

# Historia naturalna przebiegu choroby u pacjenta z POChP – od rozpoznania aż po ciężką postać

prof. dr hab. med. Jerzy Liebhart

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Alergologii, Akademia Medyczna, Wrocław

Medycyna po Dyplomie 2011(20); 5(182): 56-60

**P**rzewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) należy do najbardziej rozpowszechnionych przewlekłych schorzeń stanowiących poważne obciążenie społeczne. Jej charakterystyczną cechą jest postępująca przez wiele lat progresja objawów. Dobrze znany jest także podstawowy czynnik wywołujący (dym papierosowy), który w dodatku ma decydujący wpływ na dalszy przebieg choroby. Obraz POChP zmienia się znacząco w miarę postępu choroby, co odzwierciedla skuteczność podjętych względem pacjentów działań i determinuje metody postępowania. Część objawów występuje dopiero w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, a stopień ich nasilenia stanowi ważny czynnik prognostyczny.

## Wentylacja płuc

Szczegółowej wiedzy na temat przebiegu POChP dostarcza obserwacja szybkości obniżania się parametrów spirometrycznych u palaczy papierosów. U osób niepalących natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa ( $FEV_1$  – *forced expiratory volume in 1 second*) osiąga maksimum pomiędzy 15. a 25. r.ż., później – po około 10-letnim okresie plateau – zmniejsza się o 20-25 ml/rok.<sup>1,2</sup> U palaczy papierosów spadek jest wyraźnie większy – dochodzi do 40-90 ml/rok.<sup>3-5</sup> W tym przedziale można wyróżnić dwie

grupy charakteryzujące się wolnym lub szybkim obniżaniem wartości  $FEV_1$  (*slow or rapid decliners*). W rozważaniach nad przyczynami tak dużej międzyosobniczej zmienności bierze się pod uwagę przede wszystkim intensywność palenia papierosów wyrażoną liczbą paczkolet oraz zróżnicowaną osobniczo podatność na działanie dymu tytoniowego.<sup>4,6</sup> Upośledzenie wentylacji płuc przebiega szybciej u kobiet niż u mężczyzn<sup>7,8</sup> i można je odnotować już u palących nastolatków.<sup>9,10</sup>

Klasyfikacja ciężkości (stadium zaawansowania) POChP jest według kryteriów GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)<sup>4</sup> oparta przede wszystkim na kryteriach spirometrycznych (tab. 1). Badanie musi być przeprowadzone w stabilnym okresie choroby.

Podstawowym warunkiem rozpoznania POChP jest wartość wskaźnika  $FEV_1/FVC\%$  mniejsza od 0,7. Natomiast o zaszeregowaniu do kolejnych stopni ciężkości decyduje wartość  $FEV_1$  wyrażona w odsetku normy. W postaci łagodnej POChP  $FEV_1$  wynosi  $\geq 80\%$ , natomiast w umiarkowanej, ciężkiej lub bardzo ciężkiej stwierdza się odpowiednio niższe wartości tego parametru, w przedziałach:  $FEV_1$  50-80%;  $FEV_1$  30-50% oraz  $FEV_1 < 30\%$  wartości należnej. Bardzo ciężką postać POChP (stopień IV) rozpoznaje się również u pacjentów spełniających spirometryczne kryteria stopnia III ( $FEV_1$  30-50% w.n.), jeżeli jednocześnie stwierdza się u nich objawy przewlekłej niewydolności oddechowej.

Najbardziej czytelnym sposobem opisu historii naturalnej POChP jest przedstawianie jej na tle kolejnych stopni ciężkości choroby. Należy jednak pamiętać, że procesy patologiczne w tym schorzeniu mają charakter ogólnoustrojowy (wielonarządowy) i wyniki samego badania spirometrycznego w pełni ich nie odzwierciedlają. Najlepszym predyktorem czasu przeżycia, a tym samym wskaźnikiem zaawansowania choroby, jest czteroskładnikowy indeks BODE, który zostanie dokładniej opisany w dalszej części artykułu.<sup>12</sup>

POChP jest uważana za chorobę osób w dojrzałym (>45. r.ż.) i podeszłym wieku, choć w rzeczywistości objawia się już znacznie wcześniej. W badaniu ECRHS (European Community Respiratory Health Survey), które objęło 36 827 osób w wieku

## Kluczowe zagadnienia

- Charakterystyczną cechą POChP jest powoli postępująca progresja nieodwracalnej bronchoobturacji. Może być ona ilościowo opisana za pomocą badania spirometrycznego.
- Choroba przez długi czas jest lekceważona przez pacjentów i ich otoczenie, a niekiedy również przez lekarzy.
- Dokuczliwe objawy pojawiają się późno, zazwyczaj dopiero w III stadium zaawansowania choroby.
- W ewolucji stanu pacjentów z POChP bardzo ważną rolę odgrywają zmiany pozapłucne oraz choroby współistniejące.
- Podstawowym czynnikiem, który istotnie modyfikuje historię naturalną POChP, jest wczesne zaprzestanie palenia papierosów.

20-44 lat, przewlekły, produktywny kaszel wykazano aż u 11,8% pacjentów, a potwierdzoną spirometrycznie chorobę u 3,6%.<sup>13</sup>

U pacjentów z POChP w początkowych stadiach choroba jest w znacznym stopniu niedorozpoznawana. W przeprowadzonym w Austrii badaniu BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease) częstość jej występowania w stopniu I lub wyższym oszacowano na 26,1%, a w stopniu II lub wyższym na 10,7%, podczas gdy lekarze rozpoznali POChP tylko u 5,6% uczestniczących w tym projekcie osób.<sup>14</sup>

W badaniu OLIN (Obstructive Lung Disease in Northern Sweden), które objęło ogólną populację mieszkańców Szwecji, stwierdzono, że łagodna postać POChP występuje u 8,2%, umiarkowana u 5,3%, ciężka u 0,7% i bardzo ciężka u 0,1% obywateli tego kraju.<sup>15</sup> Podobnie malejący rozkład częstości występowania poszczególnych stadiów POChP wykazano dla populacji Włoch.<sup>16</sup> Potwierdza to ogromne znaczenie zwalczania nałogu palenia papierosów dla zminimalizowania olbrzymich kosztów ponoszonych później przy leczeniu chorych w III i IV stopniu ciężkości choroby. Zaprzestanie palenia dwukrotnie spowalnia szybkość spadku wartości  $FEV_1$ <sup>17</sup> i jednocześnie wydłuża okres przeżycia pacjentów.<sup>18,19</sup> Im więc wcześniej zostanie wyeliminowany szkodliwy wpływ dymu tytoniowego na układ oddechowy, tym większa jest szansa zatrzymania POChP na niższym etapie rozwoju.

Postęp nieodwracalnej bronchoobturacji wyraźnie przyspieszają częste zaostrzenia choroby.<sup>20,21</sup> W związku z tym w profilaktyce ważną rolę odgrywają również szczepienia ochronne przeciwko grypie i przeciwko *Streptococcus pneumoniae*.<sup>22,23</sup> Leczenie farmakologiczne (stosowanie leków rozkurczających oskrzela) rekomendowane w I i II stopniu ciężkości POChP nie spowalnia natomiast obniżania się wartości  $FEV_1$ .<sup>11</sup>

## Objawy

Pierwszym objawem jest przewlekły, produktywny kaszel, niestety – zazwyczaj lekceważony przez chorych, ich otoczenie, a często także przez lekarzy. Początkowo niezbyt dokuczliwy, mimowolny, występuje u pacjentów w trakcie całego przebiegu choroby i na ogół w mniejszym stopniu, niż ma to miejsce w przypadku innych niż POChP schorzeń, upośledza jakość ich życia.<sup>24</sup> Kaszel zawsze powinien być sygnałem nakazującym wykonanie spirometrii i RTG klatki piersiowej. Obfite odkrztuszanie płwociny może wskazywać na współistnienie rozstrzeni oskrzeli, których częstość występowania jest największa w III i IV stadium POChP.<sup>25</sup>

Podstawowym objawem, który przyciąga uwagę chorych, jest stopniowo, systematycznie nasilająca się w ciągu lat duszność wysiłkowa (upośledzenie wydolności wysiłkowej). Pojawia się w trakcie wysiłku i zmusza chorego do jego zaprzestania, a w IV stadium POChP występuje również w spoczynku. Do oceny nasilenia tego objawu służy zmodyfikowana skala MRC (Medical Research Council)<sup>26</sup> (tab. 2). Jest ona lepszym predyktorem czasu przeżycia niż wartość  $FEV_1$ , ale gorszym od wskaźnika BODE.<sup>27,28</sup> Inną metodą oceny wydolności wysiłkowej jest sześciominutowy test chodu.

Tabela 1. Klasyfikacja ciężkości POChP\*

Stopnie ciężkości	Kryteria spirometryczne
Stopień I (postać łagodna)	$FEV_1/FVC < 0,70$ $FEV_1 \geq 80\%$ w.n.
Stopień II (postać umiarkowana)	$FEV_1/FVC < 0,70$ $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ w.n.
Stopień III (postać ciężka)	$FEV_1/FVC < 0,70$ $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ w.n.
Stopień IV (postać bardzo ciężka)	$FEV_1/FVC < 0,70$ $FEV_1 < 30\%$ w.n. lub $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ w.n. plus przewlekła niewydolność oddechowa

\* Według 11. pozycji piśmiennictwa.

Uwaga: badanie spirometryczne musi być wykonane po inhalacji leku rozkurczającego oskrzela.

$FEV_1$  (forced expiratory volume in 1 second) – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; FVC (forced vital capacity) – natężona pojemność życiowa, w.n. – wartość należna

## Choroby współistniejące

Wprawdzie POChP rozwija się już u ludzi młodych, ale w większości przypadków jej klinicznie istotne następstwa stają się zauważalne dopiero u osób w średnim, a zwłaszcza podeszłym wieku, u których występują też inne choroby. Z danych epidemiologicznych wynika, iż u 25% osób powyżej 65. r.ż. stwierdza się co najmniej 2 z 5 najczęstszych chorób. U pacjentów 75-letnich lub starszych odsetek ten wzrasta do 40%. Jednocześnie charakterystyczne dla patomechanizmu POChP ogólnoustrojowe zapalenie jest przyczyną rozwoju patologii w obrębie innych niż układ oddechowy narządów, w związku z czym liczba chorób współistniejących może być znacznie większa.<sup>29</sup> Współdecydują one o stanie pacjenta i determinują dobór optymalnej terapii, co dobitnie podkreślono w definicji POChP rekomendowanej przez GOLD,<sup>11</sup> w której zawarto następujące stwierdzenie: „POChP powinna być traktowana jako choroba układu oddechowego, ale obecność ważnych schorzeń współistniejących musi być brana pod uwagę przy wszechstronnej ocenie ciężkości choroby oraz ustalaniu odpowiedniego leczenia”.

Zmiany pozapłucne i choroby współistniejące z POChP mogą się objawiać już w I stadium choroby, choć ich liczba i stopień zaawansowania wzrastają wyraźnie w stadium III i IV. Należą do nich m.in.: niedobór masy ciała i kacheksja, dysfunkcja mięśniowa, choroby układu krążenia, osteoporoza, cukrzyca czy depresja. Bardzo wysokie jest ryzyko rozwoju innych chorób układu oddechowego, a zwłaszcza raka płuca<sup>30</sup> i zatorowości płucnej.<sup>31</sup> Iloraz ryzyka (HR – hazard ratio) rozwoju raka płuca narasta wraz ze stopniem ciężkości POChP, osiągając kolejno wartości: 1,8; 2,7; 2,8 i 4,4,<sup>32</sup> a zatorowość płucna jest przyczyną aż 25% zaostrzeń choroby o niewyjaśnionej etiologii.<sup>31</sup> Odsetek pacjentów

Tabela 2. Zmodyfikowana skala duszności Medical Research Council\*

Nasilenie duszności	Okoliczności występowania duszności
Stopień 0	W trakcie forsownego wysiłku
Stopień 1	Podczas szybkiego marszu po terenie płaskim lub podczas marszu pod górę
Stopień 2	Przy dotrzymywaniu kroku w marszu po terenie płaskim osobie zdrowej w tym samym wieku
Stopień 3	Podczas marszu po terenie płaskim we własnym tempie po przejściu ok. 100 m lub po upływie kilku minut
Stopień 4	Podczas niewielkich wysiłków, jak ubieranie się, mycie

\* Według 26. pozycji piśmiennictwa.

z POChP, u których współistnieją inne przewlekłe choroby, według wyników różnych badań szacuje się na 73 do 94%.<sup>33,34</sup>

### Czas przeżycia i przyczyny zgonu

Długość czasu przeżycia pacjentów z POChP jest odwrotnie proporcjonalna do stopnia zaawansowania nieodwracalnej bronchoobturacji. Dłużej niż 3 lata przeżywa mniej niż 40% pacjentów z wyjściową wartością FEV<sub>1</sub> poniżej 30% wartości należnej.<sup>35</sup> Istotnymi predyktorami skróconego czasu przeżycia są też m.in.: nadciśnienie płucne,<sup>36</sup> niska masa ciała,<sup>12</sup> hipoksemia<sup>36</sup> i obniżona tolerancja wysiłku.<sup>37</sup>

Mając na względzie wieloczynnikowy charakter tej zależności, Celli i wsp.<sup>12</sup> skonstruowali czteroskładnikowy wskaźnik o akronimie BODE (**B**ody mass index, **O** the degree of airflow **O**bsturction, **D**yspnea, **E**xercise capacity), za pomocą którego, lepiej niż przy wykorzystaniu tylko jednego parametru, można prognozować czas przeżycia chorych na POChP. Obejmuje on wskaźnik masy ciała, stopień obturacji oskrzeli, wskaźnik duszności MRC oraz wynik sześciominutowego testu chodu. Wszystkie te elementy mają postać zmiennych skategoryzowanych i zsumowane tworzą skalę punktową o przedziale wartości 0-10, gdzie najwyższa wartość oznacza najgorszą prognozę.

O długości życia chorych na POChP w nie mniejszym stopniu niż choroba podstawowa decydują choroby współistniejące. W trakcie trwającej 14,5 roku obserwacji w ramach badania LHS (Lung Health Study) zmarło 731 pacjentów włączonych do kohorty ze względu na POChP. Przyczyną zgonu 33% z nich był rak płuca, 21% inne nowotwory, 22% choroby układu krążenia, a tylko 7,8% choroby układu oddechowego inne niż rak.<sup>18</sup> Istot-

nym czynnikiem ryzyka zgonu chorych na POChP jest również źle kontrolowana cukrzyca.<sup>38,39</sup>

### Historia naturalna a leczenie POChP

Leczenie POChP stanowi bezpośrednie odzwierciedlenie jej historii naturalnej. Jeżeli terapia jest prowadzona zgodnie z zaleceniami GOLD,<sup>4</sup> to na jej podstawie można ocenić stopień zaawansowania choroby. W przeciwieństwie do astmy obowiązuje tu zasada systematycznego intensyfikowania leczenia, równoległe do progresji choroby. Raz wprowadzone grupy leków nie są już wycofywane. W stopniu I zaleca się doraźne stosowanie krótko działających  $\beta_2$ -mimetyków, w stopniu II dołącza się długo działające leki rozszerzające oskrzela, w stopniu III glikokortykosteroidy wziewne z możliwością terapii dwu- lub trójskładnikowej przez skojarzenie tych ostatnich z długo działającym  $\beta_2$ -mimetykiem lub długo działającym lekiem cholinolitycznym, a w stopniu IV dodatkowo wchodzi w rachubę długotrwała domowa tlenoterapia (LTOT – *long-term oxygen therapy*).<sup>40</sup>

W precyzyjnie wyselekcjonowanych przypadkach zaawansowanej rozedmy rozważa się leczenie chirurgiczne. Polega ono na usunięciu rozedmowo zmienionych fragmentów miąższu płucnego (LVRS – *lung volume reduction surgery*)<sup>41</sup> lub dużych pęcherzy rozedmowych,<sup>42</sup> a nawet na przeszczepieniu płuc.<sup>43</sup>

We wszystkich stadiach zaawansowania POChP należy prowadzić działania profilaktyczne, których efekt jest tym lepszy, im wcześniej zostaną wdrożone.

© 2011 Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

#### Piśmiennictwo:

- Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, et al. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:725-734.
- Burrows B, Lebowitz MD, Camilli AE, et al. Longitudinal changes in forced expiratory volume in one second in adults. Methodologic considerations and findings in healthy nonsmokers. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:974-980.
- 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 FEV<sub>1</sub>: the Lung Health Study. *JAMA* 1994;272:1497-1505.
- Enright PL, Johnson LR, Connett JE, et al. Spirometry in the lung health study. Methods and quality control. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1215-1223.
- Anthonisen N, Wright E, Hodgkin J, and The IPPB Trial Group. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:14-20.
- Gottlieb DJ, Stone PJ, Sparrow D, et al. Urinary desmosine excretion in smokers with and without rapid decline of lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1290-1295.
- Han MK, Postma D, Mannino D, et al. Gender and COPD: why it matters. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1179-1184.
- Sverzellati N, Calabro E, Randi G, et al. Sex differences in emphysema phenotype in smokers without airflow obstruction. *Eur Respir J* 2009;33:1320-1328.
- Gold DR, Wang X, Wypij D, et al. Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. *N Engl J Med* 1996;335:931-937.
- Lebowitz MD, Holberg CJ, Knudson RJ, Burrows B. Longitudinal study of pulmonary function development in childhood, adolescence, and early adulthood: development of pulmonary function. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:69-75.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: NHLBI/WHO Workshop Report. (Updated 2009). [www.gold.copd.com](http://www.gold.copd.com)
- Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-1012.

13. de Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax* 2004;59:120-125.
14. Schimhofer L, Lamprecht B, Vollmer WM, et al. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest* 2007;131:29-36.
15. Lindberg A, Bjerg-Bäcklund A, Rönmark E, et al. Prevalence and underdiagnosis of COPD by disease severity and the attributable fraction of smoking. Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med* 2006;100:264-272.
16. Viegi G, Pedreschi M, Pistelli F, et al. Prevalence of airways obstruction in a general population: European Respiratory Society vs American Thoracic Society definition. *Chest* 2000;117(5 Suppl 2):339S-45S.
17. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP, et al. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:675-679.
18. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. 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.
19. Pekkonen M, Notkola IL, Nissinen A, et al. Thirty-year cumulative incidence of chronic bronchitis and COPD in relation to 30-year pulmonary function and 40-year mortality: a follow-up in middle-aged rural men. *Chest* 2006;130:1129-37.
20. Makris D, Moschandreas J, Damianaki A, et al. Exacerbations and lung function decline in COPD: new insights in current and ex-smokers. *Respir Med* 2007;101:1305-1312.
21. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-852.
22. Walters JA, Smith S, Poole P, et al. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 10;11:CD001390.
23. Plans-Rubió P. Prevention and control of influenza in persons with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007;2:41-53.
24. Heijdra YF, Pinto-Plata VM, Kenney LA, et al. Cough and phlegm are important predictors of health status in smokers without COPD. *Chest* 2002;121:1427-1433.
25. Agustí A, Calverley PM, Celli B, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010;11:122.
26. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:581-6.
27. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, et al. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002;121:1434-40.
28. Celli BR. Predictors of mortality in COPD. *Respir Med* 2010;104:773-9.
29. Agustí A, Soriano JB. COPD as a systemic disease. *COPD* 2008;5(2):133-8.
30. Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man S, et al. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2005;60:570-575.
31. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 2006;144:390-396.
32. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, et al. Low lung function and incident lung cancer in the United States: data From the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Arch Intern Med* 2003;163:1475-1480.
33. van Manen JG, Bindels PJ, IJzermans CJ, et al. Prevalence of comorbidity in patients with a chronic airway obstruction and controls over the age of 40. *J Clin Epidemiol* 2001;54:287-293.
34. Mapel DW, Hurley JS, Frost FJ, et al. Health care utilization in chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study in a health maintenance organization. *Arch Intern Med* 2000;160:2653-2658.
35. Anthonisen NR. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease: results from multi-center clinical trials. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:S95-S99.
36. Oswald-Mammossier M, Weitzenblum E, Quoix E, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy: importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995;107:1193-1198.
37. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:544-549.
38. Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006;61:284-289.
39. Gudmundsson G, Gislason T, Lindberg E, et al. Mortality in COPD patients discharged from hospital: the role of treatment and co-morbidity. *Respir Res* 2006;7:109.
40. Zielinski J, Tobiasz M, Hawrykiewicz I, et al. Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients: a 6-year prospective study. *Chest* 1998;113:65-70.
41. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2059-2073.
42. Laros CD, Gelissen HJ, Van de Bosch JM, et al. Bullectomy for giant bullae in emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;91:63-70.
43. Cassivi SD, Meyers BF, Battafarano RJ, et al. Thirteen-year experience in lung transplantation for emphysema. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1663-9.

## Piśmiennictwo ze str. 33:

7. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-1737.
8. Domanski MJ, Exner DV, Borkowf CB, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:598-604.
9. Pitt B, White H, Nicolau J, et al. Eplerenone reduces mortality 30 days post-randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:425-431.
10. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006;113:2363-2372.

## Piśmiennictwo ze str. 39:

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Stroke: diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack (TIA). London: NICE, 2008.
2. Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta analysis. *Lancet Neurol* 2007;6:1063-72.
3. Harbison J, Hossain O, Jenkinson D, et al. Diagnostic accuracy of stroke referrals from primary care, emergency room physicians, and ambulance staff using the face arm speech test. *Stroke* 2003;34:71-6.
4. Nor AM, Davis J, Sen B, et al. The Recognition of Stroke in the Emergency Room (RO-SIER) scale: development and validation of a stroke recognition instrument. *Lancet Neurol* 2005;4:727-34.
5. Johnson SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 2007;369:283-92.
6. Luengo-Fernandez R, Gray AM, Rothwell PM. Effect of urgent treatment of TIA and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study) a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007;8:1342-2.
7. Lavallée P, Meseguer E, Abboud H, et al. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol* 2007;6:953-60.
11. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/ non-ST-elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:e1-e157.
12. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:210-247.
13. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Clinical guideline 48. Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction. London: NICE; 2007. Available at: <http://guidance.nice.org.uk/CG48>. Accessed March 7, 2010.