

Pregledni prispevek/Review article

LOČEVANJE KRONIČNE OBSTRUKTIVNE PLJUČNE BOLEZNI OD ASTME

DIFFERENTIATION BETWEEN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND ASTHMA

Stanislav Šuško

Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Bolnišnica Golnik, 4204 Golnik

Prispelo 2002-11-14, sprejeto 2002-12-20; ZDRAV VESTN 2003; 72: 157–61

Ključne besede: umrljivost; depresija; opustitev kajenja; spirometrija; družinska medicina

Izvleček – Izhodišča. Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) deli z astmo mnoge lastnosti. Bolezni označujejo naduha, kašelj in izkašljevanje, patofiziološko pa zapora dihal. Vendar sta astma in KOPB povsem različni bolezni, z drugačno patogenezo, klinično sliko, zdravljenjem, preventivnimi ukrepi in prognozo. Zato je razlikovanje med boleznima naduse pomembno.

Metode. V prispevku so opisane razlike v etiopatogenezi med astmo in KOPB. Podrobneje je opisan postopek diagnoze KOPB s poudarkom na možnosti zgodnje diagnoze KOPB. Poudarjene so razlike med simptomi astme in KOPB ter podobnosti in razlike pri medikamentnem zdravljenju astme ali KOPB. Posebej so opisane posebne metode zdravljenja KOPB, kot so opustitev kajenja, respiratorna rehabilitacija ter trajno zdravljenje s kisikom na domu. Poudarjene so naloge zdravnikov družinske medicine pri obravnavi bolnikov z astmo in bolnikov s KOPB.

Zaključki. Astma in še pogosteje KOPB odkrijemo kasno. Ocenjujejo, da je diagnosticiranih le približno polovica bolnikov s KOPB. V prispevku so opozorili na možnosti razlikovanja med astmo in KOPB. Poudarili so viden pomen zgodnje diagnoze KOPB. Zaključili so, da naj postane spirometrija del rutinske obravnave bolnikov z internističnimi boleznimi ter rutinska preiskavna metoda v ambulantah zdravnikov družinske medicine.

Uvod

Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) je bolezen z zaporo dihal, ki ni docela odpravljiva. Zapora dihal večinoma napreduje. Razvoj bolezni je povezan z bolezenskim odzivom pljuč na vdihovanje cigaretne dima ali drugih vdihanih dražljivcev (1).

Bolniki pred pojavom zapore dihal praviloma dolga leta kašljajo in izkašljejejo.

Zapora dihal nastopa polagoma in se kaže s počasi napredujočo naduho ob telesnih obremenitvah. Zaradi počasnega napredovanja se bolniki boleznimi praviloma zavejo šele, ko se razvije huda zapora dihal. Bolezen zato pri večini bolnikov odkrijemo bistveno pozno.

Key words: mortality; depression; cessation of smoking; spirometry; primary health care

Abstract – Background. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) shares many clinical and pathophysiologic features with asthma. Yet, COPD and asthma are different diseases, with their own pathogenesis, clinical picture, management and prognosis. Still there are not so few diagnostic mistakes between asthma and COPD.

Methods. The possibilities of differentiating between asthma and COPD were stressed. Differences in symptoms or in therapy between asthma and COPD were shown.

Conclusions. Asthma and even more COPD are too often recognized only in late, severe forms. Important clinical benefits of early diagnosis of asthma or COPD were shown. It was recommended, that spirometry should become routine diagnostic test on the level of primary health care.

Etiologija KOPB

Za KOPB zbolijo praviloma le kadilci cigaret. Vendar ne vsi, le 15–20% izmed njih. Ni poznano, zakaj večini kadilcev kajenje, kar se tiče zboljenja za KOPB, ne škodi.

Zbolijo le tisti kadilci, ki se pretirano odzivajo na škodljivosti v cigaretne dimu (2).

Za KOPB so nagnjeni ljudje s prirojenim pomanjkanjem alfa₁ antitripsina. Ta zavira razgradne učinke proteaz, ki jih pod vplivom cigaretne dima izločajo nevtrofilni granulociti. Če alfa₁ antitripsina ni ali je nedejaven, levkocitne proteaze neovirano uničujejo pljuča (3).

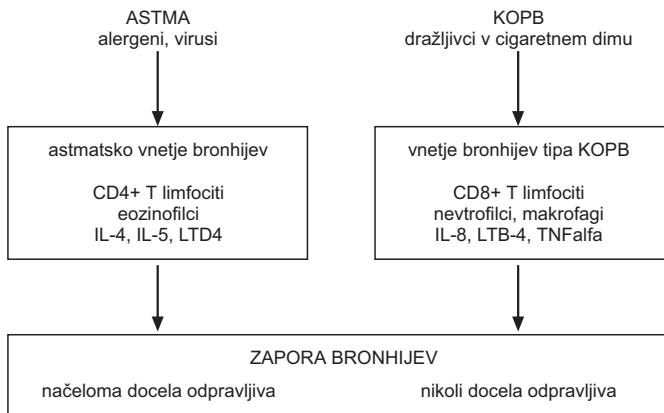
Za nastanek KOPB so verjetno odgovorna tudi porušena razmerja med nekaterimi drugimi telesnimi proteazami in anti-proteazami (4).

KOPB se razvija na treh ravneh pljuč (5):

1. hipersekretorni proces v velikih bronhih → okrepljeno izkašljevanje
 2. vnetni proces v malih bronhih → respiratorni bronhioolitis in fiksna zapora
 3. destruktivni proces v alveolah → emfizem pljuč
- KOPB hitreje napreduje pri bolnikih z bronhialno preodvzivnostjo. Novejše raziskave kažejo, da se pri ženskah razvije KOPB hitreje kot pri moških kadilcih z enakim trajanjem kajenja. Žal opažamo, da med mladino, ki kadi, prevladujejo dekleta.

Primerjava imunopatogeneze astme in KOPB

KOPB in astmo označuje kronično vnetje bronhijev. Vendar se vnetji imunopatogenetsko močno razlikujeta (5-7, sl. 1).



Sl. 1. Razlike med astmatskim vnetjem in vnetjem pri KOPB (IL – interleukin, TNF – dejavnik tumorske nekroze, LB – levkotrien B).

Figure 1. Differences between asthmatic and COPD airway inflammation (IL – interleukin, TNF – tumor necrosis factor, LB – leukotrien B).

Pri astmi so vzdraženi limfociti CD4+, ki s citokini aktivirajo druge celice, zlasti eozinofilne granulocite (6).

Pri KOPB pa sestavine cigaretne dima neposredno ali posredno vzdražijo CD8+ limfocite. Ti sprožajo respiratorni bronhioolitis in razgrajujejo alveolne stene (6).

Limfociti CD4+ so načeloma zelo občutljivi za učinke glukokortikoidov, na citotoksične limfocite CD8+ pa glukokortikoidi ne delujejo. To nam razloži, zakaj so inhalacijski ali oralni glukokortikoidi pri veliki večini bolnikov z astmo izjemno učinkoviti, skoraj nobenega učinka pa nimajo na vnetje pri KOPB (8-9).

Diagnoza KOPB

Pri dolgoletnem kadilcu cigaret moramo vselej pomisliti na možnost KOPB.

Neredko se kadilci, ki se jim je KOPB pojavila že davno, te bolezni ne zavedajo.

Zato je potrebno vsakega kadilca aktivno povprašati o simptomih, kot so kašelj, izkašljevanje in zlasti naduha ob telesni obremenitvi.

Ob pozitivnih odgovorih je potrebno narediti spirometrijo z bronhodilatacijskim testom.

Ugotovitev zapore dihal ob negativnem bronhodilatacijskem testu zadošča za delovno diagnozo KOPB. Zato se pri tem ne

ustavimo, ampak opravimo še druge preiskave, kot so radiogram toraksa, merjenje difuzijske kapacitete pljuč za CO, EKG, izmerimo pline v arterijski krvi in bolnika s KOPB funkcijsko ocenimo. Delovno diagnozo KOPB naj praviloma postavi zdravnik prvega stika – zdravnik družinske medicine. KOPB potrdi in opredeli stopnjo njene težavnosti, specialist pnevmolog pa začrta shemo začetnega zdravljenja.

Veliko večino bolnikov s KOPB odkrijemo v zelo napredovali bolezni, ko mnogi izmed njih potrebujejo trajno zdravljenje s kisikom na domu in so že hudi invalidi.

Zakaj nam zgodnja diagnoza KOPB ne uspeva?

Odgovor je (in ni) preprost. Zdravniki različnih internističnih ali drugih specialnosti, še posebej zdravniki družinske medicine (zdravniki prvega stika!) pa tudi zdravstveni politiki še ne vedo,

- da kajenje poleg srčnožilnih bolezni in raka povzroča tudi KOPB;
 - da se KOPB razvija zelo počasi, zato bolniki v zgodnjih fazah bolezni še ne iščejo zdravniške pomoči;
 - da je potrebno vsakemu kadilcu narediti spirometrijo in
 - da naj bi bila spirometrija rutinska in enostavno dostopna preiskavna metoda v ambulanti družinskega zdravnika.
- Astmo in KOPB ločimo po anamnestičnih podatkih (razpr. 1).

Razpr. 1. Značilnosti simptomov pri astmi in KOPB.

Table 1. Characteristics of symptoms in asthma or in COPD.

SIMPTOMI	
ASTMA	KOPB
variabilni cirkadiana variabilnost, lahko izrazita	stalni načeloma brez cirkadiane variabilnosti
pričetek: nenaden, bolnik ve za leto, mesec ali celo dan prve epizode astme	pričetek izrazito postopen, bolnik ne ve, kdaj je zbolel

Epidemiologija KOPB

Natančnih epidemioloških podatkov o KOPB v Sloveniji ni. Sodeč po tujih izkušnjah, da ostane veliko bolnikov s KOPB nespoznanih, smemo verjetno domnevati, da pri nas ni drugače.

Po podatkih Inštituta za varovanje zdravja (mag. dr. Sonja Grobovšek) je letno v Sloveniji med 3000 in 4000 hospitalizacij zaradi KOPB. Te so načeloma dolgotrajne, pogosto vsaj del časa potekajo na oddelkih za intenzivno zdravljenje. Zato so drage. Letno umre v Sloveniji zaradi KOPB 500-600 bolnikov. To je impresiven podatek, saj je KOPB bolezen, ki jo je mogoče povsem preprečiti. Na leto je v Sloveniji torej 500-600 *prezgodnjih smrti* zaradi KOPB. Približno toliko Slovencev umre letno v prometnih nesrečah. Vendar so politični ukrepi neprimerno intenzivnejši v zvezi s preprečevanjem prometnih nesreč s smrtnim izidom. Te so tudi medijsko odmevne in se vsak dan poučimo o njih. Nikakršne politične volje ni za preprečevanje KOPB, razen v relativno skromnih okvirih preprečevanja kajenja, ki pa ga zvečine utemeljujejo zaradi vplivov kajenja na srčnožilne bolezni ali na vznik pljučnega in ostalih oblik raka. O KOPB politiki le redkokdaj govorijo. Nikakršne politične pobude ni za zgodnje odkrivanje KOPB.

Primerjava zdravljenja astme in KOPB

Cilji zdravljenja bolnikov s KOPB so:

- preprečevanje napredovanja bolezni,
- odprava ali ublažitev simptomov,

- preprečevanje ter zdravljenje poslabšanj bolezni,
- povečevanje telesne zmogljivosti,
- izboljševanje zdravstvene kakovosti življenja in
- zmanjševanje umrljivosti.

Za doseg te ciljev spodbujamo opustitev kajenja, predpisujemo zdravljenje in vodimo respiratorno rehabilitacijo. Zdravila, s katerimi zdravimo KOPB, so bronhodilatatorji, antibiotiki ter kisik.

Od bronhodilatatorjev se poslužujemo kratko- in dolgodelujočih simpatikomimetikov beta₂ pripravkov teofilina in antiholinergikov (10-15).

Od antiholinergikov je pri nas na voljo kratkodelujoči antiholinergik ipratropij, bodisi v samostojnem vdihovalniku ali v vdihovalniku v kombinaciji s fenoterolom.

Za zdravljenje KOPB veliko obeta nov, dolgodelujoči antiholinergik tiotropij (16).

Kot pri astmi tudi pri KOPB delimo zdravljenje na trajno (vzdrževalno) zdravljenje in zdravljenje poslabšanj KOPB.

Kljub temu da sta KOPB in astma dve načeloma docela različni bolezni, se za zdravljenje KOPB poslužujemo istih zdravil, kot jih predpisujemo bolnikom z astmo.

Žal so ta »astmatska« zdravila pri bolnikih s KOPB bistveno manj učinkovita, vendar boljših zdravil (še) ni.

Ta zdravila pa bolnikom s KOPB predpisujemo bistveno drugače kot bolnikom z astmo (razpr. 3).

Razpr. 3. Primerjave vzdrževalnega zdravljenja astme in KOPB.

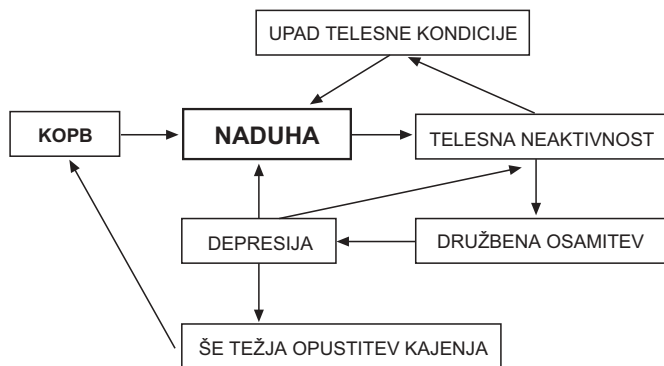
Table 3. Comparison of continuous treatment of asthma and COPD.

Zdravilo	Astma	KOPB
Hitro delujoči simpatikomimetiki beta ₂ salbutamol, fenoterol	načeloma po potrebi	po potrebi ali redno
Antiholinergiki: ipratropij (kratkodelujoči) tiotropij (dolgodelujoči)	nikoli brez sočasnega zdravljenja s simpatikomimetiki beta₂	lahko v monoterapiji, veliko obeta dolgodelujoči antiholinergik
Dolgodelujoči simpatikomimetiki beta ₂ salmeterol, formoterol	le redno, pogosto v dosledni kombinaciji z inhalacijskimi glukokortikoidi	le redno, so zelo učinkoviti
Teofilini, zlasti retardni	redkeje, le pri težkih oblikah persistentne astme	pogosteje, načeloma v dodatku drugim bronhodilatatorjem, le pri težjih oblikah KOPB
Inhalacijski glukokortikoidi: beklometazon, budezonid, flutikazon	redno; so izbirna protivnetna zdravila za večino bolnikov z astmo	učinkoviti le pri delu bolnikov s težjo KOPB in pogostimi poslabšanji KOPB
Oralni glukokortikoidi: metilprednizolon	pri astmi odvisni od sistemskih glukokortikoidov	nikoli za vzdrževalno zdravljenje

Problem naduhe pri KOPB

Naduha je dominantni in daleč najtežji simptom KOPB, zato jo obravnavam posebej.

Zdravljenje naduhe se je potrebno lotiti kompleksno (sl. 2). Zaradi naduhe so bolniki s KOPB vse bolj telesno nedejavni. Zato izgube še tisto malo kondicije, ki so jo imeli. Zato jim telesne dejavnosti tudi zaradi dekonicioniranja sprožijo naduho. Zato postanejo povsem telesno nedejavni. Zaradi nedejavnosti se socialno izolirajo, na kar se rada nacepi pogosta latentna depresija. Opustitev kajenja je pri bolnikih z depresijo še toliko težja, zaradi depresije bolniki naduho hitreje zaznavajo in so še bolj telesno nedejavni in socialno izključeni. Pogosto je potrebna pomoč socialnega delavca in psihiatra.



Sl. 2. Dejavniki naduhe pri KOPB.

Figure 2. Multiple causes of dyspnea in COPD.

KOPB, astma in srčno popuščanje

Bolnikom, ki jih zdravijo zaradi srčnega popuščanja, v mnogih tudi uglednih zdravstvenih ustanovah po Sloveniji, praviloma ne ocenijo pljučne funkcije s preprosto spirometrijo. Celo za dolgoletne kadilce cigaret sodijo, da spirometrije ne potrebujejo. Bolnikom raje petkrat ponovijo ultrazvočno preiskavo srca. Kašelj avtomatično pripišejo srčnemu popuščanju, ne pomislijo pa na možnost astme ali KOPB. Vedeti je treba, da je s telesnim pregledom le poredkoma mogoče razlikovati med bolniki s kroničnim srčnim popuščanjem, ki ne bolujejo tudi za KOPB, in bolniki s srčnim odpovedovanjem in sočasnim KOPB ali astmo. Zato mnogim bolnikom s srčnim popuščanjem ne postavijo diagnoze KOPB ali astme in ne uvedejo pravega zdravljenja. Neredko napačno zaključijo, da se »kardiopati« slabo odzivajo na običajna zdravila za srčno popuščanje, poizkušajo z drugimi zdravili, in to v vse večjih odmerkih. Razumljivo je, da uspeha ni, dokler ne ugotovijo prave narave bolezenskega stanja.

Žal celo niso redki primeri, ko starejše bolnike zdravijo kot »srčno popuščanje«, gre pa le za astmo pri povsem zdravem srcu!

Spirometrija bi morala postati rutinska preiskavna metoda pri bolnikih s srčnim popuščanjem ali pri bolnikih z respiratornimi simptomi, še posebej, če so dolgoletni kadilci!

Poslabšanje KOPB

KOPB se praviloma poslabša zaradi hujšega vnetja bronhijev. Najčešči vzrok poslabšanj KOPB so bakterijske ali virusne okužbe dihal (o relativnem pomenu enih ali drugih povzročiteljev še ni enotnega mnenja) ali ob vdihavanju dražljivcev v zraku (smog) (1).

Bolniki s KOPB in srčnim popuščanjem, pljučnico ali pljučnimi embolizmi ta komorbidna stanja težje prenašajo, niso pa vzrok poslabšanju KOPB. Tako kot pri astmi je tudi poslabšanje KOPB povezano s poslabšanjem vnetja bronhijev.

Diagnostična merila za poslabšanje KOPB niso funkcijska, temveč le klinična:

- poslabšana naduha,
- povečana ekspektoracija,
- bolj gnojno ekspektoriranje.

Zdravljenje poslabšanja astme se od zdravljenja poslabšanja KOPB ne loči po vrsti, ampak po načinu uporabljenih zdravil. Pričakovani izidi zdravljenja so povsem drugi pri poslabšanju KOPB kot pri poslabšanju astme.

Bolnikom v poslabšanju astme predpišemo kisik v veliki koncentraciji ali pretoku, vendar po večini le za krajši čas. Bolnikom v poslabšanju KOPB pa predpišemo kisik podaljšano in

uravnavamo količino predpisanega kisika glede na trenutno izmero plinov v arterijski krvi.

Poslabšanje obeh boleznih zdravimo z velikimi odmerki inhalacijskih simpatikomimetikov beta₂ in inhalacijskega antiholinergika ter z oralnimi glukokortikoidi (10–18).

Aminofilin je neučinkovit ali komajda kaj koristen za zdravljenje poslabšanja astme ali za poslabšanje KOPB. Je pa aminofilin kaj hitro kardiotoksičen, še zlasti pri starejših bolnikih z okvaro srčne mišice, motnjami v elektrolitnem ravnovesju in še posebej pri bolnikih v respiracijski insuficienci. Zdravljenje z aminofilinom otežuje vzdrževalno zdravljenje z retardnimi teofilini, zaradi česar ob dajanju aminofilina še toliko hitreje presežemo (le relativno!) varno območje serumske koncentracije teofilina.

Za antibiotik se pri astmi ali pri KOPB odločimo ob znakih bakterijske okužbe dihal. To je pri astmi izjemno redko, toda zelo pogosto pri poslabšanjih KOPB (14).

Poslabšanje astme označuje ventilacijska insuficienca. Zato zdravljenje obvezno spremljamo z merjenjem pljučne funkcije. Pričakovani izid zdravljenja je normalizacija pljučne funkcije.

Poslabšanje KOPB označuje respiracijska insuficienca, zato je spremljanje poslabšanja z merjenjem pljučne funkcije manj pomembno kot spremljanje dinamike plinov v arterijski krvi. Zeleni izid zdravljenja je največje možno izboljšanje respiracijske insuficience.

Pri poslabšanju astme ali poslabšanju KOPB je nadvse pomembno klinično opazovanje bolnika – frekvenca pulza, frekvenca dihanja, način dihanja, splošni izgled ali psihično stanje. Opazovanja bolnikov nam pogosto več povedo od meritev pljučne funkcije ali izmere plinov v arterijski krvi.

Opustitev kajenja

Bolnikom s KOPB pljučna funkcija bistveno hitreje upada od normalnega upada pri nekadilcih ali pri kadilcih, ki so za cigaretni dim neobčutljivi (19).

- Prenehanje kajenja upočasni (normalizira) upad pljučne funkcije v kateri koli fazi KOPB.
- Opustitev kajenja je poleg trajnega zdravljenja s kisikom edini način, s katerim upočasnimu pospešeno upadanje pljučne funkcije.
- KOPB je ena od zelo redkih kroničnih boleznih, pri kateri lahko z zelo enostavnim ukrepom – opustitvijo kajenja – ustavimo napredovanje bolezni.

Kajenje povzroči hudo odvisnost, ki lahko pri nekaterih kadilcih presega intenzivnost odvisnosti od heroina.

Žal so bolniki s KOPB med najbolj strastnimi kadilci. Zato je odvajanje od kajenja pri teh bolnikih še toliko težavnejše.

Opustitev kajenja je razen trajnega zdravljenja s kisikom pri hudih oblikah KOPB edini način za preprečitev napredovanja bolezni. Zato je potrebno opustitev kajenja intenzivno uveljavljati. Pri tem kombiniramo različne psihološko-educacijske tehnike z zdravili, kot so nikotinski nadomestki ali (uspešnejšim) antidepresivom bupropionom (20, 21).

Respiratorna rehabilitacija

Respiratorna rehabilitacija je nepogrešljiv člen pri celoviti obravnavi bolnika s KOPB.

Pravilno izvajana rehabilitacija ima mnoge nadvse koristne učinke (22, 23):

- zmanjšano zaznavanje naduhe,
- izboljšano telesno zmogljivost,
- manj pogosta poslabšanja KOPB in
- izboljšano zdravstveno kakovost življenja.

Zaradi zmanjšane naduhe in izboljšane telesne zmogljivosti so bolniki s KOPB pokretnejši, manj izolirani od drugih ljudi

in manj depresivni. Lažje jih prepričamo o koristnosti opustitve kajenja. Vsako poslabšanje KOPB povzroči dodaten upad pljučne funkcije. S preprečevanjem poslabšanj KOPB morda upočasnimo pospešeni upad pljučne funkcije.

Trajno zdravljenje s kisikom na domu (TZKD)

Za TZKD se odločimo, ko je bolnik v trajni respiracijski insuficienci s PaO₂ pod 7,3 kPa ali s PaO₂ 7,3–8,0 kPa in znaki kroničnega pljučnega srca.

Dodajanje kisika vdihanemu zraku, ki naj traja vsaj 17 ur dnevno, pomembno podaljša preživetje bolnikov s KOPB.

TZKD odobri posebna komisija na Kliničnem oddelku za pljučne bolezni in alergijo Bolnišnice Golnik.

Zaključki

Za KOPB je še nedavno veljalo, da je brezupna bolezen, kjer se ne da narediti prav veliko dobrega.

Novejša spoznanja so to trditev obrnila na glavo. S pravilnim zdravljenjem, kamor sodijo zdravila, pouk o KOPB z opustitvijo kajenja in respiratorna rehabilitacija, se da doseči vidno izboljšanje bolnikovega zdravstvenega stanja.

Zaključujem s poudarki:

1. bistveno uspešnejše moramo odkrivati bolnike z zgodnjimi oblikami KOPB;
2. intenzivno je treba pospeševati opustitev kajenja pri vseh bolnikih s KOPB, ki še kadijo, ne glede na težo bolezni;
3. razločevanje astme od KOPB nam načeloma ne sme povzročati težav;
4. spirometrija mora postati rutinska preiskavna metoda za mnoge internistične bolnike, na primer za bolnike s srčnim popuščanjem, in
5. spirometrija naj postane rutinska preiskavna metoda v ambulantah zdravnikov družinske medicine.

Literatura

1. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S77–S121.
2. Sandford AJ, Weir TD, Pare PD. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 1380–91.
3. Mahadeva R, Lomas DA. Genetics and respiratory disease. 2. Alpha 1-antitrypsin deficiency, cirrhosis and emphysema. *Thorax* 1998; 53: 501–5.
4. Stockley RA. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: S49–S52.
5. Jeffery PK. Structural and inflammatory changes in COPD: a comparison with asthma. *Thorax* 1998; 53: 129–36.
6. Barnes PJ. Mechanisms in COPD: differences from asthma. *Chest* 2000; 117: Suppl: 10S–14S.
7. Saetta M, Di Stefano A, Turato G et al. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 822–6.
8. Culpitt SV, Maziak W, Loukidis S, Nightingale JA, Matthews JL, Barnes PJ. Effect of high dose inhaled steroid on cells, cytokines, and proteases in induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1635–9.
9. Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM, Barnes PJ. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 542–8.
10. Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Peslis N, Crawford C. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 815–21. (Erratum, *Eur Respir J* 1997; 10: 1696–6.)
11. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999; 115: 957–65.
12. Maesen BL, Westermann CJ, Duurkens VA, van den Bosch JM. Effects of formoterol in apparently poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13: 1103–8.

13. Rennard SI, Serby CW, Ghafouri M, Johnson PA, Friedman M. Extended therapy with ipratropium is associated with improved lung function in patients with COPD: a retrospective analysis of data from seven clinical trials. *Chest* 1996; 110: 62-70.
14. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 957-60.
15. Tarpy SP, Celli BR. Long-term oxygen therapy. *N Engl J Med* 1995; 333: 710-4.
16. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ Jr., Hammer R. Tiotropium (Spiriva): mechanical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci* 1999; 64: 457-64.
17. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1941-7.
18. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 456-60.
19. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁: the Lung Health Study. *JAMA* 1994; 272: 1497-505.
20. Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M. Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994; 343: 139-42.
21. 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: 685-91.
22. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 348: 1115-9.
23. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 362-8.
24. Gorecka D, Gorzelak K, Sliwinski P, Tobiasz M, Zielinski J. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax* 1997; 52: 674-9.