

А. Я. Дзюблик
ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХОЗЛ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

История существования человечества всегда была неразрывно связана со вспышками инфекционных заболеваний, вызываемых различными микроорганизмами, которые унесли гораздо больше жизней людей, чем все кровопролитные войны, существовавшие на Земле, вместе взятые. При этом частота, а также причины эпидемий и пандемий существенно изменялись с течением времени. Так, если в начале нашей эры отмечались относительно редкие вспышки инфекций, преимущественно бактериальной этиологии (чума, холера, тиф и др.), то чем ближе к нынешнему времени, частота эпидемий и пандемий заметно возрастала, причём большинство из них уже вызывались вирусными патогенами. Так, только за первые двадцать лет этого столетия отмечены 6 серьёзных и распространённых вспышек вирусных инфекций. В их число вошли: тяжёлый острый респираторный синдром (2002-2003 гг.), со смертностью более 10 %; ближневосточный респираторный синдром, с уровнем смертности почти 35 %. Важно, что обе эти эпидемии были вызваны новыми коронавирусами — SARS-CoV и MERS-CoV. Кроме того, в 2009-2010 гг. возникла пандемия свиного, калифорнийского гриппа, вызванная вирусом A/H1N1, унесшего большое количество человеческих жизней во многих странах мира. В 2014-2016 и 2018-2019 гг. наблюдались в некоторых странах Африки эпидемии геморрагической лихорадки, вызванные вирусом Эбола, со смертностью около 50 %. Так же в XXI столетии продолжалась пандемия ВИЧ/СПИДа, возникшая в конце прошлого века. И, наконец, апогеем вспышек вирусных инфекций стала пандемия коронавирусной болезни (COVID-19), которая началась в конце 2019 г. и существует по настоящее время. Она явилась огромным бременем для всего человечества, как в медицинском, так и социальном, и экономическом планах.

На 29.10.2020 г. COVID-19 регистрируется практически во всех странах мира, а общее количество инфицированных пациентов превысило 44 млн., из которых умерло более 1 млн. человек. Особенно часто COVID-19 возникает и более тяжело протекает в группах риска: у лиц старше 60 лет и при наличии таких коморбидных состояний, как гипертония и другие заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, хронические заболевания дыхательных путей (ХОЗЛ, бронхиальная астма, интерстициальные заболевания). Как было показано во многих работах крайне важную проблему представляет возникновение COVID-19 у больных хроническим обструктивным заболеванием легких [1–3], которым сегодня страдает во всём мире более 250 млн.

человек и ещё у многих пациентов ХОЗЛ остаётся не диагностированным. Существенным является и то, что COVID-19 и ХОЗЛ имеют много общих респираторных и системных проявлений.

Конечно, наши представления о коронавирусной болезни за прошедшие более чем 10 месяцев существенно расширились и дополнились, однако остаётся ещё много вопросов, на которые пока не даны окончательные ответы. Принципиальными из них для нас являются:

— отличается ли бремя заболевания, клинические проявления и исходы COVID-19 у пациентов с ХОЗЛ от общей популяции, и если да, то как?

— являются ли лекарства, используемые при ХОЗЛ (ингаляционные и системные кортикостероиды, β_2 -агонисты, холинолитики, азитромицин и другие), защитными или вредными в условиях пандемии COVID-19?

Напомню, что причиной коронавирусной болезни является новый вирус, получивший название SARS-CoV-2. Это сложный РНК-содержащий вирус, относящийся к семейству *Coronaviridae*. Он имеет сферическую форму, покрыт суперкапсидной оболочкой, снаружи которой располагаются грушеподобные выступы — шипы (по англ. Spike), состоящие из гликопротеинов. С помощью этих шипов вирус распознаёт и прикрепляется к специфическим рецепторам на клетках-мишенях, основным из которых является ангиотензин-превращающий фермент второго типа. Этот рецептор экспрессируется на поверхности клеток дыхательного и желудочно-кишечного трактов, почек, мочевого пузыря, сердца и ЦНС. Однако основной и быстро достижимой мишенью являются альвеолоциты II типа, что и определяет частое возникновение и развитие пневмонии у инфицированных пациентов [4].

Ведущим механизмом передачи SARS-CoV-2 является воздушно-капельный путь, что приводит к попаданию вируса в дыхательные пути, где под влиянием трансмембранных сериновых протеаз эпителиальных клеток происходит активация шиповидного отростка, что облегчает слияние вируса с рецептором АПФ-2. После этого вирус проникает в клетку, освобождается там от оболочки и осуществляет размножение своего генома. Этот этап называется репликацией. Далее, образовавшиеся новые геномные структуры, соединяются с белковыми оболочками, синтезируемыми на рибосомах, образуя многочисленное потомство вирионов, которые покидают клетку, вызывая её гибель. Весь жизненный цикл SARS-CoV-2 называется репродукцией и продолжается он в среднем около 10 часов.

Важной особенностью ХОЗЛ является то, что в дыхательных путях у этих пациентов обнаруживают повы-

шенный уровень экспрессии рецепторов АПФ-2. Причём, как было показано в работах J. Leung и соавторов [5], а также M. Jacobs и соавторов [6], чем тяжелее протекает ХОЗЛ, тем большее количество этих рецепторов присутствует в респираторном тракте. Увеличение экспрессии АПФ-2 и активности сериновых протеаз в эпителиальных клетках повышает восприимчивость больных ХОЗЛ к инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и/или приводит к более тяжёлому течению COVID-19.

В то же время во многих исследованиях была установлена неожиданно низкая распространённость ХОЗЛ среди пациентов с COVID-19. По данным W. J. Guan и соавторов [7], а также E. G. Price-Nauwood и соавторов [8], этот показатель находится в диапазоне от 1,1 до 2,3 %, притом, что, например, в Китае среди населения старше 40 лет распространённость ХОЗЛ превышает 13 %. Так чем же можно объяснить этот парадокс? Высказывалось предположение, что он связан с защитным действием ингаляционных кортикостероидов, однако в дальнейших исследованиях подтверждения этому получено не было. Возможно, объяснением низкой встречаемости ХОЗЛ среди больных COVID-19 может быть то, что данные пациенты более жёстко соблюдают карантинные мероприятия. В то же время среди госпитализированных пациентов с коронавирусной болезнью частота ХОЗЛ может повышаться почти до 12 % [9], а среди больных отделений интенсивной терапии — даже до 33 % [10], что достаточно убедительно свидетельствует о более тяжёлом течении COVID-19 у больных ХОЗЛ.

Этот вывод нашёл подтверждение и в исследовании, выполненном F. Wu и соавторами [11]. В нем были проанализированы отличия течения и терапии коронавирус-

ной болезни у больных с и без ХОЗЛ (табл. 1). Более 1000 госпитализированных пациентов с COVID-19 были распределены в две группы. Первую из них составили 50 больных с ХОЗЛ, а вторую — 998 больных, у которых ХОЗЛ отсутствовал. Авторами было установлено, что у пациентов первой группы достоверно чаще возникали септический шок, острый респираторный дистресс-синдром, острые поражения почек, а также бактериальная и грибковая суперинфекции.

Существенно отличалась и терапия, проводимая у пациентов обеих групп. Так, при сочетании COVID-19 с ХОЗЛ достоверно чаще назначались внутривенные антибиотики, противогрибковые средства, системные кортикостероиды, механическая неинвазивная и инвазивная вентиляция легких. Среди пациентов первой группы у достоверно большего количества, чем во второй группе, было отмечено тяжёлое и крайне тяжёлое течение COVID-19. При этом продолжительность пребывания в стационаре также была достоверно выше в первой группе. Все эти особенности сказались и на частоте смертельных исходов — они достоверно чаще наблюдались в группе больных с ХОЗЛ.

В настоящее время для эффективного ведения пациентов с хроническим обструктивным заболеванием лёгких применяется поддерживающая, базисная терапия, поскольку оптимальное фармакологическое лечение является основным способом улучшить функцию легких, уменьшить клинические проявления, повысить качество жизни пациента и снизить риск обострений в будущем, в том числе и тех, что вызваны вирусными возбудителями. Подтверждением этому являются результаты нескольких достаточно весомых исследований. Так, в работе P. M. Calverley и соавторов [12], на значительном клиническом

Таблица 1

Отличительные особенности течения, лечения и исходов COVID-19 у госпитализированных больных с и без ХОЗЛ [11]

Показатели	Больные ХОЗЛ (n = 50)	Больные без ХОЗЛ (n = 998)	p
Осложнения, n (%):			
— септический шок;	7 (14)	23 (2,3)	< 0,001
— ОРДС;	10 (20,0)	73 (7,3)	0,001
— острое повреждение почек;	6 (12,0)	13 (1,3)	< 0,001
— диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови;	1 (2,0)	6 (0,6)	0,240
— бактериальная или грибковая коинфекция	10 (20,0)	59 (5,9)	< 0,001
Лечебные мероприятия, n (%):			
— антибиотики в/в;	43 (86,0)	680 (68,1)	0,008
— противогрибковые средства;	11 (22,0)	39 (3,6)	< 0,001
— противовирусные препараты;	32 (64,0)	709 (71,0)	0,290
— системные кортикостероиды;	28 (56,0)	206 (20,6)	< 0,001
— механическая вентиляция лёгких:	23 (46,0)	128 (12,8)	< 0,001
— инвазивная;	12 (24,0)	49 (4,9)	< 0,001
— неинвазивная;	20 (40,0)	112 (11,2)	< 0,001
— ЭКМО	1 (2,0)	9 (0,9)	0,44
Количество дней госпитализации	11 [8 — 20]	10 [8 — 14]	0,05
Тяжёлое течение заболевания	27 (54,0)	188 (18,8)	< 0,001
Критическое состояние	19 (38,0)	103 (10,3)	< 0,001
Смертность	12 (24,0)	40 (0,4)	< 0,001

Примечание: ХОЗЛ — хроническое обструктивное заболевание лёгких; ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром; ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация.

матеріалі було показано, що використання будезоніда в комбінації з формотеролом по порівнянню з плацебо, дозволяє достовірно збільшити продовжителюність часу до першого обострення (соответственно, 254 проти 96 днів), зменшити частоту обострєнь (соответственно, 1,4 проти 1,8 обострєнь на пацієнта в рік), підвищити пікову швидкість видиху і зліпшити якість життя. Крім того, авторами помічено, що будезонід з формотеролом по порівнянню з бета-2-агоністом довготривалого дієвства на 23 % більше зніжує частоту обострєнь ХОЗЛ, а по порівнянню з бета-2-агоністом короткого дієвства — на 24 %. В дослідженні T. Welte і співавторів в 2009 році продемонстровано, що трійна терапія (будезонід з формотеролом і тіотропієм бромідом) на 62 % більше, ніж монотерапія тіотропієм зменшує частоту обострєнь ХОЗЛ [13].

В трьох країнах — Італії, Швеції і Канаді — було встановлено, що будезонід з формотеролом частіше, ніж флутиказон з салметеролом, зменшує частоту обострєнь ХОЗЛ, які вимагали госпіталізації, соответственно на 16, 29 і 39 % [14–16].

Переваги трійної комбінованої терапії перед монотерапією тіотропієм бромідом продемонстровано і в роботі, виконаній S-D. Lee і співавторами в 2016 році [17]. Це було 12-тижневий рандомізоване багочентрове відкрите дослідження в паралельних групах, проведене в Східній Азії. В нього було включено 578 хворих з тяжілим і дуже тяжілим перебігом ХОЗЛ. Після 14-денного підготовчого періоду, в перебіг якого застосовувався тіотропій, всі пацієнти були рандомізовані в дві групи. Першу — склали 287 хворих, які приймали будезонід з формотеролом + тіотропій, а другу — 291 хворий, який отримав тільки тіотропій. В цій роботі було встановлено, що у пацієнтів першої групи ОФВ₁ збільшувався по порівнянню з початковим рівнем на 5,0 %, а во другій — тільки на 0,6 %. Трійна терапія по порівнянню з монотерапією тіотропієм бромідом також достовірно частіше (почти на 41 %) зніжувала частоту обострєнь ХОЗЛ, збільшувала час до першого обострення (зніження ризику почти на 39 %) і помітно зліпшувала якість життя хворих. Частота небажаних явлєнь в обох групах складала 26 %.

Необхідно помітити, що всі дослідження, представлені в цій статті і стосуються молекули будезоніду/формотеролу, були виконані з застосуванням оригінального препарату Симбікорт Турбухалер.

В умовах пандемії COVID-19 існував ризик того, що застосовувані хворими ХОЗЛ інгаляційні кортикостероїди могли оказувати негативне вплив на перебіг коронавірусної хвороби, в частности, збільшувати період реплікації вірусу, призводити до виникненню тяжілих ускладнєнь, збільшувати смертність. Хоча дослідження в цьому напрямку ще продовжуються, поки не отримано жодних доказів того, що інгаляційні кортикостероїди збільшують ризик зараження SARS-CoV-2, сприяють виникненню ускладнєнь або погіршення перебігу COVID-19, збільшуючи потребу в госпіталізації, проведенні неінвазивної і штучної вентиляції легіх.

Підтвердженням цього висновку є результати багочисленних робіт, серед яких особливо заслуговує уваги дослідження, виконане в Великій Британії А. Schultze і співавторами [18]. В ньому було проаналізовано базу даних, яка включала в себе більше 148 тисяч пацієнтів з ХОЗЛ, з яких около 43 тисяч (29 %) в перебіг 4 місяців до початку дослідження отримували β₂-агоністи довготривалого дієвства і/або холінолітики довготривалого дієвства, а більше 105 тисяч (почти 71 %) хворих — інгаляційні кортикостероїди в поєднанні з β₂-агоністами довготривалого дієвства і/або інгаляційні кортикостероїди в поєднанні з β₂-агоністами і холінолітиками довготривалого дієвства. Представлені в роботі дані, не вказують на те, що регулярна терапія інгаляційними кортикостероїдами зніжує або збільшує ризик смерті від COVID-19 і не надають доказів в підтримку корекції терапії інгаляційними кортикостероїдами у цього контингенту пацієнтів в час пандемії коронавірусної хвороби. Також в роботі не було отримано доказів захисного ефекту інгаляційних кортикостероїдів від інфікування SARS-CoV-2. В той же час незначительний підвищений ризик смерті серед пацієнтів, які отримували інгаляційні кортикостероїди по порівнянню з тими, хто використовує тільки бронходилататори, по думці авторів, пов'язаний з більш тяжілим перебігом ХОЗЛ серед хворих, яким призначаються стероїди.

При виникненні COVID-19 у пацієнта в час обострення ХОЗЛ експерти Британського торакального товариства [19] рекомендують продовжити лікування інгаляційними або пероральними кортикостероїдами в соответствии з показаннями, розробленими NICE [20]. В той же час вони вважають, що застосовувати антибіотики слід тільки тоді, коли є об'єктоване підозріння на приєднання вторичної бактеріальної інфекції, а не призначати їх всім пацієнтам з коронавірусною хворобою.

Таким чином, основним напрямком ведення пацієнтів з ХОЗЛ в час пандемії COVID-19 є профілактика обострєнь хронічної патології шляхом постійного застосування засобів базисної терапії, припинення куріння, вакцинації проти грипу і пневмококка, а також проведення реабілітаційних заходів.

Ітак, отримані на сьогоднішній день дані дозволили зробити такі висновки [21]:

1. Пацієнти з ХОЗЛ при ураженні COVID-19 будуть мати більш тяжіле перебіг, ніж пацієнти без ХОЗЛ, і у них лікування цієї інфекції буде більш складним.

2. Немає жодних наукових доказів, які б свідчили про необхідність уникати або коректувати застосування інгаляційних або пероральних кортикостероїдів хворими ХОЗЛ в час пандемії COVID-19.

3. Хворим ХОЗЛ слід продовжити регулярну підтримуючу терапію.

4. При необхідності слід проводити оксигенотерапію, дотримуючись стандартних рекомендацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Leung JM, Niiikura M, Yang C, et al. COVID-19 and COPD. *Eur Resp J*. 2020;56:2002108. DOI: 10.1183/13993003.02108-2020.
2. Olloquequi González J. COVID-19 Susceptibility in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest*. 2020;50:e13382.
3. García-Pachóna E, Zamora-Molinaa L, Soler-Semperea MJ, et al. Asthma and COPD in hospitalized COVID-19 patients. *Archivos de Bronconeumologia*. 2020;56(9):604–606.
4. Parks JM, Smith JC. How to Discover Antiviral Drugs Quickly. *N Engl J Med*. 2020;382:2261–2264.
5. Leung J, Niiikura M, Yang C, et al. COVID-19 and COPD. *Eur Respir J*. 2020;56(2):2002108.
6. Jacobs M, Van Eeckhoutte HP, Wijnant SRA, et al. Increased expression of ACE2, the SARS-CoV-2 entry receptor, in alveolar and bronchial epithelium of smokers and COPD subjects. *Eur Respir J*. 2020;56:2002378.
7. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708–1720.
8. Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, et al. Hospitalization and mortality among black patients and white patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2534–2543.
9. Itelman E, Wasserstrum Y, Segev A, et al. Clinical characterization of 162 COVID-19 patients in Israel: preliminary report from a large tertiary center. *Isr Med Assoc J*. 2020;22:271–274.
10. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020;323:1612–1614.
11. Wu F, Zhou Y, Wang Z, et al. Clinical characteristics of COVID-19 infection in chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, retrospective, observational study. *J Thorac Dis*. 2020;12(5):1811–1823.
12. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;22(6):912–919.
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;180:741–750.
14. Perrone V, Sangiorgi D, Buda S, et al. Comparative analysis of budesonide/formoterol and fluticasone/salmeterol combinations in COPD patients: findings from a real-world analysis in an Italian setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2749–2755.
15. Larsson K, Janson C, Lisspers K, et al. Combination of budesonide/formoterol more effective than fluticasone/salmeterol in preventing exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: the PATHOS study. *J Intern Med*. 2013;273(6):584–594.
16. Blais L, Forget A, Ramachandran S. Relative effectiveness of budesonide/formoterol and fluticasone propionate/salmeterol in a 1-year, population-based, matched cohort study of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Effect on COPD-related exacerbations, emergency department visits and hospitalizations, medication utilization, and treatment adherence. *Clin Ther*. 2010;32(7):1320–1328.
17. Lee S-D, Xie C-M, Yunus F, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium compared with tiotropium alone in patients with severe or very severe COPD: A randomized, multicentre study in East Asia. *Respirology*. 2016;21(1):119–127.
18. Schultze A, Walker A J, MacKenna B, et al. Risk of COVID-19-related death among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhaled corticosteroids: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. *Lancet Resp Med*. 2020. DOI: Available at: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30415-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30415-X)
19. BTS Guidance for inpatient infection control management of patients receiving Acute NonInvasive Ventilation and Long-Term Ventilation during and beyond COVID-19. Available at: <https://www.brit-thoracic.org.uk/about-us/covid-19-information-for-the-respiratory-community/>
20. COVID-19 rapid guideline: community-based care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). NICE guideline. Published: 9 April 2020. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng168
21. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2020. Available at: <https://goldcopd.org/gold-covid-19-guidance/>

REFERENCES

1. Leung JM, Niiikura M, Yang C, et al. COVID-19 and COPD. *Eur Resp J*. 2020;56:2002108. DOI: 10.1183/13993003.02108-2020.
2. Olloquequi González J. COVID-19 Susceptibility in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest*. 2020;50:e13382.
3. García-Pachóna E, Zamora-Molinaa L, Soler-Semperea MJ, et al. Asthma and COPD in hospitalized COVID-19 patients. *Archivos de Bronconeumologia*. 2020;56(9):604–606.
4. Parks JM, Smith JC. How to Discover Antiviral Drugs Quickly. *N Engl J Med*. 2020;382:2261–2264.
5. Leung J, Niiikura M, Yang C, et al. COVID-19 and COPD. *Eur Respir J*. 2020;56(2):2002108.
6. Jacobs M, Van Eeckhoutte HP, Wijnant SRA, et al. Increased expression of ACE2, the SARS-CoV-2 entry receptor, in alveolar and bronchial epithelium of smokers and COPD subjects. *Eur Respir J*. 2020;56:2002378.
7. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708–1720.
8. Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, et al. Hospitalization and mortality among black patients and white patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2534–2543.
9. Itelman E, Wasserstrum Y, Segev A, et al. Clinical characterization of 162 COVID-19 patients in Israel: preliminary report from a large tertiary center. *Isr Med Assoc J*. 2020;22:271–274.
10. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020;323:1612–1614.
11. Wu F, Zhou Y, Wang Z, et al. Clinical characteristics of COVID-19 infection in chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, retrospective, observational study. *J Thorac Dis*. 2020;12(5):1811–1823.
12. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;22(6):912–919.
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;180:741–750.
14. Perrone V, Sangiorgi D, Buda S, et al. Comparative analysis of budesonide/formoterol and fluticasone/salmeterol combinations in COPD patients: findings from a real-world analysis in an Italian setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2749–2755.
15. Larsson K, Janson C, Lisspers K, et al. Combination of budesonide/formoterol more effective than fluticasone/salmeterol in preventing exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: the PATHOS study. *J Intern Med*. 2013;273(6):584–594.
16. Blais L, Forget A, Ramachandran S. Relative effectiveness of budesonide/formoterol and fluticasone propionate/salmeterol in a 1-year, population-based, matched cohort study of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Effect on COPD-related exacerbations, emergency department visits and hospitalizations, medication utilization, and treatment adherence. *Clin Ther*. 2010;32(7):1320–1328.
17. Lee S-D, Xie C-M, Yunus F, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium compared with tiotropium alone in patients with severe or very severe COPD: A randomized, multicentre study in East Asia. *Respirology*. 2016;21(1):119–127.
18. Schultze A, Walker A J, MacKenna B, et al. Risk of COVID-19-related death among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhaled corticosteroids: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. *Lancet Resp Med*. 2020. DOI: Available at: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30415-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30415-X)
19. BTS Guidance for inpatient infection control management of patients receiving Acute NonInvasive Ventilation and Long-Term Ventilation during and beyond COVID-19. Available at: <https://www.brit-thoracic.org.uk/about-us/covid-19-information-for-the-respiratory-community/>
20. COVID-19 rapid guideline: community-based care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). NICE guideline. Published: 9 April 2020. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng168
21. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2020. Available at: <https://goldcopd.org/gold-covid-19-guidance/>