

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)

Dokument opracował zespół w składzie:

Prof. dr hab. n. med. Władysław Pierzchała — przewodniczący
Dr hab. n. med. Adam Barczyk
Prof. dr hab. n. med. Dorota Górecka
Prof. dr hab. n. med. Paweł Śliwiński
Prof. dr hab. n. med. Jan Zieliński

Recenzenci:

Prof. dr hab. n. med. Renata Jankowska
Prof. dr hab. n. med. Józef Małolepszy
Prof. dr hab. n. med. Jan Marek Słomiński

Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 5: 318–347

Spis treści

Wprowadzenie	320
Zasady poszukiwania piśmiennictwa, które wykorzystano przy tworzeniu niniejszego dokumentu	321
Definicja choroby	321
Epidemiologia	321
Etiopatogeneza i patofizjologia	322
Mechanizmy choroby	322
Rozpoznawanie	323
Badania czynnościowe płuc	325
Stopnie zaawansowania choroby	325
Różnicowanie	326
Historia naturalna	326
Profilaktyka	327
Rola zaprzestania palenia tytoniu	327
Metody ograniczenia nałogu palenia	328
Ograniczenie szkodliwych wpływów środowiska	328
Szczepienia przeciwko grypie	329
Szczepienia przeciwko <i>Streptococcus pneumoniae</i>	329
Leczenie farmakologiczne stabilnej postaci choroby	329
Zasady ogólne	329
Leki rozszerzające oskrzela	329
Cholinolityki	330
Beta ₂ -mimetyki	331
Teofilina	332
Leczenie skojarzone lekami różnych grup	332
Glikokortykosteroidy	332
Inhibitory fosfodiesterazy 4	333
Mukolityki i antyoksydanty	334
Antybiotyki	334
Leczenie choroby w zależności od stopnia zaawansowania	334
Leczenie tlenem	334
Leczenie chirurgiczne	336
Rehabilitacja oddechowa	337
Nieinwazyjne wspomaganie wentylacji	338
Inwazyjna wentylacja mechaniczna	338
Leczenie zaostrzeń	338
Definicja i znaczenie kliniczne	338
Stopnie ciężkości zaostrzeń POChP i wskazania do hospitalizacji	338
Przyczyny zaostrzeń POChP	339
Postępowanie diagnostyczne i różnicowanie	340
Postępowanie lecznicze	340
Profilaktyka zaostrzeń	341
Wsparcie psychologiczne	341
Postępowanie w końcowym okresie choroby	342
Piśmiennictwo	342
Aneks 1. Kwestionariusz uzależnienia od nikotyny według Fagerströma	343
Aneks 2. Test motywacji do zaprzestania palenia	343
Aneks 3. Algorytm leczenia farmakologicznego w stabilnym okresie choroby	344

Wprowadzenie

Pierwsze krajowe Zalecenia Postępowania w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP) powstały w 1998 roku z inicjatywy prof. Jana Zielińskiego i prof. Józefa Małolepszego oraz dr. Władysława Pierzchały przy wsparciu organizacyjnym firmy Boehringer Ingelheim i pracy twórczej zespołu autorów Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumonologicznego. Wiązały się one z taką aktywnością innych lekarskich towarzystw naukowych w Europie.

Zespół polskich autorów kontynuował pracę nad zaleceniami w następnych latach, w miarę jak nauka i praktyka dostarczały nowych danych. Wspólne źródła wiedzy są powodem, dla którego diagnostyka i leczenie POChP opierają się na tych samych zasadach, a uzgodniony podział na stopnie ciężkości choroby pozwala na jednakową kwalifikację chorych.

W opracowywaniu wcześniejszych zaleceń, z których korzystaliśmy obecnie, uczestniczyli: Jerzy Kozielski jako przewodniczący zespołu oraz jego członkowie — Ryszarda Chazan, Dorota Górecka, Karina Jahnz-Różyk, Piotr Kuna, Józef Małolepszy, Władysław Pierzchała, Michał Pirożyński, Tadeusz Płusa, Jan Marek Słomiński, Paweł Śliwiński i Jan Zieliński.

Utylitarne znaczenie zaleceń wynika z bardzo wysokiego społecznego kosztu POChP. Koszt bezpośredni leków stosowanych w stabilnej postaci choroby i koszty leczenia jej zaostrzeń to dwa aspekty tego zagadnienia. Większość leków stosowanych w POChP podlega refundacji na zasadach określonych przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Dlatego w zaleceniach znajdują się odniesienia do tego problemu oraz wskazówki dotyczące leczenia mającego zapobiegać częstym zaostrzeniom choroby.

Decyzje lecznicze, które jako lekarze będziemy podejmować wobec chorych, muszą opierać się na wiedzy naukowej. Powinniśmy jednak zawsze brać pod uwagę indywidualny odbiór choroby przez naszych pacjentów. Jestem przekonany, że aktualne zalecenia będą pomocne w tym zakresie.

Dziękuję wszystkim, którzy obecnie i w przeszłości przyczynili się do powstania aktualnych zaleceń Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc.

*prof. dr hab. n. med. Wiesław Pierzchała
Prezes PTChP*

Zasady poszukiwania piśmiennictwa, które wykorzystano przy tworzeniu niniejszego dokumentu

Poszukiwania prowadzono w zbiorach Medline, Pubmed, Scopus za okres 01.01.2004–31.10.2009 r., podając hasła: „COPD”, „chronic bronchitis”, „emphysema”. Z piśmiennictwa zawartego w poprzednim dokumencie, opublikowanym w 2004 roku, wykorzystano wysoko cennie pozycje, dla których nie było potrzeby poszukiwania nowszych zamienników. Wybierano randomizowane badania kliniczne spełniające kryteria A lub B w kategorii siły dowodu naukowego. Korzystano z publikacji Instytutu Cochrane’a, a także metaanaliz, w których analizowano prace oryginalne o dużej sile dowodu naukowego.

Starając się utrzymać zwięźłość dokumentu, jeśli dysponowano wieloma pozycjami piśmiennictwa dla poparcia jakiegoś twierdzenia, wybierano tylko jedną z nich, którą uważano za najbardziej reprezentatywną.

Definicja choroby

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest chorobą, której można zapobiec i którą można leczyć. Cechuje się niecałkowicie odwracalnym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, które zazwyczaj postępuje i jest związane z nieprawidłową reakcją zapalną płuc na szkodliwe gazy i pyły, najczęściej na dym tytoniowy. Chociaż POChP toczy się głównie w płucach, to powoduje również istotne następstwa systemowe.

Definicja ta została wcześniej przyjęta przez dwa towarzystwa naukowe o światowym zasięgu — *American Thoracic Society* (ATS) i *European Respiratory Society* (ERS) [1] — oraz przez grupę ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) i Narodowego Instytutu Zdrowia Stanów Zjednoczonych znaną pod akronimem GOLD (*Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease*) [2].

Pierwsze zdanie definicji sugeruje, że chorobie można zapobiegać przez usunięcie wpływu czynników wywołujących, którymi są palenie tytoniu i ekspozycja na inne dymy w środowisku pracy, pyły i gazy w środowisku domowym oraz powietrze atmosferyczne. Zmniejszenie chorobowości i umieralności z powodu POChP na świecie będzie zależało od skuteczności działań profilaktycznych.

Nazwę POChP zaproponowano ponad 40 lat temu dla zespołu klinicznego cechującego się najczęściej przewlekłym kaszlem i dusznością podczas wysiłku. Choroba charakteryzuje się zmianami patologicznymi typowymi dla dwóch od dawna znanych chorób — przewlekłego zapalenia oskrzeli (PZO) i rozedmy płuc. Ilościowy udział obu tych schorzeń u pojedynczego chorego wpływa na objawy i kliniczny przebieg choroby. Rozpoznanie choroby wymaga wykonania badania spirometrycznego w celu potwierdzenia niecałkowicie odwracalnej obturacji oskrzeli.

Epidemiologia

Oceny epidemiologiczne częstości występowania POChP różnią się w zależności od użytych metod badania, dolnej granicy wieku badanej populacji i jej reprezentatywności. W ostatnim dziesięcioleciu przeważały badania, w których w celu potwierdzenia choroby stosowano obiektywne badanie spirometryczne, a za dolną granicę wieku badanych przyjmowano 40 lat.

Częstość występowania POChP u badanych powyżej 40. roku życia potwierdzona badaniem spirometrycznym wynosi 8,9% [3]. Jednocześnie jest to jedyna z najczęstszych chorób przewlekłych, której częstość występowania rośnie [4]. Przewiduje się, że jeśli obecnie obserwowane zjawiska w epidemiologii chorób na świecie nie ulegną zmianie, to w 2020 roku POChP, z szóstej w 1990 roku najczęstszej przyczyny zgonu, stanie się trzecią przyczyną [5]. Powodem tych zmian jest malejąca umieralność z powodu chorób sercowo-naczyniowych i zakaźnych oraz szerzenie się nałogu palenia tytoniu i zanieczyszczenia środowiska w krajach rozwijających się, głównie w południowo-wschodniej Azji.

W Polsce nie przeprowadzono badania epidemiologicznego obejmującego reprezentatywną próbę całej populacji kraju. W badaniach cząstkowych cechy POChP stwierdzono u około 10% badanych powyżej 40. roku życia [6]. Tylko w jednym badaniu częstość choroby była znacznie wyższa — wynosiła 26% [7]. Choroba występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet, stosunek płci wynosi 2:1 [8]. Obserwuje się zmniejszanie różnicy częstości występowania choroby między płciami zgodne z wyrównywaniem się różnic w rozpowszechnieniu palenia tytoniu. Choroby płuc, wśród których najczęstsza jest POChP, są czwartą — po chorobach serca i naczyń, nowotworach złośliwych i śmierci z przyczyn gwałtownych — przyczyną zgonu w Polsce [9].

W międzynarodowej klasyfikacji chorób POChP jest kodowana pod symbolem J44.8. W dalszym ciągu zdarza się, że jako przyczynę zgonu zamiast POChP lekarze rozpoznają PZO (J41) lub rozedmę (J43). Według danych Zakładu Epidemiologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie w 2007 roku choroby oznaczone symbolami J40–J44 były przyczynami zgonu u 7987 mieszkańców. Wskaźnik zgonów wynosił 21/100 000 ludności [10] i w ciągu ostatnich 20 lat powoli się zwiększał. W 1980 roku wynosił 18,8/100 000 ludności. Wskaźnik ten jest jednym z niższych w Europie, a dotyczy kraju o jednym z najwyższych nasileniu nałogu palenia tytoniu. Bardzo prawdopodobne, że POChP jako przyczyna zgonu jest znacznie niedoszacowana. Wynika to z wysokiej umieralności chorych na POChP w Polsce z powodu choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego i raka płuc. Problem ten może dotyczyć nawet ponad połowy chorych na POChP [11].

Etiopatogeneza i patofizjologia

Najczęstsze przyczyny choroby przedstawiono w tabeli 1. Głównym czynnikiem etiopatogenetycznym jest palenie tytoniu, które jest odpowiedzialne za około 80% przypadków POChP.

Udokumentowano związek POChP z narażeniem zawodowym na pyły organiczne i nieorganiczne oraz gazy [12]. Szacuje się, że zanieczyszczenia powietrza w środowisku pracy w krajach uprzemysłowionych są odpowiedzialne za rozwój POChP w około 19% wszystkich przypadków choroby [13].

Najczęstszymi zanieczyszczeniami powietrza atmosferycznego o udowodnionym szkodliwym wpływie na płuca są: dwutlenek siarki (SO_2), dwutlenek azotu (NO_2), ozon i pył zawieszony, czyli cząsteczki pyłu o różnym składzie chemicznym unoszące się w powietrzu ze względu na niski ciężar. Są to cząsteczki wielkości poniżej $10\ \mu\text{m}$, określane nazwą PM_{10} .

Tabela 1. Czynniki, które mogą być przyczyną zachorowania na POChP

Palenie tytoniu
Zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego, w środowisku pracy lub w miejscu zamieszkania, np. spalanie materii organicznej
Infekcje układu oddechowego we wczesnym dzieciństwie i palenie bierne
Nawracające infekcje oskrzelowo-płucne
Uwarunkowania genetyczne

Uważa się, że im mniejsza cząsteczka pyłu, tym większa szkodliwość dla płuc. Zmniejszenie stężenia drobnocząsteczkowego pyłu w powietrzu atmosferycznym w skali kraju (Szwajcaria) spowodowało roczny ubytek natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1 , *forced expiratory volume in 1 second*) i zmniejsza występowanie objawów typowych dla POChP [14]. Najczęstsze źródła zanieczyszczeń powietrza atmosferycznego to spalanie ropy i produktów ropopochodnych oraz spalanie węgla. Duże stężenia zawieszonego pyłu występują w pobliżu zakładów przemysłowych używających wyżej wymienionych paliw, a także w miastach i w bezpośrednim sąsiedztwie dróg o dużym natężeniu ruchu samochodowego.

Za rozwój POChP odpowiedzialne są także zanieczyszczenia powietrza w pomieszczeniach mieszkalnych. Należą do nich głównie bierne palenie tytoniu i zanieczyszczenia wynikające z używania do ogrzewania mieszkań i gotowania węgla lub drewna w słabo wentylowanych pomieszczeniach.

Płuca dziecka rozwijają się do 7. roku życia. W tym czasie zwiększa się liczba przewodów pęcherzykowych i pęcherzyków płucnych. Nawracające infekcje dolnych dróg oddechowych, szczególnie przed ukończeniem 3. roku życia, mogą nieodwracalnie uszkadzać obwodowe struktury płuc, prowadząc do trwałego upośledzenia ich czynności wentylacyjnej w wieku 20–25 lat, czyli największych rezerw wentylacyjnych płuc. Niedobór masy ciała noworodka oraz nawracające infekcje oddechowe w dzieciństwie okazały się niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu z powodu POChP [15].

Nawracające infekcje oskrzelowo-płucne, szczególnie wirusowe, u chorego na POChP przyspieszają roczny ubytek FEV_1 . Podobny efekt wywołują przedłużające się bakteryjne zapalenia oskrzeli.

U niewielkiej liczby chorych na POChP (do 3%) choroba rozwija się z powodu defektu genetycznego polegającego na upośledzeniu wytwarzania przez wątrobę α_1 -antytrypsyny (α_1 -AT), głównego enzymu antyproteolitycznego. U osób z homozygotycznym defektem, które palą tytoń, roczny ubytek FEV_1 jest bardzo szybki i przeważnie występuje przed 40. rokiem życia [16].

Mechanizmy choroby

Wymienione wcześniej czynniki prowadzą do przewlekłego zapalenia w oskrzelach, miąższu płuc i naczyniach płucnych. Przewlekły proces zapalny i wynikająca z niego przewaga proteinaz nad antyproteinazami [17] oraz stres oksydacyjny [18] są przyczynami niszczenia miąższu płuc i nieodwra-

calnych zmian w obrębie drobnych dróg oddechowych. Zniszczenie miąższu płucnego, które zmniejsza sprężystość płuc oraz zmiany strukturalne w obrębie drobnych dróg oddechowych prowadzące do ich zwężenia są głównymi przyczynami ograniczenia przepływu powietrza przez oskrzela w czasie wydechu. Na trwałe zmiany strukturalne w obrębie obwodowych dróg oddechowych nakładają się elementy odwracalne, takie jak obrzęk, hipersekrecja śluzu i skurcz mięśni gładkich, które także powodują zwiększenie oporu oskrzelowego i utrudnienie przepływu powietrza.

Komórkami odpowiedzialnymi za powstanie i podtrzymywanie procesu zapalnego w drogach oddechowych i w płucach chorych na POChP są makrofagi, limfocyty CD8+ i neutrofile [19]. Zwiększoną liczbę makrofagów stwierdza się zarówno w ścianie centralnych, jak i obwodowych dróg oddechowych oraz w miąższu płuc. Zwiększoną liczbę limfocytów CD8+ stwierdza się w wycinkach błony śluzowej i w miąższu płuc [20]. Natomiast neutrofile wykazano głównie w płwocinie i w płożyczynach oskrzelowo-pęcherzykowych [21].

Wydaje się, że makrofagi odgrywają wiodącą rolę w zapoczątkowaniu procesu zapalnego w POChP. Pod wpływem dymu tytoniowego uwalniają one interleukinę 8 (IL-8, *interleukin 8*) i leukotrien B4 — czynniki chemotaktyczne dla neutrofilów. Natomiast limfocyty CD8+ są odpowiedzialne za przewleknięcie się procesu zapalnego. Wydzielają perforinę, granzym B i czynnik martwicy nowotworu α (TNF- α , *tumor necrosis factor alpha*), odpowiedzialne za cytolizę i apoptozę komórek nabłonkowych pęcherzyków płucnych. Aktywne neutrofile biorące udział w procesie zapalnym toczącym się w płucach chorych na POChP uwalniają elastazę neutrofilową i katepsyny, które są odpowiedzialne za hipersekrecję śluzu i destrukcję miąższu płuc [19]. Procesy te są najważniejszymi przyczynami dwóch głównych objawów POChP: przewlekłego kaszlu i duszności podczas wysiłku.

Trwałe zwężenie drobnych dróg oddechowych jest spowodowane hipertrofią i hiperplazją okrężnych mięśni gładkich oraz włóknieniem okołooskrzelowym. Procesy te toczą się głównie w oskrzelach o średnicy mniejszej niż 2 mm. Na te nieodwracalne zmiany nakładają się elementy dodatkowe, pogłębiające zaburzenia przepływu — nacieki zapalne, obrzęk i skurcz mięśni gładkich w ścianie oskrzeli oraz zaleganie śluzu w ich świetle. Kolejnym mechanizmem odpowiedzialnym za zwężenie oskrzeli i ograniczenie przepływu powietrza jest zmniejszenie sprężystości płuc spowodowane nasilającą się rozdemą [22].

Na rycinie 1 przedstawiono schemat kaskady procesów zapoczątkowanych w płucach przez dym tytoniowy, prowadzących do powstania PZO i rozdemny płuc.

Rozpoznawanie

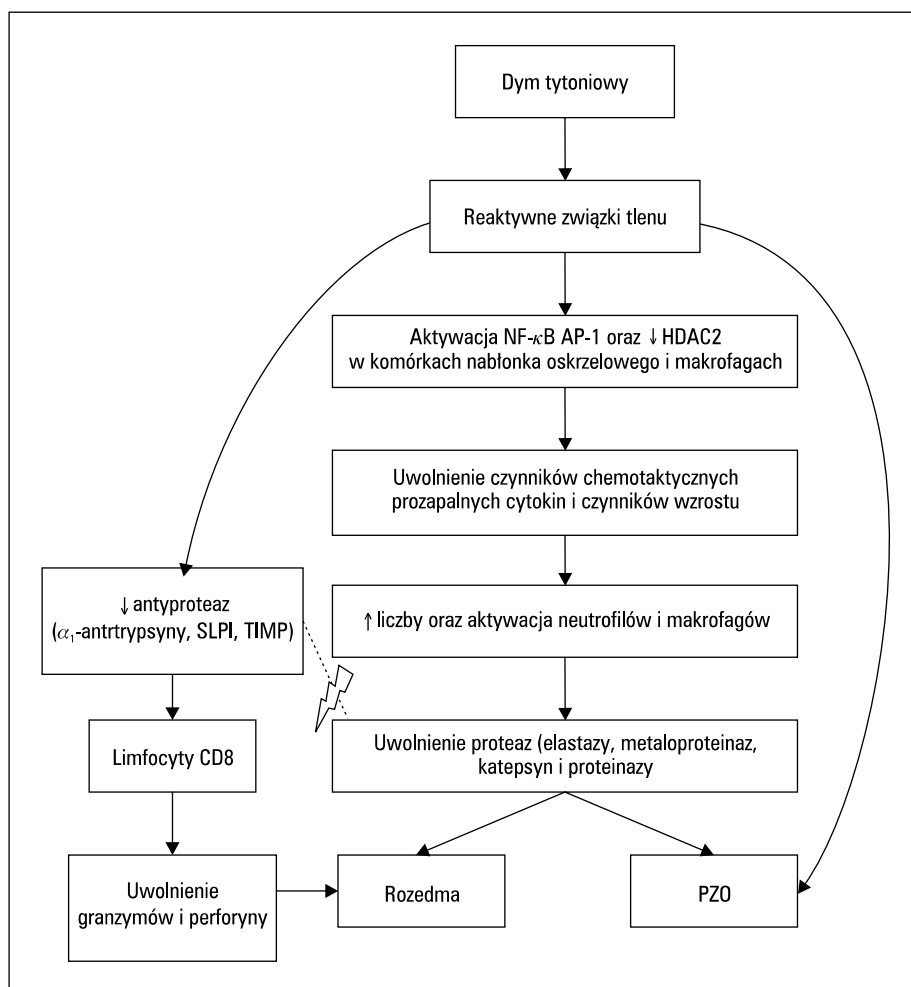
Rozpoznanie choroby ustala się na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego, badania spirometrycznego i badania radiologicznego klatki piersiowej. Dodatkowymi badaniami pomocnymi w ustaleniu stopnia zaawansowania choroby są: badanie gazometryczne krwi, echokardiografia i EKG.

Przewlekłą obturacyjną chorobę płuc należy podejrzewać u osoby powyżej 40. roku życia palącej od wielu lat papierosy lub narażonej na zanieczyszczenia powietrza w środowisku, która kaszle i odkrztusza plwocinę, głównie rano. Dolegliwości te występują od wielu lat. Chory zazwyczaj skarży się na postępującą z upływem lat duszność, która początkowo występuje tylko podczas wysiłku. W końcowym okresie choroby i podczas jej zaostrzeń duszność może być odczuwana również w spoczynku. Prostym sposobem oceny nasilenia duszności jest zmodyfikowana skala *Medical Research Council* (MRC) (tab. 2). W zaawansowanym okresie choroby u części chorych występuje wyniszczenie.

Często dochodzi do zaostrzeń choroby, głównie jesienią i zimą. Cechują się one nasileniem duszności i kaszlu z odkrztuszaniem większej niż zazwyczaj objętości plwociny. W okresie zaostrzeń plwocina zwykle zmienia się ze śluzowej w śluzowo-ropną lub ropną. Mogą się pojawiać objawy prawokomorowej niewydolności serca.

W badaniu przedmiotowym stwierdza się, głównie w okresie zaostrzeń, furczenia i świsty. W miarę postępu choroby pojawiają się cechy rozdemny płuc: wdechowe ustawienie klatki piersiowej (beczkowata klatka piersiowa), bębenkowy odgłos opukowy i osłabienie szmeru oddechowego pęcherzykowego. W zaawansowanej postaci choroby widoczna jest praca dodatkowych mięśni wdechowych, zapadanie się dolnych przestrzeni międzyżebrowych, wydech przez zwężone usta i sinica. Mogą występować zaburzenia neurologiczne i psychiczne związane z niedotlenieniem i kwasicią oddechową.

Radiogram klatki piersiowej może być prawidłowy lub stwierdza się objawy rozdemnia płuc. Pola płucne są nadmiernie jasne, rysunek naczyniowy płucny obwodowo od wnek jest ubogi, a naczynia we wnekach poszerzone. Czasami widoczne są zacienienia okołooskrzelowe. Badanie RTG klatki piersiowej jest również potrzebne do wykluczenia innych schorzeń, takich jak rak płuca, gruźlica, choroby śródmiąższowe płuc. Tomografia komputerowa o wyso-



Rycina 1. Kaskada procesów spowodowanych oddziaływaniem wielu związków zawartych w dymie tytoniowym prowadzących do rozwoju przewlekłego zapalenia oskrzeli (PZO) i rozedmy. Reaktywne związki tlenu zawarte w dymie tytoniowym aktywują czynniki transkrypcyjne (czynniki jądrowe κB [NF- κB , *nuclear factor κB*] i AP-1 [*activator protein 1*]) oraz zmniejszają aktywność deacetylazy histonów (HDAC2, *histone deacetylase*) w makrofagach i komórkach nabłonka dróg oddechowych, zwiększając uwalnianie licznych czynników chemotaktycznych, cytokin prozapalnych oraz czynników wzrostu. W płucach wzrasta liczba neutrofilów i makrofagów, które uwalniają liczne proteazy: elastazę, metaloproteinazę macierzy pozakomórkowej i katepsyny, odpowiedzialne za rozwój PZO i rozedmy. Procesom tym przeciwdziałają antyproteazy (α_1 -antytrypsyna, SLPI [*secretory leukocyte protease inhibitor*], TIMP [*tissue inhibitor of metalloproteinase*]), których aktywność jest jednak zmniejszona przez działanie reaktywnych związków tlenu. Dodatkowo limfocyty CD8+ uwalniają granzymy i perforinę, które mogą wywoływać apoptozę komórek strukturalnych płuc, nasilając rozedmę płuc. Reaktywne związki tlenu indukują nadprodukcję śluzu w drogach oddechowych także przez bezpośrednie oddziaływanie na komórki dróg oddechowych.

Tabela 2. Zmodyfikowana skala duszności *Medical Research Council*

Nasilenie duszności	Okoliczności występowania duszności
Stopień 0	Chory nie odczuwa duszności
Stopień 1	Duszność występująca podczas szybkiego marszu po terenie płaskim lub podczas marszu pod górę albo wchodzeniu na pierwsze piętro normalnym krokiem
Stopień 2	Duszność przy dotrzymywaniu kroku w marszu po terenie płaskim osobie zdrowej w tym samym wieku
Stopień 3	Duszność podczas marszu po terenie płaskim we własnym tempie
Stopień 4	Duszność podczas niewielkich wysiłków, jak jedzenie, mycie i ubieranie się

kiej rozdzielczości jest konieczna do kwalifikacji chorego do leczenia chirurgicznego rozedmy płuc.

Badanie gazometryczne krwi powinno być wykonane u wszystkich chorych, u których FEV_1 wynosi mniej niż 50% wartości należnej oraz u chorych z objawami prawokomorowej niewydolności serca. U osób tych należy również wykonać badanie morfologii krwi i hematokrytu. Poliglobulia i podwyższony wskaźnik hematokrytu są objawami przewlekłego niedotlenienia. Decyzję o potrzebie wykonania badania gazometrycznego może ułatwić pulsoksymetria. Stwierdzenie przezskórnego wysycenia krwi tętniczej tlenem (SaO_2 , *arterial oxygen saturation*) poniżej 92% jest wskazaniem do badania gazometrycznego krwi.

Badania elektrokardiograficzne i ultrasonograficzne serca nie są konieczne do rozpoznania POChP, ale służą do potwierdzenia powikłania choroby, jakim jest nadciśnienie płucne (serce płucne).

Badania czynnościowe płuc

Badanie spirometryczne jest podstawowym badaniem czynnościowym układu oddechowego służącym do rozpoznawania POChP, określenia stopnia jej zaawansowania i oceny rokowania. Spirometria służy również do monitorowania przebiegu choroby i oceny skuteczności prowadzonego leczenia. Każda osoba paląca, z bierną ekspozycją na dym tytoniowy lub środowiskowe czynniki narażenia układu oddechowego lub podająca w wywiadzie przewlekły kaszel i odkrztuszanie plwociny powinna mieć wykonane badanie spirometryczne. Celem tego badania u osoby z podejrzeniem POChP jest potwierdzenie zaburzeń wentylacji typu obturacyjnego. Wartość diagnostyczną mają przede wszystkim: FEV_1 , pojemność życiowa płuc (VC, *vital capacity*) lub natężona pojemność życiowa płuc (FVC, *forced vital capacity*) i wyliczony wskaźnik odsetkowy FEV_1/VC lub FEV_1/FVC . Bardziej czułym wskaźnikiem obturacji jest stosunek FEV_1/VC .

Kryterium diagnostycznym dla obturacji jest obniżenie wskaźnika FEV_1/FVC poniżej dolnej granicy normy. Wskaźnik ten musi być oznaczany po podaniu wziewnego krótkodziałającego β_2 -mimetyku. Dotychczas przyjmowana wartość FEV_1/FVC mniejsza od 0,70, pomimo swojej prostoty, okazała się obciążona poważnym błędem [23, 24]. Rzeczywista fizjologiczna wielkość wskaźnika FEV_1/FVC (lub FEV_1/VC) jest różna dla kobiet i mężczyzn, i zmniejsza się z wiekiem. Arbitralne przyjęcie stałej wartości dla dolnej granicy normy tego wskaźnika może skutkować fałszywie ujemnymi wynikami u osób młodych (< 30. rż. u kobiet i < 45. rż. u mężczyzn), u których według ERS dolna granica normy wynosi około 0,71–0,74, oraz fałszywie dodatnimi wynikami u osób starszych (> 65. rż.), u których wynosi ona około 0,63–0,66 [25]. Wartość FEV_1/FVC (lub FEV_1/VC) równa 0,70 jest w przybliżeniu prawidłowa tylko dla osób w wieku 30–45 lat. Najczęściej stosowane i zalecane wartości należne wyżej wymienionych parametrów opublikowane zostały w 1993 roku przez grupę ekspertów ERS [25]. W przypadkach gdy nie jest to możliwe (np. zalecenia ERS nie podają wartości należnych dla FEV_1/FVC), należy użyć innych źródeł dla wartości należnych. Najbardziej aktualne dane dotyczące wartości należnych dla wskaźnika FEV_1/FVC opublikowano w odniesieniu do populacji rasy

białej i obecnie zaleca się stosowanie tych wartości należnych [26].

Stopień nasilenia obturacji oskrzeli ocenia się na podstawie wielkości FEV_1 wyrażonej jako odsetek wartości należnej. Oznaczenie FEV_1 pozwala zatem określić stopień zaawansowania POChP.

Badanie spirometryczne służące rozpoznaniu POChP powinno być wykonane 2-krotnie: przed podaniem jakiegokolwiek leku rozszerzającego oskrzela i po 15–20 minutach od podania krótkodziałającego β_2 -mimetyku (np. 400 μ g salbutamolu). Wynik wykonanej w ten sposób próby rozkurczowej u chorego na POChP jest zazwyczaj ujemny. Oznacza to, że przyrost FEV_1 po podaniu β_2 -mimetyku jest mniejszy niż 12% wartości należnej i mniejszy niż 200 mL w wartościach bezwzględnych. U pacjentów z niskimi wyjściowymi wartościami FEV_1 , zwłaszcza z ciężką i bardzo ciężką postacią choroby, w interpretacji próby rozkurczowej uwzględnia się przyrost nie tylko FEV_1 , ale także FVC. Odwracalność zwężenia oskrzeli oblicza się według wzoru:

$$\frac{FEV_1 \text{ po inhalacji} - FEV_1 \text{ przed inhalacją}}{\text{wartość należna } FEV_1} \times 100$$

Wykonanie spirometrii i analiza jej wyników po podaniu krótkodziałającego β_2 -mimetyku pozwala na zminimalizowanie fizjologicznej zmienności średnicy oskrzeli i względnie obiektywną ocenę ich drożności w stanie maksymalnego rozszerzenia (ewentualnego rozkurczu). Utrzymywanie się wartości wskaźnika FEV_1/FVC poniżej dolnej granicy normy w takich warunkach przesądza o utrwalonym charakterze obturacji.

Stopnie zaawansowania choroby

Podział choroby na stopnie zaawansowania ma aspekt praktyczny, bowiem według niego podejmuje się decyzje terapeutyczne. Przyjęto podział choroby na cztery stopnie zaawansowania w zależności od wielkości FEV_1 wyrażonej w procentach wartości należnej (tab. 3). W każdym z nich występuje ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Wyrazem tego ograniczenia jest obniżenie wskaźnika FEV_1/FVC poniżej dolnej granicy normy. W postaci ciężkiej, a zwłaszcza bardzo ciężkiej, często występują zaostrzenia choroby, cechy niewydolności oddychania i serca płucnego.

W badaniach epidemiologicznych nad częstością występowania POChP stwierdzono, że choroba była już wcześniej rozpoznana u mniej niż 20% chorych. Byli to w większości chorzy z ciężką i bardzo ciężką postacią choroby [27, 28]. Także

Tabela 3. Stopnie zaawansowania choroby

Stopień zaawansowania	Kryteria spirometryczne
Stopień I (postać łagodna)	$FEV_1 \geq 80\%$ wartości należnej
Stopień II (postać umiarkowana)	50% wartości należnej $\geq FEV_1 < 80\%$ wartości należnej
Stopień III (postać ciężka)	30% wartości należnej $\leq FEV_1 < 50\%$ wartości należnej
Stopień IV (postać bardzo ciężka)	$FEV_1 < 30\%$ wartości należnej

Zawsze obecność obturacji — FEV_1/FVC poniżej dolnej granicy normy. Objasnienia skrótów w tekście

w Polsce około 80% chorych na POChP znajduje się w łagodnym lub umiarkowanym stadium i rzadko ma rozpoznaną chorobę [8].

Różnicowanie

Przewlekłą obturacyjną chorobę płuc należy różnicować głównie z astmą oskrzelową. Podstawy różnicowania przedstawiono w tabeli 4. W ciężkich postaciach astmy przebiegających ze stałą obturacją oskrzeli lub bardzo małą odwracalnością po leku rozszerzającym oskrzela różnicowanie z POChP może okazać się bardzo trudne. Duże

trudności w różnicowaniu występują u osób, u których na astmę nakładają się objawy POChP. Są to zwykle chorzy na astmę, którzy palili lub nadal palą papierosy.

Kilka innych chorób układu oddechowego także wymaga różnicowania z POChP (tab. 5).

Historia naturalna

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest chorobą trwającą kilkadziesiąt lat. Postęp choroby jest oceniany szybkością rocznego ubytku FEV_1 . U osoby zdrowej wynosi on 20–30 mL rocznie i zaczyna między 20. a 30. rokiem życia. U chorego na POChP roczny ubytek FEV_1 wynosi powyżej 40 mL. Nadprodukcja śluzu wiąże się z przyspieszonym rocznym obniżaniem FEV_1 [29]. Szybkość zmniejszania FEV_1 zależy również od częstości i długości trwania zaostrzeń choroby. U niektórych chorych roczny spadek FEV_1 jest większy niż 100 mL [30].

Po obniżeniu FEV_1 do około 50% wartości należnej pojawia się duszność wysiłkowa. W umiarkowanym okresie choroby duszność podczas wysiłku występuje u około połowy chorych. U niektórych można zaobserwować dwa typy dalszego rozwoju klinicznego choroby.

U chorych z prawidłowym napędem oddechowym gazy krwi tętniczej utrzymują się w granicach normy, przynajmniej w spoczynku. Dzieje

Tabela 4. Różnicowanie POChP i astmy oskrzelowej

Cecha	POChP	Astma
Palenie tytoniu w wywiadzie	Często	Rzadko
Wywiad rodzinny	Czasem POChP w rodzinie, rzadko atopia	Często w rodzinie astma lub atopia
Pierwsze objawy choroby	Zazwyczaj po 40. rż.	Zazwyczaj przed 40. rż., często w dzieciństwie
Najczęstsze objawy	Zazwyczaj codziennie: kaszel i stopniowo nasilająca się duszność wysiłkowa	Zazwyczaj napadowo: duszność, suchy kaszel, świsty
Nocna duszność	Rzadko	Często
Główne czynniki wyzwalające objawy	Wysiłek fizyczny	Alergeny, wysiłek fizyczny, zimne powietrze
Spirometria	Stale obniżony FEV_1/FVC ; wartość ta może się poprawiać w wyniku leczenia, ale nigdy nie wraca do normy	W czasie objawów obniżone wartości FEV_1 i FEV_1/FVC ; możliwa norma w okresie remisji lub w wyniku leczenia
Próba rozkurczowa	Przeważnie ujemna ($\Delta FEV_1 < 12\%$)	Zazwyczaj dodatnia ($\Delta FEV_1 \geq 12\%$)
Dobowa zmienność PEF	Zazwyczaj brak	Często
Pojemność dyfuzyjna płuc	Prawidłowa lub obniżona w rozedmie	Prawidłowa lub podwyższona
Morfologia	Czasem erytrocytoza lub anemia	Czasem eozynofilia
Gazometria krwi tętniczej	Początkowo prawidłowa, w miarę postępu choroby obniżenie PaO_2 i zwiększenie $PaCO_2$	Zazwyczaj prawidłowa; obniżenie PaO_2 w ciężkim napadzie astmy
RTG klatki piersiowej	Możliwe cechy rozedmy, nadciśnienia płucnego i zmiany okołoskrzelowe	Najczęściej prawidłowe
Stężenie całkowitego IgE w surowicy krwi	Zazwyczaj prawidłowe	Często podwyższone

Objasnienia skrótów w tekście

Tabela 5. Różnicowanie POChP z innymi chorobami

Rozpoznanie	Główne badanie różnicujące
Rozstrzenie oskrzeli	Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości płuc
Zarostowe zapalenie oskrzelików	Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości płuc
Mukowiscydoza	Stężenie chloru w pocie > 60 mmol/L
Zatorowość płucna	Angiotomografia komputerowa płuc
Rak płuca	RTG klatki piersiowej, bronchoskopia
Niewydolność serca	RTG klatki piersiowej, USG serca, ocena stężenia mózgowego peptydu natriuretycznego
Gruźlica płuc	RTG klatki piersiowej, posiew płwociny
Choroby śródmiąższowe płuc	RTG klatki piersiowej, tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości płuc

się to kosztem dużego wysiłku oddechowego i narastającej z upływem lat duszności oraz znacznego upośledzenia sprawności wysiłkowej. Chorzy ci umierają zwykle w czasie zaostrzenia choroby, przebiegającego z nasileniem niewydolności oddychania.

U chorych z obniżonym napędem oddechowym dość wcześnie pojawia się niewydolność oddychania, początkowo hipoksemia, a później hiperkapnia. Chorzy ci nie odczuwają znacznej duszności i całkiem dobrze tolerują wysiłek fizyczny. Po pewnym czasie rozwijają się u nich kliniczne objawy serca płucnego. Chorzy ci umierają z cechami narastającej prawokomorowej niewydolności serca. U wielu osób w obrazie klinicznym występują cechy obu wymienionych grup [31].

Obok wielkości FEV₁, która jest najczulszym pojedynczym wskaźnikiem prognostycznym, także stopień nasilenia duszności, stan odżywienia oraz wydolność fizyczna korelują z przewidywaną długością życia (wskaźnik BODE [*body mass index, airflow, obstruction, dyspnea, and exercise capacity*] [32]).

Uważa się, że szybkość postępu choroby może być bardzo różna. U jednych chorych choroba postępuje szybko, u innych bardzo wolno [33]. Można to stwierdzić, wykonując badanie spirometryczne co 3 lata. Prostszy i mniej dokładny sposób jest analiza wyniku spirometrii w zależności od wieku. Rozpoznanie łagodnej obturacji oskrzeli u 60-letniego niepalącego mężczyzny sugeruje, że choroba nie będzie miała istotnego wpływu na jego dalsze życie. Rozpoznanie umiarkowanej postaci choroby u 40-letniego palacza tytoniu sugeruje, że jest on obciążony ryzykiem przedwczesnego zgonu.

Jedynym postępowaniem zmieniającym historię naturalną choroby u palaczy tytoniu jest zaprzestanie palenia, które zahamowuje przyspieszoną utratę rezerw wentylacyjnych płuc u chorych na POChP [34]. W wielu krajach rozpoczęto

działania mające na celu wczesne, aktywne rozpoznawanie choroby za pomocą wykonywania badania spirometrycznego wśród osób z grupy wysokiego ryzyka POChP. Przesiewowe badania spirometryczne wykonuje się w populacji ogólnej [35] lub wśród podopiecznych lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej [8]. W Europie głównym czynnikiem ryzyka POChP jest palenie tytoniu [36]. Wczesne rozpoznanie choroby umożliwia długotrwałe, energiczne działania antytytoniowe lub usunięcie innych przyczyn choroby w celu zahamowania jej postępu. Im wcześniej w przebiegu choroby przestaje się palić, tym większe są korzyści zdrowotne [37].

Mimo że w Europie aktywne rozpoznawanie choroby jest coraz częstsze, w Stanach Zjednoczonych powtarzają się opinie, że nie ma jeszcze dowodów, by wpływało ono na umieralność z powodu POChP [38].

Profilaktyka

Rola zaprzestania palenia tytoniu

Zaprzestanie palenia jest podstawą pierwotnej i wtórnej profilaktyki POChP. Jest to metoda o udowodnionej skuteczności zapobiegania postępowi choroby. Jest również jedynym, poza domowym leczeniem tlenem (DLT), postępowaniem, które wydłuża życie chorych na POChP [39]. W pierwszym roku po zaprzestaniu palenia może dojść do poprawy FEV₁, a następnie tempo obniżania FEV₁ staje się podobne do obserwowanego u osób niepalących [34]. Ostatnio wykazano, że bardzo istotny jest wiek zaprzestania palenia. Okazało się, że najlepsze wyniki w zapobieganiu postępowi choroby osiąga się przy trwałym porzuceniu nałogu przez chorego przed 40. rokiem życia [40]. Jednak nawet u osób z ciężką obturacją oskrzeli zaprzestanie palenia jest korzystne, ponieważ spowolnienie rocznego ubytku FEV₁ przedłuża życie [30].

Metody ograniczenia nałogu palenia

Spośród wielu działań antynikotynowych najprostszym i powszechnie przyjętym jest metoda minimalnej interwencji, zwana też metodą „pięciu P” [2]. Taka interwencja może spowodować, że około 2–5% pacjentów trwale porzuci nałóg [41]. Powinien ją stosować każdy lekarz w kontaktach z palącym pacjentem. Zasada minimalnej interwencji obowiązuje nawet wówczas, gdy pacjent nie ma objawów chorobowych i nie porusza tematu palenia w rozmowie z lekarzem. Informację o paleniu i udzielonej poradzie należy zanotować w łatwo zauważalnym miejscu w dokumentacji lekarskiej.

W ostatnim dziesięcioleciu wykazano, że palacze, u których wykrywa się obturację oskrzeli w czasie badań spirometrycznych i którym udzielono porady antynikotynowej, częściej porzucają nałóg niż palacze z prawidłową czynnością płuc [42, 43]. Dlatego wskazane jest udzielanie krótkiej porady antynikotynowej, popartej pokazaniem wyników tego badania na zmodyfikowanym wykresie Fletchera i Peto [30] każdemu palaczowi podczas wizyty u lekarza.

Odchodzenie od nałogu ułatwia stosowanie nikotynowej terapii zastępczej (NTZ). Lekami o udowodnionej skuteczności są preparaty zawierające nikotynę, w formie gumy do żucia lub plastrów naskórnych oraz tabletek do ssania, pastylek podjęzykowych i inhalatora. Dostarczając do organizmu nikotynę, zapobiegają one objawom zespołu abstynencji, który występuje u osób fizycznie uzależnionych od nikotyny. Skuteczność takiej terapii jest 2-krotnie wyższa niż stosowanie placebo [44]. Od 20 do 30% osób trwale porzuca nałóg na okres co najmniej roku. Skuteczny w odzwyczajaniu od palenia jest bupropion, lek o działaniu antydepresyjnym hamujący wychwyt zwrotny dopaminy i noradrenaliny w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) (30% rocznego sukcesu u osób palących) [45]. U chorych na POChP skuteczność leku jest mniejsza [46]. Bupropion można stosować po uwzględnieniu wszystkich przeciwwskazań. Od kilku lat lekiem pierwszego wyboru w leczeniu uzależnienia od nikotyny jest wareniklina, antagonistą i słaby agonista receptorów nikotynowych w OUN [47]. Oczekiwana jest ocena jego skuteczności u chorych na POChP.

Przed rozpoczęciem farmakoterapii konieczne jest określenie stopnia uzależnienia od nikotyny za pomocą testu Fagerströma (Aneks 1). Wynik testu wynoszący 6 punktów lub więcej świadczy o silnym uzależnieniu od nikotyny i wymaga rozpoczęcia leczenia największy-

mi dawkami preparatów zawierających nikotynę lub rozważenia wskazań do podania bupropionu czy warenikliny. U palących z wynikiem testu wynoszącym 4–5 punktów leczenie należy wprowadzić, jeśli palacz ma trudności z całkowitym zaprzestaniem palenia lub wraca do nałogu. **Obecnie uważa się, że farmakoterapię należy zaproponować każdej osobie palącej ponad 10 papierosów dziennie, która chce porzucić nałóg** [48].

Ograniczenie szkodliwych wpływów środowiska

Chory na POChP nie powinien pracować w środowisku, w którym zanieczyszczenia pyłowe i gazowe przekraczają najwyższe dopuszczalne stężenia. Podstawowym celem działań zapobiegawczych, prowadzonych w ramach profilaktyki pierwotnej lub wtórnej, jest zmniejszenie lub wyeliminowanie narażenia na potencjalne szkodliwe zanieczyszczenia powietrza.

Najważniejsze metody profilaktyczne:

1. Profilaktyka pierwotna:
 - popularyzacja oświaty zdrowotnej (uświadomienie szkodliwości czynników środowiskowych);
 - przedsięwzięcia techniczne zmniejszające zapylenie powietrza przez wprowadzenie bezpiecznych technologii produkcyjnych;
 - poprawa wentylacji pomieszczeń;
 - automatyzacja i hermetyzacja procesów produkcyjnych.
2. Profilaktyka wtórna:
 - indywidualne środki ochronne, maski, hełmy izolujące;
 - poprawa organizacji pracy: przerwy w pracy, rotacja pracowników na szczególnie szkodliwych stanowiskach;
 - monitorowanie zanieczyszczeń powietrza.
3. Profilaktyka trzeciorzędowa: optymalne leczenie w celu zapobiegania powikłaniom.

Ostatnio wykazano, że na POChP chorują również osoby niepalące. Często są to kobiety narażone na wdychanie szkodliwych dymów i pyłów w domach ogrzewanych węglem czy drewnem [49]. Powinno się zalecać stosowanie nowoczesnych pieców na biopaliwa, które ograniczają emisję szkodliwych dla płuc substancji.

Postępowanie lekarza ułatwiające porzucenie palenia przez chorych (metoda „pięciu P”):

1. Pytaj każdego pacjenta podczas każdej wizyty o nałóg palenia.
2. Poradź osobie palącej, by porzuciła nałóg.
3. Pamiętaj o ocenie stanu gotowości do zaprzestania palenia (test motywacji — Aneks 2).

4. Pomóż palącemu:
 - oceń stopień uzależnienia od nikotyny (test Fagerströma — Aneks 1),
 - osobom uzależnionym przepisuj leczenie.
5. Przeprowadź wizyty kontrolne.

Szczepienia przeciwko grypie

U chorych na POChP z ciężkimi postaciami choroby, zwłaszcza w starszych grupach wiekowych, zaleca się szczepienia przeciwko grypie [50].

Większość obecnie używanych szczepionek przeciwko grypie zawiera fragmenty części powłokowej wirusa. Są to zwykle szczepionki trójwalentne, to znaczy są skierowane przeciwko dwu podtypom wirusa grypy typu A oraz wirusom grypy typu B. Szczepienia powinny być powtarzane co roku przed spodziewanym sezonem zachorowań ze względu na zmienność antygenową wirusa i krótkotrwałość odpowiedzi immunologicznej. Skład szczepów w szczepionce jest każdego roku dobierany w taki sposób, aby uodparniać przeciw szczepowi spodziewanemu w następnym sezonie. Szczepienia przeciw grypie zmniejszają częstość zaostrzeń, hospitalizacji oraz śmiertelność u chorych na POChP [51].

Szczepienia przeciwko *Streptococcus pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae jest jedną z najczęstszych przyczyn zakażeń układu oddechowego w podeszłym wieku. Szczepienia przeciw streptokokom zmniejszają częstość inwazyjnych postaci zakażenia *S. pneumoniae*. W Polsce dostępna jest 23-walentna szczepionka przeciw *S. pneumoniae* obejmująca najczęściej występujące w schorzeniach układu oddechowego i nerwowego serotypy. Jednorazowe szczepienie można zalecać u chorych na POChP powyżej 65. roku życia [52]. Ostatnio uważa się, że skuteczniejsza immunologicznie jest szczepionka skoniugowana [53].

Jednoczesne stosowanie szczepionki przeciw grypie i przeciw pneumokokom zmniejsza ryzyko wystąpienia zakażeń [54].

Leczenie farmakologiczne stabilnej postaci choroby

Zasady ogólne

Leczenie chorych na POChP powinno łagodzić objawy choroby, poprawiać wentylację płuc, zmniejszać liczbę i ciężkość zaostrzeń oraz ograniczać roczny ubytek FEV₁. W ten sposób terapia poprawia jakość życia w chorobie i może spowalniać jej postęp. Cele te pozostają nadal aktualne

[55]. Zmiany patofizjologiczne, które poddają się leczeniu farmakologicznemu to:

- obrzęk błony śluzowej oskrzeli,
- zwiększone wytwarzanie śluzu,
- skurcz mięśni gładkich oskrzeli,
- zapalenie dróg oddechowych.

U poszczególnych chorych stopień nasilenia tych zmian jest różny, dlatego leczenie powinno być dobrane indywidualnie. Brak bowiem zależności między stopniem obturacji a nasileniem objawów i tolerancją wysiłku fizycznego.

Rozpoczynając leczenie, należy kierować się stopniem zaawansowania choroby, a następnie odpowiednio je intensyfikować w zależności od nasilenia objawów choroby zgodnie z zasadą „stopień w górę”. Postępowanie „stopień w dół”, znane z leczenia astmy, nie ma zastosowania w POChP, ponieważ u większości osób choroba ma charakter postępujący. Z tego powodu po osiągnięciu optymalnego efektu należy kontynuować stosowane leczenie aż do chwili, gdy narastające objawy zmuszą do jego kolejnej intensyfikacji.

Leki, które działają na wyżej wymienione zmiany patofizjologiczne i przez to zmniejszają objawy oraz wpływają na częstość zaostrzeń to:

- leki rozszerzające oskrzela,
- kortykosteroidy wziewne,
- antyoksydanty i mukolityki.

Leki rozszerzające oskrzela

Do tej grupy należą leki poprawiające FEV₁ lub inne wskaźniki spirometryczne zmienione w przebiegu POChP. Zwiększenie FEV₁ po ich zastosowaniu dokonuje się przez zmianę napięcia mięśni gładkich ścian oskrzeli. Poprawa wskaźników przepływu powietrza i zmniejszenie rozdęcia płuc to następstwa rozkurczu tych mięśni, a nie poprawy sprężystości płuc.

Są to leki objawowe używane w razie potrzeby w łagodnej postaci POChP, jednak stosowane regularnie zmniejszają częstość zaostrzeń i można je uznać za leki modyfikujące przebieg choroby. Wszystkie leki rozszerzające oskrzela poprawiają tolerancję wysiłku, nawet jeżeli nie zwiększają FEV₁.

Łączne stosowanie leków rozszerzających oskrzela o odmiennym mechanizmie działania daje efekt synergistyczny lub addycyjny.

Długodziałające leki rozszerzające oskrzela stosowane regularnie w sposób przewlekły wywierają lepszy efekt niż leki krótkodziałające stosowane długotrwale.

Drogą podawania podstawowych leków tej grupy — cholinolityków i β_2 -mimetyków — jest inhalacja. Teofilina jest podawana drogą doustną (tabletki i kapsułki o przedłużonym działaniu),

Tabela 6. Leki cholinolityczne i ich postacie stosowane w POChP

Czas działania	Substancja czynna	MDI (mg/dawkę)	DPI (mg/dawkę)	Roztwór do nebulizacji (mg/ml)
Krótki (do 8 godz.)	Bromek ipratropium	0,02	–	0,25
Długi (ponad 24 godz.)	Bromek tiotropium	–	0,018	–

Objaśnienia skrótów w tekście

doodbytniczą (czopki) i dożylnie we wstrzyknięciach i infuzjach. W POChP zalecana jest postać doustna o wolnym uwalnianiu.

Leki wziewne są najczęściej podawane z inhalatorów ciśnieniowych (MDI, *metered dose inhaler*) lub proszkowych (DPI, *dry powder inhaler*), które są jednocześnie pojemnikiem na lek. Proszkowa postać leków jest ostatnio częściej używana. Do MDI można stosować przystawki objętościowe (spejsery), które ułatwiają inhalację leku. Leki krótkodziałające mogą być ponadto inhalowane za pomocą nebulizatorów pneumatycznych, co ma zastosowanie przy stosowaniu dużych dawek (np. w zaostrzeniach) specjalnie do tego przygotowanych postaci tych leków.

Opanowanie właściwej techniki inhalacji jest jednym z warunków powodzenia leczenia z użyciem leków wziewnych.

Grupę tę stanowią:

- cholinolityki,
- β_2 -mimetyki,
- teofilina.

Cholinolityki

Leki tej grupy, ich postacie i najczęstsze dawkowanie przedstawiono w tabeli 6.

Ipratropium (krótkodziałający) i tiotropium (długodziałający) są antagonistami receptorów muskarynowych, z których receptor M3 znajduje się na zakończeniach nerwowych mięśni gładkich oskrzeli. Jego zablokowanie znosi toniczne spoczynkowe napięcie cholinergiczne. Powoduje to rozszerzenie oskrzeli wskutek pociągania ich ścian na zewnątrz przez włókna sprężyste miększego płuc. Drugi mechanizm rozszerzenia oskrzeli może wynikać z hamowania wydzielania mediatorów zapalenia przez zakończenia podśluzówkowych nerwów czuciowych i w ten sposób zmniejszenia skurczu oskrzeli oraz produkcji śluzu.

Ipratropium to nieselektywny cholinolityk (blokuje receptory M1, M2 i M3). Działa szybko i krótko. Działanie rozkurczowe rozpoczyna się po 15 minutach, a jego szczyt występuje po 1–2 godzinach i jest co najmniej tak silne jak działanie salbutamolu, ale czas utrzymywania się efektu rozszerzającego oskrzela jest dłuższy (do 6–8 godzin).

Przegląd systematyczny z metaanalizą 19 randomizowanych badań wskazuje, że bromek ipratropium stosowany długotrwale u chorych na POChP zmniejsza ryzyko zaostrzeń, podobnie jak leczenie długodziałającymi β_2 -mimetykami [56].

Dawkowanie: $4 \times 0,02$ mg/dobę z MDI z możliwością zwiększenia do dawki maksymalnej i bezpiecznej $4 \times 0,12$ mg/dobę, która na ogół nie wywołuje działań niepożądanych. Lek można stosować w roztworze do nebulizacji, jeżeli wymagane jest dalsze zwiększenie dawki i/lub poprawienie techniki inhalacji przez chorego.

Tiotropium to względnie selektywny cholinolityk (najwolniej odłącza się od receptora M3). Działa długotrwale — ponad 24 godziny, a początek działania następuje po 30 minutach. Podawany jest raz na dobę (0,018 mg) z DPI. U chorych na POChP wykazuje silniejsze działanie rozkurczowe niż ipratropium. W porównaniu z placebo poprawia drożność oskrzeli nawet u chorych z małą ich rozszerzalnością po salbutamolu. Zmniejsza rozdęcie płuc i duszność. Poprawia tolerancję wysiłku oraz jakość życia. Zmniejsza częstość zaostrzeń choroby i hospitalizacji.

Wyniki zakończonego w 2008 roku 4-letniego kontrolowanego badania *Understanding Potential Long-term Impact on Function with Tiotropium* (UPLIFT) potwierdziły, że u chorych w II–IV stadium choroby według GOLD, przyjmujących stale inne leki zalecane w POChP (z wyjątkiem cholinolityków), długotrwale stosowanie tiotropium poprawiało średnią wartość FEV₁, wydłużało czas do pierwszego zaostrzenia i zmniejszało ogólną częstość zaostrzeń, zapewniało lepszą jakość życia oraz zmniejszało ryzyko poważnych działań niepożądanych, w tym zakończonych zgonem [57]. U chorych z umiarkowanym stopniem ciężkości POChP stwierdzono statystycznie istotne spowolnienie rocznego ubytku FEV₁ w porównaniu z grupą kontrolną [58].

Przegląd systematyczny z metaanalizą 19 randomizowanych badań wskazuje, że tiotropium skuteczniej zmniejsza ryzyko zaostrzenia w porównaniu z grupą chorych na POChP leczonych długodziałającymi β_2 -mimetykami [56].

Stosowanie tiotropium w monoterapii zapobiega zaostrzeniom choroby równie skutecznie jak salmeterol z flutikazonem stosowane razem z jednego inhalatora [59]. U chorych z łagodną lub umiarkowaną postacią POChP podczas 12-tygodniowego randomizowanego badania stwierdzono, że tiotropium znamienne, w porównaniu z placebo, zwiększa FEV₁ i FVC przez cały okres leczenia [60].

Bezpieczeństwo długotrwałego leczenia

Wyniki badania UPLIFT nie potwierdziły kontrowersji dotyczących częstości powikłań sercowo-naczyniowych u chorych leczonych tiotropium, które pojawiły się w ostatnim dziesięcioleciu. W tym trwającym 4 lata badaniu, które obejmowało 5993 chorych na POChP, stwierdzono mniejsze ryzyko zawału serca i podobne jak w grupie kontrolnej ryzyko udaru mózgu i zapalenia płuc u osób leczonych tiotropium [57].

Beta₂-mimetyki

Leki wziewne z tej grupy i najczęstsze dawkowanie przedstawiono w tabeli 7.

Działanie β_2 -mimetyków polega na rozkurczaniu mięśni gładkich oskrzeli i zapobieganiu ich skurczowi poprzez pobudzanie receptorów adrenergicznych typu β_2 . O ile cholinolityki działają głównie na toniczne, stałe, napięcie mięśni gładkich, o tyle β_2 -mimetyki usuwają doraźny, reaktywny skurcz mięśni gładkich lub mu zapobiegają. Jest to wynikiem blokowania cykazy adenylowej, co powoduje zwiększenie wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznego AMP w komórkach docelowych. Dodatkowym działaniem β_2 -mimetyków jest poprawa transportu śluzowo-rzęskowego oraz zwiększenie dostępności białka wiążącego steroidy.

Krótkodziałające β_2 -mimetyki wziewne (fenoterol, salbutamol) są selektywnymi agonistami receptorów adrenergicznych β_2 . Powinny być stosowane doraźnie w razie duszności w każdej postaci POChP. W tym celu mogą być stosowane samodzielnie lub razem z ipratropium. W nebulizacji są stosowane głównie w zaostrzeniach choroby. Początek ich działania występuje po kilku, a szczyt po około 60–90 minutach. Działają rozkurczowo 4–6 godzin. Krótkodziałające β_2 -mimetyki są zalecane do stosowania w postaci wziewnej.

Długodziałające β_2 -mimetyki wziewne (formoterol, salmeterol) są stosowane w II–IV okresie POChP u chorych z dusznością jako leki samodzielne lub w połączeniu z innymi lekami rozszerzającymi oskrzela (cholinolityki, teofilina) lub wziewnymi glikokortykosteroidami. Powodują długotrwały rozkurcz dróg oddechowych, zmniejszają rozdęcie płuc, łagodzą duszność i zwiększają tolerancję wysiłku oraz poprawiają jakość życia. Ponadto salmeterol i formoterol stosowane jako samodzielne leki zmniejszają częstość zaostrzeń POChP [56]. W ciężkiej i bardzo ciężkiej postaci POChP przebiegającymi z częstymi zaostrzeniami mogą być w tym celu stosowane łącznie z wziewnymi glikokortykosteroidami. Najbardziej skuteczne w zmniejszaniu częstości zaostrzeń było połączenie salmeterolu z flutikazonem w jednym inhalatorze [59].

Bezpieczeństwo długotrwałego leczenia

Wyniki metaanalizy 19 randomizowanych badań, opublikowane w 2008 roku przez Rodrigo i wsp., wskazują, że leczenie chorych na POChP długodziałającymi β_2 -mimetykami nie zwiększa ryzyka zgonu w porównaniu z placebo. Jednak ryzyko zgonu u osób leczonych samym tylko długo-

Tabela 7. Beta₂-mimetyki i ich postacie stosowane w POChP

Czas działania	Substancja czynna	MDI (mg/dawkę)	PDI (mg/dawkę)	Roztwór do nebulizacji (mg/ml)
Krótki o szybkim początku	Fenoterol	0,1		
	Salbutamol	0,1		0,1
		0,2	0,2	0,2
Długi o szybkim początku	Formoterol		0,0045	0,5
			0,009	
			0,012	
Długi o opóźnionym początku	Salmeterol	0,025	0,05	
Ultradługodziałający	Indakaterol	0,15	0,3	

Objaśnienia skrótów w tekście

działającym β_2 -agonistą jest większe niż u stosujących ten lek długotrwale razem z wziewnym glikokortykosteroidem [56].

Teofilina

Teofilina jest lekiem z grupy metyloksantyn, których mechanizm działania rozkurczowego jest złożony i nie do końca poznany. Podobnie jak β_2 -mimetyki, teofilina powoduje wzrost stężenia wewnątrzkomórkowego cAMP, co jest wynikiem nieselektywnego hamowania fosfodiesteraz w komórkach docelowych. Inny mechanizm polega na blokowaniu receptorów adenozytowych. Niedogodnością w leczeniu długotrwałym jest mała rozpiętość między jej kumulacyjną dawką leczniczą i toksyczną, co teoretycznie wymaga monitorowania stężenia leku w surowicy krwi, trudnego do realizacji poza ośrodkami klinicznymi. Lek jest metabolizowany w wątrobie z udziałem oksydaz cytochromu P450, których aktywność zmniejsza się z wiekiem lub w wyniku chorób wątroby. Teofilina wchodzi również w liczne interakcje z innymi lekami. Z tych powodów jej dawkowanie wymaga odpowiednich modyfikacji.

Mimo tych zastrzeżeń, teofilina jest lekiem trzeciego wyboru zalecanym w długotrwałym leczeniu chorych na POChP w II i IV stopniu zaawansowania. Preferowane są tabletki o powolnym uwalnianiu leku. Zalecane dawki to 8–12 mg/kg mc./dobę (w jednej lub dwóch dawkach podzielonych), przeciętnie 200–700 mg/dobę.

Bezpieczeństwo długotrwałego leczenia

Z powodu niskiego wskaźnika terapeutycznego i małego bezpieczeństwa stosowania oraz licznych interakcji lekowych teofilina może wywoływać działania toksyczne. Do istotnych działań niepożądanych należą zaburzenia rytmu serca i drgawki [61].

Leczenie skojarzone lekami różnych grup

Efekt terapeutyczny w postaci przyrostu FEV₁ jest przy takim leczeniu większy niż podczas stosowania maksymalnych dawek każdego z leków pojedynczo. Można przy tym uniknąć działań niepożądanych, a uzyskać większą poprawę stanu klinicznego. Można łączyć wszystkie wymienione wcześniej leki. Przeważnie stosuje się połączenie krótkodziałających β_2 -mimetyku z cholinolitykiem, które jest dostępne w formie handlowej w jednym inhalatorze. W MDI jedna dawka inhalowana zawiera 0,05 mg bromowodoru fenoterolu i 0,02 bromku ipratropium. Dawka maksymalna w leczeniu długotrwałym to 8 wdechów na dobę.

Inne możliwe kojarzenie leków wymaga stosowania ich z osobnych inhalatorów (np. długo-

działający cholinolityk i długodziałający β_2 -mimetyk, długodziałający cholinolityk i krótkodziałający β_2 -mimetyk, długodziałający β_2 -mimetyk i krótkodziałający cholinolityk) lub dodawania doustnej wolno uwalnianej teofiliny do wziewnych leków rozkurczających oskrzela (jednego lub dwóch o różnym mechanizmie działania).

Leczenie skojarzone lekami rozszerzającymi oskrzela nie tylko zmniejsza objawy i poprawia wskaźniki spirometryczne, ale również poprawia skuteczność leczenia zaostrzenia choroby, co potwierdzono w stosunku do leczenia skojarzonego formoterolem z tiotropium [62].

W ciężkiej i bardzo ciężkiej postaci POChP, w zależności od występowania duszności, można stosować razem wszystkie trzy klasy leków rozszerzających oskrzela (np. tiotropium, formoterol lub salmeterol i teofilinę). W wybranych grupach chorych leczenie skojarzone wziewnymi długodziałającymi lekami rozszerzającymi oskrzela z wziewnymi glikokortykosteroidami jest skuteczniejsze od monoterapii.

Glikokortykosteroidy

Glikokortykosteroidy doustne

Brak dowodów na skuteczność długotrwałego leczenia POChP glikokortykosteroidami układowymi. Natomiast znane są działania niepożądane tych leków, spośród których miopatia, osteoporoza i cukrzyca pogarszają rokowanie u tych chorych. Dlatego poza okresem zaostrzeń POChP stosowanie steroidów nie jest zalecane. U chorych z zaostrzeniem otrzymujących glikokortykosteroidy ogólnoustrojowo (doustnie lub w postaci wstrzyknień dożylnych) w porównaniu z placebo stwierdzono: mniejszą duszność i szybszą poprawę FEV₁ podczas leczenia, krótszy czas hospitalizacji, rzadsze niepowodzenie leczenia, mniejszą częstość ponownej hospitalizacji, mniejszą częstość zaostrzeń przy podobnym ryzyku zgonu. Częściej występowały jednak działania niepożądane w postaci hiperglikemii, zwiększenia masy ciała i bezsenności [63]. Nie zaleca się również próbnego leczenia doustnymi postaciami glikokortykosteroidów w celu przewidywania reakcji chorego na długotrwałe leczenie glikokortykosteroidami wziewnymi [64].

Glikokortykosteroidy wziewne

Leki te nie mają takiego znaczenia w leczeniu POChP jak w astmie. Wynika to z różnego charakteru zapalenia w tych chorobach. Jednak wyniki metaanalizy kilku randomizowanych badań klinicznych dokonanej w 2002 roku przez Alsaedi

i wsp., która obejmowała 3976 chorych na POChP, wykazały mniejsze ryzyko wystąpienia zaostrzenia u osób leczonych dużymi dawkami glikokortykosteroidów wziewnych w porównaniu z otrzymującymi placebo [65].

Długotrwałe, regularne stosowanie glikokortykosteroidów wziewnych przynosi korzyści chorym z POChP w III i IV stopniu zaawansowania, u których dodatkowo występują częste (tzn. ≥ 3 na rok) zaostrzenia choroby [66, 67]. Takie leczenie zmniejsza ich częstość i poprawia jakość życia w chorobie, ale nie zmniejsza rocznego ubytku FEV₁ ani umieralności ogólnej.

Wyniki te potwierdzono w zakończonym w 2007 roku badaniu *Toward the Revolution in COPD Health* (TORCH), największym tego typu prospektywnym badaniu klinicznym u chorych na POChP [68]. Stwierdzono w nim mniejszą częstość zaostrzeń choroby w grupie leczonej flutikazonem jako jedynym lekiem w stosunku do placebo. Takie leczenie wiązało się jednak z większym ryzykiem zapalenia płuc niż w grupie otrzymującej placebo. Wyniki badania TORCH wskazują, że monoterapia wziewnym glikokortykosteroidem nie jest polecanym sposobem postępowania w POChP, ponieważ takie leczenie powodowało też mniejszą poprawę FEV₁ niż stosowanie samego salmeterolu. W leczeniu POChP stosuje się duże dawki flutikazonu (0,5 mg 2 razy na dobę) lub budezonidu (0,4–0,8 mg 2 razy na dobę).

Bezpieczeństwo długotrwałego leczenia

Odległe bezpieczeństwo leczenia wziewnymi glikokortykosteroidami chorych na POChP nie zostało dobrze poznane. Ujawniono jednak większą częstość zapaleń płuc oraz nasilenie osteoporozy przy stosowaniu dużych dawek.

Leczenie skojarzone glikokortykosteroidami wziewnymi z długodziałającymi lekami rozkurczającymi oskrzela

W kontrolowanych badaniach klinicznych leczenie skojarzone okazało się bardziej skuteczne w porównaniu z placebo oraz każdym z tych leków stosowanym w monoterapii [66–68]. W stosunku do placebo połączenie budezonidu z formoterolem oraz flutikazonu z salmeterolem w metaanalizie 11 randomizowanych badań powodowało zmniejszenie częstości zaostrzeń i ryzyka zgonu u chorych z umiarkowaną i ciężką postacią POChP. Większe było natomiast ryzyko zapalenia płuc [69].

Leczenie skojarzone nie ma przewagi nad monoterapią glikokortykosteroidem wziewnym w ograniczaniu częstości zaostrzeń, przy podobnym ryzyku zapalenia płuc [70]. Natomiast leczenie skojarzone w porównaniu z monoterapią dłu-

godziałającym β_2 -mimetykiem zmniejszało częstość zaostrzeń i poprawiało jakość życia w chorobie przy większym ryzyku zapalenia płuc i podobnym ryzyku zgonu [71].

W badaniu TORCH [68] 3-letnie leczenie skojarzone salmeterolem (0,05 mg) i flutikazonem (0,5 mg) w jednym inhalatorze 2 razy dziennie powodowało zmniejszenie częstości zaostrzeń choroby i poprawę jakości życia, natomiast nie miało istotnego ($p = 0,052$) wpływu na umieralność leczonych w ten sposób chorych w porównaniu z placebo. Częstość zaostrzeń w grupie leczonej salmeterolem z flutikazonem w jednym inhalatorze była znamiennejnie mniejsza również w stosunku do grupy chorych stosujących monoterapię salmeterolem lub flutikazonem. Leczenie skojarzone zmniejszało też roczny ubytek FEV₁. Mimo że zmniejszenie rocznego ubytku FEV₁ w tym badaniu było niewielkie (16,3 mL/rok), to wskazuje, że leczenie skojarzone może modyfikować przebieg choroby. Interesujący jest podobny efekt monoterapii salmeterolem (zmniejszenie ubytku FEV₁ o 13 mL) i flutikazonem (również o 13 mL). Różnice pomiędzy wpływem terapii skojarzonej i każdej stosowanej monoterapii na zmianę FEV₁ nie były znamienne statystycznie [72].

Analizując stopień zaawansowania POChP u chorych włączonych do badania TORCH, stosując kryterium FEV₁% wartości należnej po leku rozkurczowym, stwierdzono, że aż 36% z nich miało postać umiarkowaną choroby (FEV₁ > 50% wartości należnej), a wśród nich 37% stanowili chorzy z FEV₁ powyżej 60% wartości należnej. Ponowna analiza efektów terapii skojarzonej wykazała, że może ona być tak samo skuteczna u chorych z umiarkowaną postacią POChP jak u chorych z FEV₁ poniżej 50% wartości należnej [73].

Leczenie salmeterolem z flutikazonem w jednym inhalatorze w porównaniu z monoterapią tiotropium u chorych z ciężką lub bardzo ciężką postacią POChP w podobnym stopniu zapobiegało zaostrzeniom oraz miało podobny wpływ na czynność płuc. Wiązało się jednak z mniejszym ryzykiem zgonu i lepszą jakością życia, ale zwiększało ryzyko poważnych działań niepożądanych, w tym zapalenia płuc [59]. Dodanie tiotropium do leczenia salmeterolem z flutikazonem z jednego inhalatora poprawia jego skuteczność w opanowaniu objawów POChP [74, 75], jednak nie zmniejsza częstości zaostrzeń [75]. Algorytm farmakologicznego leczenia stabilnej postaci POChP przedstawiono w Aneksie 3.

Inhibitory fosfodiesterazy 4

Leki te są pochodnymi enzymów rozkładających cAMP i hamują wewnątrzkomórkowe prze-

kazywanie sygnałów w komórkach immunologicznie kompetentnych, komórkach zapalnych, miocytach i nerwach. Powoduje to zmniejszenie rekrutacji i aktywacji komórek zapalnych (neutrofili, limfocytów CD8, makrofagów i eozynofili).

Inhibitorami drugiej generacji, które przeszły trzecią fazę badań klinicznych, są roflumilast i cilomilast [76, 77].

Roflumilast wywiera korzystny efekt u chorych na POChP przez poprawę FEV₁ (48–80 ml) i zmniejszenie częstości zaostrzeń (o 17%) jako lek dodany do długodziałających leków rozkurczających oskrzela (zarówno β_2 -mimetyków, jak i tiotropium) [78, 79].

Bezpieczeństwo długotrwałego leczenia

Roflumilast może wywoływać nudności i biegunki oraz powoduje spadek masy ciała.

Mukolityki i antyoksydanty

Wyniki metaanalizy 26 randomizowanych badań trwających 2–36 miesięcy wykazały, że leki mukolityczne stosowane w POChP lub przewlekłym zapaleniu oskrzeli zmniejszają częstość zaostrzeń w porównaniu z placebo. Ponadto zmniejszają liczbę dni z niesprawnością i liczbę dni antybiotykoterapii stosowanej w zaostrzeniu. Poprawiają również jakość życia w chorobie. W leczonej grupie ryzyko zgonu było podobne jak w grupie otrzymującej placebo [80]. Terapia lekami mukolitycznymi może przynieść korzyść chorym z częstymi i długotrwałymi zaostrzeniami POChP.

Bezpieczeństwo długotrwałego leczenia

Wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez Poole i Blacka wskazują, że mukolityki stosowane u chorych na POChP nie zwiększają ryzyka wystąpienia działań niepożądanych [80].

Antybiotyki

Stosowanie antybiotyków w stabilnej postaci choroby nie ma uzasadnienia naukowego, mimo że oskrzela chorych na POChP są skolonizowane przez bakterie. Natomiast antybiotykoterapia jest konieczna w bakteryjnych zaostrzeniach POChP.

Leczenie choroby w zależności od stopnia zaawansowania

Podstawowym celem leczenia POChP jest spowolnienie jej postępu, zmniejszenie objawów wpływających na pogorszenie jakości życia chorego, zapobieganie i leczenie zaostrzeń choroby oraz jej powikłań. **Zasadniczym elementem postępowania, w każdym okresie choroby, jest skłonienie**

chorego do zaprzestania palenia tytoniu. U niektórych chorych zahamowanie procesu chorobowego można osiągnąć przez eliminację z ich środowiska pyłów, gazów i par drażniących. W przypadku umiarkowanej postaci choroby, u osób z dusznością, należy stosować rehabilitację oddechową. U chorych z utrwaloną, ciężką niewydolnością oddychania należy stosować domowe leczenie tlenem. Wybranym chorym z rozedmą można proponować leczenie chirurgiczne.

Postępowanie z chorym z łagodną postacią choroby (I stopień)

U chorych z dusznością wysiłkową zaleca się doraźne stosowanie 1–2 wdechów krótkodziałających leków rozszerzających oskrzela.

Postępowanie z chorym z umiarkowaną postacią choroby (II stopień)

Leczenie lekami rozszerzającymi oskrzela powinno być regularne. Obecnie uważa się, że długodziałające leki rozszerzające oskrzela są skuteczniejsze i zapewniają lepszą współpracę chorego od leków krótkodziałających. Chory powinien stosować lek cholinolityczny długodziałający jeden raz na dobę lub 4 razy na dobę 2–4 wdechy leku cholinolitycznego krótkodziałającego. Można również stosować β_2 -mimetyk długodziałający w dawce 2 razy na dobę 1 wdech. Wybór leku zależy od decyzji lekarza i preferencji chorego. Można stosować połączenie cholinolityku i β_2 -mimetyku. W przypadku utrzymywania się dolegliwości wskazane jest dołączenie do opisanej terapii preparatów teofiliny w dawce nieprzekraczającej 700 mg/dobę.

Postępowanie z chorym z ciężką i bardzo ciężką postacią choroby (III i IV stopień)

W tych stadiach zaawansowania zaleca się stosowanie leków rozszerzających oskrzela w dawkach maksymalnych. Stosuje się wszystkie grupy leków rozszerzających oskrzela. Preferowane są leki bronchodylatoryjne o przedłużonym czasie działania. U chorych z częstymi zaostrzeniami choroby zaleca się długotrwałe stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów w dużych dawkach. Preparaty łączone zawierające β_2 -mimetyk długodziałający i wziewny glikokortykosteroid są skuteczniejsze od tych leków stosowanych w monoterapii.

Leczenie tlenem

Cechy niewydolności oddychania w przebiegu POChP najczęściej pojawiają się podczas zaostrzenia choroby. Należy wtedy rozważyć wskazania do leczenia tlenem. Przed rozpoczęciem tle-

noterapii konieczne jest wykonanie badania gazów krwi tętniczej. Na jego podstawie ustala się potrzebę i sposób podawania tlenu. Bezwzględny wskazaniem do leczenia tlenem jest ciśnienie parcjalne tlenu (PaO_2) poniżej 60 mm Hg lub saturacja krwi tlenem (SaO_2) poniżej 90%. U chorego z hipoksemią bez hiperkapni należy uzyskać poprawę PaO_2 powyżej 60 mm Hg lub SaO_2 powyżej 90%. Uzyskanie i utrzymanie utlenowania organizmu na co najmniej takim poziomie zapewnia prawidłową czynność wszystkich istotnych dla życia narządów.

Z reguły tlenoterapię zaczyna się od podawania tlenu przez cewnik donosowy przy przepływie 2 L/min. Po dwóch godzinach ponownie oznacza się PaO_2 i PaCO_2 . Jeśli podanie tlenu nie spowodowało przyrostu PaCO_2 , a poprawa PaO_2 jest niedostateczna, zwiększa się przepływ tlenu o kolejne 0,5–1 L/min. Szczególną ostrożność w leczeniu tlenem należy zachować u chorego z podwyższonym PaCO_2 (zwłaszcza przy wartościach > 55 mm Hg), u którego podanie nawet niewielkich ilości tlenu może spowodować znaczną retencję CO_2 , a nawet śpiączkę hiperkapniczną. U chorego z hiperkapią podawanie tlenu powinno odbywać się przez maskę twarzową typu Venturiego, która przy odpowiednim przepływie tlenu pozwala na dostarczanie go w stężeniach 24–35%. Zastosowanie maski twarzowej pozwala na dokładne kontrolowanie stężenia podawanego tlenu. Stosując cewnik donosowy, tlenoterapię należy rozpoczynać od przepływu 0,5–1 L/min. Z powodu narastającej hiperkapni podwyższenie PaO_2 do 60 mm Hg może być niemożliwe. Wówczas należy zaakceptować niższe PaO_2 (nawet ok. 50 mm Hg), przy którym groźba nasilania się hiperkapni jest mała.

Jeśli u chorego opuszczającego szpital po opowaniu zaostrzenia POChP nadal obserwuje się hipoksemię, należy doraźnie kontynuować tlenoterapię w domu i rozważyć potrzebę długotrwałego domowego leczenia tlenem (DLT). Zasadność DLT wymaga bezwzględnie weryfikacji po 3 miesiącach, w stabilnym okresie choroby.

Do DLT kwalifikują się chorzy, u których w okresie wyrównania choroby i przy optymalnym wykorzystaniu leczenia farmakologicznego utrzymuje się znaczna hipoksemia.

Kryteria kwalifikacji do DLT:

- PaO_2 mniejsze lub równe 55 mm Hg;
- PaO_2 w zakresie 56–60 mm Hg, jeśli obecny jest jeden z następujących objawów:
 - radiologiczne cechy nadciśnienia płucnego,
 - ultrasonograficzne cechy nadciśnienia płucnego,
 - cechy przerostu prawej komory serca w EKG,
 - poliglobulia ($\text{Ht} > 55\%$).

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest jedyną przewlekłą chorobą płuc, w której potwierdzono korzystne efekty DLT: stabilizację nadciśnienia płucnego [81], redukcję poliglobulii, poprawę tolerancji wysiłku, parametrów mechaniki oddychania, stanu emocjonalnego oraz wydłużenie życia [82, 83]. Te korzystne efekty ujawniają się, jeśli chory oddycha tlenem co najmniej przez 15 godzin na dobę. Dlatego należy chorego stale zachęcać do oddychania tlenem jak najdłużej w ciągu doby, w tym koniecznie przez całą noc. W nocy hipoksemia może się znacznie pogłębiać [84]. Stwierdzono, że znaczne spadki utlenowania krwi w czasie snu są przyczyną licznych zaburzeń rytmu serca, które mogą być niebezpieczne dla życia [85]. Podobnie znaczne spadki utlenowania obserwuje się podczas wysiłku, a nawet w czasie wykonywania codziennych czynności życiowych. Wykazano, że u ciężko chorych wykonywanie podstawowych czynności jest przyczyną desaturacji, nawet gdy oddychają tlenem przy przepływie zapewniającym dobre utlenowanie w spoczynku [86].

W związku z tym w okresie aktywności fizycznej chorego i podczas snu zaleca się zwiększanie przepływu tlenu o 1 L/min w stosunku do przepływu ustalonego w spoczynku. Udowodniono, że okresowe zwiększenie przepływu tlenu o 1 L/min nawet u chorych ze znaczną hiperkapią, ale będących w stabilnym okresie choroby, nie powoduje istotnej retencji CO_2 [87].

W Polsce podstawowym źródłem tlenu wykorzystywanym do prowadzenia DLT jest koncentrator tlenu. Jest to jednak system stacjonarny, który ogranicza oddychanie tlenem podczas wysiłków fizycznych do obszaru mieszkania chorego. Osoby, które chcą korzystać z tlenoterapii poza domem (spacer, zakupy itp.) w celu uniknięcia desaturacji wysiłkowej mogą być zaopatrzone w przenośne źródła tlenu (pojemnik z tlenem ciekłym, przenośny koncentrator). W kilku badaniach fizjologicznych wykazano, że oddychanie tlenem podczas wysiłku może poprawić tolerancję wysiłku i/lub złagodzić uczucie duszności odczuwanej na szczycie wysiłku [88, 89]. Efekty te obserwowano u chorych z hipoksemią spoczynkową i bez. Aktualnie nie ma jednak badań prowadzonych w reprezentatywnej populacji chorych, które potwierdziłyby korzyści ze stosowania przenośnych źródeł tlenu tylko podczas wysiłku.

Chorzy na POChP z wartościami PaO_2 powyżej 70 mm Hg mierzonymi w spoczynku na poziomie morza mogą bezpiecznie podróżować samolotem bez konieczności oddychania tlenem [90, 91]. Jednak również u takich chorych możliwe jest wystąpienie ciężkiej hipoksemii podczas podróży samolotem. Dla

większości osób z niewydolnością oddychania leczonych przewlekłe tlenem lot samolotem także jest bezpieczny, pod warunkiem, że PaO_2 będzie utrzymywane na poziomie co najmniej 50 mm Hg. Można to uzyskać przez zwiększenie na czas lotu przepływu tlenu o 1–2 L/min (nie przekraczać 3 L/min) [91] lub oddychanie przez maskę twarzową typu Venturiego dostarczającą tlen w stężeniu 32% [92].

Chorzy na POChP, u których zakłada się potrzebę oddychania tlenem podczas lotu lub którzy korzystają z DLT, muszą porozumieć się z linią lotniczą przynajmniej 2 tygodnie przed dniem wylotu. Otrzymają odpowiedni formularz, który musi wypełnić lekarz leczący. Tlen w samolocie podawany jest z butli. Niektóre linie pobierają opłatę za możliwość korzystania z tlenu. Posiadacze przenośnych koncentratorów tlenu mogą z nich korzystać podczas lotu [93].

Leczenie chirurgiczne

Wycięcie pęcherzy rozedmowych

Zabieg polega na usunięciu dużego pęcherza rozedmowego, który nie bierze udziału w wymianie gazowej i uciska przylegający do niego miąższ płucny. Pęcherze rozedmowe mogą być usuwane w celu opanowania duszności, krwioplucia, infekcji, bólu w klatce piersiowej lub rozprężenia uciśniętego segmentu płuca. W wybranej grupie chorych zabieg ten zmniejsza duszność i poprawia czynność płuc [94]. Największe prawdopodobieństwo uzyskania korzyści z wycięcia pęcherzy obserwuje się u chorych z prawidłową lub nieznacznie zmniejszoną pojemnością dyfuzyjną płuc dla tlenu węgla (DLco , *diffusing lung capacity for carbon monoxide*), bez ciężkiej hipoksemii i z wyraźnym zmniejszeniem perfuzji regionalnej przy zachowanej perfuzji w pozostałym miąższu płuc [95]. Niektórzy zalecają wykonanie zabiegu dopiero wówczas, gdy pęcherz rozedmowy zajmuje ponad 50% jamy opłucnowej i wyraźnie przemieszcza przylegające płuco [96].

Operacyjne zmniejszenie objętości płuc

Zabieg operacyjnego zmniejszenia objętości płuc (OZOP) służy zmniejszeniu duszności przez poprawę mechaniki oddychania i polega na wycięciu części miąższu płucnego u chorych z nierównomiernie nasiloną rozedmą płuc bez dużych pęcherzy rozedmowych. Podczas operacji usuwa się około 25–30% najbardziej zniszczonych brzeżnych części płuc. Wyboru odpowiednich fragmentów do usunięcia dokonuje się na podstawie wyników tomografii komputerowej klatki piersiowej [97]. Zabieg zmniejsza rozdęcie płuc, zwiększa efektywność mechaniczną mięśni wdechowych (zwłaszcza przepony) i zwiększa ciśnienie skoku sprężystego

płuc, poprawiając w ten sposób wielkość przepływu wydechowego. W ciągu pierwszych 6 miesięcy po zabiegu obserwuje się zmniejszenie objętości zalegającej, zwiększenie VC i FEV_1 , poprawę tolerancji wysiłku, zmniejszenie duszności wysiłkowej oraz poprawę PaO_2 . Poprawa utrzymuje się przeciętnie przez 3–4 lata [98]. U chorych ze zmianami rozedmowymi w szczytowych segmentach płuc i niską tolerancją wysiłku, których poddano zabiegowi wykazano istotną poprawę przeżycia w porównaniu z chorymi nieoperowanymi (odpowiednio 54% i 40%) po 4-letniej obserwacji [99]. U chorych z inną lokalizacją zmian rozedmowych lub dobrą tolerancją wysiłku przed zabiegiem jego skuteczność była znacznie mniejsza w porównaniu z leczeniem zachowawczym. Operacji nie wykonuje się u chorych z FEV_1 poniżej 20% wartości należytnej i z DLco poniżej 20% wartości należytnej [99]. Pomimo korzystnych efektów, jakie przynosi OZOP niektórym chorym, jego wysokie koszty powodują, że zabieg ten jest zalecany ściśle określonej grupie chorych na POChP. Wskazania do zabiegu obejmują [100]:

- kliniczne cechy rozedmy;
- wiek poniżej 70 lat;
- nierównomierną rozedmę płuc zlokalizowaną w górnych płatach widoczną w tomografii komputerowej;
- niską tolerancję wysiłku, bez istotnej poprawy po rehabilitacji oddechowej;
- czynność płuc i średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (PPA, *pulmonary artery pressure*) określone następującymi parametrami:
 - FEV_1 w zakresie 20–50% normy i powyżej 0,5 L;
 - objętość zalegającą (RV, *residual volume*) powyżej 250% wartości należytnej;
 - całkowita pojemność płuc (TLC, *total lung capacity*) powyżej 120% wartości należytnej;
 - RV/TLC powyżej 60%;
 - DLco w zakresie 20–50% wartości należytnej;
 - PaCO_2 poniżej 55 mm Hg (< 50 mm Hg);
 - PPA poniżej 35 mm Hg.

Przeszczepianie płuc

W odpowiednio dobranej grupie chorych na POChP z terminalną postacią choroby przeszczepianie płuc poprawia ich jakość życia i sprawność fizyczną, chociaż nie wpływa na wydłużenie życia w 2-letniej obserwacji [101]. Zasadność zabiegu można rozważać, gdy [102]:

- FEV_1 wynosi poniżej 35% wartości należytnej;
- PaO_2 wynosi poniżej 55–60 mm Hg;
- PaCO_2 wynosi powyżej 50 mm Hg;
- obecne jest wtórne nadciśnienie płucne.

Znacznym ograniczeniem w wykonywaniu zabiegu jest niedostatek dawców, wysoki koszt zabiegu i późniejszej opieki medycznej, zwłaszcza w przypadku wystąpienia powikłań.

Rehabilitacja oddechowa

Podstawowym celem rehabilitacji jest zmniejszenie objawów choroby, poprawa jakości życia oraz zwiększenie fizycznego i emocjonalnego uczestnictwa w codziennej aktywności życiowej. Aby spełnić postawione zadania, rehabilitacja obejmuje również zagadnienia pozamedyczne. Należą do nich: poprawa sprawności i kondycji fizycznej, zapobieganie zanikom mięśni [103] i utracie masy ciała, łagodzenie skutków izolacji społecznej chorych, przeciwdziałanie lękowi i depresji, przystosowywanie do nowej sytuacji życiowej oraz edukacja pacjenta i jego otoczenia w zakresie choroby.

Podstawowe elementy programu rehabilitacji oddechowej to:

- rehabilitacja ruchowa i trening fizyczny (wytrzymałościowy i siłowy);
- trening mięśni oddechowych;
- ćwiczenia oddechowe;
- odżywianie;
- psychoterapia;
- edukacja pacjenta i jego rodziny;
- wsparcie psychospołeczne.

Wszyscy chorzy na POChP, niezależnie od stopnia zaawansowania choroby, odnoszą korzyści z rehabilitacji oddechowej. Podstawowym efektem odpowiednio prowadzonego treningu fizycznego jest poprawa tolerancji wysiłku [104], której wyrazem jest zwiększenie maksymalnego tolerowanego obciążenia, zwiększenie maksymalnej konsumpcji tlenu oraz wydłużenie czasu wykonywania wysiłku. W teście 6-minutowego chodu oznacza to wydłużenie pokonywanego dystansu o przynajmniej 49 m [105]. Inne korzyści z prowadzonych ćwiczeń fizycznych odnoszą się do zmniejszenia uczucia duszności i osłabienia [106]. Dołączenie rehabilitacji do rutynowo stosowanego leczenia rozszerzającego oskrzela u chorych na POChP poprawia ogólne efekty terapii, w tym zmniejsza częstość zaostrzeń [107].

Uważa się, że korzyści utrzymują się do roku po zakończeniu jednorazowego programu rehabilitacji. Jeśli jednak pacjent samodzielnie kontynuuje ćwiczenia fizyczne w domu, jego stan zdrowia utrzymuje się powyżej poziomu sprzed rehabilitacji [108]. Dotychczas nie ustalono, czy powtarzanie kolejnych kursów rehabilitacji pozwala chorym podtrzymać efekty uzyskane podczas pierwszego programu rehabilitacji. Korzyści wynikające z prowadzenia zajęć rehabilitacyjnych obserwowano

niezależnie od miejsca, w którym się odbywały: w szpitalu, ambulatorium czy w domu pacjenta [109].

W początkowym okresie choroby należy przekonać pacjenta o konieczności zaprzestania palenia tytoniu. W razie wstępnego niepowodzenia poradnictwo antynikotynowe należy prowadzić stale, przy każdym kontakcie z chorym. Należy przekazać choremu podstawowe wiadomości o jego chorobie oraz o sposobie działania i spodziewanych efektach stosowanych leków, czyniąc go aktywnym, świadomym uczestnikiem długoletniego leczenia. Zespół leczący powinien być dla chorego źródłem siły w dostosowaniu się do choroby, poczucia bezpieczeństwa i optymistycznego spojrzenia w przyszłość. Po pojawieniu się duszności wysiłkowej należy zachęcać chorych do kontynuowania wysiłków fizycznych, aby nie dopuścić do wystąpienia błędnego koła następstw: duszność → niechęć do wysiłku → roztrenowanie mięśni i upośledzenie wykorzystania przez nie tlenu → wzmożone zapotrzebowanie na tlen → zwiększony wysiłek oddechowy → większa duszność.

Rehabilitację oddechową należy prowadzić w umiarkowanym, ciężkim i bardzo ciężkim stopniu choroby. Należy ją wdrażać również u chorych z zaostrzeniami POChP, nawet już w 2.–3. dobie zaostrzenia, a koniecznie po opanowaniu zaostrzenia, które zmusza do leżenia w łóżku.

Skuteczny program ćwiczeń fizycznych powinien trwać minimum 6 tygodni. Im dłuższy program, tym lepsze jego efekty [110, 111]. W praktyce, w zależności od możliwości, zajęcia rehabilitacyjne trwają 4–10 tygodni [112]. Nie ustalono optymalnego czasu trwania ćwiczeń fizycznych, ale programy składające się z mniej niż 28 sesji przynosiły zdecydowanie słabsze efekty niż programy trwające dłużej. Częstość ćwiczeń jest różna — od zajęć prowadzonych codziennie do zajęć raz w tygodniu, trwających 10–45 minut na każdą sesję. Ćwiczenia muszą być prowadzone z intensywnością przewyższającą 50% maksymalnej konsumpcji tlenu lub na poziomie 70% maksymalnej częstości tętna dla danego wieku chorego [113]. Trening wytrzymałościowy powinien być prowadzony do poziomu 60–80% maksymalnie tolerowanego przez pacjenta obciążenia, jeśli pozwala na to jego stan zdrowia. Ćwiczenia prowadzi się na cykloergometrze, bieżni lub w formie 20-minutowych spacerów po korytarzu. Można stosować trening interwałowy.

Stosowanie treningu siłowego (cykloergometr ręczny, podnoszenie ciężarków) mięśni obręczy barkowej i kończyn górnych nie jest zalecane jako postępowanie rutynowe. Trening si-

łowy w połączeniu z treningiem wytrzymałościowym kończyn dolnych poprawia siłę, ale nie wpływa na poprawę jakości życia i tolerancji wysiłku [114]. Natomiast trening mięśni wdechowych może przynosić dodatkowe efekty, będąc częścią ogólnego programu rehabilitacji [115, 116]. Nauka odpowiedniej techniki oddychania (np. przez „zasnurowane” usta) może łagodzić uczucie duszności.

W końcowym stadium choroby pomoc rodzinny, najbliższego otoczenia, ochotnicza lub zorganizowana przez państwo albo samorząd, powinna umożliwić choremu godziwe życie w domu.

Nieinwazyjne wspomaganie wentylacji

Nieinwazyjne wspomaganie wentylacji (NWW) jest powszechnie stosowaną metodą leczenia zaostżeń POChP i zwalczania niewyrównanej kwasicy oddechowej [117–119]. Do NWW używane są aparaty wytwarzające dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych. Zalecane jest stosowanie łatwego w obsłudze respiratora ciśnieniowo zmiennego typu BiPAP, generującego dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych, wyższe podczas wdechu i niższe podczas wydechu. Wspomaganie wentylacji odbywa się przez maskę nosową lub twarzową. Wskazaniem do rozpoczęcia NWW w zaostżeniu POChP jest ciężka hipoksemia i niewyrównana kwasica oddechowa:

- PaO_2 (podczas oddychania tlenem) poniżej 50 mm Hg;
- PaCO_2 powyżej 60 mm Hg;
- pH poniżej 7,30.

Przeciwwskazaniami do NWW są:

- niestabilność krążenia;
- obfite odkrztuszanie i zaleganie wydzieliny w drogach oddechowych;
- zaburzenia świadomości.

Nieinwazyjne wspomaganie wentylacji wdraża się bezpośrednio po przyjęciu do szpitala i stwierdzeniu wskazań do jego zastosowania lub stwierdzeniu, że leczenie tlenem powoduje nasilanie się kwasicy oddechowej. Wczesne (przed wystąpieniem ciężkiej kwasicy oddechowej) zastosowanie NWW daje szansę na zmniejszenie śmiertelności, uniknięcie intubacji, zmniejszenie ryzyka niepowodzenia leczenia i skrócenie czasu hospitalizacji. Stosowanie NWW nie jest łatwe. Wymaga pracy cierpliwego, dobrze wyszkolonego personelu i spędzenia z chorym niekiedy kilku godzin, zanim leczenie to stanie się skuteczne i akceptowane przez chorego. W ciągu kilku pierwszych godzin stosowania NWW podejmuje się decyzję o jego kontynuacji lub przejściu do inwazyjnej wentylacji mechanicznej.

Rutynowe stosowanie NWW jako długotrwałej metody leczenia chorych na POChP z niewydolnością oddychania nie jest obecnie zalecane [120]. Jedynie w wybranej grupie chorych, zwłaszcza ze znaczną hiperkapnią w ciągu dnia, połączenie NWW z długotrwałą tlenoterapią może być korzystne [121]. Dodatkowe zastosowanie NWW u tych chorych może zmniejszać retencję dwutlenku węgla i łagodzić duszność [122].

Inwazyjna wentylacja mechaniczna

Inwazyjna wentylacja mechaniczna (IWM) powinna być stosowana u chorych z zaostżeniem POChP, u których istnieją przeciwwskazania do NWW lub była ona nieskuteczna [123]. Czynniki, które powinny być brane pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu IWM u chorych w końcowym stadium POChP, to potencjalna odwracalność czynnika powodującego zaostżenie [124–127], decyzja chorego wynikająca z jakości życia w okresie przed zaostżeniem oraz dostępność intensywnej opieki medycznej.

Leczenie zaostżeń

Definicja i znaczenie kliniczne

Zaostżenie POChP charakteryzuje się nagłym pogorszeniem stanu klinicznego chorego, objawiającym się najczęściej nasileniem duszności i kaszlu oraz zmianą charakteru i objętości odkrztuszanej płwociny, trwającym co najmniej 24 godziny oraz zmuszającym chorego do korzystania z pomocy lekarskiej i zmiany dotychczasowego sposobu leczenia [128, 129].

Częste zaostżenia POChP powodują przyspieszenie rocznego spadku wartości FEV_1 oraz pogorszenie jakości życia chorych. Zaostżenia POChP są istotnym powodem zwiększonej umieralności chorych. Częste wizyty ambulatoryjne i hospitalizacje chorych z zaostżeniami POChP znacznie zwiększają koszty leczenia dla systemu ochrony zdrowia.

Stopnie ciężkości zaostżeń POChP i wskazania do hospitalizacji

Istnieją różne podziały ciężkości zaostżeń POChP. Podział kliniczny opiera się na kryteriach według Anthonisena i wsp. [130] i pozwala na podjęcie właściwej decyzji leczniczej szczególnie dotyczącej antybiotykoterapii (tab. 8). Antybiotyki są zalecane w leczeniu zaostżeń POChP typu 1 oraz u tych chorych z zaostżeniami typu 2, u których jednym z dwóch spełnionych kryteriów jest obecność ropnej płwociny. Dodatkowo antybiotyki zaleca się u chorych z bardzo ciężkimi zaostżeniami POChP, którzy wymagają mechanicznej wentylacji [131].

Tabela 8. Podział zaostrzeń POChP według kryteriów Anthonisena

Typ 1	Występuje, gdy obecne są wszystkie poniższe kryteria: — zwiększona duszność — zwiększona objętość płwociny — zmiana charakteru płwociny na ropny
Typ 2	Występuje, gdy spełnione są dwa spośród trzech kryteriów typu 1
Typ 3	Występuje, gdy spełnione jest tylko jedno kryterium typu 1, ale dodatkowo obecny jest przynajmniej jeden z następujących objawów: — infekcja dróg oddechowych w ostatnich 5 dniach — nasilenie świsztów lub kaszlu — gorączka bez znanej przyczyny lub — zwiększenie częstości oddechów bądź akcji serca o co najmniej 20% w stosunku do wartości podstawowych dla danego chorego

Tabela 9. Podział zaostrzeń POChP ze względu na rodzaj zastosowanej interwencji lekarskiej

Łagodne zaostrzenie	Konieczność zmiany dotychczasowego leczenia (głównie zwiększenia dawek leków rozszerzających oskrzela) Brak konieczności zastosowania glikokortykosteroidów systemowych lub antybiotyków, bądź hospitalizacji
Umiarkowane zaostrzenie	Leczenie w warunkach ambulatoryjnych za pomocą glikokortykosteroidów systemowych lub antybiotyków
Ciężkie zaostrzenie	Konieczność hospitalizacji

Inny podział opiera się na rodzaju zastosowanej interwencji lekarskiej (tab. 9) [132, 133]. Wskazaniem do hospitalizacji chorego z zaostrzeniem POChP są:

- ciężkie zaostrzenie POChP charakteryzujące się obecnością: nasilonej duszności spoczynkowej, sinicy, *tachypnoe* lub innych objawów niewydolności oddychania;
- ciężka i bardzo ciężka postać POChP, a w szczególności chorzy z przewlekłą niewydolnością oddychania i jej powikłaniami (serce płucne, erytrocytoza);
- pogorszenie kontroli chorób towarzyszących (np. przewlekłej niewydolności serca, zaburzeń rytmu serca, cukrzycy, niewydolności nerek i innych);
- nieskuteczność leczenia ambulatoryjnego zaostrzenia POChP.

Przyczyny zaostrzeń POChP

Określenie przyczyny zaostrzenia POChP ma istotne znaczenie praktyczne, gdyż wpływa na wybór postępowania leczniczego. Zaostrzenie POChP mogą wywołać infekcje wirusowe i bakteryjne oraz rzadziej czynniki nieinfekcyjne (zanieczyszczenie środowiska) lub nieprawidłowe postępowanie lecznicze.

Infekcje wirusowe górnych dróg oddechowych pojawiające się najczęściej w sezonie jesienno-zimowym należą do najważniejszych czynników

zapoczątkowujących zaostrzenia POChP. Najczęściej są wywoływane przez rinowirusy, a nieco rzadziej przez wirusy syncytium nabłonka oddechowego (RSV, *respiratory syncytial virus*), grypy, paragrypy, adenowirusy i koronawirusy. W porównaniu z zaostrzeniami bakteryjnymi zaostrzenia POChP wywoływane przez wirusy cechują się cięższym przebiegiem, większym ryzykiem hospitalizacji oraz dłuższym okresem trwania [134, 135].

U chorych z bakteryjnymi zaostrzeniami POChP najczęściej identyfikuje się: *Haemophilus influenzae* (ok. 50% zaostrzeń), *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* i drobnoustroje atypowe oraz — głównie u ciężko i bardzo ciężko chorych — *Pseudomonas aeruginosa* i Gram-ujemne pałeczki jelitowe. Bakterie te często kolonizują drogi oddechowe u osób w stabilnym okresie choroby i mogą być identyfikowane w posiewach u chorych z zaostrzeniem POChP, mimo że nie są czynnikiem wywołującym.

Znaczenie czynników nieinfekcyjnych jest słabiej udowodnione, chociaż wyniki niektórych badań sugerują, że zanieczyszczające powietrze dwutlenek siarki, ozon, dwutlenek azotu i drobnocząsteczkowy pył sprzyjają większej częstości występowania zaostrzeń POChP [136, 137].

Zaostrzenia POChP wymagające hospitalizacji występują częściej u osób, u których współistnieją inne choroby, takie jak cukrzyca i choroba niedokrwienna serca [138]. Zaostrzenia mogą być także czynnikami ryzyka wystą-

Tabela 10. Różnicowanie zaostrzeń POChP z innymi chorobami

Rozpoznanie	Główne badanie różnicujące
Zapalenie płuc	RTG klatki piersiowej
Wysiękowe zapalenie opłucnej	RTG klatki piersiowej, USG opłucnej
Odma opłucnowa	RTG klatki piersiowej
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	D-dimery, angiotomografia komputerowa płuc, USG dopplerowskie żył kończyn dolnych
Zaostrzenie przewlekłej niewydolności serca	Ocena stężenia peptydu prekursorowego mózgowego peptydu natriuretycznego (pro-BNP), RTG klatki piersiowej, USG serca
Zawał serca	EKG, enzymy sercowe
Ostre zaburzenia rytmu serca	EKG

pienia innych chorób, co udowodniono w przypadku choroby zakrzepowo-zatorowej, gdzie główną przyczyną było ograniczenie aktywności fizycznej w ciężkich zaostrzeniach POChP [139]. Pewne znaczenie dodatkowe w wywołaniu choroby zakrzepowo-zatorowej mogą mieć także infekcyjne zaostrzenia POChP, gdyż — jak wykazano — infekcje układu oddechowego mogą prowadzić do zakrzepicy żył kończyn dolnych [140].

Różnicowanie

Przed postawieniem rozpoznania zaostrzenia POChP należy wykluczyć inne choroby, których objawy mogą sugerować zaostrzenie POChP. Badania dodatkowe wymienione w tabeli 10 ułatwiają postawienie właściwego rozpoznania.

Postępowanie diagnostyczne

Postępowanie diagnostyczne u chorych z zaostrzeniem POChP, którzy nie wymagają hospitalizacji obejmuje wywiad lekarski, badanie przedmiotowe oraz pulsoksymetrię metodą przezskórną. U osób hospitalizowanych z powodu zaostrzenia POChP należy dodatkowo wykonać gazometrię krwi tętniczej, zdjęcie RTG klatki piersiowej, posiew płwociny, badanie spirometryczne (często wykonywane po ustabilizowaniu się stanu klinicznego chorego), EKG oraz badania biochemiczne i morfologię krwi.

U chorych z bakteryjnym zaostrzeniem POChP istotne znaczenie ma wyodrębnienie osób z podwyższonym ryzykiem zakażenia *P. aeruginosa*, gdyż wymagają oni zastosowania innych niż standardowe antybiotyków. Spełnienie 2 spośród 4 kryteriów wymienionych w tabeli 11 kwalifikuje chorego do grupy podwyższonego ryzyka [131].

Nie zaleca się wykonywania rutynowych posiewów płwociny u wszystkich chorych z zaostrzeniem POChP [131]. Wskazania do wykonania posiewu płwociny przedstawiono w tabeli 12.

Tabela 11. Czynniki ryzyka bakteryjnego zaostrzenia POChP spowodowanego przez *P. aeruginosa*

Ostatnio przebyta hospitalizacja
 Częste (≥ 5 razy w roku) lub niedawne (ostatnie 3 miesiące) stosowanie antybiotyków
 Bardzo ciężka postać POChP ($FEV_1 < 30\%$ wartości należnej)
 Uprzednia izolacja *P. aeruginosa* podczas zaostrzenia POChP lub kolonizacja dróg oddechowych przez tę bakterię

Objaśnienia skrótów w tekście

Tabela 12. Wskazania do wykonania posiewu płwociny u chorych z zaostrzeniem POChP

Osoby hospitalizowane z powodu ciężkiego zaostrzenia POChP
 Zaostrzenie POChP prawdopodobnie spowodowane przez trudne do leczenia patogeny (np. *P. aeruginosa*)
 Zaostrzenie POChP u chorego ze zwiększonym ryzykiem oporności na antybiotyki z powodu:
 — niedawnego (ostatnie 3 miesiące) stosowania antybiotyków lub systemowych kortykosteroidów
 — częstych zaostrzeń POChP (≥ 5 razy w roku)
 — $FEV_1 < 30\%$ wartości należnej

Objaśnienia skrótów w tekście

Badaniem potwierdzającym etiologię bakteryjną zaostrzenia jest podwyższone stężenie prokalcytoniny w surowicy krwi.

Postępowanie lecznicze

Leczenie chorych z łagodnym zaostrzeniem POChP obejmuje: zwiększenie dobowej dawki wziewnych krótkodziałających leków rozszerzających oskrzela (β_2 -mimetyków i/lub cholinolityków), modyfikację leczenia długodziałającymi lekami rozszerzającymi oskrzela podawanymi wziewnie (tiotropium, salmeterol, formoterol) lub doustnie teofiliną o przedłużonym uwalnianiu.

Zaostrzenia POChP o umiarkowanym nasileniu wymagają dodatkowo zastosowania doustnych glikokortykosteroidów (dGKS) oraz u części chorych antybiotyków. Korzystne działanie dGKS w zaostrzeniach POChP zostało potwierdzone w badaniach klinicznych i nie budzi wątpliwości [141, 142]. Do najczęściej stosowanych dGKS należą prednizon i prednizolon, które podawane są przez 10–14 dni w dawce 30 mg/dobę. Nie ma bezwzględnej potrzeby stopniowego odstawiania leku.

Klasycznym wskazaniem do zastosowania antybiotyków w zaostrzeniach POChP jest obecność ropnej płwociny. Antybiotyki są szczególnie wskazane u chorych powyżej 65. roku życia. Stosowane obok dGKS w zaostrzeniu POChP wydłużają czas do następnego zaostrzenia choroby oraz zmniejszają ryzyko zgonu [143]. U chorych z łagodnym i umiarkowanym zaostrzeniem POChP skuteczna i wystarczająca jest krótka (5-dniowa) antybiotykoterapia [144].

Antybiotykami pierwszego wyboru w leczeniu zaostrzeń POChP u chorych bez dodatkowych obciążeń są: aminopenicyliny, makrolidy nowej generacji, cefalosporyny drugiej generacji, tetracykliny oraz trimetoprim/sulfametoksazol [145]. Lekiem drugiego wyboru, przy niepowodzeniu leczenia wstępnego, jest moksifloksacyna.

Fluorochinolony lub aminopenicyliny z inhibitorami β -laktamaz są zalecane jako antybiotyki pierwszego wyboru u chorych z:

- FEV₁ poniżej 50% wartości należnej;
- co najmniej 5 zaostrzeniami POChP w ciągu roku;
- chorobą niedokrwienną serca;
- leczonych za pomocą długotrwałej domowej tlenoterapii;
- leczonych w ostatnich 3 miesiącach dGKS lub antybiotykami [145].

W zaostrzeniach spowodowanych przez *Pseudomonas aeruginosa* antybiotykiem pierwszego wyboru jest ciprofloksacyna.

Zaleca się, by u chorych z nawracającymi zaostrzeniami przy każdym kolejnym zmieniać grupę antybiotyków w celu uniknięcia powstawania antybiotykooporności.

Leczenie chorych w szpitalu umożliwia podawanie:

- glikokortykosteroidów dożylnie (prednizolon);
- krótkodziałających leków rozszerzających oskrzela (β_2 -mimetyk oraz cholinolityk) w nebulizacji co 4–6 godzin;
- metyloksantyn w powolnym wlewie dożylnym;
- tlenu (przy obecności wskazań, monitorując SaO₂, PaO₂, a także — co bardzo istotne — PaCO₂);
- antybiotyku dożylnie.

Ponadto hospitalizacja umożliwia profilaktykę choroby zakrzepowo-zatorowej oraz leczenie chorób współistniejących.

Profilaktyka zaostrzeń

Zmniejszenie częstości zaostrzeń jest korzystne dla chorych (poprawa jakości życia, spowolnienie rocznego ubytku FEV₁) oraz dla systemu ochrony zdrowia (obniżenie kosztów leczenia). Wpływ mają długotrwałe leczenie wziewnymi glikokortykosteroidami i długodziałającymi lekami rozszerzającymi oskrzela oraz ich połączeniami, a także stosowanie szczepień. Wykazano skuteczność wziewnych glikokortykosteroidów [146, 147] oraz długodziałających wziewnych leków rozszerzających oskrzela — tiotropium [56, 148, 149] salmeterolu [150] i formoterolu [66, 67] — w profilaktyce zaostrzeń POChP. Istnieją przesłanki wskazujące, że połączenie wziewnego glikokortykosteroidu z tiotropium oraz z którymś z długodziałających β_2 -mimetyków daje efekt synergistyczny [151]. Szczepienia przeciw grypie lub pneumokokom zmniejszają częstość zaostrzeń szczególnie u chorych z zaawansowanymi postaciami choroby [152, 153]. Znaczenie kliniczne środków immunomodulujących jest słabiej udowodnione, aczkolwiek istnieją doniesienia wskazujące na ich skuteczność w zmniejszaniu częstości występowania zaostrzeń POChP [154, 155].

Wsparcie psychologiczne

U chorych na POChP, zwłaszcza w zaawansowanym stadium, następuje istotna zmiana samooceny, funkcjonowania emocjonalnego i społecznego. Częstość występowania lęku oraz depresji ocenia się na 20–50% pacjentów, przy czym u 90% z nich współistnieje lęk i depresja [156]. Lęk nasila uczucie duszności, która wtórnie przyczynia się do nasilenia lęku [157]. Współistnienie podwyższonego reagowania lękowego związanego z występowaniem duszności stanowi niezależny czynnik ryzyka zaostrzenia wymagającego hospitalizacji [158]. Ponadto u chorych z objawami depresji i podwyższonym lękiem rzadziej uzyskuje się satysfakcjonujące efekty leczenia zaostrzenia. Depresja jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu u chorych na POChP, dotyczy to również chorych w okresie stabilnym [159].

W postępowaniu zalecanym w celu zmniejszenia reagowania lękowego dowiedziono skuteczności technik behawioralnych, zwłaszcza treningu relaksacyjnego [156].

Wskazane jest udzielenie pomocy chorym na POChP w zakresie radzenia sobie w sytuacjach

trudnych związanych z chorobą. Składa się na nią wiele elementów, indywidualnie planowanych w zależności od czynników sytuacyjnych oraz osobowościowych. Techniki ułatwiające radzenie sobie obejmują:

- trening w zakresie umiejętności werbalizacji swych uczuć i komunikacji;
- strategie oszczędzania energii;
- techniki behawioralne z wizualizacją;
- trening autogenny;
- umiejętność monitorowania objawów i dokonywania samodzielnej oceny ciężkości zaostrzenia.

Zaawansowane stadium POChP sprzyja występowaniu wielu ograniczeń w funkcjonowaniu społecznym chorego. Poczucie izolacji społecznej jest najczęściej zgłaszanym problemem i wiąże się z pogorszeniem jakości życia, czemu często towarzyszy obniżenie nępeđu i nastroju.

Poradnictwo psychologiczne obejmuje pomoc członkom rodziny w zakresie przewidywanych trudnych sytuacji i poczucia braku efektywności ich rozwiązywania. Pozwala na omówienie zachowań i problemów chorego, a także sposobów rozwiązywania trudności związanych z leczeniem i rokowaniem.

Chorzy przejawiają potrzebę omówienia z lekarzem kwestii związanych z przebiegiem choroby, umieraniem, a nawet duchowym i religijnym wymiarem śmierci. Niewielki odsetek lekarzy podejmuje ten temat (ok. 13–18%), mimo że dowiedziono, że sprzyja to lepszej jakości życia chorych [160].

Większość chorych przejawia również potrzebę rozmowy na temat rokowania. Ze względu na to, że nie dotyczy to jednak wszystkich chorych, wskazane jest najpierw uzyskanie od chorego informacji na temat jego oczekiwań w tym zakresie [161].

Postępowanie w końcowym okresie choroby

Liczbę chorych z zaawansowaną postacią POChP szacuje się na około 400 000 [8]. Liczba ta odnosi się do osób, u których FEV₁ nie przekracza 50% wartości należącej. Z reguły chorzy ci cierpią z powodu nasilonej duszności, uporczywego kaszlu (często połączonego z wykrztuszaniem) i znaczącego obniżenia tolerancji wysiłku [162]. Dodatkowo, wielu z nich skarży się na depresję i poczucie lęku [163]. Narastająca społeczna izolacja chorego, jego brak samodzielności w poruszaniu się i wykonywaniu codziennych czynności oraz pogarszanie się funkcji poznawczych doprowadzają ostatecznie do obniżenia jakości życia porównywalnego z sytuacją chorych na zaawansowanego raka płuca [164, 165]. Istotnym elementem niekorzystnie wpły-

wającym na przebieg POChP jest brak odpowiedniej współpracy między chorym i jego rodziną a lekarzem oraz niewłaściwe wypełnianie lekarskich zaleceń [166]. Tymczasem wyniki badań pokazują, że niewłaściwe leczenie może być przyczyną nawracających zaostrzeń, także tych, które wymagają hospitalizacji. Ciężkie zaostrzenia pogarszają zarówno przebieg choroby, jak i rokowanie. Warto przy tym wspomnieć, że przeżycie chorych na zaawansowaną POChP nie jest lepsze niż chorych na zaawansowanego raka płuca [167]. Dodatkowo, w przeciwieństwie do chorych na nowotwór, u chorych na POChP przewidywanie przebiegu ostatniej fazy życia jest znacznie trudniejsze [168, 169]. A właśnie szczególnie w tej ostatniej (często przedłużającej się) fazie życia obok aspektów medycznych ważnymi czynnikami pogarszającymi jakość życia u chorych na POChP są samotność, izolacja społeczna i brak zintegrowanej opieki uwzględniającej pomoc socjalną, opiekę paliatywną i hospicyjną [170].

Piśmiennictwo

1. Celli B.R., MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 932–946.
2. Rabe K.F., Hurd S., Anzueto A. i wsp.; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 532–555.
3. Halbert R.J., Natoli J.L., Gano A. i wsp. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 523–532.
4. Jemal A., Ward E., Hao Y., Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970–2002. *JAMA* 2005; 294: 1255–1259.
5. Murray C.J.L., Lopez A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498–1504.
6. Niepsuj G., Kozielski J., Niepsuj K. i wsp. Przewlekła obturacyjna choroba płuc wśród mieszkańców Zabrza. *Wiad. Lek.* 2002; 55 (supl. 1): 354–359.
7. Niżankowska-Mogilnicka E., Mejza F., Buist A.S. i wsp. Prevalence of COPD and tobacco smoking in Malopolska region: results from the BOLD study in Poland. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2007; 117: 402–410.
8. Bednarek M., Maciejewski J., Wozniak M. i wsp. Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting. *Thorax* 2008; 63: 402–407.
9. Rocznik statystyczny Rzeczypospolitej Polskiej. Główny Urząd Statystyczny 2008; 204.
10. Korzeniewska-Koseła M. (red). Gruźlica i choroby układu oddechowego w Polsce. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa 2008.
11. Young R.P., Hopkins R., Eaton T.E. Forced expiratory volume in one second: not just a lung function test but a marker of premature death from all causes. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 616–622.
12. Blanc P.D., Menezes A.M., Plana E. i wsp. Occupational exposures and COPD: an ecological analysis of international data. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 298–304.
13. Hnizdo E., Sullivan P.A., Bang K.M. i wsp. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition examination survey. *Am. J. Epidemiol.* 2002; 156: 738–746.

Aneks 1. Kwestionariusz uzależnienia od nikotyny według Fagerströma

Pytania	Odpowiedzi	Punkty
1. Po jakim czasie po przebudzeniu zapalasz papierosa?	Do 5 minut	3
	6–30 minut	2
	31–60 minut	1
	Po 60 minutach	0
2. Czy trudno jest Ci powstrzymać się od palenia w miejscach publicznych, gdzie jest to zabronione?	Tak	1
	Nie	0
3. Z którego papierosa jest Ci najtrudniej zrezygnować?	Z pierwszego rano	1
	Z każdego innego	0
4. Ile papierosów wypalasz dziennie?	< 10	0
	11–20	1
	21–30	2
	31 i więcej	3
5. Czy rano wypalasz więcej papierosów niż w pozostałej części dnia?	Tak	1
	Nie	0
6. Czy palisz podczas choroby, która zmusza Cię do leżenia w łóżku?	Tak	1
	Nie	0
	Razem:	
Stopień uzależnienia od nikotyny	0–3	Niski
	4–5	Średni
	6–10	Wysoki

Aneks 2. Test motywacji do zaprzestania palenia

Proszę zaznaczyć jedną właściwą odpowiedź dla każdego pytania.

Lp.	Pytanie	Odpowiedź	
1.	Czy chcesz rzucić palenie tytoniu?	TAK	NIE
2.	Czy decydujesz się na rzucenie palenia tytoniu dla samego siebie (zaznacz TAK), czy dla kogoś innego, np. dla rodziny (zaznacz NIE)	TAK	NIE
3.	Czy podejmowałeś(-aś) już próby rzucenia palenia?	TAK	NIE
4.	Czy orientujesz się, w jakich sytuacjach palisz najczęściej?	TAK	NIE
5.	Czy wiesz dlaczego palisz tytoń?	TAK	NIE
6.	Czy mógłbyś/mogłabyś liczyć na pomoc rodziny, przyjaciół itp., gdybyś chciał(-a) rzucić palenie?	TAK	NIE
7.	Czy członkowie twojej rodziny są osobami niepalącymi?	TAK	NIE
8.	Czy w miejscu, w którym pracujesz, nie pali się tytoniu?	TAK	NIE
9.	Czy jesteś zadowolony(-a) ze swojej pracy i trybu życia?	TAK	NIE
10.	Czy orientujesz się, gdzie i w jaki sposób szukać pomocy, gdybyś miał(-a) problemy z utrzymaniem abstynencji?	TAK	NIE
11.	Czy wiesz, na jakie pokusy i trudności będziesz narażony(-a) w okresie abstynencji?	TAK	NIE
12.	Czy wiesz, w jaki sposób samemu sobie poradzić w sytuacjach kryzysowych?	TAK	NIE

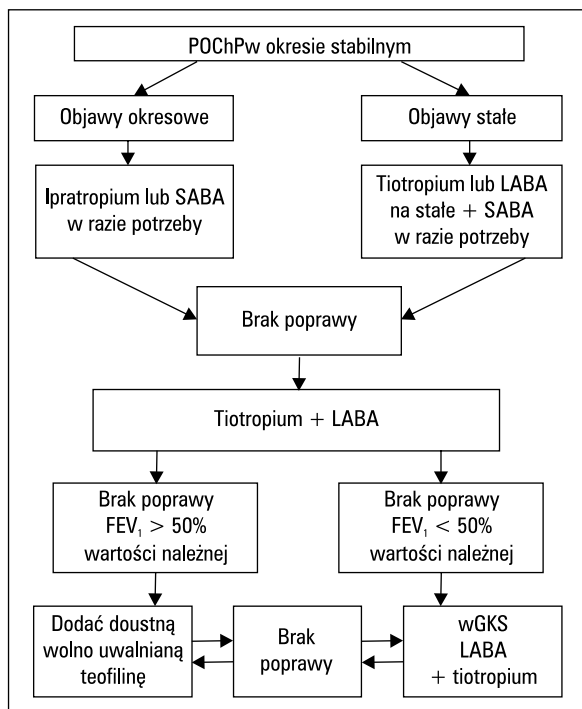
Suma odpowiedzi

Interpretacja testu

Suma odpowiedzi TAK poniżej 6 oznacza brak motywacji.

Suma odpowiedzi TAK powyżej 6 oznacza pozytywną motywację do zaprzestania palenia.

Aneks 3. Algorytm leczenia farmakologicznego w stabilnym okresie choroby



SABA (*short acting beta agonist*) — krótkodziałający β_2 -mimetyk; LABA (*long acting beta agonist*) — długodziałający β_2 -mimetyk; objaśnienia pozostałych skrótów w tekście

14. Schindler C., Keidel D., Gerbase M.W. i wsp. Improvements in PM10 exposure and reduced rates of respiratory symptoms in a cohort of Swiss adults (SAPALDIA). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179: 579–587.
15. Barker D.J.P., Godfrey K.M., Fall C.H.D. i wsp. Relation of birth-weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991; 303: 671–675.
16. Stoller J.K., Aboussouan L.S. α_1 -antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005; 365: 2225–2236.
17. Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanism. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 672–688.
18. MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur. J. Pharmacol.* 2001; 429: 195–207.
19. Barnes P.J. Macrophages as orchestrators of COPD. *J. COPD* 2004; 1: 59–70.
20. O'Shaughnessy T.C., Ansari T.W., Barnes N.C. i wsp. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV₁. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 852–857.
21. Thompson A.B., Daughton D., Robbins R.A. i wsp. Intraluminal airway inflammation in chronic bronchitis. Characterization and correlation with clinical parameters. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 1527–1537.
22. Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S. i wsp. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2645–2653.
23. Hardie J.A., Buist A.S., Vollmer W.M. i wsp. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 1117–1122.
24. Vollmer W.M., Gislason P., Burney P. i wsp. Comparison of spirometry criteria for the diagnosis of COPD: results from the BOLD study. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 588–597.
25. Quanjer Ph.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. i wsp. Lung volumes and forced ventilatory flows. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 1993; 16 (supl.): 5–40.
26. Falaschetti E., Laiho J., Primates P., Purdon S. Prediction equations for normal and low lung function from the Health Survey for England. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 456–463.

27. Sobradillo-Peña V., Miravittles M., Gabriel R. i wsp. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000; 118: 981–989.
28. Fukuchi Y., Nishimura M., Ichinose M. i wsp. COPD in Japan the Nippon COPD epidemiological study. *Respirology* 2004; 9: 458–465.
29. Vestbo J., Prescott E., Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV₁ decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1530–1535.
30. Fletcher C., Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br. Med. J.* 1977; 1: 1645–1648.
31. Burrows B., Kettel L.J., Niden A.H. i wsp. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N. Engl. J. Med.* 1972; 286: 912–918.
32. Celli B.R., Cote C.G., Marin J.M. i wsp. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1005–1012.
33. Rennard S.I., Vestbo J. Natural histories of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008; 5: 878–883.
34. Anthonisen N.R., Connett J.E., Murray R.P. for the Lung Health Study Research Group. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 675–679.
35. Zieliński J., Bednarek M., Górecka D. w imieniu grupy „Poznaj wiek swoich płuc”. Narodowy Program Wczesnego Rozpoznawania i Profilaktyki POChP w latach 2000–2002. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2005; 73: 116–121.
36. Buffels J., Degryse J., Heyrman J., Decramer M. Office spirometry significantly improves early detection of COPD in general practice: the DIDASCO Study. *Chest* 2004; 125: 1394–1399.
37. Kohansal R., Martinez-Camblor P., Agusti A. i wsp. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 3–10.
38. Lin K., Watkins B., Johnson T. i wsp. Screening for chronic obstructive pulmonary disease using spirometry: summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2008; 148: 535–543.
39. Anthonisen N.R., Skeans M.A., Wise R.A. i wsp. Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 233–239.
40. Kohansal R., Soriano J.B., Agusti A. Investigating the natural history of lung function: facts, pitfalls, and opportunities. *Chest* 2009; 135: 1330–1341.
41. West R., McNeill A., Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. Health Education Authority. *Thorax* 2000; 55: 987–999.
42. Górecka D., Bednarek M., Nowiński A. i wsp. Diagnosis of airflow limitation combined with smoking cessation advice increases stop-smoking rate. *Chest* 2003; 123: 1916–1923.
43. Bednarek M., Górecka D., Wielgomas J. i wsp. Smokers with airway obstruction are more likely to quit smoking. *Thorax* 2006; 61: 869–873.
44. Silagy C., Lancaster T., Stead L. i wsp. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; (3): CD000146. Review. Update in: *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; (1): CD000146.
45. Jorenby D.E., Leischow S.J., Nides M.A. i wsp. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 685–691.
46. Tashkin D., Kanner R., Bailey W. i wsp. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1571–1575.
47. Cahill K., Stead L.F., Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; Issue 3: CD006103.
48. 2008 PHS Guideline Update Panel, Liaisons, and Staff. Treating tobacco use and dependence: 2008 update U.S. Public Health Service Clinical Practice Guideline executive summary. *Respir. Care* 2008; 53: 1217–1222.
49. Torres-Duque C., Maldonado D., Perez-Padilla R. i wsp. w imieniu Forum of International Respiratory Studies (FIRS) Task Force on Health Effects of Biomass Exposure. Biomass fuels and respiratory diseases: a review of evidence. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008; 5: 577–590.
50. Poole P.J., Chacko E., Wood-Baker R.W., Cates C.J. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006 25; (1): CD002733.

51. Schembri S., Morant S., Winter J.H., MacDonald T.M. Influenza but not pneumococcal vaccination protects against all-cause mortality in patients with COPD. *Thorax* 2009; 64: 567–572.
52. Schenkein J.G., Nahm M.H., Dransfield M.T. Pneumococcal vaccination for patients with COPD: current practice and future directions. *Chest* 2008; 133: 767–774.
53. Dransfield M.T., Nahm M.H., Han M.K. i wsp. COPD Clinical Research Network. Superior immune response to protein-conjugate versus free pneumococcal polysaccharide vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 499–505.
54. Furumoto A., Ohkusa Y., Chen M. i wsp. Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung disease. *Vaccine* 2008; 26: 4284–4289.
55. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumonologicznego rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2004; 72 (supl. 1).
56. Rodrigo G.J., Nannini L.J., Rodriguez-Roisin R. Safety of long-acting beta-agonists in stable COPD: a systematic review. *Chest* 2008; 133: 1079–1087.
57. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. i wsp. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1543–1554.
58. Decramer M., Celli B., Kesten S. i wsp. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1171–1178.
59. Wedzicha J.A., Calverley P.M., Seemungal T.A. i wsp. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 19–26.
60. Johansson G., Lindberg A., Romberg K., Nordstrom L., Gerken F., Roquet A. Bronchodilator efficacy of tiotropium in patients with mild to moderate COPD. *Prim. Care Respir. J.* 2008; 17: 169–175.
61. Barr R.G., Rowe B.H., Camargo C.A. Jr. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2003; 327: 6436–649.
62. Di Marco F., Verga M., Santus P. i wsp. Effect of formoterol, tiotropium, and their combination in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *Respir. Med.* 2006; 100: 1925–1932.
63. Walters J.A., Gibson P.G., Wood-Baker R., Hannay M., Walters E.H. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; (1): CD001288.
64. Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W., Spencer S., Anderson J.A. Prednisolone response in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from the ISOLDE study. *Thorax* 2003; 58: 654–658.
65. Alsaedi A., Sin D.D., McAlister F.A. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am. J. Med.* 2002; 113: 59–65.
66. Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. i wsp. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449–456.
67. Szafranski W., Cukier A., Ramirez A. i wsp. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 74–81.
68. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. i wsp. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 775–789.
69. Nannini L., Cates C.J., Lasserson T.J., Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; (4): CD003794.
70. Nannini L.J., Cates C.J., Lasserson T.J., Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus inhaled steroids for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; (4): CD006826.
71. Nannini L.J., Cates C.J., Lasserson T.J., Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; (4): CD006829.
72. Celli B.R., Thomas N.E., Anderson J.A. i wsp. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 332–338.
73. Jenkins C.R., Jones P.W., Calverley P.M.A. i wsp. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir. Res.* 2009; 10: 59.
74. Singh D., Brooks J., Hagan G., Cahn A., O'Connor B.J. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* 2008; 63: 592–598.
75. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Fergusson D. i wsp. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146: 545–555.
76. Calverley P.M., Sanchez-Toril F., McIvor A. i wsp. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 154–161.
77. Rennard S.I., Schachter N., Strek M., Rickard K., Amit O. Cilomilast for COPD: results of a 6-month, placebo-controlled study of a potent, selective inhibitor of phosphodiesterase 4. *Chest* 2006; 129: 56–66.
78. Calverley P.M., Rabe K.F., Goehring U.M. i wsp. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374: 685–694.
79. Fabbri L.M., Calverley P.M., Izquierdo-Alonso J.L. i wsp. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with long acting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374: 695–703.
80. Poole P., Black P.N. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systemic Reviews.* 2006; Issue 3: Art. No: CD001287.
81. Zieliński J., Tobiasz M., Hawryliukiewicz I., Śliwiński P., Pałasiński G. Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients. *Chest* 1998; 113: 65–70.
82. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 1980; 93: 391–398.
83. Report of the Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; 1 (8222): 681–686.
84. Pływaczewski R., Śliwiński P., Nowiński A. i wsp. Incidence of nocturnal desaturation while breathing oxygen in COPD patients undergoing long-term oxygen therapy. *Chest* 2000; 117: 679–683.
85. Skwarski K. Nocna hipoksemia i zaburzenia rytmu serca u chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1989; 81: 283–294.
86. Śliwiński P., Łagosz M., Górecka D., Zieliński J. The adequacy of oxygenation in COPD patients undergoing long-term oxygen therapy assessed by pulse oximetry at home. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 274–278.
87. Goldstein R.S., Ramcharan C., Bowes G. i wsp. Effect of supplemental oxygen on gas exchange in patients with severe obstructive lung disease. *N. Engl. J. Med.* 1984; 310: 425–429.
88. O'Donnell D.E., Sain D.J., Webb K.A. Factors contributing to relief of exertional breathlessness during hyperoxia in chronic airflow limitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 530–535.
89. Somfay A., Porszasz J., Lee S.M., Casaburi R. Dose-response effect of oxygen on hyperinflation and exercise endurance in nonhypoxaemic COPD patients. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 77–84.
90. Gong H. Jr. An air travel and oxygen therapy in cardiopulmonary patients. *Chest* 1992; 101: 1104–1113.
91. Gong H. Jr., Taskiran D.P., Lee E.Y., Simmons M.S. Hypoxia altitude simulation test. Evaluation of patients with chronic airway obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 130: 980–986.
92. Berg B.W., Dislard T.A., Rajagopal K.R., Mehm W.J. Oxygen supplementation during air travel in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 1992; 10: 638–641.
93. Walker J., Kelly P.T., Beckert L. Air line policy for passengers requiring supplemental in-flight oxygen. *Respirology* 2009; 14: 589–594.
94. Mehran R.J., Deslauriers J. Indication for surgery and patient work-up for bullectomy. *Chest Surg. Clin. N. Am.* 1995; 5: 717–734.
95. Hughes J.A., MacArthur A.M., Hutchison D.C., Hugh-Jones P. Lung term changes in lung function after surgical treatment of bullous emphysema in smokers and ex-smokers. *Thorax* 1984; 39: 140–142.
96. Laros C.D., Gelissen H.J., Bergstein P.G. i wsp. Bullactomy for giant bullae in emphysema. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1986; 91: 63–70.

97. Flaherty K.R., Kazerooni E.A., Curtis J.L. i wsp. Short-term and long-term outcomes after bilateral lung volume reduction surgery: prediction by quantitative CT. *Chest* 2001; 119: 1337–1346.
98. Gelb A.F., McKenna R.J. Jr, Brenner M. i wsp. Lung function 5 yr after lung volume reduction surgery for emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1562–1566.
99. Naunheim K.S., Wood D.E., Mohsenifar Z. i wsp. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 82: 431–443.
100. Hamacher J., Russi E.W., Weder W. Lung volume reduction surgery: a survey on the European experience. *Chest* 2000; 117: 1560–1567.
101. Hosenpud J.D., Bennett L.E., Keck B.M. i wsp. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fifteenth official report-1998. *J. Heart Lung Transplant.* 1998; 17: 656–668.
102. Maurer J.R., Frost A.E., Estenne M., Higenbottam T., Glanville A.R. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, the European Respiratory Society. *Transplantation* 1998; 66: 951–956.
103. Gosselink R., Troosters T., Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 976–980.
104. Goldstein R.S., Gort E.H., Stubbing D. i wsp. Randomised controlled trial of respiratory rehabilitation. *Lancet* 1994; 344: 1394–1397.
105. Troosters T., Casaburi R., Gosselink R., Decramer M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 19–38.
106. O'Donnell D.E., McGuire M., Samis L. i wsp. The impact of exercise reconditioning on breathlessness in severe chronic airflow limitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 2005–2013.
107. Casaburi R., Kukafka D., Cooper C.B., Witek T.J. Jr., Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005; 127: 809–817.
108. Behnke M., Taube C., Kirsten D. i wsp. Home-based exercise is capable of preserving hospital-based improvements in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2000; 94: 1184–1191.
109. Troosters T., Gosselink R., Decramer M. Short and long-term effects of outpatient rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease a randomized trial. *Am. J. Med.* 2000; 109: 207–212.
110. Finnerty J.P., Keeping I., Bulfough I., Jones J. The effectiveness of outpatient pulmonary rehabilitation in chronic lung disease: a randomized controlled trial. *Chest* 2001; 119: 1705–1710.
111. Green R.H., Singh S.J., Williams J., Morgan M.D. A randomized controlled trial of four weeks versus seven weeks of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 58: 143–145.
112. Gibson P.G., Wlodarczyk J.H., Wilson A.J., Sprogis A. Severe exacerbation of chronic obstructive airways disease: health resource use in general practice and hospital. *J. Qual. Clin. Pract.* 1998; 18: 125–133.
113. Mahler D.A. Pulmonary rehabilitation. *Chest* 1998; 113: 263S–268S.
114. Bernard S., Whitton F., Leblanc P. i wsp. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1990; 159: 896–901.
115. Smith K., Cook D., Guyatt G.H. i wsp. Respiratory muscle training in chronic airflow limitation: a meta-analysis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 533–539.
116. Lotters F., van Tol B., Kwakkel G., Gosselink R. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 570–576.
117. Brochard L., Mancebo J., Wysocki M. i wsp. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 817–822.
118. Hillberg R.E., Johnson D.C. Noninvasive ventilation. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1746–1752.
119. Muir J.F., Cuvelier A., Verin E. i wsp. Noninvasive mechanical ventilation and acute respiratory failure: indications and limitations. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1997; 52: 56–59.
120. Elliott M.W. Noninvasive ventilation in chronic ventilatory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 511–514.
121. Consensus conference report. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation. *Chest* 1999; 116: 521–534.
122. Clini E., Sturani C., Rossi A. i wsp. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 529–538.
123. Pingleton S.K. Invasive mechanical ventilation in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1998; 53: 337–342.
124. Purro A., Appendini L., De Gaetano A. i wsp. Physiologic determinants of ventilator dependence in long-term mechanically ventilated patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1115–1123.
125. Nava S., Rubini F., Zanotti E. i wsp. Survival and prediction of successful ventilator weaning in COPD patients requiring mechanical ventilation for more than 21 days. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 1645–1652.
126. Nevins M.L., Epstein S.K. Predictors of outcome for patients with COPD requiring invasive mechanical ventilation. *Chest* 2001; 119: 1840–1849.
127. Esteban A., Anzueto A., Alia I. i wsp. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1450–1458.
128. Caramori G., Adcock I.M., Papi A. Clinical definition of COPD exacerbations and classification of their severity. *South Med. J.* 2009; 102: 277–282.
129. Pauwels R., Calverley P., Buist A.S. i wsp. COPD exacerbations: the importance of a standard definition. *Respir. Med.* 2004; 98: 99–107.
130. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. i wsp. Antibiotic therapy _a exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 196–204.
131. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. i wsp. ERS Task Force Report. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 986–991.
132. Cazzola M., MacNee W., Martinez F.J. i wsp. American Thoracic Society; European Respiratory Society Task Force on outcomes of COPD. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 416–469.
133. Wedzicha J.A., Seemungal T.A. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; 370: 786–796.
134. Hurst J.R., Donaldson G.C., Wilkinson T.M. i wsp. Epidemiological relationships between the common cold and exacerbation frequency in COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 846–852.
135. Seemungal T., Harper-Owen R., Bhowmik A. i wsp. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1618–1623.
136. Yang C.Y., Chen C.J. Air pollution and hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease in a subtropical city: Taipei, Taiwan. *J. Toxicol. Environ. Health A.* 2007; 70: 1214–1219.
137. Linaker C.H., Coggon D., Holgate S.T. i wsp. Personal exposure to nitrogen dioxide and risk of airflow obstruction in asthmatic children with upper respiratory infection. *Thorax* 2000; 55: 930–933.
138. Holguin F., Folch E., Redd S.C., Mannino D.M. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* 2005; 128: 2005–2011.
139. Tillie-Leblond L., Marquette C.H., Perez T. i wsp. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144: 390–396.
140. Smeeth L., Cook C., Thomas S. i wsp. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet* 2006; 367: 1075–1079.
141. Davies L., Angus R.M., Calverley P.M. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 456–460.
142. Niewoehner D.E., Erbland M.L., Deupree R.H. i wsp. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1941–1947.
143. Roede B.M., Bresser P., Bindels P.J. i wsp. Antibiotic treatment is associated with reduced risk of a subsequent exacerbation in obstructive lung disease: an historical population based cohort study. *Thorax* 2008; 63: 968–973.

144. El Moussaoui R., Roede B.M., Speelman P. i wsp. Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis of double-blind studies. *Thorax* 2008; 63: 415–422.
145. O'Donnell D.E., Aaron S., Bourbeau J. i wsp. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease — 2007 update. *Can. Respir. J.* 2007; 14: 5B–32B.
146. Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. i wsp. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297–1303.
147. Lung Health Study Research Group: Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1902–1909.
148. Niewoehner D.E., Rice K., Cote C. i wsp. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143: 317–326.
149. Casaburi R., Mahler D.A., Jones P.W. i wsp. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 217–224.
150. Rennard S.I., Anderson W., ZuWallack R. i wsp. Use of a long-acting inhaled beta2-adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1087–1092.
151. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Fergusson D. i wsp. Canadian Thoracic Society/Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146: 545–555.
152. Gorse G.J., O'Connor T.Z., Young S.L. i wsp. Impact of a winter respiratory virus season on patients with COPD and association with influenza vaccination. *Chest* 2006; 130: 1109–1116.
153. Alfageme I., Vazquez R., Reyes N. i wsp. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006; 61: 189–195.
154. Soler M., Mütterlein R., Cozma G.; Swiss-German OM-85 Study Group. Double-blind study of OM-85 in patients with chronic bronchitis or mild chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2007; 74: 26–32.
155. Sprenkle M.D., Niewoehner D.E., MacDonald R., Rutks I., Wilt T.J. Clinical efficacy of OM-85 BV in COPD and chronic bronchitis: a systematic review. *COPD* 2005; 2: 167–175.
156. Kunik M., Rondy K., Veazey C. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest* 2005; 127: 1205–1211.
157. Bailey P. The dyspnea-anxiety-dyspnea cycle: COPD patients' stories of breathlessness. *Qual. Health Res.* 2004; 14: 760–778.
158. Gudmundsson G., Gislason T., Janson C. Risk factors for rehospitalisation in COPD: role of health status, anxiety and depression. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 414–419.
159. Voogd J., Wempe J., Koeter G. i wsp. Depressive symptoms as predictors of mortality in patients with COPD. *Chest* 2009; 135: 619–625.
160. Curtis J.R., Engelberg R.A., Nielsen E.L., Au D.H., Patrick D.L. Patient-physician communication about end-of-life for patients with severe COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 200–205.
161. Jones I., Kirby A., Ormiston P. The needs of patients dying of chronic obstructive pulmonary disease in the community. *Fam. Pract.* 2004; 21: 310–313.
162. O'Donnell D.E., Banzett R.B., Carrieri-Kohlman V. i wsp. Pathophysiology of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a roundtable. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2007; 4: 145–168.
163. Paz-Diaz H., Montes de Oca M., Lopez J.M., Celli B.R. Pulmonary rehabilitation improves depression, anxiety, dyspnea and health status in patients with COPD. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2007; 86: 30–36.
164. Gore J.M., Brophy C.J., Greenstone M.A. How well do we care for patients with end stage chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? A comparison of palliative care and quality of life in COPD and lung cancer. *Thorax* 2000; 55: 1000–1006.
165. Hung W.W., Visnivesky J.P., Siu A.L., Ross J.S. Cognitive decline among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 134–137.
166. Virchow J.C., Crompton G.K., Dal Negro L. i wsp. Importance of inhaler devices in the management of airway disease. *Respir. Med.* 2008; 102: 10–19.
167. Budweiser S., Hitzl A.P., Jorres R.A. i wsp. Health-related quality of life and long-term prognosis in chronic hypercapnic respiratory failure: a prospective survival analysis. *Respir. Res.* 2007; 8: 1–9.
168. Groft M. Palliative care in end-stage COPD. *Brit. J. Gen. Pract.* 2005; 55: 234–235.
169. Murray S.A., Kendall M., Boyd K., Sheikh A. Illness trajectories and palliative care. *BMJ* 2005; 330: 1007–1011.
170. Buchanan R.J., Chakravorty B., Wang S. i wsp. Nursing home residents with emphysema/COPD compared to other residents. *J. Soc. Work Disabil. Rehabil.* 2004; 3: 53–78.