

CHRONICKÁ OBSTRUKČNÍ PLICNÍ NEMOC – VÝZNAM VČASNÉ DIAGNÓZY A LÉČBY

MUDr. Vladimír Zindr

Ordinace pneumologie a diagnostiky plicních funkcí, Karlovy Vary

Chronická obstrukční plicní nemoc je závažným problémem pro svůj výskyt, mortalitu, ekonomickou zátěž společnosti. Nejúčinnější intervencí je včasné omezení expozice rizikovým faktorům. Podmínkou je včasná diagnóza a následně odvykání kouření. Bronchodilatační terapie přináší pacientům dlouhodobou úlevu od příznaků, zlepšení kvality života a redukci počtu exacerbací. Plicní rehabilitace zlepšuje stupeň dušnosti, toleranci zátěže, celkový zdravotní stav a snižuje potřebu zdravotní péče. Časná diagnóza je podmínkou optimálních výsledků léčby.

Klíčová slova: chronická obstrukční plicní nemoc, diagnóza, usilovná vitální kapacita, cigaretový kouř, odvykání kouření, rehabilitace.

CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE-THE IMPORTANCE OF EARLY DIAGNOSIS AND TREATMENT

Chronic obstructive lung disease is a serious problem because of its prevalence, mortality and economical burden of the society. The most effective intervention is limitation of risk factor exposure. An early diagnosis is essential followed by smoking cessation. Bronchodilatation therapy brings a long-term relieve of symptoms, improved quality of life and reduction in number of exacerbations. Pulmonary rehabilitation improves the degree of dyspnoea, exercise tolerance, general health state and decreases the need of health care. An early diagnosis is a basis for optimal treatment results.

Key words: chronic obstructive lung disease, diagnosis, forced vital capacity, cigarette smoke, smoking cessation, rehabilitation.

Interní Med. 2006; 6: 274–279

Úvod

„Nová doba!!! Host vyhazuje vrchního!!!“ Pohled na chronickou obstrukční plicní nemoc (CHOPN) se v „nové době“ výrazně mění a host (rozuměj nové ukazatele posuzující stav nemocných – např. dušnost, tolerance fyzické zátěže, počet exacerbací a kvalita života) „vytlačují“ ze hry spirometrii, resp. některé její parametry. Je nová doba, protože host je zároveň majitelem restaurace – naši pacienti totiž nepřicházejí do ordinací praktických lékařů se slovy: „Pane doktore, obávám se, že moje FEV1 není v referenčním rozmezí“, ale s dechovou nedostatečností, neschopností zvládat dříve tolerované aktivity, obtěžujícími exacerbacemi a „blbou náladou“. V tomto kontextu je na dříve rozličnými intervencemi prakticky neovlivnitelný průběh (tedy ireverzibilitu a trvající pokles FEV1) i na možnosti terapie CHOPN třeba nahlížet jinak. Výsledky nových pozorování nás utvrzují v tom, že včasná diagnóza a zahájení léčby může na cílových zdravotních ukazatelích nemocného působit velké rozdíly.

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je onemocnění s rychle narůstající prevalencí, je stále významnější příčinou mortality a přináší s sebou značnou ekonomickou zátěž společnosti. Trvale narůstající počet lidí, kteří trpí nebo brzy onemocní touto chronickou, nepříznivě se vyvíjející a nakonec fatální chorobou, představuje stále větší část celkového objemu práce zdravotníků. Proto pochopení choroby a správná péče o ni může redukovat počet exacerbací, hospitalizací, mortalitu a zlepšit kvalitu života našich pacientů. Průběh chronické obstrukční plicní nemoci trvá léta, či spíše dekády. Hlavní bříme

péče o nemocné leží tedy na bedrech praktických lékařů, kteří musejí zvažovat interakce s jinými závažnými chorobami, kombinovat vhodné terapeutické intervence, chápat pacienta jako celek s ohledem na jeho osobnost, cíle léčby, kvalitu života, rodinné souvislosti, musí být schopni motivovat nemocného ke změnám dosavadního chování. Edukační program Globální iniciativy pro chronickou obstrukční plicní nemoc Světové zdravotnické organizace a National Heart, Lung and Blood Institute ve Spojených státech, motivovaný potřebou zlepšit přístup a péči o nemocné s CHOPN, generoval nová doporučení, z nichž kromě jiného vyplývá, že klíč k prevenci a časně léčbě pacientů s CHOPN drží ve svých rukou právě praktičtí lékaři. Sami pacienti často pečují o svoji chorobu a její komplikace ne zcela optimálním způsobem, což bývá způsobeno jejich neochotou vyhledat lékařskou pomoc kvůli pocitu viny či stigma spojenému s chorobou, ve většině případů vyvolanou cigaretovým kouřem. Některým rovněž bylo řečeno, že kromě zákazu kouření pro ně nemůžeme nic udělat. Jakkoliv je však odvykání kouření jistě nejdůležitější a nejefektivnější intervencí, jsou v současné době k dispozici další možnosti, jak pacientům s chronickou obstrukční plicní nemocí zlepšit život i zdraví.

Etiologie onemocnění

Chronická obstrukční plicní nemoc je nedostatečně často diagnostikována na základě klinických příznaků, neboť nemocní nevyhledávají lékařskou pomoc včas (7). Dotazníkové studie založené na sledování příznaků onemocnění pravděpodobně **výskyt**

onemocnění nadhodnocují, a to u kuřáků i nekuřáků, ale mohou podhodnocovat míru bronchiální obstrukce u bývalých kuřáků (15). Světová zdravotnická organizace odhaduje celkový výskyt chronické obstrukční plicní nemoci na asi 0,8 % bez ohledu na věk. Skutečný výskyt u dospělých je výrazně vyšší (odhaduje se na přibližně 9 %), prevalence i mortalita stoupá díky prodlužujícímu se věku a zvýšené dostupnosti cigaret především v rozvinutých zemích. Navíc až 70 % nemocných s lehkou bronchiální obstrukcí nemá stanovenou diagnózu CHOPN a jen asi polovina nemocných se středně těžkým až těžkým onemocněním je léčena (15). Přitom byla CHOPN v roce 1990 šestou nejčastější příčinou smrti na světě a předpokládá se, že v roce 2020 bude dokonce třetí nejčastější (17).

Definice CHOPN

Ze současné **definice** Evropské respirační společnosti (ERS) a Americké hrudní společnosti (ATS) vyplývá, že „chronická obstrukční plicní nemoc je chorobný stav, kterému lze předejít a léčit ho, je charakterizována omezením průtoku vzduchu dýchacími cestami, jež není plně reverzibilní. Obstrukce dýchacích cest se obvykle postupně zhoršuje a je spojena s abnormální zánětlivou odpovědí plic na škodlivé částice a plyny, zejména způsobené kouřením cigaret. Ačkoliv je CHOPN primárně onemocněním plic, má závažné systémové důsledky (5). Z doporučení jak obou společností (ERS i ATS), tak Globální iniciativy pro chronickou obstrukční plicní nemoc (GOLD) rovněž plyne potřeba dokládat pro diagnózu CHOPN u rizikové osoby obstrukci dýchacích cest po aplikaci bronchodilatacia. Postdilatační poměr FEV1

k usilovné vitální kapacitě (FVC) musí být menší než 70 %, absolutní hodnota FEV1 vztažená k referenční hodnotě je pak důležitá pro klasifikaci tíže onemocnění (18). Průtok vzduchu dýchacími cestami během usilovného výdechu je dán tlakovým spádem a odporem dýchacích cest. V malých dýchacích cestách, jejichž stěna nemá chrupavčitou oporu, zajišťuje ochranu před dynamickým kolapsem během výdechu elastické napětí přiléhající stěny plicních sklípků. Tato opora však v důsledku destrukce alveolů u emfyzemu zaniká, a to je jednou z příčin zvyšování rezistence periferních dýchacích cest. Dalšími faktory jsou zesílení bronchiální stěny (v důsledku zánětu a subepiteliální fibrózy), hypersekrece hlenu, resp. poruchy jeho mobilizace. Dochází k progresivnímu zhoršování vyprazdňování alveolů během výdechu, tzn. zadržování vzduchu v plicích (tzv. air-trapping), jehož výsledkem je **hyperinflace plic**. Z hlediska patofyziologického se jedná o zvýšení tzv. funkční reziduální kapacity plic (objem plynu přítomný v plicích na konci klidného výdechu) a reziduálního objemu (objem plynu přítomný v plicích na konci maximálního výdechu). Hyperinflace vede k nevýhodnému postavení respiračního svalstva a zvýšení dechové práce, proto je hlavní determinantou dušnosti u pacientů s CHOPN a při fyzické zátěži se zkrácením doby výdechu ještě zhoršuje. Zánět a destruktivní změny dýchacích cest i plicního parenchymu působené následkem depozice cigaretového kouře a dalších nox vedou k fyziologickým a patologickým změnám typickým pro CHOPN. Ačkoliv známky zánětu pozorujeme u všech těžkých chronických kuřáků (zvýšené počty neutrofilů a alveolárních makrofágů v tekutině z bronchoalveolární laváže), jen u asi 15 % z nich se rozvíjí CHOPN (7). U těchto „k cigaretovému kouři citlivých“ jedinců pak dochází ke snižování FEV1 přibližně o 60 ml/rok na rozdíl od nekuřáků, nebo „necitlivých“ kuřáků (8). Progresivní bronchiální obstrukce u „citlivých kuřáků“ bývá měřitelná od čtvrté až šesté dekády života, ale symptomy a omezení způsobená chorobou se dostavují o desítky let později. Jedná se nejenom o postižení respiračního traktu, ale i o systémové dopady onemocnění v důsledku zvýšených hodnot prozánětlivých faktorů jako TNF-alfa či IL-8, které jsou zodpovědné za chronický katabolický stav (hubnutí, úbytek svalové hmoty a změna metabolismu periferního svalstva) (28). Nízký body-mass index (BMI) je nezávislým předpokladem ukazatelem mortality nemocných s CHOPN. Úbytek svalové hmoty vyjádřený jako fat-free mass (FFM) pozorujeme u 20–40 % nemocných, je spojen s redukcí tolerance zátěže (2), svalové síly (16) a kvality života (25). Podílí se na něm hypoxie, acidóza, léčba exacerbací systémovými steroidy, malnutrice, kachektizace a dušností způsobený sedavý způsob života s následnou dekonidí.

Diagnostický postup

Diagnóza chronické obstrukční plicní nemoci by měla být zvažována u každého pacienta, který má anamnézu expozice rizikovým faktorům a příznaky kašle, expektorace nebo dušnosti. Právě dušnost je příznak, pro nějž pacienti nejčastěji vyhledají pomoc lékaře, zvláště po epizodách akutní exacerbace bronchitidy během zimního období. Klinické vyšetření by tedy mělo být zahájeno rozбором **příznaků**. Pacienti nejčastěji zaregistrují dechovou nedostatečnost, když pospíchají do schodů nebo do kopce. Tento stupeň dušnosti však již odpovídá středně těžké bronchiální obstrukci, navíc se pacienti tomuto příznaku postupně přizpůsobují, omezují své pohybové aktivity, aby je pocit dechové nedostatečnosti neobtěžoval, což stupeň dušnosti, která je navíc výrazně modifikována náladou, v porovnání s úrovní ventilačních parametrů individualizuje. Pokud FEV1 klesne pod 30 % náležitých hodnot, je dechová nedostatečnost přítomna již při minimální námaze. Ke kvantifikaci symptomu používáme buď Borgovu, vizuální analogovou či Medical Research Council (MRC) škálu dušnosti.

Kašel s odkašláváním se objevuje u 50 % kuřáků. Zpočátku jen občas, nejprve časně ráno, ale postupně i během dne. Bývá většinou produktivní, množství sputa je relativně malé a jeho charakter nebývá purulentní. Chronická bronchitida je definována přítomností chronického produktivního kašle po dobu nejméně 3 měsíců v každém ze dvou po sobě následujících let, pokud je vyloučena jiná příčina kašle (1). Řada pacientů považuje svůj kašel za normální následek kouření („kuřácký kašel“), takže i několik let pro tento příznak lékařskou péči nevyhledají, naopak je třeba se na něj u kuřáků aktivně dotazovat. Během exacerbací se mění charakter expektorace na purulentní event. i s příměsí krve a rovněž se zvyšuje celkové množství sputa během dne. Bronchiální sekrece společně s kontrakcí hladké svaloviny dýchacích cest a remodelací bronchiální stěny jsou příčinou změny charakteru proudění vzduchu průduškami v turbulentní, což bývá doprovázeno distenčními pískoty. Dále je třeba získat údaje o expozici rizikovým faktorům onemocnění, komorbiditách, dosavadní léčbě, rodinné zátěži, sociálním kontextu. Mezi rizikové faktory onemocnění patří kouření cigaret, faktory životního prostředí, věk, opakované respirační infekty v dětství, nespecifická bronchiální hyperreaktivita, hypersekrece hlenu, kavkazská rasa, stav výživy, socioekonomické postavení a genetická dispozice (12). Zjišťování těchto rizikových faktorů by mělo být součástí rutinních prohlídek a s ohledem na to, že kouření je tak důležitým rizikovým faktorem, mělo by být monitorováno při každé kontrole v ordinaci praktického lékaře (26). Kterýkoliv pacient s těmito rizikovými fak-

tory, který přichází s kašlem nebo dušností, by měl v každém případě být vyšetřen pro možnou CHOPN. Problémem zůstává, že ve chvíli, kdy jsou přítomny symptomy onemocnění, jde již většinou o pokročilé stadium choroby.

Vyšetření plicních funkcí

Fyzikálním vyšetřením nezjišťujeme žádné pro chorobu specifické znaky, v úvodních stadiích choroby nemusíme najít žádné odchylky od normy. V pokročilejších stadiích CHOPN můžeme zaregistrovat použití pomocných dýchacích svalů, vydechování sevřenými rty, kterým si nemocný prodlužuje expirační fázi, zvýšenou náplň krčních žil, soudkovitý hrudník, horizontální průběh žeber, zatahování distálních žeber při nádechu v důsledku horizontálně uložené bránice (Hooverovo znamení), a především zažloutlé prsty vypovídající o kuřáckém návyku. Konstatujeme sonorní poklep hrudníku, prodloužené expirium event. s vrzoty či hrubšími krepitacemi při plicních bazích, bývá přítomno zvětšení jater, otoky dolních končetin, cyanóza atd.

Přesto, že právě optimálně nekoreluje s tíží dušnosti a dalšími symptomy CHOPN, zůstává **spirometrie** základním vyšetřením plicních funkcí u chronické obstrukční plicní nemoci. Stanovuje objem usilovně vydechnutého vzduchu v čase. Pacient se po maximálním nádechu snaží vydechnout nejsilněji a nejrychleji, jak je to možné. Jedině maximální výdechové úsilí zaručuje reprodukovatelnost spirometrického vyšetření, tzn. minimální variabilitu naměřených hodnot FEV1 a FVC. U zdravých jedinců je 80 % celkové kapacity plic vydechnuto během první vteřiny usilovného výdechu, takže poměr FEV1/FVC bývá 70–80 %. Pokud je přítomna bronchiální obstrukce, dochází k poklesu tohoto poměru. Navíc stárnutí přirozeně vede k úbytku plicních funkcí. Po 35. roce věku se ročně u průměrného nekuřáka snižuje FEV1 (usilovně vydechnutý objem za první sekundu) o 25–30 ml. V 75 letech tak dochází k celkovému poklesu o 1 000–1 200 ml a dosažení úrovně lehkého CHOPN. Do hry dále vstupují genetické faktory ať již ochranné, tak i riziko CHOPN zvyšující (např. deficiencie alfa-1-antitrypsinu, který je hlavním rizikovým faktorem předčasného rozvoje emfyzému i u nekuřáků, u kuřáků pak je příčinou akcelerovaného vývoje CHOPN).

Postdilatační hodnota FEV1, vztažená k referenční hodnotě závislé na věku, výšce, pohlaví a rase, je používána k rozdělení CHOPN dle stupně závažnosti do jednotlivých stadií, je důležitým parametrem při sledování progresu onemocnění a prognostickým ukazatelem. Spirometrické vyšetření musí být kvalitně provedeno i správně interpretováno. Bohužel nemáme k dispozici skutečný screeningový test, který by byl pro CHOPN specifický, a protože

prozatím nejlepší dostupnou metodou včasného zjišťování bronchiální obstrukce je spirometrie, měli bychom ji vyšetřit všem rizikovým pacientům i bez příznaků onemocnění. Statické plicní objemy, které zahrnují celkovou plicní kapacitu (TLC), funkční reziduální kapacitu (FRC) a reziduální objem (RV), nás informují o stupni hyperinflace, ke kterému dochází v důsledku poklesu elastického napětí plicní tkáně a dynamického kolapsu dýchacích cest během výdechu. Jednotlivé objemy měříme bodyplethysmograficky na principu Boylova zákona. Diluci vzácných plynů ve vdechovaném vzduchu stanovíme objem alveolární ventilace a korelací s bodyplethysmograficky zjišťovanými parametry konstatujeme přítomnost event. air trappingu. Účinnost přechodu plynů z alveolárního vzduchu do krve (účinnost, resp. úbytek plochy alveolokapilární membrány) posuzujeme vyšetřením tzv. transfer faktoru pro oxid uhelnatý (DLCO). Nově sledovaná inspirační kapacita je objem vzduchu, který je pacient na konci klidného výdechu schopen vdechnout. Tento parametr lze měřit prostou spirometrií, dobře koreluje se stupněm dušnosti a tolerancí fyzické zátěže (20) a lze ho využít ke sledování stupně hyperinflace především při záťažových testech. Vyšetření fyzickou zátěží spočívající nejčastěji ve vyšetření šestiminutovým testem chůzí, bicyklovou spiroergometrií apod. Součástí komplexního vyšetření by pak mělo být vyšetření krevních plynů, vyloučení event. polycytemie, deficiencie alfa-1-antitrypsinu, detekce event. emfyzemu pomocí HRCT, vyloučení významné plicní hypertenze echokardiograficky.

Prevence a časná diagnóza CHOPN zahrnuje aktivní screening a identifikaci rizikových osob, kterým pak poskytneme dostatek informací, náležitých jejich stavu a rizikům. Sekundární a terciární prevence, snižující pravděpodobnost komplikací, morbiditu a předčasné mortality, zůstávají základní strategií v průběhu diagnostikované CHOPN.

Terapie

Farmakoterapie může zlepšovat funkci dýchacích cest, redukovat přítomné symptomy, zlepšit kvalitu života, ale dosud chybí pevný důkaz o vlivu na progresi CHOPN. Pouze odvyknutí kouření nebo odstranění jiného rizikového faktoru může skutečně změnit průběh choroby, takže je eliminace odstranitelných rizikových faktorů nejvyšší prioritou v péči o nemocné. Podle WHO je 75 % případů CHOPN přímo přisuzováno kouření, tato hodnota v rozvinutých zemích, kde je navíc prokazován nárůst počtu kuřáků, dosahuje až 90 % (27). To vedlo k aktivitám směřujícím k omezení spotřeby tabáku zvyšováním daní, vymezováním nekuřáckých prostorů, omezováním možností reklamy, označováním krabiček varováními apod. Odvykání kouření je klíčovým úko-

lem v léčbě CHOPN a na rozdíl od dalších léčebných intervencí patří do rukou praktických lékařů, protože právě oni jsou ve styku se všemi kuřáky, kteří lékařskou péči vyhledávají. U zhruba 20 % z nich se rozvíjí CHOPN, polovina z nich na následky kouření zemře předčasně (21) a přibližně 70 % všech kuřáků se touží se svého návyku zbavit. Bez pomoci se to však podaří jen asi 7 % (11), přitom jednoduché rady a povzbuzení pacienta lékařem signifikantně zvyšují šanci na úspěšné odvyknutí. Motivace k tomu, aby se pacient stal „bývalým“ kuřákem, je základním předpokladem úspěchu, spolu s podporou lékaře a farmakoterapií (např. nikotinové náhrady, bupropion) zdvojnásobuje úspěšnost dlouhodobé abstinence (14). U pacientů s lehkou obstrukcí bylo intenzivními intervencemi podporujícími odvykání kouření dosaženo 35 % úspěšnosti v prvním roce a 22 % po pěti letech. Důležité ale je, že následný pokles ventilačních funkcí se pohyboval v běžném rozmezí nekuřáků na rozdíl od těch, kterým se přestat kouřit nepodařilo, kde byl dvojnásobný (24). V současné době existuje sofistikovaný systém intervencí v komplexní strategii odvykání kouření zahrnující kromě nefarmakologických intervencí rovněž nikotinovou substituci, která dvojnásobně zvyšuje pravděpodobnost odvyknutí kouření při srovnání s placebem po 12 měsících (10), a léčbu bupropionem, jehož efekt je prakticky dvojnásobný při srovnání s nikotinovou náhradou samotnou – 30 % nemocných nadále nekouří po roce od zahájení léčby (13).

Přestože většina léčebných doporučení využívá dělení CHOPN do stadií dle postdilatační hodnoty FEV₁, dostávají se v poslední době do popředí další sledované parametry, jako zlepšení celkového zdravotního stavu, tolerance zátěže a symptomy onemocnění (především dušnost), snížení počtu a tíže exacerbací. Všechny současné standardy léčby se

opírají o léčbu symptomů bronchodilatancii, která si ce nemají podstatný vliv na vlastní hodnotu FEV₁, ale mohou snižovat plicní hyperinflaci, a tak zlepšovat příznaky onemocnění, toleranci zátěže a kvalitu života nemocných. Vhodné jsou především bronchodilatační léky s dlouhodobým účinkem podávané inhalačně, tzn. dlouhodobě účinná beta-2-mimetika (23), a především dlouhodobě účinné anticholinergikum tiotropium (4), které lze navíc použít v kombinaci. Výhodný (lokální) způsob aplikace, dlouhodobá úleva příznaků onemocnění, zlepšení kvality života a redukce počtu exacerbací posunuje možnost jejich použití do časných stadií onemocnění. U pacientů symptomatických navzdory této léčbě se nadále dle potřeby podávají krátkodobě účinná beta-2-mimetika event. s anticholinergiky, dále pak theophylliny, limitované při systémovém podání především úzkým terapeutickým rozpětím. Trvají kontroverze ohledně podávání inhalačních steroidů v léčbě CHOPN, vyhazeny jsou prozatím pro léčbu nemocných s opakovanými častými exacerbacemi vyžadujícími léčbu antibiotiky (pokud jsou přítomny známky infekce dýchacích cest – tzn. zvýšené množství purulentního sputa, zhoršení dušnosti), a především systémovými kortikosteroidy (3).

Plicní rehabilitace je definovaná jako „multidisciplinární program péče pro pacienty s chronickým plicním postižením, který je individuálně navržen a veden za účelem optimalizace fyzických a sociálních schopností a soběstačnosti“ (22). Je nenahraditelná pro všechny pacienty s dušností, která interferuje s jejich běžnými denními aktivitami, vede k dekonkci kosterního svalstva, následně snížené toleranci zátěže, vedoucí k sociální izolaci a depresi, zvýšení závislosti na okolí a zhoršení kvality života. Prokazatelně zlepšuje stupeň dušnosti, toleranci zátěže, celkový zdravotní stav (9), snižuje potřebu zdravotní péče (20) při

prakticky neměnných parametrech ventilačních funkcí. Obecně rehabilitační programy sestávají z kondičního cvičení, edukace (včetně náviku dechových technik), psychosociální, behaviorální a nutriční intervence. Oxygenoterapie, neinvazivní ventilační podpora a volumoreduktivní terapie jsou vyhrazeny pro nejtěžší stadia onemocnění.

Závěr

Průběh CHOPN zůstává předmětem intenzivního výzkumu. Lepší pochopení choroby zákonitě povede k úspěšnějším intervencím a optimálním výsledkům léčby. Podobně jako časná diagnostika a účinná léčba vedly k podstatné redukci prevalence a mortality na kardiovaskulární choroby v posled-

ních cca 40 letech, nastává nyní čas pro podobnou změnu nepříznivého trendu u nemoci, která je v rozvinutých zemích třetí nejčastější příčinou úmrtí.

MUDr. Vladimír Zindr

Ordinace pneumologie a diagnostiky plicních funkcí,
Vítězná 31, 360 00 Karlovy Vary
e-mail: zindr@post.cz

Literatura

1. American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema: a statement by the Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases. *Am Rev Respir Dis.* 1962; 85: 762–768.
2. Baarends EM, Schols AM, Mistry R, Wouters EF. Peak exercise response in relation to tissue depletion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 1997; 10: 2807–2813.
3. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003; 361: 449–456.
4. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2002; 19: 209–216.
5. Celli BR, 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.
6. Ferguson GT, Enright PL, Buist AS, Higgins MW. Office spirometry for lung health assessment in adults: A consensus statement from the National Lung Health Education Program. *Chest.* 2000; 117: 1146–1161.
7. Fletcher C, Peto R, Tanker C, Spizer FE. The natural history of chronic bronchitis: An eight year follow up study of working men in London. Oxford: Oxford University Press. 1976.
8. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J.* 1977; 1: 1645–1648.
9. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2000; 355: 362–368.
10. Henningfield JE. Nicotine medications for smoking cessation. *N Engl J Med.* 1995; 333: 1196–1203.
11. Hughes JR, Gulliver SB, Fenwick JW, et al. Smoking cessation among self-quitters. *Health Psychol.* 1992; 11: 311–334.
12. Chen JC, Mannino DM. Worldwide epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med.* 1999; 5: 93–99.
13. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, 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.
14. Mallin R. Smoking cessation: integration of behavioral and drug therapies. *Am Fam Physician.* 2002; 65: 1107–1114.
15. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 1683–1689.
16. Mostert R, Goris A, Weling-Scheepers C, Wouters EF, Schols AM. Tissue depletion and health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2000; 94: 859–867.
17. Murray CJ, Poles AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 1997; 349: 1498–1504.
18. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guidelines on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax.* 2004; 59 (suppl 1): 1–232.
19. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1988; 158: 1557–1565.
20. O'Donnell DE, McGuire M, Samis L, Webb KA. The impact of exercise reconditioning on breathlessness in severe chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152: 2005–2013.
21. Peto R, Poles AD, Borcham J, et al. Mortality from Smoking in Developed Countries 1950–2000: Indirect Estimates from National Vital Statistics. Oxford University Press. 1994.
22. Pulmonary rehabilitation-1999. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: 1666–1682.
23. Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, et al. Use of long-acting inhaled beta-2-adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163: 1087–1092.
24. Scanlon PD, Connett JE, Walter LA, Altose MD, Bailey WC, Buist AS. 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.
25. Shoup R, Dalsky G, Warner S, et al. Body composition and health-related quality of life in patients with obstructive airway disease. *Eur Respir J.* 1997; 10: 1576–1580.
26. Strategies in preserving lung health and preventing COPD and associated diseases. The National Lung Health Education Program. *Chest.* 1998; 113 (suppl 2): 123S–163S.
27. World Health Organisation. WHO Strategy for Prevention and Control of Chronic Respiratory Diseases. 2002, WHO/MNC/CRA/02.1.
28. Wouters EF. Chronic obstructive pulmonary disease. 5: systemic effects of COPD. *Thorax.* 2002; 57: 1067–1070.