

www.mp.pl prenumerata: 0800 888000

ISSN 0867-499X

mp

medycyna praktyczna



wydanie specjalne 2/2007

**Światowa strategia
rozpoznawania, leczenia
i prewencji przewlekłej
obturacyjnej choroby płuc**

Aktualizacja 2006





wydanie specjalne 2/2007

Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji przewlekłej obturacyjnej choroby płuc Aktualizacja 2006

Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2006)

<http://www.goldcopd.org> (cyt. 15.01.2007)

Tłumaczyli dr med. Piotr Gajewski i lek. Łukasz Strzeszyński

Konsultowali:

prof. dr hab. med. Elżbieta Chyczewska

Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy Akademii Medycznej w Białymstoku

prof. dr hab. med. Dorota Górecka

Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

prof. dr hab. med. Ewa Niżankowska-Mogilnicka

II Katedra Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

prof. dr hab. med. Władysław Józef Pierzchała

Katedra i Klinika Pulmonologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

dr hab. med. Marek Sanak

Zakład Biologii Molekularnej i Genetyki Klinicznej II Katedry Chorób Wewnętrznych

Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

prof. dr hab. med. Jan Zieliński

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Redakcja językowa i opracowanie edytorskie

Krystyna Moćko, Katarzyna Jagieła, Lucyna Niespodziewany

Redakcja techniczna

Maciej Dora, Łukasz Łukasiewicz, Mirosław Szymański

Wydawca

Medycyna Praktyczna

ul. Krakowska 41, 31-066 Kraków

tel. +4812 2934000, fax 2934019

e-mail: listy@mp.pl, <http://www.mp.pl>

© Copyright by Medycyna Praktyczna, Kraków 2007

Komitet Wykonawczy GOLD*

A. Sonia Buist, MD, przewodnicząca
Oregon Health & Science University
Portland, Oregon, USA

Antonio Anzueto, MD
(przedstawiciel American Thoracic Society)
University of Texas Health Science Center
San Antonio, Teksas, USA

Peter Calverley, MD
University Hospital Aintree
Liverpool, Wielka Brytania

Teresita S. deGuia, MD
Philippine Heart Center
Quezon City, Filipiny

Yoshinosuke Fukuchi, MD
(przedstawiciel Asian Pacific Society for Respiriology)
Tokio, Japonia

Christine Jenkins, MD
Woolcock Institute of Medical Research
Sydney, NSW, Australia

Nikolai Khaltayev, MD
(przedstawiciel World Health Organization)
Genewa, Szwajcaria

James Kiley, PhD
(przedstawiciel National Heart, Lung, and Blood Institute,
National Institutes of Health, Department of Health
and Human Services)
Bethesda, Maryland, USA

Ali Kocabas, MD
Cukurova University School of Medicine
Balcali, Adana, Turcja

Mará Victorina López, MD
(przedstawiciel Latin American Thoracic Society)
Montevideo, Urugwaj

Ewa Nizankowska-Mogilnicka, MD
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
Kraków, Polska

Klaus F. Rabe, MD, PhD
Leiden University Medical Center
Lejda, Holandia

Roberto Rodriguez Roisin, MD
Hospital Clinic
Barcelona, Hiszpania

Thys van der Molen, MD
University of Groningen
Groningen, Holandia

Chris van Weel, MD
(przedstawiciel World Organization of Family Doctors
[WONCA])
University of Nijmegen
Nijmegen, Holandia

Komitet Naukowy GOLD*

Klaus F. Rabe, MD, PhD, przewodniczący
Leiden University Medical Center
Lejda, Holandia

A.G. Agusti, MD (od czerwca 2006)
Hospital Universitari Son Dureta
Palma de Mallorca, Hiszpania

Antonio Anzueto, MD
University of Texas Health Science Center
San Antonio, Teksas, USA

Peter J. Barnes, MD
National Heart and Lung Institute
Londyn, Wielka Brytania

A. Sonia Buist, MD
Oregon Health & Science University
Portland, Oregon, USA

Peter Calverley, MD
University Hospital Aintree
Liverpool, Wielka Brytania

Marc Decramer, MD (od czerwca 2006)
University Hospital
Leuven, Belgia

Yoshinosuke Fukuchi, MD
Prezes Asian Pacific Society for Respiriology
Tokio, Japonia

Paul Jones, MD (od czerwca 2006)
St George's Hospital Medical School
Londyn, Wielka Brytania

Roberto Rodriguez Roisin, MD
Hospital Clinic
Barcelona, Hiszpania

* Deklaracje sprzeczności interesów członków Komitetów GOLD można znaleźć na stronie internetowej GOLD, www.goldcopd.org

Jorgen Vestbo, MD (od czerwca 2006)
Hvidovre University Hospital
Hvidovre, Dania

Jan Zieliński, MD
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc
Warszawa, Polska

Konsultanci rozdziałów

Leonardo Fabbri, MD
University of Modena & Reggio Emilia
Modena, Włochy

James C. Hogg, MD
St. Paul's Hospital
Vancouver, Kolumbia Brytyjska, Kanada

Christine Jenkins, MD
Woolcock Institute of Medical Research
Sydney, NSW, Australia

Ewa Niżankowska-Mogilnicka, MD
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
Kraków, Polska

Sean Sullivan, MD
University of Washington
Seattle, Waszyngton, USA

Thys van der Molen, MD
University of Groningen
Groningen, Holandia

Chris van Weel, MD
University of Nijmegen
Nijmegen, Holandia

Konsultanci

Bart Celli, MD
Caritas St. Elizabeth's Medical Center
Brighton, Massachusetts, USA

M.W. Elliott, MD
St. James's University Hospital
West Yorkshire, Wielka Brytania

H.A.M. Kerstjens, MD, PhD
University Medical Center Groningen
Groningen, Holandia

Peter Lange, MD
Hvidovre Hospital
Hvidovre, Dania

Carlos M. Luna, MD
Prezes ALAT
Buenos Aires, Argentyna

Dennis Niewoehner, MD
University of Minnesota
Minneapolis, Minnesota, USA

Jim Reid, MD
Dunedin School of Medicine
University of Otago
Dunedin, Nowa Zelandia

Sanjay Sethi, MD
VA Medical Research
Buffalo, Nowy Jork, USA

Peter Sterk, MD
Leiden University Medical Center
Lejda, Holandia

Krajowi Liderzy GOLD, którzy przesłali uwagi

Lorenzo Corbetta, MD
Università di Firenze
Florencja, Włochy

Maia Gotua, MD, PhD
Center of Allergy & Immunology
Tbilisi, Gruzja

Gérard Huchon, MD
University of Paris
Paryż, Francja

Prof. E.M. Irusen
South Africa Thoracic Society
University of Stellenbosch
Kapsztad, Republika Południowej Afryki

Yousser Mohammad, MD
Tishreen University School of Medicine
Latakia, Syria

Jaromir Musil, PhD
Stanislav Kos, MD, PhD
F. Salajka, PhD
Vladimir Vondra, MD, PhD
Czech Association Against COPD
Praga, Czechy

Vesna Petrovic, MD
JUDAH Association for Asthma and COPD
Serbia

Przedmowa

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) wciąż stanowi poważny problem zdrowia publicznego. Wśród przyczyn przewlekłej chorobowości i umieralności w Stanach Zjednoczonych POChP zajmuje 4. miejsce, a na całym świecie, według badania opublikowanego przez Bank Światowy i Światową Organizację Zdrowia, w 2020 roku zajmie 5. miejsce. Mimo że w ostatnich latach POChP przyciąga coraz większą uwagę społeczności medycznej, to nadal jest ona mało znana w całym społeczeństwie, a instytucje odpowiedzialne za opiekę zdrowotną i urzędnicy państwowi nie poświęcają jej należytej uwagi.

W 1998 roku w celu zwrócenia uwagi na POChP, jej leczenie i zapobieganie – zaangażowana grupa naukowców zachęciła amerykański National Heart, Lung, and Blood Institute oraz Światową Organizację Zdrowia do utworzenia Światowej Inicjatywy Zwalczania Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD). Do ważnych celów GOLD należą: zwiększenie w społeczeństwie świadomości na temat POChP oraz pomoc milionom osób cierpiących na POChP i umierających przedwcześnie z powodu tej choroby lub jej powikłań.

Pierwszym etapem inicjatywy GOLD było przygotowanie uzgodnionego raportu zatytułowanego „Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji POChP” („Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD”), opublikowanego w 2001 roku. Raport przygotował zespół ekspertów pod przewodnictwem profesora Romaina Pauwelsa z Belgii, złożony z wybitnych specjalistów w dziedzinie pulmonologii, epidemiologii, ekonomii społecznej, zdrowia publicznego i edukacji zdrowotnej. Zespół ten, opracowując wspólny dokument, przeanalizował istniejące wytyczne dotyczące POChP i nowe informacje na temat mechanizmów patogenetycznych tej choroby. Niniejszy dokument ma taką samą formę jak pierwotny raport, ale został zaktualizowany na podstawie licznych publikacji na temat POChP, jakie się ukazały od 2001 roku.

Po opublikowaniu pierwszego raportu w 2001 roku utworzono sieć międzynarodowych ekspertów – Krajowych Liderów GOLD, w celu wdrażania zawartych w nim zaleceń. Wielu z tych eksper-

tów zainicjowało badania nad przyczynami i epidemiologią POChP w swoich krajach i opracowało innowacyjne strategie rozpowszechniania i implementacji wytycznych postępowania w POChP. Doceniamy ogromną pracę, jaką Krajowi Liderzy GOLD wykonali dla swoich pacjentów z POChP.

Mimo postępów osiągniętych przez 5 lat, jakie upłynęły od publikacji pierwszego raportu GOLD, mamy jeszcze wszyscy wiele do zrobienia, jeśli chcemy opanować ten ważny problem zdrowia publicznego. Działalność GOLD będzie kontynuowana, aby zwracać na POChP uwagę rządów, urzędników odpowiedzialnych za zdrowie publiczne, pracowników opieki zdrowotnej i całej opinii publicznej, ale będzie konieczny skoordynowany wysiłek wszystkich osób zaangażowanych w ochronę zdrowia.

Chciałabym wyrazić podziękowanie za pracę członkom Komitetu Naukowego GOLD, którzy przygotowali ten nowy raport. Liczymy na dalszą współpracę z zainteresowanymi organizacjami i Krajowymi Liderami GOLD, aby osiągnąć cele tej inicjatywy.

Jesteśmy bardzo wdzięczni firmom Altaba, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Mitsubishi Pharma Corporation, Nikken Chemicals, Co., Ltd., Novartis i Pfizer za bezwarunkowe granty edukacyjne, które umożliwiły opracowanie niniejszego raportu.



A. Sonia Buist, MD
Portland, Oregon, USA
Przewodnicząca Komitetu Wykonawczego GOLD

Spis treści

Przedmowa	4
Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji POChP	8
Wprowadzenie.....	8
Metodologia.....	9
A. Przygotowanie corocznych aktualizacji.....	9
B. Przygotowanie nowego Raportu 2006.....	10
Nowe zagadnienia przedstawione w tym raporcie.....	10
Klasyfikacja jakości danych naukowych.....	12
Piśmiennictwo.....	12
Rozdział 1. Definicja	13
Definicja.....	13
Ograniczenie przepływu powietrza w POChP.....	13
POChP i choroby współistniejące.....	14
Przebieg naturalny choroby.....	14
Spirometryczna klasyfikacja ciężkości POChP.....	14
Stadia POChP.....	15
Zakres Raportu.....	16
Astma i POChP.....	17
Gruźlica płuc i POChP.....	17
Piśmiennictwo.....	17
Rozdział 2. Obciążenia związane z POChP	19
Wprowadzenie.....	19
Epidemiologia.....	19
Chorobowość.....	19
Częstość interwencji z powodu POChP.....	21
Umieralność.....	22
Ekonomiczne i społeczne koszty POChP.....	23
Koszty ekonomiczne.....	23
Obciążenie społeczne.....	24
Piśmiennictwo.....	24
Rozdział 3. Czynniki ryzyka	26
Wprowadzenie.....	26
Czynniki ryzyka.....	26
Geny.....	27
Narażenia wziewne.....	27
Dym tytoniowy.....	27
Przemysłowe pyły i substancje chemiczne.....	28
Zanieczyszczenie powietrza wewnątrz pomieszczeń.....	28
Zanieczyszczenie powietrza atmosferycznego.....	28
Wzrost i rozwój płuc.....	28
Stres oksydacyjny.....	29
Płeć.....	29
Zakażenia.....	29
Status społeczno-ekonomiczny.....	29
Odżywienie.....	29
Astma.....	30
Piśmiennictwo.....	30
Rozdział 4. Patomorfologia, patogeneza i patofizjologia	32
Wprowadzenie.....	32
Patomorfologia.....	32
Patogeneza.....	32
Komórki zapalne.....	33
Mediatory stanu zapalnego.....	33
Stres oksydacyjny.....	34
Nierównowaga między proteinazami i antyproteinazami.....	34
Różnice w reakcji zapalnej między astmą i POChP.....	34
Patofizjologia.....	36
Ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe i płułapka powietrzna.....	36
Zaburzenia wymiany gazowej.....	36
Nadmierne wydzielanie śluzu.....	36
Nadciśnienie płucne.....	36
Skutki ogólnoustrojowe.....	37
Zaostrzenia.....	37
Piśmiennictwo.....	37
Rozdział 5. Postępowanie w POChP	38
Wprowadzenie.....	38
Składowa 1: Ocena i monitorowanie choroby	39
Wstępne rozpoznanie.....	39
Ocena objawów podmiotowych.....	39
Duszność.....	39
Kaszel.....	40
Odkrztuszanie plwociny.....	41
Świszczący oddech i uczucie ciasnoty w klatce piersiowej.....	41
Inne objawy występujące w ciężkiej POChP.....	41
Badanie podmiotowe.....	41
Badanie przedmiotowe.....	42
Oglądanie.....	42
Obmacywanie i opukiwanie.....	42
Osluchiwanie.....	42
Pomiar ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe (spirometria).....	43
Ocena ciężkości POChP.....	44
Dodatkowe badania.....	45
Próba odwracalności obturacji z użyciem leku rozszerzającego oskrzela.....	45
Radiogram klatki piersiowej.....	45
Gazometria krwi tętniczej.....	46
Badania przesiewowe w kierunku niedoboru α_1 -antytrypsyny.....	46
Rozpoznanie różnicowe.....	46

Bieżące monitorowanie i ocena choroby	46	Leczenie skojarzone różnymi lekami	
Monitorowanie postępu choroby i rozwijania		rozszerzającymi oskrzela	63
się powikłań.....	46	Glikokortykosteroidy	63
Czynność płuc.....	46	Glikokortykosteroidy doustne stosowane	
Gazometria krwi tętniczej	47	krótkotrwale	64
Ocena hemodynamiki płucnej.....	48	Glikokortykosteroidy doustne stosowane	
Rozpoznanie prawokomorowej niewydolności		przewlekłe	64
serca lub serca płucnego	48	Glikokortykosteroidy wziewne	64
Tomografia komputerowa i scyntygrafia		Leczenie farmakologiczne w zależności	
wentylacyjno-perfuzyjna.....	48	od stopnia ciężkości choroby	65
Hematokryt.....	48	Inne leki	66
Czynność mięśni oddechowych.....	49	Szczepionki	66
Badania snu	49	Leczenie zastępcze α_1 -antytrypsyną.....	66
Próby wysiłkowe	49	Antybiotyki	66
Monitorowanie farmakoterapii i innych metod		Leki mukolityczne (mukokinetyczne,	
leczenia.....	49	mukoregulujące) (ambroksol, erdosteina,	
Monitorowanie zaostrzeń	49	karbocysteina, jodowany glicerol)	66
Monitorowanie chorób współistniejących.....	49	Przeciwutleniacze.....	66
Składowa 2: Ograniczenie czynników		Leki immunoregulujące (immunopobudzające,	
ryzyka	50	immunomodulujące)	67
Wprowadzenie	50	Leki przeciwkaszłowe.....	67
Dym tytoniowy.....	50	Leki rozszerzające naczynia krwionośne.....	67
Zapobieganie paleniu tytoniu	50	Opioidy (morfina)	67
Zaprzestanie palenia tytoniu	51	Inne leki	67
Rola pracowników służby zdrowia		Leczenie nefarmakologiczne.....	67
w zwalczaniu palenia tytoniu	51	Rehabilitacja.....	67
Poradnictwo	53	Kwalifikacja chorych i wybór programu	
Leczenie farmakologiczne.....	53	rehabilitacyjnego	68
Narażenia zawodowe	54	Składowe programów rehabilitacji	
Zanieczyszczenie powietrza atmosferycznego		oddechowej.....	68
i wewnątrz pomieszczeń	55	Bieżąca ocena oraz monitorowanie	70
Rozwiązania wpływające na czystość		Koszty programów rehabilitacji	70
powietrza.....	55	Leczenie tlenem	70
Działania podejmowane przez lekarzy		Koszty	72
i pacjentów	55	Stosowanie tlenu w czasie podróży	
Osoby zagrożone rozwojem POChP	55	samolotem	72
Chorzy na POChP	56	Wspomaganie wentylacji	72
Składowa 3: Leczenie stabilnej POChP	56	Leczenie operacyjne	72
Wprowadzenie	56	Wycięcie pęcherzy rozedmowych	
Edukacja.....	57	(bullektomia)	72
Cele i metody edukacji	57	Operacja zmniejszająca objętość płuc	
Składowe programu edukacyjnego	58	(OZOP).....	73
Opłacalność programów edukacyjnych		Przeszczepienie płuc	73
u chorych na POChP.....	59	Sytuacje szczególne	73
Leczenie farmakologiczne	59	Operacja u chorego na POChP	73
Przegląd leków.....	59	Składowa 4: Leczenie zaostrzeń.....	74
Leki rozszerzające oskrzela	60	Wprowadzenie	75
β_2 -mimetyki	62	Rozpoznanie i ocena ciężkości zaostrzenia	75
Leki przeciwcholinergiczne	62	Badanie podmiotowe.....	75
Metyloksantyny.....	62	Ocena ciężkości.....	75

Spirometria i PEF.....	76	Leki pobudzające oddychanie	81
Pulsoksymetria i gazometria krwi tętniczej	76	Wspomaganie wentylacji	81
Radiogram klatki piersiowej		Inne interwencje terapeutyczne	83
i elektrokardiogram	76	Wypisanie ze szpitala i badania kontrolne.....	83
Inne badania pomocnicze.....	76	Piśmiennictwo	84
Rozpoznanie różnicowe	77	Rozdział 6. Realizacja zaleceń zawartych	
Leczenie w domu	77	 w wytycznych w (podstawowej) opiece	
Leczenie rozszerzające oskrzela	77	 zdrowotnej	93
Glikokortykosteroidy	77	Wprowadzenie	93
Antybiotyki.....	78	Rozpoznanie.....	93
Leczenie w szpitalu	78	Objawy ze strony układu oddechowego	93
Leczenie na oddziale pomocy doraźnej lub		Spirometria	94
w szpitalu	79	Choroby współistniejące	94
Kontrolowane leczenie tlenem.....	79	Zmniejszanie ekspozycji na czynniki ryzyka	94
Leczenie rozszerzające oskrzela.....	79	Wdrażanie wytycznych postępowania	
Glikokortykosteroidy	79	w POChP	95
Antybiotyki	80	Piśmiennictwo	95

Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji POChP

Wprowadzenie

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest jedną z głównych przyczyn przewlekłej chorobowości i umieralności na całym świecie. Wiele osób przez lata cierpi z powodu objawów POChP i umiera przedwcześnie z powodu samej choroby lub jej powikłań. POChP zajmuje 4. miejsce wśród przyczyn zgonów,¹ a w nadchodzących dziesięcioleciach można się spodziewać dalszego wzrostu częstości występowania tej choroby i zgonów z jej powodu.²

Cele Światowej Inicjatywy Zwalczania Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [GOLD]) to zwiększenie świadomości na temat POChP oraz zmniejszenie chorobowości i umieralności związanych z tą chorobą. GOLD zamierza poprawić zapobieganie POChP i jej leczenie poprzez zgrane ogólnoswiatowe współdziałanie osób odpowiedzialnych za wszystkie aspekty opieki zdrowotnej i polityki w tym zakresie, jak również zwiększyć zainteresowanie naukowe tą niezwykle częstą chorobą. Część pracowników ochrony zdrowia wciąż ma nihilistyczny stosunek do POChP, spowodowany brakiem wyraźnych sukcesów w profilaktyce pierwotnej i wtórnej (tzn. w unikaniu czynników wywołujących chorobę lub nasilających jej postęp), dominującym przekonaniem, że choroba jest w dużym stopniu zawiniona przez samych chorych oraz rozczarowaniem dostępnymi możliwościami leczenia. Jednym z ważnych celów inicjatywy GOLD jest zwalczanie takiego podejścia poprzez rozpowszechnianie informacji na temat dostępnych metod leczenia, zarówno farmakologicznego, jak i nefarmakologicznego, oraz współpracę z siecią ekspertów – Krajowych Liderów GOLD – we wdrażaniu skutecznych programów leczenia POChP opracowanych z uwzględnieniem lokalnych uwarunkowań opieki zdrowotnej.

Podobnie jak w przypadku wielu innych chorób główną przyczyną POChP jest palenie tytoniu. Ograniczenie palenia tytoniu na całym świecie spowodowałoby znaczące korzyści zdro-

wotne oraz zmniejszenie częstości występowania POChP i innych chorób związanych z paleniem tytoniu. Pilnie potrzebne są skuteczniejsze metody zwalczania tego nałogu. Jednakże palenie tytoniu nie jest jedyną, a w niektórych częściach świata nawet nie najważniejszą przyczyną POChP. Ponadto nie u wszystkich osób palących tytoń rozwija się klinicznie jawna POChP, co wskazuje, że wrażliwość osobniczą mogą warunkować również inne czynniki. Dlatego poznanie czynników ryzyka POChP, sposobów zmniejszenia narażenia na ich działanie oraz molekularnych i komórkowych mechanizmów w patogenezie POChP powinny doprowadzić do opracowania skutecznych metod leczenia, które będą spowalniać lub zatrzymywać postęp choroby.

Jednym ze sposobów osiągnięcia celów inicjatywy GOLD jest dostarczenie pracownikom służby zdrowia, osobom zarządzającym opieką zdrowotną oraz opinii publicznej aktualnej wiedzy na temat POChP oraz szczegółowych zaleceń dotyczących najlepszych metod leczenia tej choroby i jej zapobiegania. Raport GOLD zatytułowany „Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji POChP” („Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD”) jest oparty na najlepiej sprawdzonych współczesnych koncepcjach patogenezy POChP oraz dostępnych danych na temat optymalnego leczenia tej choroby i jej zapobiegania. Został on opracowany przez specjalistów w dziedzinie badań nad POChP i w opiece nad chorymi oraz skonsultowany przez wielu innych ekspertów. Przedstawiono w nim zgodne z aktualnym stanem wiedzy informacje na temat POChP, przeznaczone dla pulmonologów i zainteresowanych lekarzy innych specjalności. Raport ten stanowi również podstawę różnorodnych dokumentów opracowywanych w czasie realizacji programu GOLD, w tym skróconej wersji raportu, kieszonkowego przewodnika dla pracowników służby zdrowia oraz przewodnika dla pacjentów.²

Raport GOLD nie jest wyczerpującym podręcznikiem poświęconym POChP, lecz stanowi raczej podsumowanie aktualnego stanu wiedzy. Najważniejsze ogólne stwierdzenia podano jako „Główne punkty” na początku każdego rozdziału. W rozdziałach „Obciążenia związane z POChP” i „Czynniki ryzyka” przedstawiono ogólne znaczenie POChP i różnych czynników odpowie-

działnych za powstawanie tej choroby, a w rozdziale „Patomorfologia, patogenezę i patofizjologia” – aktualny stan wiedzy oraz niewyjaśnione kwestie dotyczące mechanizmów rozwoju POChP, a także charakterystyczne dla tej choroby strukturalne i czynnościowe zmiany w płucach.

Większa część raportu GOLD jest poświęcona postępowaniu w POChP i przedstawia plan obejmujący 4 składowe: 1) „Ocena i monitorowanie choroby”; 2) „Ograniczenie czynników ryzyka”; 3) „Leczenie stabilnej POChP”; 4) „Leczenie zaostrzeń”.

Zalecenia dotyczące leczenia zostały przedstawione w odniesieniu do stopnia ciężkości choroby. Przyjęto prostą klasyfikację ciężkości POChP w celu ułatwienia praktycznego stosowania dostępnych metod leczenia. W odpowiednich miejscach dołączono informacje na temat edukacji zdrowotnej chorych. Nowy rozdział dodany na końcu niniejszego dokumentu ma pomóc realizować zalecenia tych wytycznych w ramach podstawowej opieki zdrowotnej.

Duża część populacji świata żyje na obszarach mających niewystarczającą infrastrukturę medyczną i skromne zasoby finansowe, dlatego niezmiennie międzynarodowe wytyczne i sztywne protokoły naukowe często są niemożliwe do zastosowania. Stąd też zalecenia zawarte w niniejszym raporcie trzeba zaadaptować do lokalnych praktyk i dostępności zasobów opieki zdrowotnej. W miarę zwiększania wkładu poszczególnych osób biorących udział w pracach GOLD będą podejmowane wszelkie starania docierania do grup pacjentów i lekarzy zorganizowanych na poziomie krajowym, regionalnym i lokalnym oraz w warunkach różnych systemów opieki zdrowotnej, aby dzięki temu ciągle badać nowe strategie pozwalające zapewnić chorym na POChP możliwie najlepszą opiekę i inicjować programy wczesnego wykrywania i prewencji tej choroby. GOLD jest partnerem w projekcie uruchomionym w marcu 2006 roku przez Światową Organizację Zdrowia – jest to Światowy Sojusz Przeciwko Przewlekłym Chorobom Układu Oddechowego (Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases – GARD). Dzięki pracy komitetów GOLD, przy współudziale inicjatywy GARD, należy się spodziewać w nadchodzącym dziesięcioleciu znaczącego postępu w opiece nad chorymi na POChP.

Metodologia

A. Przygotowanie corocznych aktualizacji

Bezpośrednio po ogłoszeniu pierwszego raportu GOLD w 2001 roku Komitet Wykonawczy GOLD powołał Komitet Naukowy i powierzył mu zadanie bieżącego aktualizowania dokumentów GOLD poprzez przeglądanie publikowanych badań, ocenę ich wpływu na zalecenia dotyczące postępowania sformułowane w dokumentach GOLD oraz umieszczanie corocznych aktualizacji tych dokumentów na stronie internetowej GOLD. Pierwszą aktualizację raportu GOLD zamieszczono w lipcu 2003 roku; była ona oparta na publikacjach od stycznia 2001 roku do grudnia 2002 roku. Druga aktualizacja ukazała się w lipcu 2004 roku, a trzecia w lipcu 2005 roku; w każdej uwzględniono publikacje od stycznia do grudnia roku poprzedzającego.

Coroczne uaktualnienia rozpoczynano od przeszukania bazy danych PubMed (<http://www.nlm.nih.gov>), używając słów kluczowych i pól wyszukiwania ustalonych przez Komitet Naukowy GOLD: 1) *COPD OR chronic bronchitis OR emphysema, All Fields, All Adult, 19+ years, only items with abstracts, Clinical Trial, Human, sorted by Authors*; oraz 2) *COPD OR chronic bronchitis OR emphysema AND systematic, All fields, All adult, 19+ years, only items with abstracts, Human, sorted by Author*. Ponadto możliwe było przedstawianie poszczególnym członkom Komitetu Naukowego publikacji w czasopismach recenzowanych, nieindeksowanych w bazie PubMed, pod warunkiem że streszczenie i pełny tekst artykułu były w języku angielskim (lub przetłumaczone na język angielski).

Wszyscy członkowie Komitetu Naukowego GOLD otrzymywali podsumowanie piśmiennictwa i streszczenia wszystkich artykułów. Każde streszczenie przydzielano 2 członkom Komitetu (członkowie Komitetu nie oceniali publikacji, których byli autorami), ale wszyscy członkowie Komitetu mieli możliwość wyrażenia opinii na temat każdego streszczenia. Następnie członkowie Komitetu oceniali streszczenie (lub – jeśli tak zdecydowali – pełny tekst artykułu), odpowiadając na piśmie na pytania krótkiego kwestionariusza i wskazując publikacje, których wyniki mają wpływ na zalecenia zawarte w Raporcie GOLD.

W takim przypadku proszono członka Komitetu Naukowego o wskazanie zmian, jakie należy wprowadzić. Cały Komitet Naukowy GOLD spotykał się regularnie, w celu omówienia poszczególnych publikacji (uznanych przez co najmniej jednego członka Komitetu za wpływające na postępowanie w POChP) i wypracowania uzgodnionego stanowiska w sprawie zmian w raporcie. W przypadku różnicy zdań decyzje podejmowano na drodze głosowania.

Publikacje spełniające kryteria wyszukiwania dla każdej dorocznej aktualizacji (100–200 artykułów rocznie) miały wpływ głównie na treść rozdziału 5 „Postępowanie w POChP”. Wykazy publikacji wziętych pod uwagę przez Komitet Naukowy każdego roku, wraz ze zaktualizowanymi raportami, są umieszczone na stronie internetowej GOLD pod adresem www.goldcopd.org.

B. Przygotowanie nowego Raportu 2006

W styczniu 2005 roku Komitet Naukowy GOLD rozpoczął prace nad pełną aktualizacją raportu GOLD. Podczas dwudniowego spotkania Komitet ustalił, że struktura raportu powinna pozostać taka sama jak w dokumencie z 2001 roku, ale każdy rozdział zostanie dokładnie przejrany i zmodyfikowany zgodnie z nowym piśmiennictwem. Członkowie Komitetu spotkali się w maju i wrześniu 2005 roku w celu oceny postępu prac i uzgodnienia zawartości każdego rozdziału. Intencją prac Komitetu było opracowanie na podstawie aktualnego piśmiennictwa naukowego możliwie najbardziej zwięzłego dokumentu o zasięgu ogólnosiwiatowym. Jednocześnie zdawano sobie sprawę z tego, że jedną z zalet Raportu GOLD było dostarczenie podstawowych informacji na temat postępowania w POChP i danych naukowych, na których oparto zalecenia dotyczące tego postępowania.

W styczniu 2006 roku Komitet Naukowy spotkał się z Komitetem Wykonawczym na dwudniowej sesji, podczas której przeprowadzono kolejną dogłębną ocenę każdego rozdziału. Na tym spotkaniu członkowie Komitetów dokonali przeglądu piśmiennictwa z roku 2005 za pomocą tych samych kryteriów opracowanych dla dorocznych aktualizacji. Lista publikacji z 2005 roku, które zostały uwzględnione, znajduje się na stronie internetowej GOLD. Podczas spotkania w styczniu

było jasne, że prace nad raportem będzie można zakończyć latem 2006 roku i Komitet Naukowy polecił, by dokładnie przeanalizować publikacje z początku 2006 roku pod kątem ich ewentualnego wpływu na treść zaleceń. Na następnym spotkaniu Komitetu w maju 2006 roku publikacje spełniające kryteria wyszukiwania zostały uwzględnione i włączone do roboczej wersji rozdziałów, jeśli było to uzasadnione. Końcowe spotkanie Komitetu odbyło się we wrześniu 2006 roku; podczas tego spotkania rozważano ewentualny wpływ na treść dokumentu publikacji, które ukazały się do 31 lipca 2006 roku.

Okresowo podczas prac nad raportem (w maju i wrześniu 2005 roku oraz w maju i wrześniu 2006 roku) przedstawiciele Komitetu Naukowego GOLD spotykali się z Krajowymi Liderami GOLD w celu omówienia postępowania w POChP i zagadnień dotyczących poszczególnych rozdziałów. Krajowi liderzy GOLD reprezentowali ponad 50 krajów, a wielu z nich brało udział w dyskusjach. Ponadto poproszono ich o zgłoszenie uwag do roboczej wersji dokumentu; uwagi te zostały rozważone przez Komitet. Po zakończeniu prac przez Komitet poproszono jeszcze inne osoby do zrecenzowania dokumentu. Nazwiska recenzentów oraz krajowych liderów GOLD, którzy zgłosili uwagi, podano na początku tego raportu.

Nowe zagadnienia przedstawione w tym raporcie

1. W całym raporcie podkreślano, że POChP charakteryzuje się przewlekłym ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych i zmianami patologicznymi w płucach, istotnymi zmianami pozapłucnymi oraz poważnymi chorobami współistniejącymi, które mogą się przyczyniać do ciężkości choroby u poszczególnych osób.

2. Do definicji POChP wprowadzono określenie „poddająca się prewencji i leczeniu” w myśl zaleceń ATS/ERS w celu podkreślenia potrzeby przedstawienia pozytywnej perspektywy dla pacjentów, zachęcenia pracowników opieki zdrowotnej do bardziej czynnej roli w opracowywaniu programów prewencji POChP oraz w celu wdrażania skutecznych programów leczenia chorych na tę chorobę.

3. Klasyfikacja spirometryczna ciężkości POChP obejmuje obecnie 4 stadia: stadium I – lekka; stadium II – umiarkowana; stadium III – ciężka; stadium IV – bardzo ciężka. Piąta kategoria – stadium 0 (zagrożenie), występująca w raporcie z 2001 roku, nie jest już uznawana jako stadium POChP, ponieważ nie ma wystarczających danych, które potwierdzałyby, że u osób spełniających kryteria „zagrożenia” (przewlekły kaszel i odkrztuszanie płwociny, prawidłowy wynik spirometrii) zawsze rozwija się I stadium POChP. Niemniej jednak niezmienione pozostaje znaczenie przesłania dla opinii publicznej, że przewlekły kaszel i odkrztuszanie płwociny nie są zjawiskiem normalnym.

4. W spirometrycznej klasyfikacji ciężkości choroby do oceny stopnia ograniczenia przepływu powietrza w drogach oddechowych nadal się zaleca określenie stosunku $FEV_1/FVC < 0,7$ po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela. Przyjęcie jednej wartości wskaźnika (FEV_1/FVC) jest szczególnie problematyczne u chorych w podeszłym wieku z mniej zaawansowaną chorobą, u których prawidłowy proces starzenia się powoduje zmiany objętości płuc. Pilnie potrzebne są wartości referencyjne dla tego wskaźnika po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela w tej populacji, w celu uniknięcia rozpoznań fałszywie dodatnich.

5. W rozdziale 2 „Obciążenia związane z POChP” przedstawiono opublikowane dane z badań przekrojowych dotyczących częstości występowania choroby, przeprowadzonych w wielu krajach z użyciem wystandaryzowanych metod, w tym spirometrii. Z danych tych wynika, że około $1/4$ dorosłych w wieku 40 lat i starszych może mieć ograniczenie przepływu powietrza w drogach oddechowych klasyfikowane jako stadium I: POChP lekka lub wyższe. Dostarczono też dowodów na to, że POChP (stadium I: POChP lekka lub wyższe) występuje znacznie częściej: u palaczy tytoniu, także byłych palaczy, częściej niż u osób, które nie paliły tytoniu, u osób po 40. roku życia częściej niż u osób w wieku poniżej 40 lat oraz u mężczyzn częściej niż u kobiet. W rozdziale tym podano również nowe dane na temat częstości interwencji medycznych z powodu POChP i umiarkowości związanej z tą chorobą.

6. W całym raporcie podkreślono, że dym papierosowy jest najczęściej spotykanym czynnikiem ryzyka POChP oraz że wyeliminowanie

tego czynnika ryzyka jest ważnym krokiem w kierunku zapobiegania i kontroli POChP. Tam gdzie jest to możliwe, powinno się brać pod uwagę także inne czynniki ryzyka POChP. Do takich czynników należą pyły przemysłowe i substancje chemiczne, zanieczyszczenia powietrza wewnątrz pomieszczeń pochodzące ze spalania biomasy w celu gotowania i ogrzewania w słabo wentylowanych pomieszczeniach – to ostatnie dotyczy zwłaszcza kobiet w krajach rozwijających się.

7. W rozdziale 4 „Patomorfologia, patogenеза i patofizjologia” rozwinięto temat wpływu wdychanego dymu papierosowego i innych szkodliwych cząsteczek, które wywołują stan zapalny w płucach – normalną reakcję fizjologiczną, wzmożoną u osób, u których rozwija się POChP. Rozdział ten został w znacznym stopniu zaktualizowany i zmieniony.

8. Postępowanie w POChP jest nadal przedstawione w postaci 4 składowych: 1) ocena i monitorowanie choroby; 2) ograniczenie czynników ryzyka; 3) leczenie stabilnej POChP; 4) leczenie zaostrzeń. Wszystkie składowe zostały zaktualizowane na podstawie nowego piśmiennictwa. W całym dokumencie podkreślono, że postępowanie w stabilnej POChP powinno być zindywidualizowane i ukierunkowane na zmniejszenie dolegliwości oraz poprawę jakości życia.

9. W składowej 4 „Leczenie zaostrzeń” zdefiniowano zaostrzenie POChP jako „zdarzenie w naturalnym przebiegu choroby charakteryzujące się zmianą nasilenia przewlekłe występujących objawów – duszności, kaszlu lub odkrztuszania płwociny, która wykracza poza normalną zmienność z dnia na dzień, ma nagły początek i może uzasadniać zmianę leczenia farmakologicznego u chorego na POChP”.

10. Powszechnie wiadomo, że do właściwego rozpoznania POChP i skutecznego leczenia tej choroby potrzeba zaangażowania różnych specjalistów w zakresie opieki zdrowotnej. Skład takiego zespołu zapewniającego skuteczną opiekę nad chorym zależy od systemu opieki zdrowotnej i potrzeba jeszcze wiele badań, by można było określić, jak najlepiej tworzyć takie zespoły. Do raportu włączono rozdział poświęcony programom wdrażania wytycznych postępowania w POChP i zagadnieniom dotyczącym praktyki klinicznej, ale jest to obszar wymagający nadal znacznej uwagi.

Ryc. A. Klasyfikacja jakości (wiarygodności) danych

Kategoria	Źródła danych	Definicja
A	badania z randomizacją, liczne dane	Dane pochodzą z prawidłowo zaplanowanych badań z randomizacją, których wyniki są zgodne i uzyskane w populacji, której dotyczy zalecenie. Kategorię A przyznaje się wówczas, gdy dostępne są dane z większej liczby badań, przeprowadzonych w dużych grupach chorych.
B	badania z randomizacją, nieliczne dane	Dane pochodzą z badań interwencyjnych przeprowadzonych w niewielkich grupach chorych, z analizy wyników badań z randomizacją przeprowadzonej <i>post hoc</i> lub w podgrupach, albo z metaanalizy badań z randomizacją. Kategorię B przyznaje się wówczas, gdy dostępne badania z randomizacją są nieliczne, gdy przeprowadzono je w niewielkich grupach chorych bądź w populacji różniącej się od tej, której dotyczy zalecenie, albo gdy wyniki badań nie są w pełni zgodne.
C	badania bez randomizacji, badania obserwacyjne	Dane pochodzą z badań bez grupy kontrolnej lub bez randomizacji albo z badań obserwacyjnych.
D	uzgodniona opinia grupy ekspertów	Kategorię tę wykorzystuje się tylko wówczas, gdy sformułowanie pewnych wskazówek postępowania uznano za cenne, natomiast dane z piśmiennictwa dotyczące określonego zagadnienia są niewystarczające, by zaliczyć je do wyższej kategorii. Uzgodniona opinia ekspertów opiera się na doświadczeniu klinicznym lub wiedzy, która nie spełnia wyżej wymienionych kryteriów.

Klasyfikacja jakości danych naukowych

W rozdziale 5 „Postępowanie w POChP” odpowiednim zaleceniom dotyczącym postępowania przypisano poziom jakości danych naukowych – czcionką wytłuszczoną w nawiasach po odpowiednim stwierdzeniu, na przykład (**jakość danych A**). Starannie rozważono zagadnienia metodologiczne związane z wykorzystywaniem danych pochodzących z metaanaliz.³

Klasyfikacja jakości danych (**ryc. A**) była stosowana tak we wcześniejszych raportach GOLD, jak i podczas prac nad niniejszym dokumentem. Ostatnio Komitetowi Naukowemu GOLD przedstawiono nowe podejście do klasyfikowania jakości danych.⁴ Komitet planuje rozważenie tego podejścia w przyszłych raportach.

Piśmiennictwo

1. World Health Report. Geneva: World Health Organization. Available from URL: <http://www.who.int/whr/2000/en/statistics.htm>; 2000.
2. Lopez A.D., Shibuya K., Rao C., Mathers C.D., Hansell A.L., Held L.S., et al.: Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur. Respir. J.*, 2006; 27: 397–412
3. Jadad A.R., Moher M., Browman G.P., Booker L., Sigouin C., Fuentes M., et al.: Systematic reviews and meta-analyses on treatment of asthma: critical evaluation. *BMJ*, 2000; 320: 537–540
4. Guyatt G., Vist G., Falck-Ytter Y., Kunz R., Magrini N., Schunemann H.: An emerging consensus on grading recommendations? *ACP J. Club*, 2006; 144: A8–9. Available from URL: <http://www.evidence-basedmedicine.com>

Rozdział 1. Definicja

Główne punkty

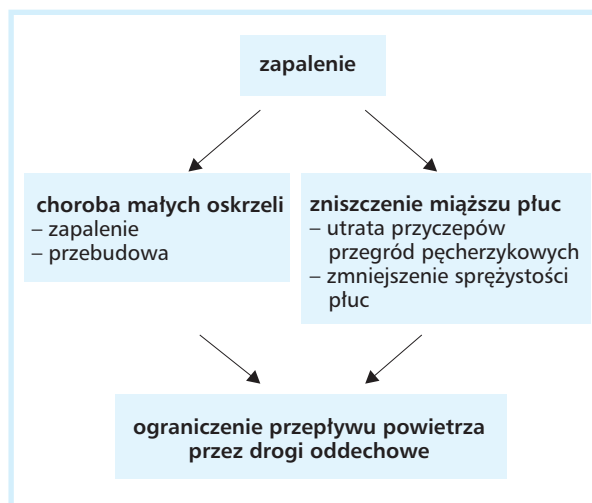
- Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) to choroba poddająca się prewencji i leczeniu, z istotnymi zmianami pozapłucnymi, które mogą się przyczyniać do ciężkości stanu poszczególnych chorych. Zmiany płucne w POChP charakteryzują się niecałkowicie odwracalnym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Ograniczenie to jest zwykle postępujące i wiąże się z nieprawidłową odpowiedzią zapalną płuc na szkodliwe pyły lub gazy.
- Charakterystyczne dla POChP przewlekłe ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe jest spowodowane zarówno przez chorobę małych dróg oddechowych (obturacyjne zapalenie oskrzelików), jak i zniszczenie miąższu (rozedmę), a względny udział tych dwóch procesów patologicznych jest różny u poszczególnych chorych.
- Przebieg naturalny POChP jest zmienny i różny u poszczególnych chorych. Jednak POChP jest na ogół chorobą postępującą, zwłaszcza jeśli się utrzymuje narażenie na szkodliwe czynniki.
- Wpływ POChP na chorego zależy od nasilenia dolegliwości (zwłaszcza duszności i zmniejszonej tolerancji wysiłku), zmian ogólnoustrojowych i wszystkich chorób współistniejących, a nie tylko od stopnia ograniczenia przepływu powietrza (obturacyjnego oskrzelików).

Definicja

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) charakteryzuje się przewlekłym ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych i zmianami patologicznymi w płucach, istotnymi zmianami pozapłucnymi oraz poważnymi chorobami współistniejącymi, które mogą się przyczyniać do ciężkości stanu poszczególnych chorych. POChP powinno się traktować jako chorobę płuc, ale te istotne choroby współistniejące trzeba brać pod uwagę w całościowej ocenie ciężkości choroby i ustalaniu właściwego leczenia.

Zgodnie ze współczesną wiedzą sformułowano następującą roboczą definicję:

„Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) to choroba poddająca się prewencji i leczeniu, z istotnymi zmianami pozapłucnymi, które mogą się przyczyniać do



Ryc. 1-1. Mechanizmy leżące u podłoża ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe u chorych na POChP

ciężkości stanu poszczególnych chorych. Zmiany płucne w POChP charakteryzują się niecałkowicie odwracalnym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Ograniczenie to jest zwykle postępujące i wiąże się z nieprawidłową odpowiedzią zapalną płuc na szkodliwe pyły lub gazy”.

Na całym świecie palenie papierosów jest najczęściej występującym czynnikiem ryzyka POChP, ale w wielu krajach takim czynnikiem jest również zanieczyszczenie powietrza spowodowane spalaniem drewna i innych paliw biologicznych.

Ograniczenie przepływu powietrza w POChP

Charakterystyczne dla POChP przewlekłe ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe jest spowodowane zarówno przez chorobę małych dróg oddechowych (obturacyjne zapalenie oskrzelików), jak i zniszczenie miąższu (rozedmę), a względny udział tych dwóch procesów patologicznych jest różny u poszczególnych chorych (ryc. 1-1). Przewlekłe zapalenie powoduje zmiany strukturalne ścian i zwężenie małych dróg oddechowych. Zniszczenie miąższu płuc, również spowodowane przez reakcję zapalną, prowadzi do utraty przyczepów przegród międzypęcherzykowych do małych dróg oddechowych i zmniejszenia

sprężystości płuc. Zmiany te z kolei zmniejszają zdolność dróg oddechowych do utrzymania drożności podczas wydechu. Ograniczenie przepływu powietrza najlepiej można ocenić za pomocą spirometrii, która jest najszerzej dostępnym i powtarzalnym badaniem czynnościowym płuc.

W wielu wcześniejszych definicjach POChP podkreślano pojęcia „rozedma” i „przewlekłe zapalenie oskrzeli”, które w tym i wcześniejszych raportach GOLD zarzucono. Rozedma, czyli zniszczenie powierzchni wymiany gazowej płuc (pęcherzyków), jest określeniem patomorfologicznym, często – choć nieprawidłowo – używanym w praktyce klinicznej; opisuje ono tylko jedno z wielu nieprawidłowości strukturalnych występujących u chorych na POChP. Przewlekłe zapalenie oskrzeli, czyli obecność kaszlu i odkrztuszania płwociny przez co najmniej 3 miesiące w każdym z 2 kolejnych lat, pozostaje określeniem przydatnym w klinice i w epidemiologii, ale nie odzwierciedla znaczenia ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe w chorobowości i umieralności chorych na POChP. Ważna jest również świadomość, że kaszel i odkrztuszanie płwociny mogą poprzedzać rozwój obturacji, a u niektórych chorych znaczące ograniczenie przepływu powietrza rozwija się bez tych wcześniejszych objawów.

POChP i choroby współistniejące

Ponieważ POChP często się rozwija u wieloletnich palaczy tytoniu będących w średnim wieku, często występują u nich różne inne choroby związane z paleniem lub z procesem starzenia się.¹ Sama POChP również ma istotne następstwa pozapłucne (ogólnoustrojowe), które prowadzą do rozwoju innych chorób.² Dane z Holandii pokazują, że nawet do 25% populacji w wieku ≥ 65 lat ma 2 choroby towarzyszące, a blisko 17% – 3.³ Utrata masy ciała, nieprawidłowości stanu odżywienia i dysfunkcja mięśni szkieletowych to dobrze znane pozapłucne następstwa POChP; chorzy są także obciążeni zwiększonym ryzykiem zawału serca, dławicy piersiowej, osteoporozy, zakażeń układu oddechowego, złamań kości, depresji, cukrzycy, zaburzeń snu, niedokrwistości i zaćmy.⁴ POChP może zwiększać ryzyko wystąpienia innych chorób. Jest to szczególnie wyraźne w przypadku POChP i raka płuca.⁵⁻⁸ Nie jest jasne, czy związek

ten jest wynikiem wspólnych czynników ryzyka (np. palenie tytoniu), udziału genów podatności czy upośledzonego usuwania karcinogenów.

Lecząc POChP, powinno się więc zwracać szczególną uwagę na choroby współistniejące i ich wpływ na jakość życia chorych. U każdego chorego z przewlekłym ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych powinno się przeprowadzić dokładne rozpoznanie różnicowe i całościową ocenę ciężkości chorób współistniejących.

Przebieg naturalny choroby

Przebieg naturalny POChP jest zmienny i różny u poszczególnych chorych. POChP jest zazwyczaj chorobą postępującą, zwłaszcza jeśli utrzymuje się narażenie na czynniki szkodliwe. Jeżeli narażenie ustanie, choroba może nadal postępować na skutek związanego ze starzeniem pogarszania się czynności płuc. Przerwanie narażenia na czynniki szkodliwe, nawet gdy znacząca obturacja już się rozwinęła, może spowodować pewną poprawę czynności płuc i spowolnić lub nawet zatrzymać postęp choroby. Jednakże już rozwinętej POChP i towarzyszących jej chorób nie można wyleczyć, dlatego też wymagają ciągłego leczenia. Leczenie POChP może zmniejszyć nasilenie objawów, poprawić jakość życia, zmniejszyć częstość zaostrzeń i być może też zmniejszyć umieralność.

Spirometryczna klasyfikacja ciężkości POChP

Z powodów edukacyjnych zaleca się używanie prostej spirometrycznej klasyfikacji ciężkości choroby, z podziałem na 4 stadia (**ryc. 1-2**). Badanie spirometryczne jest niezbędne do rozpoznania choroby i pozwala określić zaawansowanie zmian patologicznych. Dla uproszczenia przyjmuje się określone wartości odcięcia parametrów spirometrycznych (np. wskaźnik FEV_1/FVC po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela wynoszący $<0,70$ lub $FEV_1 < 80\%$, 50% bądź 30% wartości należnej), ale nie zostały one klinicznie zweryfikowane. Badanie przeprowadzone w losowej próbie populacji wykazało, że wartość wskaźnika FEV_1/FVC po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela

Ryc. 1-2. Spirometryczna klasyfikacja ciężkości POChP oparta na wartościach FEV_1 po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela

stadium I: lekka	$FEV_1/FVC < 0,70$ $FEV_1 \geq 80\%$ wartości należnej
stadium II: umiarkowana	$FEV_1/FVC < 0,70$ $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ wartości należnej
stadium III: ciężka	$FEV_1/FVC < 0,70$ $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ wartości należnej
stadium IV: bardzo ciężka	$FEV_1/FVC < 0,70$ $FEV_1 < 30\%$ wartości należnej lub $FEV_1 < 50\%$ wartości należnej i przewlekła niewydolność oddechowa

FEV_1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa;
FVC – natężona pojemność życiowa; niewydolność oddechowa – ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej (PaO_2) $< 8,0$ kPa (60 mm Hg) i ewentualnie ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla we krwi tętniczej ($PaCO_2$) $> 6,7$ kPa (50 mm Hg) przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym na poziomie morza

przekracza 0,70 we wszystkich grupach wiekowych, co uzasadnia przyjęcie tej wartości jako progową.⁹

Jednakże objętości płuc zmieniają się w wyniku starzenia, dlatego używanie tej jednej wartości może prowadzić do fałszywie dodatnich rozpoznania POChP (zwłaszcza stadium I) u osób w podeszłym wieku. Jednym ze sposobów uniknięcia błędnego rozpoznania jest przyjęcie dolnej granicy przedziału prawidłowych wartości FEV_1/FVC (*lower limit of normal* – LLN) wyznaczonej na podstawie rozkładu normalnego i określającej 5% zdrowej populacji jako osoby chore. W zasadzie wszystkie dające się programować spirometry mogą wykonać to obliczenie, jeśli są dostępne referencyjne równania dla LLN tego wskaźnika. Pilnie potrzebne są referencyjne równania z wartością FEV_1 po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela oraz badania długoterminowe w celu potwierdzenia przydatności LLN jako kryterium diagnostycznego.

W celu zminimalizowania zmienności wyników spirometrię powinno się wykonywać po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela w odpowiedniej dawce (np. 400 μ g salbutamolu).¹⁰ W badaniu przeprowadzonym w losowej próbie populacji w celu określenia referencyjnych wartości spirometrycznych, wartości uzyskane po inha-

lacji leku rozszerzającego oskrzela znacznie się różniły od wartości uzyskanych przed inhalacją.⁹ Ponadto wykazano, że badanie czynności płuc po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela w warunkach ambulatoryjnych jest skuteczną metodą wykrywania osób z POChP.¹¹

Do rozpoznania i oceny ciężkości POChP zaleca się pomiary FEV_1/FVC i FEV_1 po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela, natomiast nie zaleca się już określania stopnia odwracalności obturacji (tzn. ΔFEV_1 po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela lub glikokortykosteroidu) do ustalenia rozpoznania, różnicowania z astmą lub przewidywania odpowiedzi na leczenie przewlekłe lekami rozszerzającymi oskrzela lub glikokortykosteroidami.

Stadia POChP

Wpływ POChP na poszczególnych chorych zależy nie tylko od stopnia obturacji dróg oddechowych, ale również od nasilenia objawów podmiotowych (zwłaszcza duszności i zmniejszonej wydolności wysiłkowej). Zależność między stopniem ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe i występowaniem objawów jest słaba. Podział choroby na stadia na podstawie parametrów spirometrycznych stanowi więc podejście pragmatyczne, mające na celu jego praktyczne wdrożenie; powinien być traktowany jedynie jako podział edukacyjny, bardzo ogólnie wytyczający postępowanie terapeutyczne.

Charakterystyczne objawy POChP to przewlekła i narastająca duszność, kaszel i odkrztuszanie plwociny. Przewlekły kaszel i odkrztuszanie plwociny mogą o wiele lat wyprzedzać ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Taki przebieg naturalny choroby daje wyjątkową możliwość wykrycia palaczy tytoniu i innych osób zagrożonych rozwojem POChP (**ryc. 1-3**) oraz interwencji w stadium, kiedy choroba nie stanowi jeszcze problemu zdrowotnego.

Znaczące ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe może się też rozwinąć bez wcześniejszego przewlekłego kaszlu i odkrztuszania plwociny. Chociaż POChP definiuje się na podstawie ograniczenia przepływu powietrza, to w praktyce decyzja o zasięgnięciu porady lekarskiej (co umożliwia ustalenie rozpoznania) zależy

Ryc. 1-3. „Zagrożenie POChP”

Głównym celem GOLD jest zwiększenie wśród osób pracujących w opiece zdrowotnej i całym społeczeństwie świadomości znaczenia objawów POChP. Klasyfikacja ciężkości POChP obejmuje obecnie 4 stadia wyróżnione na podstawie spirometrii – stadium I: lekka POChP, stadium II: umiarkowana POChP, stadium III: ciężka POChP i stadium IV: bardzo ciężka POChP. Piąta kategoria – „stadium 0: zagrożenie”, która znalazła się w Raporcie 2001, nie jest już uznawana za stadium POChP, ponieważ nie ma jednoznacznych dowodów, że u osób spełniających kryteria „zagrożenia” (przewlekły kaszel i odkrztuszanie plwociny, prawidłowy wynik spirometrii) zawsze dochodzi do progresji do stadium I – lekkiej POChP. Nie zmniejsza to wagi upowszechniania wiedzy, że przewlekły kaszel i odkrztuszanie nie są czymś normalnym; występowanie tych objawów powinno skłaniać do poszukiwania przyczyn(y).

od wpływu danego objawu na styl życia chorego. Tak więc POChP można rozpoznać na każdym etapie jej rozwoju.

Stadium I: lekka POChP – charakteryzuje się niewielkim ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe ($FEV_1/FVC < 0,70$; $FEV_1 \geq 80\%$ wartości należnej). Może występować przewlekły kaszel i odkrztuszanie plwociny. W tym stadium chory zwykle jest jeszcze zwykle nieświadomy tego, że czynność jego płuc jest nieprawidłowa.

Stadium II: umiarkowana POChP – charakteryzuje się narastającym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe ($FEV_1/FVC < 0,70$; $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ wartości należnej), zwykle z dusznością wysiłkową; mogą też występować kaszel i odkrztuszanie plwociny. W tym stadium chorzy zwykle szukają pomocy lekarskiej z powodu przewlekłych objawów ze strony układu oddechowego lub zaostrzenia choroby.

Stadium III: ciężka POChP – charakteryzuje się jeszcze większym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe ($FEV_1/FVC < 0,70$; $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ wartości należnej), większym nasileniem duszności, mniejszą wydolnością wysiłkową, zmęczeniem i powtarzającymi się zaostrzeniami, które mają wpływ na jakość życia pacjenta.

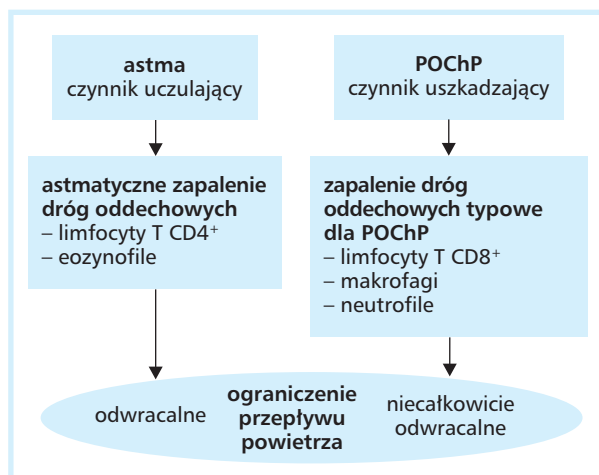
Stadium IV: bardzo ciężka POChP – charakteryzuje się bardzo dużym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe

($FEV_1/FVC < 0,70$; $FEV_1 < 30\%$ wartości należnej lub $FEV_1 < 50\%$ wartości należnej i przewlekła niewydolność oddechowa). Niewydolność oddechową definiuje się jako spadek ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej (PaO_2) poniżej 8,0 kPa (60 mm Hg), któremu może towarzyszyć wzrost ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla we krwi tętniczej ($PaCO_2$) ponad 6,7 kPa (50 mm Hg) (wartości PaO_2 i $PaCO_2$ w czasie oddychania powietrzem atmosferycznym na poziomie morza). Niewydolność oddechowa może mieć również wpływ na serce i powodować rozwój serca płucnego (niewydolności prawej komory). Objawy kliniczne serca płucnego obejmują wzrost ciśnienia w żyłach szyjnych i ciastowate obrzęki okolicy kostek. Jeżeli obecne są wymienione powikłania, chorzy mogą być w IV stadium (bardzo ciężka POChP), chociaż FEV_1 wynosi $>30\%$ wartości należnej. W tym stadium POChP jakość życia jest znacznie pogorszona, a zaostrzenia mogą zagrażać życiu.

Powszechny pogląd, że klinicznie istotna POChP rozwija się jedynie u 15–20% palaczy tytoniu, jest mylący.¹² U znacznie większego odsetka osób, które nie zaprzestały palenia, po pewnym czasie dochodzi do upośledzenia czynności płuc.¹³ Nie u wszystkich chorych na POChP przebieg kliniczny jest klasyczny, czyli liniowy, jak pokazali Fletcher i Peto na wykresach będących uśrednieniem wielu indywidualnych przebiegów.¹⁴ Przyczyny zgonu chorych na POChP to głównie choroby układu krążenia, rak płuca oraz niewydolność oddechowa u chorych na zaawansowaną POChP.¹⁵

Zakres Raportu

Celem tego raportu nie jest wszechstronne omówienie przebiegu naturalnego chorób związanych z POChP, lecz skupienie się na przewlekłym ograniczeniu przepływu powietrza przez drogi oddechowe spowodowanym przez wziewane pyły i gazy, wśród których najczęstszą przyczyną na świecie jest dym tytoniowy. Przewlekłe ograniczenie przepływu powietrza może jednak wystąpić także u osób niepalących, zgłaszających się do lekarza z powodu podobnych objawów i może się wiązać z innymi chorobami, takimi jak astma, zastoinowa niewydolność serca, rak płuca, zaostrzenie oskrzeli, gruźlica płuc, zarostowe zapale-



Ryc. 1-4. Astma a POChP

nie oskrzelików i śródmiąższowe choroby płuc. Nie uwzględnia się tu słabo odwracalnego ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe wskutek tych chorób, chyba że współistnieją one z POChP.

Astma i POChP

POChP może współistnieć z astmą, inną ważną przewlekłą chorobą płuc, będącą wynikiem reakcji zapalnej w oskrzelach. Przewlekłe zapalenie dróg oddechowych leżące u podłoża tych chorób jest wyraźnie odmienne (**ryc. 1-4**). Jednakże u osób chorych na astmę, które są narażone na czynniki szkodliwe, szczególnie na dym papierosowy,¹⁶ może się również rozwinąć trwałe ograniczenie przepływu powietrza w drogach oddechowych i mieszane zapalenie „astmatyczne” i „typowe dla POChP”. Ponadto istnieją dane epidemiologiczne, które wskazują, że długotrwała astma może prowadzić do trwałego ograniczenia przepływu powietrza w drogach oddechowych.¹⁷ Chorzy na POChP mogą też mieć cechy astmy, takie jak mieszane zapalenie ze zwiększoną liczbą eozynofiliów.¹⁸ Tak więc, chociaż zazwyczaj można odróżnić astmę od POChP, to u niektórych osób z przewlekłymi objawami ze strony układu oddechowego i trwałym ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych bywa to trudne. Populacyjne badania przekrojowe^{19,20} wykazały, że przewlekłe ograniczenie przepływu powietrza w drogach oddechowych występuje u 10% osób

w wieku 40 lat i starszych, które nigdy nie paliły tytoniu. Przyczyny obturacji u osób, które nigdy nie paliły, wymagają dalszych badań.

Gruźlica płuc i POChP

W wielu krajach rozwijających się często występuje zarówno gruźlica płuc, jak i POChP.²¹ Na obszarach o dużej zapadalności na gruźlicę czasem zbyt łatwo wszelkie objawy ze strony układu oddechowego przypisuje się tej chorobie.²² Z kolei w krajach, w których częstość występowania gruźlicy została znacznie zmniejszona, niekiedy zapomina się o możliwości jej wystąpienia. Dlatego, zwłaszcza na obszarach o dużej zapadalności na gruźlicę, u wszystkich pacjentów z objawami POChP należy ją uwzględnić w diagnostyce różnicowej.²³

Piśmiennictwo

1. Soriano J.B., Visick G.T., Muellerova H., Payvandi N., Hansell A.L.: Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest*, 2005; 128: 2099–2107
2. Agustí A.G.: Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 2005; 2: 367–370
3. van Weel C.: Chronic diseases in general practice: the longitudinal dimension. *Eur. J. Gen. Pract.*, 1996; 2: 17–21
4. van Weel C., Schellevis F.G.: Comorbidity and guidelines: conflicting interests. *Lancet*, 2006; 367: 550–551
5. Stavem K., Aaser E., Sandvik L., Bjørnholt J.V., Erikssen G., Thaulow E., et al.: Lung function, smoking and mortality in a 26-year follow-up of healthy middle-aged males. *Eur. Respir. J.*, 2005; 25: 618–625
6. Skillrud D.M., Offord K.P., Miller R.D.: Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, matched, controlled study. *Ann. Intern. Med.*, 1986; 105: 503–507
7. Tockman M.S., Anthonisen N.R., Wright E.C., Donithan M.G.: Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann. Intern. Med.*, 1987; 106: 512–518
8. Lange P., Nyboe J., Appleyard M., Jensen G., Schnohr P.: Ventilatory function and chronic mucus hypersecretion as predictors of death from lung cancer. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990; 141: 613–617
9. Johannessen A., Lehmann S., Omenaas E.R., Eide G.E., Bakke P.S., Gulsvik A.: Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2006; 173: 1316–1325
10. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., et al.: Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.*, 2005; 26: 948–968
11. Johannessen A., Omenaas E.R., Bakke P.S., Gulsvik A.: Implications of reversibility testing on prevalence and risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: a community study. *Thorax*, 2005; 60: 842–847
12. Rennard S., Vestbo J.: COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet*, 2006; 367: 1216–1219
13. Lokke A., Lange P., Scharling H., Fabricius P., Vestbo J.: Developing COPD – a 25 years follow-up study of the general population. *Thorax*, 2006; 61: 935–939
14. Fletcher C., Peto R.: The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ*, 1977; 1: 1645–1648
15. Mannino D.M., Doherty D.E., Buist A.S.: Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Respir. Med.*, 2006; 100: 115–122
16. Thomson N.C., Chaudhuri R., Livingston E.: Asthma and cigarette smoking. *Eur. Respir. J.*, 2004; 24: 822–833
17. 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
18. Chanez P., Vignola A.M., O'Shaughnessy T., Enander I., Li D., Jeffery P.K., et al.: Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997; 155: 1529–1534

19. Menezes A.M., Perez-Padilla R., Jardim J.R., Muino A., Lopez M.V., Valdivia G., et al.: Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*, 2005; 366: 1875–1881
20. Centers for Disease Control and Prevention: Surveillance Summaries. *MMWR*, 2002; 51 (No. SS-6)
21. Fairall L.R., Zwarenstein M., Bateman E.D., Bachmann M., Lombard C., Majara B.P., et al.: Effect of educational outreach to nurses on tuberculosis case detection and primary care of respiratory illness: pragmatic cluster randomised controlled trial. *BMJ*, 2005; 331: 750–754
22. de Valliere S., Barker R.D.: Residual lung damage after completion of treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2004; 8: 767–771.
23. Bateman E.D., Feldman C., O'Brien J., Plit M., Joubert J.R.: Guideline for the management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): 2004 revision. *S. Afr. Med. J.*, 2004; 94 (7 Pt 2): 559–575

Rozdział 2. Obciążenia związane z POChP

Główne punkty

- POChP jest jedną z głównych przyczyn interwencji medycznych (wizyt lekarskich, interwencji na oddziałach pomocy doraźnej oraz hospitalizacji) i zgonów na całym świecie. Choroba ta stanowi duże i wciąż zwiększające się obciążenie ekonomiczne i społeczne.
- Chorobowość oraz częstość interwencji i umieralność z powodu POChP różnią się między poszczególnymi krajami oraz między różnymi grupami w poszczególnych krajach, ale ogólnie są bezpośrednio związane z rozpowszechnieniem palenia tytoniu, chociaż w wielu krajach za czynnik ryzyka POChP uznano też zanieczyszczenie powietrza spowodowane spalaniem drewna i innych paliw biologicznych.
- Częstość występowania POChP i obciążenia związane z tą chorobą będą w najbliższych dziesięcioleciach rosnać wobec ciągłego narażenia na czynniki ryzyka oraz zmieniającej się struktury wiekowej populacji świata.
- POChP jest chorobą kosztowną, związaną zarówno z kosztami bezpośrednimi (wartość zasobów opieki zdrowotnej przeznaczonych na rozpoznanie i leczenie choroby) i kosztami pośrednimi (finansowe konsekwencje niesprawności, absencji w pracy, przedwczesnego zgonu oraz koszty ponoszone przez opiekunów lub rodzinę).

Wprowadzenie

POChP jest jedną z głównych przyczyn interwencji medycznych (wizyt lekarskich, interwencji na oddziałach pomocy doraźnej oraz hospitalizacji) i zgonów na całym świecie. Choroba ta stanowi duże i wciąż zwiększające się obciążenie ekonomiczne i społeczne. Chorobowość, częstość interwencji i umieralność z powodu POChP różnią się między poszczególnymi krajami oraz między różnymi grupami populacji w poszczególnych krajach, ale ogólnie są bezpośrednio związane z rozpowszechnieniem palenia tytoniu, chociaż w wielu krajach za czynnik ryzyka POChP uznano też zanieczyszczenie powietrza spowodowane spalaniem drewna i innych paliw biologicznych. Częstość występowania POChP i obciążenia związane z tą chorobą będą w najbliższych dziesięcioleciach rosnać wobec ciągłego narażenia

na czynniki ryzyka POChP oraz zmieniającej się struktury wiekowej populacji świata (więcej osób żyje długo, osiągając wiek, w którym zwykle rozwija się POChP).

Epidemiologia

W przeszłości niedokładne i zmieniające się definicje POChP utrudniały określenie częstości występowania tej choroby, częstości interwencji z jej powodu i umieralności. Ponadto niedodiagnozowanie POChP prowadziło do tego, że wiele przypadków choroby nie było rejestrowanych. Skala tego problemu w poszczególnych krajach jest różna i zależy od poziomu świadomości i wiedzy na temat POChP wśród pracowników opieki zdrowotnej, organizacji opieki zdrowotnej w zakresie chorób przewlekłych i dostępności leków stosowanych w POChP.¹

Istnieje kilka źródeł informacji na temat obciążeń związanych z POChP; są to publikacje, takie jak Europejska Biała Księga Płuc 2003 (2003 European Lung White Book),² międzynarodowe strony internetowe, jak strona Światowej Organizacji Zdrowia (<http://www.who.int>) i strona World Bank/WHO Global Burden of Disease Study (http://www.who.int/topics/global_burden_of_disease), oraz krajowe strony internetowe, takie jak US Centers for Disease Control and Prevention (<http://www.cdc.gov>) i UK Health Survey for England (<http://www.doh.gov.uk>).

Chorobowość

Dostępne dane na temat częstości występowania POChP pokazują wyraźne różnice związane z używaniem różnych metod badawczych, kryteriów diagnostycznych i metod analitycznych.^{3,4} W badaniach chorobowości wykorzystuje się następujące metody:

- 1) zgłoszenie przez pacjenta lekarskiego rozpoznania POChP lub równoważnego stanu chorobowego
- 2) spirometrię z zastosowaniem leku rozszerzającego oskrzela lub bez tego leku
- 3) kwestionariusze zawierające pytania o występowanie objawów ze strony układu oddechowego.

Zwykle najmniejsza jest chorobowość oceniana na podstawie zgłaszanego przez pacjenta le-

karskiego rozpoznania POChP lub równoważnego stanu chorobowego. Na przykład większość danych krajowych wskazuje, że mniej niż 6% populacji ma POChP rozpoznaną przez lekarza.³ Najprawdopodobniej odzwierciedla to powszechne niedodiagnozowanie POChP,⁵ jak również fakt, że osoby w I stadium POChP (lekka POChP) mogą nie mieć żadnych objawów podmiotowych bądź też mają objawy (takie jak przewlekły kaszel i odkrztuszanie plwociny), które nie są uważane przez pacjenta lub jego lekarza za nieprawidłowe i mogące wskazywać na wczesne stadium POChP⁵. Niemniej jednak takie oszacowania mogą być przydatne, gdyż najdokładniej odzwierciedlają obciążenie związane z klinicznie istotną chorobą, która jest dostatecznie ciężka i wymaga interwencji medycznej, a przez to najprawdopodobniej generuje istotne koszty bezpośrednie i pośrednie.

Dane z badań chorobowości przeprowadzone w wielu krajach z użyciem wystandaryzowanych metod, w tym spirometrii, wskazują natomiast, że około 1/4 osób dorosłych w wieku ≥ 40 lat może mieć ograniczenie przepływu powietrza w drogach oddechowych odpowiadające I stadium choroby (lekka POChP) lub wyższemu.⁶⁻⁹ Z powodu dużej rozbieżności między częstością występowania POChP definiowanej na podstawie obturacji dróg oddechowych a POChP definiowanej jako choroba klinicznie istotna – trwa dyskusja, które dane bardziej się nadają do oszacowania obciążeń związanych z POChP. Wczesne rozpoznanie i interwencja terapeutyczna mogą pomóc zidentyfikować osoby, u których się rozwija choroba klinicznie istotna, nie ma jednak wystarczających danych, by zalecić powszechne wykonywanie badania spirometrycznego w celu wykrywania POChP.¹⁰

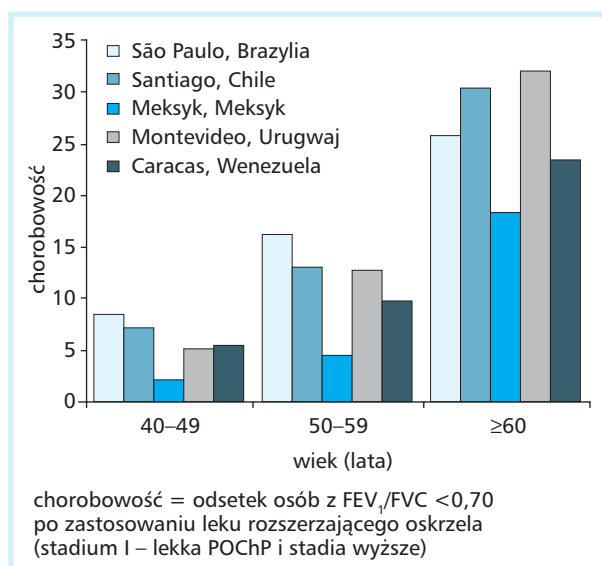
Używanie różnych kryteriów diagnostycznych również prowadzi do bardzo rozbieżnych szacunków chorobowości i nie ma zgodnej opinii co do tego, które kryteria są najbardziej właściwe w określonych sytuacjach (np. w badaniach epidemiologicznych, czy w celu ustalenia rozpoznania klinicznego), ani co do siły i słabości różnych kryteriów. Wiadomo, że określanie nieodwracalnej obturacji dróg oddechowych na podstawie wartości wskaźnika FEV_1/FVC wynoszącej $<0,70$ po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela może prowadzić do błędnych rozpoznań – fałszywie ujemnych u młodych dorosłych i fałszywie dodatnich u osób po 50. roku życia.¹¹⁻¹³ W związku z tym

w celu rozpoznania nieodwracalnej obturacji zalecono wykorzystywanie dolnej granicy przedziału wartości prawidłowych (LLN) wskaźnika FEV_1/FVC po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela, a nie stałej wartości tego wskaźnika.^{14,15} Trzeba jednak więcej danych z długoterminowych badań populacyjnych, aby poznać losy osób klasyfikowanych na podstawie jednego i drugiego kryterium.

Wiele dodatkowych przyczyn zmienności wyników może wpływać na oszacowanie częstości występowania POChP, w tym: metody wyboru próbki populacji, odsetek osób zgłaszających się do badania, kontrola jakości spirometrii oraz wykonywanie spirometrii przed inhalacją leku rozszerzającego oskrzela albo po inhalacji. Próbkę niewywodzącą się z populacji ogólnej, jak również duży odsetek osób niezgłaszających się do badania mogą zafałszować ocenę chorobowości, a kierunek tego zafałszowania niekiedy trudno określić. Podczas badania spirometrycznego pacjent często nie wykonuje pełnego wydechu, co prowadzi do zawyżenia wskaźnika FEV_1/FVC , a tym samym do niedoszacowania chorobowości. Opieranie się na wartości wskaźnika przed inhalacją leku rozszerzającego oskrzela zamiast na wartości uzyskanej po inhalacji leku prowadzi do nadrozpoznowalności nieodwracalnej obturacji. W przyszłych badaniach chorobowości powinno się do potwierdzania rozpoznania POChP używać spirometrii po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela.¹⁶

Pomimo tych trudności pojawiają się dane, które pozwalają wyciągać pełne wnioski co do częstości występowania POChP. Przegląd systematyczny z metaanalizą badań przeprowadzonych w 28 krajach w latach 1990–2004³ oraz dodatkowe badanie przeprowadzone w Japonii¹⁷ dostarczyły dowodów na to, że POChP (stadium I: lekka POChP lub wyższe) występuje znacznie częściej u aktualnych lub byłych palaczy tytoniu niż u osób nigdy niepalących, a także u osób po 40. roku życia niż u osób w wieku do 40 lat oraz u mężczyzn niż u kobiet.

W ramach projektu PLATINO (Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease) oceniono częstość występowania ograniczenia przepływu powietrza w drogach oddechowych ocenianego po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela (stadium I „lekka POChP” lub wyższe) u osób po 40. roku życia w 5 dużych miastach



Ryc. 2-1. Częstość występowania POChP (wg wieku) w 5 miastach Ameryki Łacińskiej.⁶

Ameryki Łacińskiej w różnych krajach – Brazylii, Chile, Meksyku, Urugwaju i Wenezueli. W każdym kraju częstość występowania POChP w stadium I lub wyższym gwałtownie wzrastała z wiekiem (**ryc. 2-1**) i była największa w grupie wiekowej >60 lat i wynosiła od 18,4% w mieście Meksyk do 32,1% w Montevideo w Urugwaju. We wszystkich tych miastach i państwach POChP występowała znacznie częściej u mężczyzn niż u kobiet. Trwają poszukiwania przyczyn różnic w częstości występowania POChP w tych 5 miastach Ameryki Łacińskiej.⁶

W badaniu przeprowadzonym w 12 krajach i regionach Azji i Pacyfiku z użyciem modelu szacowania chorobowości wykazano, że średnia częstość występowania umiarkowanej lub ciężkiej POChP wśród osób w wieku ≥ 30 lat wynosi 6,3% dla całego obszaru. Najmniejsza chorobowość wynosiła 3,5% (Hongkong i Singapur), a największa 6,7% (Wietnam).¹⁸

Częstość interwencji z powodu POChP

Pojęcie „interwencja” obejmuje wizyty lekarskie, doraźną pomoc w szpitalu oraz hospitalizacje. Bazy danych dotyczące interwencji u chorych na POChP są trudniej dostępne i zwykle mniej wiarygodne niż bazy danych dotyczących umieralności. Nieliczne dane wskazują, że częstość inter-

wencji z powodu POChP wzrasta z wiekiem i jest większa u mężczyzn niż u kobiet.¹⁹⁻²¹ W tych zbiorach danych jednak wczesne stadia POChP (stadium I: lekka POChP i stadium II: umiarkowana POChP) zwykle nie są uznawane, rozpoznawane lub leczone, i dlatego mogą nie figurować jako rozpoznania w dokumentacji medycznej pacjenta.

Na częstość interwencji z powodu POChP mogą mieć wpływ inne współistniejące choroby przewlekłe²² (np. choroby mięśniowo-szkieletowe, cukrzyca), które nie są bezpośrednio związane z POChP, niemniej jednak mogą mieć wpływ na stan zdrowia pacjenta lub utrudniać leczenie POChP. U chorych na POChP w stadium bardziej zaawansowanym (stadium III: POChP ciężka i stadium IV: POChP bardzo ciężka) interwencje z powodu POChP mogą być błędnie przypisywane innej chorobie współistniejącej.

Na dane dotyczące częstości interwencji z powodu POChP ogromny wpływ ma dostępność zasobów opieki zdrowotnej (np. częstość hospitalizacji w dużej mierze zależy od dostępności łóżek szpitalnych), dlatego wymagają one ostrożnej interpretacji, z pełną świadomością tego że mogą zawierać błąd systematyczny. Pomimo ograniczeń dotyczących danych na temat POChP „Europejska Biała Księga” dostarcza dobrych danych na temat średniej liczby konsultacji z powodu głównych chorób układu oddechowego w 19 krajach Unii Europejskiej.² W większości krajów liczba konsultacji z powodu POChP była znacznie większa niż z powodu astmy, zapalenia płuc, raka płuca, raka tchawicy i gruźlicy. W USA w 2000 roku było 8 mln wizyt z powodu POChP w gabinetach lekarskich lub w przychodniach przyszpitalnych, 1,5 mln wizyt na oddziałach pomocy doraźnej oraz 673 000 hospitalizacji.²³

Innym sposobem oceny obciążenia związanego z chorobą jest obliczenie lat życia z niepełnością (*years of living with disability* – YLD). W badaniu Global Burden of Disease Study oszacowano, że POChP powoduje 1,68 YLD na 1000 osób, odpowiada 1,8% wszystkich YLD i stanowi większe obciążenie u mężczyzn niż u kobiet (1,93% vs 1,42%).^{8,24,25}

Umieralność

Światowa Organizacja Zdrowia publikuje co roku statystyki umieralności z wybranych przyczyn na całym obszarze jej działania; dodatkowe informacje są dostępne w WHO Evidence for Health Policy Department (<http://www.who.int/evidence>). Dane trzeba jednak interpretować ostrożnie z powodu niekonsekwentnego nazewnictwa odnoszącego się do POChP. Przed rokiem 1968 i przed 8. rewizją Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ICD) powszechnie używano określeń „przewlekłe zapalenie oskrzeli” i „rozedma”. W latach 70. XX wieku w wielu, ale nie wszystkich krajach stopniowo zastępowano je określeniem „POChP”, co bardzo utrudniło porównywanie umieralności z powodu POChP między różnymi krajami. Sytuacja poprawiła się wraz z wprowadzeniem 9. i 10. rewizji klasyfikacji ICD, w których zgon z powodu POChP i przewlekłej obturacji oskrzeli włączono do szerokiej kategorii „POChP i podobne choroby” (kody 490–496 w klasyfikacji ICD-9 i J42–46 w klasyfikacji ICD-10).

Problem klasyfikowania choroby został więc częściowo rozwiązany, ale jej niedodiagnozowanie ciągle sprawia, że dane o umieralności nie są dokładne. Chociaż POChP często jest główną przyczyną zgonu, to bardziej prawdopodobne jest jej kwalifikowanie jako przyczyny dodatkowej lub całkowite pomijanie w świadectwie zgonu i przypisywanie zgonu innej chorobie, na przykład sercowo-naczyniowej.

Pomimo problemów z dokładnością danych dotyczących umieralności z powodu POChP jest jasne, że choroba ta należy do najważniejszych przyczyn zgonów w większości krajów. Na podstawie danych z badania Global Burden of Disease Study^{8,24,25} przewiduje się, że POChP, która w 1990 roku była 6. przyczyną zgonów na świecie, w 2020 roku zajmie pozycję 3. Ten wzrost umieralności jest wynikiem rozprzestrzeniającej się epidemii palenia tytoniu oraz zmian demograficznych w większości krajów, związanych ze starzeniem się populacji, przy czym większą rolę odgrywają czynniki demograficzne.

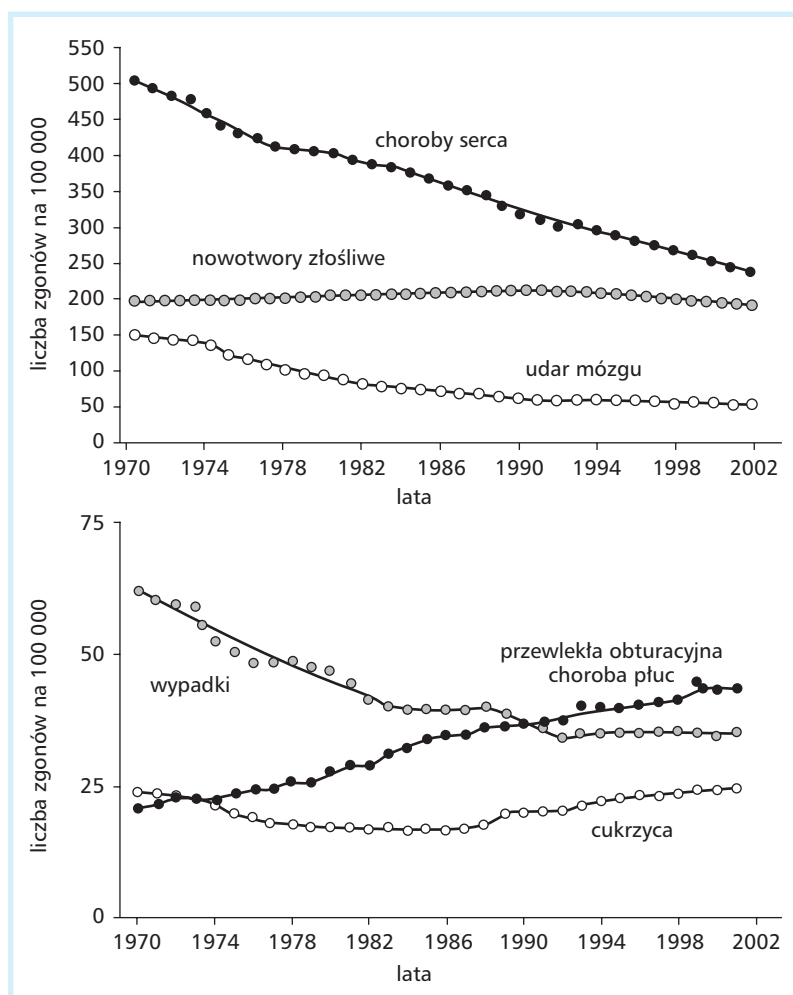
Trendy czasowe umieralności dostarczają dalszych ważnych informacji, ale i w tym przypadku na dane statystyczne ogromny wpływ mają nazewnictwo, świadomość choroby oraz potencjalny błąd systematyczny w rozpoznawaniu choroby

związany z płcią. Trendy umieralności z powodu POChP są ogólnie przesunięte o kilkadziesiąt lat względem trendów w paleniu tytoniu. Trendy wskaźników umieralności skorygowanych względem wieku dla 6 najczęstszych przyczyn zgonów w USA od roku 1970 do 2002²⁶ wskazują, że gdy umieralność z powodu kilku z tych chorób przewlekłych zmniejszała się w tym okresie, to umieralność z powodu POChP wzrosła (**ryc. 2-2**). Wskaźniki umieralności z powodu POChP w Kanadzie, zarówno wśród mężczyzn, jak i kobiet, również wzrastają od 1997 roku. W Europie natomiast trendy są inne; w wielu krajach zaobserwowano już zmniejszenie umieralności z powodu POChP.⁷ Nie ma oczywistych przyczyn różnic pomiędzy trendami w Ameryce Północnej i w Europie, aczkolwiek przypuszczalnie mogą być za nie odpowiedzialne takie czynniki, jak świadomość choroby, zmiany nazewnictwa i błędy systematyczne w rozpoznaniu POChP.

Trendy umieralności z powodu POChP są szczególnie uderzające u kobiet. W Kanadzie umieralność z powodu POChP wśród kobiet zwiększyła się w latach 90. XX wieku, i oczekuje się, że wkrótce będzie większa niż wśród mężczyzn.²¹ W USA umieralność kobiet z powodu POChP szybko rośnie od lat 70. XX wieku. W roku 2000 liczba zgonów z powodu POChP w USA była większa wśród kobiet niż mężczyzn (59 936 *vs* 59 118), chociaż wskaźnik umieralności wśród kobiet pozostał nieco mniejszy niż wśród mężczyzn.²⁷

Obserwowany ostatnio na świecie wzrost umieralności z powodu POChP prawdopodobnie będzie trwał nadal. Na podstawie badania Global Burden of Disease Study^{8,24,25} wysunięto różne prognozy co do umieralności z powodu POChP od roku 1990 do 2020 – podstawową, optymistyczną i pesymistyczną, które uwzględniają spodziewane starzenie się populacji świata, przewidywany wzrost częstości palenia tytoniu oraz przewidywane zmniejszenie częstości zgonów z innych przyczyn, takich jak choroby przebiegające z biegunką i choroby związane z zakażeniem HIV.

Ryc. 2-2. Zmiany liczby zgonów z powodu 6 najczęstszych przyczyn w USA w latach 1970–2002.²⁶ Przedruk za zgodą z: 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.



Ekonomiczne i społeczne koszty POChP

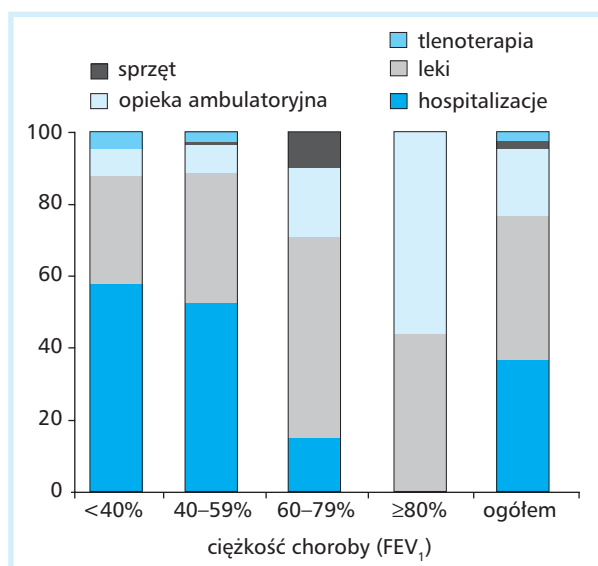
Koszty ekonomiczne

POChP jest chorobą kosztowną, związaną zarówno z kosztami bezpośrednimi (wartość zasobów opieki zdrowotnej przeznaczonych na rozpoznanie i leczenie choroby) i kosztami pośrednimi (finansowe konsekwencje niesprawności, absencji w pracy, przedwczesnego zgonu oraz koszty ponoszone przez opiekunów lub rodzinę).² W krajach rozwiniętych największe obciążenie dla systemu opieki zdrowotnej stanowią zaostrzenia POChP. W Unii Europejskiej całkowite bezpośrednie koszty chorób płuc szacuje się na około 6% całego budżetu służby zdrowia, a POChP odpowiada za 56% tej kwoty (38,6 mld euro).² W USA w 2002 roku bezpośrednie koszty związane z POChP wy-

niosły 18 mld dolarów, a koszty pośrednie 14,1 mld.²⁸ Koszty w przeliczeniu na pacjenta będą różne w poszczególnych krajach, ponieważ zależą od organizacji i finansowania opieki zdrowotnej.⁷

Nie dziwi uderzający bezpośredni związek między ciężkością POChP a kosztem opieki nad chorym,²⁹ a rozkład kosztów zmienia się wraz z zaawansowaniem choroby. Na przykład koszty hospitalizacji i pozaszpitalnego leczenia tlenem ogromnie się zwiększają wraz z ciężkością POChP, co pokazują dane ze Szwecji na **rycynie 2-3**.

Obecność POChP bardzo zwiększa całkowite koszty opieki nad chorymi, a szczególnie koszty hospitalizacji. W amerykańskim badaniu kosztów związanych z POChP, opartym na danych z National Medical Expenditure Survey, w 1987 roku koszt hospitalizacji chorych na POChP *per capita* (5409 USD na jedną hospitalizację) był 2,7 razy



Ryc. 2-3. Rozkład bezpośrednich kosztów POChP w zależności od ciężkości.²⁹ Przedruk za zgodą. Copyright 2002 American College of Chest Physicians.

wiekszy niż koszt hospitalizacji chorych bez POChP (2001 USD na jedną hospitalizację).³⁰ W badaniu przeprowadzonym w 1992 roku wśród osób objętych programem Medicare (rządowy program ubezpieczenia zdrowotnego osób po 65. rż. w USA) roczne wydatki na chorych na POChP w przeliczeniu na osobę (8482 USD) były prawie 2,5 razy większe niż roczne wydatki na chorych bez POChP (3511 USD).³¹

Chorzy na POChP często są leczeni we własnych domach. W niektórych krajach system państwowej opieki zdrowotnej pokrywa koszty tlenoterapii, domowych wizyt pielęgniarek, rehabilitacji, a nawet sztucznej wentylacji w domu chorego, aczkolwiek zakres refundowanych świadczeń jest różny w poszczególnych krajach.³² Jakikolwiek oszacowanie bezpośrednich wydatków na leczenie chorego w domu zaniża faktyczny koszt takiego postępowania ponoszony przez społeczeństwo, ponieważ nie uwzględnia ekonomicznych konsekwencji opieki sprawowanej przez członków rodziny chorego. W krajach rozwijających się bezpośredni koszt świadczeń medycznych może mieć mniejsze znaczenie niż wpływ POChP na aktywność w domu i wydajność w pracy. Ponieważ system opieki zdrowotnej może nie zapewniać długotrwałej opieki chorym bardzo niesprawnym, POChP zmusza niekiedy dwie osoby do porzucenia pracy – chorego oraz członka rodziny, który

musi pozostać w domu, aby się nim opiekować. Ponieważ w krajach rozwijających się kapitał ludzki jest często najważniejszym dobrem narodowym, pośrednie koszty POChP mogą stanowić poważne zagrożenie dla ich ekonomii.

Obciążenie społeczne

Umieralność daje jedynie ograniczony obraz obciążenia, jakie stanowi dana choroba dla społeczeństwa, dlatego ważne jest znalezienie innych wskaźników takiego obciążenia, które będą mierzalne i mierzone we wszystkich krajach. Autorzy Global Burden of Disease Study oszacowali odsetkowy udział najczęstszych chorób i urazów w umieralności i niesprawności, posługując się złożonym wskaźnikiem obciążenia związanego z każdym problemem zdrowotnym – DALY (*disability-adjusted life year*).^{8,24,25} DALY to suma lat utraconych z powodu przedwczesnego zgonu i lat życia z niesprawnością, z poprawką na stopień niesprawności. W roku 1990 POChP była 12. co do wielkości przyczyną utraty DALY na świecie, odpowiadając za 2,1% wszystkich utraconych DALY. Przewiduje się, że w 2020 roku choroba ta zajmie 5. miejsce po chorobie niedokrwiennej serca, dużej depresji, wypadkach drogowych i chorobach naczyń mózgowych. Przewidywany znaczny wzrost światowego obciążenia związanego z POChP w ciągu następnych 20 lat w dużej mierze odzwierciedla wciąż rozpowszechnione palenie tytoniu w wielu krajach i zmiany struktury wiekowej populacji krajów rozwijających się.

Piśmiennictwo

1. Tirimanna P.R., van Schayck C.P., den Otter J.J., van Weel C., van Herwaarden C.L., van den Boom G., et al.: Prevalence of asthma and COPD in general practice in 1992: has it changed since 1977? *Br. J. Gen. Pract.*, 1996; 46: 277–281
2. European Respiratory Society: European lung white book. Huddersfield, European Respiratory Society Journals, 2003
3. Halbert R.J., Natoli J.L., Gano A., Badamgarav E., Buist A.S., Mannino D.M.: Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.*, 2006; 28: 523–532
4. Halbert R.J., Isonaka S., George D., Iqbal A.: Interpreting COPD prevalence estimates: what is the true burden of disease? *Chest*, 2003; 123: 1684–1692
5. van den Boom G., van Schayck C.P., van Mollen M.P., Tirimanna P.R., den Otter J.J., van Grunsven P.M., et al.: Active detection of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the general population. Results and economic consequences of the DIMCA program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998; 158: 1730–1738
6. Menezes A.M., Perez-Padilla R., Jardim J.R., Muino A., Lopez M.V., Valdivia G., et al.: Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*, 2005; 366: 1875–1881
7. Chapman K.R., Mannino D.M., Soriano J.B., Vermeire P.A., Buist A.S., Thun M.J., et al.: Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.*, 2006; 27: 188–207
8. Lopez A.D., Shibuya K., Rao C., Mathers C.D., Hansell A.L., Held L.S., et al.: Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur. Respir. J.*, 2006; 27: 397–412

9. Buist A.S., Vollmer W.M., Sullivan S.D., Weiss K.B., Lee T.A., Menezes A.M., et al.: The burden of obstructive lung disease initiative (BOLD): rationale and design. *J. COPD*, 2005; 2: 277–283
10. Wilt T.J., Niewoehner D., Kim C., Kane R.L., Linabery A., Tacklind J., et al.: Use of spirometry for case finding, diagnosis, and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Evid. Rep. Technol. Assess. (Summ.)*, 2005; 2: 1–7
11. Hnizdo E., Glindmeyer H.W., Petsonk E.L., Enright P., Buist A.S.: Case Definitions for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J. COPD*, 2006; 3: 1–6
12. Roberts S.D., Farber M.O., Knox K.S., Phillips G.S., Bhatt N.Y., Mastronarde J.G., et al.: FEV1/FVC ratio of 70% misclassifies patients with obstructive at the extremes of age. *Chest*, 2006; 130: 200–206
13. Celli B.R., Halbert R.J., Isonaka S., Schau B.: Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur. Respir. J.*, 2003; 22: 268–273
14. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., et al.: Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.*, 2005; 26: 948–968
15. Hankinson J.L., Odencrantz J.R., Fedan K.B.: Spirometric reference values from a sample of the general US population. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999; 159: 179–187
16. Sterk P.J.: Let's not forget: the GOLD criteria for COPD are based on post-bronchodilator FEV1. *Eur. Respir. J.*, 2004; 23: 497–498
17. Fukuchi Y., Nishimura M., Ichinose M., Adachi M., Nagai A., Kuriyama T., et al.: COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology*, 2004; 9: 458–465
18. COPD Prevalence in 12 Asia-Pacific Countries and regions: Projections based on the COPD prevalence estimation model: regional COPD Working Group. *Respirology*, 2003; 8: 192–198
19. National Heart, Lung, and Blood Institute: Morbidity & mortality: chartbook on cardiovascular, lung, and blood diseases. Bethesda, MD, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, 1998
20. Soriano J.R., Maier W.C., Egger P., Visick G., Thakrar B., Sykes J., et al.: Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. *Thorax*, 2000; 55: 789–794
21. Chapman K.R.: Chronic obstructive pulmonary disease: are women more susceptible than men? *Clin. Chest Med.*, 2004; 25: 331–341
22. Schellevis F.G., Van de Lisdonk E.H., Van der Velden J., Hoogbergen S.H., Van Eijk J.T., Van Weel C.: Consultation rates and incidence of intercurrent morbidity among patients with chronic disease in general practice. *Br. J. Gen. Pract.*, 1994; 44: 259–262
23. Centers for Disease Control and Prevention: Surveillance summaries. *MMWR* 2002; 51 (No. SS-6).
24. Murray C.J.L., Lopez A.D., eds. In: The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1996
25. Murray C.J., Lopez A.D.: Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: global burden of disease study. *Lancet*, 1997; 349: 1498–1504
26. 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
27. Mannino D.M., Homa D.M., Akinbami L.J., Ford E.S., Redd S.C.: Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971–2000. *MMWR Surveill. Summ.*, 2002; 51: 1–16
28. National Heart, Lung, and Blood Institute: Morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases. Bethesda, Maryland, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. Accessed at: <http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht-book.htm>; 2004
29. Jansson S.A., Andersson F., Borg S., Ericsson A., Jonsson E., Lundback B.: Costs of COPD in Sweden according to disease severity. *Chest*, 2002; 122: 1994–2002
30. Sullivan S.D., Strassels S., Smith D.H.: Characterization of the incidence and cost of COPD in the US. *Eur. Respir. J.*, 1996; 9 (suppl. 23): S421
31. Grasso M.E., Weller W.E., Shaffer T.J., Diette G.B., Anderson G.F.: Capitation, managed care, and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998; 158: 133–138
32. Faououx B., Howard P., Muir J.F.: Home treatment for chronic respiratory insufficiency: the situation in Europe in 1992: The European Working Group on Home Treatment for Chronic Respiratory Insufficiency. *Eur. Respir. J.*, 1994; 7: 1721–1726

Rozdział 3. Czynniki ryzyka

Główne punkty

- Palenie papierosów jest na całym świecie najczęściej spotykanym czynnikiem ryzyka POChP.
- Najlepiej udokumentowanym genetycznym czynnikiem ryzyka jest ciężki wrodzony niedobór α_1 -antytrypsyny. Stanowi on model wyjaśniający, w jaki sposób inne genetyczne czynniki ryzyka mogą się przyczyniać do rozwoju POChP.
- Spośród wielu szkodliwych czynników wziewnych, na które narażenie może występować przez całe życie, tylko o dymie tytoniowym oraz narażeniach zawodowych – pyłach i substancjach chemicznych (pary, substancje drażniące i dymy) wiadomo, że mogą samodzielnie wywoływać POChP. Do określenia roli sprawczej innych czynników ryzyka potrzeba dalszych badań.
- Zanieczyszczenie powietrza wewnątrz pomieszczeń, zwłaszcza spowodowane spalaniem biomasy w zamkniętej przestrzeni, wiąże się ze zwiększeniem ryzyka POChP w krajach rozwijających się, szczególnie u kobiet.

Wprowadzenie

Wykrycie czynników ryzyka jest ważnym etapem opracowywania strategii profilaktyki i leczenia każdej choroby. Udowodnienie, że dym tytoniowy jest najczęściej spotykanym czynnikiem ryzyka POChP, doprowadziło do wdrożenia programu zwalczania tego nałogu jako podstawowego sposobu zapobiegania chorobie oraz istotnej składowej postępowania terapeutycznego. Palenie tytoniu jest najlepiej poznany, ale nie jedynym czynnikiem ryzyka rozwoju POChP. Spójne wyniki badań obserwacyjnych wykazują, że również u osób niepalących tytoniu może się rozwinąć przewlekła obturacja dróg oddechowych.^{1,2}

Większość danych na temat czynników ryzyka rozwoju POChP pochodzi z przekrojowych badań epidemiologicznych, które umożliwiają stwierdzenie pewnych powiązań, ale nie związków przyczynowo-skutkowych. Chociaż w kilku badaniach długofalowych (mogących ujawnić związki przyczynowo-skutkowe) dotyczących POChP obserwowano grupy chorych i różne populacje nawet przez 20 lat,³ to w żadnym z nich nie śledzono postępu choroby przez cały jej przebieg ani nie objęto obserwacją okresu przedurodzeniowego

Ryc. 3-1. Czynniki ryzyka POChP

geny

narażenie na zanieczyszczenia powietrza

dym tytoniowy

narażenie zawodowe na pyły organiczne i nieorganiczne
zanieczyszczenie powietrza wewnątrz źle wentylowanych
pomieszczeń spowodowane ogrzewaniem
i gotowaniem ze spalaniem biomasy

zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego

wzrost i rozwój płuc

stres oksydacyjny

płeć

wiek

zakażenia układu oddechowego

status społeczno-ekonomiczny

odżywienie

choroby współistniejące

i okołoporodowego, które mogą mieć istotne znaczenie w kształtowaniu się przyszłego osobniczego ryzyka POChP. Dlatego obecny stan wiedzy na temat czynników ryzyka POChP jest pod wieloma względami niepełny.

Czynniki ryzyka

Wraz ze zrozumieniem wagi czynników ryzyka dla POChP (**ryc. 3-1**) narastało przekonanie, że właściwie całe ryzyko POChP wynika z interakcji między genami a środowiskiem. POChP może się rozwinąć tylko u jednej z dwóch osób narażonych w takim samym stopniu na dym tytoniowy, co jest spowodowane różnicami w predyspozycji genetycznej lub długości życia. Powiązania między czynnikami ryzyka POChP mogą być również bardziej złożone; na przykład: płeć może decydować, czy dana osoba zaczyna palić papierosy lub jest narażona na niektóre czynniki zawodowe lub środowiskowe; status społeczno-ekonomiczny może mieć związek z masą urodzeniową dziecka (a tym samym ze wzrostem i rozwojem płuc); dłuższe życie wiąże się z większym łącznym narażeniem na czynniki ryzyka. Zrozumienie związków i interakcji między czynnikami ryzyka wymaga dalszych badań.

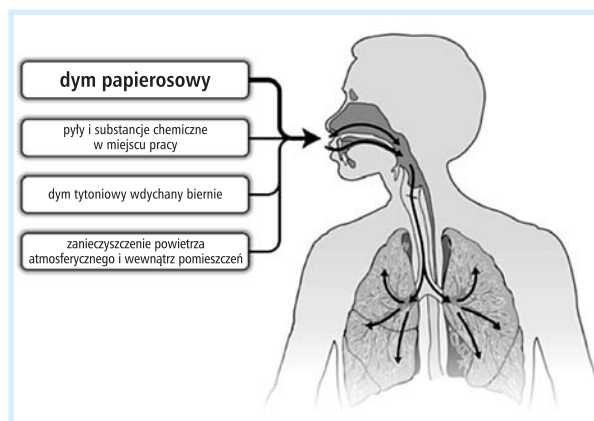
Geny

POChP to choroba uwarunkowana wielogenowo, stanowiąca klasyczny przykład interakcji między genami a środowiskiem. Najlepiej udokumentowanym genetycznym czynnikiem ryzyka jest ciężki wrodzony niedobór α_1 -antytrypsyny,⁴ głównego krążącego inhibitora proteinaz serynowych. Niedobór ten dziedziczy się recesywnie i występuje najczęściej u osób pochodzących z Europy Północnej.⁵ U wielu osób z ciężkim niedoborem α_1 -antytrypsyny, zarówno palących tytoń, jak i niepalących, rozwija się przedwczesna i szybko postępująca rozedma obejmująca całe zraziki płuc, z następczą utratą czynności płuc, przy czym palenie znacznie zwiększa to ryzyko. Istnieją znaczne różnice między poszczególnymi chorymi pod względem rozległości i zaawansowania rozedmy oraz stopnia upośledzenia czynności płuc. Chociaż niedobór α_1 -antytrypsyny dotyka tylko niewielkiej części populacji świata, to jest przykładem interakcji między genami a narażeniami środowiskowymi, która prowadzi do rozwoju POChP. Dzięki temu stanowi model ilustrujący koncepcję wyjaśniającą, w jaki sposób inne genetyczne czynniki ryzyka mogą się przyczyniać do rozwoju POChP.

Znaczne ryzyko rodzinne wystąpienia obturacji dróg oddechowych zaobserwowano u palącego tytoń rodzeństwa chorych na ciężką POChP,⁶ co sugeruje możliwy wpływ czynników genetycznych. Na podstawie analizy sprzężeń genetycznych zidentyfikowano kilka regionów w genomie, w tym na chromosomie 2q, które prawdopodobnie zawierają geny podatności na POChP.⁷ Badania sprzężeń genetycznych wskazały na udział różnych genów w patogenezie POChP, w tym genów kodujących transformujący czynnik wzrostu β_1 (TGF- β_1),⁸ mikrosomalną hydrolazę epoksydową typu 1 (mEPHX1)⁹ i czynnik martwicy nowotworów typu α (TNF- α)¹⁰. Jednakże wyniki tych badań sprzężeń genetycznych w dużej części nie są zgodne i nie zidentyfikowano ostatecznie czynnościowych wariantów genetycznych warunkujących rozwój POChP (innych niż niedobór α_1 -antytrypsyny).⁷

Narażenia wziewne

Ponieważ każda osoba może być w ciągu swojego życia narażona na różne substancje wziewne,



Ryc. 3-2. Ryzyko POChP zależy od całkowitego narażenia na substancje i cząsteczki wziewne.

w zrozumieniu problemu może pomóc traktowanie narażeń występujących u danej osoby jako całkowitego obciążenia wdychanymi substancjami. Każdy rodzaj cząsteczek, w zależności od wielkości i składu, w różnym stopniu zwiększa ryzyko, a całkowite ryzyko zależy od wszystkich narażeń wziewnych (**ryc. 3-2**). Spośród wielu substancji wziewnych, na które człowiek może być narażony w ciągu życia, jedynie narażenie na dym tytoniowy^{11,12} oraz narażenie zawodowe na pyły i substancje chemiczne (opary, substancje drażniące, wyziewy)¹³⁻¹⁶ może samodzielnie spowodować POChP. Szkodliwy wpływ dymu tytoniowego i narażeń zawodowych prawdopodobnie się sumuje, co jeszcze zwiększa ryzyko rozwoju POChP. Możliwe jest jednak, że wynika to z niewystarczających danych z populacji narażonych na inne czynniki ryzyka, takie jak duża ekspozycja na zanieczyszczenia powietrza wewnątrz źle wentylowanych pomieszczeń powstające ze spalania biomasy w celu gotowania i ogrzewania.

Dym tytoniowy

Palenie papierosów jest zdecydowanie najczęściej spotykanym czynnikiem ryzyka rozwoju POChP. U palaczy papierosów często występują zaburzenia czynności płuc i objawy ze strony układu oddechowego oraz większa jest roczna utrata FEV₁ i umieralność z powodu POChP w porównaniu z osobami niepalącymi. Chorobowość i umieralność związane z POChP wśród palaczy fajki i cygar są większe niż u osób niepalących, choć mniejsze niż u palących papierosy.¹¹ Inne sposo-

by palenia tytoniu popularne w różnych krajach także stanowią czynnik ryzyka POChP,^{17,18} ale ich wpływ w stosunku do palenia papierosów nie został określony. Ryzyko wystąpienia POChP u osób palących tytoń zależy od dawki.¹² Czynniki związane z ryzykiem zgonu z powodu POChP to: wiek rozpoczęcia palenia, całkowita liczba wypalonych papierosów (wyrażona w paczko-latach) oraz aktualne palenie. Nie u wszystkich palaczy tytoniu rozwija się klinicznie jawna POChP, co świadczy o tym, że czynniki genetyczne mogą modyfikować ryzyko osobnicze.⁹

Bierne narażenie na dym papierosowy może się również przyczyniać do wystąpienia objawów oddechowych¹⁹ i rozwoju POChP²⁰ poprzez zwiększenie całkowitego obciążenia płuc wzięwanymi cząstkami i gazami^{21,22}. Palenie papierosów przez kobietę w czasie ciąży może także stwarzać zagrożenie dla dziecka poprzez szkodliwy wpływ na wzrost i rozwój jego płuc w łonie matki i być może poprzez uwrażliwienie układu immunologicznego.^{23,24}

Przemysłowe pyły i substancje chemiczne

Niedocenianym czynnikiem ryzyka POChP jest narażenie w miejscu pracy.^{14-16,25} Jest to ekspozycja na organiczne lub nieorganiczne pyły oraz związki chemiczne i opary. Analiza danych zgromadzonych w ramach dużego amerykańskiego badania populacyjnego NHANES III obejmującego blisko 10 000 dorosłych w wieku 30–75 lat, u których wykonano badanie czynności płuc, wykazała, że narażeniu na szkodliwe substancje w miejscu pracy można przypisać 19,2% wszystkich przypadków POChP, a 31,1% wśród chorych, którzy nigdy nie palili tytoniu.¹⁶ Te szacunkowe dane są zgodne ze stanowiskiem opublikowanym przez American Thoracic Society, w którym się stwierdza, że narażenia zawodowe odpowiadają za 10–20% przypadków objawów podmiotowych lub upośledzenia czynności płuc odpowiadających POChP.²⁶

Zanieczyszczenie powietrza wewnątrz pomieszczeń

Spalanie drewna, zwierzęcych odchodów, roślinnych odpadów rolniczych i węgla zwykle w otwartych paleniskach lub źle funkcjonujących piecach może prowadzić do bardzo dużego zanieczyszczenia powietrza wewnątrz pomieszczeń. Coraz wię-

cej danych wskazuje na to, że zanieczyszczenie powietrza wewnątrz pomieszczeń w wyniku spalania biomasy w celu gotowania lub ogrzewania słabo wentylowanych pomieszczeń jest ważnym czynnikiem ryzyka POChP (zwłaszcza u kobiet w krajach rozwijających się);²⁷⁻³³ obecnie dostępne są dane z badań kliniczno-kontrolnych^{32,33} i innych dobrze zaplanowanych badań. Blisko 3 mld ludzi na świecie używa biomasy i węgla jako głównego źródła energii do gotowania, ogrzewania i innych potrzeb gospodarstwa domowego, tak że populacja zagrożona na całym świecie jest bardzo duża. W tych populacjach zanieczyszczenie powietrza wewnątrz pomieszczeń jest odpowiedzialne za większą część ryzyka wystąpienia POChP niż SO₂ lub zanieczyszczenia w spalinach samochodowych, nawet w miastach gęsto zaludnionych o dużej liczbie samochodów. Spalanie biomasy przez kobiety w celu gotowania odpowiada za częste występowanie POChP wśród kobiet niepalących tytoniu w regionach Bliskiego Wschodu, Afryki i Azji.^{34,35} Szacuje się, że zanieczyszczenie powietrza wewnątrz pomieszczeń w wyniku spalania drewna lub odpadów organicznych zabija każdego roku 2 mln kobiet i dzieci.³⁶

Zanieczyszczenie powietrza atmosferycznego

Duże zanieczyszczenie powietrza w miastach jest szkodliwe dla osób z chorobą serca lub płuc. Rola zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego w patogenezie POChP jest niejasna, ale wydaje się niewielka w porównaniu z paleniem papierosów. Trudno również określić względny udział poszczególnych czynników w długotrwałym ogólnym narażeniu na zanieczyszczenia. Niemniej jednak zanieczyszczenie powietrza spowodowane spalaniem kopalin, głównie emitowane przez pojazdy w miastach, wiąże się z pogarszaniem się czynności układu oddechowego.³⁷ Względne efekty krótkotrwałego bardzo intensywnego narażenia oraz długotrwałego narażenia o niewielkim nasileniu pozostają do wyjaśnienia.

Wzrost i rozwój płuc

Wzrost płuc jest związany z procesami występującymi w czasie dojrzewania płodu w łonie matki, z masą urodzeniową oraz z narażeniami w okresie dzieciństwa.³⁸⁻⁴⁰ Na podstawie zmniejszenia szczytowej czynności wentylacyjnej płuc (ocenio-

nej za pomocą spirometrii) można zidentyfikować osoby obciążone zwiększonym ryzykiem rozwinienia się POChP.⁴¹ Każdy czynnik, który wpływa na wzrost płuc w okresie płodowym i w dzieciństwie może zwiększać indywidualne ryzyko zachorowania na POChP. Na przykład duże badanie i metaanaliza potwierdziły dodatnią korelację między masą urodzeniową a FEV₁ w wieku dorosłym.⁴²

Stres oksydacyjny

Płuca są ciągle narażone na substancje utleniające wytwarzane endogennie przez fagocyty i inne komórki lub substancje egzogenne, pochodzące z zanieczyszczeń powietrza i dymu papierosowego. Ponadto wewnątrzkomórkowe substancje utleniające, takie jak pochodzące z transportu elektronów w mitochondriach, biorą udział w wielu komórkowych szlakach przekazywania sygnału. Komórki płuc są chronione przed tym zagrożeniem oksydacyjnym przez dobrze rozwinięte systemy enzymatyczne i nieenzymatyczne. Gdy równowaga między substancjami utleniającymi a mechanizmami antyoksydacyjnymi zostaje przesunięta w stronę tych pierwszych – to znaczy wystąpi nadmiar substancji utleniających lub niedobór antyoksydantów – występuje stres oksydacyjny. Stres oksydacyjny nie tylko powoduje bezpośrednie uszkodzenie płuc, ale również aktywuje mechanizmy komórkowe, które wyzwalają stan zapalny w płucach. Uważa się, że nierównowaga między substancjami utleniającymi a antyoksydantami odgrywa rolę w patogenezie POChP.⁴³

Płeć

Rola płci w kształtowaniu ryzyka zachorowania na POChP pozostaje niejasna.⁴⁴ W przeszłości większość badań wykazała, że chorobowość i umieralność z powodu POChP była większa wśród mężczyzn niż kobiet. Badania przeprowadzone w krajach rozwiniętych^{45,46} pokazują, że choroba ta występuje obecnie prawie z taką samą częstością u mężczyzn i kobiet, co prawdopodobnie odzwierciedla zmiany demograficzne w paleniu tytoniu. Niektóre badania sugerują, że kobiety są bardziej podatne na szkodliwe działanie dymu tytoniowego niż mężczyźni.^{44,47,48} Jest to

ważne zagadnienie w świetle zwiększającej się częstości palenia wśród kobiet, zarówno w krajach rozwiniętych, jak i rozwijających się.

Zakażenia

Zakażenia (wirusowe i bakteryjne) mogą się przyczyniać do wystąpienia i progresji POChP,⁴⁹ oraz bakteryjnej kolonizacji związanej z zapaleniem dróg oddechowych⁵⁰ oraz mogą odgrywać znaczącą rolę w zaostrzeniach POChP⁵¹. Przebycie w dzieciństwie ciężkiego zakażenia układu oddechowego wiąże się ze zmniejszoną czynnością płuc i częstszym występowaniem objawów ze strony układu oddechowego w wieku dorosłym.^{38,41,52} Związek ten można wyjaśnić na wiele wzajemnie niewykluczających się sposobów. Ciężkie zakażenia układu oddechowego mogą być częściej rozpoznawane u dzieci z nadreaktywnością oskrzeli, która sama jest czynnikiem ryzyka POChP. Podatność na zakażenia wirusowe może być związana z innym czynnikiem, na przykład z małą masą urodzeniową, która się wiąże z ryzykiem rozwoju POChP. Wykazano, że zakażenie wirusem HIV przyspiesza rozwój rozedmy związanej z paleniem tytoniu; w procesie tym mogą odgrywać rolę wywołane przez wirusa HIV zmiany zapalne w tkance płucnej.⁵³

Status społeczno-ekonomiczny

Ryzyko rozwoju POChP wykazuje ujemną korelację ze statusem społeczno-ekonomicznym.⁵⁴ Nie wiadomo jednak, czy odzwierciedla to narażenie na zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego i w pomieszczeniach zamkniętych, przełudnienie, niedożywienie lub inne czynniki powiązane ze statusem społeczno-ekonomicznym.^{55,56}

Odżywienie

Znaczenie odżywienia jako niezależnego czynnika ryzyka rozwoju POChP nie jest jasne. Niedożywienie i utrata masy ciała mogą się wiązać ze zmniejszeniem siły mięśni oddechowych i ich wytrzymałości, jak się wydaje poprzez zmniejszenie zarówno masy mięśni oddechowych, jak i siły pozostałych włókien mięśniowych.⁵⁷ W badaniach

doświadczalnych u zwierząt wykazano, że istnieje związek między głodzeniem i stanem anaboliczno-katabolicznym a rozwojem rozedmy.⁵⁸ Tomografia komputerowa płuc kobiet przewlekłe niedożywionych z powodu jadłowstrętu psychicznego wykazała zmiany przypominające rozedmę.⁵⁹

Astma

Astma może być czynnikiem ryzyka rozwoju POChP, aczkolwiek dowody tego nie są jednoznaczne. W doniesieniu z długoterminowego badania kohortowego Tucson Epidemiological Study of Airway Obstructive Disease obejmującego dorosłych chorych na astmę stwierdzono u nich 12-krotnie większe ryzyko zachorowania na POChP niż u osób bez astmy, po uwzględnieniu palenia tytoniu.⁶⁰ W innym długoterminowym badaniu obejmującym osoby z astmą u około 20% z nich rozwinęły się kliniczne objawy POChP, nieodwracalne ograniczenie przepływu powietrza w drogach oddechowych oraz wystąpiło zmniejszenie współczynnika dyfuzji gazów.⁶¹

Piśmiennictwo

- Celli B.R., Halbert R.J., Nordyke R.J., Schan B.: Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Med.*, 2005; 118: 1364–1372
- Behrendt C.E.: Mild and moderate-to-severe COPD in nonsmokers. Distinct demographic profiles. *Chest*, 2005; 128: 1239–1244
- Anthonisen N.R., Connett J.E., Murray R.P.: Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002; 166: 675–679
- Stoller J.K., Aboussouan L.S.: Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet*, 2005; 365: 2225–2236
- Blanco I., de Serres F.J., Fernandez-Bustillo E., Lara B., Miravittles M.: Estimated numbers and prevalence of P1*S and P1*Z alleles of alpha1-antitrypsin deficiency in European countries. *Eur. Respir. J.*, 2006; 27: 77–84
- McCloskey S.C., Patel B.D., Hinchliffe S.J., Reid E.D., Wareham N.J., Lomas D.A.: Siblings of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease have a significant risk of airflow obstruction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001; 164 (8 Pt 1): 1419–1424
- Silverman E.K., Palmer L.J., Mosley J.D., Barth M., Senter J.M., Brown A., et al.: Genomewide linkage analysis of quantitative spirometric phenotypes in severe early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Hum. Genet.*, 2002; 70: 1229–1239
- Wu L., Chau J., Young R.P., Pokorny V., Mills G.D., Hopkins R., et al.: Transforming growth factor-beta1 genotype and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2004; 59: 126–129
- Smith C.A., Harrison D.J.: Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet*, 1997; 350: 630–633
- Huang S.L., Su C.H., Chang S.C.: Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in chronic bronchitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997; 156: 1436–1439
- US Surgeon General: The health consequences of smoking: chronic obstructive pulmonary disease. Washington, DC, US Department of Health and Human Services, 1984
- Burrows B., Knudson R.J., Cline M.G., Lebowitz M.D.: Quantitative relationships between cigarette smoking and ventilatory function. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1977; 115: 195–205
- Becklake M.R.: Occupational exposures: evidence for a causal association with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1989; 140 (3 Pt 2): S85–91
- Trupin L., Earnest G., San Pedro M., Balmes J.R., Eisner M.D., Yelin E., et al.: The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.*, 2003; 22: 462–469
- Matheson M.C., Benke G., Raven J., Sim M.R., Kromhout H., Vermeulen R., et al.: Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2005; 60: 645–651
- Hnizdo E., Sullivan P.A., Bang K.M., Wagner G.: 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
- Jindal S.K., Aggarwal A.N., Chaudhry K., Chhabra S.K., D'Souza G.A., Gupta D., et al.: A multicentric study on epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship with tobacco smoking and environmental tobacco smoke exposure. *Indian J. Chest Dis. Allied Sci.*, 2006; 48: 23–29
- Al-Fayez S.F., Salleh M., Ardawi M., AZahrani F.M.: Effects of sheesha and cigarette smoking on pulmonary function of Saudi males and females. *Trop. Geogr. Med.*, 1988; 40: 115–123
- The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General, Department of Health and Human Services. Washington, DC, US, 2006
- Eisner M.D., Balmes J., Katz B.P., Trupin L., Yelin E., Blanc P.: Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environ. Health Perspect.*, 2005; 4: 7–15
- Leuenberger P., Schwartz J., Ackermann-Liebrich U., Blaser K., Bolognini G., Bongard J.P., et al.: Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994; 150 (5 Pt 1): 1222–1228
- Dayal H.H., Khuder S., Sharrar R., Trief N.: Passive smoking in obstructive respiratory disease in an industrialized urban population. *Environ. Res.*, 1994; 65: 161–171
- Tager I.B., Ngo L., Hanrahan J.P.: Maternal smoking during pregnancy: effects on lung function during the first 18 months of life. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995; 152: 977–983
- Holt P.G.: Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax*, 1987; 42: 241–249
- Hnizdo E., Sullivan P.A., Bang K.M., Wagner G.: Airflow obstruction attributable to work in industry and occupation among US race/ethnic groups: a study of NHANES III data. *Am. J. Ind. Med.*, 2004; 46: 126–135
- Balmes J., Becklake M., Blanc P., Henneberger P., Kreiss K., Mapp C., et al.: American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003; 167: 787–797
- Warwick H., Doig A.: Smoke the killer in the kitchen: Indoor air pollution in developing countries. ITDG Publishing, 103–105 Southampton Row, London WC1B 8LD, UK 2004; URL: <http://www.itdgpublishing.org.uk>
- Ezzati M.: Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet*, 2005; 366: 104–106
- Smith K.R., Mehta S., Maeusezahl-Feuz M.: Indoor air-pollution from household solid fuel use. In: Ezzati M., Lopez A.D., Rodgers M., Murray C.J., eds: Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Geneva, World Health Organization, 2004
- Mishra V., Dai X., Smith K.R., Mika L.: Maternal exposure to biomass smoke and reduced birth weight in Zimbabwe. *Ann. Epidemiol.*, 2004; 14: 740–747
- Boman C., Forsberg B., Sandstrom T.: Shedding new light on wood smoke: a risk factor for respiratory health. *Eur. Respir. J.*, 2006; 27: 446–447
- Oroczo-Levi M., Garcia-Aymerich J., Villar J., Ramirez-Sarmiento A., Anto J.M., Gea J.: Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.*, 2006; 27: 542–546
- Sezer H., Akkurt I., Guler N., Marakoglu K., Berk S.: A case-control study on the effect of exposure to different substances on the development of COPD. *Ann. Epidemiol.*, 2006; 16: 59–62
- Smith K.R.: Inaugural article: national burden of disease in India from indoor air pollution. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000; 97: 13286–13293
- Chan-Yeung M., Ait-Khaled N., White N., Ip M.S., Tan W.C.: The burden and impact of COPD in Asia and Africa. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2004; 8: 2–14
- Smith K.: Pollution management in focus. The World Bank, Washington, DC, 1999
- Abbey D.E., Burchette R.J., Knutsen S.F., McDonnell W.F., Lebowitz M.D., Enright P.L.: Long-term particulate and other air pollutants and lung function in nonsmokers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998; 158: 289–298
- Barker D.J., Godfrey K.M., Fall C., Osmond C., Winter P.D., Shaheen S.O.: Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ*, 1991; 303: 671–675
- Todisco T., de Benedictis F.M., Iannacci L., Baglioni S., Esлами A., Todisco E., et al.: Mild prematurity and respiratory functions. *Eur. J. Pediatr.*, 1993; 152: 55–58
- Stein C.E., Kumaran K., Fall C.H., Shaheen S.O., Osmond C., Barker D.J.: Relation of fetal growth to adult lung function in South India. *Thorax*, 1997; 52: 895–899
- Tager I.B., Segal M.R., Speizer F.E., Weiss S.T.: The natural history of forced expiratory volumes: effect of cigarette smoking and respiratory symptoms. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988; 138: 837–849
- Lawlor D.A., Ebrahim S., Davey Smith G.: Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax*, 2005; 60: 851–858

43. MacNee W.: Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 2005; 2: 50–60
44. Xu X., Weiss S.T., Rijcken B., Schouten J.P.: Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. *Eur. Respir. J.*, 1994; 7: 1056–1061
45. National Heart, Lung, and Blood Institute: Morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases. Bethesda, Maryland, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, 2004. Accessed at: <http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht-book.htm>
46. Mannino D.M., Homa D.M., Akinbami L.J., Ford E.S., Redd S.C.: Chronic obstructive pulmonary disease surveillance—United States, 1971–2000. *MMWR Surveill. Summ.*, 2002; 51: 1–16
47. Anthonisen N.R., Connett J.E., Kiley J.P., Altose M.D., Bailey W.C., Buist A.S., et al.: Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA*, 1994; 272: 1497–1505
48. Silverman E.K., Weiss S.T., Drazen J.M., Chapman H.A., Carey V., Campbell E.J., et al.: Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000; 162: 2152–2158
49. Retamales I., Elliott W.M., Meshi B., Coxson H.O., Pare P., Sciruba F.C., et al.: Amplification of inflammation in emphysema and its association with latent adenoviral infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001; 164: 469–473
50. Sethi S., Maloney J., Grove L., Wrona C., Berenson C.S.: Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2006; 173: 991–998
51. Seemungal T., Harper-Owen R., Bhowmik A., Moric I., Sanderson G., Message S., et al.: 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
52. Shaheen S.O., Barker D.J., Shiell A.W., Crocker F.J., Wield G.A., Holgate S.T.: The relationship between pneumonia in early childhood and impaired lung function in late adult life. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994; 149 (3 Pt 1): 616–619
53. Diaz P.T., King M.A., Pacht E.R., Wewers M.D., Gadek J.E., Nagaraja H.N., et al.: Increased susceptibility to pulmonary emphysema among HIV-seropositive smokers. *Ann. Intern. Med.*, 2000; 132: 369–372
54. Prescott E., Lange P., Vestbo J.: Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur. Respir. J.*, 1999; 13: 1109–1114
55. Tao X., Hong C.J., Yu S., Chen B., Zhu H., Yang M.: Priority among air pollution factors for preventing chronic obstructive pulmonary disease in Shanghai. *Sci. Total. Environ.*, 1992; 127: 57–67
56. US Centers for Disease Control and Prevention: Criteria for a recommended standard: occupational exposure to respirable coal mine dust. National Institute of Occupational Safety and Health; 1995
57. Wilson D.O., Rogers R.M., Wright E.C., Anthonisen N.R.: Body weight in chronic obstructive pulmonary disease: The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1989; 139: 1435–1438
58. Sahebji H., Vassallo C.L.: Influence of starvation on enzymeinduced emphysema. *J. Appl. Physiol.*, 1980; 48: 284–288
59. Coxson H.O., Chan I.H., Mayo J.R., Hlynsky J., Nakano Y., Birmingham C.L.: Early emphysema in patients with anorexia nervosa. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004; 170: 748–752
60. 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
61. Vonk J.M., Jongepier H., Panhuysen C.I., Schouten J.P., Bleecker E.R., Postma D.S.: Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax*, 2003; 58: 322–327

Rozdział 4. Patomorfologia, patogeneza i patofizjologia

Główne punkty

- Charakterystyczne dla POChP zmiany patomorfologiczne występują w proksymalnych i obwodowych drogach oddechowych, miąższu płuc oraz naczyniach płucnych. Obejmują one przewlekłe zapalenie i zmiany morfologiczne wynikające z powtarzających się procesów uszkodzenia i naprawy.
- Wziewany dym papierosowy i inne szkodliwe cząsteczki wywołują reakcję zapalną płuc – fizjologiczną odpowiedź, wzmożoną u osób, u których rozwija się POChP.
- U chorych na POChP występuje charakterystyczny rodzaj zapalenia tkanki płucnej, ze zwiększoną liczbą neutrofilów (w świetle dróg oddechowych), makrofagów (w świetle i ścianach dróg oddechowych oraz w miąższu płucnym) i limfocytów CD8⁺ (w ścianach dróg oddechowych i miąższu płucnym). Ten rodzaj zapalenia różni się od występującego w astmie.
- Zapalenie tkanki płucnej jest nasilane przez stres oksydacyjny i nadmiar proteinaz w płucach.
- Zmiany patofizjologiczne typowe dla POChP to nadmierne wydzielanie śluzu, ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe i pułapka powietrzna (prowadząca do nadmiernego rozedęcia płuc), zaburzenia wymiany gazowej oraz serce płucne.
- Do ogólnoustrojowych zmian w przebiegu POChP, szczególnie u chorych z zaawansowaną chorobą, należą kacheksja, zanik mięśni szkieletowych, zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, niedokrwistość, osteoporoza i depresja.
- Zaostżenia stanowią nasilenie reakcji zapalnej w drogach oddechowych u chorych na POChP i mogą być wywołane przez zakażenie bakteryjne lub wirusowe bądź też przez zanieczyszczenia środowiska.

Wprowadzenie

Wziewany dym papierosowy i inne szkodliwe cząsteczki wywołują reakcję zapalną płuc – fizjologiczną odpowiedź, wzmożoną u osób, u któ-

rych rozwija się POChP. Ta nieprawidłowa odpowiedź zapalna może powodować uszkodzenie miąższu płuc (co powoduje rozedmę) i zaburzenie prawidłowych mechanizmów naprawczych i obronnych (co powoduje włóknienie małych dróg oddechowych). Te zmiany patologiczne prowadzą do powstania pułapki powietrznej i postępującego ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Poniżej krótko omówiono zmiany patologiczne w POChP, ich mechanizmy komórkowe i molekularne oraz wynikające z nich nieprawidłowości fizjologiczne i objawy charakterystyczne dla tej choroby.¹

Patomorfologia

Zmiany patomorfologiczne charakterystyczne dla POChP stwierdza się w proksymalnych i obwodowych drogach oddechowych, miąższu płuc i w naczyniach płucnych (**ryc. 4-1**).² Zmiany te obejmują przewlekły stan zapalny ze zwiększeniem liczby pewnych rodzajów komórek zapalnych w różnych częściach płuc oraz zmiany morfologiczne wynikające z powtarzających się procesów uszkodzenia i naprawy. Zmiany zapalne i morfologiczne w drogach oddechowych narastają wraz z ciężkością choroby i utrzymują się po zaprzestaniu palenia tytoniu.

Patogeneza

Zapalenie toczone się w drogach oddechowych u chorych na POChP wydaje się wzmożoną fizjologiczną odpowiedzią zapalną dróg oddechowych na przewlekłe działanie czynników drażniących, takich jak dym papierosowy. Mechanizmy tego nasilenia odpowiedzi nie są dobrze poznane, ale mogą być uwarunkowane genetycznie. U niektórych chorych POChP rozwija się bez palenia tytoniu, ale charakter odpowiedzi zapalnej u tych chorych nie jest znany.⁷ Reakcję zapalną w płucach dodatkowo nasilają: stres oksydacyjny i nadmiar proteinaz. Razem mechanizmy te prowadzą do charakterystycznych zmian patologicznych w POChP (**ryc. 4-2**).

Ilustracje do wielu zagadnień omawianych w tym rozdziale można znaleźć na stronie internetowej GOLD: <http://www.goldcopd.org>

Ryc. 4-1. Zmiany patomorfologiczne w POChP

proksymalne drogi oddechowe (tchawica, oskrzela o średnicy wewnętrznej >2 mm)

komórki zapalne: ↑ makrofagi, ↑ limfocyty T CD8⁺ (cytotoksyczne), nieliczne neutrofile i eozynofile

zmiany strukturalne: ↑ komórki kubkowe, powiększone gruczoły warstwy podśluzówkowej (jedno i drugie prowadzi do nadmiernego wydzielania śluzu), metaplasja płaskonabłonkowa³

obwodowe drogi oddechowe (oskrzeliki o średnicy wewnętrznej <2 mm)

komórki zapalne: ↑ makrofagi, ↑ limfocyty T (CD8⁺ > CD4⁺), ↑ limfocyty B, grudki chłonne, ↑ fibroblasty, nieliczne neutrofile i eozynofile

zmiany strukturalne: pogrubienie ścian dróg oddechowych, włóknienie okołoskrzelowe, wysięk zapalny w świetle, zwężenie dróg oddechowych (obturacyjne zapalenie oskrzelików); wzmożona reakcja zapalna i wysięk, odpowiednio do ciężkości choroby⁴

miąższ płucny (oskrzeliki oddechowe i pęcherzyki płucne)

komórki zapalne: ↑ makrofagi, ↑ limfocyty T CD8⁺

zmiany strukturalne: zniszczenie ścian pęcherzyków, apoptoza komórek nabłonkowych i śródbłonkowych⁵

- rozedma środka zrazika: poszerzenie i zniszczenie oskrzelików oddechowych; najczęściej występuje u palaczy tytoniu
- rozedma całego zrazika: zniszczenie zarówno pęcherzyków, jak i oskrzelików oddechowych; najczęściej występuje w niedoborze α₁-antytrypsyny

naczynia płucne

komórki zapalne: ↑ makrofagi, ↑ limfocyty T

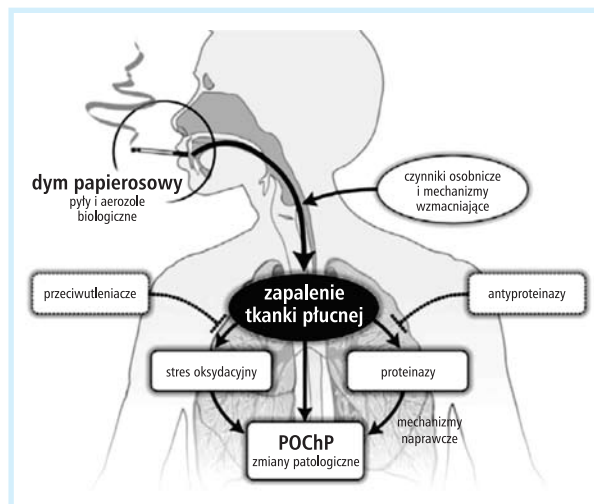
zmiany strukturalne: pogrubienie błony wewnętrznej, dysfunkcja śródbłonka, ↑ mięśnie gładkie → nadciśnienie płucne⁶

Komórki zapalne

Dla POChP charakterystyczny jest szczególny rodzaj zapalenia, w którym biorą udział neutrofile, makrofagi i limfocyty¹ (**ryc. 4-3**). Komórki te uwalniają mediatory stanu zapalnego i wchodzi w interakcję z komórkami tworzącymi strukturę dróg oddechowych i miąższu płuc.

Mediatory stanu zapalnego

U chorych na POChP wykazano zwiększone stężenia wielu różnych mediatorów stanu zapalnego.¹⁰ Powodują one napływ komórek zapalnych z układu krążenia (czynniki chemotaktyczne),

**Ryc. 4-2. Patogeneza POChP****Ryc. 4-3. Komórki zapalne w POChP**

Neutrofile: ↑ w płwocinie zdrowych palaczy. Dalszy wzrost w POChP zależy od ciężkości choroby. W tkance płucnej stwierdza się niewiele neutrofilów. Mogą odgrywać ważną rolę w nadmiernym wydzielaniu śluzu i poprzez uwalnianie proteaz.⁸

Makrofagi: Bardzo liczne w świetle dróg oddechowych, w miąższu płucnym i w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych. Pochodzą z monocytów krwi, różnicujących się w tkance płucnej. U chorych na POChP w odpowiedzi na dym papierosowy wytwarzają w nadmiarze mediatory zapalne i proteazy oraz mogą wykazywać upośledzenie fagocytozy.⁹

Limfocyty T: W ścianie dróg oddechowych i miąższu płucnym zwiększa się liczba zarówno limfocytów CD4⁺, jak CD8⁺, oraz stosunek CD8⁺:CD4⁺. Wzrost liczby limfocytów T CD8⁺ (Tc1) i Th1 wydzielających interferon γ i mających receptor dla chemokin CXCR3⁹. Limfocyty CD8⁺ mogą być cytotoksyczne dla pneumocytów i przyczyniać się do ich zniszczenia.

Limfocyty B: Zwiększenie liczby w obwodowych drogach oddechowych i w grudkach chłonnych, być może w odpowiedzi na przewlekłą kolonizację i zakażenie dróg oddechowych.⁴

Eozynofile: Zwiększenie białek eozynofilów w płwocinie i liczby eozynofilów w ścianach dróg oddechowych podczas zaostrzeń.

Komórki nabłonkowe: Mogą być pobudzone przez dym papierosowy do produkcji mediatorów zapalnych.

nasilają reakcję zapalną (cytokiny prozapalne) i indukują zmiany morfologiczne (czynniki wzrostowe). Przykłady mediatorów każdego rodzaju podano na **rycinie 4-4**.

Ryc. 4-4. Udział mediatorów stanu zapalnego w patogenezie POChP

Czynniki chemotaktyczne:

- mediatory lipidowe, np. leukotrien B₄ (LTB₄) przyciąga neutrofile i limfocyty T
- chemokiny, np. interleukina 8 (IL-8) przyciąga neutrofile i monocyty.

Cytokiny prozapalne, np. czynnik martwicy nowotworów typu α (TNF- α), IL-1 i IL-6 nasilają reakcję zapalną i mogą odpowiadać za niektóre zmiany ogólnoustrojowe w POChP.

Czynniki wzrostowe, np. transformujący czynnik wzrostu typu β (TGF- β) może powodować włóknienie w małych drogach oddechowych.

Ryc. 4-5. Udział proteinaz i antyproteinaz w patogenezie POChP

Proteinazy o zwiększonej aktywności	Antyproteinazy o zmniejszonej aktywności
proteinazy serynowe	
elastaza neutrofilowa katepsyna G proteinaza 3	α_1 -antytrypsyna α_1 -antychymotrypsyna wydzielniczy inhibitor leukoproteinazy elafina
proteinazy cystynowe	
katepsyny B, K, L, S	cystatyny
metaloproteinazy substancji międzykomórkowej (MMP)	
MMP-8, MMP-9, MMP-12	tkankowe inhibitory MMP 1–4 (TIMP1–4)

Stres oksydacyjny

Stres oksydacyjny może być ważnym mechanizmem nasilającym odpowiedź zapalną w POChP.¹¹ U chorych na POChP zwiększona jest ilość biologicznych markerów stresu oksydacyjnego (np. nadtlenu wodoru, 8-izoprostanu) w kondensacie powietrza wydychanego, płwocinie i krążeniu systemowym. Zaostrzenia choroby dodatkowo zwiększają stres oksydacyjny. Substancje utleniające powstają w wyniku działania dymu papierosowego i innych wziewanych cząsteczek oraz są uwalniane z pobudzonych komórek zapalnych, takich jak makrofagi i neutrofile.¹² U chorych na POChP może również dojść do zmniejszenia ilości endogennych antyoksydantów. Stres oksydacyjny ma szereg niekorzystnych następstw w płucach,

takich jak aktywacja genów odpowiedzi zapalnej, inaktywacja antyproteaz, pobudzenie wydzielania śluzu i nasilenie powstawania wysięku. Wiele z tych niekorzystnych zjawisk zachodzi za pośrednictwem nadtlenu azotu, który powstaje w wyniku interakcji między anionami nadadtlenkowymi i tlenkiem azotu. Z kolei tlenek azotu jest wytwarzany przez indukowalną syntazę, która ulega ekspresji w obwodowych drogach oddechowych i miąższu płucnym u chorych na POChP. Stres oksydacyjny może również odpowiadać za zmniejszenie aktywności deacetylazy histonów w tkance płucnej u chorych na POChP, co może prowadzić do nasilenia ekspresji genów odpowiedzi zapalnej oraz osłabienia działania przeciwzapalnego glikokortykosteroidów.¹³

Nierównowaga między proteinazami i antyproteinazami

Istnieją przekonujące dowody nierównowagi między proteinazami, które rozkładają składowe tkanki łącznej, i antyproteinazami, które przed tym chronią, w płucach u chorych na POChP. U chorych na POChP zwiększona jest ekspresja kilku proteinaz pochodzących z komórek zapalnych i nabłonkowych. Coraz więcej danych wskazuje na to, że między nimi może zachodzić interakcja (**ryc. 4-5**). Rozkład elastyny – ważnego składnika tkanki łącznej miąższu płucnego – przez proteinazy jest istotną i prawdopodobnie nieodwracalną cechą rozedmy.

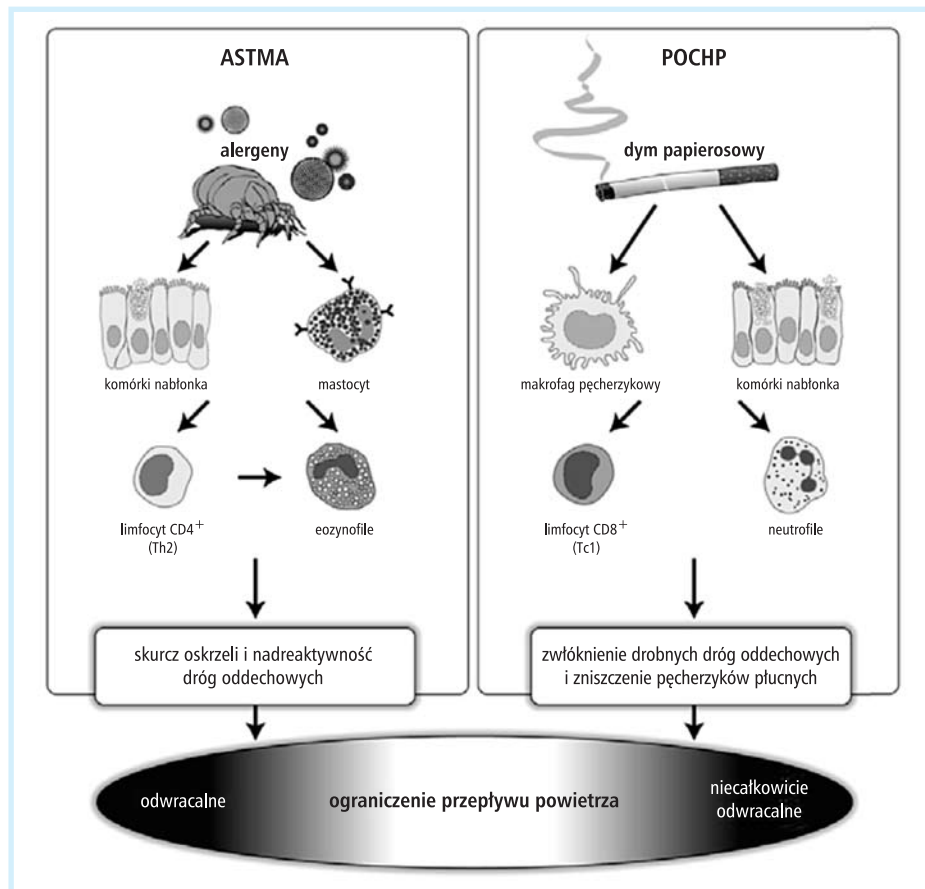
Różnice w reakcji zapalnej między astmą a POChP

Zarówno POChP, jak i astma wiążą się z przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych, ale istnieją wyraźne różnice pod względem zaangażowanych komórek zapalnych i mediatorów, które odpowiadają za różnice w efektach fizjologicznych, objawach klinicznych i odpowiedzi na leczenie (**ryc. 4-6** i **4-7**). Większe podobieństwo istnieje między zapaleniem w ciężkiej astmie i w POChP. Niektórzy chorzy na POChP mogą mieć cechy astmy i zapalenie mieszane ze zwiększoną liczbą eozynofili. Wreszcie u osób z astmą palących tytoń rozwijają się zmiany patologiczne podobne jak w POChP.¹⁴

Ryc. 4-6. Różnice zapalenia tkanki płucnej w astmie i POChP

	POChP	Astma	Astma ciężka
komórki	neutrofile ++ makrofagi +++ limfocyty T CD8 ⁺ (Tc1)	eozynofile ++ makrofagi + limfocyty T CD4 ⁺ (Th2)	neutrofile + makrofagi limfocyty T CD4 ⁺ (Th2), CD8 ⁺ (Tc1)
główne mediatory	IL-8 TNF- α , IL-1 β , IL-6 NO +	eotaksyna IL-4, IL-5, IL-13 NO +++	IL-8 IL-5, IL-13 NO ++
stres oksydacyjny	+++	+	+++
umiejscowienie zmian chorobowych	obwodowe drogi oddechowe miąższ płucny naczynia płucne	proksymalne drogi oddechowe	proksymalne drogi oddechowe obwodowe drogi oddechowe
skutki	metaplasja płaskonabłonkowa metaplasja śluzowa zwłóknienie drobnych dróg oddechowych zniszczenie miąższu płucnego przebudowa naczyń płucnych	nabłonek podatny na uszkodzenia metaplasja śluzowa ↑ błona podstawna skurcz oskrzeli	
odpowiedź na leczenie	słaba odpowiedź na leki rozszerzające oskrzela słaba odpowiedź na steroidy	silna odpowiedź na leki rozszerzające oskrzela dobra odpowiedź na steroidy	słabsza odpowiedź na leki rozszerzające oskrzela gorsza odpowiedź na steroidy

NO – tlenek azotu

Ryc. 4-7. Kaskada zapalna w POChP i astmie

Patofizjologia

Obecnie wiadomo, jak podstawowy proces chorobowy w POChP prowadzi do charakterystycznych nieprawidłowości patofizjologicznych i objawów podmiotowych. Na przykład zmniejszenie FEV_1 wynika głównie z zapalenia i zwężenia obwodowych dróg oddechowych, podczas gdy zmniejszenie wymiany gazowej jest spowodowane zniszczeniem miąższu płuca w przebiegu rozedmy.

Ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe i pułapka powietrzna

Rozległość zapalenia, włóknienia i wysięku w świetle małych dróg oddechowych koreluje ze stopniem zmniejszenia FEV_1 i wskaźnika FEV_1/FVC oraz prawdopodobnie z przyspieszoną utratą FEV_1 charakterystyczną dla POChP.⁴ Obturacja obwodowych dróg oddechowych stopniowo prowadzi do uwięzienia powietrza w płucach w czasie wydechu, czego efektem jest rozdęcie płuc. Choć rozdęcie bardziej się wiąże z zaburzeniami wymiany gazowej niż ze zmniejszeniem FEV_1 , to się przyczynia do uwięzienia powietrza w czasie wydechu. Jest to związane zwłaszcza z uszkodzeniem przyczepów pęcherzyków do ściany małych dróg oddechowych w miarę postępu choroby. Rozdęcie płuc powoduje zmniejszenie pojemności wdechowej, tak że zwiększa się czynnościowa pojemność zalegająca, szczególnie w czasie wysiłku fizycznego (wówczas zaburzenie to nazywa się rozdęciem dynamicznym) i powoduje duszność oraz ograniczenie wydolności fizycznej. Obecnie się uważa, że rozdęcie płuc rozwija się wcześniej w przebiegu choroby i jest głównym mechanizmem duszności wysiłkowej.¹⁵ Leki rozszerzające oskrzela działające na obwodowe drogi oddechowe zmniejszają pułapkę powietrzną, a przez to objętość płuc i przynoszą poprawę w zakresie objawów podmiotowych i wydolności wysiłkowej.

Zaburzenia wymiany gazowej

Zaburzenia wymiany gazowej prowadzą do hipoksemii i hiperkapni, i mają różne mechanizmy w POChP. Ogólnie rzecz biorąc wraz z postępowaniem choroby pogarsza się wymiana gazowa. Ciężkość rozedmy koreluje z ciśnieniem parcjalnym tlenu

we krwi tętniczej (PaO_2) i innymi wskaźnikami nierównowagi wentylacji i perfuzji (V_A/Q). Obturacja obwodowych dróg oddechowych również powoduje nierównowagę V_A/Q i wraz z upośledzeniem czynności mięśni oddechowych w ciężkiej chorobie prowadzi do zmniejszenia wentylacji, a to z kolei do zatrzymywania dwutlenku węgla. Nieprawidłowości wentylacji pęcherzykowej i redukcja płucnego łożyska naczyniowego dodatkowo nasilają zaburzenia V_A/Q .

Nadmierne wydzielanie śluzu

Nadmierne wydzielanie śluzu będące przyczyną przewlekłego mokrego kaszlu jest cechą przewlekłego zapalenia oskrzeli i niekoniecznie się wiąże z ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych. Ponadto nie u wszystkich chorych na POChP występuje objawowe nadmierne wydzielanie śluzu. Jeśli zaś występuje, to jest wynikiem metaplastacji śluzowej ze zwiększeniem liczby komórek kubkowych i powiększeniem gruczołów podśluzówkowych w odpowiedzi na przewlekłe drażnienie dróg oddechowych przez dym papierosowy i inne szkodliwe substancje. Wiele mediatorów i proteinaz pobudza nadmierne wydzielanie śluzu i wiele z nich wywiera działanie poprzez aktywację receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).¹⁶

Nadciśnienie płucne

Późno w przebiegu POChP może się rozwinąć łagodne lub umiarkowane nadciśnienie płucne. Jest ono wynikiem skurczu małych tętnic płucnych pod wpływem niedotlenienia, co ostatecznie prowadzi do zmian strukturalnych, które obejmują rozrost błony środkowej ściany tętnicy i później przerost lub rozrost komórek mięśni gładkich.¹⁷ W naczyniach występuje odpowiedź zapalna podobna do obserwowanej w drogach oddechowych oraz dysfunkcja komórek śródbłonna. Utrata włóścińców płucnych w rozedmie może się również przyczyniać do wzrostu ciśnienia w krążeniu płucnym. Postępujące nadciśnienie płucne może prowadzić do przerostu prawej komory i ostatecznie do prawokomorowej niewydolności serca (serce płucne [*cor pulmonale*]).

Ryc. 4-8. Zmiany ogólnoustrojowe w POChP

kacheksja – utrata beztłuszczowej masy ciała
 zanik mięśni szkieletowych – apoptoza, zanik z nieużywania
 osteoporoza
 depresja
 niedokrwistość normochromiczna, normocytowa
 zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych
 – związane ze $\uparrow$ CRP

Skutki ogólnoustrojowe

Coraz więcej danych wskazuje na to, że POChP ma szereg cech ogólnoustrojowych, szczególnie u chorych z ciężką chorobą, oraz że zmiany te mają ważny wpływ na przeżycie i choroby towarzyszące^{18,19} (**ryc. 4-8**). U chorych z ciężką POChP powszechnie stwierdza się kacheksję. Może wystąpić utrata masy mięśni szkieletowych, ich osłabienie w wyniku nasilonej apoptozy lub wskutek nieużywania mięśni. U chorych na POChP większe jest również prawdopodobieństwo wystąpienia osteoporozy, depresji i przewlekłej niedokrwistości.²⁰ Występujące w zwiększonym stężeniu mediatory zapalne, w tym TNF- α , IL-6 oraz wolne rodniki tlenowe mogą pośredniczyć w niektórych efektach ogólnoustrojowych. Zwiększone jest ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, które koreluje ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP).²¹

Zaostrzenia

Zaostrzenia nasilają reakcję zapalną w drogach oddechowych u chorych na POChP. Mogą być wywołane przez zakażenie bakteryjne lub wirusowe, bądź przez zanieczyszczenia środowiska. Istnieje stosunkowo niewiele danych o mechanizmach zapalenia biorących udział w zaostrzeniach POChP. W zaostrzeniach lekkich i umiarkowanych w płucach i ścianach dróg oddechowych zwiększa się liczba neutrofilów, a w niektórych badaniach także eozynofiliów.²² Wiąże się to ze zwiększonym stężeniem niektórych mediatorów reakcji zapalnej, takich jak TNF- α , LTB₄ i IL-8, oraz markerów biologicznych stresu oksydacyjnego. Bardziej skąpe dane dotyczą ciężkich zaostrzeń, aczkolwiek w jednym badaniu stwierdzono znaczne

zwiększenie liczby neutrofilów w ścianach dróg oddechowych i zwiększoną ekspresję chemokin.²³ W czasie zaostrzenia narasta rozdęcie płuc i pęłapka powietrzna oraz zmniejsza się przepływ wydychowy, co odpowiada za nasilenie duszności.²⁴ Narastają również zaburzenia stosunku V_A/Q , przyczyniając się do ciężkiej hipoksemii.

Piśmiennictwo

- Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A.: Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur. Respir. J.*, 2003; 22: 672–688
- Hogg J.C.: Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, 2004; 364: 709–721
- Saetta M., Turato G., Maestrelli P., Mapp C.E., Fabbri L.M.: Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001; 163: 1304–1309
- Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S., Woods R., Elliott W.M., Buzatu L., et al.: The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.*, 2004; 350: 2645–2653
- Cosio M.G., Majo J.: Inflammation of the airways and lung parenchyma in COPD: role of T cells. *Chest*, 2002; 121 (5 suppl.): 1605–1655
- Wright J.L., Levy R.D., Churg A.: Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: current theories of pathogenesis and their implications for treatment. *Thorax*, 2005; 60: 605–609
- Birring S.S., Brightling C.E., Bradding P., Entwistle J.J., Vara D.D., Grigg J., et al.: Clinical, radiologic, and induced sputum features of chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers: a descriptive study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002; 166: 1078–1083
- Stockley R.A.: Neutrophils and the pathogenesis of COPD. *Chest*, 2002; 121 (5 suppl.): 1515–1555
- Barnes P.J.: Macrophages as orchestrators of COPD. *J. COPD*, 2004; 1: 59–70
- Barnes P.J.: Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol. Rev.*, 2004; 56: 515–548
- Rahman I.: Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms. *Cell Biochem. Biophys.*, 2005; 43: 167–188
- MacNee W.: Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur. J. Pharmacol.*, 2001; 429: 195–207
- Ito K., Ito M., Elliott W.M., Cosio B., Caramori G., Kon O.M., et al.: Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.*, 2005; 352: 1967–1976
- Thomson N.C., Chaudhuri R., Livingston E.: Asthma and cigarette smoking. *Eur. Respir. J.*, 2004; 24: 822–833
- O'Donnell D.E., Revill S.M., Webb K.A.: Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001; 164: 770–777
- Burgel P.R., Nadel J.A.: Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax*, 2004; 59: 992–926
- Barbera J.A., Peinado V.I., Santos S.: Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.*, 2003; 21: 892–905
- Wouters E.F., Creutzberg E.C., Schols A.M.: Systemic effects in COPD. *Chest*, 2002; 121 (5 suppl.): 1275–1305
- Agusti A.G., Noguera A., Sauleda J., Sala E., Pons J., Busquets X.: Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.*, 2003; 21: 347–360
- Similowski T., Agusti A.G., MacNee W., Schonhofer B.: The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *Eur. Respir. J.*, 2006; 27: 390–396
- Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D.: Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*, 2004; 59: 574–580
- Wedzicha J.A.: Exacerbations: etiology and pathophysiologic mechanisms. *Chest*, 2002; 121 (5 suppl.): 1365–1415
- Drost E.M., Skwarski K.M., Sauleda J., Soler N., Roca J., Agusti A.G.: Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD. *Thorax*, 2005; 60: 293–300
- Parker C.M., Voduc N., Aaron S.D., Webb K.A., O'Donnell D.E.: Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.*, 2005; 26: 420–428

Rozdział 5. Postępowanie w POChP

Wprowadzenie

Skuteczny plan postępowania w POChP obejmuje cztery składowe: 1) ocena i monitorowanie choroby; 2) ograniczenie czynników ryzyka; 3) leczenie stabilnej POChP; 4) leczenie zaostrzeń. Postępowanie w lekkiej i umiarkowanej POChP (stadium I i II) obejmuje unikanie czynników ryzyka w celu zapobieżenia postępowi choroby oraz stosowanie leków w razie potrzeby w celu opanowania objawów podmiotowych. Chorzy na ciężką i bardzo ciężką POChP (stadium III i IV) często wymagają wielodyscyplinarnego podejścia, stosowania różnych metod leczenia oraz zaangażowania lekarza w stałą opiekę w miarę postępu choroby. Oprócz edukacji, porad zdrowotnych i leków chorzy na POChP mogą potrzebować szczegółowych wskazówek dotyczących zaprzestania palenia tytoniu, ćwiczeń fizycznych oraz właściwego odżywiania, a także ciągłej opieki pielęgniarskiej. Nie u każdego chorego konieczne jest zastosowanie wszystkich metod postępowania, a ocena potencjalnych korzyści z każdej z nich w każdym stadium choroby ma podstawowe znaczenie dla skuteczności leczenia.

Podstawowym celem postępowania jest zapobieganie chorobie, natomiast u chorego z ustalonym rozpoznaniem POChP skuteczne leczenie ma na celu:

- 1) łagodzenie objawów
- 2) zapobieganie postępowi choroby
- 3) zwiększenie tolerancji wysiłku
- 4) poprawę ogólnego stanu zdrowia
- 5) zapobieganie powikłaniom i ich leczenie
- 6) zapobieganie zaostrzeniom i ich leczenie
- 7) zmniejszenie śmiertelności.

Cele te należy osiągnąć przy minimalnych skutkach ubocznych leczenia, co stanowi szczególne wyzwanie u chorych na POChP, u których często współistnieją inne choroby. U poszczególnych chorych cele te można zrealizować w różnym stopniu, a niektóre interwencje terapeutyczne przynoszą korzyści w więcej niż tylko jednym aspekcie. Ustalając plan leczenia, należy brać pod uwagę korzyści i ryzyko dla pacjenta oraz bezpośrednie i pośrednie koszty dla chorego i jego rodziny oraz całego społeczeństwa.

Chorobę należy wykryć tak wcześnie jak to jest możliwe, koniecznie zanim osiągnie stadium schyłkowe, w którym niesprawność chorego jest znaczna. Podstawowe znaczenie dla rozpoznania POChP ma dostępność badań spirometrycznych, które powinni móc zlecać wszyscy lekarze opiekujący się chorymi na POChP. Niemniej jednak korzyści ze spirometrycznych badań przesiewowych prowadzonych w całej populacji albo wyłącznie wśród palaczy papierosów nadal są niejasne.

Uświadomienie pacjentom, lekarzom i opinii publicznej, że kaszel, odkrztuszanie, a zwłaszcza duszność nie są objawami banalnymi, ma zasadnicze znaczenie w zwalczaniu POChP w skali populacyjnej.

Zmniejszenie intensywności leczenia po opanowaniu objawów POChP zazwyczaj nie jest możliwe. Postępujące pogarszanie się czynności płuc na ogół wymaga stopniowego intensyfikowania leczenia zarówno farmakologicznego, jak i niefarmakologicznego, w celu ograniczenia wpływu tych zmian na stan kliniczny chorego. Zaostrzenia objawów przedmiotowych i podmiotowych – charakterystyczna cecha POChP – pogarszają jakość życia chorych i ich ogólny stan zdrowia. Należy wówczas jak najszybciej wdrażać odpowiednie leczenie i środki zapobiegające nawrotom.

Istnieją znaczne różnice między różnymi krajami w leczeniu chorób przewlekłych, takich jak POChP, oraz akceptacji i możliwości sfinansowania poszczególnych metod leczenia. Różnice rasowe w metabolizmie leków, zwłaszcza podawanych doustnie, mogą być przyczyną różnych preferencji chorych w odniesieniu do farmakoterapii. niewiele wiadomo na temat tych ważnych aspektów POChP.

Składowa 1: Ocena i monitorowanie choroby

Główne punkty

- Kliniczne rozpoznanie POChP należy rozważyć u każdego chorego z dusznością, przewlekłym kaszlem lub odrzuktuszaniem płwociny oraz wywiadem narażenia na czynniki ryzyka tej choroby. Rozpoznanie należy potwierdzić badaniem spirometrycznym.
- W rozpoznawaniu i ocenie zaawansowania POChP spirometria stanowi „złoty standard”, jako najbardziej powtarzalna, wystandaryzowana i obiektywna metoda pomiaru ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Wartości $FEV_1/FVC < 70\%$ i $FEV_1 < 80\%$ wartości należnej po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela potwierdzają niecałkowicie odwracalną obturację.
- Lekarze diagnozujący i leczący chorych na POChP powinni mieć dostęp do spirometrii.
- Ocena zaawansowania POChP opiera się na ciężkości objawów podmiotowych, nasileniu nieprawidłowości spirometrycznych i występowaniu powikłań.
- Wykonanie gazometrii krwi tętniczej należy rozważyć u wszystkich pacjentów z $FEV_1 < 50\%$ wartości należnej lub objawami klinicznymi niewydolności oddechowej lub prawokomorowej niewydolności serca.
- POChP zwykle ma charakter postępujący i z czasem można się spodziewać pogarszania czynności płuc pomimo najlepszego możliwego leczenia. Należy monitorować objawy podmiotowe i obiektywne cechy ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe, aby wiedzieć, kiedy trzeba zmodyfikować leczenie i wykrywać możliwe powikłania.
- POChP często towarzyszą inne choroby, które trzeba aktywnie wykrywać. Choroby współistniejące często utrudniają leczenie POChP i na odwrót.

Wstępne rozpoznanie

Rozpoznanie kliniczne POChP (**ryc. 5.1-1**) należy brać pod uwagę u każdego pacjenta, u którego występuje duszność, przewlekły kaszel lub odrzuktuszanie płwociny oraz narażenie na czynniki ryzyka tej choroby w wywiadach. Diagnozę należy potwierdzić za pomocą spirometrii. Jeśli po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela FEV_1/FVC wy-

nosi $< 0,70$ a $FEV_1 < 80\%$ wartości należnej – potwierdza to niecałkowicie odwracalne ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe.

Ocena objawów podmiotowych

Chociaż istnieją wyjątki, ogólna charakterystyka rozwoju objawów POChP jest dobrze poznana. Główne objawy u chorych w stadium I (lekka POChP) to przewlekły kaszel i odrzuktuszanie płwociny. Objawy te mogą być obecne na wiele lat przed wystąpieniem obturacji dróg oddechowych i często są ignorowane lub lekceważone przez chorych, którzy przypisują je starzeniu się lub złej kondycji fizycznej. W stadium II (umiarkowana POChP) w miarę nasilania się obturacji choroby często odczuwają duszność, która może utrudniać wykonywanie codziennych czynności.¹ Zwykle w tym stadium chorzy szukają pomocy lekarskiej, co może prowadzić do rozpoznania POChP. Jednak niektórzy chorzy w stadium I (lekka POChP) lub stadium II (umiarkowana POChP) nie kaszlą, nie odrzuktuszają płwociny, nie odczuwają duszności i trafiają do lekarza dopiero wówczas, gdy nasili się obturacja dróg oddechowych lub wystąpi nagłe pogorszenie czynności płuc wskutek zakażenia dróg oddechowych. W miarę narastania obturacji chory wchodzi w stadium III (ciężka POChP), w którym kaszel i odrzuktuszanie płwociny zwykle się utrzymują, nasila się duszność i mogą wystąpić dodatkowe objawy związane z powikłaniami POChP, takimi jak niewydolność oddechowa, niewydolność prawej komory serca, utrata masy ciała i hipoksemia. Należy podkreślić, że każdy z opisanych poniżej objawów może być obecny u chorego w czasie pierwszej wizyty u lekarza, ponieważ POChP bywa rozpoznawana w każdym stopniu zaawansowania.

Duszność

Duszność należy do charakterystycznych objawów POChP. Większość chorych szuka pomocy lekarskiej właśnie z powodu duszności; jest to też główna przyczyna niesprawności i obaw związanych z chorobą. Zwykle chorzy na POChP opisują duszność jako „oddychanie z wysiłkiem”, „ciężki oddech”, „brak powietrza” lub „łapanie powietrza”.² Chorzy używają różnych określeń do opisu duszności, w zależności między innymi od kręgu kulturowego.³ Często na podstawie okre-

Ryc. 5.1-1. Główne objawy i czynniki ryzyka wskazujące na POChP

Należy wziąć pod uwagę POChP i wykonać spirometrię, jeśli u pacjenta w wieku >40 lat występuje którykolwiek z niżej wymienionych objawów lub czynników ryzyka. Same objawy i narażenia nie przesądzają o rozpoznaniu POChP, ale obecność kilku z nich zwiększa prawdopodobieństwo istnienia choroby. W celu ustalenia rozpoznania POChP konieczne jest wykonanie spirometrii.

dusznosc o następujących cechach:	postępująca (nasilająca się z upływem czasu) zwykle nasilająca się w czasie wysiłku uporczywa (występująca codziennie) opisywana przez pacjenta jako „oddychanie z wysiłkiem”, „ciężki oddech”, „brak powietrza” lub „łapanie powietrza”
przewlekły kaszel:	występuje okresowo lub codziennie często przez cały dzień, rzadko wyłącznie w nocy
przewlekłe odkrztuszanie plwociny:	niezależnie od charakteru może wskazywać na POChP
w wywiadach narażenie na czynniki ryzyka, zwłaszcza na:	dym tytoniowy przemysłowe pyły i substancje chemiczne dym z pieców kuchennych i grzewczych

Ryc. 5.1-2. Zmodyfikowany kwestionariusz Medical Research Council do oceny nasilenia duszności⁴

postaw krzyżyk w rubryce, która pasuje do Ciebie (tylko w jednej)

Odczuwam brak powietrza tylko przy dużym wysiłku fizycznym.	☐
Brakuje mi powietrza, gdy szybko idę po płaskim terenie albo gdy pokonuję niewielkie wzniesienie.	☐
Z powodu braku tchu chodzę wolniej niż inni ludzie w moim wieku, albo muszę się zatrzymywać dla złapania oddechu, gdy idę swoim tempem po płaskim terenie.	☐
Idąc po płaskim terenie, co około 100 metrów albo co kilka minut zatrzymuję się, żeby złapać oddech.	☐
Odczuwam zbyt dużą duszność, aby wychodzić z domu, albo brakuje mi powietrza, gdy się ubieram lub rozbieram.	☐

śleń użytych przez chorego można odróżnić duszność w przebiegu POChP od duszności z innych przyczyn, chociaż podobnie opisują duszność chorzy na astmę. Prosty sposób oceny wpływu duszności na stan zdrowia jest kwestionariusz British Medical Research Council (MRC) (**ryc. 5.1-2**). Wykazuje on dobrą korelację z innymi wskaźnikami stanu zdrowia⁴ i pozwala przewidzieć ryzyko zgonu⁵.

Duszność u chorych na POChP ma zazwyczaj charakter utrwalony i postępujący. Nawet w czasie „dobrych dni”, kiedy chory na POChP czuje się

stosunkowo dobrze, odczuwa duszność przy mniejszym wysiłku niż osoby zdrowe w tym samym wieku. Początkowo zadyszka występuje tylko przy większym wysiłku (np. wchodzeniu lub wbieganiu po schodach) i można jej uniknąć przez zmianę zachowania (np. używając windy). W miarę pogarszania się czynności płuc duszność staje się bardziej dokuczliwa. Chorzy niekiedy zauważają, że nie są w stanie iść z taką samą prędkością jak inni ludzie w tym samym wieku, lub wykonywać czynności, które angażują dodatkowe mięśnie oddechowe (np. nosić siatek z zakupami).⁶ W zaawansowanym stadium choroby duszność występuje podczas zwykłych codziennych czynności (np. mycia i ubierania) lub w spoczynku, sprawiając, że chory nie może opuszczać mieszkania.

Kaszel

Przewlekły kaszel, zwykle będący pierwszym objawem POChP,⁷ jest często lekceważony przez chorych jako spodziewana konsekwencja palenia papierosów lub narażenia środowiskowego. Na początku choroby może występować okresowo, ale w miarę jej postępu chory kaszle codziennie, często przez cały dzień. Przewlekłemu kaszlowi u chorych na POChP nie musi towarzyszyć odkrztuszanie plwociny.⁸ Znaczne ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe może wystąpić u chorego niekaszlącego. Na **ryc. 5.1-3** wymieniono niektóre inne przyczyny przewlekłego kaszlu u chorych z prawidłowym radiogramem klatki piersiowej.

Ryc. 5.1-3. Przyczyny przewlekłego kaszlu u osób z prawidłowym radiogramem klatki piersiowej

w obrębie klatki piersiowej

POChP

astma

rak płuca (dużego oskrzela)

gruźlica wewnątrzoskrzelowa

rozstrzenie oskrzeli

niewydolność lewokomorowa serca

śródmieższowa choroba płuc

mukowiscydoza

poza klatką piersiową

spływanie wydzieliny z nosa po tylnej ścianie gardła

reflaks żołądkowo-przełykowy

leki (np. inhibitory ACE)

Odkrztuszanie plwociny

Chorzy na POChP po napadzie kaszlu są na ogół w stanie odkrztusić niewielką ilość lepkiej plwociny. Jako epidemiologiczną definicję przewlekłego zapalenia oskrzeli przyjmuje się regularne odkrztuszanie plwociny przez co najmniej 3 miesiące w 2 kolejnych latach³ (bez innych możliwych przyczyn). Definicja ta jest nieco arbitralna i nie obejmuje ilości plwociny odkrztuszanej przez chorych na POChP. Często trudno ocenić objętość odkrztuszanej plwociny, ponieważ chorzy mogą ją połykać zamiast odpływać (zależy to od płci i nawyków kulturowych). U chorych odkrztuszających duże ilości plwociny mogą występować rozstrzenie oskrzeli. Obecność ropnej plwociny świadczy o zwiększonym stężeniu mediatorów reakcji zapalnej,¹⁰ a jej pojawienie się może oznaczać początek zaostrzenia¹¹.

Świszczący oddech i uczucie ciasnoty w klatce piersiowej

Świszczący oddech i uczucie ciasnoty w klatce piersiowej są mało swoistymi objawami i mogą się zmieniać z dnia na dzień, a także w ciągu jednego dnia. Objawy te mogą występować w stadium I (lekka POChP), ale są bardziej typowe dla astmy oraz dla ciężkiej i bardzo ciężkiej POChP (stadium III i IV). Słyszalne świsty mogą powstawać w krtani i nie muszą im towarzyszyć nieprawidłowości w badaniu osłuchowym klatki piersiowej.

Badaniem osłuchowym można też stwierdzić świsty wdechowe lub wydechowe nad całymi polami płucnymi. Uczucie ciasnoty w klatce piersiowej często występuje po wysiłku, nie da się precyzyjnie określić jego lokalizacji i może być wynikiem izometrycznego skurczu mięśni międzyżebrowych. Nieobecność świstów lub uczucia ciasnoty w klatce piersiowej nie wyklucza rozpoznania POChP, tak jak ich obecność nie potwierdza rozpoznania astmy.

Inne objawy występujące w ciężkiej POChP

W zaawansowanej POChP często występuje utrata masy ciała i jadłowstręt.¹² Objawy te mają istotne znaczenie rokownicze,¹³ mogą też być związane z innymi chorobami (np. gruźlicą lub rakiem płuca) – zawsze w takim przypadku powinno się wykonać odpowiednie badania diagnostyczne. Omdlenia w czasie napadów kaszlu są spowodowane gwałtownym wzrostem ciśnienia w klatce piersiowej. Napady kaszlu mogą też powodować złamania żeber, niekiedy bezobjawowe. Obrzęki okolicy kostek mogą być jedynym objawem serca płucnego. U chorych z zaawansowaną POChP często występują zaburzenia psychiczne, zwłaszcza depresja i lęk, na które trzeba zwrócić uwagę w badaniu podmiotowym.¹⁴

Badanie podmiotowe

Szczegółowe badanie podmiotowe każdego nowego pacjenta z rozpoznaną lub podejrzaną POChP powinno obejmować:

- 1) **narażenie chorego na czynniki ryzyka** – takie jak palenie tytoniu i narażenia zawodowe lub środowiskowe;
- 2) **dotychczasowy wywiad chorobowy** – w tym występowanie astmy, alergii, zapalenia zatok przynosowych lub polipów nosa, zakażeń układu oddechowego w dzieciństwie i innych chorób układu oddechowego;
- 3) **występowanie POChP i innych przewlekłych chorób płuc w rodzinie**;
- 4) **historię rozwijania się objawów** – do rozwoju POChP zwykle dochodzi w wieku dorosłym, i większość chorych ma świadomość narastających trudności z oddychaniem lub częstszych zimowych przeziębień oraz pewnego ograniczenia funkcjonowania społecznego przez kilka lat, zanim zwróci się o pomoc lekarską;

- 5) **przebyte zaostrzenia lub hospitalizacje z powodu choroby układu oddechowego** – chorzy mogą zdawać sobie sprawę z okresowego nasilania objawów, nawet jeśli nie zostały one nigdy rozpoznane jako zaostrzenia POChP;
- 6) **choroby współistniejące** – takie jak choroba serca, nowotwory złośliwe, osteoporoza i choroby mięśni i kości, które mogą się przyczyniać do ograniczenia aktywności fizycznej;¹⁵
- 7) **ocenę aktualnie stosowanego leczenia** – na przykład powszechnie stosowane w chorobach serca β -blokery są na ogół przeciwwskazane u chorych na POChP;
- 8) **wpływ choroby na życie pacjenta** – w tym ograniczenie jego aktywności, absencję chorobową w pracy i jej skutki ekonomiczne, wpływ na życie rodzinne oraz uczucie depresji lub lęku;
- 9) **dostępne wsparcie ze strony społeczeństwa i rodziny;**
- 10) **możliwości ograniczenia czynników ryzyka, zwłaszcza zaprzestania palenia tytoniu.**

Badanie przedmiotowe

Badanie przedmiotowe odgrywa ważną rolę w postępowaniu diagnostycznym, ale rzadko pozwala rozpoznać POChP. Przedmiotowe objawy ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe występują rzadko, jeśli czynność płuc nie jest znacznie upośledzona,^{16,17} a ich obecność cechuje się stosunkowo małą czułością i swoistością. W POChP mogą występować różne objawy przedmiotowe, natomiast ich nieobecność nie wyklucza rozpoznania tej choroby.

Oglądanie

1. Sinica ośrodkowa lub niebieskawe zabarwienie błon śluzowych może występować, ale jest trudna do wykrycia w świetle sztucznym i w wielu grupach rasowych.

2. Często występujące nieprawidłowości ściany klatki piersiowej, odzwierciedlające rozdęcie płuc u chorych na POChP, to: poziome ustawienie żeber, beczkowaty kształt klatki piersiowej i wystający brzuch.

3. Spłaszczenie kopeł przepony może być związane z paradoksalnym wciąganiem dolnej części

klatki piersiowej w czasie wdechu, zmniejszeniem pola słumienia serca i zwiększeniem kąta podmostkowego.

4. Spoczynkowa częstotliwość oddechów niejednokrotnie przekracza 20 na minutę, a oddechy mogą być stosunkowo płytkie.¹⁷

5. Chorzy często oddychają „przez zasznurowane usta”, co może zwalniać przepływ wydechu i umożliwiać pełniejsze opróżnianie płuc.¹⁸

6. U chorych na POChP często się obserwuje pracę mięśni oddechowych w spoczynku w położeniu na plecach. Kolejnym objawem niewydolności oddechowej jest praca mięśni pochyłych i mostkowo-obojęczkowo-sutkowych.

7. Obrzęk okolicy kostek lub podudzi może być objawem niewydolności prawej komory serca.

Obmacywanie i opukiwanie

1. U chorych na POChP metody te są często nieprzydatne.

2. Stwierdzenie uderzenia koniuszkowego może być trudne z powodu rozdęcia płuc.

3. Rozdęcie płuc powoduje również przemieszczenie wątroby w dół, przez co łatwo ją badać palpacyjnie, nawet gdy nie jest powiększona.

Osluchiwanie

1. Szmer oddechowy u chorych na POChP są często ściszone, ale objaw ten nie jest wystarczająco charakterystyczny dla ustalenia rozpoznania.¹⁹

2. Występowanie świstów w czasie spokojnego oddychania jest przydatnym objawem wskazującym na obturację dróg oddechowych. Natomiast świsty słyszalne tylko w czasie nasilonego wydechu nie zostały zweryfikowane jako test diagnostyczny pozwalający rozpoznać POChP.

3. U niektórych chorych na POChP obecne są trzeszczenia w fazie wdechu, ale mają one niewielką wartość diagnostyczną.

4. Tętno serca są najlepiej słyszalne nad wzrostkiem mieczykowatym.

Pomiar ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe (spirometria)*

Spirometrię należy wykonać u każdego pacjenta z podejrzeniem POChP. Pozwala ona ustalić pewne rozpoznanie POChP i wykluczyć inne choroby o podobnych objawach. Spirometria nie pozwala w pełni ocenić wpływu POChP na stan zdrowia pacjenta, ale pozostaje „złotym standardem” w rozpoznawaniu choroby i monitorowaniu jej postępu. Jest to najlepiej wystandaryzowana, najbardziej powtarzalna i obiektywna z dostępnych metod pomiaru ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Pomiary spirometryczne dobrej jakości są możliwe, a lekarze opiekujący się chorymi na POChP powinni mieć dostęp do spirometrii. Na **rycynie 5.1-4** podano wskazówki niezbędne do uzyskiwania miarodajnych wyników tego badania.

Badanie spirometryczne powinno obejmować pomiar objętości powietrza wydychanego w sposób natężony po wykonaniu maksymalnego wdechu (natężona pojemność życiowa – FVC) i objętości powietrza wydychanego w pierwszej sekundzie natężonego wydechu (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa – FEV₁); należy też obliczyć stosunek tych dwóch wartości (FEV₁/FVC). Wyniki spirometrii ocenia się przez porównanie z wartościami referencyjnymi²⁰ dla wieku, wzrostu, płci i rasy (należy używać odpowiednich wartości referencyjnych; p. między innymi 20. pozycja piśmiennictwa).

Na **rycynie 5.1-5** przedstawiono spirogram prawidłowy oraz spirogram typowy dla chorych na lekką lub umiarkowaną POChP. U chorych na POChP zwykle stwierdza się zmniejszenie zarówno FEV₁, jak i FVC. Stopień nasilenia zaburzeń stwierdzanych badaniem spirometrycznym na ogół odzwierciedla ciężkość POChP (**ryc. 1-2**). Stosunek FEV₁/FVC po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela wynoszący <0,70 oznacza ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Jest to pragmatyczne podejście do oceny stopnia obturacji, ponieważ nie ma powszechnie przyjętych wartości referencyjnych dla FEV₁ i FVC. Badanie spirometryczne należy wykony-

Ryc. 5.1-4. Uwagi dotyczące wykonywania spirometrii

przygotowanie

Spirometry wymagają regularnej kalibracji.

Spirometry powinny rejestrować pomiary w postaci wydruku, aby umożliwić wykrycie błędów technicznych, albo automatycznie wskazywać niewłaściwy wynik badania i jego przyczyny.

Osoba nadzorująca spirometrię powinna być przeszkolona w prawidłowym wykonywaniu badania.

W celu uniknięcia błędów w rozpoznawaniu i leczeniu choroby konieczny jest maksymalny wysiłek pacjenta w czasie badania.

wykonanie

Badanie spirometryczne powinno się wykonywać zgodnie z opublikowanymi standardami.²⁴

Krzywe objętość-czas nie powinny mieć zazębień i nieregularności.

Zapis powinien trwać aż do osiągnięcia plateau objętości, co w ciężkiej chorobie może przekraczać nawet 15 sekund.

Jako wynik badania należy przyjąć największą wartość FVC i FEV₁ z 3 technicznie zadowalających pomiarów. Różnica między 3 pomiarami w wartościach FVC i FEV₁ nie powinna przekraczać 5% lub 100 ml (uwzględnia się różnicę odsetkową lub w mililitrach, która jest większa).

Stosunek FEV₁/FVC należy obliczyć z technicznie poprawnej krzywej z największą sumą FVC i FEV₁.

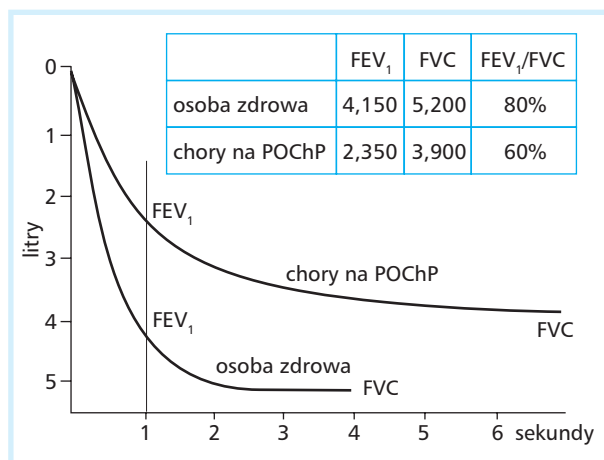
ocena

Wyniki spirometrii ocenia się, porównując wartości referencyjne należne dla wieku, wzrostu, płci i rasy (p. np. 20. pozycja piśmiennictwa).

FEV₁ po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela wynosząca <80% wartości należnej, w połączeniu z wartością FEV₁/FVC <70% potwierdza niecałkowicie odwracalne ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe.

wać po inhalacji odpowiedniej dawki krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela (np. 400 µg salbutamolu) w celu ograniczenia zmienności wyników. Jeśli to możliwe, uzyskane wartości należy porównać z prawidłowymi dla danego wieku, aby uniknąć fałszywego rozpoznania POChP u osób starszych.²¹ Stosowanie stałej wartości FEV₁/FVC jest szczególnie wątpliwe u osób starszych, ponieważ ten stosunek zmniejsza się z wiekiem, co może prowadzić do nieprawidłowego rozpoznania POChP u zdrowych osób w starszym wieku. Dla tej populacji pilnie potrzebne są referencyjne wartości spirometryczne po inhalacji leku rozsze-

* Spirometria w rozpoznawaniu POChP: wkładka w „Kieszonkowym przewodniku GOLD” dostępnym na stronie internetowej <http://www.goldcopd.org>



Ryc. 5.1-5. Spirogram prawidłowy i spiogram typowy dla chorych na lekką lub umiarkowaną POChP (do rozpoznania i oceny ciężkości POChP zaleca się wykorzystywać wartość FEV₁ po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela)

rzającego oskrzela, aby uniknąć fałszywych rozpoznań POChP.

Do oceny ograniczenia przepływu przez drogi oddechowe niekiedy wykorzystuje się szczytowy przepływ wydechowy, ale u chorych na POChP może zaniżać stopień obturacji.²² Wyniki badania US National Health and Nutrition Examination Survey sugerują, że szczytowy przepływ wydechowy charakteryzuje się dobrą czułością i pozwala wykryć >90% przypadków POChP możliwych do rozpoznania w spirometrii, ale z powodu małej swoistości nie może być wykorzystywany jako jedyny test diagnostyczny.²³

Celowość wykonywania przeglądowych badań spirometrycznych w populacji ogólnej lub populacjach zagrożonych rozwojem POChP budzi kontrowersje. Zarówno FEV₁, jak i FVC jest powiązana z ryzykiem zgonu niezależnie od palenia tytoniu, a nieprawidłowa czynność płuc pozwala wyodrębnić podgrupę palaczy o zwiększonym ryzyku zachorowania na raka płuca. Na tej podstawie sugeruje się wykonywanie spirometrii jako badania przesiewowego w ramach ogólnej oceny stanu zdrowia.²⁵ Nie ma jednak danych, które wskazywałyby, że takie postępowanie ma wpływ na decyzje terapeutyczne lub zwiększa skuteczność postępowania w POChP rozpoznanej przed wystąpieniem objawów podmiotowych.²⁶

Ocena ciężkości POChP

Ocena ciężkości POChP opiera się na nasileniu objawów podmiotowych, nieprawidłowości stwierdzanych badaniem spirometrycznym (**ryc. 1-2**) oraz obecności powikłań, takich jak niewydolność oddechowa, prawokomorowa niewydolność serca, utrata masy ciała i hipoksemia krwi tętniczej.

Ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe ma podstawowe znaczenie w ocenie ciężkości POChP. Ponadto z perspektywy zdrowia publicznego może być wykorzystywane do wyodrębnienia osób zagrożonych tą chorobą przed wystąpieniem znacznej obturacji (**ryc. 1-3**). Większość chorych na POChP we wczesnym stadium, zidentyfikowanych w dużych badaniach, zgłaszała co najmniej jeden objaw ze strony układu oddechowego – kaszel, odkrztuszanie płwociny, świsty lub duszność.^{27,28} Objawy te mogą występować nawet przy stosunkowo niewielkich nieprawidłowościach w spirometrii lub przy prawidłowym wyniku badania. Chociaż POChP nie rozwinię się u wszystkich chorych z tymi objawami,²⁹ to ich obecność powinna pomóc w wyodrębnieniu populacji obciążonej dużym ryzykiem, w której należy wdrożyć działania profilaktyczne. Wiele zależy od przekonania takich osób, jak również pracowników służby zdrowia, że niewielkie objawy ze strony układu oddechowego nie są czymś normalnym i mogą zwiastować wystąpienie w przyszłości ciężkiej choroby.

Należy pamiętać, że głównymi wyznacznikami stanu zdrowia pacjentów są nasilenie objawów podmiotowych i stopień ich wpływu na codzienne życie chorego, a nie tylko stopień obturacji oskrzeli.³⁰ Ważna jest ocena nasilenia duszności, na przykład za pomocą skali MRC (**ryc. 5.1-2**). Inne sposoby określania nasilenia objawów muszą być jeszcze zweryfikowane w różnych populacjach; zwykle jest to indywidualna ocena kliniczna, chociaż istnieje kwestionariusz oceny POChP sprawdzony w praktyce lekarza rodzinnego.³¹

Zmniejszenie tolerancji wysiłku, obiektywnie ocenione na podstawie skrócenia dystansu chodu we własnym tempie³² lub próby obciążenia narastającym wysiłkiem³³, jest silnym wskaźnikiem pogorszenia stanu zdrowia i czynnikiem rokowania³⁰. Wykazano też przydatność rokowniczą stosunku pojemności wdechowej do całkowitej pojemności płuc określonych w pletyzmografii.³⁴

Również utrata masy ciała i zmniejszenie prężności tlenu we krwi tętniczej wyróżniają chorych obciążonych zwiększonym ryzykiem zgonu.^{35,36}

Zaproponowano stosunkowo prostą metodę określenia ciężkości choroby, z wykorzystaniem większości powyższych zmiennych. Metoda BODE (ang. *Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise*) daje złożony wskaźnik, lepiej prognozujący przeżycie niż każdy jego składnik z osobna;³⁷ jego właściwości jako narzędzia pomiarowego są w trakcie badań.

Dodatkowe badania

U chorych na POChP w stadium II (umiarkowana POChP) lub bardziej zaawansowanym można rozważyć niżej wymienione badania dodatkowe.

Próba odwracalności obturacji z użyciem leku rozszerzającego oskrzela

Wbrew dotychczasowym nadziejom, u chorych z klinicznie rozpoznaną POChP i nieprawidłowym wynikiem spirometrii, nie można na podstawie wyniku próby odwracalności obturacji z użyciem leku rozszerzającego oskrzela lub glikokortykosteroidu przewidzieć postępu choroby, mierzonego zarówno spadkiem FEV_1 , pogorszeniem ogólnego stanu zdrowia, jak i częstością zaostrzeń.^{38,39} Mała zmiana FEV_1 (np. <400 ml) po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela nie przepowiada wiarygodnie odpowiedzi chorego na leczenie (np. zmiany wydolności wysiłkowej⁴⁰). Niewielka zmienność wyjściowej średnicy oskrzeli może spowodować różne zakwalifikowanie odwracalności obturacji w zależności od dnia, w którym wykonano badanie.³⁹ Im mniejsza FEV_1 przed inhalacją leku rozszerzającego oskrzela, tym większa jest szansa stwierdzenia odwracalności obturacji, nawet jeśli się przyjmie jako kryterium zmianę o 200 ml.

W niektórych przypadkach (np. u chorego z nietypowym wywiadem – astma w dzieciństwie i regularne przebudzenia w nocy z powodu kaszlu lub świszczącego oddechu) lekarz może się zdecydować wykonać próbę odwracalności obturacji z użyciem leku rozszerzającego oskrzela lub glikokortykosteroidu – proponowany protokół badania przedstawia **rycina 5.1-6**.

Ryc. 5.1-6. Próba odwracalności obturacji oskrzeli w POChP

przygotowanie

Badanie powinno się wykonywać u chorych w stabilnym stanie klinicznym, bez zakażenia układu oddechowego.

Chorzy nie powinni przyjmować wziewnych krótko działających leków rozszerzających oskrzela w ciągu 6 godzin, długo działających – w ciągu 12 godzin, a preparatów teofiliny o przedłużonym uwalnianiu – w ciągu 24 godzin przed badaniem.

spirometria

Należy wykonać pomiar FEV_1 przed inhalacją leku rozszerzającego oskrzela.

Lek rozszerzający oskrzela powinno się stosować z inhalatora z dozownikiem i spejserem lub w nebulizacji, w celu uzyskania pewności, że został odpowiednio zainhalowany.

Dawkę leku rozszerzającego oskrzela powinno się tak dobrać, aby uzyskać maksymalną odpowiedź.

Odpowiednie dawki leków to: 400 µg β_2 -mimetyku, maks. 160 µg leku przeciwwcholinergicznego lub ich połączenie.²⁰ Ponowny pomiar FEV_1 należy wykonać po upływie 10–15 minut od podania samego krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela, a 30–45 minut od podania 2 leków łącznie.

wyniki

Za istotne przyjmuje się zwiększenie FEV_1 o >200 ml i jednocześnie o >12% wartości przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela.²⁰ Podawanie nie tylko odsetkowej zmiany wartości wyjściowej, ale i bezwzględnej różnicy pomaga określić poprawę w kontekście klinicznym.

Radiogram klatki piersiowej

Nieprawidłowy radiogram klatki piersiowej rzadko pozwala rozpoznać POChP, chyba że są widoczne pęcherze rozedmowe, natomiast jest przydatny w rozpoznaniu różnicowym i do stwierdzenia chorób współistniejących, na przykład niewydolności serca. Do zmian radiologicznych związanych z POChP należą: objawy rozdęcia płuc (spłaszczenie kopuł przepony i zwiększenie objętości za mostkowej przestrzeni powietrznej na radiogramie bocznym), nadmierna jasność pól płucnych oraz raptowne urywanie się cieni naczyń. Nie zaleca się rutynowego wykonywania tomografii komputerowej klatki piersiowej. Jeśli istnieją wątpliwości co do rozpoznania POChP, pomocna w diagnostyce różnicowej bywa tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości. Tomografia komputerowa klatki piersiowej jest konieczna

w sytuacji, gdy się rozważa leczenie operacyjne, takie jak zmniejszenie objętości płuc, ponieważ rozmieszczenie zmian rozedmowych jest jednym z najistotniejszych czynników przy kwalifikacji do operacji.⁴¹

Gazometria krwi tętniczej

W zaawansowanej POChP ważną rolę odgrywa gazometria krwi tętniczej wykonywana, gdy chory oddycha powietrzem atmosferycznym. Badanie to powinno się wykonywać u chorych w stabilnym stanie klinicznym z $FEV_1 < 50\%$ wartości należytnej lub z klinicznymi objawami niewydolności oddechowej albo prawokomorowej niewydolności serca. Aby wyniki były wiarygodne, musi być spełnionych kilka warunków. Należy odnotować stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej (FiO_2 – normalnie 21% na poziomie morza), co jest szczególnie istotne, gdy chory używa nebulizatora napędzanego tlenem. Zmiany parametrów gazometrycznych następują po pewnym czasie, zwłaszcza w ciężkiej chorobie. Dlatego po zmianie FiO_2 trzeba odczekać 20–30 minut przed ponownym wykonaniem gazometrii, na przykład podczas oceny efektów domowego leczenia tlenem. Miejsce nakłucia tętnicy trzeba uciskać z odpowiednią siłą przez co najmniej minutę, gdyż w przeciwnym razie może powstać bolesny krwiak.

Badania przesiewowe w kierunku niedoboru α_1 -antytrypsyny

U chorych rasy białej, u których POChP rozwinęła się w młodym wieku (<45 lat) lub z silnie obciążającym wywiadem rodzinnym warto wykonać badanie w kierunku niedoboru α_1 -antytrypsyny. Może to pociągnąć za sobą wykonanie badań przesiewowych w rodzinie chorego oraz odpowiednie poradnictwo. Stężenie α_1 -antytrypsyny w osoczu poniżej 15–20% wartości prawidłowych budzi duże podejrzenie homozygotycznego niedoboru α_1 -antytrypsyny.

Rozpoznanie różnicowe

U niektórych chorych na przewlekłą astmę nie można wyraźnie rozróżnić tych dwóch chorób za pomocą obecnie dostępnych badań obrazowych i czynnościowych. Zakłada się, że chorują oni zarówno na astmę, jak i na POChP. W takich przypadkach stosuje się podobne leczenie jak w ast-

mie. Inne choroby, które trzeba uwzględnić w diagnostyce różnicowej POChP, zazwyczaj łatwiej rozpoznać (**ryc. 5.1-7**).

Bieżące monitorowanie i ocena choroby

W miarę postępu POChP chorzy coraz częściej korzystają z usług służby zdrowia. Od systemu opieki zdrowotnej zależy to, z kim chory się kontaktuje i jak często. Bieżące monitorowanie i ocena przebiegu POChP jest gwarancją osiągnięcia celów leczenia i powinno obejmować: 1) narażenie na czynniki ryzyka, zwłaszcza palenie tytoniu, 2) postęp choroby oraz rozwój powikłań, 3) stosowane leki i inne metody leczenia, 4) przebyte zaostżenia choroby, 5) choroby towarzyszące.

Na **ryc. 5.1-8** podano sugerowane pytania, które można zadawać choremu podczas wizyt kontrolnych. Najlepszym sposobem wykrywania zmian w objawach choroby i ogólnym stanie zdrowia jest zadawanie tych samych pytań podczas każdej wizyty.

Monitorowanie postępu choroby i rozwijania się powikłań

POChP jest chorobą na ogół postępującą, dlatego można się spodziewać pogarszania się czynności płuc z upływem czasu, nawet pomimo najlepszej opieki medycznej. W celu wykrywania powikłań oraz określania potrzeby modyfikacji leczenia powinno się monitorować objawy podmiotowe i obiektywne wskaźniki ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Podczas wizyt kontrolnych, podobnie jak podczas pierwszej wizyty, należy chorego zbadać oraz zapytać o nowe lub nasilające się objawy.

Czynność płuc

Pogarszanie się czynności płuc najlepiej monitorować, okresowo wykonując badanie spirometryczne. Mało prawdopodobne jest uzyskanie wartościowych informacji o pogarszaniu się czynności płuc z pomiarów spirometrycznych wykonywanych częściej niż raz do roku. Badanie to należy wykonać, jeśli objawy znacznie się nasiliły lub wystąpiło powikłanie.

Inne badania czynnościowe płuc, takie jak krzywa przepływ-objętość oraz pomiary pojem-

Ryc. 5.1-7. Rozpoznanie różnicowe POChP

Choroba	Cechy przemawiające za rozpoznaniem
POChP	początek w średnim wieku objawy narastające powoli wieloletnie palenie tytoniu w wywiadach duszność w czasie wysiłku fizycznego w większości nieodwracalne ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe
astma	wczesny początek (często w dzieciństwie) objawy zmieniające się z dnia na dzień objawy w nocy lub wcześnie rano współistnienie alergii, nieżyty nosa lub wyprysku astma w wywiadzie rodzinnym w większości odwracalne ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe
zastoinowa niewydolność serca	trzeszczenia i rżenia u podstawy płuc w badaniu osłuchowym poszerzenie sylwetki serca i obrzęk płuc na radiogramie klatki piersiowej badania czynności płuc wskazują na zmiany restrykcyjne, a nie ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe
rozstrzenie oskrzeli	obfita ropna plwocina powszechnie towarzyszące zakażenie bakteryjne rżenia nad polami płucnymi w badaniu osłuchowym, palce pałeczkowate poszerzenie oskrzeli i pogrubienie ściany oskrzeli na radiogramach lub w tomografii komputerowej klatki piersiowej
gruźlica	początek w każdym wieku nacieki lub zmiany guzkowe w płucach na radiogramie klatki piersiowej potwierdzenie mikrobiologiczne częste występowanie gruźlicy na danym terenie
zarostowe zapalenie oskrzelików	początek w młodszym wieku, u osób niepalących tytoniu niekiedy w wywiadach reumatoidalne zapalenie stawów lub ekspozycja na szkodliwe wyziewy obszary hipodensyjne w płucach w obrazie tomografii komputerowej wykonanej na wydechu
rozlane zapalenie oskrzelików	większość chorych to mężczyźni niepalący tytoniu niemal u wszystkich chorych przewlekłe zapalenie zatok przynosowych na radiogramach klatki piersiowej i w obrazach tomografii komputerowej o dużej rozdzielczości (TKWR) widoczne rozlane małe, guzkowe zacienienia w środkowej części zrazików płucnych i rozdęcie płuc

Wymienione cechy są dość charakterystyczne dla odpowiednich chorób, ale nie zawsze występują. Na przykład POChP może się rozwinąć u osoby, która nigdy nie paliła tytoniu (zwłaszcza w krajach rozwijających się, gdzie ważniejsze od palenia papierosów mogą być inne czynniki ryzyka), a astma może wystąpić u osoby dorosłej, nawet w podeszłym wieku.

ności dyfuzyjnej (DL_{CO}) i objętości płuc, nie są konieczne w rutynowym postępowaniu. Mogą one natomiast dostarczać informacji na temat całkowitych skutków choroby oraz ułatwiać ustalenie rozpoznania w przypadkach wątpliwych i kwalifikację do leczenia operacyjnego.

Gazometria krwi tętniczej

O niewydolności oddechowej świadczy $PaO_2 < 8,0$ kPa (60 mm Hg) i ewentualnie $PaCO_2 > 6,7$ kPa (50 mm Hg) przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym na poziomie morza. Użyteczną metodą kwalifikacji chorych do wykonania gazome-

trii krwi tętniczej może być pulsoksymetria; wskazanie do wykonywania gazometrii stanowi wysycenie tlenem ($SaO_2 < 92\%$).⁴² Pulsoksymetria nie daje jednak informacji o ciśnieniu parcjnym CO_2 .

Objawy kliniczne niewydolności oddechowej albo prawokomorowej niewydolności serca obejmują sinicę ośrodkową, obrzęki w okolicy kostek i zwiększone ciśnienie w żyłach szyjnych. Objawy kliniczne hiperkapni są bardzo mało swoiste, z wyjątkiem zaostreżeń POChP.

Ryc. 5.1-8. Proponowane pytania, które można zadawać w czasie wizyty kontrolnych^a

monitoruj narażenie na czynniki ryzyka

Czy Pana/Pani narażenie na czynniki ryzyka zmieniło się od ostatniej wizyty?

Czy zaprzestał(a) Pan/Pani palenia papierosów, czy też nadal Pan/Pani pali?

Jeśli nadal Pan/Pani pali, to ile papierosów/tytoniu dziennie?

Czy chce Pan/Pani rzucić palenie?

Czy w miejscu pracy Pana/Pani zaszły jakieś zmiany?

monitoruj postęp choroby i rozwój powikłań

Jakie czynności jest Pan/Pani w stanie wykonać bez wystąpienia duszności? (proszę użyć przykładów z życia codziennego, np. wchodzenie po schodach, marsz pod górę lub po płaskim terenie)

Czy od czasu ostatniej wizyty duszność się nasiliła, zmniejszyła lub utrzymuje na tym samym poziomie?

Czy musiał(a) Pan/Pani ograniczyć swą aktywność fizyczną z powodu duszności lub innych objawów?

Czy jakieś objawy nasiliły się od czasu ostatniej wizyty?

Czy od czasu ostatniej wizyty pojawiły się nowe objawy?

Czy duszność lub inne dolegliwości ze strony klatki piersiowej zaburzają Pana/Pani sen?

Czy od czasu ostatniej wizyty objawy choroby były przyczyną nieobecności w pracy albo wizyty u lekarza?

monitoruj farmakoterapię i inne metody leczenia

Jakie leki Pan/Pani zażywa?

Jak często zażywa Pan/Pani każdy z tych leków?

Ile leku zażywa Pan/Pani za każdym razem?

Czy z jakiegoś powodu opuścił(a) Pan/Pani dawki lub zaprzestał(a) regularnego zażywania leków?

Czy ma Pan/Pani trudności z realizowaniem recept (np. z przyczyn finansowych albo niedostępności w aptece)?

Proszę zademonstrować, w jaki sposób używa Pan/Pani inhalatora.

Czy próbował(a) Pan/Pani stosować inne leki lub metody leczenia?

Czy zażywane leki skutecznie znoszą objawy choroby?

Czy zażywane leki powodowały jakieś problemy?

monitoruj zaostrzenia

Czy od czasu ostatniej wizyty były okresy, w których objawy choroby były bardziej nasilone niż zwykle?

Jeżeli tak, jak długo trwały takie zaostrzenia? Co według Pana/Pani było ich przyczyną? Co Pan/Pani zrobił(a) w celu zmniejszenia dolegliwości?

^a Powyższe pytania stanowią przykłady, a nie standardowy kwestionariusz oceny chorego. Ich wartość nie została zweryfikowana.

Ocena hemodynamiki płucnej

Łagodne lub umiarkowane nadciśnienie płucne (średnie ciśnienie w tętnicy płucnej ≥ 30 mm Hg) ma prawdopodobnie znaczenie jedynie u chorych z niewydolnością oddechową. Nie zaleca się rutynowego wykonywania pomiarów ciśnienia w tętnicy płucnej, ponieważ nie dostarczają one żadnych dodatkowych praktycznych informacji oprócz wynikających ze znajomości PaO_2 .

Rozpoznanie prawokomorowej niewydolności serca lub serca płucnego

Podwyższenie ciśnienia w żyłach szyjnych i obecność ciastowatych obrzęków w okolicy kostek są często najbardziej przydatnymi objawami w rozpoznawaniu prawokomorowej niewydolności serca w codziennej praktyce klinicznej. Jednak u chorych na POChP ciśnienie w żyłach szyjnych często trudno ocenić z powodu dużych wahań ciśnienia wewnątrz klatki piersiowej. Rozpoznanie serca płucnego można ustalić za pomocą wielu badań, takich jak badanie radiologiczne, elektrokardiografia, echokardiografia, scyntygrafia i tomografia rezonansu magnetycznego, jednak każde z nich jest obciążone pewną niedokładnością.

Tomografia komputerowa i scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna

Pomimo korzyści, jakie płyną z możliwości uwidocznienia zmian patologicznych w płucach, rutynowe wykonywanie tych badań ogranicza się obecnie do chorych na POChP kwalifikowanych do leczenia operacyjnego. Aktualnie prowadzi się badania nad wykorzystaniem tomografii komputerowej o dużej rozdzielczości, pozwalającej dokładniej uwidocznąć patologię dróg oddechowych i miąższu płuc.

Hematokryt

Czerwienica może się rozwinąć u chorych z hipoksemią, zwłaszcza tych, którzy nie zaprzestali palenia tytoniu.⁴³ Kryterium jej rozpoznania stanowi hematokryt $>55\%$. Niedokrwistość jest częstsza, niż wcześniej sądzono; w jednym z badań stwierdzono ją u niemal $1/4$ hospitalizowanych chorych.⁴⁴ Zmniejszony hematokryt wskazuje na złe rokowanie u chorych na POChP leczonych przewlekle tlenem.⁴⁵

Czynność mięśni oddechowych

Czynność mięśni oddechowych zwykle się ocenia, mierząc maksymalne ciśnienie wdechowe i wydechowe w jamie ustnej. Bardziej skomplikowane badania są dostępne jedynie w laboratoriach naukowych. Ocena siły mięśni wdechowych jest pomocna w diagnostyce, jeżeli wyniki badań czynnościowych płuc nie pozwalają ustalić przyczyny duszności i hiperkapni lub gdy podejrzewa się osłabienie mięśni. W przeciwieństwie do innych badań oceniających mechanikę płuc u chorych na POChP – wyniki pomiarów czynności mięśni wydechowych mogą ulec poprawie (np. po rehabilitacji oddechowej).^{46,47}

Badania snu

Badanie snu bywa wskazane wówczas, gdy występuje hipoksemia lub prawokomorowa niewydolność serca przy stosunkowo niewielkiej obturacji dróg oddechowych, lub w przypadku obecności objawów sugerujących obecność zespołu bezdechu sennego.

Próby wysiłkowe

Istnieje wiele metod oceny wydolności wysiłkowej, na przykład próba na bieżni ruchomej lub ergometrze rowerowym, test 6-minutowego marszu i test marszowy wahadłowy, ale są one wykorzystywane głównie w ramach programów rehabilitacji oddechowej.

Monitorowanie farmakoterapii i innych metod leczenia

W celu właściwego dostosowywania leczenia w miarę postępu choroby należy podczas każdej wizyty kontrolnej omówić aktualnie stosowane leczenie. Powinno się kontrolować dawkowanie leków, ich przyjmowanie przez pacjenta, technikę inhalacji, skuteczność stosowanego leczenia w opanowywaniu objawów oraz skutki uboczne.

Monitorowanie zaostrzeń

W ramach okresowej oceny lekarz powinien pytać chorego o zaostrzenia choroby oraz zapoznać się z wszelkimi zarejestrowanymi danymi dotyczącymi leczenia zaostrzeń, czy to samodzielnego, czy przez pracowników ochrony zdrowia. Należy

oceniać częstość, ciężkość i prawdopodobne przyczyny zaostrzeń. Powinno się zwracać uwagę na zwiększenie objętości odkrztuszanej płwociny lub zmianę jej charakteru na ropny oraz nagle nasilone duszności. Pomocny może być wywiad w kierunku nieplanowanych wizyt u lekarza, telefonów z prośbą o poradę i pobytów na oddziałach pomocy doraźnej. Ciężkość zaostrzenia można ocenić na podstawie zwiększonego zużycia leków rozszerzających oskrzela lub glikokortykosteroidów oraz konieczności zastosowania antybiotyków. Należy odnotować hospitalizacje, w tym: miejsce, czas pobytu oraz ewentualną intensywną terapię lub intubację. Lekarz powinien później poprosić o pełną dokumentację zastosowanego leczenia w celu ułatwienia ciągłości opieki medycznej.

Monitorowanie chorób współistniejących

Z POChP często współistnieją inne choroby. Niektóre mogą być pośrednim skutkiem POChP – powstają niezależnie, ale ich wystąpienie jest bardziej prawdopodobne u chorych na POChP. Należą do nich m.in. choroba niedokrwienna serca, rak oskrzela i osteoporoza. Inne choroby, takie jak zapalenie stawów, cukrzyca i refluksowe zapalenie przełyku, mogą współistnieć z POChP dlatego, że ich częstość rośnie z wiekiem. Wszystkie choroby współistniejące z POChP trudniej leczyć – ponieważ POChP zwiększa ogólny stopień niepełnosprawności albo dlatego że leczenie POChP niekorzystnie wpływa na chorobę współistniejącą. Wszystkie choroby współistniejące zwiększają niepełnosprawność związaną z POChP i mogą utrudniać jej leczenie. Ponieważ nie ma zintegrowanych wytycznych postępowania w sytuacji współistnienia różnych chorób, należy się skupić na wykrywaniu i leczeniu poszczególnych problemów zgodnie z lokalnymi wytycznymi postępowania.

Składowa 2: Ograniczenie czynników ryzyka

Główne punkty

- Ważnym celem w zapobieganiu POChP i postępowi choroby jest ograniczenie całkowitego narażenia na dym tytoniowy, pyły i substancje chemiczne w miejscu pracy oraz zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego i wewnątrz pomieszczeń.
- Zaprzestanie palenia tytoniu jest najskuteczniejszą i najbardziej opłacalną pojedynczą interwencją zmniejszającą ryzyko rozwoju POChP i zatrzymującą jej postęp (**jakość danych A**).
- Kompleksowe programy zwalczania palenia tytoniu, z jednoznacznym i powtarzanym zachęcaniem do niepalenia, powinny być rozpowszechniane wszelkimi możliwymi kanałami.
- Działania w zakresie zdrowia publicznego na rzecz zwalczania palenia tytoniu powinny również brać pod uwagę palenie bierne, aby zmniejszyć ryzyko u osób niepalących.
- Występowanie wielu chorób zawodowych układu oddechowego można ograniczyć lub je opłacać poprzez różne interwencje mające na celu zmniejszenie obciążenia wziewnymi cząstkami i gazami.
- Narażenie na zanieczyszczenie powietrza atmosferycznego i wewnątrz pomieszczeń można zmniejszyć, ale wymaga to połączenia działań w zakresie zdrowia publicznego i odpowiednich kroków podejmowanych przez poszczególne osoby.

Wprowadzenie

Wykrycie, zmniejszenie narażenia i kontrola czynników ryzyka są ważnymi etapami w profilaktyce i leczeniu każdej choroby. W przypadku POChP czynniki ryzyka obejmują palenie tytoniu, narażenia zawodowe oraz zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego i wewnątrz pomieszczeń. Ponieważ palenie tytoniu jest na całym świecie najczęstszym czynnikiem ryzyka POChP, należy wdrażać programy zapobiegania paleniu i udostępniać wszystkim palaczom programy ułatwiające zaprzestanie palenia. Ważnym celem w zapobieganiu wystąpieniu i postępowi POChP jest także zmniejszenie całkowitego narażenia na czynniki zawodowe (pyły, dymy, wyziewy i gazy) oraz zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego i wewnątrz pomieszczeń.

Dym tytoniowy

Zapobieganie paleniu tytoniu

Kompleksowe programy zwalczania palenia tytoniu, z jednoznacznym i powtarzanym zachęcaniem do niepalenia, powinny być rozpowszechniane wszelkimi możliwymi kanałami, w tym przez pracowników służby zdrowia, społeczności lokalne, szkoły, radio, telewizję oraz prasę. Należy przeprowadzać ogólnokrajowe i lokalne kampanie na rzecz zmniejszenia narażenia na dym tytoniowy w miejscach publicznych. Okazuje się, że zakazy palenia działają i powodują wymierną poprawę zdrowia populacji w zakresie układu oddechowego.⁴⁸ Urzędnicy państwowi i osoby odpowiedzialne za zdrowie publiczne powinni podejmować działania zmierzające do wprowadzenia zakazu palenia tytoniu w szkołach, miejscach użyteczności publicznej oraz w miejscach pracy zawodowej; konieczne jest do tego poparcie opinii publicznej. Programy zapobiegania paleniu powinny obejmować osoby w każdym wieku, w tym także małe dzieci, młodzież, młodych dorosłych i kobiety w ciąży. Lekarze i urzędnicy zajmujący się zdrowiem publicznym powinni zachęcać do zaniechania palenia tytoniu w domach.

Ważnym krokiem w kierunku wspólnej, międzynarodowej akcji przeciwdziałania zgonom i chorobom powodowanym przez palenie tytoniu było przyjęcie w 1996 roku przez Światową Organizację Zdrowia „Międzynarodowej konwencji ramowej o ograniczaniu użycia tytoniu” (**ryc. 5.2-1**).

Narażenie na palenie bierne jest także istotną przyczyną objawów ze strony układu oddechowego i zwiększenia ryzyka rozwoju POChP, zwłaszcza w przypadku partnerów życiowych i dzieci osób palących.⁴⁹ Długotrwałe narażenie na dym papierosowy wewnątrz pomieszczeń, przy dużym zagęszczeniu mieszkańców i słabej wentylacji, dołącza się do narażenia na inne rodzaje zanieczyszczeń i zwiększa ryzyko zachorowania na POChP.⁵⁰ Działania w zakresie zdrowia publicznego na rzecz ograniczenia palenia tytoniu powinny również brać pod uwagę palenie bierne, aby zmniejszyć ryzyko u osób niepalących. Partnerzy i rodzice nie powinni palić w bezpośredniej bliskości osób niepalących i dzieci ani w zamkniętej przestrzeni, na przykład w samochodach i sła-

Ryc. 5.2-1. Światowa Organizacja Zdrowia: Międzynarodowa Ramowa Konwencja o Ograniczeniu Użycia Tytoniu

W maju 1996 r., w obliczu światowej pandemii tytoniowej, na 49. Światowym Zgromadzeniu Zdrowia wezwano Dyrektora Generalnego Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) do opracowania międzynarodowej ramowej konwencji w celu ograniczenia użycia tytoniu. Jej częścią jest strategia polegająca na zachęcaniu krajów członkowskich WHO do działań wiodących stopniowo do wprowadzenia wszechstronnej polityki antytytoniowej oraz na zajęciu się tymi aspektami walki z paleniem tytoniu, które wykraczają poza możliwości pojedynczych krajów.

Informacje o programie zwalczania tytoniu WHO można znaleźć na stronie <http://www.who.int/tobacco/resources/publications/fctc/en/index.html>

bo wentylowanych pomieszczeniach, gdyż naraża to innych na zwiększone ryzyko.

Pierwsze narażenie na dym tytoniowy może wystąpić już w łonie matki, kiedy płód jest narażony na metabolity znajdujące się we krwi matczynej.⁵¹ Edukacja mająca na celu zmniejszenie narażenia dziecka w łonie matki na palenie przez nią tytoniu ma też wielkie znaczenie ze względu na zapobieganie zahamowaniu wzrostu płuc i występowaniu chorób układu oddechowego w dzieciństwie i dalszym życiu.^{52,53} Jeżeli ktoś z rodziny pali, noworodki i niemowlęta mogą być biernie narażone na dym tytoniowy w domu. Dzieci do 2 lat narażone biernie na dym tytoniowy częściej chorują na zakażenia dróg oddechowych oraz są obciążone zwiększonym ryzykiem rozwoju przewlekłych objawów ze strony układu oddechowego w późniejszym okresie życia.^{53,54}

Zaprzestanie palenia tytoniu

Zaprzestanie palenia tytoniu jest najskuteczniejszym i najbardziej opłacalnym pojedynczym sposobem zmniejszenia ryzyka rozwoju POChP i zatrzymania jej postępu. Może zapobiec wystąpieniu, opóźnić lub zwolnić tempo narastania obturacji dróg oddechowych⁵⁵ oraz znacząco zmniejszyć umieralność.⁵⁶ Wszystkim palaczom – także osobom zagrożonym rozwojem POChP oraz chorym na POChP – należy proponować najskuteczniejszą z dostępnych metod pomagających zerwać z nałogiem.

Metody te są skuteczne u obu płci, we wszystkich grupach rasowych i etnicznych oraz u kobiet w ciąży. Wiek wpływa na odsetek osób, które zaprzestają palenia (osobom młodszym rzadziej się to udaje), niemniej jednak metody walki z nałogiem są skuteczne we wszystkich grupach wiekowych. Dane z różnych krajów dotyczące ekonomicznych skutków zaprzestania palenia tytoniu są uderzająco spójne: inwestowanie środków w programy zwalczania palenia tytoniu jest opłacalne pod względem medycznych i społecznych kosztów uratowania lat życia. Skuteczne są następujące interwencje: substytucja nikotyny z użyciem plastrów, gum do żucia lub aerozolu do nosa, porady lekarskie lub innych pracowników służby zdrowia (w połączeniu ze stosowaniem substytucji nikotyny lub bez), programy samopomocy lub terapii grupowej oraz prowadzone w lokalnych społecznościach akcje zrywania z nałogiem palenia. Na podstawie danych z wielu krajów oszacowano przeciętny koszt społeczny różnych metod rzucania palenia na 990–13 000 dolarów USA na uratowany rok życia.⁵⁷ Programy zwalczania palenia tytoniu są szczególnie opłacalne w państwowej służbie zdrowia w Wielkiej Brytanii (UK National Health Service), gdzie koszt uratowania jednego roku życia wynosi 212–873 funtów (320–1400 USD).⁵⁸

Rola pracowników służby zdrowia w zwalczaniu palenia tytoniu

Skuteczne strategie zwalczania palenia tytoniu wymagają podejścia wielokierunkowego, obejmującego politykę publiczną, programy rozpowszechniania informacji oraz edukację zdrowotną w środkach masowego przekazu i szkołach.⁵⁹ Jednak najważniejszą rolę w zachęcaniu do zaprzestania palenia oraz pomocy w walce z nałogiem odgrywają pracownicy służby zdrowia: lekarze, pielęgniarki, stomatolodzy, psycholodzy, farmaceuci i inni. Pomocne jest zaangażowanie jak największej liczby osób z tej grupy. Pracownicy służby zdrowia powinni zachęcać wszystkich palących tytoń do zaprzestania palenia; dotyczy to także pacjentów bez objawów POChP, ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe i innych chorób odtytoniowych.

Wtyczne zwalczania palenia tytoniu zostały opublikowane przez US Public Health Service w dokumencie zatytułowanym „Treating tobacco

Ryc. 5.2-2. Raport US Public Health Service: „Leczenie uzależnienia od tytoniu – wytyczne praktyki klinicznej” – główne wnioski i zalecenia⁶⁰

1. Uzależnienie od tytoniu ma charakter przewlekły i wymaga powtarzania leczenia, aż do osiągnięcia długotrwałego lub ostatecznego zerwania z nałogiem.
2. Dostępne są skuteczne metody leczenia uzależnienia od tytoniu, które należy proponować wszystkim osobom palącym.
3. Lekarze i instytucje zajmujące się ochroną zdrowia muszą wdrożyć formalny system wykrywania, dokumentowania i leczenia uzależnienia od tytoniu podczas każdej wizyty lekarskiej u każdej osoby palącej.
4. Krótka porada zaprzestania palenia tytoniu jest skuteczna, i każdy palacz powinien taką poradę otrzymać przy każdym kontakcie z pracownikiem służby zdrowia.
5. Istnieje ścisła zależność między intensywnością i skutecznością poradnictwa w leczeniu uzależnienia od tytoniu.
6. Szczególnie skuteczne jest trojakiemu rodzaju poradnictwo: praktyczne wskazówki, jak zaprzestać palenia; wsparcie ze strony personelu medycznego oraz wsparcie we własnym środowisku pacjenta.
7. Leki pierwszego wyboru w leczeniu uzależnienia od tytoniu – bupropion w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu oraz preparaty zawierające nikotynę, guma do żucia, inhalator, aerozol donosowy i plastry – są skuteczne i należy zastosować przynajmniej jeden z nich, jeśli nie ma przeciwwskazań.
8. W porównaniu z innymi interwencjami leczniczymi i profilaktycznymi leczenie uzależnienia od nikotyny jest opłacalne.

use and dependence: a clinical practice guideline”.⁶⁰ Główne wnioski podano na **rycinie 5.2-2**.

W wytycznych US Public Health Service zaleca się 5-stopniowy program interwencji (**ryc. 5.2-3**) zawierający ramową strategię postępowania, przydatną lekarzom pragnącym pomóc swoim pacjentom zaprzestać palenia tytoniu.⁶⁰⁻⁶³ W wytycznych podkreślono, że uzależnienie od tytoniu jest chorobą przewlekłą (**ryc. 5.2-4**),⁶⁰ oraz że powroty do palenia są częste i odzwierciedlają przewlekły charakter uzależnienia fizycznego i psychicznego, nie zaś niepowodzenie wysiłków czynionych przez lekarza lub chorego.

Większość osób, zanim zaprzestanie palenia, przechodzi przez kilka etapów (**ryc. 5.2-5**).⁵⁹ W celu ustalenia najlepszego w danym momencie sposobu postępowania często przydatna jest oce-

Ryc. 5.2-3. Strategia pomocy osobie chcącej zaprzestać palenia tytoniu⁶⁰⁻⁶³

1. **Pytaj:** W swoim gabinecie wprowadź system, dzięki któremu każdy pacjent podczas każdej wizyty zostanie zapytany o palenie tytoniu, a odpowiedź zostanie odnotowana w jego dokumentacji.
2. **Nakłaniaj:** W sposób jasny, zdecydowany i dostosowany do pacjenta nakłaniaj każdego palacza tytoniu do całkowitego zerwania z nałogiem.
3. **Oceniaj** skłonność pacjenta do zaprzestania palenia tytoniu. Pytaj każdego palacza tytoniu, czy chce teraz (np. w ciągu następnych 30 dni) podjąć próbę całkowitego zerwania z nałogiem.
4. **Pomagaj** pacjentowi zaprzestać palenia tytoniu. Przedstaw pacjentowi plan zaprzestania palenia; udziel praktycznych wskazówek; zapewnij wsparcie ze strony personelu medycznego; pomóż pacjentowi uzyskać wsparcie w zrywaniu z nałogiem w jego własnym środowisku (ze strony rodziny, przyjaciół, współpracowników); zleć dopuszczone leczenie farmakologiczne, z wyjątkiem sytuacji szczególnych; dostarcz pacjentowi materiały edukacyjne.
5. **Planuj:** ustal termin kontrolnej wizyty lub kontaktu telefonicznego w celu sprawdzenia realizacji przez pacjenta planu zaprzestania palenia.

Ryc. 5.2-4. Uzależnienie od tytoniu jako choroba przewlekła¹⁰

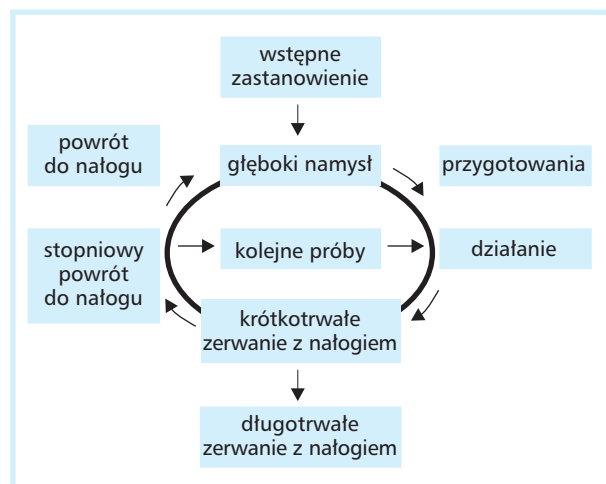
U większości osób uzależnienie od tytoniu ma charakter rzeczywistej zależności od substancji, porównywalnej z uzależnieniem od opiatów, amfetaminy i kokainy.

Uzależnienie od tytoniu niemal zawsze jest chorobą przewlekłą i podobnie jak inne uzależnienia wymaga długotrwałego leczenia. Niedocenianie przewlekłego charakteru uzależnienia od tytoniu może zmniejszyć motywację lekarza do stałego i długotrwałego leczenia osoby uzależnionej.

Lekarze muszą zrozumieć, że uzależnienie od tytoniu to choroba przewlekła, podobnie jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze czy hiperlipidemia, która wymaga ciągłego leczenia obejmującego proste poradnictwo, wsparcia i odpowiedniego leczenia farmakologicznego oraz pomocy w utrzymaniu abstynencji osobom, które niedawno przestały palić.

Powroty do nałogu są częste, co jest spowodowane charakterem uzależnienia i nie stanowi porażki lekarza lub chorego.

na chęci pacjenta do zerwania z nałogiem. Jeśli jest on gotowy do podjęcia takiej próby, lekarz powinien zastosować odpowiednie leczenie wspomagające. Jeżeli natomiast pacjent nie wyraża takiej gotowości, lekarz powinien przeprowadzić



Ryc. 5.2-5. Model zmian stosunku chorego do nałogu

krótką rozmowę, mającą zwiększyć motywację do zerwania z nałogiem.

Poradnictwo

Porady udzielane przez lekarzy i innych pracowników służby zdrowia znacząco zwiększają odsetek osób, którym się udaje zaprzestać palenia tytoniu.⁶⁴ Nawet krótkie, 3-minutowe poradnictwo nakłaniające do zerwania z nałogiem jest skuteczne w 5–10% przypadków,⁶⁵ i przynajmniej tyle trzeba zrobić dla każdego palacza podczas każdej wizyty^{65,66}. Nauczanie najlepszych sposobów udzielania porad i wsparcia pacjentów w zerwaniu z nałogiem palenia tytoniu powinno stanowić obowiązkowy element kształcenia we wszystkich szkołach medycznych.

Obserwuje się silną zależność skuteczności poradnictwa od jego intensywności.^{18,19} Poradnictwo można intensyfikować, zwiększając liczbę sesji terapeutycznych lub wydłużając każdą sesję bądź całkowity czas trwania terapii (liczony w tygodniach). Po połączeniu sesji poradnictwa i edukacji lekarza oraz informacji zwrotnej od pacjentów odsetek trwale niepalących przez 6 miesięcy wyniósł 10,9%.⁶⁷ Odsetek ten może sięgać 20–30%, gdy stosuje się bardziej złożone interwencje (np. w badaniach klinicznych z grupą kontrolną, w których stosuje się trening umiejętności rozwiązywania problemów i wsparcie psychospołeczne).⁶⁸ W jednym wieloośrodkowym badaniu klinicznym z grupą kontrolną dzięki połączeniu porady lekarskiej, terapii grupowej, nauki no-

wych umiejętności i leczenia zastępczego nikotyną po roku nie paliło 35%, a po 5 latach – 22% pacjentów.⁵⁵

Zarówno poradnictwo indywidualne, jak i grupowe skutecznie pomaga zaprzestać palenia. Wiele składowych poradnictwa wydaje się szczególnie skutecznych, w tym nauka rozwiązywania problemów, nauka określonych umiejętności oraz zapewnienie wsparcia ze strony pracowników służby zdrowia w okresie zrywania z nałogiem.^{59,60} Skuteczne programy nauki radzenia sobie z problemami lub zdobywania nowych umiejętności obejmują:

- 1) **rozpoznawanie sygnałów zagrożenia** prawdopodobnie związanych z ryzykiem powrotu do nałogu, takich jak przebywanie wśród innych palaczy, stres psychospołeczny, życie w pośpiechu, angażowanie się w kłótnie, picie alkoholu i zły nastrój;
- 2) **poprawę umiejętności potrzebnych do radzenia sobie** w powyższych sytuacjach, na przykład naukę przewidywania, kontrolowania lub unikania określonej sytuacji stresowej;
- 3) **podstawowe informacje** na temat palenia i skutecznej walki z nałogiem, takie jak charakterystyka i przebieg reakcji odstawienia, uzależniający charakter palenia tytoniu, oraz podkreślenie faktu, że jakkolwiek powrót do palenia, nawet pojedyncze zaciągnięcie się, zwiększa prawdopodobieństwo powrotu do nałogu.

Należy wdrażać systematyczne programy niepalenia tytoniu w placówkach opieki zdrowotnej.¹⁷

Leczenie farmakologiczne

Obecnie dostępnych jest kilka skutecznych leków ułatwiających zaprzestanie palenia tytoniu.⁵⁹⁻⁶¹ Leczenie farmakologiczne zaleca się wówczas, gdy samo poradnictwo nie wystarcza. Należy wnikliwie rozważyć wskazania, zanim zastosuje się farmakoterapię u osób z przeciwwskazaniami medycznymi, u palących niewiele (<10 papierosów dziennie), u kobiet w ciąży oraz u młodzieży.

Preparaty zastępcze nikotyny. Liczne badania wskazują, że leczenie zastępcze nikotyną w dowolnej formie (guma do żucia, inhalator, aerozol donosowy, plaster przezskórny, tabletki podjęzykowe lub podpoliczkowe) zwiększa odsetek osób trwale niepalących.^{60,69} Leczenie to jest skuteczniejsze w połączeniu z poradnictwem i terapią

behawioralną,⁷⁰ chociaż stosowanie plastrów lub gumy do żucia z nikotyną zwiększa odsetek osób zaprzestających palenia niezależnie od dodatkowych interwencji behawioralnych lub psychospołecznych. Przeciwwskazania medyczne do leczenia zastępczego nikotyną obejmują niestabilną chorobę wieńcową, nieleczoną chorobę wrzodową oraz niedawno przeżyty zawał serca lub udar mózgu.⁵⁹ Dotychczas przeprowadzone badania nie uzasadniają stosowania leczenia zastępczego nikotyną ponad 8 tygodni, chociaż niektóre osoby mogą wymagać przedłużonego leczenia w celu zapobiegania powrotowi do nałogu. W niektórych badaniach wykazano, że jednoczesne stosowanie kilku form leczenia zastępczego nikotyną jest skuteczniejsze niż stosowanie tylko jednej.^{60,71}

Wszystkie preparaty zastępcze nikotyny są znacząco skuteczniejsze niż placebo. Należy dołożyć wszelkich starań, aby wybrać taką formę leczenia zastępczego, która będzie dostosowana do stylu życia pacjenta i uwarunkowań kulturowych. Na ogół chętniej sięga się po plastry niż po gumę do żucia, ponieważ ich właściwe stosowanie jest prostsze i pacjenci lepiej przestrzegają zasad leczenia. Nie ma danych pozwalających dostosować dawkę nikotyny w plastrach do intensywności palenia papierosów. U wszystkich pacjentów odpowiednie wydaje się rozpoczynanie leczenia od plastrów z większą dawką nikotyny. W przypadku większości plastrów, które są dostępne w 3 dawkach, powinno się stosować największą dawkę przez pierwsze 4 tygodnie, a następnie stopniowo ją zmniejszać w ciągu 8 tygodni. Jeżeli dostępne są tylko 2 dawki, przez pierwsze 4 tygodnie należy stosować większą dawkę, a przez kolejne 4 tygodnie – mniejszą.

W razie stosowania gumy do żucia zawierającej nikotynę należy pacjenta poinformować, że wchłanianie nikotyny zachodzi przez błonę śluzową jamy ustnej. Dlatego należy polecić chorym żucie gumy przez chwilę, a następnie umieszczenie jej na wewnętrznej powierzchni policzka w celu ułatwienia wchłaniania i przedłużenia uwalniania nikotyny. Ciągłe żucie powoduje wydzielanie śliny, która jest polykana, co zmniejsza wchłanianie nikotyny w jamie ustnej i może wywoływać nudności. Wchłanianie nikotyny utrudniają kwaśne napoje, zwłaszcza kawa, soki i bezalkoholowe napoje chłodzące, dlatego należy pacjenta pouczyć, aby przez 15 minut przed żuciem

i w czasie żucia nic nie jadł ani nie pił (z wyjątkiem wody). Stosowanie gumy do żucia zawierającej nikotynę jest skuteczną metodą leczenia uzależnienia od tytoniu, ale obserwowano też problemy, takie jak nieprzestrzeganie zaleceń lekarza, trudności w użyciu, brak akceptacji społecznej, ryzyko wystąpienia objawów ze strony stawu skroniowo-żuchwowego oraz nieprzyjemny smak. W leczeniu silnie uzależnionych palaczy dawka 4 mg jest skuteczniejsza niż 2 mg.⁷²

Inne leki. Wykazano, że leki przeciwdepresyjne – bupropion⁷³ i nortryptylina – również zwiększają odsetek osób trwale niepalących, ale powinno się je zawsze stosować jako jeden z elementów programu wsparcia, a nie samodzielnie^{59,69,74}. Trzeba przeprowadzić więcej badań z zastosowaniem tych leków, ale w jednym badaniu z randomizacją, w którym stosowano też poradnictwo i metody wsparcia, odsetek osób, co zaprzestały palenia, wynosił po roku 30% w grupie, w której stosowano bupropion w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, i 35% w grupie, w której dodatkowo stosowano plastry z nikotyną.⁷³ Skuteczność klonidyny, leku hipotensyjnego, jest ograniczona przez jej działania uboczne.⁶⁹

Wykazano, że wardeniklina, częściowy agonista receptora acetylocholinowego wspomagający zaprzestanie palenia dzięki łagodzeniu objawów zespołu odstawienia nikotyny i zmniejszaniu wpływu nikotyny na układ nagrody, jest lekiem bezpiecznym i skutecznym.⁷⁵⁻⁷⁷

Narażenia zawodowe

Ocenia się, że w USA do 19% przypadków POChP u osób palących i do 31% u niepalących może być spowodowane narażeniem zawodowym na pyły i dymy.⁷⁸⁻⁸¹ W krajach rozwijających się, gdzie narażenie na wziewne opary, dymy i gazy jest duże, liczby te mogą być nawet większe. Wykazano związek wielu zawodów ze zwiększonym ryzykiem rozwoju POChP, szczególnie tych w których występuje narażenie na dymy oraz pyły mineralne i biologiczne. Chociaż nie wiadomo, ile osób jest zagrożonych rozwojem choroby układu oddechowego w wyniku narażenia zawodowego w krajach rozwijających się i rozwiniętych, to występowanie wielu z tych chorób można ograniczyć lub opanować poprzez różne interwencje mające na

celu zmniejszenie obciążenia wziewnymi cząstkami i gazami,⁸²⁻⁸⁴ takie jak:

- 1) wdrożenie, monitorowanie i przestrzeganie ścisłej, opartej na regulacjach prawnych kontroli zanieczyszczeń powietrza w miejscu pracy;
- 2) zapoczątkowanie intensywnej, ciągłej edukacji narażonych pracowników, kadry kierowniczej w przemyśle, pracowników służby zdrowia, lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej oraz osób odpowiedzialnych za ustawodawstwo;
- 3) uświadamianie pracodawcom, pracownikom i decydentom, że palenie papierosów nasila zawodowe choroby płuc, oraz dlatego ważne są wysiłki na rzecz ograniczenia palenia w warunkach zwiększonego ryzyka.

Należy położyć nacisk przede wszystkim na prewencję pierwotną, najlepiej poprzez wyeliminowanie lub zmniejszenie narażenia na różne substancje w miejscu pracy. Ogromne znaczenie ma również prewencja wtórna, realizowana poprzez badania przesiewowe i wczesne wykrywanie choroby. W celu poprawienia obecnej sytuacji i zmniejszenia obciążenia spowodowanego przez choroby płuc niezbędne jest zastosowanie zarówno prewencji pierwotnej, jak i wtórnej. Choć dotychczas w badaniach nie wykazano zmniejszenia chorobowości, jest to logiczną konsekwencją skutecznych strategii zmniejszania narażenia w miejscu pracy na substancje toksyczne i drażniące drogi oddechowe.

Zanieczyszczenie powietrza atmosferycznego i wewnątrz pomieszczeń

W ciągu dnia przebywamy zarówno w pomieszczeniach zamkniętych, jak i na zewnątrz, a powietrze w tych dwóch środowiskach ma swoje zanieczyszczenia (gazy i zawieszone cząstki stałe) niekorzystnie wpływające na czynność płuc.⁸⁰

Zazwyczaj traktuje się je oddzielnie, ale w przypadku POChP właściwsze byłoby rozważanie narażenia całkowitego. Zmniejszenie narażenia na zanieczyszczenie powietrza atmosferycznego i wewnątrz pomieszczeń jest osiągalne, ale wymaga połączenia polityki w zakresie zdrowia publicznego oraz odpowiednich kroków podejmowanych przez poszczególne osoby. Zmniejszenie narażenia na dym ze spalania biomasy, zwłaszcza wśród kobiet i dzieci, jest ważnym warunkiem

zmniejszenia chorobowości POChP na całym świecie. Choć skonstruowano wydajne i nieemitujące zanieczyszczeń piece kuchenne, to ich wprowadzanie do użytku idzie opornie ze względu na przyzwyczajenia i koszty.

Rozwiązania wpływające na czystość powietrza

Osiągnięcie przyjętych standardów jakości powietrza powinno być zadaniem priorytetowym w skali całego kraju. Wymaga to na ogół działań legislacyjnych. Szczegółowe informacje na temat określania i utrzymywania docelowej jakości powietrza wykracza poza ramy tego dokumentu, niemniej jednak polityka zmniejszenia do bezpiecznego poziomu emisji zanieczyszczeń przez pojazdy i przemysł stanowi pilny priorytet w działaniach mających na celu ograniczenie zachorowalności na POChP, a także nasilenia objawów oraz częstości zaostrzeń i hospitalizacji u osób już chorujących. Zrozumienie ryzyka dla zdrowia powodowanego przez lokalne źródła zanieczyszczenia powietrza może być trudne i wymaga wiedzy z zakresu zdrowia publicznego, toksykologii i epidemiologii. Miejscowi lekarze bywają zaangażowani w ten proces poprzez troskę o zdrowie swych pacjentów lub jako obrońcy środowiska.

Działania podejmowane przez lekarzy i pacjentów

U każdego pacjenta lekarz powinien określić zagrożenie rozwojem POChP, na podstawie wywiadu dotyczącego palenia tytoniu, wywiadu rodzinnego, danych dotyczących narażenia wewnątrz i na zewnątrz pomieszczeń i statusu społeczno-ekonomicznego. Poniżej podano niektóre działania, które powinno się rozważyć.

Osoby zagrożone rozwojem POChP

1. Pacjenta należy poinformować o rodzaju i stopniu jego ryzyka rozwoju POChP.

2. Jeśli w piecach kuchennych lub grzewczych pali się biomasą, należy zwracać uwagę na konieczność odpowiedniej wentylacji pomieszczeń.

3. W celu ograniczenia narażenia na szkodliwe gazy i pyły skonstruowano maski ochronne do używania w miejscu pracy. Generalnie jednak

w celu zmniejszenia narażenia na zanieczyszczenia powietrza należy się przede wszystkim starać o ograniczenie emisji zanieczyszczeń i usprawnienie wentylacji, a nie tylko używać masek.

4. Największą szansę zmniejszenia narażenia pracowników na znane zanieczyszczenia powietrza i zmniejszenia ryzyka POChP dają wentylacja pomieszczeń i wprowadzanie bezpiecznych standardów jakości powietrza w miejscu pracy, chociaż dotychczas w żadnych badaniach nie określono ilościowo korzyści z tego wynikających.

Chorzy na POChP

1. Chorzy na zaawansowaną POChP powinni śledzić oficjalne komunikaty dotyczące jakości powietrza atmosferycznego i pozostawać w domu, gdy jest ono bardzo zanieczyszczone.

2. Leki powinno się stosować zgodnie ze zwykłymi wskazaniami klinicznymi. Nie należy zmieniać leczenia w razie nasilenia zanieczyszczenia powietrza, jeśli nie nasila się objawy choroby lub nie pogorszy czynność płuc.

3. Osoby obciążone dużym ryzykiem powinny unikać intensywnego wysiłku fizycznego na wolnym powietrzu w okresach jego zwiększonego zanieczyszczenia.

4. Nie wykazano, by urządzenia oczyszczające powietrze zarówno z zanieczyszczeń powstających wewnątrz pomieszczeń, jak i napływających z zewnątrz, przynosiły korzyści zdrowotne.

Składowa 3: Leczenie stabilnej POChP

Główne punkty

- Ogólna strategia postępowania w stabilnej POChP powinna polegać na indywidualizacji leczenia w zależności od objawów i na poprawie jakości życia.
- U chorych na POChP edukacja zdrowotna spełnia ważną rolę w zaprzestaniu palenia tytoniu (**jakość danych A**), a może też odegrać rolę w poprawie zdolności radzenia sobie z chorobą oraz ogólnego stanu zdrowia.

- Nie wykazano, by którykolwiek z obecnie dostępnych leków stosowanych w POChP hamował postępujące upośledzenie czynności płuc, charakterystyczne dla tej choroby (**jakość danych A**). Farmakoterapia POChP ma więc na celu zmniejszenie objawów lub powikłań choroby.
- Główną rolę w leczeniu objawowym POChP odgrywają leki rozszerzające oskrzela (**jakość danych A**). Stosuje się je doraźnie (w razie potrzeby) lub regularnie w celu zapobiegania lub łagodzenia objawów i zaostrzeń.
- Podstawowe leki rozszerzające oskrzela stanowią β_2 -mimetyki, leki przeciwocholinergiczne i metyloksantyny, stosowane osobno lub w połączeniach (**jakość danych A**).
- Regularne stosowanie długo działających leków rozszerzających oskrzela jest skuteczniejsze i wygodniejsze niż stosowanie leków krótko działających (**jakość danych A**).
- Dołączenie do leków rozszerzających oskrzela glikokortykosteroidu wziewnego stosowanego regularnie jest wskazane u chorych na POChP z objawami podmiotowymi, u których FEV_1 wynosi $<50\%$ wartości należnej (stadium III [ciężka POChP] i stadium IV [bardzo ciężka POChP]), oraz z nawracającymi zaostrzeniami (**jakość danych A**).
- Należy unikać przewlekłej kortykoterapii ogólnoustrojowej ze względu na większe ryzyko niż korzyści z takiego leczenia (**jakość danych A**).
- U chorych na POChP szczepienie przeciwko grypie może zapobiec chorobie o ciężkim przebiegu (**jakość danych A**). Polisacharydowa szczepionka pneumokokowa jest zalecana u chorych na POChP w wieku ≥ 65 lat oraz u chorych w wieku <65 lat z $FEV_1 <40\%$ wartości należnej (**jakość danych B**).
- Wszyscy chorzy na POChP odnoszą korzyści z treningu fizycznego, który zwiększa tolerancję wysiłku oraz zmniejsza duszność i zmęczenie (**jakość danych A**).
- Wykazano, że długotrwałe (>15 h/d) leczenie tlenem chorych z przewlekłą niewydolnością oddechową zwiększa ich przeżywalność (**jakość danych A**).

Wprowadzenie

Ogólna strategia postępowania w stabilnej POChP powinna polegać na stopniowej intensyfikacji leczenia w zależności od ciężkości choroby i stanu klinicznego chorego. Stosowanego w przewlekłej astmie schematu stopniowego zmniejszania intensywności leczenia nie można wykorzystać

Ryc. 5.3-1. Czynniki wpływające na ciężkość POChP

nasilenie objawów
 stopień ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe
 częstość i ciężkość zaostrzeń
 obecność jednego powikłania lub większej liczby powikłań
 niewydolność oddechowa
 obecność chorób towarzyszących
 ogólny stan zdrowia
 liczba niezbędnych leków

w POChP, ponieważ choroba ta zwykle przebiega stabilnie i bardzo często postępuje. Leczenie chorych na POChP ma kilka celów (p. Rozdział 5. Wprowadzenie), które należy osiągnąć przy minimalnych skutkach ubocznych. Strategia postępowania opiera się na ocenie ciężkości choroby (**ryc. 5.3-1**) i odpowiedzi pacjenta na różne leki.

Klasyfikacja ciężkości stabilnej POChP łączy zindywidualizowaną ocenę ciężkości choroby i odpowiedzi na leczenie do strategii postępowania terapeutycznego. Stopień obturacji dróg oddechowych (**ryc. 1-2**) stanowi ogólną wskazówkę do stosowania pewnych metod leczenia, ale wybór zależy głównie od dolegliwości zgłaszanych przez chorego i obrazu klinicznego. Wybór leczenia zależy także od poziomu wykształcenia pacjenta, jego chęci stosowania zaleconego leczenia, uwarunkowań kulturowych i lokalnych, a także od dostępności leków.

Edukacja

Mimo że edukację chorych powszechnie się uważa za podstawową składową leczenia każdej choroby przewlekłej, to jej rola w POChP nie została dokładnie zbadana. Może to być trudne z powodu stosunkowo długiego czasu potrzebnego do osiągnięcia poprawy w obiektywnych parametrach czynności płuc.

Przeprowadzone badania wskazują, że chociaż sama edukacja pacjenta nie zwiększy jego wydolności wysiłkowej ani nie poprawi czynności płuc⁸⁵⁻⁸⁸ (**jakość danych B**), to może się przyczynić do poprawy zdolności radzenia sobie z cho-

robą oraz poprawy ogólnego stanu zdrowia⁸⁹. W badaniach klinicznych zazwyczaj nie ocenia się tych efektów, natomiast w POChP mogą one mieć największe znaczenie, ponieważ nawet leczenie farmakologiczne na ogół zapewnia jedynie niewielką poprawę czynności płuc.

Największy wpływ na przebieg naturalny POChP ma edukacja chorego mająca na celu zaprzestanie palenia tytoniu. Ocena edukacji chorych w tym zakresie prowadzonej w ramach długofalowego, wieloosrodkowego badania wykazała, że jeżeli poświęci się odpowiednie środki i czas, to można uzyskać trwałe zerwanie z nałogiem u 25% palaczy⁵⁵ (**jakość danych A**). Edukacja poprawia również zdolność chorego do radzenia sobie z zaostrzeniami^{90,91} (**jakość danych B**). Przeprowadzenie z chorym zawczasu rozmowy na temat postępowania w schyłkowym okresie choroby pomaga mu z wyprzedzeniem wyrazić swą wolę co do leczenia w sytuacji, gdy nie będzie w stanie samodzielnie podejmować decyzji⁹² (**jakość danych B**).

Edukacja powinna być włączona we wszystkie aspekty opieki nad chorymi na POChP i może być prowadzona w różnych okolicznościach – podczas wizyty u lekarza lub innego pracownika służby zdrowia, jak również w ramach programów opieki domowej oraz kompleksowych programów rehabilitacji oddechowej.

Cele i metody edukacji

Dla chorych na POChP podstawowe znaczenie ma zrozumienie natury choroby, wpływu czynników ryzyka na jej postęp oraz roli samych chorych i pracowników służby zdrowia w znalezieniu najlepszego i najskuteczniejszego sposobu leczenia. Edukacja powinna być dopasowana do potrzeb i środowiska pacjenta, mieć charakter interaktywny, być ukierunkowana na poprawę jakości życia, prowadzona w sposób zrozumiały i praktyczny, odpowiednio do poziomu intelektualnego i osobowości pacjenta i jego opiekunów.

W leczeniu POChP niezbędna jest dobra komunikacja między lekarzem i pacjentem. Oprócz okazywania empatii, troski i otwartości lekarz powinien zwracać uwagę na obawy chorego, skupiać się na osiągnięciu celów edukacji, dopasowywać leczenie do indywidualnych potrzeb każdego

Ryc. 5.3-2. Tematy edukacji pacjentów**wszyscy pacjenci**

informacje i porady dotyczące zmniejszenia narażenia na czynniki ryzyka

stadium I–III: lekka, umiarkowana i ciężka POChP

powyższy temat oraz:

informacje ogólne o POChP

instruktaż używania inhalatorów i stosowania innych leków

rozpoznawanie i leczenie zaostrzeń

metody zmniejszania duszności

stadium IV: bardzo ciężka POChP

powyższe tematy oraz:

informacje na temat powikłań choroby

informacje dotyczące leczenia tlenem

ustalenia dotyczące decyzji do podjęcia u schyłku życia

Ryc. 5.3-3. Przykłady pytań zadawanych przez chorych

Co to jest POChP?

Co jest przyczyną POChP?

W jaki sposób choroba wpłynie na moje życie?

Jak można ją leczyć?

Co się stanie, kiedy choroba się nasili?

Co się stanie, jeżeli będę wymagać przyjęcia do szpitala?

Skąd się dowiem, że potrzebuję leczenia tlenem w domu?

Co się stanie, jeżeli nie wyrażę zgody na przyjęcie na oddział intensywnej terapii w celu sztucznej wentylacji?

Na pytania te można odpowiedzieć na podstawie informacji zawartych w tym dokumencie, uwzględniając lokalne uwarunkowania. W każdym przypadku odpowiedzi powinny być jasne, wyrażone słowami zrozumiałymi dla pacjenta.

pacjenta, przewidywać skutki pogarszania się czynności płuc oraz doskonalić praktyczne umiejętności chorego w radzeniu sobie z chorobą.

Wykazano, że wiele konkretnych programów edukacyjnych poprawia przestrzeganie przez chorych zaleceń dotyczących leczenia. W POChP oznacza to nie tylko właściwe przyjmowanie leków, ale odnosi się także do szerokiego zakresu postępowania nefarmakologicznego, na przykład kontynuowania ćwiczeń w domu po zakończeniu programu rehabilitacji oddechowej, niepalenia ty-

toniu oraz prawidłowego używania sprzętu, takiego jak nebulizatory, przystawki objętościowe do inhalatorów i koncentratory tlenu.

Składowe programu edukacyjnego

Najwłaściwsze wydaje się włączenie do programu edukacyjnego zagadnień takich jak: zaprzestanie palenia tytoniu; podstawowe informacje na temat POChP i patofizjologii choroby; ogólne podejście do leczenia oraz jego poszczególne aspekty; umiejętności niezbędne do czynnego współudziału chorego w leczeniu; sposoby ograniczania duszności; kiedy należy szukać pomocy; kroki, jakie powinien podjąć chory w razie zaostrzenia choroby oraz podejmowane z wyprzedzeniem decyzje dotyczące postępowania w schyłkowym okresie choroby (**ryc. 5.3-2**). Edukacja chorego powinna być prowadzona podczas każdego spotkania z lekarzem lub innym pracownikiem służby zdrowia, opiekującym się chorym (z pielęgniarką, rehabilitantem itd.), od momentu rozpoznania POChP. Zakres i intensywność edukacji trzeba różnicować w zależności od ciężkości choroby. W praktyce sami chorzy często zadają lekarzowi szereg pytań (**ryc. 5.3-3**). Udzielenie na nie wyczerpujących i jasnych odpowiedzi jest bardzo ważne, gdyż może to zwiększyć skuteczność leczenia.

Istnieje wiele różnych metod edukacji – może to być tylko udostępnienie choremu materiałów drukowanych, ale także spotkania edukacyjne poświęcone POChP i warsztaty mające nauczyć chorych określonych czynności (np. samodzielnego modyfikowania leczenia w możliwym zakresie). Ogólnie rzecz biorąc, rozwiązywanie problemów medycznych metodą „zarządzania przypadkiem” (ang. *case-management*) przyniosło pewne rozczarowanie.⁹³ Niemniej jednak u chorych na POChP włączonych do wszechstronnego programu edukacyjnego w Kanadzie odnotowano istotnie mniej zaostrzeń i hospitalizacji oraz mniejsze zużycie zasobów opieki zdrowotnej.⁹⁴ Te zachęcające wyniki wymagają powtórzenia w innych systemach ochrony zdrowia i innych grupach chorych.

Materiały drukowane mogą być użytecznym dodatkiem do innych metod edukacji, ale samo ich rozpowszechnianie nie poprawia umiejętności chorych radzenia sobie z chorobą ani ich stanu zdrowia. Edukacja jest najskuteczniejsza, gdy ma

charakter interaktywny i jest prowadzona w formie warsztatów⁸⁸ (**jakość danych B**) dostarczających wiedzy teoretycznej i umiejętności praktycznych. Metody behawioralne, takie jak terapia poznawcza i modyfikacje zachowań, zwiększają zdolność chorych do współpracy w leczeniu i kontynuowania programów ćwiczeń.

Opłacalność programów edukacyjnych u chorych na POChP

Opłacalność programów edukacyjnych u chorych na POChP w dużej mierze zależy od czynników lokalnych, które wpływają na koszt dostępu do opieki zdrowotnej i różnią się znacznie między poszczególnymi krajami. W jednej z analiz opłacalności edukacji hospitalizowanych chorych na POChP stwierdzono zwiększenie wiedzy na temat POChP i zmniejszenie zużycia usług medycznych, w tym hospitalizacji i porad lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej.⁹⁵ Program edukacyjny obejmował wiedzę na temat POChP, stosowania leków, rozpoznawania zaostrzeń choroby oraz techniki monitorowania szczytowego przepływu wydechowego. Jednak badanie to przeprowadzono w niejednorodnej grupie chorych (65% paliło papierosy, a u 88% występował komponent astmatyczny), dlatego uzyskane wyniki mogą nie być prawdziwe w odniesieniu do „czystej” populacji chorych na POChP. W badaniu przeprowadzonym u chorych na lekką lub umiarkowaną POChP leczonych ambulatoryjnie edukacja składająca się z jednej 4-godzinnej sesji grupowej, po której następowały 1 lub 2 sesje indywidualne z pielęgniarką lub fizjoterapeutą, powodowała poprawę przebiegu klinicznego choroby i zmniejszenie kosztów w 12-miesięcznej obserwacji.⁹⁶

Chociaż zdrowy styl życia jest ważny i należy do niego zachęcać, to potrzebne są dalsze badania aby określić, które składowe programów samodzielnego postępowania są skuteczne.⁹⁷

Leczenie farmakologiczne

Przegląd leków

Leczenie farmakologiczne stosuje się w celu zapobiegania objawom i w celu ich łagodzenia, zmniejszenia częstości i ciężkości zaostrzeń, poprawy

ogólnego stanu zdrowia oraz zwiększenia tolerancji wysiłku. Żaden z obecnie dostępnych leków stosowanych w POChP nie hamuje postępującego upośledzenia czynności płuc, będącego charakterystyczną cechą tej choroby^{55,98-100} (**jakość danych A**). Nie należy jednak z tego powodu rezygnować z farmakoterapii w celu opanowania objawów. Ponieważ POChP jest na ogół chorobą postępującą, leczenie farmakologiczne należy prowadzić według następujących ogólnych zasad:

1. Leczenie zwykle ma charakter stopniowany – w miarę postępu choroby dodaje się kolejne leki.

2. Leczenie podstawowe należy utrzymywać na stałym poziomie przez długi czas, dopóki nie wystąpią znaczące skutki uboczne lub zaostrzenie choroby.

3. Poszczególni chorzy różnie reagują na leczenie i zgłaszają różne jego skutki uboczne. Konieczna jest uważna obserwacja przez odpowiedni czas, aby się upewnić, że osiągnięto zakładane cele leczenia kosztem możliwym do zaakceptowania przez chorego. Efekt stosowania w POChP leków rozszerzających oskrzela i glikokortykosteroidów wziewnych może wystąpić wcześniej, niż dotąd sądzono,¹⁰¹ aczkolwiek obecnie nie ma pewnego sposobu, by przewidzieć, czy leczenie zmniejszy częstość zaostrzeń.

Leki omówiono poniżej w kolejności, w jakiej zwykle są stosowane u chorych na POChP, odpowiednio do ciężkości choroby i objawów klinicznych. Jednak sposób leczenia wymaga dostosowania do każdego chorego, ponieważ na zależność między nasileniem objawów podmiotowych a stopniem ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe wpływają inne czynniki, takie jak: częstość i ciężkość zaostrzeń, obecność jednego lub większej liczby powikłań, niewydolności oddechowej i chorób towarzyszących (chorób układu sercowo-naczyniowego, zaburzeń snu itp.) oraz ogólny stan zdrowia.

Grupy leków powszechnie stosowanych w leczeniu POChP przedstawiono na **rycynie 5.3-4**. Wybór w obrębie każdej z grup zależy od dostępności leków i reakcji chorego na leczenie.

Ryc. 5.3-4. Leki powszechnie stosowane w POChP

Lek	Inhalator (dawka [μ g])	Roztwór do nebulizacji (mg/ml)	Postać doustna	Ampułki do wstrzyknięć (mg)	Czas działania (h)
β_2-mimetyki krótko działające					
fenoterol	100–200 (MDI)	1	syrop 0,05%		4–6
salbutamol	100, 200 (MDI i DPI)	5	5 mg (tabl.) syrop 0,024%	0,1, 0,5	4–6
terbutalina	400, 500 (DPI)	–	2,5, 5 mg (tabl.)	0,2, 0,25	4–6
β_2-mimetyki długo działające					
formoterol	4,5–12 (MDI i DPI)				>12
salmeterol	25–50 (MDI i DPI)				>12
leki przeciwwcholinergiczne krótko działające					
bromek ipratropium	20, 40 (MDI)	0,25–0,5			6–8
bromek oksytropium	100 (MDI)	1,5			7–9
leki przeciwwcholinergiczne długo działające					
tiotropium	18 (DPI)				>24
preparaty złożone, zawierające w jednym inhalatorze β_2-mimetyk krótko działający i lek przeciwwcholinergiczny					
fenoterol/ ipratropium	200/80 (MDI)	1,25/0,5			6–8
salbutamol/ ipratropium	75/15 (MDI)	0,75/4,5			6–8
metyloksantyny					
aminofilina			200–600 mg (tabl.)	240 mg	zmienny, do 24 h
teofilina (SR)			100–600 mg (tabl.)		zmienny, do 24 h
glikokortykosteroidy wziewne					
beklometazon	50–400 (MDI i DPI)	0,2–0,4			
budezonid	100, 200, 400 (DPI)	0,2, 0,25, 0,5			
flutikazon	50–500 (MDI i DPI)				
triamcynolon	100 (MDI)	40		40	
preparaty złożone, zawierające w jednym inhalatorze β_2-mimetyk długo działający i glikokortykosteroid					
formoterol/ budezonid	4,5/160 (DPI) 9/320 (DPI)				
salmeterol/ flutikazon	50/100, 250, 500 (DPI) 25/50, 125, 250 (MDI)				
glikokortykosteroidy podawane ogólnoustrojowo					
prednizon			5–60 mg (tabl.)		
metyloprednizon			4, 8, 16 mg (tabl.)		
MDI (<i>metered dose inhaler</i>) – inhalator ciśnieniowy z dozownikiem, DPI (<i>dry powder inhaler</i>) – inhalator suchego proszku					

Leki rozszerzające oskrzela

Leki, które zwiększają FEV₁ lub zmieniają inne wartości spirometryczne, zwykle poprzez zmianę napięcia mięśni gładkich, nazywa się lekami

rozszerzającymi oskrzela,¹⁰² ponieważ poprawa wydechowego przepływu powietrza jest głównie wynikiem poszerzenia dróg oddechowych, a nie zmiany sprężystości płuc. Leki te poprawiają opróżnianie płuc w czasie wydechu, zmniejszają

Ryc. 5.3-5. Leki rozszerzające oskrzela w stabilnej POChP

Leki rozszerzające oskrzela stanowią podstawę leczenia objawowego POChP.

Preferuje się leczenie wziewne.

Wybór między β_2 -mimetykiem, lekiem przeciwocholinergicznym, teofiliną i leczeniem skojarzonym zależy od dostępności poszczególnych leków i od indywidualnej odpowiedzi chorego pod względem ustąpienia objawów i występowania skutków ubocznych.

Leki rozszerzające oskrzela stosuje się w razie potrzeby lub regularnie w celu zapobiegania objawom bądź ich łagodzenia.

Stosowanie wziewnych leków rozszerzających oskrzela o długim czasie działania jest skuteczniejsze i wygodniejsze.

Łączenie leków rozszerzających oskrzela może zwiększyć skuteczność leczenia i zmniejszyć ryzyko wystąpienia skutków ubocznych, w porównaniu ze zwiększeniem dawki pojedynczego leku bronchodylatoryjnego.

dynamiczne rozdęcie płuc w spoczynku i w czasie wysiłku¹⁰³ oraz zwiększają wydolność wysiłkową. Stopień tych zmian trudno przewidzieć na podstawie poprawy FEV₁, zwłaszcza w bardziej zaawansowanej POChP.^{104,105} Utrzymywanie oskrzeli w rozkurczu poprzez stosowanie leków działających głównie na mięśnie gładkie ścian dróg oddechowych nie wpływa na pogarszanie się czynności płuc w stadium I – lekkiej POChP, w związku z czym nie poprawia rokowania⁶ (**jakość danych B**).

Leki rozszerzające oskrzela odgrywają główną rolę w leczeniu objawowym POChP¹⁰⁶⁻¹⁰⁹ (**jakość danych A**) (ryc. 5.3-5). Stosuje się je w razie potrzeby, w celu opanowania utrzymujących się lub nasilonych objawów, albo regularnie – w celu zapobiegania objawom lub ich łagodzenia. Skutki uboczne są przewidywalne i zależne od dawki. Występują one rzadziej i szybciej się cofają po przerwaniu leczenia, gdy stosuje się leki wziewnie, a nie doustnie. Chorzy na POChP, w porównaniu z chorymi na astmę, na ogół są starsi i częściej występują u nich choroby towarzyszące, dlatego ryzyko działań niepożądanych leków jest u nich większe.

Przy wziewnym stosowaniu leków niezbędne jest zapewnienie dostarczenia do płuc odpowiedniej dawki poprzez opanowanie przez chorego właściwej techniki inhalacji. Wybór rodzaju inha-

latora zależy od dostępności, ceny i opinii lekarza, jak również od sprawności i umiejętności chorego. Chorzy na POChP mogą mieć większe problemy z odpowiednią koordynacją wyzwolenia dawki i wdechu, dlatego używanie inhalatorów ciśnieniowych z dozownikiem jest dla nich trudniejsze niż dla osób zdrowych lub młodszych chorych na astmę. Nauczenie chorego prawidłowej techniki inhalacji i jej sprawdzanie podczas każdej wizyty ma podstawowe znaczenie.

Większość leków jest także dostępna w postaci inhalatorów aktywowanych wdechem lub inhalatorów z przystawkami objętościowymi. Inhalatory suchego proszku mogą być wygodniejsze i zapewniać lepszą depozycję w płucach leku, aczkolwiek nie potwierdzono tego u chorych na POChP. Przy trwałej obturacji i mniejszym przepływie wdechowym w POChP dystrybucja cząsteczek leku jest zwykle bardziej centralna.^{110,111} W leczeniu przewlekłym nie zaleca się stosowania nebulizatorów ultradźwiękowych, ponieważ są one droższe i wymagają właściwej obsługi.¹¹²

Krzywa zależności odpowiedzi ocenianej na podstawie FEV₁ od dawki jest stosunkowo płaska dla wszystkich grup leków rozszerzających oskrzela.¹⁰⁶⁻¹⁰⁹ Toksyczność również zależy od dawki. Zwiększenie dawki β_2 -mimetyku lub leku przeciwocholinergicznego, zwłaszcza podawanego za pomocą nebulizatora, przynosi subiektywną korzyść w nagłych zaostrzeniach POChP¹¹³ (**jakość danych B**), ale niekoniecznie jest pomocne w stabilnej postaci choroby¹¹⁴ (**jakość danych C**).

Wykazano, że wszystkie grupy leków rozszerzających oskrzela zwiększają wydolność wysiłkową chorych na POChP, aczkolwiek nie zawsze wiąże się to ze znamiennej poprawą FEV₁¹¹⁵⁻¹¹⁸ (**jakość danych A**). Regularne stosowanie długo działających leków rozszerzających oskrzela jest skuteczniejsze i wygodniejsze niż stosowanie leków krótko działających¹¹⁹⁻¹²² (**jakość danych A**).

Regularne stosowanie długo działającego β_2 -mimetyku¹²⁰ albo krótko lub długo działającego leku przeciwocholinergicznego poprawia stan zdrowia chorego¹¹⁹⁻¹²¹. Leczenie długo działającym wziewnym lekiem przeciwocholinergicznym zmniejsza częstość zaostrzeń POChP¹²³ i zwiększa skuteczność rehabilitacji oddechowej¹²⁴. Teofilina jest skuteczna w POChP, ale ze względu na jej potencjalne działania niepożądane preferuje się wziewne leki rozszerzające oskrzela, jeśli są

dostępne. We wszystkich badaniach, które wykazały skuteczność teofiliny w POChP, stosowano preparaty o powolnym uwalnianiu.

β_2 -mimetyki

Działanie β_2 -mimetyków polega na rozkurczaniu mięśni gładkich dróg oddechowych poprzez pobudzenie receptorów adrenergicznych β_2 , co zwiększa stężenie cyklicznego AMP i przeciwdziała skurczowi oskrzeli. Leki doustne działają wolniej i częściej powodują skutki uboczne niż leki wziewne¹²⁵ (**jakość danych A**).

Działanie bronchodylatacyjne β_2 -mimetyków wziewnych ujawnia się stosunkowo szybko, chociaż w POChP prawdopodobnie wolniej niż w astmie; w przypadku leków krótko działających zwykle ustępuje po upływie 4–6 godzin^{126,127} (**jakość danych A**). W przypadku doraźnego stosowania pojedynczych dawek w POChP lewosalbutamol nie ma przewagi nad konwencjonalnymi lekami rozszerzającymi oskrzela stosowanymi w nebulizacji.¹²⁸ Efekt działania długo działających β_2 -mimetyków wziewnych, takich jak salmeterol i formoterol, utrzymuje się 12 godzin lub dłużej bez utraty skuteczności w nocy lub podczas regularnego stosowania u chorych na POChP¹²⁹⁻¹³² (**jakość danych A**).

Skutki niepożądane. Pobudzenie receptorów adrenergicznych β_2 może wywołać spoczynkową tachykardię zatokową, a u chorych bardzo podatnych – zaburzenia rytmu serca, chociaż przy wziewnym stosowaniu β_2 -mimetyków zdarza się to wyjątkowo rzadko. U niektórych chorych w starszym wieku, leczonych β_2 -mimetykami w dużych dawkach niezależnie od drogi podawania leku, problemem może być nasilone drżenie mięśniowe, niekiedy uniemożliwiające zwiększanie dawki. Może wystąpić hipokaliemia, zwłaszcza jeśli chory otrzymuje jednocześnie diuretyk tiazydowy,¹³³ oraz zwiększenie spoczynkowego zużycia tlenu,¹³⁴ ale w przeciwieństwie do działania rozszerzającego oskrzela obserwuje się tachyfilaksję w odniesieniu do tych zmian metabolicznych. Po podaniu zarówno krótko, jak i długo działającego β_2 -mimetyku dochodzi do niewielkiego spadku PaO_2 ,¹³⁵ ale znaczenie kliniczne tego zjawiska jest wątpliwe. Wbrew wyrażanym przed laty obawom badania nie wykazały związku między stosowaniem β_2 -mimetyków a przyspieszeniem pogarszania się czynności płuc lub zwiększoną śmiertelnością chorych na POChP.

Leki przeciwwcholinergiczne

Najważniejszym efektem działania leków przeciwwcholinergicznych, takich jak ipratropium, oksytropium i tiotropium, u chorych na POChP jest zablokowanie pobudzania receptora M3 przez acetylocholinę. Obecnie stosowane krótko działające leki z tej grupy blokują również receptor M2 i modyfikują przekąźnictwo przedzwojowe, ale u chorych na POChP ma to prawdopodobnie mniejsze znaczenie.¹³⁶ Tiotropium (lek długo działający) cechuje się wybiórczością farmakokinetyczną wobec receptorów M3 i M1.¹³⁷ W porównaniu z krótko działającymi β_2 -mimetykami poszerzenie oskrzeli spowodowane przez krótko działające wziewne leki przeciwwcholinergiczne utrzymuje się dłużej, nawet do 8 godzin¹²⁶ (**jakość danych A**). Tiotropium działa ponad 24 godziny^{119,138,139} (**jakość danych A**).

Skutki niepożądane. Leki przeciwwcholinergiczne są słabo wchłaniane, co ogranicza uciążliwe efekty ogólnoustrojowe obserwowane przy stosowaniu atropiny. Stosowanie na szeroką skalę tej grupy leków wziewnych w różnych dawkach i sytuacjach klinicznych potwierdziło, że jest to bardzo bezpieczne. Głównym skutkiem ubocznym jest suchość w ustach. Tiotropium przyjmowane z inhalatora proszkowego w dawce 18 $\mu\text{g/d}$ przez 21 dni nie zmniejsza usuwania śluzu z dróg oddechowych.¹⁴⁰ Wprawdzie opisywano przypadki zaburzeń oddawania moczu, ale nie wykazano związku przyczynowo-skutkowego. Niektórzy chorzy przyjmujący ipratropium skarżą się na gorzki, metaliczny smak w ustach. U chorych leczonych bromkiem ipratropium opisano niespodziewane, niewielkie zwiększenie częstości zdarzeń niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego u chorych na POChP, co wymaga dalszych badań.¹⁴¹

Donoszono, że stosowanie leków przeciwwcholinergicznych w roztworze za pomocą nebulizacji i maski twarzowej wywołuje napady jaskry, prawdopodobnie poprzez bezpośrednie działanie leku na oczy. Leki z tej grupy nie wpływają na oczyszczanie śluzowo-rzęskowe ani nie zwiększają częstości zakażeń układu oddechowego.

Metyloksantyny

Dokładny mechanizm działania pochodnych ksantyny nadal budzi kontrowersję. Możliwe że działają one jak niewybiorcze inhibitory fosfodie-

Ryc. 5.3-6. Leki i czynniki fizjologiczne wpływające na metabolizm teofiliny u chorych na POChP

przyspieszenie metabolizmu

palenie tytoniu
leki przeciwpadaczkowe
ryfampicyna
alkohol

zahamowanie metabolizmu

podeszły wiek
hipoksemia – $\text{PaO}_2 < 6,0 \text{ kPa}$ (45 mm Hg)
kwasica oddechowa
zastoinowa niewydolność serca
marskość wątroby
erytromycyna
chinolony
cymetydyna (ale nie ranitydyna)
zakażenia wirusowe
niektóre preparaty ziołowe (dziurawiec)

sterazy, ale oprócz rozkurczu oskrzeli opisywano również wiele innych efektów, których znaczenie jest przedmiotem dyskusji.¹⁴²⁻¹⁴⁶ Nie ma danych dotyczących czasu działania metyloksantyn, zarówno w postaci preparatów o natychmiastowym, jak i o przedłużonym uwalnianiu, u chorych na POChP. U chorych leczonych teofiliną opisywano zmiany czynności mięśni wdechowych,¹⁴² ale nie wiadomo, czy odzwierciedlają one zmiany dynamicznych objętości płuc, czy też są wynikiem bezpośredniego wpływu leku na mięśnie (**jakość danych B**). We wszystkich badaniach, w których wykazano skuteczność teofiliny w POChP, stosowano preparaty o przedłużonym działaniu. Teofilina jest skutecznym lekiem w POChP, ale ze względu na jej toksyczność preferuje się stosowanie wziewnych leków rozszerzających oskrzela (jeżeli są dostępne).

Skutki niepożądane. Toksyczność zależy od dawki leku, co stanowi szczególny problem przy stosowaniu metyloksantyn, ponieważ ich współczynnik terapeutyczny jest mały, a większość korzystnych efektów leczenia występuje tylko przy stosowaniu dawek bliskich dawkom toksycznym^{144,145} (**jakość danych A**). Metyloksantyny są nieswoistymi inhibitorami wszystkich enzy-

mów należących do grupy fosfodiesteraz, co wyjaśnia szeroki zakres działań niepożądanych, obejmujących przedsionkowe i komorowe zaburzenia rytmu serca (mogących doprowadzić do zgonu) oraz uogólnione napady drgawkowe (które mogą wystąpić także u chorych bez padaczki w wywiadach). Częstsze i łagodniejsze skutki uboczne to: ból głowy, bezsenność, nudności i zgaga; mogą one wystąpić przy terapeutycznym stężeniu teofiliny w surowicy. W przeciwieństwie do innych grup leków rozszerzających oskrzela stosowanie pochodnych ksantyny wiąże się z ryzykiem przedawkowania (zamierzonego lub przypadkowego).

Teofilina, najczęściej stosowana metyloksantyna, jest metabolizowana przez wielofunkcyjne oksydazy cytochromu P450. Klirens leku zmniejsza się z wiekiem. Na metabolizm teofiliny ma wpływ wiele czynników fizjologicznych i leków; niektóre ważne interakcje wymieniono na **rycynie 5.3-6**.

Leczenie skojarzone różnymi lekami rozszerzającymi oskrzela

Skojarzone leczenie lekami rozszerzającymi oskrzela o różnych mechanizmach i czasie działania może spowodować większy efekt bronchodylacyjny przy takich samych lub mniejszych skutkach ubocznych jak w przypadku monoterapii. Na przykład połączenie krótko działającego β_2 -mimetyku i leku przeciwholinergicznego powoduje większą i dłużej trwającą poprawę FEV_1 niż każdy z tych leków osobno, bez objawów tachyfilaksji w ciągu 90 dni leczenia^{126,147,148} (**jakość danych A**).

Połączenie β_2 -mimetyku, leku przeciwholinergicznego lub teofiliny może spowodować dodatkową poprawę czynności płuc^{126,146-151} i stanu klinicznego^{126,152}. Leczenie skojarzone zwykle się wiąże z większymi kosztami. Takie same korzyści można osiągnąć, zwiększając dawkę jednego leku rozszerzającego oskrzela, jeśli nie uniemożliwiają tego skutki uboczne. Dotychczas nie przeprowadzono szczegółowej oceny takiego podejścia.

Glikokortykosteroidy

Wpływ doustnych i wziewnych glikokortykosteroidów w POChP jest o wiele mniejszy niż w astmie, a ich rola w leczeniu stabilnej postaci POChP jest

ograniczona do określonych wskazań. Stosowanie glikokortykosteroidów w leczeniu zaostrzeń omówiono w rozdziale „Składowa 4: Leczenie zaostrzeń”.

Glikokortykosteroidy doustne stosowane krótkotrwale

W licznych wcześniej opublikowanych wytycznych postępowania w POChP zalecano krótkotrwale (przez 2 tygodnie) stosowanie glikokortykosteroidów doustnych w celu ustalenia, czy chory może odnieść korzyść z przewlekłej korytkoterapii doustnej lub wziewnej. Zalecenie to jest oparte na danych wskazujących, że efekty krótkotrwałego leczenia pozwalają przewidywać przewlekły wpływ glikokortykosteroidów na FEV_1 ,¹⁵³ oraz że u chorych na astmę w wyniku leczenia przez krótki czas doustnym glikokortykosteroidem występuje znamienna poprawa w zakresie obturacji oskrzeli, pomimo braku doraźnej reakcji na wziewny lek rozszerzający oskrzela.

Coraz więcej danych świadczy jednak o tym, że krótkotrwała korytkoterapia doustna nie pozwala wiarygodnie przewidzieć odległej odpowiedzi na korytkoterapię wziewną u chorych na POChP.^{38,100} Dlatego jak się wydaje, nie ma wystarczających dowodów, aby zalecać próbne leczenie doustnym glikokortykosteroidem u chorych w stadium II (umiarkowana POChP), III (ciężka POChP) lub IV (bardzo ciężka POChP), którzy wykazują słabą odpowiedź na wziewny lek rozszerzający oskrzela.

Glikokortykosteroidy doustne stosowane przewlekłe

Wpływ leczenia doustnymi glikokortykosteroidami na długofalowe zmiany FEV_1 u chorych na umiarkowaną, ciężką lub bardzo ciężką POChP oceniano w dwóch badaniach retrospektywnych.^{154,155} Retrospektywny charakter badań, brak prawdziwej grupy kontrolnej oraz mało precyzyjna definicja POChP nakazują ostrożność w interpretacji wyników tych badań i wyciągniętych wniosków.

Skutkiem ubocznym przewlekłej korytkoterapii ogólnoustrojowej jest miopatia posteroidea,¹⁵⁶⁻¹⁵⁸ która się przyczynia do osłabienia mięśni, zmniejszenia sprawności i wystąpienia niewydolności oddechowej u chorych na POChP w stadium zaawansowanym. W świetle dobrze znanego szkodli-

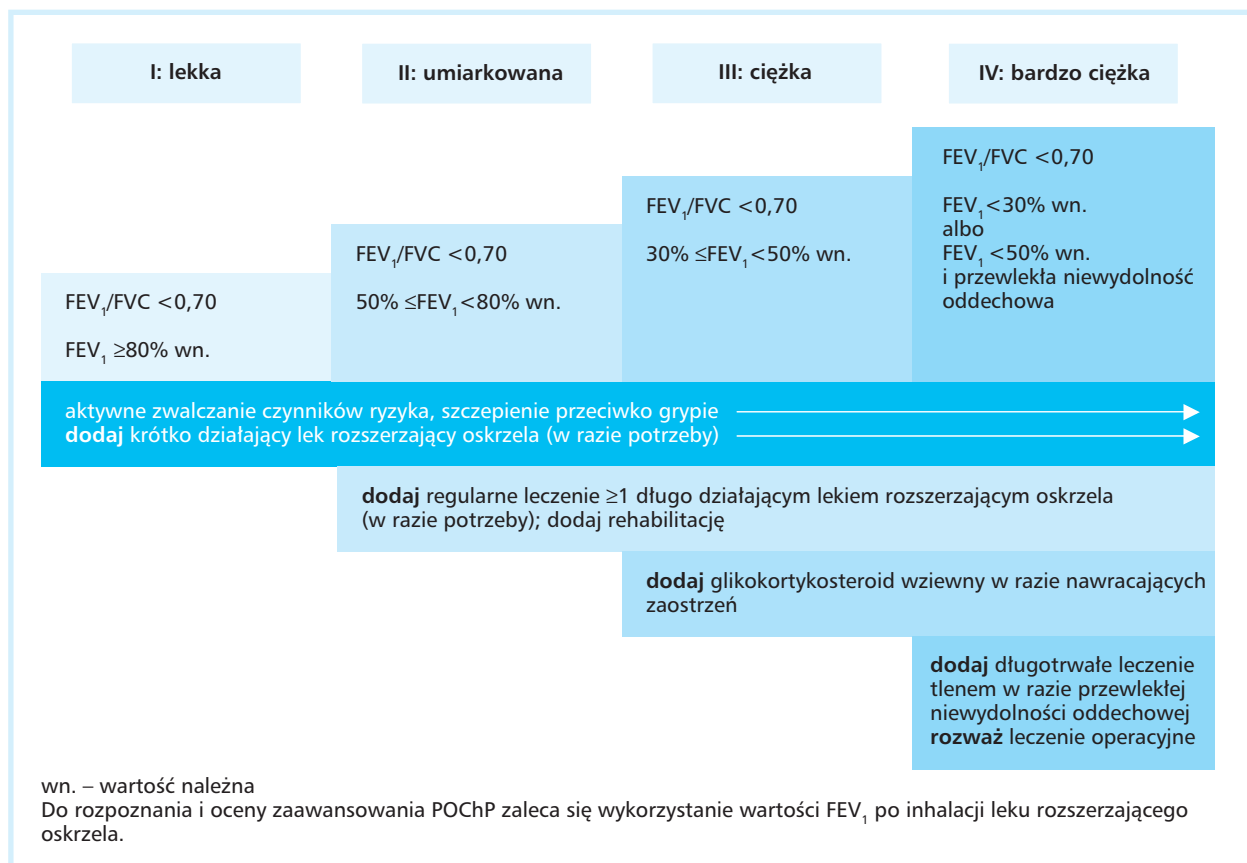
wego działania glikokortykosteroidów doustnych stosowanych przewlekłe nie dziwi fakt, że niewiele jest badań nad długotrwałym wpływem tych leków u chorych na POChP.^{159,160}

Dlatego na podstawie braku dowodów korzystnego działania oraz licznych dowodów działań ubocznych nie zaleca się przewlekłego leczenia glikokortykosteroidami doustnymi w POChP (**jakość danych A**).

Glikokortykosteroidy wziewne

Regularne stosowanie glikokortykosteroidów wziewnych nie ma wpływu na postępujące zmniejszanie się FEV_1 u chorych na POChP.^{98-100,161} Niemniej jednak przewlekłe stosowanie glikokortykosteroidów wziewnych jest wskazane u chorych na POChP z objawami podmiotowymi, u których FEV_1 wynosi $<50\%$ wartości należnej (stadium III [ciężka POChP] i stadium IV [bardzo ciężka POChP]) i nawracają zaostrzenia (np. 3 w ciągu ostatnich 3 lat)¹⁶²⁻¹⁶⁵ (**jakość danych A**). Wykazano, że takie leczenie zmniejsza częstość zaostrzeń i poprawia stan zdrowia¹⁴⁰ (**jakość danych A**), a jego przerwanie może u niektórych chorych spowodować wystąpienie zaostrzenia.¹⁶⁶ Powtórna łączna analiza danych z kilku badań o dłuższym okresie obserwacji nad stosowaniem glikokortykosteroidów wziewnych w POChP wskazuje, że takie leczenie zmniejsza umieralność ogólną, ale wymaga to potwierdzenia w badaniach prospektywnych, zanim wprowadzi się zmiany do aktualnie zalecanego postępowania.¹⁶⁷ Leczenie skojarzone glikokortykosteroidem i β_2 -mimetykiem długo działającym było skuteczniejsze niż stosowanie tylko jednego z tych leków.^{162,164,165,168,169} (**jakość danych A**).

Zależność odpowiedzi od dawki oraz odległe bezpieczeństwo stosowania glikokortykosteroidów wziewnych w POChP nie są znane. W badaniach długofalowych stosowano glikokortykosteroidy jedynie w dawkach umiarkowanych lub dużych. W dwóch badaniach zaobserwowano częstsze występowanie wylewów krwi w skórze u niewielkiego odsetka chorych na POChP.^{98,100} W jednym badaniu z długim okresem obserwacji chorych stwierdzono, że budezonid nie wpływał na gęstość mineralną kości i częstość złamań,^{98,170} podczas gdy w innym stosowanie octanu triamcynolonu wiązało się z utratą masy kostnej¹⁶¹. W astmie skuteczność i skutki uboczne glikokortykosteroidów wziewnych zależą od dawki i rodzaju leku.¹⁷¹



Ryc. 5.3-7. Leczenie w poszczególnych stadiach POChP.

Podobnej zależności można się spodziewać u chorych na POChP, więc trzeba to potwierdzić. Leczenie glikokortykosteroidami wziewnymi można zalecać u chorych z bardziej zaawansowaną POChP i nawracającymi zaostrzeniami.

Leczenie farmakologiczne w zależności od stopnia ciężkości choroby

Na **rycinie 5.3-7** podsumowano leczenie zalecane w poszczególnych stadiach zaawansowania POChP. U chorych z niewielkimi lub tylko okresowo występującymi objawami (stadium I: lekka POChP) wystarczą doraźne inhalacje krótko działających leków rozszerzających oskrzela w celu opanowania duszności. Jeżeli leki te nie są dostępne, to należy rozważyć regularne stosowanie teofiliny w postaci preparatu o przedłużonym uwalnianiu.

U chorych w stadium od II (umiarkowana POChP) do IV (bardzo ciężka POChP), u których

doraźne stosowanie krótko działających leków rozszerzających oskrzela nie wystarcza do opanowania duszności w czasie codziennej aktywności, zaleca się dołączenie długo działającego leku rozszerzającego oskrzela regularnie stosowanego (**jakość danych A**). Regularne stosowanie długo działających leków rozszerzających oskrzela jest skuteczniejsze i wygodniejsze niż stosowanie leków krótko działających (**jakość danych A**). Nie ma wystarczających danych świadczących o przewadze jednego długo działającego leku rozszerzającego oskrzela nad innymi lekami z tej grupy. U chorych przyjmujących regularnie długo działające leki rozszerzające oskrzela, którzy wymagają zwiększenia intensywności leczenia w celu opanowania objawów, dołączenie teofiliny może przynieść dodatkowe korzyści (**jakość danych B**).

Chorzy w stadium od II (umiarkowana POChP) do IV (bardzo ciężka POChP), którzy regularnie przyjmują krótko lub długo działające leki rozszerzające oskrzela, mogą także doraźnie przyjąć

wać lek rozszerzający oskrzela o krótkim czasie działania. Niektórzy chorzy mogą żądać regularnego stosowania leku rozszerzającego oskrzela w dużej dawce za pomocą nebulizatora, zwłaszcza jeśli odczuwają subiektywną poprawę po takim leczeniu podczas zaostrzeń. Nie ma przekonujących danych naukowych potwierdzających skuteczność takiego postępowania, ale można ocenić zmianę średniej dobowej wartości PEF w ciągu 2 tygodni leczenia z użyciem nebulizatora w domu i kontynuować je, jeśli się stwierdzi znaczącą poprawę.¹¹² Ogólnie rzecz biorąc, leczenie chorego na POChP w stanie stabilnym z użyciem nebulizatora nie jest wskazane, chyba że została u niego potwierdzona większa skuteczność takiego postępowania niż leczenia standardowymi dawkami.

U chorych, u których po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela FEV₁ wynosi <50% wartości należnej (stadium III: ciężka POChP lub stadium IV: bardzo ciężka POChP), z nawracającymi zaostrzeniami w wywiadach (np. 3 zaostrzenia w czasie ostatnich 3 lat), przewlekłe stosowanie glikokortykosteroidów wziewnych zmniejsza częstość zaostrzeń i poprawia stan zdrowia. U tych chorych należy dołączyć glikokortykosteroid wziewny do długo działającego wziewnego leku rozszerzającego oskrzela. Należy unikać przewlekłego stosowania glikokortykosteroidów doustnych.

Inne leki

Szczepionki

Szczepienie przeciwko grypie może zmniejszyć ryzyko wystąpienia choroby o ciężkim przebiegu¹⁷² oraz zgonu wśród chorych na POChP o około 50%^{173,174} (**jakość danych A**). Zaleca się stosowanie szczepionek zawierających zabite lub żywe atenuowane wirusy,¹⁷⁵ ponieważ są one skuteczniejsze u chorych na POChP w podeszłym wieku¹⁷⁶. Skład szczepionki jest ustalany każdego roku w celu zapewnienia odpowiedniej skuteczności; szczepienie wykonuje się raz do roku.¹⁷⁷ U chorych na POChP w wieku ≥65 lat zaleca się polisacharydową szczepionkę pneumokokową.^{178,179} Wykazano także, że szczepionka ta zmniejsza ryzyko pozaszpitalnego zapalenia płuc u chorych na POChP w wieku <65 lat z FEV₁ <40% wartości należnej¹⁸⁰ (**jakość danych B**).

Leczenie zastępcze α₁-antytrypsyną

Młodzi chorzy z ciężkim wrodzonym niedoborem α₁-antytrypsyny i rozedmą mogą się kwalifikować do leczenia zastępczego. Leczenie takie jest jednak bardzo kosztowne, w wielu krajach niedostępne i nie zaleca się go w przypadku POChP niezwiązanej z niedoborem α₁-antytrypsyny (**jakość danych C**).

Antybiotyki

Wykazano, że profilaktyczne, ciągłe stosowanie antybiotyków nie wpływa na częstość zaostrzeń POChP,¹⁸¹⁻¹⁸³ a w badaniu oceniającym skuteczność chemioprophylaktyki stosowanej przez 5 kolejnych lat w okresie zimowym nie wykazano korzyści z takiego postępowania¹⁸⁴. Obecnie nie ma dowodów na korzyści z antybiotykoterapii, poza leczeniem infekcyjnych zaostrzeń POChP i innych zakażeń bakteryjnych^{185,186} (**jakość danych A**).

Leki mukolityczne (mukokinetyczne, mukoregulujące) (ambroksol, erdosteina, karbocysteina, jodowany glicerol)

Przewlekłe stosowanie mukolityków u chorych na POChP oceniono w kilku badaniach z długim okresem obserwacji, które dały sprzeczne wyniki.¹⁸⁷⁻¹⁸⁹ Chociaż u niektórych chorych mających lepką wydzielinę w oskrzelach mukolityki przynoszą pewną poprawę,^{190,191} to wydaje się, że ogólne korzyści ze stosowania tych leków są bardzo małe. Dlatego na podstawie obecnie dostępnych danych nie zaleca się szerokiego stosowania mukolityków w POChP (**jakość danych D**).

Przeciwutleniacze

W małych badaniach stwierdzono, że przeciwutleniacze, szczególnie N-acetylocysteina, zmniejszają częstość zaostrzeń, i na tej podstawie przypuszczano, że te leki mogłyby odgrywać rolę w leczeniu chorych z nawracającymi zaostrzeniami¹⁹²⁻¹⁹⁵ (**jakość danych B**). Jednak w dużym badaniu z randomizacją nie stwierdzono wpływu N-acetylocysteiny na częstość zaostrzeń, z wyjątkiem chorych nieleczonych wziewnymi glikokortykosteroidami.¹⁹⁶

Leki immunoregulujące (immunopobudzające, immunomodulujące)

W badaniach klinicznych leki immunoregulujące zmniejszają ciężkość i częstość zaostrzeń POChP.^{197,198} Aby jednak można było zalecić ich regularne stosowanie, trzeba przeprowadzić dodatkowe badania w celu oceny odległych skutków takiej terapii.¹⁹⁹

Leki przeciwkaszlowe

Kaszel, choć bywa uciążliwy dla chorych na POChP, odgrywa istotną rolę obronną.²⁰⁰ Zatem regularne stosowanie leków przeciwkaszlowych w stabilnej POChP nie jest zalecane (**jakość danych D**).

Leki rozszerzające naczynia krwionośne

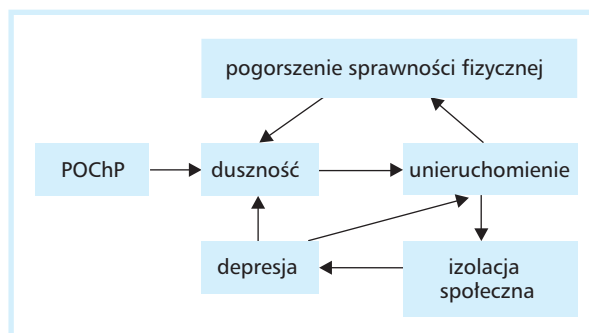
Przekonanie, że nadciśnienie płucne pogarsza rokowanie u chorych na POChP, spowodowało wiele prób zmniejszenia obciążenia następczego prawej komory, zwiększenia rzutu serca oraz poprawy dostarczania tlenu do tkanek i ich utlenowania. Oceniano wiele leków (w tym tlenek azotu), ale uzyskane wyniki rozczarowały. U chorych na POChP, u których hipoksemia jest spowodowana głównie przez zaburzenie stosunku wentylacji do perfuzji, a nie przez zwiększony przeciek płucny (jak np. w niekardiogennym obrzęku płuc), wziewne stosowanie tlenu azotu może pogorszyć wymianę gazową poprzez zniesienie wywołanego niedotlenieniem skurczu naczyń płucnych (przyczyniającego się do utrzymania równowagi wentylacji i perfuzji).^{201,202} Dlatego na podstawie dostępnych danych stosowanie tlenu azotu u chorych na POChP w stanie stabilnym jest przeciwwskazane.

Opioidy (morfina)

Opioidy (stosowane doustnie i pozajelitowo) są skuteczne w leczeniu duszności u chorych na zaawansowaną POChP. Nie ma wystarczających danych, aby rozstrzygnąć czy opioidy podawane w nebulizacji są skuteczne.²⁰³ Wyniki niektórych badań klinicznych wskazują, że morfina stosowana w celu złagodzenia duszności może powodować poważne skutki niepożądane i działa korzystnie tylko u niektórych chorych.²⁰⁴⁻²⁰⁸

Inne leki

Nedokromil, leki przeciwleukotrienowe oraz metody medycyny alternatywnej (np. ziołoleczni-



Ryc. 5.3-8. Cykl fizycznych, społecznych i psychicznych następstw POChP

ctwo, akupunktura, homeopatia) nie zostały odpowiednio przebadane u chorych na POChP i dlatego obecnie nie można zalecać ich stosowania.

Leczenie niefarmakologiczne

Rehabilitacja

Główne cele rehabilitacji oddechowej to: złagodzenie objawów chorobowych, poprawa jakości życia oraz zwiększenie fizycznego i emocjonalnego udziału w codziennej aktywności. Aby zapewnić osiągnięcie tych celów, w rehabilitacji oddechowej uzględnia się szereg problemów pozapłucnych, na które leczenie farmakologiczne może wpływać w niewystarczającym stopniu. Problemy te występujące zwłaszcza u chorych w stadium II (umiarkowana POChP), III (ciężka POChP) i IV (bardzo ciężka POChP) obejmują między innymi zmniejszoną ogólną kondycję fizyczną, wyalienowanie społeczne, zaburzenia nastroju (zwłaszcza depresję), zaniki mięśni oraz utratę masy ciała. Istnieją złożone powiązania między tymi zjawiskami, stąd poprawa w zakresie jednego z nich może przerwać błędne koło, i chory na POChP odczuje poprawę we wszystkich aspektach choroby (**ryc. 5.3-8**). Całościowe stanowisko na temat rehabilitacji oddechowej zostało opracowane przez ATS/ERS.²⁰⁹

Rehabilitację oddechową dokładnie oceniano w wielu badaniach klinicznych; różnorodne korzyści z jej stosowania podsumowano na **ryc. 5.3-9**.^{89,210-220} Przeciętnie rehabilitacja zwiększa maksymalne obciążenie pracą o 18%, szczytowe zużycie tlenu o 11% i wydłuża czas wykonywania

Ryc. 5.3-9. Korzyści z rehabilitacji oddechowej u chorych na POChP

poprawa wydolności wysiłkowej (jakość danych A)
 zmniejszenie uczucia duszności (jakość danych A)
 poprawa jakości życia związanej ze zdrowiem (jakość danych A)
 zmniejszenie częstości hospitalizacji oraz liczby dni spędzonych w szpitalu (jakość danych A)
 zmniejszenie lęku i depresji związanych z POChP (jakość danych A)
 siłowy i wytrzymałościowy trening kończyn górnych zwiększa ich sprawność (jakość danych B)
 korzystne efekty utrzymują się długo po zakończeniu ćwiczeń (jakość danych B)
 poprawa przeżywalności (jakość danych B)
 korzystne są ćwiczenia mięśni oddechowych, zwłaszcza w połączeniu z ćwiczeniami zwiększającymi ogólną sprawność (jakość danych C)
 pomocna jest interwencja psychospołeczna (jakość danych C)

wysiłku o 87%, w porównaniu ze stanem wyjściowym. Przekłada się to na wydłużenie dystansu 6-minutowego marszu o 49 m.²²¹ Wykazano, że rehabilitacja działa co najmniej addytywnie względem innych metod leczenia, na przykład leków rozszerzających oskrzela.¹²⁴

Kwalifikacja chorych i wybór programu rehabilitacyjnego

Potrzeba więcej informacji dotyczących kryteriów kwalifikacji chorych do programów rehabilitacji oddechowej. Niemniej jednak chorzy na POChP w każdym stadium choroby odnoszą korzyści z treningu fizycznego zarówno pod względem poprawy tolerancji wysiłku, jak i zmniejszenia uczucia duszności i zmęczenia²²² (**jakość danych A**). Dane wskazują na trwałe korzyści nawet z jednorazowego udziału w programie rehabilitacji oddechowej.²²³⁻²²⁵

Korzyści związane z rehabilitacją zanikają po jej zakończeniu, ale jeżeli chory kontynuuje ćwiczenia w domu, to jego stan zdrowia utrzymuje się na wyższym poziomie niż przed rozpoczęciem programu rehabilitacyjnego (**jakość danych B**). Do dzisiaj nie ma zgodnej opinii, czy powtarzanie programu rehabilitacyjnego umożliwia chorym utrzymanie korzystnych efektów uzyskanych za pierwszym razem.

Rehabilitację oddechową powinien prowadzić zespół wielodyscyplinarny. Rehabilitacja prowadzona przez ograniczoną liczbę specjalistów w jej poszczególnych dziedzinach również może mieć korzystny wpływ, jeśli tylko terapeuci znają potrzeby chorych. Opisano korzyści z programów rehabilitacyjnych prowadzonych w szpitalu, w trybie ambulatoryjnym, a także w warunkach domowych.^{214,215,226} Wybór zależy często od dostępności i ceny poszczególnych opcji. Edukacja i ćwiczenia fizyczne wchodzące w skład programów rehabilitacyjnych są zwykle prowadzone w grupach liczących 6–8 osób (**jakość danych D**).

Poniżej podsumowano obecny stan wiedzy dotyczący problemów, które należy wziąć pod uwagę podczas kwalifikacji chorych do rehabilitacji.

Stan czynnościowy. Korzyści z rehabilitacji obserwowano u chorych z różnego stopnia upośledzeniem sprawności, chociaż chorzy poruszający się na wózkach inwalidzkich prawdopodobnie nie skorzystają nawet z programu rehabilitacji domowej²²⁷ (**jakość danych A**).

Nasilenie duszności. W wyborze chorych mających największą szansę odniesienia korzyści z rehabilitacji może być pomocna ocena nasilenia duszności za pomocą kwestionariusza MRC (**ryc. 5.1-3**). Chorzy z dusznością 5. stopnia mogą nie skorzystać z rehabilitacji²²⁷ (**jakość danych B**).

Motywacja. Kwalifikowanie chorych mających silną motywację jest szczególnie ważne w przypadku programów ambulatoryjnych.²²⁴

Palenie tytoniu. Nie ma dowodów na to, że palacze tytoniu odnoszą mniejszą korzyść z rehabilitacji oddechowej niż osoby niepalące, ale wielu lekarzy uważa, że włączenie osoby palącej do programu rehabilitacji powinno się uzależniać od jej równoczesnego udziału w programie odzwyczajania od palenia. Pewne dane wskazują, że osoby, które nie zaprzestały palenia, rzadziej realizują cały program rehabilitacji oddechowej niż osoby niepalące²²⁴ (**jakość danych B**).

Składowe programów rehabilitacji oddechowej

Programy rehabilitacji oddechowej różnią się znacznie między sobą, ale kompleksowy program obejmuje ćwiczenia fizyczne, poradnictwo w zakresie odżywiania oraz edukację.

Ćwiczenia fizyczne. Tolerancję wysiłku można ocenić na podstawie próby na cykloergo-

metrze lub bieżni ruchomej, z oceną parametrów fizjologicznych, w tym maksymalnego zużycia tlenu, maksymalnej częstotliwości rytmu serca oraz maksymalnej wykonanej pracy. Prostszy sposób jest ocena dystansu, jaki chory jest w stanie przejść w określonym czasie (np. 6 min) we własnym tempie. Zanim jednak można będzie interpretować wyniki takiej próby, pacjent powinien ją wcześniej przećwiczyć. Rozwiązaniem kompromisowym jest test polegający na chodzeniu tam i z powrotem na odcinku 10 metrów z narzuconą, stopniowo zwiększaną prędkością (tzw. test marszowy wahadłowy), który dostarcza pełniejszej informacji niż próba, w której pacjent idzie wyłącznie we własnym tempie, i jest łatwiejszy do wykonania niż próba na bieżni ruchomej.²²⁸

Częstość sesji treningowych waha się od codziennych do jednej w tygodniu, czas trwania sesji wynosi 10–45 minut, a intensywność – od 50% maksymalnego zużycia tlenu ($\text{VO}_{2\text{max}}$) do największego wysiłku, który chory toleruje.²²⁹ Optymalny czas trwania programu ćwiczeń nie był oceniany w badaniach z randomizacją, ale w większości badań programy obejmujące mniej niż 28 sesji treningowych przynosiły mniej korzyści niż programy trwające dłużej.²²¹ W praktyce zależy on od dostępnych środków i zwykle wynosi 4–10 tygodni, przy czym programy dłuższe dają lepsze efekty.²¹³

Pacjentów często zachęca się do osiągnięcia w czasie ćwiczeń z góry określonej częstotliwości rytmu serca,²³⁰ jednak postępowanie takie w POChP ma pewne ograniczenia. W wielu programach, zwłaszcza z prostymi ćwiczeniami na korytarzu szpitalnym, zachęca się chorych, by chodzili aż do pojawienia się objawów, następnie odpoczęli i kontynuowali marsz do 20 minut. Jeśli to możliwe, preferuje się trening wytrzymałościowy na poziomie 60–80% obciążenia powodującego wystąpienie objawów. Trening wytrzymałościowy może obejmować programy ćwiczeń ciągłych lub przerywanych (trening interwałowy). Te drugie wymagają od chorego wykonania tej samej pracy, ale w krótszych okresach ćwiczeń o większej intensywności; może to być przydatne, gdy inne choroby ograniczają sprawność fizyczną.^{231,232} Zastosowanie prostego chodzika na kółkach wydaje się wydłużać dystans chodu i zmniejszać duszność u chorych na POChP o dużej niepełnosprawności^{233–235} (**jakość danych C**). Inne metody poprawy rokowania, takie jak stosowanie

tlenu w czasie wysiłku,²³⁶ oddychanie mieszaną helowo-tlenową (heliox) w czasie wysiłku,²³⁷ odciążanie mięśni oddechowych przy wysiłku czy metoda oddychania przez „zasnurowane usta” mają obecnie charakter eksperymentalny. Możliwy jest swoisty trening siłowy, ale korzyści z niego są niepewne, podobnie jak ze stosowania steroidów anabolicznych i elektrycznej stymulacji nerwowo-mięśniowej.

Skuteczny program rehabilitacji powinien trwać co najmniej 6 tygodni; im dłużej jest kontynuowany, tym lepsze są jego wyniki^{238–240} (**jakość danych B**). Jednak dotychczas nie opracowano programu pozwalającego utrzymać efekty rehabilitacji przez dłuższy czas.²⁴¹ Wielu lekarzy radzi pacjentom niebędącym w stanie uczestniczyć w zorganizowanych programach rehabilitacyjnych ćwiczenie we własnym zakresie (np. chodzenie przez 20 minut dziennie). Korzyści z takiego zalecenia nie były oceniane, ale wydaje się ono uzasadnione, gdy nie ma możliwości korzystania z formalnego programu.

Niektóre programy zawierają również ćwiczenia kończyn górnych, zwykle z użyciem ergometru lub ćwiczenia oporowe z ciężarkami. Nie ma danych pochodzących z badań z randomizacją, które uzasadniałyby rutynowe stosowanie takich ćwiczeń, ale mogą one być pomocne u pacjentów z chorobami towarzyszącymi, ograniczającymi wykonywanie innych ćwiczeń i chorych z objawami osłabienia mięśni oddechowych.^{242,243} Dołączenie ćwiczeń kończyn górnych lub innych ćwiczeń siłowych do treningu aerobowego zwiększa siłę mięśni, ale nie wpływa na jakość życia ani tolerancję wysiłku.²⁴⁴

Porady dotyczące odżywiania. Stan odżywienia jest ważnym czynnikiem determinującym nasilenie objawów podmiotowych, stopień upośledzenia sprawności i rokowanie u chorych na POChP. Problem może stanowić zarówno nadwaga, jak i zbyt mała masa ciała. Szczegółowe zalecenia dotyczące odżywiania u chorych na POChP są oparte na opinii ekspertów i wynikach kilku małych badań z randomizacją.²⁰⁹ U około 25% chorych w stadium od II (umiarkowana POChP) do stadium IV (bardzo ciężka POChP) zmniejszony jest zarówno wskaźnik masy ciała, jak i beztłuszczowa masa ciała.^{12,245,246} U chorych na POChP zmniejszony wskaźnik masy ciała jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu^{13,247,248} (**jakość danych A**).

Lekarze powinni rozpoznawać i usuwać przyczyny zmniejszonej podaży kalorii u chorych na POChP. Pacjentom, którzy odczuwają duszność w czasie jedzenia, należy zalecać częste spożywanie małych posiłków. Zły stan uzębienia wymaga korekcji. Konieczne jest właściwe leczenie chorób towarzyszących (posocznicy, nowotworu płuca itp.). Poprawa stanu odżywienia u chudnących chorych na POChP może zwiększyć siłę mięśni oddechowych.²⁴⁹⁻²⁵¹ Istnieją natomiast różnice zdań co do tego, czy ta dodatkowa interwencja jest opłacalna.^{249,250}

Dostępne dane wskazują, że samo wzbogacenie diety może nie wystarczyć. Zwiększenie podaży kalorii najlepiej uzupełnić ćwiczeniami fizycznymi, które wywierają nieswoiste działanie anaboliczne; istnieją dowody na to, że mogą one być skuteczne nawet u chorych z ciężkim niedożywieniem.²⁵² Szczególne suplementy pokarmowe (np. kreatyna) mogą poprawić skład ciała, ale zanim zaleci się ich rutynowe ich stosowanie, trzeba przeprowadzić dalsze badania z udziałem dużej liczby pacjentów.²⁵³ U chudnących chorych na POChP zastosowanie steroidów anabolicznych zwiększa masę ciała (także beztłuszczową), ale ma co najwyżej niewielki wpływ na wydolność wysiłkową.^{254,255}

Edukacja. Większość programów rehabilitacji oddechowej obejmuje edukację chorych, ale jej udział w obserwowanej poprawie pozostaje niejasny.

Bieżąca ocena oraz monitorowanie

U każdego uczestnika programu rehabilitacji oddechowej należy przeprowadzić ocenę stanu wyjściowego oraz po zakończeniu rehabilitacji w celu ilościowego określenia odniesionych korzyści oraz aspektów wymagających poprawy. Ocena ta powinna obejmować:

- 1) szczegółowy wywiad i badanie przedmiotowe,
- 2) spirometrię przed inhalacją leku rozszerzającego oskrzela i po inhalacji,
- 3) ocenę wydolności wysiłkowej,
- 4) ocenę ogólnego stanu zdrowia oraz stopnia duszności,
- 5) ocenę siły mięśni wdechowych i wydechowych oraz siły mięśni kończyn dolnych (np. mięśnia czworogłowego uda) u chorych z zanikami mięśniowymi.

Badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz spirometria są ważne dla ustalenia stanu wyjściowe-

go i kwalifikacji do rehabilitacji oddechowej, ale nie wykorzystuje się tych badań do oceny jej efektów. Natomiast oceny wydolności wysiłkowej, ogólnego stanu zdrowia oraz siły mięśniowej służą zarówno jako wskaźniki wyjściowe, jak i końcowe. Istnieje wiele szczegółowych kwestionariuszy oceny stanu zdrowia, a niektóre z nich opracowano specjalnie dla pacjentów z chorobami układu oddechowego (np. Chronic Respiratory Disease Questionnaire¹⁵², St George Respiratory Questionnaire²⁵⁶). Coraz więcej danych potwierdza ich przydatność kliniczną. W celu umożliwienia porównania jakości życia w różnych chorobach wykorzystuje się do oceny stanu zdrowia także kwestionariusze ogólne, takie jak Medical Outcomes Study Short Form (SF36).²⁵⁷ W celu poprawy rozpoznawania i leczenia lęku i depresji stosuje się skalę HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale).²⁵⁸

Koszty programów rehabilitacji

W badaniu przeprowadzonym w Kanadzie, w którym stwierdzono znamienne zmniejszenie duszności, poprawę wydolności wysiłkowej, samopoczucia oraz zwiększenie samodzielności, dodatkowo koszt związany z rehabilitacją oddechową oszacowano na 11 597 dolarów kanadyjskich na osobę.²⁵⁹ W badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii intensywny (18 sesji w ciągu 6 tygodni), wielodyscyplinarny program rehabilitacyjny skutecznie zmniejszył zużycie świadczeń medycznych przez chorych na POChP z ograniczoną sprawnością²²⁵ (**jakość danych B**). Chociaż nie stwierdzono różnicy w częstości hospitalizacji między grupą kontrolną a uczestnikami programu rehabilitacyjnego, to ci ostatni spędzali znamienne mniej dni w szpitalu. Chorzy z tej grupy częściej odwiedzali lekarza podstawowej opieki zdrowotnej w trybie planowym, ale rzadziej wymagali wizyt domowych. W porównaniu z grupą kontrolną u chorych poddanych rehabilitacji obserwowano większą poprawę w zakresie dystansu marszu oraz stanu zdrowia ocenianego kwestionariuszami ogólnymi i specjalistycznymi.

Leczenie tlenem

Leczenie tlenem jest jedną z podstawowych metod leczenia nefarmakologicznego u chorych

w stadium IV (bardzo ciężka POChP).^{190,260} Można je stosować w trojaki sposób: stale, tylko w czasie wysiłku lub doraźnie w celu złagodzenia ostrej duszności. Celem długotrwałego leczenia tlenem jest zwiększenie PaO_2 w spoczynku na poziomie morza do co najmniej 8,0 kPa (60 mm Hg) lub SaO_2 do co najmniej 90%, co zapewni prawidłowe funkcjonowanie narządów dzięki odpowiedniej podaży tlenu.

Wykazano, że długotrwałe (>15 h/d) podawanie tlenu chorym z przewlekłą niewydolnością oddechową zwiększa przeżywalność.^{261,262} Leczenie tlenem może mieć również korzystny wpływ na hemodynamikę, parametry hematologiczne, wydolność wysiłkową, mechanikę płuc i stan psychiczny.²⁶³ W jednym z badań ciągle podawanie tlenu spowodowało obniżenie ciśnienia w tętnicy płucnej w czasie spoczynku,²⁶¹ w innym badaniu nie zaobserwowano takiego efektu.²⁶² Badania prospektywne wykazały, że wpływ tlenoterapii na hemodynamikę polega głównie na zapobieganiu narastaniu nadciśnienia płucnego.^{264,265} Długotrwałe leczenie tlenem poprawia ogólną sprawność umysłową i ruchową, siłę uścisku ręki, natomiast dane dotyczące wpływu na jakość życia i stan emocjonalny chorych są mniej jednoznaczne. Możliwość chodzenia dzięki stosowaniu przenośnych urządzeń dostarczających tlen może poprawić kondycję fizyczną i ma korzystny wpływ na stan psychiczny chorych.²⁶⁶

Długotrwałe leczenie tlenem na ogół wprowadza się w IV stadium POChP (bardzo ciężka POChP) u chorych z:

- 1) PaO_2 7,3 kPa (55 mm Hg) lub SaO_2 88%, z hiperkapnią lub bez (**jakość danych B**); albo
- 2) PaO_2 7,3–8,0 kPa (55–60 mm Hg) lub SaO_2 88%, jeśli występują objawy nadciśnienia płucnego, obrzęki obwodowe wskazujące na zastoinową niewydolność serca lub czerwienica (hematokryt >55%) (**jakość danych D**).

Decyzję o zastosowaniu długotrwałej tlenoterapii powinno się podejmować na podstawie wartości PaO_2 w stanie czuwania. Należy zawsze określić źródło tlenu (gaz lub tlen ciekły), sposób i czas jego podawania oraz przepływ w czasie spoczynku, podczas wysiłku oraz snu. Dokładny przegląd stosowania tlenu w POChP oraz proponowane algorytmy oceny i informacje o metodach tlenoterapii można znaleźć na stronie internetowej <http://www.thoracic.org/>.

Tlen zwykle się podaje przez maskę twarzową; pożądane stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej wynosi 24–35%. Maskę twarzową pozwala na dokładne dawkowanie tlenu, co jest szczególnie cenne u chorych ze skłonnością do zatrzymywania CO_2 . Jednak maski łatwo się zsuwają oraz utrudniają jedzenie i rozmawianie, tak więc wielu chorych woli otrzymywać tlen przez cewnik donosowy. Podawanie tlenu w ten sposób wymaga dodatkowego monitorowania prężności gazów we krwi, aby ocenić skuteczność leczenia; może być konieczne indywidualne dawkowanie. Istnieją inne, bardziej specjalistyczne metody tlenoterapii (np. przezdechawicze), ale powinno się je stosować tylko w wyspecjalizowanych ośrodkach, zaznajomionych z ich wskazaniami i powikłaniami.

Do przewlekłego leczenia tlenem zwykle używa się stacjonarnego koncentratora tlenu z plastikowymi przewodami, pozwalającymi choremu przyjmować tlen w pokoju dziennym i w sypialni. Tlen powinno się podawać przez co najmniej 15 godzin dziennie, a nawet dłużej, jeśli jest to możliwe. Ponadto należy zapewnić źródło tlenu pozwalające choremu opuszczać dom na odpowiedni czas oraz wykonywać ćwiczenia fizyczne bez zmniejszenia wysycenia hemoglobiny tlenem poniżej 90%.

W wielu badaniach fizjologicznych wykazano, że stosowanie tlenu w czasie wysiłku fizycznego może wydłużyć czas jego trwania i zmniejszyć nasilenie duszności pod koniec wysiłku.^{267,268} (**jakość danych A**). Odzwierciedla to opóźnienie dynamicznego rozdęcia płuc i może być skutkiem udokumentowanego zmniejszenia napędu wentylacji i aktywacji chemoreceptorów przy oddychaniu tlenem w czasie wysiłku fizycznego.^{269,270} Te zmiany zachodzą niezależnie od tego, czy u chorego występuje hipoksemia w spoczynku, i mogą spowodować poprawę jakości życia, jeśli takie leczenie stosuje się ambulatoryjnie.²⁷¹ Dotychczas jednak nie ma dobrej jakości danych na temat ambulatoryjnego stosowania tlenu w reprezentatywnej populacji chorych; jedno małe badanie z randomizacją wykazało, że chorzy słabo przestrzegają zaleconego przyjmowania tlenu.²⁷² Chorych trzeba zachęcać do poznania sposobów i zasad ambulatoryjnej tlenoterapii oraz do przezwyciężania obaw i niechęci do stosowania metody leczenia zwracającej uwagę otoczenia.

Leczenie tlenem zmniejsza koszt tlenowy oddychania i wentylację minutową, co prawdopodobnie zmniejsza uczucie duszności. Na tej podstawie stosuje się krótkotrwałą tlenoterapię w celu opanowania ciężkiej duszności, występującej na przykład w czasie wchodzenia po schodach. Jednak taka krótkotrwała tlenoterapia stosowana przed wysiłkiem lub podczas wysiłku w celu zmniejszenia duszności nie daje korzyści^{273,274} (**jakość danych B**).

Koszty

U chorych na POChP, którzy wymagają domowego leczenia tlenem, jest to najdroższa składowa leczenia ambulatoryjnego.²⁷⁵ Przeprowadzone w USA i Europie badania opłacalności różnych metod dostarczania tlenu wskazują, że stosowanie koncentratorów tlenu może być bardziej opłacalne niż używanie butli sprężonego tlenu.^{276,277}

Stosowanie tlenu w czasie podróży samolotem

Dla większości chorych z przewlekłą niewydolnością oddechową wymagających długotrwałego leczenia tlenem podróżowanie samolotem jest bezpieczne, ale należy im polecić zwiększenie w czasie lotu przepływu tlenu o 1–2 l/min.²⁷⁸ W czasie lotu chorzy powinni utrzymywać PaO₂ w wysokości przynajmniej 6,7 kPa (50 mm Hg). Badania wskazują, że można to osiągnąć u chorych z umiarkowaną lub ciężką hipokseją na poziomie morza, podając tlen w ilości 3 l/min przez cewnik donosowy lub 31% przez maskę twarzową Venturiego.²⁷⁹ Chorzy z PaO₂ w spoczynku na poziomie morza >9,3 kPa (70 mm Hg) prawdopodobnie mogą podróżować bezpiecznie bez podawania tlenu,^{278,280} ale trzeba podkreślić, że nie wyklucza to wystąpienia ciężkiej hipoksemii w czasie lotu (**jakość danych C**). Szczególną uwagę należy zwrócić na choroby towarzyszące, które mogą upośledzać dostarczanie tlenu do tkanek (np. upośledzenie czynności serca, niedokrwistość). Hipoksemia może się także znacznie nasilić w czasie chodzenia po pokładzie samolotu.²⁸¹

Wspomaganie wentylacji

Nieinwazyjne wspomaganie wentylacji (za pomocą urządzeń wytwarzających dodatnie lub ujemne ciśnienie) jest obecnie szeroko stosowane w lecze-

niu zaostrzeń POChP (p. „Składowa 4: Leczenie zaostrzeń”). Wspomaganie wentylacji ujemnym ciśnieniem nie jest wskazane w przewlekłym leczeniu chorych w stadium IV (bardzo ciężka POChP), z hiperkapnią i bez hiperkapni. W dużym badaniu z randomizacją wykazano, że u chorych z przewlekłą niewydolnością oddechową w przebiegu POChP metoda ta nie wpływa na nasilenie duszności, tolerancję wysiłku, prężność gazów oddechowych we krwi tętniczej, siłę mięśni oddechowych ani jakość życia chorych.²⁸²

Chociaż początkowo sugerowano, że nieinwazyjna wentylacja z przerywanym dodatnim ciśnieniem (NIPPV) łącznie z przewlekłą tlenoterapią może korzystnie wpłynąć na niektóre parametry, to obecne dane nie uzasadniają rutynowego stosowania takiego leczenia.²⁸³ Niemniej jednak w porównaniu z samym przewlekłym leczeniem tlenem dołączenie NIPPV może zmniejszyć retencję dwutlenku węgla oraz duszność u niektórych chorych.²⁸⁴ Tak więc chociaż obecnie nie można zalecać przewlekłego stosowania NIPPV w rutynowym leczeniu chorych z przewlekłą niewydolnością oddechową spowodowaną POChP, to łączne stosowanie NIPPV i tlenoterapii może być korzystne u wybranych chorych, zwłaszcza z dużą hiperkapnią w ciągu dnia.²⁸⁵

Leczenie operacyjne

Wycięcie pęcherzy rozedmowych (bullektomia)
Bullektomia jest znanym od dawna zabiegiem operacyjnym, wykonywanym w rozedmie pęcherzowej. Usunięcie dużego pęcherza rozedmowego, który nie bierze udziału w wymianie gazowej, pozwala na rozprężenie pozostałej części miąższu płuca. Zabieg można wykonać metodą torakoskopową. U właściwie dobranych chorych wycięcie pęcherzy rozedmowych skutecznie zmniejsza duszność i poprawia czynność płuc²⁸⁶ (**jakość danych C**).

Pęcherze rozedmowe usuwa się w celu zmniejszenia objawów miejscowych, takich jak krwotok, zakażenie i ból w klatce piersiowej, albo w celu rozprężenia uciśniętych obszarów płuca, co jest najczęstszym wskazaniem do wykonania tego zabiegu u chorych na POChP. W celu rozważenia potencjalnych korzyści z wycięcia pęcherza rozedmowego konieczna jest ocena jego wpływu na czynność pozostałych części płuc. Do podjęcia decyzji o zakwalifikowaniu chorego do operacji ko-

nieczne jest wykonanie tomografii komputerowej klatki piersiowej, gazometrii krwi tętniczej oraz wszechstronnych badań czynności płuc. Prawidłowa lub tylko nieznacznie zmniejszona pojemność dyfuzyjna, niewystępowanie znaczącej hipoksemii oraz stwierdzenie miejscowego zmniejszenia perfuzji i prawidłowego ukrwienia pozostałych części płuc pozwalają przypuszczać, że zabieg operacyjny będzie miał korzystny efekt.²⁸⁷ Niemniej jednak nadciśnienie płucne, hiperkapnia i zaawansowane zmiany rozedmowe nie są bezwzględnymi przeciwwskazaniami do bullektomii. Niektórzy zalecają wykonywanie operacji tylko u chorych, u których pęcherz rozedmowy zajmuje co najmniej 50% objętości płuca i powoduje wyraźne uciśnienie otaczającego miąższu płucnego.²⁸⁸

Operacja zmniejszająca objętość płuc (OZOP)

OZOP polega na wycięciu części płuc w celu zmniejszenia ich rozdęcia,²⁸⁹ dzięki czemu mięśnie oddechowe mogą generować większe ciśnienie wskutek poprawy mechaniki, wyrażonej stosunkiem napięcia do długości włókien, krzywizną przepony i powierzchnią przylegania^{290,291}. Ponadto zabieg zwiększa ciśnienie skoku sprężystego i tym samym przepływy wydechowe.²⁹²

W dużym wieloośrodkowym badaniu z udziałem 1200 chorych wykazano, że po 4,3 roku u chorych z rozedmą dominującą w górnych płatach i złą tolerancją wysiłku przeżywalność była większa po OZOP niż po leczeniu zachowawczym (54% vs 39,7%).²⁹³ Ponadto u chorych leczonych operacyjnie stwierdzono większą poprawę maksymalnej wydolności wysiłkowej i jakości życia związanej ze zdrowiem. Przewaga operacji nad leczeniem farmakologicznym była mniej znacząca u chorych z innym rozmieszczeniem rozedmy i z dobrą wydolnością wysiłkową przed leczeniem.

Związane z OZOP koszty hospitalizacji u 52 kolejnych chorych wahały się od 11 712 do 121 829 dolarów USA (USD).²⁹⁴ Opłaty za hospitalizację 23 kolejnych chorych przyjętych do jednego ośrodka w celu wykonania OZOP wahały się od 20 032 do 75 561 USD (mediana 26 669 USD).²⁹⁵ Koszty hospitalizacji nielicznych chorych były bardzo duże z powodu wystąpienia powikłań. Ważnym czynnikiem zwiększającym całkowity koszt hospitalizacji był podeszły wiek chorych.

Chociaż w dużym badaniu z randomizacją stwierdzono bardzo korzystne efekty operacji

w wybranej grupie chorych,^{41,293} to OZOP pozostaje kosztowną procedurą paliatywną i może być polecana tylko u starannie dobranych chorych.

Przeszczepienie płuc

U właściwie dobranych chorych z bardzo zaawansowaną POChP przeszczepienie płuc poprawia jakość życia i wydolność czynnościową²⁹⁶⁻²⁹⁹ (**jakość danych C**), aczkolwiek w 1998 roku Joint United Network for Organ Sharing stwierdziła, że u chorych z rozedmą w stadium schyłkowym przeszczep płuc nie przedłuża życia po upływie 2 lat²⁹⁸. Kryteria kwalifikacji do przeszczepienia płuc obejmują: $FEV_1 < 35\%$ wartości należnej, $PaO_2 < 7,3-8,0$ kPa (55–60 mm Hg), $PaCO_2 > 6,7$ kPa (50 mm Hg) oraz wtórne nadciśnienie płucne.^{300,301}

Przeszczepianie płuc jest ograniczone przez brak dawców, dlatego w niektórych ośrodkach przeszczepia się tylko jedno płuco. Do częstych powikłań przeszczepienia płuc u chorych na POChP, poza zgonem w okresie okołooperacyjnym, należą: ostre odrzucenie przeszczepu, zarostowe zapalenie oskrzelików, zakażenie wirusem cytomegalii, oportunistyczne zakażenia grzybicze (*Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis jiroveci*) i bakteryjne (*Pseudomonas*, *Staphylococcus spp.*), choroby limfoproliferacyjne oraz chłoniaki.²⁹⁷

Dodatkowym ograniczaniem przeszczepiania płuc są koszty. W USA koszt hospitalizacji z powodu przeszczepienia płuc wynosi od 110 000 do znacznie ponad 200 000 USD. Z powodu dużych kosztów leczenia powikłań i stosowania immunosupresji (którą należy rozpocząć w trakcie lub bezpośrednio po zabiegu) całkowity koszt leczenia jest zwiększony przez miesiące, a nawet lata po transplantacji.³⁰²⁻³⁰⁵

Sytuacje szczególne

Operacja u chorego na POChP

Płucne powikłania pooperacyjne są tak ważne i częste jak powikłania kardiologiczne i w związku z tym w dużym stopniu odpowiadają za zwiększone ryzyko związane z zabiegami chirurgicznymi u chorych na POChP. Główne czynniki zwiększające ryzyko to palenie tytoniu, zły ogólny stan zdrowia, wiek, otyłość i zaawansowanie POChP. Pełna definicja pooperacyjnych powikłań płuc-

nych powinna obejmować tylko najważniejsze z nich, mianowicie zakażenia płuc, niedodmę i zwiększenie obturacji – wszystkie one mogą spowodować ostrą niewydolność oddechową i pogorszenie przebiegu POChP.³⁰⁶⁻³¹¹

Ryzyko pooperacyjnych powikłań płucnych u chorych na POChP, zależnie od definicji tych powikłań i zaawansowania POChP, jest zwiększone 2,7–4,7 razy w stosunku do osób bez POChP.³⁰⁶ Jednym z najważniejszych czynników rokowniczych jest rodzaj operacji, a ryzyko jest tym większe, im bliżej przepony wykonuje się operację. Największe ryzyko wiąże się z zabiegami w obrębie nadbrzusza i klatki piersiowej, natomiast po operacjach w innych okolicach ciała powikłania są rzadkie. Na ogół się uważa, że znieczulenie zewnątrzoponowe lub podpajęczynówkowe wiąże się z mniejszym ryzykiem niż znieczulenie ogólne, ale wyniki badań nie są całkowicie jednoznaczne.

Czynniki ryzyka u danego chorego można określić, przeprowadzając dokładne badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz wykonując radiogram klatki piersiowej i badania czynnościowe płuc. Chociaż wartość badań czynnościowych płuc pozostaje sporna, to według zgodnej opinii u wszystkich chorych na POChP kwalifikowanych do resekcji płuca należy wykonać pełen zestaw badań, obejmujący spirometrię z oceną odpowiedzi na lek rozszerzający oskrzela, statyczne pomiary objętości płuc, badanie pojemności dyfuzyjnej oraz gazometrię krwi tętniczej w spoczynku. Teoretycznym uzasadnieniem ilościowej oceny czynności płuc jest możliwość wykrycia tych chorych na POChP, u których ryzyko jest tak duże, że operację trzeba uznać za przeciwwskazaną.

Kilka badań u chorych na POChP obciążonych dużym ryzykiem pokazało, że po przekroczeniu pewnego progu ryzyko operacji jest nie do zaakceptowania. Uważa się, że wystąpieniem pooperacyjnej niewydolności oddechowej są zagrożeni chorzy poddawani resekcji płuca, u których przed operacją FEV₁ wynosi <2 l lub 50% wartości należnej, bądź z DL_{CO} <50% wartości należnej. U chorych na POChP obciążonych dużym ryzykiem z powodu złej czynności płuc należy ją ocenić dokładniej, na przykład w teście regionalnej dystrybucji perfuzji i w próbie wysiłkowej.³¹¹ Aby zapobiec pooperacyjnym powikłaniom płucnym, chorych na stabilną POChP z objawami kli-

nicznymi lub z ograniczeniem wydolności wysiłkowej trzeba intensywnie leczyć przed operacją, z wykorzystaniem wszystkich metod stosowanych w stabilnej POChP u chorych nieoperowanych. W razie zaostrzenia POChP operację trzeba odłożyć.

Operacje u chorych na POChP trzeba odróżniać od operacji wykonywanych w celu poprawy czynności płuc i zmniejszenia objawów POChP, do których należą bullektomia, operacja zmniejszająca objętość płuc oraz przeszczepienie płuc.³¹¹

Składowa 4: Leczenie zaostrzeń

Główne punkty

- Zaostrzenie POChP definiuje się jako zdarzenie w naturalnym przebiegu choroby charakteryzujące się zmianą nasilenia przewlekłe występujących objawów – duszności, kaszlu lub odkrztuszania plwociny, która wykracza poza normalną zmienność z dnia na dzień, ma nagły początek i może uzasadniać zmianę leczenia farmakologicznego u chorego na POChP.
- Najczęstszymi przyczynami zaostrzeń są zakażenia tchawicy i oskrzeli oraz zanieczyszczenia powietrza, ale w około 1/3 ciężkich zaostrzeń nie udaje się ustalić przyczyny (**jakość danych B**).
- Skutecznymi lekami w zaostrzeniach POChP są: wziewne leki rozszerzające oskrzela (zwłaszcza β₂-mimetyki, same lub w połączeniu z lekami przeciwocholinergicznymi) oraz glikokortykosteroidy doustne (**jakość danych A**).
- Chorzy z zaostrzeniami POChP przebiegającymi z klinicznymi objawami zakażenia dróg oddechowych (np. ropny charakter plwociny) mogą odnieść korzyść z leczenia antybiotykami (**jakość danych B**).
- Nieinwazyjna wentylacja mechaniczna w zaostrzeniach POChP zmniejsza kwasicę oddechową, powoduje wzrost pH, pozwala uniknąć intubacji dotchawiczej, zmniejsza PaCO₂, częstotliwość oddechów i nasilenie duszności oraz skraca czas pobytu w szpitalu i zmniejsza śmiertelność (**jakość danych A**).
- Leczenie farmakologiczne i edukację w celu zapobiegania zaostrzeniom powinno się traktować jako integralną część opieki nad chorym, ponieważ zaostrzenia wpływają na jakość życia i rokowanie chorych na POChP.

Wprowadzenie

POChP często przebiega z nagłymi zaostrzeniami objawów.³¹²⁻³¹⁶ Zaostrzenie POChP definiuje się jako **zdarzenie w naturalnym przebiegu choroby charakteryzujące się zmianą nasilenia przewlekłe występujących objawów – duszności, kaszlu lub odkrztuszania płwociny, która wykracza poza normalną zmienność z dnia na dzień, ma nagły początek i może uzasadniać zmianę leczenia farmakologicznego u chorego na POChP.**^{317,318} Zaostrzenia klasyfikuje się na podstawie obrazu klinicznego (liczba objawów³¹⁴) lub zużycia zasobów opieki zdrowotnej³¹⁷. Wpływ zaostrzeń jest istotny; powrót objawów i czynności płuc chorego do stanu wyjściowego może trwać kilka tygodni.³¹⁹

Zaostrzenia pogarszają jakość życia i rokowanie u chorych na POChP. Śmiertelność szpitalna chorych przyjętych w powodu zaostrzenia POChP z hiperkapnią wynosi około 10%, a odległe wyniki leczenia są złe.³²⁰ W pierwszym roku śmiertelność chorych wymagających mechanicznego wspomagania wentylacji osiąga 40%, a w 3 lata po hospitalizacji z powodu zaostrzenia POChP umieralność całkowita jest jeszcze większa (do 49%).^{316,320-325} Ponadto zaostrzenia POChP mają poważny niekorzystny wpływ na jakość życia chorych,⁴⁰ czynność płuc^{326,327} i koszty społeczno-ekonomiczne³²⁵. Dlatego prewencja, wczesne wykrywanie i niezwłoczne leczenie zaostrzeń może zmienić ich przebieg kliniczny, zmniejszając ich wpływ na jakość życia i ryzyko hospitalizacji.³²⁸

Najczęstszymi przyczynami zaostrzeń są zakażenia tchawicy i oskrzeli oraz zanieczyszczenie powietrza,³²⁹ ale w około 1/3 ciężkich zaostrzeń nie udaje się ustalić przyczyny. Rola zakażeń bakteryjnych jest niepewna, ale ostatnie badania z wykorzystaniem nowszych technik badawczych zaczynają dostarczać ważnych informacji. W badaniach z użyciem bronchoskopii stwierdzono w dolnych drogach oddechowych w okresie zaostrzeń duże ilości bakterii u co najmniej 50% chorych.³³⁰⁻³³² Jednakże u wielu z tych chorych stwierdza się kolonizację bakteryjną dolnych dróg oddechowych także w stabilnym okresie choroby.

Pewne przesłanki wskazują, że liczba bakterii wzrasta podczas zaostrzeń,³³⁰ oraz że izolacja szczepów wcześniej nie stwierdzanych u chorego wiąże się z zaostrzeniami³³². Wytworzenie swoi-

stej odpowiedzi immunologicznej na szczepy bakteryjne odpowiedzialne za zakażenie oraz związek zapalenia neutrofilowego z zaostrzeniami bakteryjnymi również przemawiają za etiologią bakteryjną części zaostrzeń.³³³⁻³³⁶

Rozpoznanie i ocena ciężkości zaostrzenia

Badanie podmiotowe

Nasilonej duszności – głównemu objawowi zaostrzenia – często towarzyszą świsty i uczucie ciasnoty w klatce piersiowej, nasilony kaszel, zwiększona objętość płwociny, zmiana koloru lub lepkości płwociny oraz gorączka. Zaostrzenia mogą także przebiegać z licznymi nieswoistymi objawami, takimi jak tachykardia i *tachypnoë*, złe samopoczucie, bezsenność lub nadmierna senność, zmęczenie, depresja i zaburzenia świadomości. Zmniejszenie tolerancji wysiłku, gorączka lub pojawienie się nowych zmian na radiogramach wskazujących na chorobę płuc mogą zwiastować zaostrzenie POChP. Zwiększenie objętości płwociny i zmiana jej charakteru na ropny wskazują na bakteryjną przyczynę zaostrzenia, podobnie jak przewlekłe odkrztuszanie płwociny w wywiadzie.^{314,336}

Ocena ciężkości

Ocena ciężkości zaostrzenia POChP opiera się na danych z wywiadu dotyczących przebiegu choroby przed zaostrzeniem i chorób współistniejących, objawach podmiotowych i przedmiotowych oraz wynikach badań czynności płuc, gazometrii krwi tętniczej i innych badań laboratoryjnych (**ryc. 5.4-1**). Zbierając wywiad, należy chorego zapytać, jak długo trwa nasilenie objawów lub kiedy pojawiły się nowe objawy, o częstość występowania i nasilenie duszności oraz napadów kaszlu, o objętość i kolor płwociny oraz o stopień ograniczenia codziennych czynności. Niezwykle przydatne są wcześniejsze wyniki gazometrii krwi tętniczej, z którymi można porównać wyniki uzyskane w czasie zaostrzenia; ważniejsze są bowiem zmiany, a nie bezwzględne wartości ocenianych parametrów. Dlatego, jeżeli tylko jest to możliwe, lekarze powinni informować chorych, że gdy zgłaszają się do szpitala z powodu zaostrzenia, powinni

Ryc. 5.4-1. Ocena zaostrzeń POChP – dane z wywiadu i objawy przedmiotowe wskazujące na ciężki stan chorego

wywiad

stopień zmniejszenia FEV₁
 czas trwania nasilenia lub nowych objawów
 liczba wcześniej przebytych zaostrzeń lub hospitalizacji
 choroby współistniejące
 obecnie stosowane leczenie

objawy przedmiotowe wskazujące na ciężki stan chorego

praca dodatkowych mięśni oddechowych
 paradoksalne ruchy ściany klatki piersiowej
 nasilenie lub pojawienie się sinicy ośrodkowej
 pojawienie się obrzęków obwodowych
 niestabilność hemodynamiczna
 objawy przedmiotowe niewydolności prawej komory serca
 obniżenie świadomości

mieć ze sobą wyniki poprzednich badań lub karty wypisowe ze szpitala. U chorych w stadium IV (ciężka POChP) najważniejszym objawem ciężkiego zaostrzenia jest zmiana stanu świadomości, sygnalizująca konieczność niezwłocznej oceny chorego w warunkach szpitalnych.

Spirometria i PEF

U chorego w ciężkim stanie prawidłowe wykonanie nawet prostej spirometrii może być trudne. Podczas zaostrzenia POChP wynik tych badań nie są miarodajne i dlatego nie zaleca się ich rutynowego wykonywania.

Pulsoksymetria i gazometria krwi tętniczej

Pulsoksymetrię można wykorzystać do oceny wysycenia hemoglobiny tlenem i potrzeby tlenoterapii. U chorych wymagających hospitalizacji istotne znaczenie w ocenie ciężkości zaostrzenia POChP ma gazometria krwi tętniczej. Wartości PaO₂ <8,0 kPa (60 mm Hg) lub SaO₂ <90%, (i ewentualnie PaCO₂ >6,7 kPa [50 mm Hg]) przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym, wskazują na niewydolność oddechową. Ponadto umiarkowana lub ciężka kwasica (pH <7,36) i hiperkapnia (PaCO₂ >6–8 kPa (45–60 mm Hg) u chorego z niewydolnością oddechową stanowią wskazanie do wentylacji mechanicznej.^{311,337}

Radiogram klatki piersiowej i elektrokardiogram

Radiogramy klatki piersiowej (w projekcji tylnoprzodnej i bocznej) są przydatne w wykrywaniu stanów chorobowych, których objawy mogą przypominać zaostrzenie POChP. Podczas gdy wywiad i badanie fizyczne mogą prowadzić do błędnego rozpoznania, zwłaszcza w przypadku gdy rozdęcie płuc maskuje towarzyszące objawy sercowe, radiogram klatki piersiowej i EKG pozwalają rozwiązać większość problemów diagnostycznych. EKG pomaga rozpoznać przerost prawej komory, zaburzenia rytmu serca i niedokrwienie mięśnia sercowego. Odróżnienie zatoru tętnicy płucnej od zaostrzenia POChP bywa bardzo trudne, zwłaszcza w zaawansowanych stadiach POChP, ponieważ przerost prawej komory i poszerzenie tętnic płucnych powodują zmiany w EKG i radiogramach klatki piersiowej utrudniające trafną interpretację. Niskie skurczowe ciśnienie tętnicze oraz nieemożliwość zwiększenia PaO₂ ponad 8,0 kPa (60 mm Hg), pomimo dużego stężenia tlenu w mieszaninie oddechowej, również wskazują na zatorowość płucną. W razie mocnego podejrzenia zatorowości płucnej najlepiej zastosować leczenie właściwe dla tej choroby, jednocześnie z leczeniem typowym dla zaostrzenia POChP.

Inne badania pomocnicze

Badanie morfologii krwi pozwala wykryć czerwienicę (hematokryt >55%) lub krwawienie. Liczba leukocytów zwykle nie niesie z sobą istotnych informacji. Obecność ropnej płwociny w czasie zaostrzenia objawów jest wystarczającym wskazaniem do rozpoczęcia leczenia antybiotykami.³³ Bakteriami najczęściej odpowiedzialnymi za zaostrzenia POChP są *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis*. Jeśli zaostrzenie spowodowane zakażeniem nie ustępuje pomimo wstępnej antybiotykoterapii, należy wykonać posiew płwociny i antybiogram. Z zaostrzeniem mogą się wiązać nieprawidłowości w badaniach biochemicznych, takie jak zaburzenia elektrolitowe (hiponatremia, hipokaliemia itp.), zła kontrola glikemii oraz metaboliczne zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej. Mogą one też wynikać z chorób współistniejących (p. niżej „Rozpoznanie różnicowe”).

Rozpoznanie różnicowe

10–30% chorych z zaostrzeniem POChP nie reaguje na leczenie.^{319,338} W takich przypadkach trzeba ponownie zbadać chorego pod kątem innych stanów chorobowych, które mogą nasilać objawy albo naśladować zaostrzenie POChP.¹⁹⁰ Należą do nich: zapalenie płuc, zastoinowa niewydolność serca, odma opłucnowa, płyn w jamie opłucnej, zatorowość płucna i zaburzenia rytmu serca. Niestosowanie zaleconych leków przez chorego również może być przyczyną nasilenia objawów, które można pomylić z prawdziwym zaostrzeniem. Zwiększone stężenie peptydu natriuretycznego typu B w krwi, łącznie z innymi danymi klinicznymi, pozwala zidentyfikować chorych z nagłą dusznością spowodowaną niewydolnością serca a nie zaostrzeniem POChP.^{339,340}

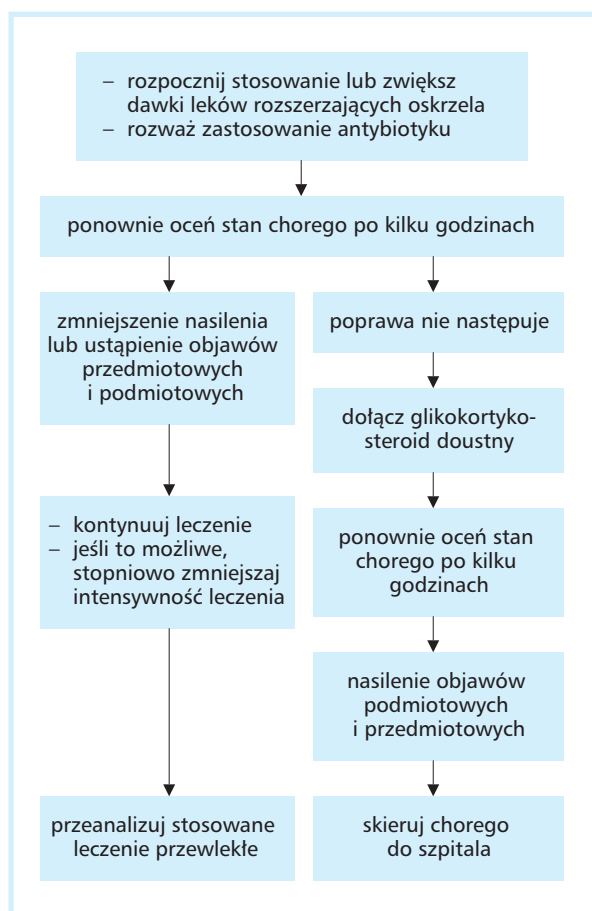
Leczenie w domu

Coraz większym zainteresowaniem cieszy się domowe leczenie chorych na POChP w stadium schyłkowym, aczkolwiek wyniki analiz ekonomicznych takiego postępowania nie są zgodne. W 4 badaniach klinicznych z randomizacją wykazano, że u wybranych chorych z zaostrzeniem POChP bez niewydolności oddechowej przebiegającej z kwasicią leczenie w domu pod nadzorem pielęgniarki (określane też jako „szpital domowy”) stanowi skuteczną i praktyczną alternatywę dla hospitalizacji. Nie ustalono jednak ścisłych kryteriów kwalifikujących do leczenia w domu bądź w szpitalu; kryteria te będą różne w zależności od lokalnej organizacji służby zdrowia.³⁴¹⁻³⁴⁴

Algorytm przedstawiony na **rycinie 5.4-2** może być przydatny w domowym leczeniu zaostrzeń POChP; zaleca się stopniowane podejście terapeutyczne.^{190,311,345}

Leczenie rozszerzające oskrzela

Domowe leczenie zaostrzeń POChP polega na zwiększeniu dawki lub częstości przyjmowania dotychczas stosowanych krótko działających leków rozszerzających oskrzela, najlepiej β_2 -mimetyków (**jakość danych A**). Nie ma jednak wystarczających dowodów na to, że istnieją różnice w skuteczności różnych grup krótko działających



Ryc. 5.4-2. Algorytm postępowania w domu w przypadku zaostrzenia POChP (na podstawie 346. poz. piśmiennictwa). Dokładne kryteria kwalifikujące do leczenia domowego lub szpitalnego są wciąż niepewne i będą się różnić, zależnie od lokalnych uwarunkowań. Jeśli ustalono, że leczenie można rozpocząć w domu, to ten algorytm może służyć jako schemat leczenia stopniowanego.

leków rozszerzających oskrzela³⁴⁷ lub dodatkowe korzyści ze stosowania połączeń różnych krótko działających leków rozszerzających oskrzela³⁴⁸. Do czasu uzyskania poprawy objawowej można dołączyć lek przeciwcholinergiczny, jeśli chory jeszcze go nie przyjmuje. Nie ma różnic w odpowiedzi klinicznej przy stosowaniu leków rozszerzających oskrzela za pomocą inhalatora ciśnieniowego ze spejserem i przenośnego nebulizatora.

Glikokortykosteroidy

Ogólnoustrojowe stosowanie glikokortykosteroidów jest korzystne w leczeniu zaostrzeń POChP.

Ryc. 5.4-3. Wskazania do oceny lub leczenia chorego w szpitalu w przypadku zaostrzenia POChP^a

znaczny wzrost nasilenia objawów podmiotowych, np. nagłe wystąpienie duszności spoczynkowej
ciężka POChP
pojawienie się nowych objawów przedmiotowych (np. sinicy, obrzęków obwodowych)
brak poprawy po wstępnym leczeniu
poważne choroby współistniejące
częste zaostrzenia
pojawienie się zaburzeń rytmu serca
niepewność co do rozpoznania
starszy wiek chorego
niedostateczna opieka w domu

^a Należy uwzględnić lokalne możliwości.

Skraca ono czas trwania zaostrzenia, poprawia czynność płuc (FEV_1) i zmniejsza hipoksemię (zwiększa PaO_2)³⁴⁹⁻³⁵² (**jakość danych A**), a także może zmniejszyć ryzyko wczesnego nawrotu zaostrzenia i niepowodzenia leczenia oraz skrócić czas hospitalizacji³⁵³. Kortykoterapię ogólnoustrojową powinno się rozważyć jako uzupełnienie leczenia rozszerzającego oskrzela, jeśli wyjściowa FEV_1 wynosi $<50\%$ wartości należnej. Zaleca się stosowanie prednizolonu w dawce dobowej 30–40 mg przez 7–10 dni. Wyniki jednego dużego badania wskazują, że w leczeniu zaostrzeń przebiegających bez kwasicy budezonid podawany w nebulizacji może stanowić alternatywę dla glikokortykosteroidów doustnych, aczkolwiek droższą.³⁵¹ Nie przeprowadzono badań z randomizacją w warunkach ambulatoryjnych.

Antybiotyki

Stosowanie antybiotyków w leczeniu zaostrzeń POChP omówiono poniżej w rozdziale o leczeniu w szpitalu.

Leczenie w szpitalu

Ryzyko zgonu z powodu zaostrzenia POChP jest ściśle związane z wystąpieniem kwasicy oddechowej, obecnością poważnych chorób współistniejących i koniecznością wspomagania wentylacji.³²⁰

Ryc. 5.4-4. Wskazania do przyjęcia chorego z zaostrzeniem POChP na oddział intensywnej terapii^a

ciężka duszność, niedostatecznie reagująca na wstępne leczenie doraźne
zaburzenia świadomości (splątanie, senność, śpiączka)
utrzymująca się lub narastająca hipoksemia ($PaO_2 < 5,3$ kPa [40 mm Hg]), lub ciężka bądź narastająca hiperkapnia ($PaCO_2 > 8,0$ kPa [60 mm Hg]), lub ciężka bądź narastająca kwasica oddechowa ($pH < 7,25$) pomimo tlenoterapii i nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej
wskazania do inwazyjnej wentylacji mechanicznej
niestabilność hemodynamiczna – konieczność stosowania leków obkurczających naczynia krwionośne

^a Należy uwzględnić lokalne możliwości.

Chorzy bez tych cech nie są bardziej zagrożeni zgonem, natomiast wielu chorych z ciężką POChP wymaga hospitalizacji w każdym przypadku zaostrzenia. Próby leczenia ambulatoryjnego takich chorych kończyły się ograniczonym powodzeniem,³⁵⁴ natomiast leczenie w domu przy większym zaangażowaniu opiekunów i pod fachowym nadzorem, po wstępnej ocenie na oddziale pomocy doraźnej, okazało się znacznie skuteczniejsze³⁵⁵. Oszczędności wydatków na hospitalizację niwelują dodatkowe koszty związane z organizacją zespołu pielęgniarzek opiekujących się chorymi na POChP w ich miejscu zamieszkania.³⁵⁶ Oczekiwane są jednak szczegółowe analizy opłacalności takiego postępowania.

Na **rycynie 5.4-3** podano zestaw kryteriów, które należy wziąć pod uwagę przy kwalifikacji chorych z zaostrzeniem POChP do oceny lub leczenia w szpitalu. Niektórzy chorzy wymagają przyjęcia na oddział intensywnej terapii (**ryc. 5.4-4**). Chorego z ciężkim zaostrzeniem POChP można przyjąć na oddział szpitalny o pośredniej intensywności leczenia lub na specjalistyczny oddział pulmonologiczny, jeśli jego personel ma odpowiednie doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu ostrej niewydolności oddechowej oraz dysponuje odpowiednim sprzętem.

Ryc. 5.4-5. Leczenie ciężkich, ale niezagrażających życiu zaostrzeń POChP na oddziale pomocy doraźnej lub na oddziale szpitalnym^{346,a}

ocenić nasilenie objawów, wykonać gazometrię krwi tętniczej i radiogram klatki piersiowej

zastosować kontrolowane leczenie tlenem i po upływie 30–60 minut powtórzyć gazometrię krwi tętniczej

leki rozszerzające oskrzela

- zwiększać dawki lub ich częstotliwość
- połączyć β_2 -mimetyk z lekiem przeciwocholinergicznym
- używać spejsera lub nebulizatora pneumatycznego
- rozważyć, w razie potrzeby, dodatkowo dożylnie podawanie metyloksantyny

dodać glikokortykosteroid podawany doustnie lub dożylnie

rozważyć zastosowanie antybiotyków (doustnie, niekiedy dożylnie), jeśli występują objawy zakażenia bakteryjnego

rozważyć zastosowanie nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej

zawsze:

- monitorować stan nawodnienia i odżywienia chorego
- rozważyć stosowanie heparyny podskórnie
- wykrywać i leczyć zaburzenia współistniejące (np. niewydolność serca, arytmie)
- ściśle monitorować stan chorego

^a Należy uwzględnić lokalne możliwości.

Leczenie na oddziale pomocy doraźnej lub w szpitalu

Choremu przyjętemu na oddział pomocy doraźnej należy w pierwszej kolejności podać tlen; trzeba też ocenić, czy zaostrzenie choroby zagraża jego życiu (**ryc. 5.4-4**). Jeśli tak, to powinien zostać niezwłocznie przekazany na oddział intensywnej terapii. Natomiast jeśli zaostrzenie nie stanowi zagrożenia życia, można chorego leczyć na oddziale pomocy doraźnej lub oddziale szpitalnym, jak podano na **rycinie 5.4-5**.

Kontrolowane leczenie tlenem

Tlenoterapia stanowi podstawę szpitalnego leczenia zaostrzenia POChP. Należy ustalić taki przepływ tlenu, który zmniejszy nasilenie hipoksemii. W zaostrzeniach niepowikłanych łatwo uzyskać odpowiednie utlenowanie krwi ($\text{PaO}_2 > 8,0 \text{ kPa}$ [60 mm Hg] lub $\text{SaO}_2 > 90\%$), ale skrycie może

dochodzić do retencji dwutlenku węgla przy niewielkich zmianach w obrazie klinicznym. Po upływie 30–60 minut od rozpoczęcia podawania tlenu należy wykonać kontrolną gazometrię krwi tętniczej w celu upewnienia się, czy utlenowanie krwi jest zadowalające i nie dochodzi do retencji dwutlenku węgla lub kwasicy. Maski Venturiego (wysokoprzepływowe) pozwalają na dokładniejsze dawkowanie tlenu niż cewniki nosowe, ale chorzy gorzej je znoszą.³¹¹

Leczenie rozszerzające oskrzela

Lekami rozszerzającymi oskrzela stosowanymi z wyboru w leczeniu zaostrzeń POChP są krótko działające β_2 -mimetyki wziewne^{190,311,357} (**jakość danych A**). Jeśli po zastosowaniu tych leków nie obserwuje się szybkiej poprawy, zaleca się dodanie leku przeciwocholinergicznego, mimo że dane na temat skuteczności takiego połączenia nie są jednoznaczne. Pomimo szerokiego ich stosowania rola metyloksantyn w leczeniu zaostrzeń POChP nadal budzi kontrowersje. Metyloksantyny (teofilina i aminofilina) obecnie się uważa za leki drugiego rzutu, stosowane wówczas gdy odpowiedź na krótko działające leki rozszerzające oskrzela jest niewłaściwa lub niewystarczająca³⁵⁸⁻³⁶² (**jakość danych B**). Ich ewentualny korzystny wpływ na czynność płuc i objawy kliniczne jest niewielki i niepewny, natomiast działania niepożądane są częste.^{363,364} W żadnych badaniach klinicznych dotychczas nie oceniano stosowania w nagłym zaostrzeniu długo działających wziewnych leków rozszerzających oskrzela (β_2 -mimetyków lub leków przeciwocholinergicznym), samych lub w połączeniu z glikokortykosteroidami wziewnymi.

Glikokortykosteroidy

Zaleca się doustne lub dożylnie stosowanie glikokortykosteroidów w uzupełnieniu innych metod leczenia u chorych hospitalizowanych z powodu nagłego zaostrzenia POChP^{350,351} (**jakość danych A**). Optymalna dawka glikokortykosteroidu nie jest znana, ale duże dawki wiążą się ze znacznym ryzykiem wystąpienia skutków ubocznych. Dawka dobową 30–40 mg prednizolonu doustnie przez 7–10 dni jest skuteczna i bezpieczna (**jakość danych C**). Dłuższe leczenie nie przynosi dodatkowych korzyści, natomiast wiąże się z ryzykiem wystąpienia skutków ubocznych (np. hiperglikemii i zaniku mięśni).

Antybiotyki

W badaniach z randomizacją nad antybiotykoterapią w zaostrzeniach POChP wykazano niewielki korzystny wpływ antybiotyków na czynność płuc,³⁶⁵ a inne badanie z randomizacją dostarczyło dowodów na istotny korzystny wpływ antybiotykoterapii u chorych na POChP ze zwiększonym nasileniem wszystkich 3 objawów głównych: duszności, odkrztuszania płwociny i jej ropnego charakteru³¹⁴. Stwierdzono też pewne korzyści u chorych ze zwiększonym nasileniem tylko 2 z tych objawów głównych.

W badaniu u chorych z zaostrzeniem POChP nieleczonych w szpitalu stwierdzono zależność między ropnym charakterem płwociny a obecnością bakterii i zasugerowano, że chorzy powinni otrzymać antybiotyk, jeśli występuje u nich co najmniej 1 z pozostałych 2 objawów głównych (nasilenie duszności lub odkrztuszania płwociny).¹¹ Jednak tych kryteriów kwalifikacji do antybiotykoterapii w zaostrzeniach POChP nie sprawdzono w innych badaniach. W badaniu u chorych z zaostrzeniem POChP wymagających wentylacji mechanicznej (inwazyjnej lub nieinwazyjnej) stwierdzono, że niestosowanie antybiotyków wiązało się z większą śmiertelnością i częstszym występowaniem wtórnego szpitalnego zapalenia płuc.³⁶⁶ Na podstawie obecnie dostępnych danych,³¹¹ antybiotyki należy stosować:

- 1) u chorych z zaostrzeniem POChP, u których występują następujące 3 objawy główne: nasilenie duszności, zwiększona objętość odkrztuszanej płwociny i bardziej ropny jej charakter (**jakość danych B**)
- 2) u chorych z zaostrzeniem POChP i 2 z 3 objawów głównych, jeśli jednym z nich jest nasilenie ropnego charakteru płwociny (**jakość danych C**)
- 3) u chorych z ciężkim zaostrzeniem POChP wymagającym mechanicznej wentylacji (inwazyjnej lub nieinwazyjnej) (**jakość danych B**).

Czynnikiem infekcyjnym w zaostrzeniu POChP mogą być wirusy lub bakterie.^{177,367} Patogeny bakteryjne najczęściej izolowane z dolnych dróg oddechowych u chorych z zaostrzeniami POChP to *H. influenzae*, *S. pneumoniae* i *M. catarrhalis*.^{177,330,331,368} W zaostrzeniach POChP izolowano też tak zwane patogeny atypowe, takie

Ryc. 5.4-6. Podział chorych z zaostrzeniem POChP na grupy pod względem antybiotykoterapii i prawdopodobnych patogenów w każdej grupie^{177,311}

Grupa	Definicja ^a	Drobnoustroje
grupa A	zaostrzenie lekkie, nie ma czynników ryzyka niekorzystnego zejścia	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> wirusy
grupa B	zaostrzenie umiarkowane, z ≥ 1 czynnikiem ryzyka niekorzystnego zejścia	tak jak w grupie A oraz drobnoustroje oporne (wytworzący β -laktamazę, penicylinooporny <i>S. pneumoniae</i>), <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Enterobacter</i> i in.)
grupa C	zaostrzenie ciężkie, z czynnikami ryzyka zakażenia <i>P. aeruginosa</i>	tak jak w grupie B oraz <i>P. aeruginosa</i>

^a czynniki ryzyka niekorzystnego zejścia u chorych z zaostrzeniem POChP: choroby współistniejące, ciężka POChP, częste zaostrzenia (>3 rocznie) i stosowanie leków przeciwdrobnoustrojowych w ciągu ostatnich 3 miesięcy^{177,311,372}

jak *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydia pneumoniae*,^{368,369} ale z powodu ograniczeń diagnostycznych rzeczywista częstość ich występowania nie jest znana.

W badaniach u chorych z ciężką POChP wymagających mechanicznej wentylacji stwierdzono, że częściej mogą występować inne drobnoustroje, takie jak Gram-ujemne pałeczki jelitowe i *P. aeruginosa*.^{370,371} W innych badaniach stwierdzono, że rodzaj izolowanych drobnoustrojów zależy od ciężkości POChP.^{372,373} U chorych z zaostrzeniem lekkiej POChP dominuje *S. pneumoniae*. W miarę spadku FEV₁ i zwiększania się częstości zaostrzeń lub występowania chorób współistniejących coraz częściej spotyka się *H. influenzae* i *M. catarrhalis*, a u chorych z ciężką obturacją może występować *P. aeruginosa* (**ryc. 5.4-6**).^{177,311} Do czynników ryzyka zakażenia *P. aeruginosa* należą: niedawna hospitalizacja, częste stosowanie antybiotyków (4 kuracje w ostatnim

Ryc. 5.4-7. Antybiotykoterapia w zaostrzeniach POChP^{a,b} (177,311,332)

	Leczenie doustne (kolejność leków bez znaczenia)	Alternatywne leczenie doustne (kolejność leków bez znaczenia)	Leczenie pozajelitowe (kolejność leków bez znaczenia)
grupa A	chorzy z tylko 1 objawem głównym^c nie powinni otrzymywać antybiotyków jeśli są wskazane, stosować: – β-laktamy (penicylina, ampicylina lub amoksycylina ^d) – tetracykliny – kotrimoksazol	– β-laktamy z inhibitorem β-laktamaz (amoksycylina z klawulanianem) – makrolidy (azytromycyna, klarytromycyna, roksytromycyna ^e) – cefalosporyny II lub III generacji – ketolidy (telitromycyna)	
grupa B	β-laktamy z inhibitorami β-laktamaz (amoksycylina z klawulanianem)	– fluorochinolony ^e (gemifloksacyna, lewofloksacyna, moksyfloksacyna)	– β-laktamy z inhibitorem β-laktamaz (amoksycylina z klawulanianem lub ampicylina z sulbaktamem) – cefalosporyny II lub III generacji – fluorochinolony ^e (lewofloksacyna, moksyfloksacyna)
grupa C	u chorych obciążonym ryzykiem zakażenia <i>Pseudomonas</i> : – fluorochinolony ^e (cyprofloksacyna, lewofloksacyna – w dużej dawce ^f)		– fluorochinolony ^e (cyprofloksacyna, lewofloksacyna – w dużej dawce ^f) lub – β-laktamy wykazujące aktywność przeciwko <i>P. aeruginosa</i>

^a Wszyscy chorzy z objawami zaostrzenia POChP powinni otrzymać dodatkowe leki rozszerzające oskrzela i ew. glikokortykosteroidy.

^b Podano grupy antybiotyków (w nawiasach konkretne leki). W krajach o dużej częstości szczepów *S. pneumoniae* opornych na penicylinę zaleca się stosowanie amoksycyliny w dużych dawkach lub amoksycyliny z klawulanianem (definicje grup A, B i C – ryc. 5.4-6).

^c Objawy główne to nasilenie duszności, zwiększenie objętości płwociny i ropna płwocina.

^d Ten antybiotyk nie jest odpowiedni na obszarach o dużej częstości występowania szczepów *H. influenzae* i *M. catarrhalis* wytwarzających β-laktamazę lub *S. pneumoniae* opornych na penicylinę.

^e dostępne nie na całym świecie

^f Dawka 750 mg jest skuteczna przeciwko *P. aeruginosa*.

roku), ciężkie zaostrzenia POChP oraz wykrycie *P. aeruginosa* podczas poprzedniego zaostrzenia lub kolonizacja w stabilnym okresie choroby.^{372,373}

Na **rycinie 5.4-7**^{177,311,332} przedstawiono zalecenia antybiotykoterapii w zaostrzeniach POChP, ale należy podkreślić, że większość opublikowanych badań nad stosowaniem antybiotyków przeprowadzono u chorych na przewlekłe zapalenie oskrzeli. Droga podania (doustna lub dożylna) zależy od tego, czy chory może jeść oraz od farmakokinetyki antybiotyku. Preferuje się drogę doustną; jeśli konieczne jest wykorzystanie drogi dożylną, zaleca się powrót do leczenia doustnego po ustabilizowaniu się stanu klinicznego. Na podstawie badań nad czasem trwania antybiotykoterapii w przewlekłym zapaleniu oskrzeli antybiotyki u chorych z zaostrzeniem POChP można stosować przez 3–7 dni³⁷⁴⁻³⁷⁶ (**jakość danych D**).

Leki pobudzające oddychanie

Nie zaleca się stosowania leków pobudzających oddychanie w ostrej niewydolności oddechowej.³⁵⁷ Doksapram, nieswoisty, ale stosunkowo bezpieczny lek pobudzający oddychanie, dostępny w niektórych krajach w postaci dożylną, powinno się stosować tylko wtedy, gdy nieinwazyjna wentylacja mechaniczna jest niedostępna lub niewskazana.³⁷⁷

Wspomaganie wentylacji

Podstawowym celem mechanicznego wspomagania wentylacji u chorych z zaostrzeniem POChP jest zmniejszenie ryzyka zgonu i powikłań oraz złagodzenie objawów. Wspomaganie wentylacji obejmuje zarówno przerywaną nieinwazyjną wentylację mechaniczną z użyciem dodatniego lub ujemnego ciśnienia, jak i inwazyjną wentylację mechaniczną przez rurkę dotchawiczą wprowadzoną przez usta albo przez tracheostomię.

Ryc. 5.4-8. Wskazania i względne przeciwwskazania do NIV^{311,378,384,385}**kryteria kwalifikujące**

umiarkowana lub ciężka duszność, widoczna praca dodatkowych mięśni oddechowych oraz paradoksalne ruchy oddechowe ściany brzucha

umiarkowana lub ciężka kwasica ($\text{pH} \leq 7,35$) lub hiperkapnia ($\text{PaCO}_2 > 6,0 \text{ kPa}$ [45 mm Hg])³⁸⁶

częstotliwość oddechów $> 25/\text{min}$

kryteria wykluczające (wystarczy obecność jednego)

zatrzymanie oddechu

niestabilność sercowo-naczyniowa (hipotonia, zaburzenia rytmu, zawał serca)

zaburzenia świadomości, brak współpracy chorego

duże ryzyko aspiracji

leпка lub obfita wydzielina

niedawno przebyta operacja w obrębie twarzy lub górnego odcinka przewodu pokarmowego

uraz twarzoczaszki

trwałe wady nosogardzieli

oparzenia

skrajna otyłość

Ryc. 5.4-9. Wskazania do inwazyjnej wentylacji mechanicznej

nietolerancja lub nieskuteczność NIV (lub obecność kryteriów wykluczających NIV – ryc. 5.4-8)

ciężka duszność z widoczną pracą dodatkowych mięśni oddechowych i paradoksalnymi ruchami oddechowymi ściany brzucha

częstotliwość oddechów $> 35/\text{min}$

hipoksemia zagrażająca życiu

ciężka kwasica ($\text{pH} < 7,25$) lub hiperkapnia ($\text{PaCO}_2 > 8,0 \text{ kPa}$ [60 mm Hg])

zatrzymanie oddechu

senność, zaburzenia świadomości

powikłania sercowo-naczyniowe (hipotonia, wstrząs)

inne powikłania (zaburzenia metaboliczne, sepsa, zapalenie płuc, zator tętnicy płucnej, uraz ciśnieniowy płuc, masywny wysięk w jamach opłucnej)

Nieinwazyjna wentylacja mechaniczna.

Przerywaną nieinwazyjną wentylację mechaniczną (NIV) oceniano u chorych z ostrą niewydolnością oddechową w kilku badaniach z randomizacją. Wyniki wszystkich tych badań były ko-

Ryc. 5.4-10. Czynniki determinujące decyzję o podjęciu inwazyjnej wentylacji mechanicznej

podejście kulturowe do przewlekłej niepełnosprawności

oczekiwania względem leczenia

zasoby finansowe (zwłaszcza dostępność oddziałów intensywnej terapii)

prawdopodobieństwo powrotu do samodzielnego oddychania

zwyczajowa praktyka lekarska

wola chorego (jeśli jest znana)

rzystne, a odsetek powodzeń NIV wynosił 80–85%.^{285,378-380} Wykazały one, że NIV zmniejsza nasilenie kwasicy oddechowej (zwiększa pH i obniża PaCO_2), zmniejsza nasilenie duszności oraz skraca czas pobytu w szpitalu (**jakość danych A**). Co ważniejsze, NIV zmniejsza także śmiertelność lub częstość intubacji – powiązanej z ryzykiem zgonu.³⁸⁰⁻³⁸³ NIV nie nadaje się jednak dla wszystkich chorych, jak podano na **rycynie 5.4-8**.²⁸⁵

Inwazyjna wentylacja mechaniczna.

W czasie zaostrzenia POChP w obrębie płuc może dojść do skurczu oskrzeli, zmian zapalnych w drzewie oskrzelowym, zwiększenia wydzielania śluzu oraz utraty sprężystości płuc; zmiany te nie pozwalają na osiągnięcie odpowiedniej czynnościowej objętości zalegającej na końcu wydechu, co zwiększa dynamiczne rozdęcie płuc i pracę oddychania.^{387,388} Wskazania do inwazyjnej wentylacji mechanicznej w czasie zaostrzenia POChP podano na **rycynie 5.4-9**; należy do nich niepowodzenie uprzedniej próby NIV.³⁸⁹ Coraz większe doświadczenie w szerokim stosowaniu NIV w POChP powoduje, że niektóre stany będące wskazaniem do wentylacji inwazyjnej udaje się leczyć za pomocą NIV. **Rycina 5.4-10** przedstawia niektóre inne czynniki wpływające na decyzję o zastosowaniu wentylacji inwazyjnej.

Na decyzję o zastosowaniu inwazyjnej wentylacji u chorego w schyłkowym stadium POChP mają wpływ: prawdopodobieństwo odwracalności przyczyny zaostrzenia, wola pacjenta oraz dostęp do oddziału intensywnej terapii. Wcześniej wyrażona wola chorego co do postępowania w przypadku zaistnienia konieczności sztucznej wentylacji znacznie ułatwia podejmowanie decyzji z tym

związanych. Główne zagrożenia to: ryzyko zapalenia płuc związanego z użyciem respiratora (zwłaszcza gdy na danym oddziale występują szczepy wielooporne), uraz ciśnieniowy oraz nie-
możność przywrócenia samoistnego oddechu.

Wbrew niektórym opiniom krótkoterminowa śmiertelność chorych na POChP z niewydolnością oddechową jest mniejsza niż chorych sztucznie wentylowanych z innych przyczyn.³²⁴ W badaniu z udziałem dużej liczby chorych na POChP z ostrą niewydolnością oddechową stwierdzono, że śmiertelność szpitalna wynosiła 17–49%.³¹⁶ W ciągu następnych 12 miesięcy zgony były szczególnie częste wśród chorych ze znacznie upośledzoną czynnością płuc przed rozpoczęciem wentylacji ($FEV_1 < 30\%$ wartości należnej), z chorobami towarzyszącymi innych układów oraz wśród tych, którzy nie byli w stanie opuszczać domu. Chorzy bez rozpoznanych wcześniej chorób towarzyszących, z niewydolnością oddechową spowodowaną odwracalną przyczyną (np. zakażeniem) i zdolni do samodzielnego poruszania się oraz nie stosujący przewlekłej tlenoterapii zaskakująco dobrze znosili wspomaganie wentylacji.

Odzwyczajanie chorego na POChP od sztucznej wentylacji może być trudne i niebezpieczne. Najważniejszym czynnikiem określającym stopień zależności tych chorych od wentylacji mechanicznej jest równowaga między obciążeniem oddechowym i zdolnością mięśni oddechowych do pokonania tego obciążenia.³⁹⁰ Natomiast zaburzenia wymiany gazowej nie są same w sobie najważniejszym problemem u chorych na POChP.³⁹¹⁻³⁹³ Odzwyczajanie chorego od respiratora może być bardzo trudne i czasochłonne, a najlepsza metoda (wspomaganie ciśnieniem czy próba zastosowania rurki „T”) nadal jest przedmiotem dyskusji.³⁹⁴⁻³⁹⁶ U chorych na POChP po nieudanej ekstubacji nieinwazyjna wentylacja mechaniczna ułatwia odzwyczajanie od respiratora i zapobiega konieczności ponownej intubacji, ale nie zmniejsza śmiertelności.^{89,92} W badaniu obejmującym chorych na POChP i inne choroby stwierdzono, że nieinwazyjna wentylacja mechaniczna u chorych po nieudanej ekstubacji nie zmniejszała potrzeby ponownej intubacji ani śmiertelności.³⁹⁷

Inne interwencje terapeutyczne

U chorego leczonego w szpitalu można także stosować: płynoterapię (konieczne jest dokładne moni-

Ryc. 5.4-11. Kryteria wypisania ze szpitala chorego leczonego z powodu zaostrzenia POChP

chory wymaga inhalacji β_2 -mimetyku nie częściej niż co 4 h
chory, który wcześniej chodził, jest w stanie przejść wzdłuż pokoju
chory jest w stanie jeść i śpi bez częstych przebudzeń z powodu duszności
stan kliniczny chorego jest stabilny przez 12–24 h
wyniki gazometrii krwi tętniczej są stabilne przez 12–24 h
chory (lub jego opiekun w domu) w pełni rozumie, jak właściwie stosować leki
zaplanowano wizyty kontrolne i zapewniono opiekę w domu (np. dochodzącą pielęgniarkę, leczenie tlenem, posiłki)
chory, jak również jego rodzina i lekarz, są przekonani, że sobie poradzi w domu

torowanie bilansu płynów), odpowiednie żywienie (suplementacyjne w razie potrzeby), profilaktykę zakrzepicy żył głębokich (urządzenia mechaniczne, heparyny itp.) u chorych unieruchomionych, z czerwienicą lub odwodnionych, z przebytym incydentem zakrzepowo-zatorowym lub bez takiego incydentu w wywiadach, oraz zabiegi ułatwiające ewakuację wydzieliny z dróg oddechowych (przez wywoływanie kaszlu i natężone wydechy o małej objętości, podobnie jak w leczeniu domowym). U chorych odkrztuszających więcej niż 25 ml płwociny na dobę lub z niedodmą płatową korzystne bywa ręczne lub mechaniczne oklepywanie klatki piersiowej i drenaż ułożeniowy. Nie ma danych uzasadniających rutynowe stosowanie N-acetylocysteiny ani innych metod zwiększających usuwanie śluzu. Rehabilitacja oddechowa jako taka nie jest wskazana w zaostrzeniach POChP, ale może być użyteczna u chorych wracających do zdrowia po ostrym incydencie.

Wypisanie ze szpitala i badania kontrolne

Dostępne dane kliniczne nie pozwalają określić optymalnego czasu hospitalizacji chorych z nagłym zaostrzeniem POChP.^{312,398,399} Kryteria wypisania chorego ze szpitala, oparte na uzgodnionej opinii i ograniczonych danych, wymieniono na **rycinie 5.4-11**. Na **rycinie 5.4-12** podano zakres badania kontrolnego przeprowadzonego po

Ryc. 5.4-12. Ocena kontrolna po upływie 4–6 tygodni od wypisania ze szpitala po leczeniu z powodu zaostrzenia POChP

ocena zdolności chorego do radzenia sobie w jego własnym środowisku
 pomiar FEV₁
 ocena techniki inhalacji
 ustalenie, czy chory dobrze rozumie zlecone leczenie
 ocena potrzeby przewlekłego leczenia tlenem lub stosowania leków w nebulizacji w domu (w przypadku stadium IV – bardzo ciężkiej POChP)

upływie 4–6 tygodni od wypisania ze szpitala. Dalsza obserwacja chorego przebiega tak jak w stabilnej POChP i obejmuje nadzorowanie zaprzestania palenia tytoniu oraz monitorowanie skuteczności każdego z leków i zmian parametrów spirometrycznych.³⁵⁵ Wizyty domowe pielęgniarki środowiskowej mogą pozwolić na wcześniejsze wypisanie ze szpitala chorych z zaostrzeniem POChP, bez zwiększenia odsetka ponownych przyjęć.^{190,400-402}

Jeśli w czasie zaostrzenia wystąpiła hipoksemia, należy wykonać gazometrię krwi tętniczej lub pulsoksymetrię przed wypisem chorego ze szpitala i podczas wizyty kontrolnej przed upływem 3 miesięcy. Jeśli hipoksemia się utrzymuje, może być wskazane długotrwałe leczenie tlenem.

Przed wypisaniem chorego ze szpitala należy omówić możliwości zapobiegania zaostrzeniom w przyszłości, ze zwróceniem szczególnej uwagi na zaprzestanie palenia, bieżące szczepienia (przeciwko grypie i szczepionką pneumokokową), wiedzę chorego na temat stosowanego leczenia, w tym techniki inhalacji,^{32,403,404} oraz na umiejętność rozpoznawania objawów zaostrzenia.

Należy rozważyć zastosowanie farmakoterapii, o której wiadomo, że zmniejsza częstość zaostrzeń i hospitalizacji oraz wydłuża czas do pierwszej (kolejnej) hospitalizacji. Dotyczy to w szczególności długo działających wziewnych leków rozszerzających oskrzela i glikokortykosteroidów wziewnych oraz inhalatorów zawierających leki z obu tych grup. Wczesna ambulatoryjna rehabilitacja oddechowa po hospitalizacji z powodu zaostrzenia POChP jest bezpieczna i w ciągu 3 miesięcy powoduje klinicznie istotną poprawę

wydolności wysiłkowej i stanu zdrowia.⁴⁰⁵ Należy omówić problemy społecznego funkcjonowania chorego, a jeśli jego sprawność jest znacznie ograniczona – ustalić, kto się nim opiekuje.

Piśmiennictwo

1. Mannino D.M., Ford E.S., Redd S.C.: Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *Am. J. Med.*, 2003; 114: 758–762
2. Simon P.M., Schwartzstein R.M., Weiss J.W., Fencel V., Teghtsoonian M., Weinberger S.E.: Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990; 142: 1009–1014
3. Elliott M.W., Adams L., Cockcroft A., MacRae K.D., Murphy K., Guz A.: The language of breathlessness: use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991; 144: 826–832
4. Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R., Garnham R., Jones P.W., Wedzicha J.A.: Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 1999; 54: 581–586
5. Nishimura K., Izumi T., Tsukino M., Oga T.: Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*, 2002; 121: 1434–1440
6. Celli B.R., Rassulo J., Make B.J.: Dyssynchronous breathing during arm but not leg exercise in patients with chronic airflow obstruction. *N. Engl. J. Med.*, 1986; 314: 1485–1490
7. Georgopoulos D., Anthonisen N.R.: Symptoms and signs of COPD. In: Cherniack N.S., ed. *Chronic obstructive pulmonary disease*. Toronto, W.B. Saunders, 1991: 357–363
8. Burrows B., Niden A.H., Barclay W.R., Kasik J.E.: Chronic obstructive lung disease II. Relationships of clinical and physiological findings to the severity of airways obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1965; 91: 665–678
9. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes: a report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet*, 1965; 1: 775–779
10. Hill A.T., Bayley D., Stockley R.A.: The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999; 160: 893–898
11. Stockley R.A., O'Brien C., Pye A., Hill S.L.: Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest*, 2000; 117: 1638–1645
12. Schols A.M., Soeters P.B., Dingemans A.M., Mostert R., Frantzen P.J., Wouters E.F.: Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993; 147: 1151–1156
13. Schols A.M., Slangen J., Volovics L., Wouters E.F.: Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998; 157 (6 Pt 1): 1791–1797
14. Calverley P.M.A.: Neuropsychological deficits in chronic obstructive pulmonary disease. [editorial]. *Monaldi Arch. Chest Dis.*, 1996; 51: 5–6
15. 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
16. Kesten S., Chapman K.R.: Physician perceptions and management of COPD. *Chest*, 1993; 104: 254–258
17. Loveridge B., West P., Kryger M.H., Anthonisen N.R.: Alteration in breathing pattern with progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1986; 134: 930–934
18. Bianchi R., Gigliotti F., Romagnoli I., Lanini B., Castellani C., Grazzini M., et al.: Chest wall kinematics and breathlessness during pursed-lip breathing in patients with COPD. *Chest*, 2004; 125: 459–465
19. Badgett R.G., Tanaka D.J., Hunt D.K., Jelley M.J., Feinberg L.E., Steiner J.F., et al.: Can moderate chronic obstructive pulmonary disease be diagnosed by historical and physical findings alone? *Am. J. Med.*, 1993; 94: 188–196
20. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., et al.: Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.*, 2005; 26: 948–968
21. Hardie J.A., Buist A.S., Vollmer W.M., Ellingsen I., Bakke P.S., Morkve O.: Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur. Respir. J.*, 2002; 20: 1117–1122
22. Kelly C.A., Gibson G.J.: Relation between FEV1 and peak expiratory flow in patients with chronic airflow obstruction. *Thorax*, 1988; 43: 335–336
23. Jackson H., Hubbard R.: Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ*, 2003; 327: 653–654
24. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., et al.: Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.*, 2005; 26: 319–338
25. Ferguson G.T., Enright P.L., Buist A.S., Higgins M.W.: Office spirometry for lung health assessment in adults: a consensus statement from the National Lung Health Education Program. *Chest*, 2000; 117: 1146–1161

26. Wilt T.J., Niewoehner D., Kim C., Kane R.L., Linabery A., Tacklind J., et al.: Use of spirometry for case finding, diagnosis, and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Evid. Rep. Technol. Assess.* (Summ.), 2005: 1–7
27. Kanner R.E., Connett J.E., Williams D.E., Buist A.S.: Effects of randomized assignment to a smoking cessation intervention and changes in smoking habits on respiratory symptoms in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease: the Lung Health Study. *Am. J. Med.*, 1999; 106: 410–416
28. Lofdahl C.G., Postma D.S., Laitinen L.A., Ohlsson S.V., Pauwels R.A., Pride N.B.: The European Respiratory Society study on chronic obstructive pulmonary disease (EUROSCOP): recruitment methods and strategies. *Respir. Med.*, 1998; 92: 467–472
29. Peto R., Speizer F.E., Cochrane A.L., Moore F., Fletcher C.M., Tinker C.M., et al.: The relevance in adults of air-flow obstruction, but not of mucus hypersecretion, to mortality from chronic lung disease: results from 20 years of prospective observation. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1983; 128: 491–500
30. Jones P.W.: Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2001; 56: 880–887
31. Van Der Molen T., Willemse B.W., Schokker S., Ten Hacken N.H., Postma D.S., Juniper E.F.: Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual. Life Outcomes*, 2003; 1: 13
32. Pinto-Plata V.M., Cote C., Cabral H., Taylor J., Celli B.R.: The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur. Respir. J.*, 2004; 23: 28–33
33. Oga T., Nishimura K., Tsukino M., Sato S., Hajiro T.: Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003; 167: 544–549
34. Casanova C., Cote C., de Torres J.P., Aguirre-Jaime A., Marin J.M., Pinto-Plata V., et al.: Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005; 171: 591–597
35. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema: report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet*, 1981; 1: 681–686
36. Schols A.M., Broekhuizen R., Welting-Scheepers C.A., Wouters E.F.: Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005; 82: 53–59
37. Celli B.R., Cote C.G., Marin J.M., Casanova C., Montes de Oca M., Mendez R.A., et al.: The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.*, 2004; 350: 1005–1012
38. Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W., Spencer S., Anderson J.A.: Prednisolone response in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from the ISOLDE study. *Thorax*, 2003; 58: 654–658
39. Calverley P.M., Burge P.S., Spencer S., Anderson J.A., Jones P.W.: Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2003; 58: 659–664
40. O'Donnell D.E., Lam M., Webb K.A.: Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999; 160: 542–549
41. Fishman A., Martinez F., Naunheim K., Piantadosi S., Wise R., Ries A., et al.: A randomized trial comparing lung-volume reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N. Engl. J. Med.*, 2003; 348: 2059–2073
42. Roberts C.M., Bugler J.R., Melchor R., Hetzel M.R., Spiro S.G.: Value of pulse oximetry in screening for long-term oxygen therapy requirement. *Eur. Respir. J.*, 1993; 6: 559–562
43. Calverley P.M.A., Leggett R.J., McDelderry L., Flenley D.C.: Cigarette smoking and secondary polycythemia in hypoxic cor pulmonale. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1982; 125: 507–510
44. John M., Lange A., Hoernig S., Witt C., Anker S.D.: Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: comparison to other chronic diseases. *Int. J. Cardiol.*, 2005
45. Chambellan A., Chailleur E., Similowski T.: Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving longterm oxygen therapy. *Chest*, 2005; 128: 1201–1208
46. Dekhuijzen P.N., Folgering H.T., van Herwaarden C.L.: Target-flow inspiratory muscle training during pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest*, 1991; 99: 128–133
47. Heijdra Y.F., Dekhuijzen P.N., van Herwaarden C.L., Folgering H.T.: Nocturnal saturation improves by target-flow inspiratory muscle training in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996; 153: 260–265
48. Menzies D., Nair A., Williamson P.A., Schembri S., Al-Khairalla M.Z., Barnes M., et al.: Respiratory symptoms, pulmonary function, and markers of inflammation among bar workers before and after a legislative ban on smoking in public places. *JAMA*, 2006; 296: 1742–1748
49. Jindal S.K., Aggarwal A.N., Chaudhry K., Chhabra S.K., D'Souza G.A., Gupta D., et al.: A multicentric study on epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship with tobacco smoking and environmental tobacco smoke exposure. *Indian J. Chest Dis. Allied Sci.*, 2006; 48: 23–29
50. Eisner M.D., Balmes J., Katz B.P., Trupin L., Yelin E., Blanc P.: Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environ. Health Perspect.*, 2005; 4: 7–15
51. Tager I.B., Ngo L., Hanrahan J.P.: Maternal smoking during pregnancy: effects on lung function during the first 18 months of life. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995; 152: 977–983
52. Yu-Fen L., Gilliland F.D., Berhane K., McConnell R., Gauderman W.J., Rappaport E.B., et al.: Effects of in utero and environmental tobacco smoke on lung function in boys and girls with or without asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000; 162: 2097–2104
53. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General, Department of Health and Human Services. Washington, DC, US, 2006
54. Colley J.R., Holland W.W., Corkhill R.T.: Influence of passive smoking and parental phlegm on pneumonia and bronchitis in early childhood. *Lancet*, 1974; 2: 1031–1034
55. Anthonisen N.R., Connett J.E., Kiley J.P., Altose M.D., Bailey W.C., Buist A.S., et al.: Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA*, 1994; 272: 1497–1505
56. Anthonisen N.R., Skeans M.A., Wise R.A., Manfreda J., Kanner R.E., Connett J.E., et al.: The effects of smoking cessation intervention on 14.5 year mortality: a randomized clinical trial. *Ann. Intern. Med.*, 2005; 142: 233–239
57. Tengs T.O., Adams M.E., Pliskin J.S., Safran D.G., Siegel J.E., Weinstein M.C., et al.: Five-hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness. *Risk Anal.*, 1995; 15: 369–390
58. Parrott S., Godfrey C., Raw M., West R., McNeill A.: Guidance for commissioners on the cost effectiveness of smoking cessation interventions. *Health Educational Authority. Thorax*, 1998; 53 (suppl. 5 Pt 2): S1–38
59. Fiore M.C., Bailey W.C., Cohen S.J.: Smoking cessation: information for specialists. Rockville, MD, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research and Centers for Disease Control and Prevention, 1996
60. The tobacco use and dependence clinical practice guideline panel, staff, and consortium representatives: a clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA*, 2000; 28: 3244–3254
61. American Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of nicotine dependence: how to help patients stop smoking. Washington DC, American Medical Association, 1994
62. Glynn T.J., Manley M.W.: How to help your patients stop smoking: a National Cancer Institute manual for physicians. Bethesda, MD, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute, 1990
63. Glynn T.J., Manley M.W., Pechacek T.F.: Physician-initiated smoking cessation program: the National Cancer Institute trials. *Prog. Clin. Biol. Res.*, 1990; 339: 11–25
64. Baillie A.J., Mattick R.P., Hall W., Webster P.: Meta-analytic review of the efficacy of smoking cessation interventions. *Drug Alcohol Rev.*, 1994; 13: 157–170
65. Wilson D.H., Wakefield M.A., Steven I.D., Rohrsheim R.A., Esterman A.J., Graham N.M.: "Sick of Smoking": evaluation of a targeted minimal smoking cessation intervention in general practice. *Med. J. Aust.*, 1990; 152: 518–521
66. Britton J., Knox A.: Helping people to stop smoking: the new smoking cessation guidelines. *Thorax*, 1999; 54: 1–2
67. Katz D.A., Muehlenbruch D.R., Brown R.L., Fiore M.C., Baker T.B.: Effectiveness of implementing the agency for healthcare research and quality smoking cessation clinical practice guideline: a randomized, controlled trial. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2004; 96: 594–603
68. Kotke T.E., Battista R.N., DeFries G.H., Brekke M.L.: Attributes of successful smoking cessation interventions in medical practice: a meta-analysis of 39 controlled trials. *JAMA*, 1988; 259: 2883–2889
69. Lancaster T., Stead L., Silagy C., Sowden A.: Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. *BMJ*, 2000; 321: 355–358
70. Schwartz J.L.: Review and evaluation of smoking cessation methods: United States and Canada, 1978–1985. Bethesda, MD, National Institutes of Health, 1987
71. Fiore M.C., Smith S.S., Jorenby D.E., Baker T.B.: The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation: a meta-analysis. *JAMA*, 1994; 271: 1940–1947
72. Sachs D.P., Benowitz N.L.: Individualizing medical treatment for tobacco dependence. *Eur. Respir. J.*, 1996; 9: 629–631
73. Tashkin D., Kanner R., Bailey W., Buist S., Anderson P., Nides M., et al.: Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*, 2001; 357: 1571–1575
74. Jorenby D.E., Leischow S.J., Nides M.A., Rennard S.I., Johnston J.A., Hughes A.R., et al.: A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N. Engl. J. Med.*, 1999; 340: 685–691
75. Jorenby D.E., Hays J.T., Rigotti N.A., Axoulay S., Watsky E.J., Williams K.E., et al.: Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2006; 296: 56–63
76. Nides M., Oncken C., Gonzales D., Rennard S., Watsky E.J., Anziano R., et al.: Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch. Intern. Med.*, 2006; 166: 1561–1568
77. Tonstad S., Tonnesen P., Hajek P., Williams K.E., Billing C.B., Reeves K.R., et al.: Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2006; 296: 64–71

78. Celli B.R., Halbert R.J., Nordyke R.J., Schan B.: Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Med.*, 2005; 118: 1364–1372
79. Kunzli N., Kaiser R., Medina M., Studnicka M., Chanel O., Filliger P., et al.: Public-health impact of outdoor and traffic-related air pollution: a European assessment. *Lancet*, 2000; 356: 795–801
80. Ackermann-Lieblich U., Leuenberger P., Schwartz J., Schindler C., Monn C., Bolognini G., et al.: Lung function and long term exposure to air pollutants in Switzerland. Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA) Team. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997; 155: 122–129
81. Orozco-Levi M., Garcia-ymerich J., Villar J., Ramirez-Sarmiento A., Anto J.M., Gea J.: Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.*, 2006; 27: 542–546
82. Chapman R.S., Xingzhou H., Blair A.E., Lan Q.: Improvement in household stoves and risk of chronic obstructive pulmonary disease in Xuanwei, China: retrospective cohort study. *BMJ*, 2005; 331: 1050
83. Ghambarian M.H., Feenstra T.L., Zwanikken P., Kalinina A.M.: Can prevention be improved? Proposal for an integrated intervention strategy. *Preventive Med.*, 2004; 39: 337–343
84. Nichter M.: Introducing tobacco cessation in developing countries: an overview of Quit Tobacco International. *Tobacco Control*, 2006; 15 (suppl. 1): 12–17
85. Reis A.L.: Response to bronchodilators. In: Clausen J, ed. *Pulmonary function testing: guidelines and controversies*. New York, Academic Press, 1982
86. Janelli L.M., Scherer Y.K., Schmieder L.E.: Can a pulmonary health teaching program alter patients' ability to cope with COPD? *Rehabil. Nurs.*, 1991; 16: 199–202
87. Ashikaga T., Vacek P.M., Lewis S.O.: Evaluation of a communitybased education program for individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Rehabil.*, 1980; 46: 23–27
88. Toshima M.T., Kaplan R.M., Ries A.L.: Experimental evaluation of rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: short-term effects on exercise endurance and health status. *Health Psychol.*, 1990; 9: 237–252
89. Celli B.R.: Pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995; 152: 861–864
90. Stewart M.A.: Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *CMAJ*, 1995; 152: 1423–1433
91. Clark N.M., Nothwehr F., Gong M., Evans D., Maiman L.A., Hurwitz M.E., et al.: Physician-patient partnership in managing chronic illness. *Acad. Med.*, 1995; 70: 957–959
92. Heffner J.E., Fahy B., Hilling L., Barbieri C.: Outcomes of advance directive education of pulmonary rehabilitation patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997; 155: 1055–1059
93. Taylor S.J., Candy B., Bryar R.M., Ramsay J., Vrijhoef H.J., Esmond G., et al.: Effectiveness of innovations in nurse led chronic disease management for patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review of evidence. *BMJ*, 2005; 331: 485
94. Bourbeau J., Julien M., Maltais F., Rouleau M., Beupre A., Begin R., et al.: Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a disease-specific selfmanagement intervention. *Arch. Intern. Med.*, 2003; 163: 585–591
95. Tougaard L., Krone T., Sorknaes A., Ellegaard H.: Economic benefits of teaching patients with chronic obstructive pulmonary disease about their illness. The PASTMA Group. *Lancet*, 1992; 339: 1517–1520
96. Gallefoss F.: The effects of patient education in COPD in a 1-year follow-up randomised, controlled trial. *Patient Educ. Couns.*, 2004; 52: 259–266
97. Monnikhof E., van der Valk P., van der Palen J., van Herwaarden C., Zielhuis G.: Effects of a comprehensive self-management programme in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.*, 2003; 22: 815–820
98. Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Laitinen L.A., Schouten J.P., Postma D.S., Pride N.B., et al.: Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N. Engl. J. Med.*, 1999; 340: 1948–1953
99. Vestbo J., Sorensen T., Lange P., Brix A., Torre P., Viskum K.: Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*, 1999; 353: 1819–1823
100. Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W., Spencer S., Anderson J.A., Maslen T.K.: 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
101. Vestbo J., Pauwels R., Anderson J.A., Jones P., Calverley P.: Early onset of effect of salmeterol and fluticasone propionate in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2005; 60: 301–304
102. Calverley P.M.A.: Symptomatic bronchodilator treatment. In: Calverley P.M.A., Pride N.B., eds: *Chronic obstructive pulmonary disease*. London, Chapman and Hall, 1995: 419–445
103. Belman M.J., Botnick W.C., Shin J.W.: Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996; 153: 967–975
104. Berger R., Smith D.: Effect of inhaled metaproterenol on exercise performance in patients with stable "fixed" airway obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988; 138: 624–629
105. Hay J.G., Stone P., Carter J., Church S., Eyre-Brook A., Pearson M.G., et al.: Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.*, 1992; 5: 659–664
106. Vathenen A.S., Britton J.R., Ebdon P., Cookson J.B., Wharrad H.J., Tattersfield A.E.: High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988; 138: 850–855
107. Gross N.J., Petty T.L., Friedman M., Skorodin M.S., Silvers G.W., Donohue J.F.: Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a three-center study. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1989; 139: 1188–1191
108. Chrystyn H., Mulley B.A., Peake M.D.: Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. *BMJ*, 1988; 297: 1506–1510
109. Higgins B.G., Powell R.M., Cooper S., Tattersfield A.E.: Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur. Respir. J.*, 1991; 4: 415–420
110. Ericsson C.H., Svartengren K., Svartengren M., Mossberg B., Philipson K., Blomquist M., et al.: Repeatability of airway deposition and tracheobronchial clearance rate over three days in chronic bronchitis. *Eur. Respir. J.*, 1995; 8: 1886–1893
111. Kim C.S., Kang T.C.: Comparative measurement of lung deposition of inhaled fine particles in normal subjects and patients with obstructive airway disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997; 155: 899–905
112. Boe J., Dennis J.H., O'Driscoll B.R., Bauer T.T., Carone M., Dautenberg B., et al.: European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur. Respir. J.*, 2001; 18: 228–242
113. O'Driscoll B.R., Kay E.A., Taylor R.J., Weatherby H., Chetty M.C., Bernstein A.: A long-term prospective assessment of home nebulizer treatment. *Respir. Med.*, 1992; 86: 317–325
114. Jenkins S.C., Heaton R.W., Fulton T.J., Moxham J.: Comparison of domiciliary nebulized salbutamol and salbutamol from a metered-dose inhaler in stable chronic airflow limitation. *Chest*, 1987; 91: 804–807
115. Ikeda A., Nishimura K., Koyama H., Izumi T.: Bronchodilating effects of combined therapy with clinical dosages of ipratropium bromide and salbutamol for stable COPD: comparison with ipratropium bromide alone. *Chest*, 1995; 107: 401–405
116. Guyatt G.H., Townsend M., Pugsley S.O., Keller J.L., Short H.D., Taylor D.W., et al.: Bronchodilators in chronic air-flow limitation: effects on airway function, exercise capacity, and quality of life. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1987; 135: 1069–1174
117. Man W.D., Mustafa N., Nikolettou D., Kaul S., Hart N., Rafferty G.F., et al.: Effect of salmeterol on respiratory muscle activity during exercise in poorly reversible COPD. *Thorax*, 2004; 59: 471–476
118. O'Donnell D.E., Fluge T., Gerken F., Hamilton A., Webb K., Aguilaniu B., et al.: Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur. Respir. J.*, 2004; 23: 832–840
119. Vincken W., van Noord J.A., Greefhorst A.P., Bantje T.A., Kesten S., Korducki L., et al.: Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur. Respir. J.*, 2002; 19: 209–216
120. Mahler D.A., Donohue J.F., Barbee R.A., Goldman M.D., Gross N.J., Wisniewski M.E., et al.: Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest*, 1999; 115: 957–965
121. Dahl R., Greefhorst L.A., Nowak D., Nonikov V., Byrne A.M., Thomson M.H., et al.: Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001; 164: 778–784
122. Oostenbrink J.B., Rutten-van Molken M.P., Al M.J., Van Noord J.A., Vincken W.: One-year cost-effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.*, 2004; 23: 241–249
123. Niewoehner D.E., Rice K., Cote C., Paulson D., Cooper J.A., Jr, Korducki L., et al.: 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
124. Casaburi R., Kukafka D., Cooper C.B., Witek T.J., Jr, Kesten S.: Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest*, 2005; 127: 809–817
125. Shim C.S., Williams M.H. Jr: Bronchodilator response to oral aminophylline and terbutaline versus aerosol albuterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.*, 1983; 75: 697–701
126. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group: In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone: an 85-day multicenter trial. *Chest*, 1994; 105: 1411–1419
127. van Schayck C.P., Folgering H., Harbers H., Maas K.L., van Weel C.: Effects of allergy and age on responses to salbutamol and ipratropium bromide in moderate asthma and chronic bronchitis. *Thorax*, 1991; 46: 355–359
128. Datta D., Vitale A., Lahiri B., ZuWallack R.: An evaluation of nebulized levalbuterol in stable COPD. *Chest*, 2003; 124: 844–849
129. Ulrik C.S.: Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with chronic obstructive pulmonary disease: a single centre randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *Thorax*, 1995; 50: 750–754
130. Boyd G., Morice A.H., Pounsford J.C., Siebert M., Peslis N., Crawford C.: An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [published erratum appears in *Eur. Respir. J.*, 1997; 10: 1696]. *Eur. Respir. J.*, 1997; 10: 815–821

131. Cazzola M., Matera M.G., Santangelo G., Vinciguerra A., Rossi F., D'Amato G.: Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a doseresponse study. *Respir. Med.*, 1995; 89: 357–362
132. Rossi A., Kristufek P., Levine B.E., Thomson M.H., Till D., Kottakis J., et al.: Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest*, 2002; 121: 1058–1069
133. Lipworth B.J., McDevitt D.G., Struthers A.D.: Hypokalemic and ECG sequelae of combined beta-agonist/diuretic therapy: protection by conventional doses of spironolactone but not triamterene. *Chest*, 1990; 98: 811–815
134. Uren N.G., Davies S.W., Jordan S.L., Lipkin D.P.: Inhaled bronchodilators increase maximum oxygen consumption in chronic left ventricular failure. *Eur. Heart J.*, 1993; 14: 744–750
135. Khoulaz G., Gross N.J.: Effects of salmeterol on arterial blood gases in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: comparison with albuterol and ipratropium. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999; 160: 1028–1030
136. Barnes P.J.: Bronchodilators: basic pharmacology. In: Calverley P.M.A., Pride N.B., eds: *Chronic obstructive pulmonary disease*. London, Chapman and Hall, 1995: 391–417
137. Disse B., Speck G.A., Rominger K.L., Witek T.J. Jr, Hammer R.: Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci.*, 1999; 64: 457–464
138. van Noord J.A., Bantje T.A., Eland M.E., Korducki L., Cornelissen P.J.: A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: The Dutch Tiotropium Study Group. *Thorax*, 2000; 55: 289–294
139. Casaburi R., Mahler D.A., Jones P.W., Wanner A., San P.G., ZuWallack R.L., et al.: A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.*, 2002; 19: 217–224
140. Spencer S., Calverley P.M., Burge P.S., Jones P.W.: Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur. Respir. J.*, 2004; 23: 698–702
141. Anthonisen N.R., Connett J.E., Enright P.L., Manfreda J.: Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002; 166: 333–339
142. Aubier M.: Pharmacotherapy of respiratory muscles. *Clin. Chest Med.*, 1988; 9: 311–324
143. Moxham J.: Aminophylline and the respiratory muscles: an alternative view. *Clin. Chest Med.*, 1988; 9: 325–336
144. Murciano D., Auclair M.H., Pariente R., Aubier M.: A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.*, 1989; 320: 1521–1525
145. McKay S.E., Howie C.A., Thomson A.H., Whiting B., Addis G.J.: Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax*, 1993; 48: 227–232
146. Taylor D.R., Buick B., Kinney C., Lowry R.C., McDevitt D.G.: The efficacy of orally administered theophylline, inhaled salbutamol, and a combination of the two as chronic therapy in the management of chronic bronchitis with reversible air-flow obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1985; 131: 747–751
147. The COMBIVENT Inhalation Solution Study Group: Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. *Chest*, 1997; 112: 1514–1521
148. Gross N., Tashkin D., Miller R., Oren J., Coleman W., Linberg S.: Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: Dey Combination Solution Study Group. *Respiration*, 1998; 65: 354–362
149. van Noord J.A., de Munck D.R., Bantje T.A., Hop W.C., Akveld M.L., Bommer A.M.: Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur. Respir. J.*, 2000; 15: 878–885
150. ZuWallack R.L., Mahler D.A., Reilly D., Church N., Emmett A., Rickard K., et al.: Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest*, 2001; 119: 1661–1670
151. Bellia V., Foresi A., Bianco S., Grassi V., Olivieri D., Bensi G., et al.: Efficacy and safety of oxitropium bromide, theophylline and their combination in COPD patients: a double-blind, randomized, multicentre study (BREATH Trial). *Respir. Med.*, 2002; 96: 881–889
152. Guyatt G.H., Berman L.B., Townsend M., Pugsley S.O., Chambers L.W.: A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax*, 1987; 42: 773–738
153. Callahan C.M., Dittus R.S., Katz B.P.: Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.*, 1991; 114: 216–223
154. Postma D.S., Peters I., Steenhuis E.J., Sluiter H.J.: Moderately severe chronic airflow obstruction: can corticosteroids slow down obstruction? *Eur. Respir. J.*, 1988; 1: 22–26
155. Postma D.S., Steenhuis E.J., van der Weele L.T., Sluiter H.J.: Severe chronic airflow obstruction: can corticosteroids slow down progression? *Eur. J. Respir. Dis.*, 1985; 67: 56–64
156. Decramer M., de Bock V., Dom R.: Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996; 153 (6 Pt 1): 1958–1964
157. Decramer M., Lacquet L.M., Fagard R., Rogiers P.: Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994; 150: 11–16
158. Decramer M., Stas K.J.: Corticosteroid-induced myopathy involving respiratory muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992; 146: 800–802
159. Renkema T.E., Schouten J.P., Koeter G.H., Postma D.S.: Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest*, 1996; 109: 1156–1162
160. Rice K.L., Rubins J.B., Lebahn F., Parenti C.M., Duane P.G., Kuskowski M., et al.: Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD: a randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000; 162: 174–178
161. The Lung Health Study Research Group: Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease: Lung Health Study II. *N. Engl. J. Med.*, 2000; 343: 1902–1909
162. Mahler D.A., Wire P., Horstman D., Chang C.N., Yates J., Fischer T., et al.: Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002; 166: 1084–1091
163. Jones P.W., Willits L.R., Burge P.S., Calverley P.M.: Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur. Respir. J.*, 2003; 21: 68–73
164. Calverley P., Pauwels R., Vestbo J., Jones P., Pride N., Gulsvik A., et al.: Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2003; 361: 449–456
165. Szafranski W., Cukier A., Ramirez A., Menga G., Sansores R., Nahabedian S., et al.: Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.*, 2003; 21: 74–81
166. van der Valk P., Monnikhof E., van der Palen J., Zielhuis G., van Herwaarden C.: Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002; 166: 1358–1363
167. Sin D.D., Wu L., Anderson J.A., Anthonisen N.R., Buist A.S., Burge P.S., et al.: Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2005; 60: 992–997
168. Hanania N.A., Darken P., Horstman D., Reisner C., Lee B., Davis S., et al.: The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest*, 2003; 124: 834–843
169. Calverley P.M., Boonsawat W., Cseke Z., Zhong N., Peterson S., Olsson H.: Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.*, 2003; 22: 912–919
170. Johnell O., Pauwels R., Lofdahl C.G., Laitinen L.A., Postma D.S., Pride N.B., et al.: Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler. *Eur. Respir. J.*, 2002; 19: 1058–1063
171. Workshop Report: Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD – updated 2005. Available from <http://www.goldcopd.org> 2005
172. Wongsurakiat P., Maranetra K.N., Wasi C., Kositanont U., Dejsomritrui W., Charoenratanakul S.: Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest*, 2004; 125: 2011–2020
173. Nichol K.L., Margolis K.L., Wuorenma J., Von Sternberg T.: The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N. Engl. J. Med.*, 1994; 331: 778–784
174. Wongsurakiat P., Lertkanyamee J., Maranetra K.N., Jongiratanakul S., Sangkaew S.: Economic evaluation of influenza vaccination in Thai chronic obstructive pulmonary disease patients. *J. Med. Assoc. Thai.*, 2003; 86: 497–508
175. Edwards K.M., Dupont W.D., Westrich M.K., Plummer W.D. Jr, Palmer P.S., Wright P.F.: A randomized controlled trial of coldadapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J. Infect. Dis.*, 1994; 169: 68–76
176. Hak E., van Essen G.A., Buskens E., Stalman W., de Melker R.A.: Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, The Netherlands. *J. Epidemiol. Community Health*, 1998; 52: 120–125
177. Woodhead M., Blasi F., Ewig S., Huchon G., Ieven M., Orqvist A., et al.: Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur. Respir. J.*, 2005; 26: 1138–1180
178. Jackson L.A., Neuzil K.M., Yu O., Benson P., Barlow W.E., Adams A.L., et al.: Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N. Engl. J. Med.*, 2003; 348: 1747–1755
179. Prevention of Pneumococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*, 1997; 46 (RR-08): 1–24; <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00047135.htm>
180. Alfageme I., Vazquez R., Reyes N., Munoz J., Fernandez A., Hernandez M., et al.: Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax*, 2006; 61: 189–195
181. Francis R.S., May J.R., Spicer C.C.: Chemotherapy of bronchitis: influence of penicillin and tetracycline administered daily, or intermittently for exacerbations. *BMJ*, 1961; 2: 979–985
182. Francis R.S., Spicer C.C.: Chemotherapy in chronic bronchitis: influence of daily penicillin and tetracycline on exacerbations and their cost. A report to the research committee of the British Tuberculosis Association by their Chronic Bronchitis subcommittee. *BMJ*, 1960; 1: 297–303

183. Fletcher C.M., Ball J.D., Carstairs L.W., Couch A.H.C., Crofton J.M., Edge J.R., et al.: Value of chemoprophylaxis and chemotherapy in early chronic bronchitis: a report to the Medical Research Council by their Working Party on trials of chemotherapy in early chronic bronchitis. *BMJ*, 1966; 1: 1317–1322
184. Johnston R.N., McNeill R.S., Smith D.H., Dempster M.B., Nairn J.R., Purvis M.S., et al.: Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis. *BMJ*, 1969; 4: 265–269
185. Isada C.M., Stoller J.K.: Chronic bronchitis: the role of antibiotics. In: Niederman M.S., Sarosi G.A., Glassroth J., eds: *Respiratory infections: a scientific basis for management*. London, W.B. Saunders, 1994: 621–633
186. Siafakas N.M., Bouros D.: Management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. In: Postma D.S., Siafakas N.M., eds: *Management of chronic obstructive pulmonary disease*. Sheffield, ERS Monograph, 1998: 264–277
187. Allegra L., Cordaro C.I., Grassi C.: Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis with carbocysteine lysine salt monohydrate: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Respiration*, 1996; 63: 174–180
188. Guyatt G.H., Townsend M., Kazim F., Newhouse M.T.: A controlled trial of ambroxol in chronic bronchitis. *Chest*, 1987; 92: 618–620
189. Petty T.L.: The National Mucolytic Study: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of iodinated glycerol in chronic obstructive bronchitis. *Chest*, 1990; 97: 75–83
190. Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B., Paoletti P., Gibson J., Howard P., et al.: Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur. Respir. J.*, 1995; 8: 1398–1420
191. American Thoracic Society: Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. Adopted by the ATS Board of Directors, November 1986. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1987; 136: 225–244
192. Hansen N.C., Skriver A., Brorsen-Riis L., Balslov S., Evald T., Maltbaek N., et al.: Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis. *Respir. Med.*, 1994; 88: 531–535
193. British Thoracic Society Research Committee: Oral N-acetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airways obstruction. *Thorax*, 1985; 40: 832–835
194. Boman G., Backer U., Larsson S., Melander B., Wahlander L.: Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases. *Eur. J. Respir. Dis.*, 1983; 64: 405–415
195. Rasmussen J.B., Glennow C.: Reduction in days of illness after long-term treatment with N-acetylcysteine controlled-release tablets in patients with chronic bronchitis. *Eur. Respir. J.*, 1988; 1: 351–355
196. Decramer M., Rutten-van Molken M., Dekhuijzen P.N., Troosters T., van Herwaarden C., Pellegrino R., et al.: Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2005; 365: 1552–1560
197. Collet J.P., Shapiro P., Ernst P., Renzi T., Ducruet T., Robinson A.: Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: The PARI-S Study Steering Committee and Research Group. Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997; 156: 1719–1724
198. Li J., Zheng J.P., Yuan J.P., Zeng G.Q., Zhong N.S., Lin C.Y.: Protective effect of a bacterial extract against acute exacerbation in patients with chronic bronchitis accompanied by chronic obstructive pulmonary disease. *Chin. Med. J. (Engl.)*, 2004; 117: 828–834
199. Anthonisen N.R.: OM-88V for COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997; 156: 1713–1714
200. Irwin R.S., Boulet L.P., Cloutier M.M., Fuller R., Gold P.M., Hoffman V., et al.: Managing cough as a defense mechanism and as a symptom: a consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest*, 1998; 114 (2 suppl. Managing): 1335–1815
201. Barbera J.A., Roger N., Roca J., Rovira I., Higenbottam T.W., Rodriguez-Roisin R.: Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, 1996; 347: 436–440
202. Jones A.T., Evans T.W.: NO: COPD and beyond. *Thorax*, 1997; 52 (suppl. 3): S16–21
203. Jennings A.L., Davies A.N., Higgins J.P., Gibbs J.S., Broadley K.E.: A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax*, 2002; 57: 939–944
204. Eiser N., Denman W.T., West C., Luce P.: Oral diamorphine: lack of effect on dyspnoea and exercise tolerance in the "pink puffer" syndrome. *Eur. Respir. J.*, 1991; 4: 926–931
205. Young I.H., Daviskas E., Keena V.A.: Effect of low dose nebulised morphine on exercise endurance in patients with chronic lung disease. *Thorax*, 1989; 44: 387–390
206. Woodcock A.A., Gross E.R., Gellert A., Shah S., Johnson M., Geddes D.M.: Effects of dihydrocodeine, alcohol, and caffeine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive lung disease and normal blood gases. *N. Engl. J. Med.*, 1981; 305: 1611–1616
207. Rice K.L., Kronenberg R.S., Hedemark L.L., Niewoehner D.E.: Effects of chronic administration of codeine and promethazine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic airflow obstruction. *Br. J. Dis. Chest*, 1987; 81: 287–292
208. Poole P.J., Veale A.G., Black P.N.: The effect of sustained-release morphine on breathlessness and quality of life in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998; 157 (6 Pt 1): 1877–1880
209. Nici L., Donner C., Wouters E., ZuWallack R., Ambrosino N., Bourbeau J., et al.: American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2006; 173: 1390–1413
210. American Thoracic Society: Pulmonary rehabilitation 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999; 159 (5 Pt 1): 1666–1682
211. Fishman A.P.: Pulmonary rehabilitation research. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994; 149 (3 Pt 1): 825–833
212. Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-based guidelines. ACCP/AACVPR Pulmonary Rehabilitation Guidelines Panel. American College of Chest Physicians. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Chest*, 1997; 112: 1363–1396
213. Lacasse Y., Wong E., Guyatt G.H., King D., Cook D.J., Goldstein R.S.: Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, 1996; 348: 1115–1159
214. Goldstein R.S., Gort E.H., Stubbings D., Avendano M.A., Guyatt G.H.: Randomised controlled trial of respiratory rehabilitation. *Lancet*, 1994; 344: 1394–1397
215. Wijkstra P.J., Van Altena R., Kraan J., Otten V., Postma D.S., Koeter G.H.: Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease improves after rehabilitation at home. *Eur. Respir. J.*, 1994; 7: 269–273
216. Wijkstra P.J., Ten Vergert E.M., van Altena R., Otten V., Kraan J., Postma D.S., et al.: Long term benefits of rehabilitation at home on quality of life and exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 1995; 50: 824–828
217. O'Donnell D.E., McGuire M., Samis L., Webb K.A.: The impact of exercise reconditioning on breathlessness in severe chronic airflow limitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995; 152 (6 Pt 1): 2005–2013
218. Lake F.R., Henderson K., Briffa T., Openshaw J., Musk A.W.: Upper-limb and lower-limb exercise training in patients with chronic airflow obstruction. *Chest*, 1990; 97: 1077–1082
219. Ries A.L., Ellis B., Hawkins R.W.: Upper extremity exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*, 1988; 93: 688–692
220. Martinez F.J., Vogel P.D., Dupont D.N., Stanopoulos I., Gray A., Beamis J.F.: Supported arm exercise vs unsupported arm exercise in the rehabilitation of patients with severe chronic airflow obstruction. *Chest*, 1993; 103: 1397–1402
221. 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
222. Berry M.J., Rejeski W.J., Adair N.E., Zaccaro D.: Exercise rehabilitation and chronic obstructive pulmonary disease stage. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999; 160: 1248–1253
223. Foglio B., Bianchi L., Bruletti G., Battista L., Pagani M., Ambrosino N.: Long-term effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic airway obstruction. *Eur. Respir. J.*, 1999; 13: 125–132
224. Young P., Dewse M., Fergusson W., Kolbe J.: Improvements in outcomes for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) attributable to a hospital-based respiratory rehabilitation programme. *Aust. N. Z. J. Med.*, 1999; 29: 59–65
225. Griffiths T.L., Burr M.L., Campbell I.A., Lewis-Jenkins V., Mullins J., Shiels K., et al.: Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial [published erratum appears in *Lancet*, 2000; 355: 1280]. *Lancet*, 2000; 355: 362–368
226. McGavin C.R., Gupta S.P., Lloyd E.L., McHardy G.J.: Physical rehabilitation for the chronic bronchitic: results of a controlled trial of exercises in the home. *Thorax*, 1977; 32: 307–311
227. Wedzicha J.A., Bestall J.C., Garrod R., Garnham R., Paul E.A., Jones P.W.: Randomized controlled trial of pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients, stratified with the MRC dyspnoea scale. *Eur. Respir. J.*, 1998; 12: 363–369
228. Singh S.J., Morgan M.D., Scott S., Walters D., Hardman A.E.: Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax*, 1992; 47: 1019–1024
229. Mahler D.A.: Pulmonary rehabilitation. *Chest*, 1998; 113 (4 suppl.): 2635–2685
230. American College of Sports Medicine position stand: The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness in healthy adults. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1990; 22: 265–274
231. Vogiatzis I., Nanas S., Roussos C.: Interval training as an alternative modality to continuous exercise in patients with COPD. *Eur. Respir. J.*, 2002; 20: 12–19
232. Vogiatzis I., Nanas S., Katsanakis E., Georgiadou O., Papazachou O., Roussos C.: Dynamic hyperinflation and tolerance to interval exercise in patients with advanced COPD. *Eur. Respir. J.*, 2004; 24: 385–390
233. Yohannes A.M., Connolly M.J.: Early mobilization with walking aids following hospital admission with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Rehabil.*, 2003; 17: 465–471
234. Roomi J., Yohannes A.M., Connolly M.J.: The effect of walking aids on exercise capacity and oxygenation in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Age Ageing*, 1998; 27: 703–706
235. Honeyman P., Barr P., Stubbings D.G.: Effect of a walking aid on disability, oxygenation, and breathlessness in patients with chronic airflow limitation. *J. Cardiopulm. Rehabil.*, 1996; 16: 63–67
236. Emtner M., Porszasz J., Burns M., Somfay A., Casaburi R.: Benefits of supplemental oxygen in exercise training in nonhypoxemic chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003; 168: 1034–1042

237. Palange P, Valli G, Onorati P, Antonucci R, Paoletti P, Rosato A, et al.: Effect of heliox on lung dynamic hyperinflation, dyspnea, and exercise endurance capacity in COPD patients. *J. Appl. Physiol.*, 2004; 97: 1637–1642
238. Behnke M, Taube C, Kirsten D, Lehnigk B, Jorres R.A., Magnussen H.: Home-based exercise is capable of preserving hospital-based improvements in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.*, 2000; 94: 1184–1191
239. Finnerty J.P., Keeping I., Bullough I., Jones J.: The effectiveness of outpatient pulmonary rehabilitation in chronic lung disease: a randomized controlled trial. *Chest*, 2001; 119: 1705–1710
240. 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; 56: 143–145
241. Ries A.L., Kaplan R.M., Myers R., Prewitt L.M.: Maintenance after pulmonary rehabilitation in chronic lung disease: a randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003; 167: 880–888
242. Belman M.J., Botnick W.C., Nathan S.D., Chon K.H.: Ventilatory load characteristics during ventilatory muscle training. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994; 149 (4 Pt 1): 925–929
243. 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
244. Bernard S., Whittom F., Leblanc P., Jobin J., Belleau R., Berube C., et al.: Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999; 159: 896–901
245. Engelen M.P., Schols A.M., Baken W.C., Wesseling G.J., Wouters E.F.: Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD. *Eur. Respir. J.*, 1994; 7: 1793–1797
246. Wilson D.O., Rogers R.M., Wright E.C., Anthonisen N.R.: Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1989; 139: 1435–1438
247. Gray-Donald K., Gibbons L., Shapiro S.H., Macklem P.T., Martin J.G.: Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996; 153: 961–966
248. Gorecka D., Gorzelak K., Sliwinski P., Tobiasz M., Zielinski J.: Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax*, 1997; 52: 674–679
249. Efthimiou J., Fleming J., Gomes C., Spiro S.G.: The effect of supplementary oral nutrition in poorly nourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988; 137: 1075–1082
250. Rogers R.M., Donahoe M., Costantino J.: Physiologic effects of oral supplemental feeding in malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized control study. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992; 146: 1511–1517
251. Whittaker J.S., Ryan C.F., Buckley P.A., Road J.D.: The effects of refeeding on peripheral and respiratory muscle function in malnourished chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990; 142: 283–288
252. Steiner M.C., Barton R.L., Singh S.J., Morgan M.D.: Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Thorax*, 2003; 58: 745–751
253. Fuld J.P., Kilduff L.P., Neder J.A., Pitsiladis Y., Lean M.E., Ward S.A., et al.: Creatine supplementation during pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2005; 60: 531–537
254. Yeh S.S., DeGuzman B., Kramer T.: Reversal of COPD-associated weight loss using the anabolic agent oxandrolone. *Chest*, 2002; 122: 421–428
255. Weisberg J., Wanger J., Olson J., Streit B., Fogarty C., Martin T., et al.: Megestrol acetate stimulates weight gain and ventilation in underweight COPD patients. *Chest*, 2002; 121: 1070–1078
256. Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M.: The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir. Med.*, 1991; 85 (suppl. B): 25–31; discussion 3–7
257. Ware J.E. Jr, Sherbourne C.D.: The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med. Care*, 1992; 30: 473–483
258. Dowson C., Laing R., Barraclough R., Town I., Mulder R., Norris K., et al.: The use of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *N. Z. Med. J.*, 2001; 114: 447–449
259. Goldstein R.S., Gort E.H., Guyatt G.H., Feeny D.: Economic analysis of respiratory rehabilitation. *Chest*, 1997; 112: 370–379
260. American Thoracic Society: Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995; 152: S77–121
261. 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
262. 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
263. Tarpy S.P., Celli B.R.: Long-term oxygen therapy. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 333: 710–714
264. Weitzenblum E., Sautegeau A., Ehrhart M., Mammosser M., Pelletier A.: Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1985; 131: 493–498
265. Zielinski J., Tobiasz M., Hawrylkiewicz I., Sliwinski P., Palasiewicz G.: Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients: a 6-year prospective study. *Chest*, 1998; 113: 65–70
266. Petty T.L.: Supportive therapy in COPD. *Chest*, 1998; 113 (4 suppl.): 256S–262S
267. O'Donnell D.E., Bain 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
268. 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
269. Somfay A., Porszasz J., Lee S.M., Casaburi R.: Effect of hyperoxia on gas exchange and lactate kinetics following exercise onset in nonhypoxemic COPD patients. *Chest*, 2002; 121: 393–400
270. O'Donnell D.E., D'Arsigny C., Webb K.A.: Effects of hyperoxia on ventilatory limitation during exercise in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001; 163: 892–898
271. Eaton T., Garrett J.E., Young P., Fergusson W., Kolbe J., Rudkin S., et al.: Ambulatory oxygen improves quality of life of COPD patients: a randomised controlled study. *Eur. Respir. J.*, 2002; 20: 306–312
272. Lacasse Y., Lécours R., Pelletier C., Begin R., Maltais F.: Randomised trial of ambulatory oxygen in oxygen-dependent COPD. *Eur. Respir. J.*, 2005; 25: 1032–1038
273. Stevenson N.J., Calverley P.M.: Effect of oxygen on recovery from maximal exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2004; 59: 668–672
274. Lewis C.A., Eaton T.E., Young P., Kolbe J.: Short-burst oxygen immediately before and after exercise is ineffective in nonhypoxic COPD patients. *Eur. Respir. J.*, 2003; 22: 584–588
275. Petty T.L., O'Donohue W.J. Jr: Further recommendations for prescribing, reimbursement, technology development, and research in long-term oxygen therapy: summary of the Fourth Oxygen Consensus Conference, Washington, DC, October 15–16, 1993. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994; 150: 875–877
276. Pelletier-Fléury N., Lanoe J.L., Fléury B., Fardeau M.: The cost of treating COPD patients with long-term oxygen therapy in a French population. *Chest*, 1996; 110: 411–416
277. Heaney L.G., McAllister D., MacMahon J.: Cost minimisation analysis of provision of oxygen at home: are the drug tariff guidelines cost effective? *BMJ*, 1999; 319: 19–23
278. Gong H. Jr: Air travel and oxygen therapy in cardiopulmonary patients. *Chest*, 1992; 101: 1104–1113
279. Berg B.W., Dillard T.A., Rajagopal K.R., Mehm W.J.: Oxygen supplementation during air travel in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest*, 1992; 101: 638–641
280. Gong H. Jr, Tashkin D.P., Lee E.Y., Simmons M.S.: Hypoxiaaltitude simulation test: evaluation of patients with chronic airway obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1984; 130: 980–986
281. Christensen C.C., Ryg M., Refvem O.K., Skjongsberg O.H.: Development of severe hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease patients at 2,438 m (8,000 ft) altitude. *Eur. Respir. J.*, 2000; 15: 635–639
282. Shapiro S.H., Ernst P., Gray-Donald K., Martin J.G., Wood-Dauphinee S., Beaupre A., et al.: Effect of negative pressure ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, 1992; 340: 1425–1429
283. Elliott M.W.: Noninvasive ventilation in chronic ventilatory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.*, 2002; 20: 511–514
284. Clini E., Sturani C., Rossi A., Viaggi S., Corrado A., Donner C.F., et al.: The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur. Respir. J.*, 2002; 20: 529–538
285. 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
286. Mehra R.J., Deslauriers J.: Indications for surgery and patient work-up for bullectomy. *Chest Surg. Clin. N. Am.*, 1995; 5: 717–734
287. 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
288. Laros C.D., Gelissen H.J., Bergstein P.G., Van den Bosch J.M., Vanderschueren R.G., Westermann C.J., et al.: Bullectomy for giant bullae in emphysema. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1986; 91: 63–70
289. Cooper J.D., Trulock E.P., Triantafyllou A.N., Patterson G.A., Pohl M.S., Deloney P.A., et al.: Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1995; 109: 106–116
290. Criner G., Cordova F.C., Leyenson V., Roy B., Travaline J., Sudarshan S., et al.: Effect of lung volume reduction surgery on diaphragm strength. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998; 157 (5 Pt 1): 1578–1585
291. Martinez F.J., de Oca M.M., Whyte R.I., Stetz J., Gay S.E., Celli B.R.: Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997; 155: 1984–1990
292. Fessler H.E., Permutt S.: Lung volume reduction surgery and airflow limitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998; 157 (3 Pt 1): 715–722
293. Nannheim K.S., Wood D.E., Mohsenifar Z., Sternberg A.L., Criner G.J., DeCamp M.M., et al.: Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery ver-

- sus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann. Thorac. Surg.*, 2006; 82: 431–443
294. Elpern E.H., Behner K.G., Klontz B., Warren W.H., Szidon J.P., Kesten S.: Lung volume reduction surgery: an analysis of hospital costs. *Chest*, 1998; 113: 896–899
 295. Albert R.K., Lewis S., Wood D., Benditt J.O.: Economic aspects of lung volume reduction surgery. *Chest*, 1996; 110: 1068–1071
 296. Trulock E.P.: Lung transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997; 155: 789–818
 297. Theodore J., Lewiston N.: Lung transplantation comes of age. *N. Engl. J. Med.*, 1990; 322: 772–774
 298. Hosenpud J.D., Bennett L.E., Keck B.M., Fiorello B., Boucek M.M., Novick R.J.: The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fifteenth official report – 1998. *J. Heart Lung Transplant.*, 1998; 17: 656–668
 299. Annual report of the US scientific registry for transplant recipients and the Organ Procurement and Transplantation Network. Transplant data: 1988–1994. Washington, DC, Division of Transplantation, Health Resources and Services Administration, US Department of Health and Human Services, 1995
 300. Hosenpud J.D., Bennett L.E., Keck B.M., Edwards E.B., Novick R.J.: Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. *Lancet*, 1998; 351: 24–27
 301. 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
 302. Ramsey S.D., Patrick D.L., Albert R.K., Larson E.B., Wood D.E., Raghu G.: The cost-effectiveness of lung transplantation: a pilot study. University of Washington Medical Center Lung Transplant Study Group. *Chest*, 1995; 108: 1594–1601
 303. Al M.J., Koopmanschap M.A., van Enkevort P.J., Geertsma A., van der Bijl W., de Boer W.J., et al.: Cost-effectiveness of lung transplantation in The Netherlands: a scenario analysis. *Chest*, 1998; 113: 124–130
 304. van Enkevort P.J., Koopmanschap M.A., Tenvergt E.M., Geertsma A., van der Bijl W., de Boer W.J., et al.: Lifetime costs of lung transplantation: estimation of incremental costs. *Health Econ.*, 1997; 6: 479–489
 305. van Enkevort P.J., Tenvergt E.M., Bonsel G.J., Geertsma A., van der Bijl W., de Boer W.J., et al.: Technology assessment of the Dutch Lung Transplantation Program. *Int. J. Technol. Assess. Health Care*, 1998; 14: 344–356
 306. Smetana G.W.: Preoperative pulmonary evaluation. *N. Engl. J. Med.*, 1999; 340: 937–944
 307. Trayner E. Jr, Celli B.R.: Postoperative pulmonary complications. *Med. Clin. North Am.*, 2001; 85: 1129–1139
 308. Weisman I.M.: Cardiopulmonary exercise testing in the preoperative assessment for lung resection surgery. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2001; 13: 116–125
 309. Bolliger C.T., Perruchoud A.P.: Functional evaluation of the lung resection candidate. *Eur. Respir. J.*, 1998; 11: 198–212
 310. Schuurmans M.M., Diacon A.H., Bolliger C.T.: Functional evaluation before lung resection. *Clin. Chest Med.*, 2002; 23: 159–172
 311. 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
 312. Regueiro C.R., Hamel M.B., Davis R.B., Desbiens N., Connors A.F. Jr, Phillips R.S.: A comparison of generalist and pulmonologist care for patients hospitalized with severe chronic obstructive pulmonary disease: resource intensity, hospital costs, and survival. SUPPORT Investigators. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatment. *Am. J. Med.*, 1998; 105: 366–372
 313. 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
 314. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P., Hershfield E.S., Harding G.K., Nelson N.A.: Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.*, 1987; 106: 196–204
 315. Warren P.M., Flenley D.C., Millar J.S., Avery A.: Respiratory failure revisited: acute exacerbations of chronic bronchitis between 1961–68 and 1970–76. *Lancet*, 1980; 1: 467–470
 316. Gunen H., Hacıevliyagil S.S., Kosar F., Mutlu L.C., Gulbas G., Pehlivan E., et al.: Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur. Respir. J.*, 2005; 26: 234–241
 317. Rodriguez-Roisin R.: Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest*, 2000; 117 (5 suppl. 2): 398S–401S
 318. Burge S., Wedzicha J.A.: COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur. Respir. J. Suppl.*, 2003; 41: 46S–53S
 319. Seemungal T.A., Donaldson G.C., Bhowmik A., Jeffries D.J., Wedzicha J.A.: Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000; 161: 1608–1613
 320. Connors A.F. Jr, Dawson N.V., Thomas C., Harrell F.E. Jr, Desbiens N., Fulkerson W.J., et al.: Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease: The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996; 154 (4 Pt 1): 959–967
 321. Kong G.K., Belman M.J., Weingarten S.: Reducing length of stay for patients hospitalized with exacerbation of COPD by using a practice guideline. *Chest*, 1997; 111: 89–94
 322. Fuso L., Incalzi R.A., Pistelli R., Muzzolon R., Valente S., Pagliari G., et al.: Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.*, 1995; 98: 272–277
 323. Seneff M.G., Wagner D.P., Wagner R.P., Zimmerman J.E., Knaus W.A.: Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*, 1995; 274: 1852–1857
 324. Esteban A., Anzueto A., Frutos F., Alia I., Brochard L., Stewart T.E., et al.: Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA*, 2002; 287: 345–355
 325. Wouters E.F.: The burden of COPD in The Netherlands: results from the Confronting COPD survey. *Respir. Med.*, 2003; 97 (suppl. C): S51–59
 326. 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
 327. Kanner R.E., Anthonisen N.R., Connett J.E.: Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001; 164: 358–364
 328. Wilkinson T.M., Donaldson G.C., Hurst J.R., Seemungal T.A., Wedzicha J.A.: Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004; 169: 1298–1303
 329. White A.J., Gompertz S., Stockley R.A.: Chronic obstructive pulmonary disease. 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2003; 58: 73–80
 330. Monso E., Ruiz J., Rosell A., Manterola J., Fiz J., Morera J., et al.: Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease: a study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995; 152 (4 Pt 1): 1316–1320
 331. Pela R., Marchesani F., Agostinelli C., Staccioli D., Cecarini L., Bassotti C., et al.: Airways microbial flora in COPD patients in stable clinical conditions and during exacerbations: a bronchoscopic investigation. *Monaldi Arch. Chest Dis.*, 1998; 53: 262–267
 332. Sethi S., Evans N., Grant B.J., Murphy T.F.: New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.*, 2002; 347: 465–471
 333. Sethi S., Wrona C., Grant B.J., Murphy T.F.: Strain-specific immune response to *Haemophilus influenzae* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004; 169: 448–453
 334. Sethi S., Muscarella K., Evans N., Klingman K.L., Grant B.J., Murphy T.F.: Airway inflammation and etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest*, 2000; 118: 1557–1565
 335. White A.J., Gompertz S., Bayley D.L., Hill S.L., O'Brien C., Unsal I., et al.: Resolution of bronchial inflammation is related to bacterial eradication following treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax*, 2003; 58: 680–685
 336. Murphy T.F., Brauer A.L., Grant B.J., Sethi S.: *Moraxella catarrhalis* in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Burden of Disease and Immune Response. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005; 172: 195–199
 337. Emerman C.L., Connors A.F., Lukens T.W., Effron D., May M.E.: Relationship between arterial blood gases and spirometry in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Emerg. Med.*, 1989; 18: 523–527
 338. Adams S., ??? J. M., Luther M.: Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute 4 exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*, 2000; 117: 1345–1352
 339. Mueller C., Laule-Kilian K., Frana B., Rodriguez D., Rudez J., Swchoer A., et al.: The use of B-natriuretic peptide in the management of elderly patients with acute dyspnea. *J. Intern. Med.*, 2005; 258: 77–85
 340. Richards A.M., Nicholls M.G., Epiner E.A., Lainchbury J.D., Troughton R.W., Elliott J., et al.: B-type natriuretic peptide and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation*, 2003; 107: 2786
 341. Davies L., Wilkinson M., Bonner S., Calverley P.M., Angus R.M.: "Hospital at home" versus hospital care in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: prospective randomised controlled trial. *BMJ*, 2000; 321: 1265–1268
 342. Ojoo J.C., Moon T., McGlone S., Martin K., Gardiner E.D., Greenstone M.A., et al.: Patients' and carers' preferences in two models of care for acute exacerbations of COPD: results of a randomised controlled trial. *Thorax*, 2002; 57: 167–169
 343. Skwarska E., Cohen G., Skwarski K.M., Lamb C., Bushell D., Parker S., et al.: Randomized controlled trial of supported discharge in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2000; 55: 907–912
 344. Hernandez C., Casas A., Escarabill J., Alonso J., Puig-Junoy J., Farrero E., et al.: Home hospitalisation of exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur. Respir. J.*, 2003; 21: 58–67
 345. Celli B.R.: Current thoughts regarding treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Med. Clin. North Am.*, 1996; 80: 589–609
 346. Rodriguez-Roisin R.: COPD exacerbations. 5: management. *Thorax*, 2006; 61: 535–544
 347. Rebuck A.S., Chapman K.R., Abboud R., Pare P.D., Kreisman H., Wolkove N., et al.: Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airways disease in the emergency room. *Am. J. Med.*, 1987; 82: 59–64

348. Moayyedi P, Congleton J, Page R.L., Pearson S.B., Muers M.F.: Comparison of nebulised salbutamol and ipratropium bromide with salbutamol alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 1995; 50: 834–837
349. Thompson W.H., Nielson C.P., Carvalho P., Charan N.B., Crowley J.J.: Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996; 154 (2 Pt 1): 407–412
350. 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
351. Niewoehner D.E., Erbland M.L., Deupree R.H., Collins D., Gross N.J., Light R.W., et al.: 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
352. Maltais F., Ostinelli J., Bourbeau J., Tonnel A.B., Jacquemet N., Haddon J., et al.: Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002; 165: 698–703
353. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Hebert P., Dales R., Stiell I.G., Ahuja J., et al.: Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.*, 2003; 348: 2618–2625
354. Shepperd S., Harwood D., Gray A., Vessey M., Morgan P.: Randomised controlled trial comparing hospital at home care with inpatient hospital care. II: cost minimisation analysis. *BMJ*, 1998; 316: 1791–1796
355. Gravil J.H., Al-Rawas O.A., Cotton M.M., Flanagan U., Irwin A., Stevenson R.D.: Home treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease by an acute respiratory assessment service. *Lancet*, 1998; 351: 1853–1855
356. Soderstrom L., Tousignant P., Kaufman T.: The health and cost effects of substituting home care for inpatient acute care: a review of the evidence. *CMAJ*, 1999; 160: 1151–1155
357. National Institute for Clinical Excellence (NICE): Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax*, 2004; 59 (suppl. 1): 1–232
358. Barbera J.A., Reyes A., Roca J., Montserrat J.M., Wagner P.D., Rodriguez-Roisin R.: Effect of intravenously administered aminophylline on ventilation/perfusion inequality during recovery from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992; 145: 1328–1333
359. Mahon J.L., Laupacis A., Hodder R.V., McKim D.A., Paterson N.A., Wood T.E., et al.: Theophylline for irreversible chronic airflow limitation: a randomized study comparing n of 1 trials to standard practice. *Chest*, 1999; 115: 38–48
360. Lloberes P., Ramis L., Montserrat J.M., Serra J., Campistol J., Picado C., et al.: Effect of three different bronchodilators during an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.*, 1988; 1: 536–539
361. Murciano D., Aubier M., Lecocq Y., Pariente R.: Effects of theophylline on diaphragmatic strength and fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.*, 1984; 311: 349–353
362. Emerman C.L., Connors A.F., Lukens T.W., May M.E., Effron D.: Theophylline concentrations in patients with acute exacerbation of COPD. *Am. J. Emerg. Med.*, 1990; 8: 289–292
363. 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
364. Duffy N., Walker P., Diamantea F., Calverley P.M., Davies L.: Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax*, 2005; 60: 713–717
365. Saint S., Bent S., Vittinghoff E., Grady D.: Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a meta-analysis. *JAMA*, 1995; 273: 957–960
366. Nouira S., Marghli S., Belghith M., Besbes L., Elatrous S., Abroug F.: Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2001; 358: 2020–2025
367. Seemungal T., Harper-Owen R., Bhowmik A., Moric I., Sanderson G., Message S., et al.: 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
368. Blasi F., Damato S., Cosentini R., Tarsia P., Raccanelli R., Centanni S., et al.: Chlamydia pneumoniae and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment. *Thorax*, 2002; 57: 672–676
369. Seemungal T.A., Wedzicha J.A., MacCallum P.K., Johnston S.L., Lambert P.A.: Chlamydia pneumoniae and COPD exacerbation. *Thorax*, 2002; 57: 1087–1088; author reply 8–9
370. Soler N., Torres A., Ewig S., Gonzalez J., Celis R., El-Ebiary M., et al.: Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998; 157 (5 Pt 1): 1498–1505
371. Fagon J.Y., Chastre J., Trouillet J.L., Domart Y., Dombret M.C., Bornet M., et al.: Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis: use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990; 142: 1004–1008
372. Miravittles M., Espinosa C., Fernandez-Laso E., Martos J.A., Maldonado J.A., Gallego M.: Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest*, 1999; 116: 40–46
373. Eller J., Ede A., Schaberg T., Niederman M.S., Mauch H., Lode H.: Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest*, 1998; 113: 1542–1548
374. Fogarty C., de Wet R., Mandel L., Chang J., Rangaraju M., Nusrat R.: Five day Telitromycin once daily is as effective as 10 day Clarithromycin twice daily for the treatment of Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis and is associated with reduced health-care resources utilization. *Chest*, 2005; 128: 1980–1988
375. Wilson R., Allegra L., Huchon G., Izquierdo J.L., Jones P., Schaberg T., et al.: Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest*, 2004; 125: 953–964
376. Wilson R., Schentag J.J., Ball P., Mandell L., for the 068 Study Group: A comparison of Gemifloxacin and Clarithromycin in Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis and Long-term clinical outcomes. *Clin. Ther.*, 2002; 4: 639–652
377. Greenstone M., Lasserson T.J.: Doxapram for ventilatory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2003 (1): CD000223
378. Lightowler J.V., Wedzicha J.A., Elliott M.W., Ram F.S.: Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2003; 326: 185
379. Meyer T.J., Hill N.S.: Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann. Intern. Med.*, 1994; 120: 760–770
380. Brochard L., Mancebo J., Wysocki M., Lofaso F., Conti G., Rauss A., et al.: Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 333: 817–822
381. Kramer N., Meyer T.J., Meharg J., Cece R.D., Hill N.S.: Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995; 151: 1799–1806
382. Bott J., Carroll M.P., Conway J.H., Keilty S.E., Ward E.M., Brown A.M., et al.: Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet*, 1993; 341: 1555–1557
383. Plant P.K., Owen J.L., Elliott M.W.: Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2000; 355: 1931–1935
384. Esteban A., Anzueto A., Alia I., Gordo F., Apezteguia C., Palizas F., et al.: How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000; 161: 1450–1458
385. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001; 163: 283–291
386. Plant P.K., Owen J.L., Elliott M.W.: Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: long term survival and predictors of in-hospital outcome. *Thorax*, 2001; 56: 708–712
387. Rossi A., Gottfried S.B., Zocchi L., Higgs B.D., Lennox S., Calverley P.M., et al.: Measurement of static compliance of the total respiratory system in patients with acute respiratory failure during mechanical ventilation: the effect of intrinsic positive end-expiratory pressure. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1985; 131: 672–677
388. Parker C.M., Voduc N., Aaron S.D., Webb K.A., O'Donnell D.E.: Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.*, 2005; 26: 420–428
389. Conti G., Antonelli M., Navalesi P., Rocco M., Bui M., Spadetta G., et al.: Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med.*, 2002; 28: 1701–1707
390. Purro A., Appendini L., De Gaetano A., Gudjonsdottir M., Donner C.F., Rossi A.: Physiologic determinants of ventilator dependence in long-term mechanically ventilated patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000; 161 (4 Pt 1): 1115–1123
391. Torres A., Reyes A., Roca J., Wagner P.D., Rodriguez-Roisin R.: Ventilation-perfusion mismatching in chronic obstructive pulmonary disease during ventilator weaning. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1989; 140: 1246–1250
392. Beydon L., Cinotti L., Rekik N., Radermacher P., Adnot S., Meignan M., et al.: Changes in the distribution of ventilation and perfusion associated with separation from mechanical ventilation in patients with obstructive pulmonary disease. *Anesthesiology*, 1991; 75: 730–738
393. Nava S., Ambrosino N., Clini E., Prato M., Orlando G., Vitacca M., et al.: Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, 1998; 128: 721–728
394. Esteban A., Frutos F., Tobin M.J., Alia I., Solsona J.F., Valverdu I., et al.: A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 332: 345–350
395. Brochard L., Rauss A., Benito S., Conti G., Mancebo J., Rekik N., et al.: Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994; 150: 896–903

396. Hilbert G., Gruson D., Portel L., Gbikpi-Benissan G., Cardinaud J.P.: Noninvasive pressure support ventilation in COPD patients with postextubation hypercapnic respiratory insufficiency. *Eur. Respir. J.*, 1998; 11: 1349–1353
397. Esteban A., Frutos-Vivar F., Ferguson N.D., Arabi Y., Apezteguia C., Gonzalez M., et al.: Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N. Engl. J. Med.*, 2004; 350: 2452–2460
398. Kessler R., Faller M., Fourgaut G., Mennezier B., Weitzenblum E.: Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999; 159: 158–164
399. Mushlin A.I., Black E.R., Connolly C.A., Buonaccorso K.M., Eberly S.W.: The necessary length of hospital stay for chronic pulmonary disease. *JAMA*, 1991; 266: 80–83
400. Cotton M.M., Bucknall C.E., Dagg K.D., Johnson M.K., MacGregor G., Stewart C., et al.: Early discharge for patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Thorax*, 2000; 55: 902–906
401. Hughes S.L., Weaver E.M., Giobbie-Hurder A., Manheim L., Henderson W., Kubal J.D., et al.: Effectiveness of team-managed home-based primary care: a randomized multicenter trial. *JAMA*, 2000; 284: 2877–2885
402. Hermiz O., Comino E., Marks G., Daffurn K., Wilson S., Harris M.: Randomised controlled trial of home based care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ*, 2002; 325: 938
403. Stoller J.K., Lange P.A.: Inpatient management of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Care Clin. N. Am.*, 1998; 4: 425–438
404. Peach H., Pathy M.S.: Follow-up study of disability among elderly patients discharged from hospital with exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax*, 1981; 36: 585–589
405. Man W.D., Polkey M.I., Donaldson N., Gray B.J., Moxham J.: Community pulmonary rehabilitation after hospitalisation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled study. *BMJ*, 2004; 329: 1209

Rozdział 6. Realizacja zaleceń zawartych w wytycznych w (podstawowej) opiece zdrowotnej

Główne punkty

- Wiele danych wskazuje na to, że postępowanie w POChP na ogół nie jest zgodne z aktualnymi wytycznymi. Zachodzi pilna potrzeba lepszego rozpowszechniania wytycznych i ich skutecznego wdrażania w różnych systemach opieki zdrowotnej.
- W wielu krajach lekarze podstawowej opieki zdrowotnej leczą zdecydowaną większość chorych na POChP i mogą aktywnie uczestniczyć w kampaniach na rzecz zdrowia publicznego oraz przekazywać wiedzę o unikaniu narażenia na czynniki ryzyka zarówno swoim pacjentom, jak i opinii publicznej.
- Podstawowe znaczenie w rozpoznawaniu POChP ma badanie spirometryczne, dlatego lekarze podstawowej opieki zdrowotnej powinni mieć dostęp do spirometrii o wysokiej jakości.
- Osoby w starszym wieku często chorują równocześnie na wiele chorób przewlekłych. Choroby współistniejące mogą potęgować wpływ POChP na stan zdrowia pacjenta i utrudniać leczenie POChP.

Wprowadzenie

Zalecenia podane w rozdziałach 1–5 określają – z perspektywy **choroby** – najlepsze metody rozpoznawania, monitorowania i leczenia POChP. Jednak (podstawowa) opieka zdrowotna opiera się na współpracy z **pacjentem**, która determinuje sukces lub porażkę dążenia do najlepszego postępowania. Dlatego praktyka medyczna wymaga dostosowania zaleceń swoistych dla choroby do okoliczności związanych z poszczególnymi pacjentami – społeczności lokalnych, w których żyją i systemów opieki zdrowotnej, w ramach których są leczeni. W tym rozdziale podsumowano najważniejsze czynniki mające znaczenie dla stosowania wytycznych w praktyce klinicznej, zwłaszcza w podstawowej opiece zdrowotnej. Od tych czynników w dużej mierze będzie zależał stopień, w jakim uda się wprowadzić w życie postępowanie proponowane przez GOLD jako najlepsze.

Jesteśmy świadomi, że ramy tego rozdziału są ograniczone. Nie obejmuje on szerokiego wachlarza zawodów medycznych, których przedstawiciele opiekują się chorymi na POChP; nie omawia coraz pilniejszej potrzeby opracowania takich programów nauczania medycyny, które zapewnią lepsze umiejętności rozpoznawania i leczenia POChP; nie zgłębia zasadniczej roli krajowych lub regionalnych towarzystw medycznych różnych specjalności współpracujących między sobą i z urzędnikami odpowiedzialnymi na zdrowie publiczne w celu koordynacji najważniejszych przekazów zwiększających świadomość POChP i zmniejszenia obciążeń związanych z tą chorobą. Te zagadnienia są bardzo ważne i w najbliższych latach będzie się im poświęcać coraz więcej uwagi.

Rozpoznanie

Wykazano, że wczesne rozpoznanie i wdrożenie leczenia – zwłaszcza zaprzestanie palenia tytoniu – zapobiega wystąpieniu ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe lub je opóźnia albo zwalnia jego postęp. W dążeniu do wczesnego rozpoznania zaleca się identyfikowanie osób zagrożonych rozwojem POChP, a następnie ich uważną obserwację.

Objawy ze strony układu oddechowego

Spośród przewlekłych objawów podmiotowych typowych dla POChP (duszność, kaszel, odkrztuszanie płwociny) największy wpływ na codzienne życie i stan zdrowia chorego ma duszność. Zbierając wywiad, należy więc pamiętać o dokładnym określeniu wpływu duszności i innych dolegliwości na codzienne czynności, pracę i aktywność społeczną, i do tego dostosować leczenie. Zbieranie wywiadu opiera się na uważnym słuchaniu i zadawaniu odpowiednich pytań, a aktywne słuchanie często pozwala ocenić wpływ objawów podmiotowych i przedmiotowych na stan zdrowia pacjenta. Jeśli taki wywiad nie daje dostatecznego rozeznania, pomocne bywa wykorzystanie krótkich kwestionariuszy, takich jak kwestionariusz British Medical Research Council,¹ który mierzy wpływ duszności na codzienną aktywność, Clinical COPD Questionnaire (CCQ)², mie-

rzący nasilenie objawów POChP, stan czynnościowy i zdrowie psychiczne, albo International Primary Care Airways Group (IPAG) Questionnaire, który mierzy nasilenie objawów i czynników ryzyka POChP (<http://www.ipag.org>).

Spirometria

W większości krajów POChP bywa zarówno niedorozpoznawana, jak i rozpoznawana pochoinnie. Aby tego uniknąć, trzeba zachęcać do wykonywania spirometrii o wysokiej jakości. Możliwe jest uzyskanie badań spirometrycznych o wysokiej jakości w podstawowej opiece zdrowotnej,^{3,4} pod warunkiem zapewnienia odpowiedniego wykształcenia i ciągłego programu utrzymania jakości. Alternatywą jest zapewnienie dostępu do spirometrii o wysokiej jakości dla społeczności lokalnych, na przykład w przychodni podstawowej opieki zdrowotnej lub w szpitalu, zależnie od struktury lokalnego systemu opieki zdrowotnej.⁵ W utrzymaniu jakości pomaga stała współpraca między opieką podstawową a specjalistyczną opieką pulmonologiczną.

Rozpoznanie POChP i ciężkość choroby ustala się za pomocą badania spirometrycznego, jednak w wielu krajach lekarze podstawowej opieki zdrowotnej rozpoznają POChP tylko na podstawie badania klinicznego.⁶ Za tę sytuację odpowiada kilka czynników, w tym słaba znajomość podstawowej roli spirometrii w rozpoznawaniu POChP oraz brak odpowiednich umiejętności jej stosowania i interpretacji wyników.⁶⁻⁸ Niewątpliwie do usunięcia tych czynników konieczne są dalsze działania edukacyjne skierowane do wszystkich lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej.

Niestety w wielu regionach świata lekarze nie mają dostępu do spirometrii, zwłaszcza nowoczesnej. W takiej sytuacji nie jest możliwe pełne wdrożenie zaleceń niniejszego raportu, a rozpoznanie POChP trzeba ustalać, korzystając z dostępnych możliwości. Można rozważyć wykorzystanie przepływomierzy szczytowych, pod warunkiem że się pamięta o ograniczonej wartości predykcyjnej wyniku dodatniego i wyniku ujemnego dla rozpoznania POChP. Mały szczytowy przepływ wydechowy powietrza jest typowy dla POChP, ale mało swoisty, ponieważ może być spowodowany innymi chorobami płuc albo złym wykonaniem badania. Zastosowanie pomiarów szczytowego przepływu

wydechowego nie powinno zahamować wdrażania spirometrii.

Choroby współistniejące

Osoby w starszym wieku często chorują równocześnie na kilka chorób przewlekłych. Szacuje się, że na całym świecie 25% osób w wieku >65 lat choruje na 2 z 5 najczęstszych chorób przewlekłych (do których należy POChP), a 10% choruje na co najmniej 3 z nich. U osób w wieku ≥75 lat odsetki te wynoszą odpowiednio 40% i 25%.⁹

Ciężkość chorób współistniejących i ich wpływ na stan zdrowia może być różny u poszczególnych chorych i u tego samego chorego w różnym czasie. Choroby współistniejące można podzielić w różny sposób, aby pomóc lepiej zrozumieć ich wpływ na pacjenta i na leczenie głównej choroby.¹⁰

1. Choroby współistniejące o wspólnej etiologii – na przykład w przypadku POChP inne choroby odtętoniowe, takie jak choroba niedokrwienna serca i rak płuca.

2. Powikłania choroby – w przypadku POChP są to nadciśnienie płucne i następca niewydolność serca. Wczesna interwencja ma zapobiegać wystąpieniu powikłań; skuteczność takich wczesnych interwencji trzeba monitorować.

3. Choroby współistniejące o niepowiązanej patogenezie. Szczególnie w przypadku chorób, które tak jak POChP wiążą się z wiekiem, istnieje duża szansa na przypadkowe występowanie innej choroby, na przykład raka jelita lub stercza, depresji, cukrzycy, choroby Parkinsona, otępienia lub zapalenia stawów. Takie stany mogą utrudnić leczenie POChP.

4. Ostre choroby wikłające – ostre choroby, które mogą mieć większy wpływ u chorych na określoną chorobę przewlekłą. Na przykład zakażenia górnych dróg oddechowych są najczęstszym problemem zdrowotnym we wszystkich grupach wiekowych, ale mogą mieć większy wpływ i wymagać odmiennego leczenia u chorych na POChP.

Zmniejszanie ekspozycji na czynniki ryzyka

Zmniejszenie całkowitej osobniczej ekspozycji na dym tytoniowy, pyły i substancje chemiczne w pracy oraz zanieczyszczenia powietrza atmo-

sferycznego i wewnątrz pomieszczeń, w tym na dym ze spalania biomasy, to ważne cele w zapobieganiu wystąpieniu i progresji POChP. W wielu systemach ochrony zdrowia lekarze podstawowej opieki zdrowotnej mogą aktywnie uczestniczyć w kampaniach na rzecz zdrowia publicznego i spełniać ważną rolę w przekazywaniu swoim pacjentom i opinii publicznej informacji o sposobach zmniejszania narażenia na czynniki ryzyka. Lekarze podstawowej opieki zdrowotnej mogą też spełniać ważną rolę w przypominaniu o zagrożeniach związanych z biernym paleniem oraz o konieczności uwolnienia środowiska pracy od dymu tytoniowego.

Zaprzestanie palenia tytoniu jest najskuteczniejszą interwencją zmniejszającą ryzyko wystąpienia POChP. Wykazano, że zwykła porada udzielona przez lekarza lub pielęgniarkę zwiększa prawdopodobieństwo porzucenia nałogu przez pacjenta. Lekarze podstawowej opieki zdrowotnej często wielokrotnie spotykają się z pacjentami, co daje okazję do rozmowy o zaprzestaniu palenia, wzmacniania motywacji do zerwania z nałogiem i ustalenia, którzy pacjenci wymagają wspomagającego leczenia farmakologicznego. Ważne jest, aby skoordynować porady udzielane przez poszczególnych lekarzy z kampaniami na rzecz zdrowia publicznego tak, by przekazywać opinii publicznej spójne przesłanie.

Wdrażanie wytycznych postępowania w POChP

W ramach GOLD stworzono sieć Krajowych Liderów GOLD, którzy odgrywają zasadniczą rolę w rozpowszechnianiu wiedzy o prewencji, wczesnym rozpoznawaniu i leczeniu POChP w systemach ochrony zdrowia na całym świecie. Ważnym programowym działaniem GOLD, które pomaga połączyć siły zespołów medycznych na poziomie lokalnym, jest Światowy Dzień POChP, obchodzony co roku w trzecią środę listopada (<http://www.goldcopd.org/WCDIndex.asp>). Krajowi liderzy GOLD, często przy współudziale lokalnych lekarzy, pielęgniarek i osób odpowiedzialnych za planowanie opieki zdrowotnej, inicjowali wiele działań mających podnieść świadomość POChP. W organizacji Światowych Dni POChP bierze aktywny udział także Światowa Organizacja Lekarzy

Rodzinnych (World Organization of Family Doctors – WONCA). W wielu krajach do zwiększenia świadomości POChP może się przyczynić szerszy udział lekarzy i przedstawicieli innych zawodów medycznych w działaniach związanych ze Światowym Dniem POChP.

GOLD jest partnerem w projekcie uruchomionym w marcu 2006 roku przez Światową Organizację Zdrowia – jest to Światowy Sojusz przeciwko Przewlekłym Chorobom Układu Oddechowego (Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases – GARD). Jego celem jest zwiększenie świadomości obciążeń związanych z chorobami układu oddechowego we wszystkich krajach świata oraz rozpowszechnianie i wdrażanie do praktyki zaleceń zawartych w międzynarodowych wytycznych. Informacje o programie GARD można znaleźć na stronie internetowej <http://www.who.int/respiratory/gard/en/>.

Poprawa świadomości i rozpowszechnianie wytycznych to ważne cele, ale należy dążyć do wdrożenia wszechstronnego systemu opieki, koordynującego leczenie POChP. Jest coraz więcej dowodów na to, że program leczenia choroby przewlekłej dla chorych na POChP, obejmujący różne interwencje, w tym rehabilitację oddechową, wdrożony w podstawowej opiece zdrowotnej, zmniejsza częstość i czas trwania hospitalizacji. Zasadniczymi elementami takiego programu są udział pacjentów i wymiana informacji między pracownikami opieki zdrowotnej.¹¹

Piśmiennictwo

- Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R., Garnham R., Jones P.W., Wedzicha J.A.: Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 1999; 54: 581–586
- Van Der Molen T., Willemse B.W., Schokker S., Ten Hacken N.H., Postma D.S., Juniper E.F.: Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual. Life Outcomes*, 2003; 1: 13
- Eaton T., Withy S., Garrett J.E., Mercer J., Whitlock R.M., Rea H.H.: Spirometry in primary care practice: the importance of quality assurance and the impact of spirometry workshops. *Chest*, 1999; 116: 416–423
- Schermer T.R., Jacobs J.E., Chavannes N.H., Hartman J., Folgering H.T., Bottema B.J., et al.: Validity of spirometric testing in a general practice population of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax*, 2003; 58: 861–866
- Schermer T., Eaton T., Pauwels R., van Weel C.: Spirometry in primary care: is it good enough to face demands like World COPD Day? *Eur. Respir. J.*, 2003; 22: 725–727
- Bolton C.E., Ionescu A.A., Edwards P.H., Faulkner T.A., Edwards S.M., Shale D.J.: Attaining a correct diagnosis of COPD in general practice. *Respir. Med.*, 2005; 99: 493–500
- Caramori G., Bettoncelli G., Tosatto R., Arpinelli F., Visona G., Invernizzi G., et al.: Underuse of spirometry by general practitioners for the diagnosis of COPD in Italy. *Monaldi Arch. Chest Dis.*, 2005; 63: 6–12
- Walters J.A., Hansen E., Mudge P., Johns D.P., Walters E.H., Wood-Baker R.: Barriers to the use of spirometry in general practice. *Aust. Fam. Physician*, 2005; 34: 201–203
- van Weel C.: Chronic diseases in general practice: the longitudinal dimension. *Eur. J. Gen. Pract.*, 1996; 2: 17–21

10. Schellevis F.G., Van de Lisdonk E.H., Van der Velden J., Hoogbergen S.H., Van Eijk J.T., Van Weel C.: Consultation rates and incidence of intercurrent morbidity among patients with chronic disease in general practice. *Br. J. Gen. Pract.*, 1994; 44: 259–262
11. Rea H., McAuley S., Stewart A., Lamont C., Roseman P., Didsbury P.: A chronic disease management programme can reduce days in hospital for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intern. Med. J.*, 2004; 34: 608–614

Wydanie polskie Raportu wydrukowano
dzięki pomocy finansowej

Światowa Inicjatywa Zwalczania Przewlekłej Obturacyjnej
Choroby Płuc jest wspierana finansowo przez

