

# Farmakoterapia POChP

## – wybrane kliniczne zagadnienia

Szymon Skoczyński, Władysław Pierzchała

Katedra i Klinika Pneumonologii w Katowicach, ŚUM w Katowicach

kierownik kliniki: prof. dr hab. n. med. Władysław Pierzchała

PDF FULL-TEXT  
www.lekwpolsce.pl

KSZTAŁCENIE  
CIĄGLE

Oddano do publikacji: 17.01.2013

**Słowa kluczowe:** POChP, farmakoterapia, leczenie przewlekłe, leczenie zaostrzeń.

### Streszczenie

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest jedną z podstawowych przyczyn śmiertelności na świecie. Dotychczas leczenie stabilnego POChP oparte było w głównej mierze na wynikach badań spirometrycznych. Nowo wprowadzone w 2012 r. wytyczne Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc zrewolucjonizowały podejście do leczenia POChP. Podobnie jak miało to miejsce w innych krajach, zasady leczenia zostały oparte nie tylko na spirometrii, lecz również na występujących objawach klinicznych oraz na częstości zaostrzeń POChP zgłaszanych przez pacjenta.

W opracowaniu omówiono podstawowe stosowane w leczeniu POChP grupy leków oraz preferowane drogi ich podawania. Zwrócono szczególną uwagę na nowe preparaty. Przegląd rozpoczyna się od profilaktyki pierwotnej, a kończy na leczeniu paliatywnym. Zwrócono uwagę na prawdopodobne przyszłe kierunki badań klinicznych, które być może zaowocują wprowadzeniem kolejnych substancji leczniczych i poprawią wyniki leczenia POChP.

**Key words:** COPD, pharmacotherapy, treatment of stable COPD, COPD exacerbation treatment.

### Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease is one of the main causes of mortality worldwide. As so far existing treatment of stable COPD was focused primarily on the results of Spirometry. New guidelines introduced by „Polskie Towarzystwo Chorób Płuc” in 2012 revolutionized current approach to the treatment of COPD. Similarly to other countries new guidelines have based treatment principles not only on spirometry, but also on common clinical symptoms and COPD exacerbations number reported within last 12 months.

In the review basic groups of drugs used in the COPD treatment are discussed. Specific indications and routs of administration are analyzed for “old drugs” in new clinical settings starting at primary prevention and finishing at palliative treatment. Special attention is paid to new drugs. Most probable directions of future clinical trials which will hopefully result in introduction of new drugs and lead to substantial improvement of COPD outcomes are also discussed.

## Wprowadzenie

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest chorobą zapalną dróg oddechowych i płuc. Rozwija się wtórnie do narażenia układu oddechowego osób podatnych na działanie szkodliwe substancji lotnych.

Jej istotą jest pierwotne uszkodzenie dróg oddechowych, często powiązane z uszkodze-

niem tkanki śródmiąższowej płuc. W krajach rozwiniętych, w tym i w Polsce, najważniejszą substancją odpowiedzialną za powstanie POChP jest dym tytoniowy [1]. Istotą POChP w aspekcie farmakoterapii populacyjnej są trzy główne, często nakładające się na siebie okresy. Zaliczamy do nich:

- okres narażenia pierwotnego na dym tytoniowy
- kolejne stopnie ciężkości POChP charakteryzujące się stopniowym narastaniem upośledzenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe
- okresy zaostrzeń choroby.

Wymienione stadia różnią się istotnie w aspekcie osobniczym i populacyjnym ze względu na rodzaj, jak i na skuteczność stosowanej farmakoterapii.

## Palenie tytoniu

Palenie tytoniu jest odpowiedzialne za ok. 80% przypadków POChP w Polsce [1]. Szczególnie niebezpieczne jest narażenie dzieci na dym tytoniowy, ponieważ wtedy rozwijają się płuca, a drogi oddechowe są bardziej podatne na jego działanie.

Objawy choroby, jeśli powstaną – rozwiną się za kilkanaście lub kilkadziesiąt lat, zatem każda osoba narażona na dym tytoniowy powinna być poinformowana o potencjalnym ryzyku zachorowania na POChP.

Palenie jest odpowiedzialne nie tylko za powstanie choroby. Przyspiesza również roczny spadek  $FEV_1$  oraz za zwiększa prawdopodobieństwo przedwczesnego zgonu z powodu POChP [2]. Z tych powodów zaprzestanie palenia jest podstawową metodą pierwotnej profilaktyki, jak również leczenia POChP, ponieważ jako jedyne istotnie wydłuża życie chorym [3]. Metoda minimalnej interwencji [4] oparta na rozmowie z pacjentem jest podstawową metodą leczenia nałogu palenia tytoniu, promowaną przez aktualne wytyczne polskie i międzynarodowe [1,5]. Wykonanie badania spirometrycznego, w którym stwierdzimy obturację, jest również skutecznym narzędziem zwiększającym prawdopodobieństwo zerwania z nałogiem [6,7].

Niestety w/w postępowanie jest często niewystarczające, dlatego u chorych silnie uzależnionych konieczne może być dotychczas niktynowej terapii zastępczej [8,9]. W farmakoterapii antyniktynowej lekiem pierwszego wyboru ze względu na swoją skuteczność jest *wareniklina*. To antagonistą i zarazem słaby agonista receptorów niktynowych w ośrodkowym układzie nerwowym OUN [10]. Pozostałe stosowane substancje to: *brupropion*,

*nikotyna* i *cytyzyna*. Nikotyna podawana doustnie, przezskórnie lub wziewnie zmniejsza objawy abstynencyjne, co pozwala na istotne zwiększenie prawdopodobieństwa zerwania z nałogiem [11]. Innym skutecznym lekiem jest bupropion, hamujący w ośrodkowym układzie nerwowym wychwyt zwrotny dopaminy i noradrenaliny [12].

## Leczenie stabilnego POChP

Jednym z podstawowych objawów POChP jest duszność. Występuje ona również w innych chorobach, w których palenie jest podstawowym czynnikiem ryzyka, jak np. niewydolność lewokomorowa serca. W związku z powyższym podstawowym warunkiem niezbędnym do rozpoczęcia leczenia bronchodilatacyjnego jest wykonanie prawidłowego technicznie badania spirometrycznego [1,13]

Leczenie farmakologiczne należy obecnie rozpoczynać od zaklasyfikowania stopnia zaawansowania POChP, uwzględniając nasilenie obturacji, duszność według skali mMRC (*Medical Research Council*) [14], objawy związane z POChP opisane skalą CAT (*COPD-Assessment Test*) [15,16] oraz liczbę zaostrzeń choroby, które wystąpiły w ciągu ostatnich dwunastu miesięcy [1]. Na tej podstawie dokonujemy podziału ciężkości POChP na cztery kategorie A-D. Dla każdej z kategorii opracowano odpowiednie zalecenia terapeutyczne [1].

### ■ Kategoria A

To pacjenci bezobjawowi lub skąpoobjawowi ( $MRC \leq 1$  lub  $CAT < 10$ ), u których wartości  $FEV_1 \geq 50\%$  wartości należnej. Zgłaszają oni maksymalnie jedno zaostrzenie w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

W tej kategorii lekami pierwszego wyboru są *krótkodziałający  $\beta_2$ -agoniści* (SABA) i *cholinolityki krótkodziałające* podawane doraźnie w razie duszności. Alternatywną metodą leczenia są *długodziałający  $\beta_2$ -agoniści* (LABA) lub *cholinolityk długodziałający* (LAMA) [na dzień opracowania za 30% odpłatnością]. Alternatywnie można zastosować preparat *teofiliny* o przedłużonym działaniu [1].

**Najważniejszą substancją odpowiedzialną za powstanie POChP jest dym tytoniowy.**

### ■ **Kategoria B**

To pacjenci z nasilonymi objawami ( $MRC \geq 2$  lub  $CAT \geq 10$ ), u których  $FEV_1 \geq 50\%$  wartości należnej i/lub ryzyko wystąpienia zaostrzeń jest niewielkie ( $\leq 1/12$  miesięcy).

W kategorii tej lekami pierwszego wyboru są *długodziałający  $\beta_2$ -agoniści* (LABA) lub *cholinolityk długodziałający* (LAMA). Terapia drugiego rzutu to połączenie obu grup leków. Alternatywną metodą leczenia może być zastąpienie tych preparatów odpowiednikami krótkodziałającymi lub wprowadzenie teofiliny o przedłużonym działaniu [1].

### ■ **Kategoria C**

To pacjenci z niewielkim objawami ( $MRC \leq 1$  lub  $CAT < 10$ ), pomimo występowania ciężkiej lub bardzo ciężkiej obturacji ( $FEV_1 < 50\%$  wartości należnej) i/lub występowania wysokiego ryzyka zaostrzeń choroby ( $\geq 2/12$  miesięcy).

W kategorii tej lekami pierwszego wyboru są *długodziałający  $\beta_2$ -agoniści* (LABA) w połączeniu z *glikokortykosteroidem wziewnym* lub *cholinolityk długodziałający*.

Terapia drugiego rzutu to połączenie LABA z cholinolitykiem jak w kategorii B lub połączenie glikokortykosteroidu wziewnego z długodziałającym cholinolitykiem.

Farmakoterapia alternatywna nie różni się istotnie do stadium B, z wyjątkiem tego, że możemy zastosować lek z nowej grupy – *inhibitor fosfodiesterazy 4* [1].

### ■ **Kategoria D**

To pacjenci z nasilonymi objawami ( $MRC \geq 2$  lub  $CAT \geq 10$ ), u których wartości  $FEV_1 < 50\%$  wartości należnej i/lub towarzyszy im wysokie ryzyko wystąpienia zaostrzenia ( $\geq 2/12$  miesięcy).

W tej kategorii, podobnie jak w kategorii C, lekami pierwszego wyboru są *długodziałający  $\beta_2$ -agoniści* (LABA) w połączeniu z *glikokortykosteroidem wziewnym* lub *cholinolityk długodziałający* [1].

Terapia drugiego rzutu obejmuje liczne kombinacje preparatów długodziałających: w tym najczę-

ściej wybierane w Polsce leczenie złożone z LABA w połączeniu z glikokortykosteroidem wziewnym (w jednym lub dwóch inhalatorach) oraz cholinolityk długodziałający. U chorych tych powszechnie dołącza się preparat teofiliny o przedłużonym działaniu. W grupie tej coraz częściej stosujemy inhibitor fosfodiesterazy 4, w praktyce nadal rzadko wykorzystywany ze względu na brak refundacji.

U najcięższych chorych pacjentów w kategorii D często istnieje konieczność leczenia alternatywnego, które w tej sytuacji najczęściej opiera się na stosowaniu krótkodziałającego  $\beta_2$ -agonisty i/lub krótkodziałającego cholinolityka, podawanego za pomocą nebulizatora na żądanie, lub jako leczenie stałe w przypadku chorych, którzy nie są w stanie prawidłowo zaaplikować leków w standardowej postaci (inhalator proszkowy lub ciśnieniowy).

W każdej z wyżej wymienionych kategorii określających stopień ciężkości choroby zalecane jest stosowanie odpowiednio dobranej rehabilitacji [1]. Zmniejsza ona:

duszność [17, 18], śmiertelność [19] i poprawia tolerancję wysiłku fizycznego [18].

Na każdym etapie rozpoznania i/lub leczenia powinno się brać pod uwagę możliwość współwystępowania chorób dodatkowych, takich jak choroba niedokrwienna serca, zespół obturacyjnego bezdechu we śnie i inne, których współwystępowanie pogarsza przebieg choroby oraz rokowanie i wymaga zastosowania odpowiedniego leczenia celowanego.

Wrzaz z naturalną progresją choroby, pomimo zaprzestania palenia i prawidłowego stosowania zalecanej farmakoterapii, stopniowo rozwija się przewlekła niewydolność oddychania. W takim wypadku jedynym skutecznym „lekiem” jest dodatkowe zastosowanie przewlekłej tlenoterapii biernej.

W warunkach ambulatoryjnych, szczególnie w gabinecie lekarza rodzinnego, jedynym narzędziem przesiewowego wykrywania hipoksemii jest pulsoksymetria. Stwierdzenie  $SaO_2 < 90\%$  u chorego optymalnie leczonego bez zaostrzenia POChP, który nie jest objęty programem domowe-

**Podstawowym warunkiem niezbędnym do rozpoczęcia leczenia bronchodilatacyjnego jest wykonanie prawidłowego technicznie badania spirometrycznego.**

3,20zł\*  
W KAŻDEJ DAWCE

Oddychaj życiem!



© E. WIERZBIA 2013



**asaris**®

flutykazonu propionian + salmeterol

Podmiot odpowiedzialny: **Polfarmex S.A.** ul. Józefów 9, 99-300 Kutno | [www.polfarmex.pl](http://www.polfarmex.pl)

Skrócona informacja o leku znajduje się wewnątrz publikacji.

ASR/013/13

\*Cena urzędowa detaliczna brutto dla dawki 100 µg + 50 µg: 79,36 zł. Kwota dopłaty pacjenta ubezpieczonego: 3,2 zł. Cena urzędowa detaliczna brutto dla dawki 250 µg + 50 µg: 99,32 zł. Kwota dopłaty pacjenta ubezpieczonego: 3,2 zł. Cena urzędowa detaliczna brutto dla dawki 500 µg + 50 µg: 129,96 zł. Kwota dopłaty pacjenta ubezpieczonego: 3,2 zł. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r.



go leczenia tlenem, jest wskazaniem do skierowania go do ośrodka specjalistycznego (oddział pneumologiczny lub poradnia leczenia tlenem) [1].

W ośrodku takim obecność i rodzaj niewydolności oddychania zostaną zweryfikowane na podstawie wyników badań gazometrycznych. W trakcie kwalifikacji zostanie ustalony przepływ tlenu – dawka, której nie należy zmieniać ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia śpiączki hiperkapnicznej. Wyjątkiem od tej reguły jest wysiłek fizyczny, na czas którego można zwiększyć przepływ tlenu maksymalnie o 1 L/min.

[1]. Należy również pamiętać o tym, że tlenoterapia jest skuteczną metodą leczenia, pod warunkiem stosowania jej przez co najmniej 15 godzin w ciągu doby [1].

W przypadku braku skuteczności w/w metod leczenia chorego należy bezwzględnie skierować do lokalnego referencyjnego ośrodka pneumologicznego – w celu rozważenia zastosowania innych alternatywnych metod leczenia, takich jak nieinwazyjna wentylacja mechaniczna, różne techniki zmniejszania objętości płuc czy kwalifikacja do przeszczepu płuc.

## Leczenie zaostrzeń POChP

Zaostrzenie POChP to nagłe nasilenie objawów choroby, które najłatwiej zdefiniować jako nasilenie duszności i/lub kaszlu, zmiana charakteru płwociny na bardziej ropny i/lub zwiększenie jej objętości trwające przez przynajmniej 24 godziny i zmuszające do zmiany dotychczasowego sposobu leczenia [20].

*Zaostrzenie infekcyjne (typ 1)* to sytuacja, w której zostaną spełnione wszystkie trzy z w/w warunków. W takiej sytuacji konieczne jest dołączenie antybiotyku do leczenia podstawowego [21]. Zaostrzenie występujące u chorych z POChP klasy C lub D, szczególnie jeśli dotyczy osób po 65 r.ż., z zaburzeniami świadomości lub ze współwystępującą niewydolnością krążenia albo oddychania, jest wskazaniem do hospitalizacji.

*Leczenie farmakologiczne zaostrzenia łagodnego (typ 3)* [21] to głównie zwiększenie dawki

dobowej krótkodziałających  $\beta_2$ -agonistów i/lub cholinolityków krótkodziałających. Można również zwiększyć dawkę albo dołączyć niestosowany wcześniej lek długodziałający: LABA, LAMA lub preparat teofiliny o przedłużonym działaniu.

*Leczenie farmakologiczne zaostrzenia umiarkowanego (typ 2)* [21] jest wskazaniem do zastosowania doustnego glikokortykosteroidu [22] oraz antybiotyku w przypadku, gdy jednym z kryteriów diagnostycznych jest pojawienie się ropnej płwociny [21]. Glikokortykosteroid systemowy – w Polsce najczęściej prednizon – w dawce 30 mg/dobę stosuje się przez 7 do 10 dni bez konieczności stopniowego zmniejszania dawki leku [1].

Leczenie farmakologiczne zaostrzenia infekcyjnego (typ 1) [21] lub zaostrzenia u pacjenta spełniającego wskazania do hospitalizacji opiera się na w/w lekach, do których konieczne jest dołączenie antybiotyku.

W Polsce leczenie rozpoczynamy najczęściej od amoksycyliny z kwasem klawulanowym.

Lekami drugiego wyboru są: cefalosporyny drugiej generacji, „nowe makrolidy” – azytromycyna lub klawitromycyna albo fluorochinolony aktywne względem *Streptococcus Pneumoniae* (moksyflokscyna, lewoflokscyna) [1].

Chorzy leczeni antybiotykiem i/lub doustnymi kortykosteroidami w ostatnich 3 miesiącach oraz osoby z  $\geq 4$  zaostrzeniami, szczególnie gdy były leczone w szpitalu (ryzyko zakażenia/nosisielstwa *Pseudomonas aeruginosa*) z reguły wymagają hospitalizacji. W tym wypadku po pobraniu posiewu (najczęściej płwociny) dołącza się do jednego z w/w antybiotyków (najczęściej amoksycyliny z kwasem klawulanowym) ciprofloksacynę. W tym typie zaostrzenia często występuje unieruchomienie chorego w łóżku i/lub inne czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, dlatego przeważnie istnieją wskazania do zastosowania profilaktyki. Najczęściej polega ona na podawaniu jednego z preparatów heparyny drobnocząsteczkowej [23, 24].

**Tlenoterapia jest skuteczną metodą leczenia, pod warunkiem stosowania jej przez co najmniej 15 godzin w ciągu doby.**

Równie ważne jak leczenie zaostrzeń jest zapobieganie ich występowaniu, ponieważ brak lub niewielka ilość zaostrzeń spowalnia progresję POChP. Leki, które mają udowodnione działanie w tym zakresie to:

- wziewne glikokortykosteroidy [25]
- połączenie wziewnych glikokortykosteroidów z LABA [26]
- długodziałające leki bronchodilatoryjne:
  - tiotropium [27,28]
  - LABA (formoterol i/lub salmeterol) [28,29]
  - prawdopodobnie indakaterol [30]
  - lek przeciwwzapalny – roflumilast [31].

Oznacza to, że w istocie w celu zmniejszenia ilości zaostrzeń poza podstawą, jaką jest zaprzestanie palenia, należy zastosować jeden z długodziałających wziewnych leków rozszerzających oskrzela, lek przeciwwzapalny (w-GKS) lub inhibitor fosfodiesterazy 4 w monoterapii lub w terapii skojarzonej. Przy wyborze należy uwzględnić kategorie ciężkości choroby opisane powyżej [1] oraz preferencje chorego zależne głównie od: formy podania leku, własnych doświadczeń, kosztu preparatu/możliwości refundacyjnych oraz chorób towarzyszących.

**Jedynym szczepieniem, które zmniejsza śmiertelność, częstość i ciężkość zaostrzeń, zwłaszcza u starszych chorych na POChP, jest coroczne szczepienie przeciw grypie.**

## Szczepienia

Jedynym szczepieniem, które zmniejsza śmiertelność, częstość i ciężkość zaostrzeń, zwłaszcza u starszych chorych na POChP, jest coroczne szczepienie przeciw grypie [32], dlatego powinno być zalecane.

Dane dotyczące szczepienia przeciwko pneumokokom są rozbieżne, w związku z tym należy indywidualnie rozważyć wskazania do ewentualnego jednorazowego zaszczepienia pacjenta [32,33].

## „Nowe leki”

Najnowszymi zarejestrowanymi, lecz nierefundowanymi w Polsce preparatami w leczeniu POChP, są indakaterol i roflumilast.

**Indakaterol** to  $\beta_2$  – agonista o szybszym niż pozostałe LABA początku i ultradługim czasie działania.

Należy go stosować 1x/dobę w jednej z dwóch zarejestrowanych dawek: 150 lub 300  $\mu\text{g}$ .

Wyniki badań klinicznych pokazały, że stosowany raz na dobę jest bezpieczny, dobrze tolerowany przez większość chorych, poprawia wydolność wentylacyjną płuc (zwiększa  $\text{FEV}_1$  i zmniejsza rozdęcie płuc) oraz zmniejsza duszność porównywalnie tak jak: tiotropium, salmeterol lub formoterol. Powinien być dlatego uznany za preparat stosowany zamiennie z pozostałymi LABA [34]. Obecnie w Polsce dostępność do preparatu ogranicza jego cena.

**Roflumilast** jest zarejestrowany do leczenia uzupełniającego (nie powinien być stosowany w monoterapii) w POChP kategorii C i D z 2 zaostrzeniami [1] dla chorych, którzy otrzymują już krótko- i długodziałający wziewny lek rozszerzający oskrzela oraz glikokortykosteroid wziewny. Roflumilast jest selektywnym inhibitorem fosfodiesterazy 4 ( $\text{PDE}_4$ ), który nie rozszerza bezpośrednio oskrzeli, lecz blokuje rekrutację neutrofilii i eozynofili w płucach, dzięki czemu spowalnia obniżanie  $\text{FEV}_1$  i zmniejsza częstość zaostrzeń POChP u chorych otrzymujących już LABA.

*Do najczęściej występujących działań niepożądanych zalicza się: biegunkę, nudności, wymioty, utratę masy ciała oraz bezsenność, stany lękowe i depresyjne (zwiększone ryzyko samobójstw).*

*Zarejestrowana dawka to 500  $\mu\text{g}$  – tabletką podawana doustnie raz na dobę.*

Lek jest metabolizowany w wątrobie, dlatego nie należy go stosować u chorych z niewydolnością wątroby, lecz może być podawany chorym z niewydolnością nerek [35]. Podobnie jak w przypadku indakaterolu jego dostępność jest obecnie w Polsce ograniczona przez cenę.

Prowadzone są również badania nad potencjalnymi substancjami przeciwwzapalnymi ukierunkowanymi na patomechanizmy zapalenia obecnego w POChP. Do aktualnie badanych cząstek zaliczamy antagonistę mediatorów  $\text{CXCR2}$  blokującego rekrutację neutrofilii i monocytów w płucach.

Testuje się również szerokie spektrum nowych leków przeciwwzapalnych, takich jak inhibitory: akty-

wowanej mitogenem kinazy białkowej p38-, kinazy Janus, kinazy NF- $\kappa$ B, kinazy- $\gamma$  i - $\delta$  białka PI3.

Podjmuje się również obiecujące próby odwrócenia oporności na glikokortykosteroidy poprzez zwiększenie aktywności deacetylazy histonowej-2 (HDAC2) za pomocą *bardziej selektywnych niż dotychczas stosowane (teofilina i makrolidy) inhibitorów kinazy  $\delta$  PI3* [36].

W najbliższych latach, pomimo nowych badań klinicznych, najprawdopodobniej będziemy obserwowali dalszy dynamiczny rozwój „nowych leków”, które będą w istocie połączeniem starych cząsteczek w pojedynczym inhalatorze: kolejne LABA + wGKS, LAMA + wGKS lub LAMA + LABA.

## Wnioski

POChP jest powszechnie występującą chorobą, która wymaga kompleksowej farmakoterapii. Głównym filarem indywidualnej farmakoterapii POChP są wziewne leki bronchodilatoryjne oraz coraz częściej stosowane w ciężkich postaciach choroby leki przeciwzapalne. Pomimo to w ujęciu populacyjnym podstawą leczenia (profilaktyka pierwotna, wtórna i trzecie rzędowa) jest obecnie leczenie antynikotynowe.

## Piśmiennictwo:

- Zalecenia PTChP dotyczące rozpoznawania i leczenia POChP. Górecka D, Jassem E, Pierzchała W i wsp. Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (PTChP). *Pneumonol Alergol Pol.* 2012; 80(3):220-54.
- Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí 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(1):3-10.
- Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA 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(4): 233-9.
- Wilson DH, Wakefield MA, Steven ID i wsp. "Sick of Smoking": evaluation of a targeted minimal smoking cessation intervention in general practice. *Med J Aust.* 1990; 152(10): 518-21.
- Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. Available from: <http://www.goldcopd.org/>
- Górecka D, Bednarek M, Nowiński A i wsp. Diagnosis of airflow limitation combined with smoking cessation advice increases stop-smoking rate. *Chest.* 2003; 123(6):1916-23.
- Bednarek M, Górecka D, Wielgomas J i wsp. Smokers with airway obstruction are more likely to quit smoking. *Thorax.* 2006; 61(10):869-73.
- Fagerstrom KO, Schneider NG. Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *J Behav Med.* 1989; 12(2):159-82.
- 2008 PHS Guideline Update Panel, Liaisons, and Staff. Treating tobacco use and dependence: 2008 update U.S. Public Health Service Clinical Practice Guideline executive summary. *Respir Care.* 2008; 53(9):1217-22.
- Tashkin DP, Rennard S, Hays JT i wsp. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest.* 2011; 139(3):591-9.
- Silagy C, Lancaster T, Stead L i wsp. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD000146. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD000146.

- Hurt RD, Sachs DP, Glover ED i wsp. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med.* 1997; 337(17):1195-202.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V i wsp. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005; 26(2):319-38.
- Bestall JC, Paul EA, 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(7):581-6.
- Jones PW, Harding G, Berry P i wsp. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J.* 2009; 34(3):648-54.
- Mackay AJ, Donaldson GC, Patel AR i wsp. Usefulness of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test to evaluate severity of COPD exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185(11):1218-24.
- O'Donnell DE, McGuire M, Samis L i wsp. The impact of exercise reconditioning on breathlessness in severe chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152:2005-13.
- Goldstein RS, Gort EH, Stubbing D i wsp. Randomised controlled trial of respiratory rehabilitation. *Lancet.* 1994; 344(8934):1394-7.
- Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M i wsp. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (10):CD005305.
- Caramori G, Adcock IM, Papi A. Clinical definition of COPD exacerbations and classification of their severity. *South Med J.* 2009; 102(3):277-82.
- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP i wsp. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1987; 106(2):196-204.
- Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH i wsp. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* 1999; 340(25):1941-7.
- Bertoletti L, Quenet S, Mismetti P i wsp. Clinical presentation and outcome of venous thromboembolism in COPD. *Eur Respir J.* 2012; 39(4):862-8.
- Zawilska K, Jaeschke R, Tomkowski W i wsp. Polish guidelines for the prevention and treatment of venous thromboembolism: 2009 update. *Pol Arch Med Wewn.* 2009;119 Suppl 1:1-69.
- Burge PS, Calverley PM, Jones PW i wsp. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ.* 2000; 320(7245):1297-303.
- Szafrański W, Cukier A, Ramirez A, i wsp. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003; 21(1):74-81.
- Tashkin DP. Impact of tiotropium on the course of moderate-to-very severe chronic obstructive pulmonary disease: the UPLIFT trial. *Expert Rev Respir Med.* 2010; 4(3):279-89.
- Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Sep 12;9:CD009157.
- Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R i wsp. Use of a long-acting inhaled beta2-adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163(5):1087-92.
- Tashkin DP, Fabbri LM. Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents. *Respir Res.* 2010; 11:149.
- Wedzicha JA, Rabe KF, Martinez FJ i wsp. Efficacy of roflumilast in the chronic obstructive pulmonary disease frequent exacerbator phenotype. *Chest.* 2012 Nov 1. doi: 10.1378/chest.12-1489. [Epub ahead of print]
- Schembri S, Morant S, Winter JH i wsp. Influenza but not pneumococcal vaccination protects against all-cause mortality in patients with COPD. *Thorax.* 2009; 64(7):567-72.
- Walters JA, Smith S, Poole P i wsp. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (11):CD001390.
- Yorgancioglu A. Indacaterol in chronic obstructive pulmonary disease: an update for clinicians. *Ther Adv Chronic Dis.* 2012; 3(1): 25-36.
- Baye J. Roflumilast (daliresp): a novel phosphodiesterase-4 inhibitor for the treatment of severe chronic obstructive pulmonary disease. *P T.* 2012; 37(3):149-61.
- Barnes PJ. Development of New Drugs for COPD. *Curr Med Chem.* 2012 Sep 3. [Epub ahead of print].

## Adres Autora:

dr n. med. Szymon Skocznyński  
e-mail: [simon.mds@poczta.fm](mailto:simon.mds@poczta.fm)



Artykuł porusza zagadnienia, które są m.in. tematami realizowanymi w ramach kształcenia ciągłego farmaceutów (przyr. red.).