14651858.CD013432.pub2.
24. Celli BR. The light at the end of the tunnel: is COPD prevalence changing? *Eur Respir J* 2010 Oct;36(4):718–9. DOI: 10.1183/09031936.00113510.
25. Fahy WA, Homayoun-Valiani F, Cahn A i sur. Nemiralisib in Patients with an Acute Exacerbation of COPD: Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;16:1637–46. DOI: 10.2147/COPD.S309320.
26. Solomon GM, Fu L, Rowe SM, Collawn JF. The therapeutic potential of CFTR modulators for COPD and other airway diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2017;34:132–9. DOI: 10.1016/j.coph.2017.09.013.
27. Wang C, Zhou J, Wang J i sur. Progress in the mechanism and targeted drug therapy for COPD. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5(1):248. DOI: 10.1038/s41392-020-00345-x.
28. Lo Bello F, Hansbro PM, Donovan C i sur. New drugs under development for COPD. *Expert Opin Emerg Drugs* 2020;25(4):419–31. DOI: 10.1080/14728214.2020.1819982.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

doc. dr. sc. Andrea Vukić Dugac, dr. med.
 Klinika za plućne bolesti Jordanovac
 KBC Zagreb
 Jordanovac 104, 10 000 Zagreb
 e-mail: adugac71@gmail.com
 avukic@kbc-zagreb.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

14. lipnja 2021./June 14, 2021

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

17. kolovoza 2021./August 17, 2021

