

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

Dokument opracował zespół w składzie:

Prof. dr hab. n. med. Dorota Górecka — przewodnicząca
Prof. dr hab. n. med. Ewa Jassem
Prof. dr hab. n. med. Władysław Pierzchała
Prof. dr hab. n. med. Paweł Śliwiński

Recenzenci:

Prof. dr hab. n. med. Renata Jankowska
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Kozielski
Prof. dr hab. n. med. Jan Zieliński

Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 3: 220–254

Spis treści

Wprowadzenie	222
Zasady korzystania z piśmiennictwa	223
Definicja choroby	223
Epidemiologia	223
Etiologia, patogenezę i patofizjologia	224
Mechanizmy choroby	225
Rozpoznawanie	225
Badania czynnościowe układu oddechowego	227
Kategorie zaawansowania choroby	227
Różnicowanie choroby	229
Historia naturalna	229
Profilaktyka	230
Rola zaprzestania palenia	230
Wczesne rozpoznawanie POChP	230
Metody ograniczenia nałogu palenia	231
Ograniczenie szkodliwego wpływu środowiska	231
Szczepienia	232
Szczepienia przeciw grypie	232
Szczepienia przeciw <i>Streptococcus pneumoniae</i>	232
Leczenie farmakologiczne stabilnej postaci choroby	232
Zasady ogólne	232
Leki rozszerzające oskrzela	233
Cholinolityki	233
β_2 -agoniści	234
Teofilina	235
Leczenie lekami rozszerzającymi oskrzela z różnych grup	236
Glikokortykosteroidy	236
Glikokortykosteroidy doustne	236
Glikokortykosteroidy wziewne	236
Leczenie skojarzone wziewnymi glikokortykosteroidami i długodziałającymi lekami rozszerzającymi oskrzela	236
Inhibitory fosfodiesterazy 4	237
Mukolityki i antyoksydanty	237
Antybiotyki	238
Leczenie w zależności od zaawansowania choroby	238
Dobór leków w stabilnym okresie choroby	238
Leczenie tlenem	239
Leczenie chirurgiczne	241
Wycięcie pęcherzy rozedmowych	241
Operacyjne zmniejszenie objętości płuc (OZOP)	241
Bronchoskopowe zmniejszanie objętości płuc	242
Przeszczepianie płuc	242
Rehabilitacja oddechowa	242
Nieinwazyjna wentylacja mechaniczna	243
Inwazyjna wentylacja mechaniczna	244
Zaostrzenia choroby	244
Definicja i znaczenie kliniczne	244
Stopnie ciężkości zaostrzeń POChP i wskazania do hospitalizacji	244
Przyczyny zaostrzeń POChP	245
Różnicowanie zaostrzeń POChP	246
Postępowanie diagnostyczne	246
Postępowanie lecznicze w zaostrzeniach POChP	246
Profilaktyka zaostrzeń POChP	247
Wsparcie psychologiczne	247
Postępowanie w końcowym okresie choroby	248
Aneks 1. Zmodyfikowana skala duszności według <i>British Medical Research Council</i> (mMRC) ..	249
Aneks 2. Test Oceny POChP (CAT, <i>COPD Assessment Test</i>)	249
Aneks 3. Test motywacji do zaprzestania palenia według Fagerströma	249
Aneks 4. Kwestionariusz uzależnienia od nikotyny	250
Aneks 5. Początkowe leczenie farmakologiczne w zależności od kategorii przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (wersja uproszczona)	250
Piśmiennictwo	250

Wprowadzenie

Pierwsze krajowe Zalecenia Postępowania w Przewlekłej Obturacyjnej Chorobie Płuc (POChP) powstały w 1998 roku z inicjatywy Profesorów Jana Zielińskiego i Józefa Małolepszego oraz Doktora hab. Władysława Pierzchały i pracy zespołu autorów Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumonologicznego. Inicjatywa taka została podjęta w nawiązaniu do podobnych aktywności 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 wszędzie opiera się na tych samych zasadach, a uzgodniony podział na stopnie zaawansowania choroby pozwala na jednakową klasyfikację chorych.

Autorami kolejnego, długo obowiązującego opracowania (2004–2010) Zaleceń byli: 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.

Przed dwoma laty mniejszy zespół, w składzie: Władysław Pierzchała, Adam Barczyk, Dorota Górecka, Paweł Śliwiński i Jan Zieliński, opracował aktualizację tych Zaleceń. Ze względu na stały postęp w medycynie i nowe wiadomości na temat czynników rokowniczych i nowych leków w leczeniu POChP konieczne stało się kolejne opracowanie aktualnych Zaleceń, które przedstawiamy.

Utylitarne znaczenie Zaleceń wynika z bardzo wysokich społecznych kosztów POChP. Koszt bezpośredni leków stosowanych w stabilnej postaci choroby i koszt 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 indywidualne odczuwanie choroby przez każdego z naszych pacjentów. Jestem przekonana, że aktualne Zalecenia będą pomocne w tym zakresie.

Dziękuję wszystkim, którzy obecnie i w przeszłości przyczynili się do powstania Zaleceń Rozpoznawania i Leczenia POChP opublikowanych przez Polskie Towarzystwo Chorób Płuc.

Dorota Górecka
Prezes PTChP

Zasady korzystania z piśmiennictwa

Poszukiwania prowadzono w zbiorach Medline, Pubmed, Scopus w okresie 01.01.2009–01.03.2012, podając hasła: COPD, *chronic bronchitis*, *emphysema*. Z piśmiennictwa zawartego w poprzednim dokumencie, opublikowanym w 2010 roku, wykorzystano wysoko cenione 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.

W celu utrzymania zwięzłości dokumentu, dysponując wieloma pozycjami piśmiennictwa dla poparcia danego twierdzenia, cytowano tylko jedną z nich, uznaną za najbardziej reprezentatywną.

Definicja choroby

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest powszechnie występującą, przewlekłą chorobą poddającą się profilaktyce i leczeniu. Cechuje się utrwalonym ograniczeniem przepływu powietrza przez dolne drogi oddechowe, które zazwyczaj postępuje i jest związane z nadmierną reakcją zapalną w oskrzelach i płucach w odpowiedzi na szkodliwe działanie gazów i pyłów, w Polsce najczęściej dymu tytoniowego. Zaostrzenia i obecność chorób współistniejących wpływają na przebieg POChP u poszczególnych chorych.

Definicja ta została wcześniej przyjęta przez dwa towarzystwa naukowe o światowym zasięgu: *American Thoracic Society* (ATS) i *European Respiratory Society* (ERS) [1], a następnie zmodyfikowana przez grupę ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia i Narodowego Instytutu Zdrowia Stanów Zjednoczonych znaną pod akronimem GOLD [2].

Pierwsze zdanie definicji sugeruje, że chorobie można zapobiegać przez usunięcie wpływu czynników wywołujących, którymi są palenie papierosów i ekspozycja na inne dymy w środowisku pracy, pyły i gazy w środowisku domowym i powietrzu atmosferycznym. 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. Na objawy i klinicz-

ny przebieg POChP w każdym przypadku wpływa relatywny udział każdej z tych chorób oraz liczba zaostrzeń i obecność chorób współistniejących. Dla rozpoznania POChP konieczne jest wykonanie badania spirometrycznego.

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 dla potwierdzenia choroby stosowano spirometrię, 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 jedna z najczęstszych przewlekłych chorób niezakaźnych, której częstość występowania stale się zwiększa [4]. Według przewidywań, jeśli obecnie obserwowane zjawiska w epidemiologii chorób na świecie nie ulegną zmianie, to POChP przesunie się z szóstej w 1990 roku na trzecią pozycję w 2020 roku na liście najczęstszych przyczyn zgonów [5]. Powodem tych zmian jest zmniejszająca się umieralność z powodu chorób sercowo-naczyniowych i zakaźnych, szerzenie się nałogu palenia tytoniu i postępujące zanieczyszczenie środowiska w krajach rozwijających się, głównie w południowo-wschodniej Azji oraz zwiększająca się średnia długość życia.

W Polsce nie było 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 — 26% [7]. Choroba występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet, w stosunku 2:1 [8]. Obserwuje się zmniejszenie różnicy w częstości występowania choroby między obu płciami zgodnej z wyrównywaniem różnic w rozpowszechnieniu nałogu palenia tytoniu. Choroby płuc, wśród których POChP jest najczęstszą, są czwartą po chorobach serca i naczyń, nowotworach złośliwych i śmierci z przyczyn gwałtownych, przyczyną zgonów w Polsce [9].

W międzynarodowej klasyfikacji chorób POChP jest oznaczona symbolem J44.8. W dalszym ciągu zdarza się, że za przyczynę zgonu lekarze uznają PZO (J41) lub rozedmę (J43) zamiast POChP. Według danych Zakładu Epidemiologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w 2009 roku choroby oznaczone symbolami J40–J44 były przyczyną zgonów u 8024 mieszkańców Polski. Wskaźnik zgo-

nów wynosił 21/100 000 ludności [10] i w ciągu ostatnich 30 lat powoli zwiększał się. W 1980 roku wynosił on 18,8/100 000 ludności. Wskaźnik ten jest jednym z niższych w Europie, chociaż dotyczy kraju o jednym z najwyższych wskaźników rozpowszechnienia nałogu palenia tytoniu. Bardzo prawdopodobne, że POChP jako przyczyna zgonów jest znacznie niedoszacowana. Znaczna część chorych na POChP umiera z powodu choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego i raka płuca, które są zgłaszane jako główna przyczyna zgonu. Problem ten może dotyczyć nawet ponad połowy chorych na POChP [11].

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 według poprzedniej klasyfikacji GOLD [12, 13]. Szacuje się, że w Polsce około 80% chorych na POChP znajduje się w łagodnym lub umiarkowanym stadium choroby i rzadko jest ona rozpoznana [8].

Etiologia, patogeneza i patofizjologia

Najczęstsze przyczyny choroby przedstawiono w tabeli 1.

Zachorowanie na POChP zależy od oddziaływań między organizmem człowieka a otaczającym go środowiskiem. Nie wszystkie osoby o podobnym narażeniu na szkodliwe czynniki środowiskowe i/lub dym tytoniowy zachorują w ciągu życia. Zależy to od czynników genetycznych oraz, być może, od długości życia.

Głównym czynnikiem etiologicznym choroby jest palenie tytoniu, które odpowiada za około 80% przypadków POChP.

Udokumentowano związek POChP z narażeniem zawodowym na pyły organiczne i nieorganiczne oraz gazy [14]. Szacuje się, że zanieczyszczenia powietrza w środowisku pracy w krajach

uprzemysłowionych są odpowiedzialne za rozwój POChP w około 19% wszystkich przypadków choroby i w 33% przypadków choroby u osób niepalących [15].

Najczęstszymi zanieczyszczeniami powietrza atmosferycznego o udowodnionym szkodliwym wpływie na płuca są: dwutlenek siarki (SO₂), dwutlenek azotu (NO₂), ozon i pył zawieszony, czyli cząsteczki pyłu o różnym składzie chemicznym unoszące się w powietrzu ze względu na niski ciężar. Są to cząsteczki wielkości < 10 μm określane nazwą PM₁₀. Uważa się, że im mniejsza cząsteczka pyłu, tym większa szkodliwość dla płuc. Cząsteczki o średnicy < 2,5 μm (PM_{2,5}) są odpowiedzialne za ponad 455 000 zgonów rocznie z powodu chorób układu krążenia i oddychania w Europie [16].

Zmniejszenie stężenia drobnocząsteczkowego pyłu w powietrzu atmosferycznym w skali kraju (Szwajcaria) spowalnia roczny ubytek natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁, *forced expiratory volume in one second*) i zmniejsza występowanie objawów typowych dla POChP [17]. Najczęstszymi źródłami zanieczyszczeń powietrza atmosferycznego są spalanie ropy i produktów ropopochodnych oraz węgla. Duże stężenia zawieszonego pyłu występują w pobliżu zakładów przemysłowych używających wyżej wymienionych paliw, a także w miastach i w bezpośredniej bliskości dróg o dużym natężeniu ruchu samochodowego.

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

Płuca dziecka rozwijają się do 7. roku życia. W tym okresie zwiększa się liczba przewodów pęcherzykowych i pęcherzyków płucnych. Nawracające infekcje dolnych dróg oddechowych, szczególnie przed ukończeniem trzeciego roku życia, mogą nieodwracalnie uszkadzać obwodowe struktury płuc, prowadząc do trwałego upośledzenia ich czynności wentylacyjnej w wieku 20–25 lat, kiedy rezerwy wentylacyjne płuc są największe. Niska masa urodzeniowa noworodka oraz nawracające infekcje oddechowe w dzieciństwie okazały się niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu z powodu POChP [18].

Słonność do nawracających infekcji oskrzelowo-płucnych ma znaczenie w zaostrzeniach POChP, ale ich rola w rozwoju choroby jest nieustalona. Na przykład infekcja wirusem HIV może przyspieszać rozwój rozedmy, a gruźlica jest czynnikiem ryzyka POChP. Czynnikiem ryzyka POChP jest także przewlekłe zapalenie oskrzeli (PZO) u młodych osób palących tytoń.

Tabela 1. Główne przyczyny rozwoju przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Palenie tytoniu
Zanieczyszczenie powietrza atmosferycznego w miejscu pracy lub zamieszkania
Infekcje układu oddechowego we wczesnym dzieciństwie
Nawracające infekcje oskrzelowo-płucne
Palenie bierne
Nadreaktywność oskrzeli/astma
Uwarunkowania genetyczne

Wyniki badań populacyjnych wskazują, że obecność nadreaktywności oskrzeli bez klinicznych cech astmy jest niezależnym czynnikiem prognostycznym POChP [19]. Również astma może być czynnikiem ryzyka rozwoju POChP, chociaż niezbitych dowodów na takie twierdzenie jeszcze nie ma [20–22]. 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 defektem homozygotycznym, które jednocześnie palą papierosa, roczny ubytek FEV₁ jest bardzo szybki i przeważnie występuje już przed 40. rokiem życia [23].

Mechanizmy choroby

Wymienione czynniki etiologiczne prowadzą do przewlekłego zapalenia w oskrzelach, w mięszu płuc i w naczyniach płucnych. Przewlekły proces zapalny i wynikająca zeń przewaga proteinaz nad antyproteinazami [24] oraz stres oksydacyjny [25] są przyczyną niszczenia mięszu płuc i nieodwracalnych zmian w obrębie drobnych dróg oddechowych. Zniszczenie mięszu 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, jakimi są 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 komórki nabłonka oskrzelowego, makrofagi, limfocyty CD8+ i neutrofile [26]. Zwiększoną liczbę makrofagów stwierdza się zarówno w ścianie centralnych, jak i obwodowych dróg oddechowych oraz w mięszu płuc. Zwiększoną liczbę limfocytów CD8+ stwierdza się w wycinkach błony śluzowej i w mięszu płuc [27]. Natomiast neutrofile wykazano głównie w płwocinie i w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych [28].

Makrofagi wydają się odgrywać wiodącą rolę w zapoczątkowaniu procesu zapalnego w POChP. Pod wpływem dymu tytoniowego uwalniają one interleukinę 8 i leukotrien B₄ — czynniki chemotaktyczne dla neutrofilów. Natomiast limfocyty CD8+ są odpowiedzialne za przewlekanie się procesu zapalnego. Wydzielają perforinę, granzym B i czynnik martwicy guza (TNF- α), odpo-

wiedzialne 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 mięszu płuc [28]. Procesy te są odpowiedzialne za dwa główne objawy POChP: przewlekły kaszel i duszność podczas wysiłku.

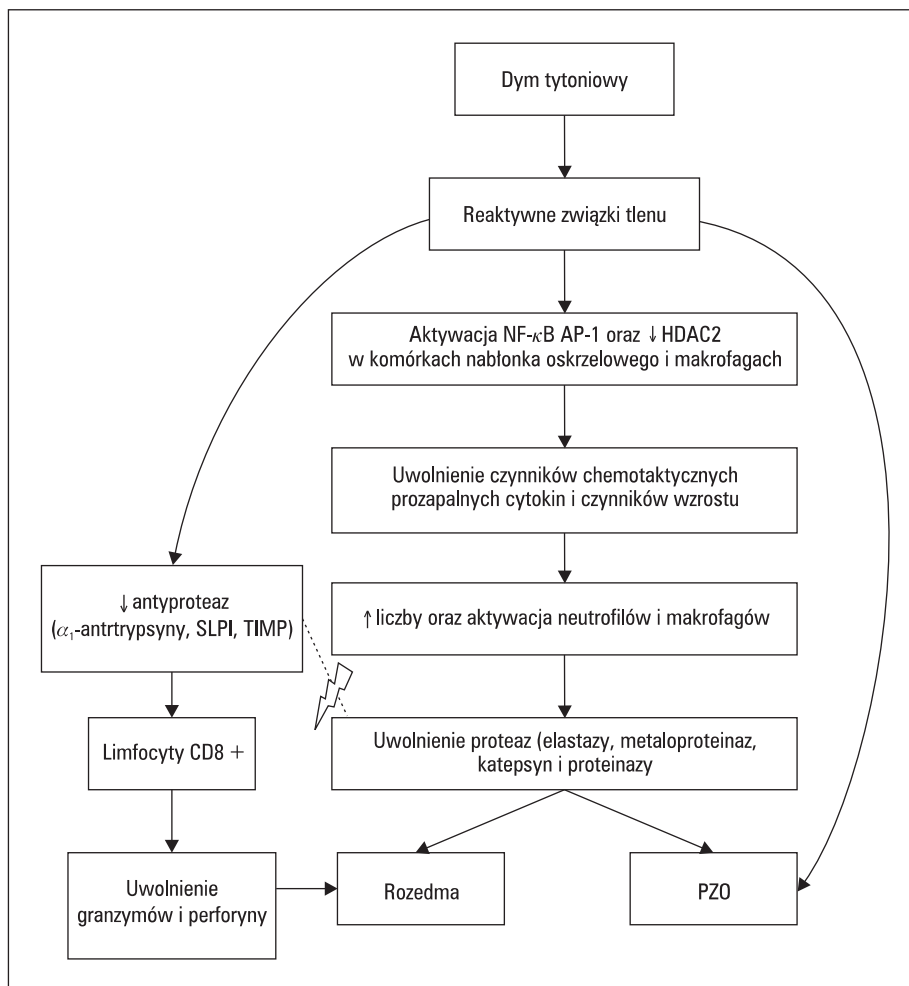
Trwałe zwężenie drobnych dróg oddechowych jest spowodowane hipertrofią i hiperplazją okrężnych mięśni gładkich oraz włóknieniem okołoskrzelowym. Procesy te toczą się głównie w oskrzelach o średnicy mniejszej niż 2 mm. Na te nieodwracalne zmiany nakładają się elementy dodatkowe pogłębiające zaburzenia 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 rozedmą [29].

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

Reaktywne związki tlenu zawarte w dymie tytoniowym aktywują czynniki transkrypcyjne (NF- κ B i AP-1) oraz zmniejszają aktywność deacetyazy histonów (HDAC2) 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, metaloproteinazy 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 metalloproteinases*]), 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 (ryc. 1).

Rozpoznawanie

Rozpoznanie choroby ustala się na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego, spirometrycznego i radiologicznego klatki piersiowej. Do-



Rycina 1. Kaskada procesów spowodowanych oddziaływaniem wielu związków zawartych w dymie tytoniowym prowadzących do rozwoju przewlekłego zapalenia oskrzeli (PZO) i rozedmy; objaśnienia skrótów w tekście

datkowymi badaniami pomocnymi w ustaleniu ewentualnych powikłań choroby są: badanie gazometryczne krwi, echokardiografia i EKG.

Przewlekłą obturacyjną chorobę płuc należy podejrzewać u każdej osoby po 40. roku życia, palącej od wielu lat papierosy lub narażonej na środowiskowe zanieczyszczenia powietrza, która kaszle i wykrztusza płwocinę (zazwyczaj rano). Dolegliwości te występują przez wiele 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 również odczuwana w spoczynku. Prosty sposób oceny nasilenia duszności jest zmodyfikowana skala duszności według *Medical Research Council* — mMRC (Aneks 1). W zaawansowanym okresie choroby u części chorych pojawia się wyniszczenie.

Często dochodzi do zaostrzeń choroby, głównie jesienią i zimą. Zaostrzenia cechuje nasilenie duszności i kaszlu z wykrztuszaniem większej niż

zazwyczaj objętości płwociny. W okresie zaostrzeń płwocina zwykle zmienia się ze śluzowej na śluzowo-ropną lub ropną. Mogą pojawiać się objawy prawokomorowej niewydolności serca i niewydolności oddychania.

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

Radiogram klatki piersiowej może być prawidłowy lub stwierdza się objawy rozedęcia płuc, pola płucne są nadmiernie jasne, rysunek naczyńowy

płucny obwodowo od wnek jest ubogi, a naczynia we wnękach poszerzone. Czasami widoczne są zacienienia okołooskrzelowe. Radiogram klatki piersiowej jest również potrzebny do wykluczenia innych schorzeń płuc, takich jak rak płuca, gruźlica, choroby śródmiąższowe płuc. Tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości nie jest potrzebna do rozpoznania choroby, ale konieczna przy kwalifikacji chorego do leczenia chirurgicznego rozedmy płuc.

Badanie gazometryczne krwi powinno być wykonane u wszystkich chorych, u których FEV_1 jest mniejsze niż 50% wartości należnej oraz u chorych z objawami prawokomorowej niewydolności serca. U chorych tych należy również wykonać badanie morfologii krwi i hematokrytu. Poliglobulia i podwyższony wskaźnik hematokrytu są objawami przewlekłego niedotlenienia organizmu. Decyzję o potrzebie wykonania badania gazometrycznego ułatwia wykonanie pulsoksymetrii metodą przezskórną. Stwierdzenie przezskórnego SaO_2 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 układu oddechowego

Badanie spirometryczne jest podstawowym badaniem czynnościowym układu oddechowego służącym rozpoznaniu POChP, określeniu stopnia zaawansowania obturacji oskrzeli, ocenie ryzyka zaostrzeń choroby i oszacowaniu rokowania. Parametry spirometryczne służą również do monitorowania przebiegu choroby i oceny skuteczności prowadzonego leczenia.

Każda osoba paląca papierosy, osoba poddana ekspozycji biernej na dym tytoniowy lub narażona na wdychanie zanieczyszczonego powietrza lub podająca w wywiadzie przewlekły kaszel i wykrztuszanie plwociny powinna mieć wykonane badanie spirometryczne.

Celem badania spirometrycznego u osoby podejrzanej o POChP jest potwierdzenie zaburzeń wentylacji typu obturacyjnego. Wartość diagnostyczną mają przede wszystkim: natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (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 . Z tych dwóch bardziej czułym wskaźnikiem obturacji jest stosunek FEV_1/VC .

Kryterium diagnostycznym dla obturacji jest obniżenie wskaźnika FEV_1/FVC poniżej dolnej gra-

nicy normy (DGN). Wskaźnik ten musi być oceniany po 20–30 minutach od podania wziewnego krótkodziałającego leku rozszerzającego oskrzela (zazwyczaj 400 μ g salbutamolu). Często alternatywnie używana do rozpoznawania obturacji wartość FEV_1/FVC mniejsza od 0,70 pomimo swojej prostoty okazała się obarczona błędem [30, 31]. 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 dolna granica normy wynosi około 0,63–0,66 [32]. Wartość FEV_1/FVC (lub FEV_1/VC) równa 0,70 jest w przybliżeniu dolną granicą normy dla osób w wieku 30–45 lat. Najczęściej stosowane i zalecane wartości należne FEV_1 , FVC i VC zostały opublikowane w 1993 roku przez grupę ekspertów ERS [33]. W przypadkach, gdy nie jest to możliwe (np. zalecenia ERS nie podają wartości należnych dla FEV_1/FVC), należy korzystać z innych źródeł opisujących wartości należne. Od kilku lat używane są wartości należne dla wskaźnika FEV_1/FVC w populacji rasy białej podane przez Falaschetti i wsp. [33].

Stopień nasilenia obturacji oskrzeli ocenia się na podstawie wielkości FEV_1 wyrażonej jako odsetek wartości należnej. Oznaczenie FEV_1 jest zatem jednym z kluczowych elementów pozwalających ocenić kategorię zaawansowania POChP. Wartość FEV_1 należy określać na podstawie badania spirometrycznego wykonanego po 20–30 minutach od podania wziewnego krótkodziałającego leku rozszerzającego oskrzela (zazwyczaj 400 μ g salbutamolu). Pozwala to na zminimalizowanie fizjologicznej zmienności średnicy światła oskrzeli i względnie obiektywną ocenę ich drożności w stanie maksymalnego rozszerzenia. W takich warunkach utrzymywanie się wartości wskaźnika FEV_1/FVC poniżej dolnej granicy normy przesądza o utrwalonym charakterze obturacji, który jest wyróżnikiem POChP.

Kategorie zaawansowania choroby

Podział choroby na kategorie zaawansowania ma istotny aspekt praktyczny, bowiem według niego podejmowane są odpowiednie decyzje terapeutyczne. Dotychczas stosowano podział choroby na cztery stopnie zaawansowania uwzględniające jedynie wielkość ograniczenia przepływu powietrza przez oskrzela mierzony wielkością FEV_1 wyrażoną w procentach wartości należnej (tab. 2).

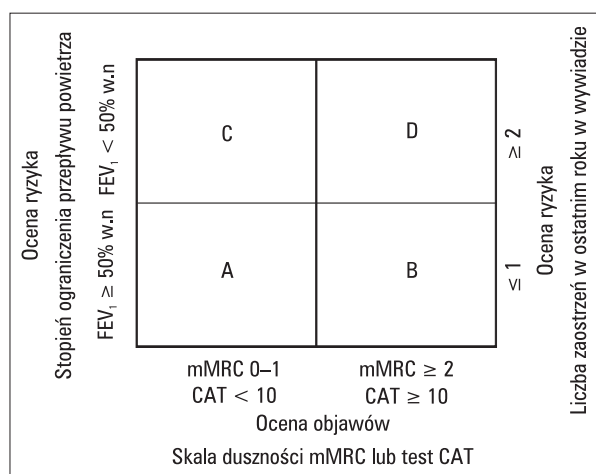
Tabela 2. Stopnie zaawansowania obturacji oskrzeli w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc

Stopień zaawansowania obturacji	Wartość FEV ₁
1 (łagodny)	FEV ₁ ≥ 80%
2 (umiarkowany)	50% ≥ FEV ₁ < 80%
3 (ciężki)	30% ≥ FEV ₁ < 50%
4 (bardzo ciężki)	FEV ₁ < 30%

Zawsze obecna obturacja — wartość FEV₁/FVC poniżej dolnej granicy normy; FEV₁ jest wyrażona w % wartości należnej

Grupa ekspertów GOLD w dokumencie opublikowanym w grudniu 2011 roku zaproponowała nowy podział zaawansowania POChP odzwierciedlający wpływ choroby na poszczególnego chorego w szerszym wymiarze niż podział dotychczasowy bazujący wyłącznie na wielkości zaburzeń wentylacyjnych (zmniejszenie FEV₁). Nowo proponowany podział uwzględnia nie tylko ograniczenie wartości rezerw wentylacyjnych płuc wyrażonych wskaźnikiem FEV₁, lecz również nasilenie duszności lub innych objawów POChP oraz ocenę ryzyka przyszłego wystąpienia zaostrzenia choroby [2]. Nowy podział zaawansowania choroby na 4 kategorie A, B, C i D przedstawiono na rycinie 2, która jest propozycją ekspertów GOLD [2] z niewielkimi modyfikacjami.

Klasyfikację chorego do danej kategorii rozpoczyna się od oceny odczuwanej duszności za pomocą zmodyfikowanej skali duszności według *Medical Research Council* (mMRC) (Aneks 1) lub



Rycina 2. Klasyfikacja zaawansowania POChP uwzględniająca spirometryczne kryteria nasilenia obturacji (tab. 2), nasilenie duszności według mMRC (Aneks 1) lub innych objawów choroby według wyniku testu CAT (Aneks 2) [34, 35] i liczbę zaostrzeń w ostatnich 12 miesiącach; objaśnienia skrótów w tekście

wymiennie uciążliwości innych objawów choroby za pomocą testu oceny POChP (CAT, *COPD Assessment Test*) (Aneks 2). W obecnych zaleceniach przedstawiamy po raz pierwszy test CAT [34, 35] oceniający wpływ POChP na poszczególne osoby w szerszym niż tylko nasilenie duszności zakresie (Aneks 2). Oceniany jest kaszel, odkrztuszanie, ucisk w klatce piersiowej, duszność, aktywność, sen i energia do działania. Wynik testu CAT poniżej 10 punktów oznacza łagodnie nasilone objawy POChP, zaś wynik tego testu równy co najmniej 10 punktom oznacza istotne pogorszenie ogólnego stanu zdrowia. W zależności od wyniku skali mMRC lub testu CAT oceniany chory pozycjonowany jest w lewej (A, C) (mMRC ≤ 1 lub CAT < 10) lub prawej (B, D) (mMRC ≥ 2 lub CAT ≥ 10) połowie kwadratu (ryc. 2).

Integralną częścią nowej klasyfikacji POChP jest konieczność oceny ryzyka zaostrzenia choroby, które następnie będzie determinowało podjęcie odpowiednich decyzji terapeutycznych. Jest to drugi etap klasyfikacji chorego do odpowiedniej kategorii choroby. Znane są dwa czynniki wysokiego ryzyka zaostrzenia POChP: 1) stopień ograniczenia przepływu powietrza przez oskrzela z wartościami FEV₁ < 50% w.n. i 2) liczba zaostrzeń choroby równa co najmniej 2 w ciągu ostatnich 12 miesięcy. W zależności od wielkości obturacji i liczby zaostrzeń w ostatnich 12 miesiącach chory pozycjonowany jest w dolnej (A, B) (FEV₁ ≥ 50% w.n. i/lub najwyżej 1 zaostrzenie w ostatnim roku) lub górnej (C, D) (FEV₁ < 50% w.n. i/lub co najmniej 2 zaostrzenia w ostatnim roku) połowie kwadratu.

Chorych z FEV₁ ≥ 50% w.n. i zgłaszających w wywiadzie co najwyżej 1 zaostrzenie w ostatnich 12 miesiącach cechuje niskie ryzyko zaostrzenia. W niektórych przypadkach ocena ryzyka zaostrzenia za pomocą dwóch opisanych czynników może prowadzić do przeciwstawnych wniosków. W takiej sytuacji, kwalifikując chorego do danej kategorii zaawansowania POChP, należy wziąć pod uwagę ten czynnik, który stwarza wysokie ryzyko zaostrzenia. Na przykład chorego z łagodną i umiarkowaną obturacją, z niewielką dusznością lub z łagodnymi objawami POChP (grupa A), u którego występują 2 lub więcej zaostrzenia choroby w ostatnich 12 miesiącach, należy zakwalifikować do grupy C i zastosować odpowiednie leczenie.

W ten sposób powstają 4 kategorie oceniające POChP:

Kategoria A — niskie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby — chorzy z niewielką dusznością (mMRC ≤ 1) **lub** łagodnymi objawami choroby (CAT < 10) **oraz** z łagodną

Tabela 3. Różnicowanie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc i astmy

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. rz.	Zazwyczaj przed 40. rz., często już w dzieciństwie
Najczęstsze objawy	Zazwyczaj codziennie: kaszel, skąpe wykrztuszanie, stopniowo nasilająca się duszność wysiłkowa	Zazwyczaj brak objawów lub napadowo: duszność, suchy kaszel, świsty lub codziennie w astmie ciężkiej
Duszność w nocy	Rzadko	Często
Główne czynniki wyzwalające objawy	Wysilek fizyczny, zanieczyszczenie powietrza	Alergeny, wysilek 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
Dobowa zmienność PEF	Zazwyczaj brak	Często
Pojemność dyfuzyjna płuc	Prawidłowa lub obniżona w rozedmie	Prawidłowa lub podwyższona
Morfologia	Możliwa poliglobulia lub anemia	Możliwa eozynofilia
Gazometria krwi tętniczej	Początkowo prawidłowa, w miarę postępu choroby obniżenie PaO ₂ i zwiększenie PaCO ₂	Zazwyczaj prawidłowe wartości; obniżenie PaO ₂ w ciężkim napadzie astmy
RTG klatki piersiowej	Możliwe cechy rozedmy, PZO, nadciśnienia płucnego	Najczęściej prawidłowe
Stężenie całkowitego IgE w surowicy krwi	Zazwyczaj prawidłowe	Często podwyższone

i umiarkowaną obturacją oskrzeli (FEV₁ ≥ 50% w.n.) **i/lub** z najwyżej 1 zaostrzeniem w ostatnich 12 miesiącach.

Kategoria B — niskie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby — chorzy z nasiloną dusznością (mMRC ≥ 2) **lub** nasilonymi objawami choroby (CAT ≥ 10) **oraz** z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli (FEV₁ ≥ 50% w.n.) **i/lub** najwyżej 1 zaostrzeniem w ostatnich 12 miesiącach.

Kategoria C — wysokie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby — chorzy z niewielką dusznością (mMRC ≤ 1) **lub** łagodnymi objawami choroby (CAT < 10) **oraz** z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli (FEV₁ < 50% w.n.) **i/lub** z co najmniej 2 zaostrzeniami w ostatnich 12 miesiącach.

Kategoria D — wysokie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby — chorzy z nasiloną dusznością (mMRC ≥ 2) **lub** nasilonymi objawami choroby (CAT ≥ 10) **oraz** z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli (FEV₁ < 50% w.n.) **i/lub** z 2. lub więcej zaostrzeniami w ostatnich 12 miesiącach.

Nie należy zmieniać kategorii zaawansowania choroby ustalonej w stabilnym okresie nawet po uzyskaniu poprawy pod wpływem stosowanego leczenia.

Różnicowanie choroby

Najczęściej POChP wymaga różnicowania z astmą. Zasadnicze elementy w różnicowaniu obu chorób przedstawiono w tabeli 3.

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 chorych, u których na astmę nakładają się objawy POChP. Są to zwykle chorzy na astmę, którzy palili lub nadal palą papierosy.

Inne choroby wymagające różnicowania z POChP przedstawiono w tabeli 4.

Historia naturalna

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest chorobą toczącą się kilkadziesiąt lat. Jej progresja jest oceniana szybkością rocznego ubytku FEV₁. U zdrowej osoby wynosi on 20–30 mL rocznie i zaczyna się ujawniać między 20. i 30. rokiem życia. [36]. U znacznej części chorych na POChP roczny ubytek FEV₁ wynosi powyżej 40 mL, a u niektórych może być nawet większy niż 100 mL/rok [37, 38]. Przyspieszenie rocznego tempa spadku FEV₁ zależy od takich czynników jak nadprodukcja śluzu [12] oraz częstość i długość trwania zaostrzeń

Tabela 4. Różnicowanie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc z innymi chorobami

Rozpoznanie	Główne badanie różnicujące
Rozstrzenie oskrzeli	Tomografia komputerowa płuc o wysokiej rozdzielczości
Zarostowe zapalenie oskrzelików	Tomografia komputerowa płuc o wysokiej rozdzielczości
Mukowiscydoza	Stężenie chlorków w pocie > 60 mmol/l
Zatorowość płucna	Angiotomografia komputerowa płuc
Rak płuca	RTG klatki piersiowej, bronchoskopia
Niewydolność serca	RTG klatki piersiowej, USG serca, NT-proBNP
Gruźlica płuc	RTG klatki piersiowej, posiew płwociny
Choroby śródmiąższowe płuc	RTG klatki piersiowej, tomografia komputerowa płuc o wysokiej rozdzielczości

choroby [39]. Zazwyczaj po obniżeniu się FEV₁ do około 50–60% wartości należnej zaczyna pojawiać się duszność wysiłkowa. W umiarkowanym okresie choroby duszność podczas wysiłku występuje u około 50% chorych. U części chorych można zaobserwować dwa typy dalszego rozwoju klinicznego choroby.

U chorych z prawidłowym napędem oddechowym gazy krwi tętnicznej utrzymują się w granicach normy, przynajmniej w spoczynku. Dzieje 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 nieźle tolerują wysiłek fizyczny. Po pewnym czasie rozwijają się u nich kliniczne objawy serca płucnego. Chorzy ci umierają wśród cech narastającej prawokomorowej niewydolności serca [13].

Uważa się, że szybkość postępu choroby może być bardzo różna. U jednych choroba postępuje szybko, a u innych bardzo wolno [40]. Można to stwierdzić, wykonując choremu badanie spirometryczne w odstępach trzyletnich. Prostszy i mniej dokładnym sposobem 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 dalsze życie pacjenta. Rozpoznanie umiarkowanej postaci choroby u 40-letniego palacza tytoniu sugeruje, że jest on obarczony ryzykiem przedwczesnego zgonu

Obok wielkości FEV₁ także stopień nasilenia duszności, stan odżywienia oraz wydolność fizycz-

na korelują z przewidywaną długością życia chorego na POChP (wskaźnik BODE) [41].

Jedyne postępowanie zmieniające historię naturalną choroby u palaczy tytoniu to zaprzestanie palenia, którego efektem jest spowolnienie przyspieszonej utraty rezerw wentylacyjnych płuc [42].

Profilaktyka

Rola zaprzestania palenia

Zaprzestanie palenia stanowi podstawę pierwotnej i wtórnej profilaktyki POChP. Jest to metoda o udowodnionej skuteczności zapobiegania postępowi choroby. Zaprzestanie palenia jest również jedynym, poza domowym leczeniem tlenem, postępowaniem, które wydłuża życie chorych na POChP [43]. W pierwszym roku po zaprzestaniu palenia może dojść do poprawy FEV₁, a następnie tempo obniżania FEV₁ zbliża się do obserwowanego u osób niepalących [42]. Wykazano, że bardzo istotny jest wiek zaprzestania palenia. Okazało się, że najlepsze wyniki w zapobieganiu postępowi choroby osiąga się przy trwałym zaprzestaniu palenia przez chorego przed 40. rokiem życia [44]. Jednak nawet u osób z ciężką obturacją oskrzeli zaprzestanie palenia jest korzystne, ponieważ spowolnienie rocznego ubytku FEV₁ przedłuża życie [36].

Wczesne rozpoznawanie POChP

W wielu krajach rozpoczęto działania mające na celu wczesne, aktywne, rozpoznawanie choroby za pomocą wykonywania badania spirometrycznego wśród osób wysokiego ryzyka POChP. Przesiewowe badania spirometryczne wykonuje się w populacji ogólnej [45] lub wśród podopiecznych lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej [8, 46]. W Europie głównym czynnikiem ryzyka POChP jest palenie tytoniu [46]. Wczesne rozpoznawanie choroby umożliwia długotrwałe i energiczne działania antytytoniowe lub usunięcie innych przyczyn cho-

roby w celu zahamowania jej postępu. Im wcześniej w przebiegu choroby przestaje się palić, tym większe są korzyści zdrowotne [47].

W Europie aktywne rozpoznawanie choroby znalazło zwolenników i jest coraz częściej prowadzone. Natomiast w Stanach Zjednoczonych powtarzane są opinie o braku korzystnego wpływu takich działań na umieralność z powodu POChP [48].

Metody ograniczenia nałogu palenia

Spśród wielu działań antynikotynowych najprostszą i powszechnie przyjętą jest metoda minimalnej interwencji, zwana też metodą 5 „P” [2].

Postępowanie lekarza ułatwiające porzucenie palenia przez chorych (5 „P”):

1. Pytaj każdego pacjenta podczas każdej wizyty o nałóg palenia.
2. Poradź palaczowi tytoniu, by zaprzestał palenia.
3. Pamiętaj, by ocenić stan gotowości do zaprzestania palenia (test motywacji Aneks 3).
4. Pomóż palącemu:
 - oceń stopień uzależnienia od nikotyny (test Fagerströma, Aneks 4)
 - osobom uzależnionym przepisuj leczenie.
5. Przeprowadź wizyty kontrolne.

Taka interwencja może spowodować, że około 2–5% pacjentów trwale porzuci nałóg [49]. Powinien ją stosować każdy lekarz w kontaktach z każdym 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 przeprowadzonej poradzie należy zanotować w łatwym do zauważenia miejscu w dokumentacji lekarskiej.

W ostatnim dziesięcioleciu wykazano, że palacze, u których wykrywa się obturację oskrzeli w czasie badań spirometrycznych i którzy mieli udzieloną poradę antynikotynową, częściej porzucają palenie niż palacze z prawidłową czynnością płuc [50, 51]. Dlatego wskazane jest udzielanie krótkiej porady antynikotynowej, popartej pokazaniem wyników tego badania na zmodyfikowanym wykresie Fletchera i Peto [45] każdemu palaczowi podczas wizyty u lekarza.

Odchodzenie od nałogu ułatwia stosowanie nikotynowej terapii zastępczej (NTZ). Lekami o udowodnionej skuteczności są preparaty zawierające nikotynę, w gumie do żucia lub plastrach naskórnych oraz w tabletkach do ssania, pastylkach podjęzykowych i inhalatorze. Dostarczając do organizmu nikotynę zapobiegają one objawom zespołu abstynencji, który występuje u osób fizycznie uzależnionych od nikotyny. Skuteczność takiej terapii jest dwukrotnie wyższa niż stosowanie pla-

cebo [52]. Od 20 do 30% osób trwale porzuca nałóg na okres co najmniej roku.

Skuteczny w odzwyczajaniu od nałogu palenia jest bupropion, lek o działaniu antydepresyjnym, hamujący wychwyty zwrotny dopaminy i noradrenaliny w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) (30% rocznego sukcesu u osób palących) [53]. U chorych na POChP skuteczność leku jest mniejsza [54]. Lek 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 [55]. Wynik ostatnio przeprowadzonego badania u 504 chorych na łagodną/umiarkowaną POChP ($FEV_1 \geq 50\%$ w.n.) wykazał czterokrotnie większą skuteczność warenikliny (18,6% trwałej abstynencji po roku) w porównaniu z placebo (5,4% trwałej abstynencji) [56].

Wykazano również, że cytyzyna, roślinny prekursor warenikliny, zawarta w nasionach złotokapu, jest skuteczna w odzwyczajaniu od palenia w grupie tak zwanych „zdrowych palaczy”. Trwała, 12-miesięczna abstynencja wynosiła 8,4% w grupie leczonej cytyzyną w porównaniu z 2,4% w grupie otrzymującej placebo ($p = 0,001$) [57]. Oczekiwana jest ocena jej skuteczności u chorych na POChP.

Przed rozpoczęciem farmakoterapii konieczne jest określenie stopnia uzależnienia od nikotyny za pomocą testu Fagerströma (Aneks 4). Wynik testu ≥ 6 punktów świadczy o silnym uzależnieniu od nikotyny i wymaga rozpoczęcia leczenia najwyższymi dawkami preparatów zawierających nikotynę lub rozważenia wskazań do podania bupropionu, warenikliny czy cytyzyny. U palących z wynikiem testu 4–5 punktów należy wprowadzić leczenie, jeśli palacz ma trudności z całkowitym zaprzestaniem palenia lub wraca do nałogu. Obecnie uważa się, że farmakoterapię należy zaproponować każdemu palaczowi palącemu ponad 10 papierosów dziennie, który chce zaprzestać nałogu [58].

Ograniczenie szkodliwego wpływu środowiska

Chory na POChP nie powinien pracować w środowisku, w którym zanieczyszczenia pyłowe i gazowe przekraczają najwyższe dopuszczalne stężenia. Podstawowym celem działań zapobiegawczych prowadzonych jako profilaktyka pierwotna lub wtórna, jest zmniejszenie lub wyeliminowanie narażenia na potencjalnie 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 czy ograniczające emisję szkodliwych produktów spalania substancji organicznych,
 - 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 opalanych węglem czy drewnem [59]. Powinno się zalecać stosowanie nowoczesnych pieców na biopaliwa, które ograniczają emisję szkodliwych dla płuc substancji.

Szczepienia

Szczepienia przeciw grypie

Zaleca się szczepienia przeciw grypie u chorych na POChP, zwłaszcza w starszych grupach wiekowych [60].

Większość obecnie używanych szczepionek przeciwko grypie zawiera fragmenty części powłokowej wirusa. Są one zwykle szczepionkami trójwartnymi, to znaczy skierowanymi przeciwko dwu podtypom wirusa grypy typu A oraz wirusom grypy typu B. Szczepienia powinny być powtarzane corocznie przed spodziewanym sezonem zachorowań ze względu na zmienność antygenową wirusa i krótkotrwałość odpowiedzi immunologicznej. Skład szczepów w szczepionce jest każdego roku dobierany w ten sposób, aby uodparnić przeciw szczepowi spodziewanemu w następnym sezonie. Szczepienia przeciw grypie zmniejszają częstość zaostrzeń, hospitalizacji oraz śmiertelność u chorych na POChP [61].

Szczepienia przeciw *Streptococcus pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae jest jedną z najczęstszych przyczyn zakażeń układu oddechowego w wieku podeszłym. Zazwyczaj uważa się, że szczepienia przeciw streptokokom zmniejszają częstość inwazyjnych postaci zakażenia *S. pneumoniae*. W Polsce dostępna jest 23-walentna szcze-

pienka przeciw *S. pneumoniae* obejmująca najczęściej występujące w schorzeniach układu oddechowego i nerwowego serotypy. Jednorazowe szczepienie było zalecane u chorych na POChP po 65. roku życia [62]. Jednak najnowsza metaanaliza z biblioteki Cochrane z 2010 roku, w której oceniono wyniki 7 badań dotyczących skuteczności szczepień przeciw pneumokokom u 1372 chorych na POChP, nie wykazała istotnego działania szczepień w zapobieganiu zapaleniom płuc, ograniczeniu liczby zaostrzeń choroby, hospitalizacji czy śmiertelności [63].

Leczenie farmakologiczne stabilnej postaci choroby

Zasady ogólne

Leczenie chorych na POChP łagodzi objawy choroby, poprawia drożność oskrzeli, zmniejsza liczbę i ciężkość zaostrzeń oraz może ograniczyć roczny ubytek FEV₁. W ten sposób poprawie ulega jakość życia i spowalnia się postęp choroby [64].

Rozpoczynając leczenie POChP w stabilnym okresie, należy uwzględnić:

1. nasilenie odczuwanej duszności lub obecność innych objawów wpływających na ogólny stan zdrowia, których intensywność można uznać za wskaźnik kontroli POChP,
2. liczbę zaostrzeń POChP w wywiadzie, która może modyfikować przebieg choroby,
3. wielkość ograniczenia przepływu powietrza przez oskrzela, która wpływa na ryzyko zaostrzeń i rokowanie.

Rozpoczynając leczenie, należy kierować się stopniem zaawansowania choroby opisanym przez cztery kategorie zaproponowane w wytycznych GOLD 2011 [2].

Ze względu na przewlekły i postępujący charakter choroby zaleca się długotrwałe stosowanie leczenia podtrzymującego. Nie zaleca się przerywania ani zmniejszania intensywności leczenia po uzyskaniu poprawy stanu chorego. Ewentualna zmiana leczenia w stabilnym okresie choroby może wynikać z nasilenia objawów choroby i/lub zwiększenia ryzyka wystąpienia zaostrzenia.

Lekami, które wpływają na różne aspekty kliniczne POChP — poprawa drożności oskrzeli, zmniejszenie odczuwanej duszności i innych objawów oraz zmniejszenie częstości zaostrzeń są:

- leki rozszerzające oskrzela,
- wziewne glikokortykosteroidy (wGKS),
- inhibitory fosfodiesterazy 4.

Ich działanie mogą wspierać antyoksydanty i mukolityki.

Tabela 5. Leki cholinolityczne — postacie i jednorazowe dawki stosowane w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc

Czas działania	Substancja czynna	MDI (μg /dawkę)	DPI (μg /dawkę)	Roztwór do nebulizacji ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Krótki ($\geq 6\text{--}8$ godz.)	Bromek ipratropium	20		250
Długi (> 24 godz.)	Bromek tiotropium		18	

Objaśnienia skrótów w tekście

Leki rozszerzające oskrzela

Leki rozszerzające oskrzela to preparaty wziewne i doustne zwiększające FEV_1 i/lub inne wskaźniki wentylacyjne układu oddechowego (np. VC, FVC, IC, RV, FRC) zmienione w przebiegu POChP. W kategorii A wziewne leki rozszerzające oskrzela są używane wyłącznie objawowo w przypadku pojawienia się duszności. W bardziej zaawansowanych postaciach choroby, stosowane regularnie, nie tylko działają objawowo, ale zmniejszają częstość zaostrzeń. W tym sensie można uznać je za leki modyfikujące przebieg choroby. Wszystkie leki rozszerzające oskrzela poprawiają tolerancję wysiłku, nawet jeżeli nie zwiększają FEV_1 . Zmniejszają bowiem rozdęcie płuc, czego przejawem jest zwiększenie objętości wdechowej (IC, *inspiratory capacity*).

Łączne stosowanie leków rozszerzających oskrzela o różnych mechanizmach działania powoduje efekt synergistyczny lub addycyjny.

Wziewne długodziałające leki rozszerzające oskrzela stosowane regularnie i długotrwale wywierają lepszy efekt terapeutyczny niż długotrwale stosowane krótkodziałające leki wziewne.

Drogą podawania podstawowych leków tej grupy — cholinolityków i β_2 -agonistów jest inhalacja. Jedynie teofilina jest podawana drogą doustną (tabletki i kapsułki o przedłużonym działaniu) lub dożylnie. Leki wziewne najczęściej są podawane z inhalatorów ciśnieniowych (MDI, *metered dose inhalers*) lub proszkowych (DPI, *dry powder inhalers*), które są jednocześnie pojemnikiem na lek. Do inhalatorów ciśnieniowych można stosować przystawki objętościowe (spejsery), które ułatwiają inhalację leku. Preparaty krótkodziałające mogą być także inhalowane za pomocą nebulizatorów pneumatycznych. Ta metoda inhalacji jest wykorzystywana do podawania dużych dawek specjalnie do tego przygotowanych postaci leków, najczęściej w okresach zaostrzeń. Opanowanie właściwej techniki inhalacji jest jednym z warunków powodzenia leczenia z użyciem wziewnych leków rozszerzających oskrzela.

Wziewnymi lekami rozszerzającymi oskrzela zalecanymi do leczenia chorych na POChP są:

- cholinolityki,
- β_2 -agoniści.

Cholinolityki

Leki tej grupy, ich postacie i jednorazowe dawki stosowane w POChP przedstawiono w tabeli 5.

Bromek ipratropium i bromek tiotropium są antagonistami receptorów muskarynowych M_1 , M_2 , i M_3 , z których M_3 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 miąższu płuc. Drugi mechanizm rozszerzenia oskrzeli może wynikać z hamowania wydzielania mediatorów zapalenia przez zakończenia podśluzówkowych nerwów czuciowych i w ten sposób zmniejszenie skurczu oskrzeli oraz produkcji śluzu.

Ipratropium jest nieselektywnym cholinolitykiem blokującym receptory M_1 , M_2 i M_3 .

Działa szybko i krótko (SAMA, *short acting muscarinic antagonist*). Jego działanie rozkurczowe rozpoczyna się po około 15 minutach, a szczyt działania występuje po 1–2 godzinach i jest co najmniej tak silne jak salbutamolu, ale czas utrzymania się efektu rozszerzającego oskrzela jest dłuższy (6–8 godzin). W przeglądzie systematycznym z metaanalizą obejmującą 19 badań randomizowanych wykazano, że ipratropium stosowane długotrwale u chorych na POChP zmniejsza ryzyko zaostrzeń podobnie jak leczenie długodziałającymi β_2 -agonistami [65].

Tiotropium jest względnie selektywnym cholinolitykiem (najwolniej odłącza się od receptora M_3 , najdłużej go blokując). Działa długotrwale — ponad 24 godziny, a początek działania rozpoczyna się po około 30 minutach od zainhalowania (LAMA, *long acting muscarinic antagonist*). Podawany jest raz na dobę (18 μg) z inhalatora proszkowego. Tiotropium jest stosowany w każdej kategorii zaawansowania POChP (w kategorii A jest lekiem drugiego wyboru). Wykazuje silniejsze działanie rozkurczowe od ipratropium. W porównaniu z placebo poprawia drożność oskrzeli nawet u chorych z małą ich rozszerzalnością po salbutamolu. U chorych na POChP z $\text{FEV}_1 \geq 50\%$ w.n. znamienne w porównaniu z placebo zwiększa

sza FEV₁ i FVC przez cały okres leczenia [66]. Ponadto zmniejsza rozdęcie płuc i duszność oraz poprawia tolerancję wysiłku i jakość życia [67]. Tiotropium w leczeniu przewlekłym istotnie zmniejsza częstość zaostrzeń choroby i liczbę hospitalizacji.

Wynik czteroletniego kontrolowanego, randomizowanego badania o akronimie UPLIFT potwierdził, że u chorych z umiarkowaną do bardzo ciężkiej postacią choroby (FEV₁ < 80% w.n.) dodanie tiotropium do stosowanych już leków z innych grup terapeutycznych istotnie poprawiało średnią wartość FEV₁, wydłużało czas do pierwszego zaostrzenia i zmniejszało ogólną częstość zaostrzeń, zapewniało lepszą jakość życia oraz zmniejszało ryzyko poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym zakończonych zgonem [68]. Redukcja ryzyka zaostrzeń w stosunku do grupy placebo wynosiła w tym badaniu 14%, a czas do pierwszego zaostrzenia (16,7 miesiąca) był dłuższy niż w grupie placebo (12,5 miesiąca) [69].

W innym badaniu, o akronimie INSPIRE, wykazano, że stosowanie tiotropium w monoterapii zapobiega zaostrzeniom choroby równie skutecznie jak salmeterol z flutikazonem stosowane razem z jednego inhalatora [70]. Natomiast w badaniu o akronimie POET udowodniono, że tiotropium jest w tym zakresie skuteczniejsze od salmeterolu stosowanego w monoterapii. Czas do pierwszego zaostrzenia w tym badaniu wynosił odpowiednio 187 dni dla tiotropium i 145 dni dla salmeterolu. Ogólne ryzyko zaostrzenia było mniejsze w grupie leczonych tiotropium o 17% w porównaniu z otrzymującymi salmeterol, a ryzyko ciężkiego zaostrzenia wymagającego hospitalizacji zmniejszyło się o 28%. Ponadto w grupie tiotropium podczas zaostrzeń rzadziej konieczne było stosowanie układowych glikokortykosteroidów lub antybiotyków [71].

Dodatkowa analiza wyników badania UPLIFT u chorych na POChP z umiarkowanym stopniem obturacji (50% w.n. \geq FEV₁ < 80% w.n.) leczonych tiotropium ujawniła statystycznie istotne spowolnienie rocznego ubytku FEV₁ mierzonego po podaniu leku rozszerzającego oskrzela w porównaniu z grupą kontrolną [66]. Wydaje się, że dotyczy to zwłaszcza chorych, którzy dotychczas nie byli leczeni, a tiotropium zastosowano u nich jako pierwszy lek [72]. Znamienne spowolnienie rocznego ubytku FEV₁ podczas czteroletniego leczenia tiotropium zanotowano również u osób młodszych poniżej 50. roku życia z ciężkim stopniem obturacji (śr. FEV₁ = 39% w.n.). Zmniejszeniu uległo również ryzyko zaostrzeń w grupie relatywnie młodych chorych [73].

Bezpieczeństwo długotrwałego leczenia

Wynik badania UPLIFT nie potwierdził kontrowersji dotyczących częstości powikłań sercowo-naczyniowych u chorych leczonych tiotropium. W tym badaniu, które obejmowało 5993 chorych na POChP stwierdzono mniejsze ryzyko zawału serca i podobne jak w grupie kontrolnej ryzyko udaru mózgu i zapalenia płuc [68]. Obserwacje te potwierdza również inne, nowsze opracowanie [74].

W badaniu holenderskim analizującym roczne stosowanie leków u ponad 2 milionów chorych na POChP wykazano, że chorzy leczeni tiotropium 2–3 razy rzadziej przerywali długotrwałe leczenie w porównaniu z grupami osób stosujących ipratropium, długodziałające leki β_2 -agonistyczne (LABA, *long acting beta agonist*) lub LABA w połączeniu z wziewnym glikokortykosteroidem [75].

β_2 -agoniści

Leki wziewne tej grupy, ich postacie i jednorazowe dawki przedstawiono w tabeli 6.

Działanie β_2 -agonistów polega na rozkurczaniu mięśni gładkich oskrzeli i zapobieganiu ich skurczowi poprzez pobudzenie receptorów adrener-

Tabela 6. Beta₂-agoniści — postacie i jednorazowe dawki stosowane w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc

Czas działania	Substancja czynna	MDI (μ g/dawkę)	DPI (μ g/dawkę)	Roztwór do nebulizacji (mg/ml)
Krótki o szybkim początku	Fenoterol	100		2
	Salbutamol	100	200	
Długi o szybkim początku	Formoterol	12,0	4,5	
			9,0	
			12,0	
Długi o opóźnionym początku	Salmeterol	25	50	
Ultra długi	Indakaterol		150	
			300	

Objaśnienia skrótów w tekście

gicznych typu β_2 . O ile cholinolityki działają głównie na toniczne, stałe, napięcie mięśni gładkich, o tyle β_2 -agoniści usuwają doraźny, reaktywny skurcz mięśni gładkich lub mu zapobiegają. Jest to efekt blokowania cykazy adenylowej powodujący zwiększenie wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznego AMP w komórkach docelowych. Dodatkowym działaniem β_2 -agonistów jest poprawa transportu śluzowo-rzęskowego oraz zwiększenie dostępności białka wiążącego steroidy.

Krótkodziałający β_2 -agoniści w postaci wziewnej (SABA, *short acting beta agonists*) są selektywnymi agonistami receptorów adrenergicznych β_2 . Należą do nich fenoterol i salbutamol. Stosowane powinny być doraźnie w razie duszności w każdej postaci POChP. W tym celu mogą być stosowane samodzielnie lub razem z ipratropium. W nebulizacji stosowane są głównie w zaostrzeniach choroby. Początek ich działania pojawia się już po kilku, a szczyt po około 60–90 minutach. Działają rozkurczowo 4–6 godzin. Krótkodziałające leki β_2 -agonistyczne są zalecane do stosowania w postaci wziewnej.

Długodziałający β_2 -agoniści w postaci wziewnej są stosowane w każdej kategorii zaawansowania POChP (w kategorii A są lekami drugiego wyboru) u chorych mających duszność, jako leki samodzielne lub w połączeniu z innymi lekami rozszerzającymi oskrzela (cholinolityki, teofilina) lub wziewnymi glikokortykosteroidami (w kategorii zaawansowania C lub D). Należą do nich formoterol, salmeterol i indakaterol (ultra długodziałający β_2 -agonista).

Leki te powodują długotrwały rozkurcz oskrzeli, zmniejszają rozdęcie płuc, łagodzą duszność, zwiększają tolerancję wysiłku oraz poprawiają jakość życia. Ponadto salmeterol i formoterol stosowane w monoterapii zmniejszają częstość zaostrzeń POChP [60]. W postaciach POChP z ciężką i bardzo ciężką obturacją, przebiegających z częstymi zaostrzeniami (kategorie C i D) mogą być w tym celu stosowane łącznie z wziewnymi glikokortykosteroidami. Połączenie salmeterolu z flutikazonem [76] oraz formoterolu z budezonidem [77] okazało się bardziej skuteczne w zmniejszaniu częstości zaostrzeń niż stosowanie tych preparatów w monoterapii. Połączenie formoterolu z beklometazonem w większym stopniu rozszerzało oskrzela i zmniejszało objawy POChP, natomiast nie było skuteczniejsze w zapobieganiu zaostrzeniom choroby w porównaniu z leczeniem samym formoterolem [78].

Indakaterol działa jak LABA, jednak ze względu na specyficzną budowę jego cząsteczki efekt w postaci rozszerzenia oskrzeli po jednorazowym podaniu trwa ponad 24 godziny. Indakaterol podawany raz na dobę zamiennie w porównaniu z placebo oraz formoterolem zwiększał FEV₁, zmniejszał

szal duszność i zużycie leków doraźnych oraz redukował częstość zaostrzeń (52-tygodniowe badania INVOLVE) [79]. W porównaniu z salmeterolem zamiennie poprawiał FEV₁ i jakość życia chorych (6-miesięczne badanie INLIGHT 2) [80].

Bezpieczeństwo długotrwałego leczenia

Metaanaliza 19 badań randomizowanych, opublikowana w roku 2008 przez Rodrigo i wsp. [65] wskazuje, że leczenie chorych na POChP długodziałającymi β_2 -agonistami nie zwiększa ryzyka zgonu w porównaniu z placebo. Wyniki tej samej metaanalizy wykazały, że ryzyko zgonu u leczonych samym tylko długodziałającym β_2 -agonistą jest istotnie większe niż u stosujących te preparaty długotrwanie w połączeniu z wziewnym glikokortykosteroidem. Trzeba jednak zwrócić uwagę na fakt, że obserwacja ta oparta jest na wynikach pochodzących tylko z 2 badań.

Teofilina

Teofilina jest lekiem z grupy metyloksantyn, których mechanizm działania rozkurczowego jest złożony i nie do końca poznany. Teofilina powoduje podobnie jak β_2 -agoniści zwiększenie stężenia wewnątrzkomórkowego cAMP w wyniku nieselektywnego hamowania fosfodiesteraz w komórkach docelowych. Inny mechanizm działania polega na blokowaniu receptorów adenyzytowych. Niedogodnością w długotrwałym leczeniu teofiliną 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 może być stosowana jako lek alternatywny zalecany do długotrwałego leczenia chorych na POChP w każdej kategorii zaawansowania. Preferowane są tabletki o powolnym uwalnianiu leku. Zalecane dawki to 8–12 mg/kg mc./dobę (w 1 lub 2 dawkach podzielonych), przeciętnie 200–700 mg/dobę.

Bezpieczeństwo długotrwałego leczenia

Teofilina z powodu niskiego wskaźnika terapeutycznego i małego bezpieczeństwa stosowania oraz licznych interakcji lekowych może wywoływać skutki toksyczne. Do istotnych objawów niepożądanych należą zaburzenia rytmu serca i drgawki [81].

Leczenie lekami rozszerzającymi oskrzela z różnych grup

Efekt terapeutyczny w postaci poprawy FEV₁ jest przy takim leczeniu większy niż podczas sto-

sowania maksymalnych dawek każdego z leków w monoterapii. Można przy tym dodatkowo uniknąć działań niepożądanych stosując niższe dawki tych leków niż w przypadku monoterapii a jednocześnie uzyskać większą poprawę stanu klinicznego. Łączyć można wszystkie wymienione leki.

Najczęściej stosuje się połączenie krótko działającego β_2 -agonisty z krótko działającym cholinolitykiem dostępne w jednym inhalatorze. Inne możliwe kojarzenie wziewnych leków rozszerzających oskrzela wymaga stosowania ich z osobnych inhalatorów lub dodawania doustnej wolno uwalnianej teofiliny. Wykazano korzystny wpływ leczenia skojarzonego formoterolem z tiotropium na drożność oskrzeli oraz poprawę skuteczności leczenia zaostrzenia choroby [82].

W ciężkiej i bardzo ciężkiej postaci POChP, w zależności od występowania duszności można stosować razem wszystkie trzy klasy leków rozszerzających oskrzela (np. LAMA, LABA i teofilinę). Leczenie skojarzone LABA z wziewnymi glikokortykosteroidami jest skuteczniejsze od monoterapii każdym z tych preparatów w zmniejszeniu dolegliwości, poprawie jakości życia i redukcji ryzyka zaostrzeń [70].

Ostatnio oceniono skuteczność różnych połączeń leków w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia zaostrzeń POChP w metaanalizie obejmującej 26 badań randomizowanych z udziałem ponad 36 tysięcy chorych [83]. Zastosowanie określonego modelu matematycznego do oceny efektywności różnych kombinacji terapeutycznych w porównaniu z placebo w leczeniu zaostrzeń wskazało na połączenie tiotropium z roflumilastem jako najbardziej korzystne. Wniosek ten uzyskano jednak na podstawie analizy tylko jednego, trwającego tylko 24 tygodnie badania przeprowadzonego w stosunkowo małej grupie chorych, którego głównym celem nie była analiza wpływu takiej terapii na zaostrzenia.

Glikokortykosteroidy

Glikokortykosteroidy doustne

Brakuje dowodów na skuteczność długotrwałego leczenia POChP glikokortykosteroidami doustnymi. Natomiast znane są działania niepożądane tych leków, wśród których miopatia, osteoporoza i cukrzyca pogarszają rokowanie u tych chorych. Dlatego poza okresem zaostrzeń POChP stosowanie glikokortykosteroidów doustnych nie jest zalecane.

Glikokortykosteroidy wziewne

Glikokortykosteroidy wziewne (wGKS) nie mają takiego znaczenia w leczeniu POChP jak

w leczeniu astmy. Najpewniej wynika to z różnego charakteru procesu zapalnego leżącego u podłoża obu tych chorób. Jednak metaanaliza kilku randomizowanych badań klinicznych dokonana w 2002 roku przez Alsaeedi i wsp. [84] obejmująca 3976 chorych na POChP wykazała zmniejszenie ryzyka wystąpienia zaostrzenia u leczonych dużymi dawkami glikokortykosteroidów wziewnych w porównaniu z otrzymującymi placebo.

Długotrwałe, regularne stosowanie glikokortykosteroidów wziewnych przynosi korzyści chorym w ciężkim i bardzo ciężkim stopniu zaawansowania obturacji, u których dodatkowo występują częste (tzn. 2 i więcej na rok) zaostrzenia choroby [77, 85]. Takie leczenie zmniejsza częstość zaostrzeń i poprawia jakość życia w chorobie, ale nie zmniejsza tempa rocznego ubytku FEV₁ ani umieralności ogólnej. Wyniki te potwierdzono w prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie TORCH [86]. 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 rozwoju zapalenia płuc niż w grupie otrzymującej placebo. Ponadto leczenie samym flutikazonem powodowało mniejszą poprawę FEV₁ niż stosowanie samego β_2 -agonisty salmeterolu. Z tych powodów wyniki badania TORCH wskazują, że monoterapia wGKS nie jest polecanym sposobem postępowania w POChP. W randomizowanych badaniach klinicznych z udziałem chorych na POChP stosowano flutikazon w dawce 2 x 500 μ g na dobę lub budezonid w dawce 2 x 400 μ g na dobę [85, 86].

Bezpieczeństwo długotrwałego leczenia

Odległe bezpieczeństwo leczenia wziewnymi glikokortykosteroidami chorych na POChP nie jest dobrze poznane. Ujawniono jednak większą częstość zapaleń płuc oraz większą skłonność do występowania osteoporozy przy stosowaniu badanych dawek.

Leczenie skojarzone wziewnymi glikokortykosteroidami i długodziałającymi lekami rozszerzającymi oskrzela

W kontrolowanych badaniach klinicznych skojarzone leczenie wGKS i długodziałającymi lekami rozszerzającymi oskrzela okazało się bardziej skuteczne w porównaniu zarówno z placebo, jak i z każdym z tych leków stosowanym w monoterapii [77, 85, 86].

W metaanalizie obejmującej 11 badań randomizowanych wykazano, że połączenie budezonidu z formoterolem lub flutikazonu z salmeterolem powodowało w stosunku do placebo zmniejszenie

częstości zaostrzeń i ryzyka zgonu u chorych na POChP z umiarkowaną i ciężką obturacją oskrzeli. Większe było jednak ryzyko zapalenia płuc [87].

Natomiast leczenie skojarzone w porównaniu z monoterapią długodziałającym β_2 -agonistą zmniejszało częstość zaostrzeń i poprawiało jakość życia w chorobie przy większym ryzyku zapalenia płuc i podobnym ryzyku zgonu [88]. Preparat łączący formoterol z beklometazonem bardziej rozszerzał oskrzela i zmniejszał objawy, natomiast nie okazał się skuteczniejszy w zapobieganiu zaostrzeniom w porównaniu z monoterapią formoterolem [78].

W badaniu TORCH [86] trzyletnie leczenie skojarzone salmeterolem (50 μ g) i flutikazonem (500 μ g) podawanych 2 razy na dobę w jednym inhalatorze chorym na POChP z $FEV_1 < 60\%$ w.n. 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 znamiennej mniejsza również w stosunku do grupy chorych stosujących monoterapię salmeterolem lub flutikazonem.

Leczenie skojarzone stosowane w badaniu TORCH zmniejszało roczny ubytek FEV_1 . Mimo że zmniejszenie było niewielkie (16,3 mL na rok), to wskazuje ono na możliwość modyfikacji przebiegu choroby przez leczenie skojarzone salmeterolem i flutikazonem. Wartość tej obserwacji podważa fakt, że inna analiza wyników tego badania wykazała podobny efekt monoterapii salmeterolem lub flutikazonem [89].

Analiza zweryfikowanych wyników badania TORCH wykazała, że leczenie skojarzone salmeterolem i flutikazonem przynosi opisane powyżej korzyści także w grupie chorych na POChP z umiarkowaną obturacją [90].

W badaniu INSPIRE wykazano z kolei, że leczenie salmeterolem z flutikazonem w jednym inhalatorze chorych na POChP z ciężką lub bardzo ciężką obturacją w podobnym stopniu zapobiega zaostrzeniom jak monoterapia tiotropium oraz ma podobny wpływ na poprawę czynności płuc. Leczenie skojarzone (salmeterol/flutikazon) wiązało się jednak z mniejszym ryzykiem zgonu i lepszą jakością życia, ale zwiększało ryzyko poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym zapalenia płuc [70].

Dodanie tiotropium do leczenia skojarzonego salmeterolem z flutikazonem z jednego inhalatora poprawia jego skuteczność w opanowaniu objawów POChP [91, 92] jednak nie zmniejsza częstości zaostrzeń [92]. Z kolei w badaniu CLIMB połączenie terapii skojarzonej (formoterol i budezonid)

z tiotropium w leczeniu chorych na POChP z ciężką i bardzo ciężką obturacją skutkowało istotną poprawą parametrów wentylacyjnych płuc, złagodzeniem objawów choroby i redukcją liczby ciężkich zaostrzeń w porównaniu z monoterapią tiotropium [93].

Inhibitory fosfodiesterazy 4

Inhibitory fosfodiesterazy 4 są pochodnymi enzymów rozkładających cAMP i hamują wewnątrzkomórkowe przekazywanie sygnałów w komórkach immunologicznie kompetentnych, komórkach zapalnych, miocytach i neurocytach. Powoduje to zmniejszenie rekrutacji i aktywacji komórek zapalnych (neutrofile, limfocytów CD8+, makrofagów i eozynofili).

Inhibitorem drugiej generacji, który został zarejestrowany do stosowania w POChP jest roflumilast [94].

Roflumilast przez zmniejszenie zapalenia neutrofilowego wywiera korzystny efekt jako lek dodany do LABA lub LAMA u chorych na POChP. Wyraża się on poprzez niewielkie zwiększenie FEV_1 i redukcję częstości zaostrzeń. Opisane efekty obserwowano w podgrupie chorych na POChP z dominacją objawów PZO (przewlekły kaszel i wykrztuszanie) i co najmniej ciężką obturacją oskrzeli (trwające 52 tygodnie badanie M2-124 i M2-125 [95, 96].

Bezpieczeństwo długotrwałego leczenia

Inhibitory fosfodiesterazy 4 mają więcej działań niepożądanych niż leki wziewne stosowane w leczeniu POChP. Najczęstszymi są nudności i biegunka, zmniejszenie apetytu, bóle brzucha i głowy oraz zaburzenia snu. Wydaje się, że objawy te mogą ustępować w miarę trwania leczenia. W badaniach klinicznych obserwowano niewyjaśniony ubytek masy ciała, średnio o około 2 kg. Stąd zalecane jest monitorowanie wagi ciała w czasie leczenia oraz niestosowanie roflumilastu u chorych z niedowagą. Nie powinien być także stosowany razem z teofiliną.

Mukolityki i antyoksydanty

Metaanaliza 26 randomizowanych badań trwających od 2 do 36 miesięcy wykazała, że leki mukolityczne w porównaniu z placebo stosowane w POChP lub przewlekłym zapaleniu oskrzeli zmniejszają częstość zaostrzeń. Ponadto zmniejszają liczbę dni z niesprawnością i liczbę dni antybiotykoterapii w zaostrzeniu POChP. Poprawiają również jakość życia w chorobie. W leczonej grupie ryzyko zgonu było podobne jak w grupie przyjmującej placebo [97]. Leczenie lekami mukolitycznymi może przynieść korzyść chorym z częstymi i długotrwałymi zaostrzeniami POChP.

Bezpieczeństwo długotrwałego leczenia

Metaanaliza dokonana przez Poole i Blacka wykazała, że mukolityki stosowane u chorych na POChP nie zwiększają ryzyka występowania działań niepożądanych [97].

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.

Dotychczas opublikowano kilka badań prowadzonych w małych liczebnie grupach chorych na POChP nad rolą długotrwałej (rocznej) antybiotykoterapii erytromycyną i klarytromycyną oraz jedno duże badanie nad skutecznością azytromycyny (250 mg/dobę) w zapobieganiu zaostrzeniom choroby. Wyniki tych badań wskazują, że profilaktyczne leczenie makrolidami chorych z częstymi zaostrzeniami skutkuje wydłużeniem czasu do kolejnego zaostrzenia, zmniejszeniem liczby zaostrzeń i poprawą jakości życia. Taka terapia nie wpływa jednak na zmianę liczby hospitalizacji i ryzyka zgonu. Z drugiej strony długotrwałe stosowanie antybiotykoterapii w POChP powoduje zwiększenie lekooporności na makrolidy [98, 99].

Leczenie w zależności od zaawansowania choroby

Dobór leków w stabilnym okresie choroby

Zaleca się, aby przy pierwszym (i kolejnym) wyborze leczenia farmakologicznego uwzględnić dwa kryteria:

- aktualny stopień odczuwanej duszności lub innych objawów POChP,
- ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby.

Wymienione kryteria pozwalają podzielić chorych na POChP na cztery opisane wyżej kategorie (ryc. 2) i dostosować odpowiednie opcje terapeutyczne (tab. 7, Aneks 5). Propozycja zawarta w najnowszej edycji zaleceń GOLD jest najbliższą paradygmatowi lekarskiemu. Uwzględnia bowiem wiedzę chorego — odczucie duszności i doświadczenie przebytych zaostrzeń oraz naukową wiedzę lekarza dotyczącą czynników ryzyka zaostrzeń i efektywności leków. Kryterium pomocniczym jest stopień obturacji.

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 cho-

rego do zaprzestania palenia papierosów. U niektórych chorych zahamowanie procesu chorobowego można osiągnąć przez eliminację z ich środowiska szkodliwych pyłów i gazów. Począwszy od kategorii B choroby, u chorych 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 i umiarkowaną obturacją oskrzeli, z niewielką dusznością i niskim ryzykiem zaostrzenia (kategoria A).

U chorych z dusznością wysiłkową zaleca się doraźne stosowanie 1–2 wdechów krótkodziałającego leku rozszerzającego oskrzela. Można stosować kombinację leków krótkodziałających lub jeden z leków długodziałających. Alternatywnie można stosować teofilinę doustnie.

Postępowanie z chorym z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli, z nasiloną dusznością i niskim ryzykiem zaostrzenia (kategoria B).

Począwszy od kategorii B leczenie lekami rozszerzającymi oskrzela powinno być regularne. Uważa się, że długodziałające leki rozszerzające oskrzela są skuteczniejsze i zapewniają lepsze stosowanie się chorego do zaleceń lekarskich niż leki krótkodziałające. Chory może stosować cholinolityk długodziałający jeden wdech raz na dobę lub β_2 -agonistę długodziałającego 2 razy na dobę po 1. wdechu lub ultra długodziałającego β_2 -agonistę jeden wdech raz na dobę. Wybór leku zależy od decyzji lekarza i preferencji chorego. Można stosować jednocześnie cholinolityk i β_2 -agonistę długodziałającego. W razie braku dostępności leków długodziałających można stosować wziewne leki krótkodziałające z każdej grupy lub ich kombinację lub teofilinę.

Postępowanie z chorym z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli z niewielką dusznością i wysokim ryzykiem zaostrzenia (kategoria C).

W tej kategorii choroby zaleca się stosowanie leków rozszerzających oskrzela w dawkach maksymalnych. Stosuje się wszystkie grupy leków rozszerzających oskrzela. Preferowane są leki rozszerzające oskrzela o przedłużonym czasie działania. Z powodu wysokiego ryzyka zaostrzenia choroby zaleca się długotrwałe stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów w dużych dawkach. Z powodu większej skuteczności preparatów łączonych zawierających β_2 -agonistę długodziałającego i wziewny glikokortykosteroid niż tych leków stosowanych w monoterapii zalecane jest stosowanie terapii skojarzonej. Leczeniem o równoważnej skuteczności jest zastosowanie długodziałającego

Tabela 7. Początkowe leczenie farmakologiczne w zależności od kategorii przewlekłej obturacyjnej choroby płuc*

Kategoria POChP		Pierwszy wybór terapii	Drugi wybór terapii	Leczenie alternatywne**
A	Farmakoterapia antynikotynowa i/lub szczepienia przeciw grypie	Krótkodziałający β_2 -agonista <i>doraźnie</i> lub krótkodziałający cholinolityk <i>doraźnie</i>	Długodziałający β_2 -agonista lub długodziałający cholinolityk lub krótkodziałający β_2 -agonista i krótkodziałający cholinolityk	Teofilina
B		Długodziałający β_2 -agonista lub długodziałający cholinolityk	Długodziałający β_2 -agonista i długodziałający cholinolityk	Krótkodziałający β_2 -agonista i/lub krótkodziałający cholinolityk Teofilina
C		Długodziałający β_2 -agonista + wziewny glikokortykosteroid lub długodziałający cholinolityk	Długodziałający β_2 -agonista i długodziałający cholinolityk lub długodziałający cholinolityk i wziewny glikokortykosteroid	Inhibitor fosfodiesterazy 4 Krótkodziałający β_2 -agonista i/lub krótkodziałający cholinolityk Teofilina
D		Długodziałający β_2 -agonista + wziewny glikokortykosteroid lub długodziałający cholinolityk	Długodziałający cholinolityk i wziewny glikokortykosteroid lub długodziałający β_2 -agonista + wziewny glikokortykosteroid i długodziałający cholinolityk lub długodziałający β_2 -agonista + wziewny glikokortykosteroid i inhibitor fosfodiesterazy 4 lub długodziałający β_2 -agonista i długodziałający cholinolityk lub długodziałający cholinolityk i inhibitor fosfodiesterazy 4	Karbocysteina Krótkodziałający β_2 -agonista i/lub krótkodziałający cholinolityk Teofilina

*Leki dla każdej kategorii wymieniono w porządku alfabetycznym, a nie w kolejności ich preferencji

**Leki w tej kolumnie mogą być stosowane w monoterapii lub w kombinacji z inną opcją z pierwszej i drugiej kolumny

cholinolityku. Jako drugorzędną terapię w tej kategorii należy uznać zastosowanie długodziałających cholinolityku i β_2 -agonisty lub długodziałającego cholinolityku z wziewnym glikokortykosteroidem. Jeśli chory ma objawy przewlekłego zapalenia oskrzeli (przewlekły kaszel z wykrztuszaniem) alternatywnie do stosowanego leczenia można dodać inhibitor fosfodiesterazy 4 lub leki mukolityczne.

Postępowanie z chorym z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli z nasiloną dusznością i wysokim ryzykiem zaostrzenia (kategoria D).

W kategorii D POChP leczeniem pierwszego wyboru w zależności od wyboru lekarza i preferencji chorego, ale traktowanym równorzędnie podobnie jak w kategorii C jest zastosowanie terapii skojarzonej (długodziałający β_2 -agonista + wziewny glikokortykosteroid) lub długodziałającego cholinolityku. Jako leczenie drugorzędne dopuszczalna jest praktycznie każda kombinacja długodziałających leków rozszerzających oskrzela, wziewnych glikokortykosteroidów oraz inhibitora fosfodiesterazy 4. Leczeniem alternatywnym (uzupełniającym) może być stosowanie krótkodziałających leków rozszerzających oskrzela i mukolityków.

Na ogólny stan kliniczny chorego na POChP wpływają również choroby współistniejące. Wszystkie choroby współistniejące należy leczyć tak, jak gdyby POChP nie było.

Leczenie tlenem

Cechy niewydolności oddychania w przebiegu POChP najczęściej pojawiają się podczas zaostrzenia choroby. Należy rozważyć wtedy wskazania do leczenia tlenem. Przed rozpoczęciem tlenoterapii konieczne jest wykonanie badania gazów krwi tętnicznej. Na jego podstawie ustala się potrzebę i sposób podawania tlenu. Bezwzględnym wskazaniem do rozpoczęcia leczenia tlenem jest $\text{PaO}_2 < 60$ mm Hg co mniej więcej odpowiada $\text{SaO}_2 < 90\%$. U chorego z hipoksemią bez hiperkapni należy uzyskać poprawę $\text{PaO}_2 > 60$ mm Hg (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 PaO₂ i PaCO₂. Jeśli podanie tlenu nie spowodowało przyrostu PaCO₂, a poprawa PaO₂ jest niedostateczna, zwiększa się przepływ tlenu o kolejne 0,5–1 L/min. Szczególną ostrożność w leczeniu tlenem należy zachować u chorego z podwyższonym PaCO₂ (zwłaszcza przy wartościach > 55 mm Hg). U takiego chorego podanie nawet niewielkich ilości tlenu może spowodować znaczną retencję CO₂, a nawet śpiączkę hiperkapniczną. U chorego z hiperkapnią podawanie tlenu powinno odbywać się przez maskę twarzową typu Venturiego, która przy odpowiednim przepływie tlenu pozwala na dostarczanie go w stężeniach od 24% do 35%. Zastosowanie maski twarzowej pozwala na dokładniejsze kontrolowanie stężenia podawanego tlenu. Stosując cewnik donosowy u chorego z hiperkapnią, tlenoterapię należy rozpoczynać od przepływu 0,5–1 L/min. Narastająca hiperkapnia może być przyczyną, dla której podwyższenie PaO₂ do 60 mm Hg będzie niemożliwe. Wówczas należy zaakceptować niższe PaO₂ (nawet ok. 50 mm Hg), przy którym groźba nasilania się hiperkapni jest mała.

Jeśli u chorego opuszczającego szpital po opianowaniu zaostrzenia POChP nadal obserwuje się hipoksemię, należy doraźnie kontynuować tlenoterapię w domu i rozważyć potrzebę przewlekłego, domowego leczenia tlenem (DLT). Zasadność DLT wymaga bezwzględnie ponownej weryfikacji badaniem gazometrycznym po trzech 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:

1. PaO₂ ≤ 55 mm Hg,
2. PaO₂ = 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 (Ht > 55%).

POChP jest jedyną przewlekłą chorobą płuc, w której potwierdzono korzystne efekty DLT: stabilizację nadciśnienia płucnego [100], redukcję poliglobulii, poprawę tolerancji wysiłku, parametrów mechaniki oddychania, stanu emocjonalnego oraz wydłużenie życia [101, 102]. Jednak te korzystne efekty ujawniają się tylko wtedy, gdy 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 [103]. Stwierdzono, że znaczne spadki utlenowania krwi w czasie

snu są przyczyną licznych zaburzeń rytmu serca, które mogą być niebezpieczne dla życia [104]. 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 [105].

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 hiperkapnią, ale będących w stabilnym okresie choroby nie powoduje istotnej retencji CO₂ [106].

W Polsce podstawowym źródłem tlenu wykorzystywanym do prowadzenia długotrwałego leczenia tlenem jest koncentrator tlenu. Jest to jednak system stacjonarny, który ogranicza oddychanie tlenem podczas wysiłków fizycznych do miejsca zamieszkania chorego. Z tego powodu chorzy, którzy chcą korzystać z tlenoterapii poza domem (spacer, zakupy itp.), aby unikać desaturacji wysiłkowej mogą być zapatrzeni w przenośne źródła tlenu (pojemnik z tlenem ciekłym, przenośny koncentrator). W kilku badaniach wykazano, że oddychanie tlenem podczas wysiłku może poprawić tolerancję wysiłku i/lub złagodzić uczucie duszności odczuwanej na szczycie wysiłku [107, 108]. Efekty te obserwowano u chorych z i bez hipoksemii spoczynkowej. Aktualnie nie ma jednak badań w reprezentatywnej populacji chorych potwierdzających odległe korzyści ze stosowania przenośnych źródeł tlenu tylko podczas wysiłku.

Chorzy na POChP z wartościami PaO₂ > 70 mm Hg mierzonymi w spoczynku na poziomie morza mogą bezpiecznie podróżować samolotem bez konieczności oddychania tlenem [109, 110]. Tym niemniej również u takich chorych możliwe jest wystąpienie ciężkiej hipoksemii podczas podróży samolotem. Dla większości chorych z niewydolnością oddychania leczonych przewlekłe tlenem lot samolotem jest bezpieczny pod warunkiem, że ich PaO₂ 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.) lub oddychanie przez 32% maskę twarzową typu Venturiego [111].

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. Otrzymują odpowiedni formularz, który wypełnia 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 [112].

Leczenie chirurgiczne

Wycięcie pęcherzy rozedmowych

Zabieg polega na usunięciu dużego pęcherza rozedmowego, który nie bierze udziału w wymianie gazowej i uciska przylegający do niego względnie zdrowy miąższ płucny. Pęcherze rozedmowe mogą być usuwane dla opanowania duszności, krwioplucia, infekcji, bólu w klatce piersiowej lub w celu rozprężenia uciśniętego segmentu płuca [113]. W wybranej grupie chorych zabieg ten zmniejsza duszność i poprawia czynność płuc [114]. Największe prawdopodobieństwo uzyskania korzyści z wycięcia pęcherzy obserwuje się u chorych z prawidłową lub nieznacznie zmniejszoną pojemnością dyfuzyjną płuc (DLco), bez ciężkiej hipoksemii i z wyraźnym zmniejszeniem perfuzji regionalnej przy zachowanej perfuzji w pozostałym miąższu płuc [114]. Niektórzy zalecają wykonanie zabiegu dopiero wówczas, gdy pęcherz rozedmowy zajmuje ponad 50% objętości jamy opłucnowej i wyraźnie przemieszcza przylegające płuco [115].

Operacyjne zmniejszenie objętości płuc (OZOP)

Zabieg 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 [116]. 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 FEV₁, poprawę tolerancji wysiłku, zmniejszenie duszności wysiłkowej oraz poprawę PaO₂. Poprawa utrzymuje się przeciętnie przez 3–4 lata [117]. Wykazano istotną poprawę przeżycia po 4-letniej obserwacji u chorych ze zmianami rozedmowymi w szczytowych segmentach płuc i niską tolerancją wysiłku, których poddano zabiegowi w porównaniu z chorymi nie operowanymi [118]. U chorych z inną lokalizacją zmian rozedmowych lub dobrą tolerancją wysiłku przed zabiegiem, jego skuteczność była znacznie mniejsza w porównaniu z leczeniem zachowawczym. Obserwowano poprawę wskaźników spirometrycz-

nych i jakości życia, jednak zabieg nie wydłużał życia. Zabiegu nie wykonuje się u chorych z FEV₁ < 20% wartości należnej i z DLco < 20% wartości należnej [119]. Pomimo korzystnych efektów, jakie przynosi OZOP niektórym chorym, jego wysokie koszty powodują, że jest on zalecany dla ściśle określonej grupy chorych na POChP.

Wskazania do zabiegu [120]:

1. kliniczne cechy rozedmy,
2. wiek < 70 lat,
3. heterogenna rozedma płuc zlokalizowana w górnych płatach widoczna w tomografii komputerowej płuc o wysokiej rozdzielczości,
4. mała tolerancja wysiłku, bez istotnej poprawy po rehabilitacji oddechowej,
5. czynność płuc i średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (PPA) określone następującymi parametrami:
 - 20% < FEV₁ < 50% w.n. i > 0,5 L,
 - objętość zalegająca (RV) > 250% w.n.,
 - całkowita pojemność płuc (TLC) > 120% w.n.,
 - RV/TLC > 60%,
 - pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenu węglowego (DLco): 20% < DLco < 50% w.n.,
 - PaCO₂ < 55 mm Hg (< 50 mm Hg),
 - PPA < 35 mm Hg.

Bronchoskopowe zmniejszanie objętości płuc

Zabieg polega na wprowadzeniu do wybranego oskrzela jednokierunkowej zastawki, która umożliwi wypływanie powietrza z położonego do niej dystalnie płata płuca, a jednocześnie zapobiega napływowi do tego fragmentu płuca nowych porcji powietrza. W ten sposób można doprowadzić do zmniejszenia objętości zaopatrzonych w zastawkę płata płuca i poprawić parametry wentylacyjne płuc i tolerancję wysiłku u chorych z rozdęciem miąższu płucnego w przebiegu zaawansowanej, heterogennej rozedmy.

W randomizowanym badaniu klinicznym wykazano, że zabieg taki wykonany u chorych z ciężką i bardzo ciężką obturacją oraz rozdęciem płuc w porównaniu z typową terapią zachowawczą powodował niewielką poprawę czynności płuc (różnica FEV₁ = 6,8%) i tolerancji wysiłku oraz złagodzenie objawów po 6-miesięcznej obserwacji. Wprowadzenie zastawek do oskrzeli wiązało się jednak ze zwiększeniem częstości zaostrzeń POChP, zapalenia płuc i krwioplucia [121].

Przeszczepianie płuc

Przeszczepianie płuc w odpowiednio dużej grupie chorych na POChP z terminalną postacią choroby poprawia jakość ich życia i sprawność fizyczną, chociaż nie wpływa na wydłużenie życia w 2-letniej obserwacji [122]. Zasadność zabiegu

można rozważać, gdy [123] indeks BODE = 7–10 i co najmniej jeden z następujących:

- ostra hiperkapnia z $\text{PaCO}_2 > 50$ mm Hg w przebiegu zaostrzenia,
- wtórne nadciśnienie płucne,
- serce płucne,
- $\text{FEV}_1 < 20\%$ w.n. i $\text{DLco} < 20\%$ w.n. lub homogenna rozedma.

Znacznym ograniczeniem w wykonywaniu zabiegu jest niedostatek dawców, wysoki koszt zabiegu i opieki medycznej po zabiegu, 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 [124] i utracie masy ciała, łagodzenie skutków izolacji społecznej chorych, przeciwdziałanie lękowi i depresji, przystosowywanie do nowej sytuacji życiowej oraz edukacja pacjenta i jego otoczenia o chorobie.

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 [125], 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 [126], a dla chorych z bardzo ciężką obturacją oskrzeli o 26 m [127]. Inne korzyści z prowadzonych ćwiczeń fizycznych odnoszą się do zmniejszenia uczucia duszności i osłabienia [128]. Dołączenie rehabilitacji do rutynowo stosowanego leczenia rozszerzającego oskrzela u chorych na POChP poprawia ogólne efekty terapii, w tym zmniejsza częstość zaostrzeń [129].

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 [130]. 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 [131].

We wstępnym 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 do dostosowania 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 choroby, a koniecznie po opanowaniu zaostrzenia, zmuszającego do leżenia w łóżku. Rehabilitacja stosowana bezpośrednio po zaostrzeniu POChP ogranicza liczbę hospitalizacji oraz śmiertelność w kolejnych 2 latach po zaostrzeniu [132].

Skuteczny program ćwiczeń fizycznych powinien trwać minimum 6 tygodni. Im dłuższy program, tym jego efekty lepsze [133, 134]. W praktyce, w zależności od możliwości, zajęcia rehabilitacyjne trwają od 4 do 10 tygodni [135]. Nie ustalono optymalnego czasu trwania ćwiczeń fizycznych, ale programy składające się z mniej niż 28 sesji przynosiły zdecydowanie słabsze efekty niż trwające dłużej. Częstotliwość ćwiczeń fizycznych jest różna, od zajęć prowadzonych codziennie do zajęć raz w tygodniu, trwających od 10 do 45 minut na każdą sesję. Ćwiczenia muszą być prowadzone z intensywnością przewyższającą 50% mak-

symalnej konsumpcji tlenu lub na poziomie 70% maksymalnej częstości tętna dla wieku danego chorego [136]. 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 siłowy w połączeniu z treningiem wytrzymałościowym kończyn dolnych poprawia siłę, ale nie wpływa na poprawę jakości życia i tolerancji wysiłku [137]. Natomiast trening mięśni wdechowych może przynosić dodatkowe efekty będąc częścią ogólnego programu rehabilitacji [138, 139]. Nauka odpowiedniej techniki oddychania (np. przez zasnurowane usta) może łagodzić uczucie duszności.

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

Nieinwazyjna wentylacja mechaniczna

Nieinwazyjna wentylacja mechaniczna (NWM) jest powszechnie stosowaną metodą leczenia zaostrzeń POChP i zwalczania niewyrównanej kwasicy oddechowej [140–142]. Do NWM 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 NWM w zaostrzeniu POChP jest ciężka hipoksemia i niewyrównana kwasica oddechowa:

- PaO_2 (podczas oddychania tlenem) < 50 mm Hg,
- PaCO_2 > 60 mm Hg,
- pH < 7,30.

Przeciwwskazania do NWM:

- niestabilność krążenia,
- obfite wykrztuszanie i zaleganie wydzieliny w drogach oddechowych,
- zaburzenia świadomości.

Nieinwazyjną wentylację mechaniczną wdraża się bezpośrednio po przyjęciu do szpitala i stwierdzeniu wskazań do jej zastosowania lub po stwierdzeniu, że leczenie tlenem powoduje nasilenie się kwasicy oddechowej. Wczesne

(przed wystąpieniem ciężkiej kwasicy oddechowej) zastosowanie NWM daje szansę na zmniejszenie śmiertelności, uniknięcie intubacji, zmniejszenie ryzyka niepowodzenia leczenia i skrócenie czasu hospitalizacji. Stosowanie NWM nie jest łatwe. Wymaga 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 NWM podejmuje się decyzję o jej kontynuacji lub przejściu do inwazyjnej wentylacji mechanicznej (IWM).

Bardzo istotne jest dokonanie właściwej kwalifikacji chorego do rodzaju mechanicznej wentylacji. Kwalifikowanie do NWM chorych ze wskazaniami do inwazyjnej wentylacji lub wydłużanie czasu decyzji o zastosowaniu IWM po początkowym niepowodzeniu leczenia NWM wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu [143].

Rutynowe stosowanie NWM jako przewlekłej metody leczenia chorych na POChP z niewydolnością oddychania nie jest obecnie zalecane [144]. Jedynie w wybranej grupie chorych, zwłaszcza ze znaczną hiperkapnią w ciągu dnia, połączenie NWM z przewlekłą tlenoterapią może być korzystne [145]. Dodatkowe zastosowanie NWM u tych chorych może zmniejszać retencję dwutlenku węgla i łagodzić duszność [146].

Inwazyjna wentylacja mechaniczna

Inwazyjna wentylacja mechaniczna (IWM) powinna być stosowana u chorych z zaostrzeniem POChP, u których istnieją przeciwwskazania do nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej NWM lub NWM była nieskuteczna [147]. Czynniki, które powinny być brane pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu IWM u chorych w końcowym stadium POChP to potencjalna odwracalność czynnika powodującego zaostrzenie [148–151], decyzja chorego wynikająca z jakości życia w okresie przed zaostrzeniem oraz dostępność intensywnej opieki medycznej.

Zaostrzenia choroby

Definicja i znaczenie kliniczne

Zaostrzenie POChP charakteryzuje się nagłym pogorszeniem stanu klinicznego chorego, objawiającym się najczęściej nasileniem duszności i kaszlu oraz zmianą charakteru i objętości odkrztuszonej płwociny, trwającym co najmniej 24 godziny oraz zmuszającym chorego do korzystania z pomocy lekarskiej i/lub zmiany dotychczasowego sposobu leczenia [152, 153].

Ostatnio zwraca się uwagę na występowanie dwóch fenotypów POChP, jednego przebiegającego z rzadkimi i drugiego z częstymi zaostrzeniami niezależnie od stadium zaawansowania choroby. Z jednej strony oznacza to, że zarówno chorzy z ciężką, jak i łagodną obturacją mogą doświadczać częstych zaostrzeń w ciągu roku, ale z drugiej strony są też chorzy o różnym stopniu nasilenia obturacji z małą liczbą zaostrzeń. Liczba zaostrzeń infekcyjnych POChP w danym roku jest istotnym czynnikiem pozwalającym przewidzieć liczbę zaostrzeń w roku następnym [154]. Większość analiz wskazuje, że najwięcej zaostrzeń, także tych o najcięższym przebiegu, występuje u chorych z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli [154] oraz u chorych, u których spadek wartości wskaźnika FEV₁ w kolejnych latach jest największy [155, 156].

Częste zaostrzenia POChP powodują przyspieszenie rocznego spadku wartości FEV₁ oraz pogorszenie jakości życia chorych [39]. Zaostrzenia POChP są istotnym powodem zwiększonej umieralności chorych. Częste wizyty ambulatoryjne i hospitalizacje chorych z zaostrzeniami POChP znacznie zwiększają koszty leczenia dla systemu ochrony zdrowia [157].

Stopnie ciężkości zaostrzeń POChP i wskazania do hospitalizacji

Istnieją różne podziały ciężkości zaostrzeń POChP. Podział kliniczny opiera się na kryteriach

zaproponowanych przez Anthonisena [158] i pozwala na podjęcie właściwej decyzji leczniczej szczególnie dotyczącej antybiotykoterapii (tab. 8).

Antybiotyki zalecane są w leczeniu zaostrzeń POChP typu 1 oraz u tych chorych z typem 2, u których jednym z dwóch spełnionych kryteriów jest obecność ropnej płwociny. Dodatkowo antybiotyki zalecane są u chorych z bardzo ciężkimi zaostrzeniami POChP, którzy wymagają mechanicznej wentylacji [159].

Inny podział zaostrzeń POChP jest oparty na rodzaju zastosowanej interwencji lekarskiej (tab. 9) [160, 161].

Wskazaniem do hospitalizacji chorego z zaostrzeniem POChP są:

- ciężka i bardzo ciężka obturacja oskrzeli (FEV₁ < 50% w.n.),
- znaczne nasilenie duszności (duszność w spoczynku) i *tachypnoe*,
- gorączka,
- wykrztuszanie ropnej płwociny,
- sinica centralna,
- cechy prawokomorowej niewydolności krążenia,
- pogorszenie kontroli chorób współistniejących,
- podeszły wiek (> 65. rż.),
- zaburzenia świadomości,
- nieskuteczność leczenia ambulatoryjnego zaostrzenia POChP.

Szczególnej uwagi wymagają chorzy z przewlekłą niewydolnością oddychania i jej powikłaniami (serce płucne, poliglobulia).

Tabela 8. Podział zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc według kryteriów Anthonisena

Typ 1	Występuje, gdy obecne są wszystkie poniższe kryteria: — zwiększona duszność, — zwiększona objętość wykrztuszanej płwociny, — zmiana charakteru płwociny ze śluzowego 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 górnych dróg oddechowych w ostatnich 5 dniach, — nasilenie świstów lub kaszlu, — gorączka bez znanej przyczyny lub — zwiększenie częstości oddechów bądź częstości serca o co najmniej 20% w stosunku do wartości podstawowych dla danego chorego

Tabela 9. Podział zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc ze względu na rodzaj zastosowanej interwencji lekarskiej

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

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 wywoływane są przez rhinowirusy, a nieco rzadziej przez wirusy RSV, grypy A i B, paragrypy, adenowirusy i koronawirusy. Zaostrzenia POChP wywoływane przez wirusy w porównaniu z zaostrzeniami bakteryjnymi cechują się cięższym przebiegiem, większym ryzykiem hospitalizacji oraz dłuższym okresem trwania [162, 163].

U chorych z bakteryjnymi zaostrzeniami POChP najczęściej identyfikuje się: *Haemophilus influenzae* (około 50% bakteryjnych zaostrzeń), *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* i drobnoustroje atypowe oraz głównie u chorych z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli *Pseudomonas aeruginosa* i Gram ujemne pałeczki jelitowe. Bakterie te często kolonizują drogi oddechowe u chorych w stabilnym okresie choroby i mogą być zidentyfikowane w posiewach materiału od chorych z zaostrzeniem POChP, mimo że nie są czynnikiem sprawczym aktualnego nasilenia objawów.

Znaczenie czynników nieinfekcyjnych jest słabiej udowodnione, chociaż wyniki niektórych badań sugerują, że dwutlenek siarki, ozon, dwutlenek azotu i drobnocząsteczkowy pył zanieczyszczające powietrze sprzyjają większej częstości występowania zaostrzeń POChP [164, 165].

Zaostrzenia POChP wymagające hospitalizacji występują częściej u chorych, u których współistnieją inne choroby, na przykład cukrzyca i cho-

roba niedokrwienność serca [166]. Zaostrzenia POChP mogą być także czynnikami ryzyka wystąpienia innych chorób, co udowodniono w przypadku choroby zakrzepowo-zatorowej, a główną przyczyną było ograniczenie aktywności fizycznej w ciężkich zaostrzeniach POChP [167]. Pewne znaczenie dodatkowe w wywoływaniu choroby zakrzepowo-zatorowej mogą mieć także infekcyjne zaostrzenia POChP, gdyż, jak wykazano, infekcje układu oddechowego mogą zwiększać ryzyko zakrzepicy żył kończyn dolnych [168].

Niewłaściwe leczenie może być przyczyną nawracających zaostrzeń, także tych, które wymagają hospitalizacji. Ciężkie zaostrzenia pogarszają zarówno przebieg choroby, jak i rokowanie.

Różnicowanie zaostrzeń POChP

Przed rozpoznaniem zaostrzenia POChP należy wykluczyć inne choroby, których objawy mogą sugerować zaostrzenie POChP. Wykonanie badań dodatkowych wymienionych w tabeli 10 może ułatwić postawienie właściwego rozpoznania.

Postępowanie diagnostyczne

Rozpoznanie zaostrzenia POChP ustala się przede wszystkim na podstawie wywiadu wskazującego na nasilenie objawów, wykraczające poza codzienną zmienność. Postępowanie diagnostyczne u chorych z zaostrzeniem POChP, którzy nie wymagają hospitalizacji obejmuje wywiad lekarski, określenie duszności (mMRC) lub innych objawów choroby (test CAT), badanie przedmiotowe oraz pulsoksymetrię. U osób hospitalizowanych z powodu zaostrzenia POChP należy dodatkowo wykonać gazometrię krwi tętniczej, zdjęcie RTG klatki piersiowej, posiew płwociny (w razie konieczności prowadzenia antybiotykoterapii celowanej), badanie spirometryczne (często wykonywane po ustabilizowaniu się stanu klinicznego chorego), elektrokardio-

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 głębokich kończyn dolnych
Zaostrzenie przewlekłej niewydolności serca	pro-BNP, RTG klatki piersiowej, USG serca,
Zawał serca	EKG, enzymy sercowe
Ostre zaburzenia rytmu serca	EKG

gram oraz badania biochemiczne (w tym D-dimery) i morfologię krwi.

U chorych z bakteryjnym zaostrzeniem POChP istotne znaczenie ma wyodrębnienie chorych z podwyższonym ryzykiem zakażenia *P. aeruginosa*, gdyż wymagają oni zastosowania innych antybiotyków niż standardowe. Spełnienie dwóch spośród czterech kryteriów wymienionych w tabeli 11 kwalifikuje chorego do grupy podwyższonego ryzyka zakażenia tą bakterią [134].

Nie zaleca się wykonywania rutynowych posiewów płwociny u wszystkich chorych z zaostrzeniem POChP [158]. Wskazania do wykonania posiewu płwociny u chorych z zaostrzeniem POChP przedstawiono w tabeli 12.

Podwyższone stężenie prokalcytoniny w surowicy może być pomocne w podejmowaniu decyzji o zastosowaniu antybiotyku w zaostrzeniu POChP [169].

Postępowanie lecznicze w zaostrzeniach POChP

Leczenie chorych z łagodnym zaostrzeniem POChP obejmuje zwiększenie dobowej dawki wziewnych krótkodziałających leków rozszerzających oskrzela (β_2 -agonistów i/lub cholinolityków), modyfikację leczenia długodziałającymi lekami rozszerzającymi oskrzela podawanymi wziewnie (tiotropium, salmeterol, formoterol, indakaterol)

Tabela 11. Czynniki ryzyka bakteryjnego zaostrzenia POChP wywołanego przez *Pseudomonas aeruginosa* [158]

Niedawna hospitalizacja (ostatnie 3 miesiące)
Częste (4 i więcej razy w roku) lub niedawne (ostatnie 3 miesiące) stosowanie antybiotyków, doustnych GKS (> 10 mg encortonu w ostatnich 2 tygodniach), mechanicznej wentylacji
Bardzo ciężka obturacja oskrzeli ($FEV_1 < 30\%$ w.n.)
Wcześniejsza izolacja <i>P. aeruginosa</i> podczas zaostrzenia POChP lub kolonizacja dróg oddechowych tą bakterią

Tabela 12. Wskazania do wykonania posiewu płwociny u chorych z zaostrzeniem przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Osoby hospitalizowane z powodu ciężkiego zaostrzenia POChP
Zaostrzenie POChP prawdopodobnie spowodowane przez trudne do leczenia patogeny (np. <i>P. aeruginosa</i>)
Zaostrzenie POChP u chorego ze zwiększonym ryzykiem oporności na antybiotyki z powodu:
— niedawnego (ostatnie 3 miesiące) stosowania antybiotyków lub systemowych kortykosteroidów
— częstych zaostrzeń POChP (≥ 4 razy w roku)
— $FEV_1 < 30\%$ w.n.

lub doustnie (teofiliną o przedłużonym uwalnianiu), przez stosowanie maksymalnych dawek leku lub dodanie leków z innych grup terapeutycznych, które nie były stosowane w leczeniu podtrzymującym.

Leczenie chorych z łagodnym zaostrzeniem POChP polega na wprowadzeniu lub zwiększeniu dobowej dawki wziewnych krótkodziałających leków rozszerzających oskrzela (β_2 -agonistów i/lub cholinolityków) stosowanych doraźnie lub regularnie.

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 [170, 171]. Do najczęściej stosowanych dGKS należą prednizon i prednizolon, które są podawane przez 10–14 dni w dawce 30 mg raz na dobę. Nie ma bezwzględnej potrzeby stopniowego odstawiania leku.

W przypadku chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia POChP zastosowanie glikokortykosteroidów doustnie i dożylnie pozwala na istotne zmniejszenie liczby niepowodzeń i skrócenie pobytu w szpitalu, jednak wiąże się z powikłaniami terapii u co 5. chorego [172].

Klasyycznym wskazaniem do zastosowania antybiotyku w zaostrzeniu POChP jest obecność ropnej płwociny. Antybiotyki są szczególnie wskazane u chorych po 65. roku życia. Antybiotyki stosowane obok dGKS w zaostrzeniu POChP wydłużają czas do następnego zaostrzenia choroby oraz zmniejszają ryzyko zgonu [173, 174].

U chorych z umiarkowanym i ciężkim zaostrzeniem POChP skuteczna i wystarczająca okazała się krótka (5-dniowa) antybiotykoterapia [175].

W leczeniu antybiotykami należy kierować się stanem klinicznym oraz aktywnością przeciwbakteryjną antybiotyku i lokalnie występującą lekoopornością. W Polsce antybiotykami pierwszego wyboru w leczeniu zaostrzeń POChP u chorych bez dodatkowych obciążeń są: amoksylicyna lub amoksylicyna z kwasem klawulanowym. Antybiotykami drugiego wyboru lub w przypadku niepowodzenia leczenia wstępnego są cefalosporyny drugiej generacji, makrolidy nowej generacji (klarytromycyna, azytromycyna) lub fluorochinolony „oddechowe” (moksyflokscyna, lewoflokscyna) [176].

W zaostrzeniach spowodowanych przez *Pseudomonas aeruginosa* antybiotykem pierwszego wyboru jest ciprofloksacyna [158]. Nie należy jej stosować bez wykonania posiewu i antybiogramu (patrz tab. 13), jeśli była już podawana w ostatnich 3 miesiącach z uwagi na możliwość rozwoju oporności *P. aeruginosa*.

Leczenie chorych w warunkach szpitalnych umożliwia ciągłe monitorowanie podstawowych parametrów życiowych (w tym gazometrycznych) i ułatwia intensyfikację terapii poprzez podawanie:

- tlenu (jeśli są wskazania),
- leków rozszerzających oskrzela krótkodziałających (β_2 -agonista i/lub cholinolityk) w nebulizacji co 4–6 godzin,
- glikokortykosteroidów dożylnie,
- antybiotyku dożylnie,
- teofiliny w powolnym wlewie dożylnym,
- profilaktykę choroby zakrzepowo-zatorowej,
- leczenie chorób współistniejących.

Profilaktyka zaostrzeń POChP

Zmniejszenie częstości zaostrzeń POChP jest korzystne co najmniej z dwóch powodów: 1) dla chorych, ponieważ prowadzi do poprawy jakości życia i spowolnienia progresji choroby oraz 2) dla systemu ochrony zdrowia, ponieważ powoduje obniżenie kosztów leczenia choroby. Opisane korzyści zależą od istotnej skuteczności leczenia wziewnymi glikokortykosteroidami [177, 178], terapią skojarzoną (wGKS + LABA) [77, 86], długodziałającymi lekami rozszerzającymi oskrzela: tiotropium [69, 179, 180] salmeterolem [69, 181, 182], formoterolem [77] i indakaterolem [81] oraz roflumilastem [94–96] w profilaktyce zaostrzeń POChP wykazanej w wielu klinicznych badaniach randomizowanych. Również szczepienia przeciw grypie i pneumokokom zmniejszają częstość zaostrzeń szczególnie u chorych z zaawansowanymi postaciami choroby [183, 184].

Istotnym elementem w zapobieganiu zaostrzeniom może być rehabilitacja oddechowa [185] oraz operacyjne zmniejszanie objętości płuc [186].

Niezależnie od zaawansowania POChP rekomenduje się zaprzestanie palenia tytoniu, jako zapobiegające postępowi choroby i tym samym zmniejszające ryzyko zaostrzeń [187, 188]. Znaczenie kliniczne stosowania środków immunomodulujących jest słabiej udowodnione, aczkolwiek istnieją doniesienia wskazujące na ich skuteczność w zmniejszaniu częstości występowania zaostrzeń POChP [189, 190]. Podobnie, znaczenie wpływu edukacji chorych i poprawnego inhalowania leków na liczbę zaostrzeń nie jest dobrze udokumentowane w postaci badań randomizowanych [191].

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 około 25%, przy czym u około 90% chorych współistnieje lęk i depresja [192]. Metaanaliza obejmująca 39 587 chorych na POChP i 39 431 osób w grupie kontrolnej wykazała, że częstość występowania depresji w POChP wynosi 24,6% w porównaniu z 11,7% u chorych bez POChP. Nie stwierdzono zależności pomiędzy depresją a klinicznymi cechami, takimi jak wiek, płeć, wartość FEV₁ lub palenie tytoniu [193]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu ECLIPSE [194]. Lęk nasila poczucie duszności, która wtórnie przyczynia się do nasilenia lęku [195].

Współistnienie podwyższonego reagowania lękowego związanego z występowaniem duszności stanowi niezależny czynnik ryzyka wystąpienia zaostrzenia wymagającego hospitalizacji [196] oraz znacząco zwiększa koszty leczenia w porównaniu z chorymi na POChP bez współistnienia depresji i lęku [197]. Ponadto u chorych z objawami depresji i podwyższonym lękiem rzadziej uzyskuje się satysfakcjonujące efekty leczenia zaostrzenia. Depresja stanowi niezależny czynnik ryzyka zgonu u chorych na POChP, dotyczy to również chorych w okresie stabilnym [198].

W postępowaniu zalecanym dla zmniejszenia reagowania lękowego dowiedziono skuteczności rehabilitacji ogólnie usprawniającej [199, 200] i technik behawioralnych, zwłaszcza treningu relaksacyjnego [192].

Chorym na POChP wskazane jest udzielenie pomocy 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,
- strategię oszczędzania energii,
- techniki behawioralne z wizualizacją,
- trening autogenny,
- umiejętność monitorowania objawów i dokonywania samodzielnej oceny ciężkości zaostrzenia.

Zaawansowane stadia POChP sprzyjają 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 napaędu i nastroju.

Poradnictwo psychologiczne obejmuje pomoc członkom rodziny wobec przewidywanych trudnych sytuacji i poczucia braku efektywności ich rozwiązywania. Pozwala na omówienie zachowań i problemów chorego, a także sposobów rozwiązy-

wania sytuacji trudnych 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 z chorym (ok. 13–18%), mimo że dowiedziono, że sprzyja to lepszej jakości życia chorych [201].

Większość chorych przejawia 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 [202].

Postępowanie w końcowym okresie choroby

Liczbę chorych na zaawansowane postaci POChP szacuje się na około 400 000 [8]. Liczba ta odnosi się do chorych, u których FEV₁ nie przekracza 50% należnej wartości. Z reguły chorzy ci cierpią z powodu nasilonej duszności, uporczywego kaszlu (często połączonego z wykrztuszaniem) i znaczącego obniżenia tolerancji wysiłku [203].

Dodatkowo, wielu z nich skarży się na depresję i poczucie lęku [204]. Narastająca społeczna izolacja chorego, jego brak samodzielności w poruszaniu i wykonywaniu codziennych czynności oraz pogarszanie poznawczych funkcji doprowadza ostatecznie do obniżenia jakości życia porównywalnej z sytuacją chorych na zaawansowanego raka płuca [205, 206]. Warto przy tym wspomnieć, że przeżycie chorych na zaawansowaną POChP nie jest lepsze niż chorych na zaawansowanego raka płuca [207]. W przeciwieństwie do chorych na nowotwór, u chorych na POChP przewidywanie przebiegu ostatniej fazy życia jest znacznie trudniejsze [208, 209]. 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 [210]. Postępowanie w końcowym okresie choroby omówiono szczegółowo w zaleceniach PTChP dotyczących opieki paliatywnej w przewlekłych chorobach płuc [211].

Aneks 1. Zmodyfikowana skala duszności według *British Medical Research Council (mMRC)*

Poziom nasilenia	Okoliczności występowania duszności
Stopień 0	Odczuwam duszność tylko podczas intensywnego wysiłku
Stopień 1	Dostaję zadyszki, idąc szybko w terenie płaskim lub podczas wchodzenia na niewielkie wzniesienie
Stopień 2	Z powodu duszności chodzę wolniej w terenie płaskim niż osoby w moim wieku lub muszę się zatrzymać dla złapania oddechu kiedy idę we własnym tempie w terenie płaskim
Stopień 3	Zatrzymuję się dla złapania oddechu po przejściu około 100 m lub po kilkuminutowym spacerze w terenie płaskim
Stopień 4	Odczuwam zbyt dużą duszność, aby opuszczać dom lub jest mi duszno po rozebraniu się

Aneks 2. Test oceny przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (CAT, *COPD Assessment Test*)

Brak objawów	Ocena objawów przez chorego	Objawy	Liczba punktów
Nigdy nie kaszlę	0 1 2 3 4 5	Kaszlę cały czas	
W ogóle nie mam zalegania płwociny (śluzu) w oskrzelach	0 1 2 3 4 5	Moje oskrzela są całkowicie wypełnione płwociną (śluzem)	
W ogóle nie odczuwam ucisku w klatce piersiowej	0 1 2 3 4 5	Odczuwam silny ucisk w klatce piersiowej	
Nie mam zadyszki, gdy idę pod górę lub wchodzę po schodach na półpiętro	0 1 2 3 4 5	Mam silną zadyszkę, gdy idę pod górę lub wchodzę po schodach na półpiętro	
Nie mam żadnych trudności z wykonywaniem jakichkolwiek czynności w domu	0 1 2 3 4 5	Mam bardzo duże trudności z wykonywaniem wszelkich czynności w domu	
Pomimo choroby płuc, wychodząc z domu, czuję się pewnie	0 1 2 3 4 5	Z powodu choroby płuc, wychodząc z domu, czuję się bardzo niepewnie	
Sypiam dobrze	0 1 2 3 4 5	Z powodu choroby płuc sypiam źle	
Mam dużo energii do działania	0 1 2 3 4 5	Nie mam w ogóle energii do działania	
		Suma punktów	
		Wynik	

Aneks 3. 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 podejmowałaś/teś 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 mogłabyś/mógłbyś 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 < 6 oznacza brak motywacji			
Suma odpowiedzi TAK > 6 oznacza pozytywną motywację do zaprzestania palenia			

Aneks 4. Kwestionariusz uzależnienia od nikotyny według Fagerströma

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

Aneks 5. Początkowe leczenie farmakologiczne w zależności od kategorii przewlekłej obturacyjnej choroby płuc* (wersja uproszczona)

Kategoria POChP		Pierwszy wybór terapii	Drugi wybór terapii	Leczenie alternatywne**
A	Farmakoterapia antynikotynowa i/lub szczepienia przeciw grypie	SABA <i>doraźnie</i> lub SAMA <i>doraźnie</i>	LABA lub LAMA lub SABA i SAMA	Teofilina
B		LABA lub LAMA	LAMA i LABA	SABA <i>i/lub</i> SAMA Teofilina
C		LABA+wGKS lub LAMA	LABA i LAMA lub LAMA i wGKS	inh-PDE4 SABA <i>i/lub</i> SAMA Teofilina
D		LABA+wGKS lub LAMA	LAMA i wGKS lub LABA+wGKS i LAMA lub LABA+wGKS i inh-PDE4 lub LABA i LAMA lub LAMA i inh-PDE4	Karbocysteina SABA <i>i/lub</i> SAMA Teofilina

*Leki dla każdej kategorii wymieniono w porządku alfabetycznym, a nie w kolejności ich preferencji

**Leki w tej kolumnie mogą być stosowane w monoterapii lub w kombinacji z inną opcją z pierwszej i drugiej kolumny.

SABA — krótkodziałający β_2 -agonista; SAMA — krótkodziałający cholinolityk; LABA — długodziałający β_2 -agonista; LAMA — długodziałający cholinolityk; wGKS — wziewny glikokortykosteroid; inh-PDE4 — inhibitor fosfodiesterazy 4

Piśmiennictwo

- 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.
- Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
- 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.
- 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.
- 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: 1498–504.
- Niepsuj G., Kozielecki J., Niepsuj K. i wsp. Przewlekła obturacyjna choroba płuc wśród mieszkańców Zabrza. *Wiad. Lek.* 2002; 55 (supl. 1): 354–359.
- Nizankowska-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.
- Bednarek M., Maciejewski J., Woźniak M. i wsp. Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting. *Thorax* 2008; 63: 402–407.
- Rocznik demograficzny 2010, Główny Urząd Statystyczny, 2011.
- Korzeniewska-Koseła M. (red.). *Gruźlica i choroby układu oddechowego w Polsce*. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa 2010.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- de Leeuw F., Hora 'lek J. Assessment of the Health Impacts of Exposure to PM2.5 at a European Level. Bilthoven, European Topic Centre on Air and Climate Change, 2009. Available from: http://acm.eionet.europa.eu/reports/ETCACC_TP_2009_1_European_PM2.5_HIA
- 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.
- 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. *Br. Med. J.* 1991; 303: 671–675.
- Rijcken B., Schouten J.P., Weiss S.T., Speizer F.E., vander Lende R. The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample. *Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 62–68.
- Silva G.E., Sherrill D.L., Guerra S., Barbee R.A. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004; 126: 59–65.
- Lange P., Parner J., Vestbo J., Schnohr P., Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1194–1200.
- de Marco R., Accordini S., Marcon A. i wsp. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 891–897.
- Stoller J.K., Aboussouan L.S. α_1 -antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005; 365: 2225–2236.
- Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanism. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 672–688.
- MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur. J. Pharmacol.* 2001; 429: 195–207.
- Barnes P.J. Macrophages as orchestrators of COPD. *J. COPD* 2004; 1: 59–70.
- O'Shaughnessy T.C., Ansari T.W., Barnes N.C. i wsp. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchi-

- tis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV₁. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 852–857.
28. 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.
 29. 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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; (supl. 16): 5–40.
 34. Jones P.W., Harding G., Berry P., Wiklund I., Chen W.H., Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (3): 648–654.
 35. Mackay A.J., Donaldson G.C., Patel A.R., Jones P.W., Hurst J.R., Wedzicha J.A. Utility of the COPD Assessment Test (CAT) to Evaluate Severity of COPD Exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012 [Epub ahead of print].
 36. Fletcher C., Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br. Med. J.* 1977; 1: 1645–1648.
 37. Kesten S., Celli B., Decramer M. i wsp. Adverse health consequences in COPD patients with rapid decline in FEV₁ — evidence from UPLIFT trial. *Respir. Res.* 2011; 12: 129–138;
 38. Vestbo J., Edwards L.D., Scanlon P.D. i wsp. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1184–1192.
 39. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847–852.
 40. Rennard S.I., Vestbo J. Natural histories of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008; 5: 878–883.
 41. 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.
 42. 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.
 43. 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.
 44. Kohansal R., Soriano J.B., Agusti A. Investigating the natural history of lung function: facts, pitfalls, and opportunities. *Chest* 2009; 135: 1330–1341.
 45. 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.
 46. 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.
 47. 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.
 48. 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.
 49. West R., McNeill A., Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. Health Education Authority. *Thorax* 2000; 55: 987–999.
 50. 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.
 51. Bednarek M., Górecka D., Wielgomas J. i wsp. Smokers with airway obstruction are more likely to quit smoking. *Thorax* 2006; 61: 869–873.
 52. 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.
 53. 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.
 54. Tashkin D., Kanner R., Bailey W. i wsp. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet* 2001; 357: 1571–1575.
 55. Cahill K., Stead L.F., Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008 Issue 3:CD006103
 56. Tashkin D.P., Rennard S., Hays J.T., Ma W., Lawrence D., Lee T.C. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest* 2011; 139: 591–599.
 57. West R., Zatonski W., Cedzynska M. i wsp. Placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1193–1200.
 58. 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.
 59. Torres-Duque C., Maldonado D., Perez-Padilla R. i wsp. on behalf of the 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.
 60. 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.
 61. 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.
 62. 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.
 63. Walters J.A., Smith S., Poole P., Granger R.H., Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; (11): CD001390.
 64. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010; 78: 1–45.
 65. 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.
 66. 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.
 67. O'Donnell D.E., Fluege T., Gerken F. i wsp. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnea and exercise tolerance in COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 832–840.
 68. 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.
 69. Tashkin D.P. Impact of tiotropium on the course of moderate-to-very severe chronic obstructive pulmonary disease: the UPLIFT trial. *Expert Rev. Respir. Med.* 2010; 3: 279–289.
 70. 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.
 71. Vogelmeier C., Hederer B., Gleb T. i wsp. Tiotropium versus salmeterol for prevention of exacerbation of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1093–1101.
 72. Troosters T., Celli B., Lystig T. i wsp. Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT trial. *Eur. Respir. J.* 2010; 36: 65–73.
 73. Morice A.H., Celli B., Kesten S. i wsp. COPD In young patients: a prespecified analysis of the four-year trial of tiotropium (UPLIFT). *Respir. Med.* 2010; 104: 1659–1667.
 74. Celli B., Decramer M., Leimer I. i wsp. Cardiovascular safety of tiotropium in patient with COPD. *Chest* 2010; 137: 20–30.
 75. Breeveldt-Postma N., Koerselman J., Erkens J. i wsp. Enhanced persistence with tiotropium compared with other respiratory drugs in COPD. *Respir. Med.* 2007; 101: 1398–1405.

76. 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.
77. Szafrański 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.
78. Calverley P.M., Kuna P., Monsó E. i wsp. Beclomethasone/formoterol in the management of COPD: a randomised controlled trial. *Respir. Med.* 2010; 104: 1858–1868.
79. Dahl R., Chung K.F., Buhl R. i wsp. INVOLVE (Indacaterol: Value In COPD: Long Term Validation of Efficacy and Safety) Study Investigators. Efficacy of a new once-daily LABA, indacaterol versus twice-daily LABA formoterol in COPD. *Thorax* 2010; 65: 473–479.
80. Kornmann O., Dahl R., Centanni S. i wsp. for the INLIGHT-2. Indacaterol efficacy evaluation using 150 mg doses with COPD. Patients study investigators. Once-daily indacaterol vs twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur. Respir. J.* 2010; 37: 273–279.
81. 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: 643–649.
82. Tashkin D.P., Litner M., Andrews Ch.P. i wsp. Concomitant treatment with nebulized formoterol and tiotropium in subjects with COPD. A placebo-controlled trial. *Respir. Med.* 2008; 102: 478–487.
83. Mills E.J., Druyts E., Ghement I., Puhon M.A. Pharmacotherapies for chronic obstructive pulmonary disease: a multiple treatment comparison meta-analysis. *Clin. Epidemiol.* 2011; 28: 107–129.
84. Alsaeedi 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.
85. Szafrański 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. Welte T., Miravittles M., Hernandez P. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 741–750.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. Seemungal T.A., Wilkinson T.M., Hurst J.R., Perera W.R., Sapsford R.J., Wedzicha J.A. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 1139–1147.
99. Albert R.K., Connett J., Bailey W.C. i wsp. COPD Clinical Research Network. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 689–698.
100. Zieliński J., Tobiasz M., Hawrylkiewicz I., Śliwiński P., Pałasiewicz G. Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients. *Chest* 1998; 113: 65–70.
101. 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.
102. 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: 681–686.
103. 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.
104. Skwarski K. Nocna hipoksemia i zaburzenia rytmu serca u chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1989; 81: 283–294.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. Gong H. Jr. An air travel and oxygen therapy in cardiopulmonary patients. *Chest* 1992; 101: 1104–1113.
110. Gong H. Jr., Taskhin 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.
111. 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.
112. Walker J., Kelly P.T., Beckert L. Air line policy for passengers requiring supplemental in-flight oxygen. *Respirology* 2009; 14: 589–594.
113. Mehran R.J., Deslauriers J. Indication for surgery and patient work-up for bullectomy. *Chest Surg. Clin. N. Am.* 1995; 5: 717–734.
114. Hughes J.A., MacArthur A.M., Hutchison D.C., Hugh-Jones P. Long term changes in lung function after surgical treatment of bullous emphysema in smokers and ex-smokers. *Thorax* 1984; 39: 140–142.
115. Laros C.D., Gelissen H.J., Bergstein P.G. i wsp. Bullectomy for giant bullae in emphysema. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1986; 91: 63–70.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1075–1083.
120. Hamacher J., Russi E.W., Weder W. Lung volume reduction surgery: a survey on the European experience. *Chest* 2000; 117: 1560–1567.
121. Sciruba F.C., Emst A., Herth F.J. i wsp. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1233–1244.
122. 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.
123. 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.
 124. 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.
 125. Goldstein R.S., Gort E.H., Stubbing D. i wsp. Randomised controlled trial of respiratory rehabilitation. *Lancet* 1994; 344: 1394-1397.
 126. 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.
 127. Puhan M.A., Chandra D., Mosenifar Z. i wsp. National Emphysema Treatment Trial (NETT) Research Group. The minimal important difference of exercise tests in severe COPD. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 784-790.
 128. 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.
 129. Casaburi R., Kukafka D., Cooper CB., 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.
 130. 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.
 131. 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.
 132. Puhan M.A., Gimeno-Santos E., Scharplatz M., Troosters T., Walters E.H., Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (10): CD005305.
 133. 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.
 134. Green R.H., Singh S.J., Williams J., Morgan M.D. A randomised controlled trial of four weeks versus seven weeks of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 58: 143-145.
 135. 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.
 136. Mahler D.A. Pulmonary rehabilitation. *Chest* 1998; 113: 263S-268S.
 137. Bernard S., Whittom 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.
 138. 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.
 139. 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.
 140. 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.
 141. Hillberg R.E., Johnson D.C. Noninvasive ventilation. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1746-1752.
 142. 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.
 143. Chandra D., Stamm J.A., Taylor B. i wsp. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185: 152-159.
 144. Elliott M.W. Noninvasive ventilation in chronic ventilatory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 511-514.
 145. 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.
 146. 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.
 147. Pingleton S.K. Invasive mechanical ventilation in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1998; 53: 337-342.
 148. 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.
 149. 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.
 150. Nevins M.L., Epstein S.K. Predictors of outcome for patients with COPD requiring invasive mechanical ventilation. *Chest* 2001; 119: 1840-1849.
 151. 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.
 152. Pauwels R., Calverley P., Buist A.S. i wsp. COPD exacerbations: the importance of a standard definition. *Respir. Med.* 2004; 98: 99-107.
 153. Caramori G., Adcock I.M., Papi A. Clinical definition of COPD exacerbations and classification of their severity. *South Med. J.* 2009; 102: 277-282.
 154. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. i wsp. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1128-1133.
 155. Vestbo J., Edwards L.D., Scanlon P.D. i wsp. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1184-1192.
 156. Kesten S., Celli B., Decramer M. i wsp. Adverse health consequences in COPD patients with rapid decline in FEV1 — evidence from the UPLIFT trial. *Respir. Res.* 2011; 12: 129-138.
 157. Jahnz-Różyk K., Targowski T., From S. i wsp. Koszty przewlekłej obturacyjnej choroby płuc u pacjentów leczonych w ramach specjalistycznej opieki ambulatoryjnej w Polsce. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2011; 79: 333-342.
 158. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. i wsp. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 196-204.
 159. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. i wsp. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections — Summary. *Clin. Microbiol. Infect.* 2011; 17 (supl. 6): 1-24.
 160. 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.
 161. Wedzicha J.A., Seemungal T.A. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; 370: 786-796.
 162. 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.
 163. 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.
 164. 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.
 165. 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.
 166. 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.
 167. 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.
 168. 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.
 169. Tokman S., Schuetz P., Bent S. Procalcitonin-guided antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 2011; 9: 727-735.

170. Davies L., Angus R.M., Calverley P.M. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 456–460.
171. 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.
172. Walters J.A., Gibson P.G., Wood-Baker R. i wsp. Systemic corticosteroids for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev* 2009, CD001288.
173. 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.
174. Ram F.S., Rodriguez-Roisin R., Granados-Navarrete A., Garcia-Aymerich J., Barnes N.C. WITHDRAWN: Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 19: CD004403.
175. 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: 415–22.
176. Hryniewicz W., Grzesiowski S., Kozielski J. i wsp. Rekomendacje diagnostyki i leczenia zakażeń układu oddechowego. Warszawa 2008.
177. 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.
178. 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.
179. 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.
180. 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.
181. 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.
182. 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.
183. 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.
184. Alfageme I., Vazquez R., Reyes N. i wsp. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006; 61: 189–195.
185. Burtin C., Decramer M., Gosselinck R. i wsp. Rehabilitation and acute exacerbations. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 702–711.
186. Washko G.R., Fan V.S., Ramsey S.D. i wsp. The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 164–169.
187. Au D.H., Bryson C.L., Chien J.W. i wsp. The effects of smoking cessation in the risk of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J. Gen. Intern. Med.* 2009; 24: 457–463.
188. Atsou K., Chouaid Ch., Hejblum G. Simulation-based estimates of effectiveness and cost-effectiveness of smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLOSone* 2011; 6: e24870.
189. 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.
190. 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.
191. Walters J.A., Turnock A.C., Walters E.H., Wood-Baker R. Action plan with limited patients education only for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Data Base Syst. Rev.* 2010, CD 005074.
192. Kunik M., Rondy K. Veazey C. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest* 2005; 127: 1205–1211.
193. Zhang M.W., Ho R.C., Cheung M.W. i wsp. Prevalence of depressive symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Gen. Hosp. Psychiatr.* 2011; 33: 217–223.
194. Hanania N.A., Müllerova H., Locantore N.W. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 604–611.
195. Bailey P. The dyspnea — anxiety — dyspnea cycle: COPD patients' stories of breathlessness. *Qual. Health Res.* 2004; 14: 760–778.
196. 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.
197. Dalal A.D., Shah M., Lunacsek O., Hanania N.A. Clinical and economic burden of depression/anxiety in chronic obstructive pulmonary disease patients within a managed care population. *J. COPD* 2011; 8: 293–299.
198. Voogd J., Wempe J., Koeter G. i wsp. Depressive symptoms as predictors of mortality in patients with COPD. *Chest* 2009; 135: 619–625.
199. Knubben K., Reischies F.M., Adli M. i wsp. A randomised controlled study on the effects of a short-term endurance training programme in patients with major depression. *Br. J. Sports Med.* 2007; 41: 29–33.
200. Harisson S.L., Greening N.J., Williams J.E. i wsp. Have we underestimated the efficacy of pulmonary rehabilitation in improving mood? *Respir. Med.* 2011; 106: 838–844.
201. 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.
202. 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.
203. 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.
204. 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.
205. 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.
206. 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.
207. 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.
208. Groft M. Palliative care in end-stage COPD. *Brit. J. Gen. Pract.* 2005; 55: 234–235.
209. Murray S.A., Kendall M., Boyd K., Sheikh A. Illness trajectories and palliative care. *BMJ* 2005; 330: 1007–1011.
210. 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.
211. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące opieki paliatywnej w przewlekłych chorobach płuc. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012; 80: 41–64.