

Iwona Grzelewska-Rzymowska, Paweł Górski

Received: 16.05.2013

Accepted: 30.05.2013

Published: 28.06.2013

Całościowa ocena przewlekłej obturacyjnej choroby płuc według raportu GOLD 2011

Combined assessment of chronic obstructive pulmonary disease according to GOLD report 2011

Klinika Pneumonologii i Alergologii I Katedry Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Paweł Górski

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Iwona Grzelewska-Rzymowska, Klinika Pneumonologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, tel.: 42 678 75 05, e-mail: rzym@binar.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Autorzy omawiają nowe podejście do przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, przedstawione w raporcie GOLD 2011. Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest ogólnosiątkowym problemem zdrowotnym. Badanie BOLD ujawniło, że rozpowszechnienie choroby jest różne w poszczególnych krajach i będzie czwartą przyczyną zgonów w 2030 roku. Główną przyczyną przewlekłej obturacyjnej choroby płuc jest nałóg palenia tytoniu. Raport GOLD 2011 zaleca, aby postawienie diagnozy rozważyć, jeśli pacjent prezentuje takie objawy, jak: duszność, kaszel i odkrztuszanie wydzieliny z ekspozycją na czynniki ryzyka oraz z obecnością obturacji potwierdzonej wartością $FEV_1/FVC < 0,70$. Wskaźnik FEV_1 okazał się niedostatecznym deskryptorem wpływu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc na pacjenta. Jest to choroba złożona i różnorodna, zbadanie jej wpływu na zdrowie pacjenta wymaga walidowanych testów, takich jak BODE, ADO, DOSE. Raport GOLD 2011 zaleca stosowanie dwóch walidowanych testów: mMRC i CAT. Wskaźniki wentylacyjne są sklasyfikowane jako GOLD 1 i 2 (zaburzenia łagodne i umiarkowane) oraz GOLD 3 i 4 (zaburzenia ciężkie i bardzo ciężkie). Zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc są ustalane na podstawie wywiadu lub wartości FEV_1 . Ostatecznie pacjentów można zakwalifikować do kategorii A, B, C lub D. Leczenie farmakologiczne powinno być ustalane po dokonaniu zindywidualizowanej oceny.

Słowa kluczowe: raport GOLD 2011, przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), palenie tytoniu, całościowa ocena POChP, kategorie A, B, C, D POChP

Summary

In this paper authors present a new approach to chronic obstructive pulmonary disease patients according to GOLD report 2011. Chronic obstructive pulmonary disease is a global health problem. The BOLD study proved that prevalence of it vary across countries and this disease will be the fourth leading cause of death in 2030. The main cause of chronic obstructive pulmonary disease is tobacco smoking. GOLD report 2011 recommends that a clinical diagnosis of a disease should be considered in patients presenting such symptoms as dyspnoea, cough, sputum expectoration as well as relevant exposure to risk factors with the presence of persistent airflow limitation confirmed by post-bronchodilat or $FEV_1/FVC < 0.70$. The FEV_1 is an inadequate descriptor of the impact of chronic obstructive pulmonary disease on patients. It is a complex and heterogeneous disease and that is why the validated tests are proposed – i.e. BODE index, ADO and DOSE – to examine the impact of chronic obstructive pulmonary disease on patients. GOLD report 2011 recommends the use of two validated tests: mMRC questionnaire and COPD Assessment Test (CAT). Spirometric values are classified as GOLD 1 and 2 (mild and moderate) and GOLD 3 and 4 (severe and very severe).

Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are based on the individual patient's history or FEV₁. Finally, the chronic obstructive pulmonary disease patients are classified to category A, B, C or D. Pharmacological treatment should be based on an individualized assessment.

Key words: GOLD report 2011, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), cigarette smoking, combined assessment of COPD, categories A, B, C and D of COPD

WSTĘP

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest jedną z głównych przyczyn zachorowań i umieralności na świecie. W 1990 roku POChP była szóstą przyczyną zgonów, ale ocenia się, że w 2030 roku będzie czwartą przyczyną zgonów na świecie⁽¹⁾. W 1998 roku z inicjatywy Narodowego Instytutu Zdrowia Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej (The US National Health Lung and Blood Institute, NHLBI) i Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization, WHO) podjęto prace mające na celu zwiększenie wiedzy na temat POChP, co doprowadziło do powstania Światowej Inicjatywy Zwalczania Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD). W 2001 roku opublikowano pierwszy raport GOLD, w którym przedstawiono aktualną wiedzę dotyczącą rozpoznawania, zapobiegania i leczenia POChP. W roku 2006 i 2011 raport GOLD poddano pełnej rewizji, natomiast każdego roku wprowadzano zmiany wynikające z aktualnych badań wielośrodkowych^(2,3). Ostatnia wersja została opublikowana w 2013 roku⁽⁴⁾.

Głównymi objawami POChP są duszność i kaszel z odkrztuszaniem u osób narażonych na dym tytoniowy lub inne szkodliwe czynniki środowiskowe. Potwierdzenia POChP dokonuje się w oparciu o badanie wentylacji, które po leku rozszerzającym oskrzela wskazuje, że wartość FEV₁/FVC < 0,70⁽²⁾.

Badania ostatnich 10 lat wykazały, że POChP jest chorobą o różnorodnym obrazie klinicznym i przebiegu⁽⁵⁾. Ponadto chorzy na POChP często doświadczają także innych chorób, takich jak choroby układu sercowo-naczyniowego, zespół metaboliczny, dysfunkcja mięśni szkieletowych, osteoporoza, depresja, rak płuca^(6,7). Z tego powodu POChP określono jako chorobę wielonarządową (*multimorbidity disease*). Choroby współistniejące pojawiają się w różnych stadiach ograniczenia rezerw wentylacji i w dużym stopniu decydują o stanie ogólnym pacjenta. W kolejnych raportach GOLD stadium POChP określano w oparciu o wielkość FEV₁. Zgodnie z tym kryterium we wszystkich stadiach konieczne było stwierdzenie wartości FEV₁/FVC < 0,70, a także zmniejszenia wskaźnika FEV₁. FEV₁ ≥ 80% wartości należyj to stadium łagodne, 50% ≤ FEV₁ < 80% wartości należyj to stadium umiarkowane, 30% ≤ FEV₁ < 50% wartości należyj to stadium ciężkie, a FEV₁ < 30% wartości należyj – bardzo ciężkie⁽²⁾.

W wielu badaniach klinicznych udowodniono, że wielkość obturacji nie charakteryzuje w dostateczny sposób chorych na POChP, a FEV₁ nie opisuje wpływu POChP na stan pacjenta^(5,7,8).

Raport GOLD 2011 przedstawił nowe podejście do POChP, które przede wszystkim uwzględnia całościową i zindywidualizowaną ocenę pacjenta⁽³⁾. Uwzględnia ona fakt, że POChP jest chorobą kompleksową i różnorodną w swoim obrazie. Dla całościowej oceny chorych na POChP zalecane jest stosowanie wielowymiarowych wskaźników, takich jak BODE, ADO czy DOSE^(9–11).

Raport GOLD 2011 zaleca do oceny objawów POChP stosowanie zwalidowanych testów, takich jak mMRC i CAT. Wynik badania spirometrycznego wraz z wynikami testu CAT i mMRC^(12,13) umożliwia zakwalifikowanie pacjenta do jednej z czterech kategorii (tabela 1). W niniejszej pracy przedstawiono przypadki sześciu chorych na POChP, których zakwalifikowano do różnych kategorii POChP według raportu GOLD 2011. Badanie wykonano po co najmniej 6-tygodniowym okresie stabilizacji POChP. Pod uwagę brano przebieg choroby w ciągu jednego roku (2012–2013), a kwestionariusze mMRC i CAT pacjent wypełniał w dniu wykonywania spirometrii. Badanie spirometryczne wykonano przy użyciu aparatu Vitalograph 2160, Vitalograph Ltd. Po wykonaniu badania podstawowego (odstawiono długo działający lek β₂-mimetyczny na 48 godzin, długo działający lek przeciwcholinergiczny na 5 dni, a salbutamol na 8 godzin) pacjentowi przy użyciu komory objętościowej podawano 400 μg salbutamolu i ponownie wykonano badanie spirometryczne po 15 minutach. Wskaźniki wentylacji określono po teście odwracalności obturacji. Ponadto u chorych oceniono leczenie POChP stosowane w ostatnich 12 miesiącach, ale już po opublikowaniu raportu GOLD 2011.

OPISY PRZYPADKÓW

PACJENT NR 1

Kobieta w wieku 62 lat, niepaląca od 8 lat. W przeszłości 25 paczkolet. Duszność mMRC – 1 punkt, CAT – 8 punktów. Jedno zaostrzenie w minionym roku, FEV₁ – 65% wartości należyj. Inne choroby: nadciśnienie tętnicze. Zakwalifikowana do kategorii A. Leczenie: długo działający β₂-agonista + wziewny kortykosteroid w jednym inhalatorze (przed kategoryzacją).

PACJENT NR 2

Kobieta w wieku 60 lat, nadal paląca do 10 papierosów dziennie, ogółem 40 paczkolet. Duszność umiarkowana (mMRC – < 2 punkty, CAT – 16 punktów) FEV₁ – 69% wartości należnej. W ciągu ocenianego roku – jedno zaostrzenie POChP. Inne choroby: nadciśnienie tętnicze. Zakwalifikowana do kategorii B. Leczenie: długo działający β_2 -agonista + wziewny kortykosteroid w jednym inhalatorze (przed kategoryzacją).

PACJENT NR 3

Mężczyzna w wieku 74 lat, niepalący od 10 lat. Palil łącznie 40 paczkolet. Duszność mMRC – 1 punkt, CAT – 8 punktów, FEV₁ – 27% wartości należnej. Od 5 lat nie miał zaostrzenia POChP. Inne choroby nie występują. Zakwalifikowany do kategorii A i C. Leczenie: długo działający β_2 -agonista + wziewny kortykosteroid w jednym inhalatorze, długo działający lek przeciwocholinergiczny (przed kategoryzacją).

PACJENT NR 4

Mężczyzna w wieku 56 lat. Pali około 10 papierosów dziennie, palil łącznie około 65 paczkolet. Duszność mMRC – 3 punkty, CAT – 22 punkty, FEV₁ – 46% wartości należnej. W minionym roku trzy zaostrzenia POChP, w tym jedno leczone szpitalnie. Inne choroby: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu II. Zakwalifikowany do kategorii D. Leczenie: długo działający β_2 -agonista + wziewny kortykosteroid w jednym inhalatorze, długo działający lek przeciwocholinergiczny (przed kategoryzacją).

PACJENT NR 5

Mężczyzna w wieku 62 lat. Niepalący od 8 lat, ale w przeszłości 35 paczkolet. Ponad 30 lat temu rozpoznano astmę nieatopową. Leczony wziewnymi kortykosteroidami. Od 10 lat nie ma napadów duszności ze świstami. W badaniu spirometrycznym FEV₁ 64% wartości należnej obserwowane od 2008 roku. Wartość punktowa mMRC – 2, CAT – 18. Dwa do trzech zaostrzeń w roku, leczenie ambulatoryjne – antybiotyki. Choroby współistniejące: nadciśnienie tętnicze zredukowane i 3-krotnie przejściowe niedokrwienie ośrodkowego układu nerwowego. Zakwalifikowany do kategorii

B i D. Leczenie: długo działający β_2 -agonista + wziewny kortykosteroid w jednym inhalatorze (przed kategoryzacją).

PACJENT NR 6

Mężczyzna w wieku 66 lat, niepalący od 10 lat, w przeszłości 40 paczkolet. FEV₁ – 72% wartości należnej, CAT – 8 pkt, mMRC – 1 punkt. Przebyty zawał serca, cukrzyca typu II od 2 lat, nadciśnienie tętnicze od roku. Zakwalifikowany do kategorii A. Leczenie: długo działający β_2 -agonista + wziewny kortykosteroid w jednym inhalatorze (przed kategoryzacją).

Każdy z sześciu przedstawionych pacjentów miał inny obraz kliniczny, chociaż u wszystkich rozpoznano POChP.

OMÓWIENIE**DIAGNOSTYKA POChP**

Diagnostyka POChP zazwyczaj rozpoczyna się w gabinecie lekarza pierwszego kontaktu. Według raportu GOLD 2011 rozpoznanie POChP należy rozważyć zawsze wtedy, gdy u pacjenta występuje duszność o różnym nasileniu, kaszel z odkrztuszaniem i/lub narażenie na czynniki ryzyka. Niemniej należy podkreślić, że duszność jest objawem subiektywnym i nieswoistym, występującym w wielu chorobach układu oddechowego (gruźlica, rak płuc, choroby śródmiąższowe), a także w chorobach narządu krążenia. Według zaleceń roboczej grupy ekspertów American College of Physicians (ACP), American College of Chest Physicians (ACCP), American Thoracic Society (ATS) oraz European Respiratory Society (ERS) POChP można rozpoznać z dużym prawdopodobieństwem, gdy nałóg palenia wynosi > 55 paczkolet i stwierdzono obecność świstów w wywiadzie oraz badaniu przedmiotowym narządu oddechowego⁽¹⁴⁾.

NAŁÓG PALENIA TYTONIU

Nałóg palenia tytoniu jest głównym czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój POChP⁽¹⁵⁾. Powszechnie sądzi się, że POChP rozwija się po ponad 20 paczkoletach trwania nałogu. W badaniach de Marco i wsp.⁽¹⁶⁾ rozwój POChP obserwowano u osób młodych, które paliły papierosy znacznie krócej. Także inni badacze

Kategoria	Spirometria	Liczba zaostrzeń na rok	mMRC	CAT
A	GOLD 1–2	≤ 1	0–1	< 10
B	GOLD 1–2	≤ 1	≥ 2	≥ 10
C	GOLD 3–4	≥ 2	0–1	< 10
D	GOLD 3–4	≥ 2	≥ 2	≥ 10

Tabela 1. Całościowa ocena chorego z POChP według raportu GOLD 2011

obserwowali występowanie POChP u osób w wieku 20–44 lata⁽¹⁷⁾. W badaniach wykonanych w populacji brytyjskiej w latach 1990–1997 stwierdzono wzrost zapadalności na POChP u kobiet o 68,7%, a u mężczyzn o 25,3%⁽¹⁸⁾. Początek palenia papierosów w badaniach typu *follow-up* wykonanych przez Kohansal i wsp.⁽¹⁹⁾ i trwających przez 23 lata, obejmujących 4391 potomków populacji Framingham wynosił 18,8 roku u kobiet i 17,5 roku u mężczyzn. Ujemny wpływ palenia papierosów doprowadzający do postępującego spadku FEV₁ został po raz pierwszy zaobserwowany przez Fletchera i Peto⁽²⁰⁾ w grupie 2718 mężczyzn, pracowników transportu londyńskiego.

Anthonisen i wsp.^(15,21) w kanadyjsko-amerykańskim Badaniu Zdrowia Płuc (The Lung Health Study I, LHS-I) obejmującym 5887 palaczy, a trwającym niemal 15 lat, stwierdzili, że średni roczny spadek FEV₁ wynosił 60 ml. Także w innych badaniach potwierdzono, że u osób z POChP średni roczny spadek FEV₁ waha się w granicach 50–60 ml, chociaż u niektórych osób może dochodzić do 120 ml. W badaniach Kohansal i wsp.⁽¹⁹⁾ roczny spadek FEV₁ u palących tytoni kobiet wynosił 23,9 ml (20,9–27,0 ml), a u palących mężczyzn 38,2 ml (33,9–42,6 ml). W naszych badaniach obejmujących chorych na POChP poddanych 3-letniej obserwacji roczny spadek FEV₁ u aktualnych palaczy wynosił 70 ml, a u byłych palaczy zmniejszał się do 40 ml⁽²²⁾. Ostatnio Casanova i wsp.⁽²³⁾, badając 1198 chorych na POChP przez średnio 64 miesiące (do 10 lat), poczynili ciekawą obserwację, że u 73% badanych nie stwierdzono spadku FEV₁ charakterystycznego dla POChP.

Badania Anthonisena i wsp.⁽²⁴⁾ wykonane w amerykańsko-kanadyjskiej kohorcie po 11 latach udowodniły, że u osób, które porzuciły nałóg palenia, roczny spadek FEV₁ zmniejszył się średnio do 30 ml. Obok palenia tytoniu za rozwój POChP może odpowiadać głównie nadreaktywność oskrzeli, a także zanieczyszczenia środowiskowe czy występowanie astmy w rodzinie^(16,24).

DEFINICJA POChP

Definicja POChP po raz pierwszy została podana w raporcie GOLD 2001. W raporcie z 2006 roku obok stwierdzenia, że jest to choroba charakteryzująca się częściowo odwracalnym, postępującym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, wynikającym z nasilonej odpowiedzi zapalnej na pyły i gazy, dodano, że poddaje się ona zapobieganiu i leczeniu.

Raport GOLD 2011 ogłoszony 30 grudnia 2011 roku przyniósł zasadniczą zmianę w podejściu do POChP, ponieważ uznano, że powinno być ono „całościowe i zindywidualizowane”⁽³⁾. Ponadto w dokumencie tym zwrócono uwagę na fakt, że o stopniu zaawansowania choroby decydują zaostrzenia i choroby współistniejące.

ROZPOWSZECHNIENIE POChP

Powszechnie panuje pogląd, że POChP jest chorobą niedodiagnozowaną. Dobrze zdiagnozowana POChP dotyczy zaledwie 11–22% różnych populacji. Sądzi się, że zapada na nią około 20% palaczy tytoniu, ale bierze się pod uwagę, że odsetek ten może być znacznie większy, dochodząc do 50%. W projekcie PLATINO (Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease) stwierdzono, że częstość POChP w badanej populacji wahała się od 7,8% do 19,7%, przy czym gwałtownie wzrastała u osób powyżej 60. roku życia i choroba częściej była rozpoznawana u mężczyzn niż u kobiet⁽²⁵⁾. W badaniach polskich Zielińskiego i wsp.⁽²⁶⁾, wykonanych u 11 027 palaczy tytoniu w wieku powyżej 40 lat, u 24% badanych stwierdzono obturację oskrzeli. W dużym polskim programie wczesnego wykrywania POChP obejmującym 110 355 osób powyżej 40. roku życia cechy obturacji stwierdzono u 21% badanych, przy czym zmiany łagodne dotyczyły 8%, umiarkowane 7%, a ciężkie 6%⁽²⁷⁾. Szeroko zakrojone badania epidemiologiczne oceniające rozpowszechnienie POChP i czynniki ryzyka rozwoju tej choroby wykonano z inicjatywy GOLD, a określono akronimem BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease – obciążenie obturacyjną chorobą płuc)⁽²⁸⁾. Badanie BOLD wykonano w różnych częściach świata według jednakowej metodyki. Ujawniło ono, że POChP występuje u mężczyzn od 15,2% w Chinach do 28,7% w Republice Południowej Afryki, a u kobiet od 7,6% w Chinach do 25,7% w Austrii. Ponadto wykazano, że POChP może dotyczyć od 3 do 11% osób, które nigdy nie paliły⁽²⁸⁾. Badanie BOLD wykonano także w Polsce, w gminach Chrzanów i Proszowice, wykazując, że POChP dotyczy 27,7% mężczyzn i 16,6% kobiet⁽²⁹⁾.

BADANIA SPIROMETRYCZNE W DIAGNOSTYCE POChP

Ostateczne rozpoznanie POChP uzyskuje się po wykonaniu spirometrii, która po teście odwracalności obturacji wykazuje, że FEV₁/FVC < 0,70. Wartość FEV₁ pozwala ocenić stopień zaburzeń wentylacji. Raport GOLD 2011 nie zaleca częstego wykonywania testu odwracalności obturacji oskrzeli, ponieważ wielkość tej odwracalności nie ma znaczenia dla rozpoznawania czy różnicowania z astmą lub przewidywania odpowiedzi na długoterminowe leczenie⁽³⁾. Jednak w klinicznej ocenie POChP test odwracalności odgrywa ważną rolę, gdyż powrót wskaźników wentylacji do normy przeczy temu rozpoznaniu⁽³⁰⁾. Ocena testu odwracalności obturacji jest przydatna w diagnostyce różnicowej POChP i astmy. Normalizacja wskaźników wentylacji po wziewaniu 400 µg salbutamolu, przecząc rozpoznaniu POChP, może potwierdzić rozpoznanie astmy⁽³⁰⁾. Badania spirometryczne są szeroko stosowane w gabinetach

lekarzy pierwszego kontaktu oraz specjalistów. Charakteryzuje je prostota w wykonaniu, nieinwazyjność, bezpieczeństwo i dostarczanie rzetelnych danych. W związku z tym pojawiła się myśl, że badanie spirometryczne można stosować jako badanie przesiewowe dla wczesnego wykrywania POChP. Niestety, okazało się, że postępowanie to nie ma istotnego wpływu na decyzje lecznicze i nie poprawia rokowania, gdy POChP zostaje wykryta przed wystąpieniem objawów klinicznych^(3,4,14). W gabinecie lekarza pierwszego kontaktu często pojawiają się palacze tytoniu z infekcją oskrzelową, u których w tej fazie stwierdza się FEV_1 i FEV_1/FVC typowe dla POChP.

Jednak po ustąpieniu infekcji wskaźniki wentylacji wracają do normy⁽³¹⁾. W takich przypadkach rodzi się pytanie, czy pacjenci ci stanowią grupę ryzyka POChP. Odpowiedź jest zdecydowanie twierdząca, zwłaszcza gdy pacjent jest palaczem papierosów. Inną grupę stanowią pacjenci ze stałym kaszlem i odkrztuszaniem, a prawidłową spirometrią. Według definicji przewlekłego zapalenia oskrzeli mieszczą się oni w grupie takich chorych. Raport GOLD 2001 wyróżniał stadium zero POChP, do której zaliczani byli chorzy na przewlekłe zapalenie oskrzeli, ale bez zmian we wskaźnikach wentylacji. W raporcie GOLD 2003 stadium zero zostało usunięte. Należy jednak podkreślić, że wczesna faza POChP jest trudna do ujawnienia. Pacjenci nie doświadczają objawów klinicznych, a spirometria jest prawidłowa. Ponadto, co wydaje się najważniejsze, tacy pacjenci nie zgłaszają się do lekarza. Jednak wykonywanie badań spirometrycznych w gabinecie lekarza pierwszego kontaktu u palaczy papierosów prezentujących jakiegokolwiek objawy ze strony układu oddechowego jest bardzo wskazane. Ostatecznie raport GOLD 2013 oraz American College of Physicians, a ostatnio grupa robocza ekspertów American College of Physicians (ACP), American College of Chest Physicians (ACCP), American Thoracic Society (ATS) i European Respiratory Society (ERS) stoją na stanowisku, że w celu potwierdzenia obturacji oskrzeli u pacjentów z objawami ze strony układu oddechowego, a szczególnie z dusznością, należy wykonać badania spirometryczne^(3,4,14). U osób niedoświadczających objawów klinicznych przesiewowe badanie spirometryczne nie powinno być wykonywane^(3,4,14). Z drugiej strony dostępne są wyniki badań wskazujące, że spirometria wykonywana przez lekarzy opieki podstawowej może ujawnić obturację oskrzeli bez dolegliwości klinicznych. I tak van Schayck i wsp.⁽³²⁾, badając 201 palaczy papierosów w wieku 35–70 lat, wykazali, że spośród 85% tych, którzy wykonali prawidłową spirometrię, 18% miało $FEV_1 < 80\%$ wartości należnej. Ważnym problemem pozostaje ocena skuteczności leczenia POChP w oparciu o powtarzane badania spirometryczne. Towarzystwa ACP, ACCP, ATS i ERS stoją na stanowisku, że nie należy wykonywać takich badań rutynowo, ponieważ wskaźnik FEV_1 zmniejsza się

powoli lub przez długi czas pozostaje niezmienny. Natomiast wskaźniki wentylacji muszą być brane pod uwagę w całościowej ocenie chorego na POChP⁽¹⁴⁾.

CAŁOŚCIOWA, ZINDYWIDUALIZOWANA OCENA POChP

Badania ostatnich lat wykazały, że wskaźnik FEV_1 w niewielkim stopniu pozwala ocenić stan chorych na POChP. W wielu pracach udowodniono, że u chorych na POChP występują również inne schorzenia (*comorbidities*), co ostatecznie legło u podstaw określenia POChP jako choroby o różnorodnym obrazie klinicznym (*heterogeneous*), złożonej (*complex*) i wielonarządowej (*multimorbidity*)^(5,7).

Raport GOLD 2011 i 2013 zaleca dokonywanie całościowej oceny pacjenta z POChP w oparciu o cztery kategorie – A, B, C i D, w ten sposób ocena ta ma charakter zindywidualizowany^(3,4). Do całościowej oceny POChP zalecane są różne wielowymiarowe (*multidimensional*), zwalidowane testy. Jednym z nich jest opracowany przez Celli i wsp.⁽⁹⁾ i zalecany przez raport GOLD 2011 indeks BODE, który uwzględnia wskaźnik masy ciała, wielkość obturacji, nasilenie duszności i zdolność do wysiłku (*body mass index* – indeks masy ciała, FEV_1 , *dyspnoea* – duszność i *exercise* – tolerancja wysiłku). Inne wskaźniki to ADO (*age* – wiek, *dyspnoea* – duszność, FEV_1) i DOSE (*dyspnoea* – duszność, *smoking status* – palenie tytoniu, *exacerbation* – zaostrzenie)^(10,11). Lekarz pierwszego kontaktu, a także specjalista, rozpoznając u pacjenta POChP, powinni ocenić stadium POChP według wartości wskaźników wentylacji, wpływu choroby na stan zdrowia, ryzyka wystąpienia zaostrzeń POChP i hospitalizacji oraz obecności chorób współistniejących. Aby zakwalifikować pacjenta do jednej z czterech kategorii, oprócz poddania się badaniu spirometrycznemu z oceną wskaźnika FEV_1 pacjent powinien wypełnić dwa zwalidowane kwestionariusze: CAT i mMRC. Kwestionariusz mMRC (Modified British Medical Research Council – zmodyfikowany kwestionariusz oceny stopnia duszności) ocenia tylko duszność w skali 0–4⁽¹²⁾. Test CAT (COPD Assessment Test – test oceny POChP) jest dobrze zwalidowany w badaniach klinicznych, składa się z 8 pytań ocenianych od 0 do 5 punktów⁽¹³⁾. Test ten lepiej ocenia stan pacjenta, ponieważ obok kaszlu i duszności bierze pod uwagę także ucisk w klatce piersiowej, pewność siebie podczas wychodzenia z domu, sen i energię do działania. Liczba punktów ≥ 2 w skali mMRC i ≥ 10 w skali CAT prowadzi do dużego nasilenia objawów.

ZAOSTRZENIA POChP

Zaostrzenia POChP to ostre epizody pogorszenia objawów oddechowych u chorego, które wykraczają

poza normalną zmienność nasilenia objawów z dnia na dzień i prowadzą do zmiany leczenia⁽³³⁾. Oceny ryzyka zaostrzeń, według zaleceń raportu GOLD 2011, można dokonać dwójako. Pierwsza metoda opiera się na danych uzyskanych z prospektywnych badań klinicznych o akronimach TORCH (Toward a Revolution in COPD Health)⁽³⁴⁾, UPLIFT (Understanding Potential Long Term Impacts on Function with Tiotropium)⁽³⁵⁾, ECLIPSE (Evolution of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints)⁽⁵⁾. Wynika z nich, że pacjentów z małymi wartościami FEV₁ (grupa GOLD 3 i 4 – obturacja ciężka i bardzo ciężka) charakteryzuje znacząco większa częstość zaostrzeń niż pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami wentylacji. To samo dotyczy hospitalizacji i umieralności w okresie 3 lat. Druga metoda oceny występowania zaostrzeń u danego pacjenta opiera się na wywiadzie o występowaniu tych incydentów w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Hurst i wsp.⁽³⁶⁾, którzy badali kohortę 2138 chorych na POChP przez 3 kolejne lata, stwierdzili, że skłonność do zaostrzeń pozostaje stałą cechą i pozwala podzielić chorych na dwa fenotypy. Jeden z nich charakteryzuje się częstymi (*frequent exacerbators*), a drugi rzadkimi zaostrzeniami (*infrequent exacerbators*). Raport GOLD 2011 i 2013 wyróżnia cztery kategorie chorych na POChP (tabela 1). Wedzicha⁽³⁷⁾ postuluje, żeby pacjentów z częstymi zaostrzeniami ujmować w jednej kategorii bez względu na wartość FEV₁. Stąd kategorie A i B obejmowałyby tylko pacjentów z objawami łagodnymi i umiarkowanymi oraz z FEV₁ $\geq$ 50% wartości należnej, a chorzy z częstymi zaostrzeniami tworzyliby jedną, osobną kategorię, bez względu na wartość FEV₁. Podział ten musi jeszcze podlegać dalszym badaniom i dyskusjom. Natomiast Han i wsp.⁽³⁸⁾ w badaniu dużej grupy 4484 pacjentów (tzw. COPD Gene Cohort) stosowali inny, dokładniejszy podział. Zgodnie z nim pacjenci z kategorii C1 i D1 spełniali kryteria spirometryczne, z C2 i D2 – kryteria zaostrzeń, a z C3 i D3 – kryteria spirometryczne i zaostrzeń. Tęgo rodzaju podział na podkategorie można stosować w badaniach naukowych, ale w codziennej praktyce jest to kategoryzacja zbyt skomplikowana. Podział postulowany przez Wedzichę jest prostszy i prawdopodobnie bardziej przydatny. U przedstawionych w niniejszej pracy sześciu chorych na POChP obraz kliniczny choroby był bardzo różny. POChP jako choroba o różnorodnym obrazie (*heterogeneous*) została zaprezentowana w wielu badaniach, a ostatnio w obserwacyjnym badaniu ECLIPSE obejmującym 2164 pacjentów, trwającym 3 lata⁽⁵⁾. Wszystkie prezentowane przez nas osoby były palaczami tytoniu w przeszłości $\geq$ 25 paczkolet, a dwóch pacjentów nadal paliło papierosy, mimo że znajdowali się pod opieką pulmonologa, który prowadził stałą edukację przeciwytoniową. Przy zastosowaniu kategoryzacji zgodnej z raportem GOLD 2011 każdy pacjent został zakwalifikowany do innej kategorii. Pacjent nr 3,

ze względu na wartości mMRC i CAT, mógł być zakwalifikowany do kategorii A, ale mała wartość FEV₁ przenosiła go do kategorii C, choć od wielu lat nie miał zaostrzeń POChP. Inaczej prezentował się pacjent nr 5, który według oceny FEV₁, CAT i mMRC powinien znajdować się w kategorii B, ale częste zaostrzenia zdecydowały o przeniesieniu go do kategorii D. Raport GOLD 2011 w sytuacji, gdy ocena ryzyka zaostrzeń wykonana dwiema metodami nie pokrywa się, zaleca użycie metody wskazującej na większe ryzyko. Dotyczyło to pacjenta nr 3. Natomiast pacjenta nr 5 można było umieścić w dwóch kategoriach – B i D, jednak częste zaostrzenia spowodowały, że ostatecznie umieszczono go w kategorii D. Z badań Han i wsp.⁽³⁸⁾ oraz naszych własnych, obejmujących grupę 315 chorych na POChP, wynika, że w kategorii C znajduje się niewielki odsetek chorych, odpowiednio 7,9% i 7,62%⁽³⁹⁾. W naszym badaniu największą grupę (53,3%) stanowiły osoby z kategorii D, którą – biorąc pod uwagę wartość FEV₁ – tworzyły osoby z ciężkimi i bardzo ciężkimi zaburzeniami wentylacji. Należy jednak podkreślić, że byli to pacjenci znajdujący się pod stałą opieką poradni specjalistycznej. W kohorcie Han i wsp.⁽³⁸⁾ w kategorii D znajdowało się 38% badanych. Zaostrzenia POChP są ważnymi wydarzeniami w naturalnym przebiegu POChP, ponieważ przyspieszają utratę czynności płuc, pogarszają stan zdrowia i jakość życia oraz zwiększają ryzyko zgonu^(33,36,40). Dlatego raport GOLD 2011 zaleca traktowanie oceny ryzyka zaostrzeń jako oceny ogólnego rokowania. Podsumowując kategoryzację i leczenie przedstawionych pacjentów, należy stwierdzić, że pacjenci nr 1, 2 i 6 otrzymywali leczenie niezgodne z zaleceniami raportu GOLD 2011.

W ogólnej ocenie pacjenta należy także brać pod uwagę współwystępowanie innych chorób. Jako choroby współistniejące z POChP określono obecność jednej lub więcej chorób lub zaburzeń, które są bezpośrednio powiązane z POChP, na przykład choroby narządu krążenia, lub te, które nie są typowe dla naturalnej historii POChP. Z badań klinicznych wiadomo, że spośród chorych na POChP w wieku $\geq$ 65 lat niemal połowa cierpi z powodu trzech chorób przewlekłych, a u 20% stwierdza się nawet pięć lub więcej chorób współistniejących⁽⁴¹⁾. POChP określa się ostatnio jako chorobę wielonarządową (*multimorbidity disease*). Agusti i wsp.⁽⁵⁾, analizując obserwacyjne badanie ECLIPSE, wykazali, że choroby współistniejące często występują niezależnie od stadium ciężkości POChP. Przedstawieni w naszej pracy pacjenci cierpieli z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, a pacjent nr 6, który mieścił się w kategorii A, przeżył zawał serca, ponadto rozpoznano u niego cukrzycę typu II i nadciśnienie tętnicze, chociaż jego wartość FEV₁ i przebieg POChP kwalifikowały go do kategorii A.

Na współwystępowanie u chorych na POChP innych chorób zwróciło uwagę wielu autorów. W badaniach

LHS I podczas trwającego 14,5 roku *follow-up* zmarło 731 pacjentów, głównie z powodu raka płuca (33%) i chorób układu sercowo-naczyniowego (22%)⁽⁴²⁾.

Rak płuca, który stanowi jedną z chorób towarzyszących POChP, jest częstą przyczyną zgonu chorych na łagodną postać POChP⁽³⁵⁾. Ze złym rokowaniem wiąże się zespół metaboliczny i cukrzyca⁽⁴³⁾. W badaniach Incalzi i wsp.⁽⁴⁴⁾ dla chorych z $FEV_1 < 590$ ml współczynnik 5-letniego przeżycia wyniósł 1,49, a dla osób, które przeżyły zawał serca – 1,42. Celli i wsp.⁽⁴⁵⁾, analizując 625 chorych, wykazali, że najczęstszą przyczyną zgonu (61%) była niewydolność krążenia. POChP z powodu dużej śmiertelności chorych uzyskała określenie „cichego zabójcy” (*the silent killer*). U niektórych pacjentów choroby te mogą występować w momencie badania w początkowej fazie, dlatego każdy lekarz prowadzący chorych na POChP, nawet tych z postacią łagodną, powinien brać je pod uwagę, a szczególnie wykazywać „czujność onkologiczną”.

LECZENIE POChP

Już w pierwszych raportach GOLD z 2003 i 2006 roku zwrócono uwagę, że w postępowaniu profilaktycznym najważniejsze jest leczenie nałogu palenia tytoniu⁽²⁾. U pacjentów, którzy porzucili nałóg palenia, średni roczny spadek FEV_1 wynosił 34 ml, podczas gdy u osób nadal palących – 63 ml⁽⁴⁵⁾. W pracy Han i wsp.⁽³⁸⁾ palenie papierosów wynosiło w poszczególnych kategoriach od 45 do 62 paczkolet. Nadal palaczami papierosów pozostawało w kategorii A i B odpowiednio 50 i 55%, a w kategoriach C i D 10–34%, przy czym najmniej palących osób pozostawało w kategoriach C3 – 10% i D3 – 28%. Również w naszym badaniu, mimo stałych konsultacji pulmonologicznych, aktualnymi palaczami pozostawało ponad 45%. Największy odsetek palących znajdował się w kategorii D, dotyczyło to zarówno kobiet (54,5%), jak i mężczyzn (50,0%)⁽³⁹⁾.

Farmakologiczne leczenie stabilnej POChP przedstawione w raporcie GOLD 2011 jest wynikiem wielu międzynarodowych badań. Wykazano w nich, że połączenie wziewnych kortykosteroidów (wGKS) oraz długo działających β_2 -agonistów (*long acting β_2 -agonists*, LA β A) zmniejsza nasilenie objawów klinicznych i ilość zaostrzeń POChP, poprawia wskaźniki wentylacji lub zwalnia spadek FEV_1 , a także poprawia jakość życia^(34,46–48). Także długo działający lek przeciwwcholinergiczny (*long acting muscarinic antagonist*, LAMA) zmniejsza ilość zaostrzeń i zwalnia tempo spadku FEV_1 ⁽³⁵⁾. Stosując te leki, osiąga się zatem zasadnicze cele leczenia POChP, do których według raportu GOLD 2011 należą:

1. Zmniejszenie dolegliwości poprzez:
 - ustąpienie objawów podmiotowych;
 - poprawę tolerancji wysiłku;
 - poprawę stanu zdrowia.

2. Zmniejszenie ryzyka:

- postępu choroby;
- zaostrzeń;
- umieralności.

Leczenie, które zaleca raport GOLD 2011, odnosi się głównie do chorych ze znacznym upośledzeniem rezerw wentylacji ($FEV_1 < 60\%$ wartości należnej). Zdecydowaną większość tych chorych zakwalifikowano by obecnie do kategorii C i D. W badaniach klinicznych nie wykazano jednoznacznie, że stosowane obecnie w POChP leki zapobiegają utracie czynności płuc, co pozostaje charakterystyczną cechą POChP. Pewne optymistyczne przesłanki odnośnie do leczenia trójkowego (*triple therapy*) płyną z badań, w których stosowano leczenie trzema lekami⁽⁴⁹⁾. Pozytywne wyniki przynosi także włączenie roflumilastu – inhibitora fosfodiesterazy 4, leku o działaniu przeciwzapalnym. Lek ten zmniejsza liczbę incydentów zaostrzeń u chorych na ciężką i bardzo ciężką POChP⁽⁵⁰⁾. Leczenie pacjentów według kategorii A, B, C i D podano w tabeli 2. Wynika z niej, że z prezentowanych przez nas pacjentów tylko nr 4 i 5 byli leczeni według zaleceń GOLD 2011. Obok leczenia farmakologicznego w postępowaniu z chorymi na POChP należy uwzględnić szczepienia przeciwko wirusom grypy, a ACIP (Advisory Committee Immunization Practices) zaleca, by wszystkich palaczy tytoniu od 19. roku życia poddawać szczepieniom przeciwko pneumokokom⁽⁵¹⁾. W ramach leczenia niefarmakologicznego znajduje się leczenie nałogu palenia tytoniu, co uwzględniono w raportach GOLD od 2001 roku. Zaprzestanie palenia tytoniu wpływa pozytywnie na przebieg naturalny

Kategoria	Leki pierwszego wyboru	Leki drugiego wyboru
A	SA β A w razie potrzeby lub SAMA w razie potrzeby	LAMA lub LA β A lub SA β A + SAMA
B	LAMA lub LA β A	LAMA + LA β A
C	wGKS + LA β A lub LAMA	LAMA + LA β A
D	wGKS + LA β A lub LAMA	wGKS + LAMA lub wGKS + LA β A + LAMA lub wGKS + LA β A + inhibitor PDE4 lub LA β A + LAMA lub LAMA + inhibitor PDE4
SA β A – krótko działający β_2 -mimetyk LA β A – długo działający β_2 -mimetyk SAMA – krótko działający lek przeciwwcholinergiczny LAMA – długo działający lek przeciwwcholinergiczny wGKS – wziewny glikokortykosteroid inhibitor PDE4 – inhibitor fosfodiesterazy 4 (PDE4)		

Tabela 2. Leczenie farmakologiczne w POChP w zależności od kategorii wg GOLD 2011

choroby. Należy jednak zwrócić uwagę, że uzależnienie to jest bardzo głębokie, podobne do uzależnienia od kokainy. Dlatego leczenie nałogu palenia tytoniu powinno być stosowane aż do ostatecznego zerwania z tym nałogiem⁽³⁾. Raport GOLD zaleca także rehabilitację oddechową oraz codzienną aktywność fizyczną. Należy ją wprowadzić u każdego chorego na POChP, który idąc we własnym tempie, po płaskim terenie, odczuwa duszność wysiłkową. Chorzy mieszczący się w kategorii B, C i D zawsze powinni być zatem poddawani rehabilitacji. Na skutek rehabilitacji zmniejsza się duszność i zmęczenie, a poprawia się tolerancja wysiłku i jakość życia.

PODSUMOWANIE

POChP jest jedną z głównych przyczyn zachorowalności i umieralności na świecie. Jej przyczyną jest przede wszystkim palenie tytoniu. Ocena chorych z POChP powinna być całościowa, z wykorzystaniem spirometrii i oceną wielowymiarowych testów, takich jak mMRC i CAT. Ważnymi zdarzeniami są zaostrzenia POChP, które także powinny zostać uwzględnione w ocenie całościowej. Leczenie POChP składa się z metod nefarmakologicznych i farmakologicznych. Leczenie farmakologiczne polega na stosowaniu LA β A, LAMA i wziewnych kortykosteroidów.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

- Mathers C.D., Loncar D.: Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PloS Med.* 2006; 3: e442.
- Rabe K.F., Hurd S., Anzueto A. i wsp.: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 532–555.
- GOLD. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Updated 2011. Adres: www.goldcopd.org/Guidelines/guidelines-resources.html (cytowany 9 sierpnia 2012 r.).
- GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Updated 2013. Adres: www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html (cytowany w lutym 2013 r.).
- Agusti A., Calverley P.M., Celli B. i wsp.: Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators: Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir. Res.* 2010; 11: 122–136.
- Curkendall S.M., Lanes S., de Luise C. i wsp.: Chronic obstructive pulmonary disease severity and cardiovascular outcomes. *Eur. J. Epidemiol.* 2006; 21: 803–813.
- Soriano J.B., Alfageme I., Almagro P. i wsp.: Distribution and prognostic validity of the new Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease grading classification. *Chest* 2013; 143: 694–702.
- Fabbri L., Luppi F., Beghe B., Rabe K.: Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 204–212.
- Celli B.R., Cote C.G., Marin J.M. i wsp.: The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1005–1012.
- Puhan M.A., Garcia-Aymerich J., Frey M. i wsp.: Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet* 2009; 374: 704–711.
- Jones R.C., Donaldson G.C., Chavannes N.H. i wsp.: Derivation and validation of a composite index of severity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease The DOSE Index. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 1189–1195.
- Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R. i wsp.: 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.
- Jones P.W., Harding G., Wiklund I. i wsp.: Tests of the responsiveness of the COPD assessment test following acute exacerbation and pulmonary rehabilitation. *Chest* 2012; 142: 134–140.
- Qaseem A., Wilt T.J., Weinberger S.E. i wsp.: Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Ann. Intern. Med.* 2011; 155: 179–191.
- Anthonisen N.R., Connett J.E., Kiley J.P. i wsp.: Effects of smoking intervention and use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁. The Lung Health Study. *JAMA* 1994; 271: 149–155.
- de Marco R., Accordini S., Marcon A. i wsp.: Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 891–897.
- Mannino D.M., Homa D.M., Akinbami L.J. i wsp.: Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971–2000. *MMWR Surveill. Summ.* 2002; 51: 1–16.
- Soriano J.B., Maier W.C., Egger P. i wsp.: Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. *Thorax* 2000; 55: 789–794.
- Kohansal R., Martinez-Camblor P., Agusti A. i wsp.: The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham Offspring Cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 3–10.
- Fletcher C., Peto R.: The Natural history of chronic airflow obstruction. *Br. Med. J.* 1997; 1: 1645–1648.
- Anthonisen N.R., Skeans M.A., Wise R.A. i wsp.: Lung Health Study Research Group: The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 233–239.
- Zagdańska R., Grzelewska-Rzymowska I.: Ocena spadku wartości wskaźnika FEV₁ po 3 latach obserwacji u chorych na ciężką astmę i POChP. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2004; 72: 307.
- Casanova C., de Torres J.P., Aguirre-Jaime A. i wsp.: The progression of chronic obstructive pulmonary disease is heterogeneous. The experience of the BODE cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184: 1015–1021.
- Anthonisen N.R., Connett J.E., Murray R.P.; Lung Health Study Research Group: Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 675–679.
- Menezes A.M., Perez-Padilla R., Jardim J.R. i wsp.: PLATINO Team: Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366: 1875–1881.

26. Zieliński J., Bednarek M.: Early detection of COPD in a high-risk population using spirometric screening. *Chest* 2001; 119: 731–736.
27. Zieliński J., Bednarek M., Górecka D. i wsp.: Increasing COPD awareness. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 833–852.
28. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. i wsp.; BOLD Collaborative Research Group: International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741–750.
29. Nizankowska-Mogilnicka E., Mejza F., Buist S. i wsp.: Częstość występowania POChP i rozpowszechnienie palenia tytoniu w Małopolsce – wyniki badania BOLD w Polsce. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2007; 117: 402–409.
30. Grzelewska-Rzymowska I., Kroczyńska-Bednarek J., Kaczanowska E.: Testy czynności płuc i nadreaktywność oskrzeli w astmie. *Pediatr. Med. Rodz.* 2009; 5: 145–151, 168.
31. O'Brien C., Guest P.J., Hill S.L., Stockley R.A.: Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax* 2000; 55: 635–642.
32. van Schayck C.P., Loozen J.M., Wagena E. i wsp.: Detecting patients at a high risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in general practice: cross sectional case finding study. *BMJ* 2002; 324: 1370.
33. Seemungal T.A., Donaldson G.C., Paul E.A. i wsp.: Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1418–1422.
34. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. i wsp.; TORCH investigators: Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 775–789.
35. Decramer M., Celli B., Kesten S. i wsp.: Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT) prespecified subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1171–1178.
36. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. i wsp.; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators: Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1128–1138.
37. Wedzicha J.A.: GOLD and ABCD – a good start, but now for the evidence? *Lancet Respir. Med.* 2012; Special Preview: 2–3.
38. Han M.K., Muellerova H., Curran-Everett D. i wsp.: GOLD 2011 disease severity classification in the COPDGene study: a prospective cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2012; Special Preview: 15–22.
39. Grzelewska-Rzymowska I., Patora-Mikołajczyk J., Górski P.: Combined assessment of COPD according to GOLD report 2011. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2013. W druku.
40. 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.
41. Boyd C.M., Darer J., Boulton C. i wsp.: Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases implications for pay for performance. *JAMA* 2005; 294: 716–724.
42. Scanlon P.D., Connett J.E., Waller L.A. i wsp.; Lung Health Study Research Group: Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease: the Lung Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 381–390.
43. Mannino D.M., Thorn D., Swensen A., Holguin F.: Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 962–969.
44. Incalzi R.A., Fuso L., De Rosa M. i wsp.: Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2794–2800.
45. Celli B., Jones P., Vestbo J. i wsp.: The multidimensional BOD: association with mortality in the TORCH trial. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 suppl. 52: 42s.
46. Szafranski W., Cukier A., Ramirez A. i wsp.: Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of COPD. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 74–87.
47. Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P.: Long-term natural history of COPD: severe exacerbations and mortality. *Thorax* 2012; 67: 957–963.
48. Vogelmeier C., Hederer B., Glaab T. i wsp.: Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1093–1103.
49. Singh D., Brooks J., Hagan G. i wsp.: Superiority of “triple” therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* 2008; 63: 592–598.
50. Rabe K.F.: Roflumilast for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev. Respir. Med.* 2010; 4: 543–555.
51. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23).