

Πόσο άλλαξαν τα δεδομένα στη ΧΑΠ μετά την αναθεώρηση των οδηγιών GOLD;

ΕΛΕΝΗ ΓΑΚΗ¹, ΣΤΕΛΙΟΣ ΛΟΥΚΙΔΗΣ²

¹Ειδικευόμενη Πνευμονολόγος ΝΙΜΤΣ, ²Λέκτορας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) αποτελεί την 5η αιτία νοσηρότητας και θνητότητας σε Ευρώπη και Αμερική με πιθανότητα ανόδου στην 4η θέση τα επόμενα πέντε χρόνια. Η ΧΑΠ αποτελεί την έκτη πιο συχνή αιτία θανάτου στις Ηνωμένες Πολιτείες από το 1970 έως το 2002. Η θνησιμότητα από τη νόσο συνεχώς αυξάνεται, ενώ στο ίδιο χρονικό διάστημα η θνησιμότητα από άλλα χρόνια νοσήματα σταδιακά μειώνεται¹.

Πριν λίγα χρόνια συστάθηκε η Παγκόσμια Πρωτοβουλία για τη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια με το ακρωνύμιο GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Disease). Η GOLD στοχεύει στη βελτίωση της πρόληψης της ΧΑΠ, στη μείωση των παραγόντων κινδύνου, στην αντιμετώπιση και στη μείωση των παροξύνσεων της νόσου και, τέλος, στην αντιμετώπιση της σταθεροποιημένης νόσου με σκοπό τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών που πάσχουν από αυτή. Επιπλέον, στόχος της GOLD είναι η αύξηση-διάδοση της γνώσης σχετικά με τη νόσο, η ευαισθητοποίηση της ιατρο-νοσηλευτικής κοινότητας και των πασχόντων από ΧΑΠ, με απώτερο σκοπό τον έλεγχο του προβλήματος της υποδιάγνωσης-υποθεραπείας.

Η GOLD συστάθηκε το 2001 και έως σήμερα έχει αναθεωρηθεί 4 φορές (2003, 2004, 2005 και 2006). Η κάθε αναθεώρηση προσθέτει νέα βιβλιογραφικά κατοχυρωμένα γνώση ή/και αναθεωρεί προϋπάρχουσα γνώση που, όμως, με την πάροδο του χρόνου έχει αποδειχθεί αναποτελεσματική.

Στην τελευταία αναθεώρηση (Οκτώβριος 2006) υπάρχει ένας καινούργιος ορισμός: Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια είναι μια προβλέψιμη και θεραπεύσιμη νοσολογική κατάσταση με σημαντικές εξωπνευμονικές (συστηματικές) εκδηλώσεις, οι οποίες καθορίζουν σε μεγάλο βαθμό τη σοβαρότητα της νόσου. Όσον αφορά στον πνεύμονα, η ΧΑΠ χαρακτηρίζεται από μειωμένη ροή αέρα (στους αεραγωγούς) η οποία δεν είναι πλήρως αναστρέψιμη. Αυτή η μείωση της ροής αέρα (απόφραξη) είναι συνήθως προοδευτική και σχετιζόμενη με μία παθολογική φλεγμονώδη αντίδραση των πνευμόνων σε τοξικά σωματίδια ή αέρια. Ο ορισμός αυτός περιέχει δύο αισιόδοξα μηνύματα: Το πρώτο είναι ότι η νόσος μπορεί να προβληφθεί

και το δεύτερο ότι μπορεί να θεραπευθεί. Παρατηρούμε ότι για πρώτη φορά ο ορισμός συμπεριλαμβάνει τις εξωπνευμονικές εκδηλώσεις που, ως γνωστόν, είχαν τονισθεί ιδιαίτερα στις θέσεις ομοφωνίας της ERS/ATS το 2004. Η ενέργεια αυτή ουσιαστικά αποδίδει στη νόσο το συστηματικό χαρακτήρα της. Η ΧΑΠ πρέπει να αξιολογείται και να αντιμετωπίζεται ως μία νόσος που δεν αφορά αποκλειστικά στο αναπνευστικό σύστημα. Αν πραγματικά θέλουμε να καταλάβουμε τη σημασία των συστηματικών εκδηλώσεων θα πρέπει να θυμηθούμε την επίδρασή τους στην ποιότητα ζωής των ασθενών². Τι λείπει από αυτόν τον ορισμό; Αυτό που θα προστεθεί μάλιστα στον επόμενο: Οι συν-νοσηρότητες. Οι συνοδές εκείνες καταστάσεις που επηρεάζουν την παθοφυσιολογία, φλεγμονή, θεραπεία και πρόγνωση της νόσου. Έχουμε ήδη κατανοήσει ότι η παρουσία παθήσεων όπως ο διαβήτης, η στεφανιαία νόσος, τα νεοπλασμάτα είναι κριτική για την αξιολόγηση της νόσου³.

Η σπιρομέτρηση παραμένει το πιο αξιόπιστο διαγνωστικό εργαλείο στη διαγνωστική προσέγγιση της νόσου. Είναι γνωστό ότι η σταδιοποίηση και η διάγνωση της νόσου βασίζονται στις τιμές της σπιρομέτρησης μετά από βρογχοδιαστολή. Η επιλογή των μετά βρογχοδιαστολής τιμών ενισχύεται πλέον με δύο σημαντικές μελέτες. Στην πρώτη μελέτη, που έγινε με σκοπό να καθορισθούν οι τιμές αναφοράς, σε τυχαίο δείγμα πληθυσμού βρέθηκε σημαντική διαφορά των τιμών προ και μετά βρογχοδιαστολής⁴. Στη δεύτερη, ο προσδιορισμός των μετά βρογχοδιαστολής παραμέτρων της αναπνευστικής λειτουργίας φάνηκε να αυξάνει την αποτελεσματικότητα της σπιρομέτρησης για την ταυτοποίηση των ατόμων με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια⁵. Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι σε ηλικιωμένους ασθενείς με ήπια νόσο, στους οποίους το γήρας ως φυσιολογική εξέλιξη επηρεάζει τους αναπνευστικούς όγκους,

η επιλογή των μετά βρογχοδιαστολής παραμέτρων ελαχιστοποιεί τη μεταβλητότητα των τιμών και το ποσοστό των ψευδώς θετικών νέων περιπτώσεων ΧΑΠ⁶.

Ένα επίσης κριτικό σημείο είναι αν η προτεινόμενη τιμή του λόγου FEV1/FVC <70% εκφράζει πλήρως το αποφρακτικό σύνδρομο ή αν με το όριο αυτό δεν ταυτοποιούνται αρκετές περιπτώσεις. Φαίνεται ότι υπάρχουν αρκετές βιβλιογραφικές απόψεις που υποστηρίζουν ότι η αυστηρή χρησιμοποίηση του παραπάνω ορίου οδηγεί σε δυνητικά σημαντικό σφάλμα σταδιοποίησης της νόσου, με αποτέλεσμα την ψευδώς αρνητική διάγνωση σε νεαρούς ενήλικες και την ψευδώς θετική διάγνωση σε ενήλικες άνω των 50 ετών^{7,8,9}. Είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι τόσο η διάγνωση της ΧΑΠ όσο και η διαχείρισή της γίνεται με βάση τη σπιρομέτρηση. Σε πολλές χώρες, όμως, οι ιατροί της πρωτοβάθμιας περίθαλψης θέτουν τη διάγνωση της νόσου βάσει των κλινικών συμπτωμάτων. Το παραπάνω φαινόμενο είναι αποτέλεσμα της ανεπαρκούς γνώσης για τη σπουδαιότητα της σπιρομέτρησης καθώς και της έλλειψης εκπαίδευσης των γενικών ιατρών τόσο στην πραγματοποίηση, όσο και στην ερμηνεία της εξέτασης^{10,11,12}. Η κλινική συμπτωματολογία δεν πρέπει να μας παρασύρει στη διάγνωση της νόσου και, σε αντίθεση με το άσθμα, πρέπει να ευαισθητοποιηθούμε στην εφαρμογή-διάδοση της σπιρομέτρησης. Μην ξεχνάμε ότι στη μελέτη DIDASCO η σπιρομέτρηση κατέδειξε 42% περισσότερες περιπτώσεις ΧΑΠ σε σχέση με την αξιολόγηση μόνου του κλινικού ιστορικού.

Στην ταξινόμηση της νόσου διαπιστώνουμε ότι υπάρχουν πλέον τέσσερα στάδια βαρύτητας: Ήπια, μέτρια, σοβαρή και πολύ σοβαρή ΧΑΠ. Απουσιάζει το στάδιο 0-σε κίνδυνο, το οποίο χαρακτήριζε άτομα με χρόνιο βήχα και παραγωγή πτυέλων και φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία, όπως αυτή υπολογίζεται με τη σπιρομέτρηση. ⇨

⇒ Είναι δύσκολο κανένας να αξιολογήσει αν η παραπάνω αλληλαγή είναι ορθή ή εσφαλμένη. Το στάδιο αυτό αφορούσε σε μία ομάδα ατόμων που βρισκόταν σε κίνδυνο για την ανάπτυξη νόσου. Πόσοι όμως από αυτούς θα αναπτύξουν πραγματικά νόσο; Η έως τώρα κοινή άποψη ότι μόνο το 15-20% των καπνιστών θα αναπτύξουν μέτρια προς σοβαρή ΧΑΠ, είναι παραπλανητική, γιατί πολύ μεγαλύτερο ποσοστό ατόμων που συνεχίζει το κάπνισμα θα αναπτύξει μία παθολογική αναπνευστική λειτουργία στα πλάισια ή/και παράλληλα με ένα άλλο νόσημα που θα υπερισχύει όμως στο δελητίο νοσηρότητας του κάθε ατόμου^{13,14}. Και είναι η συμπτωματολογία το οδηγό σημείο για τη μελλοντική ανάπτυξη ΧΑΠ; Σαφέστατα όχι. Από την άλλη πλευρά, ο χαρακτηρισμός υγιών ατόμων ως στάδιο μίας χρόνιας νόσου μπορεί να ευαισθητοποιεί τα ίδια τα άτομα μια και τους επισημοποιεί τη δυνητική τους ένταξη σε ένα χρόνο νόσημα. Τέλος, είναι και ένα σημαντικό μειονέκτημα για την έρευνα, μια και ουσιαστικά αποδυναμώνει μία καλή μεθοδολογικά ομάδα ελέγχου.

Ένα άλλο μεγάλο ερώτημα που απασχολεί είναι αν τελικά ΧΑΠ μπορούμε να δούμε και σε μη καπνιστές και ποια θα είναι εκείνα τα χαρακτηριστικά που θα μας ταυτοποιήσουν αυτούς τους ασθενείς. Μια μελέτη κατέγραψε μόνιμη απόφραξη των αεραγωγών σε ένα ποσοστό πάνω από το 10% ατόμων που δεν κάπνισαν για 40 τουλάχιστον ή και περισσότερα χρόνια¹⁵. Η σταθερή απόφραξη και ο μικτός τύπος φλεγμονής των αεραγωγών των ασθματικών καπνιστών αποτελούν μία διαφορετική συνιστώσα που ακουμπάει τη ΧΑΠ και απομακρύνεται από το άσθμα¹⁶. Η επαγγελματική έκθεση σε σκόνης και σε χημικές ουσίες¹⁷, η κατ' οίκον ρύπανση του αέρα από καύσιμα βιομάζας που καίγονται κατά το μαγείρεμα¹⁸, η θετική συσχέτιση του σωματικού βάρους γέννησης με τη μετέπειτα αναπνευστική λειτουργία των ενηλίκων¹⁹ αποτελούν βιβλιογραφικές προσπάθειες που σκοπεύουν στον καθορισμό προδιαθεσικών παραγόντων στη ΧΑΠ του μη καπνιστή.

Πόσο, όμως, άλλαξε η παθοφυσιολογική ταυτότητα της νόσου; Νομίζουμε ότι υπερτονίσθηκε η θεωρία της δραστηκότητας της δεακετυλάσης της ιστόνης, η οποία μειώνεται στους καπνιστές και δεν μπορεί να προκαλέσει αποακετυλίωση της ιστόνης. Αποτέλεσμα είναι η επαγωγή της φλεγμονώδους διεργασίας μέσω της ενεργοποίησης και μεταγραφής γονιδίων από ενεργοποίηση της ιστόνης. Είναι τελικά η ιστόνη ο δείκτης εκείνος που επάγει τη φλεγμονώδη διεργασία; Η δε ενεργοποίηση της αποτελεσματικότητάς της θα αλληλάξει το ομιχλώδες τοπίο της φλεγ-

μονής στη ΧΑΠ; Αποτελεί δε ταυτόχρονα το μηχανισμό εκείνο που διέπει την αποτελεσματικότητα των στεροειδών²⁰; Είναι η θεοφυλλίνη το φάρμακο που λύνει το γόρδιο δεσμό της ιστόνης; Αναπάντητα ερωτήματα που άλλα παραμένουν και άλλα ίσως έχουν λυθεί στο κλινικό πεδίο. Νομίζουμε ότι τα σημαντικά βήματα στην παθοφυσιολογία της νόσου έγιναν στον τομέα συστηματική φλεγμονή, μέσω αναγνώρισης παραγόντων όπως η αναιμία χρόνιας νόσου που φαίνεται να σχετίζεται με μία αντίσταση στην ερυθροποιητίνη μέσω αύξησης της τελευταίας από τη συστηματική φλεγμονή²¹.

Η φαρμακευτική και η μη φαρμακευτική θεραπεία της ΧΑΠ είναι το κομμάτι εκείνο που παρουσίασε τα τελευταία χρόνια σημαντική εξέλιξη. Τι δεν έχει καταφέρει ακόμα; Να μεταβάλλει την εξέλιξη της νόσου μέσω της έκπτωσης της αναπνευστικής λειτουργίας και να επηρεάσει θετικά τη θνησιμότητα. Αυτό που έχει καταφέρει είναι η βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας, η μείωση των παροξύνσεων, η βελτίωση της ποιότητας ζωής, η βελτίωση της ανοχής στην άσκηση. Η πνευμονική αποκατάσταση φαίνεται να αποτελεί τη μοναδική θεραπευτική συνιστώσα που επεμβαίνει στο συστηματικό κομμάτι της νόσου. Τα αντιχολινεργικά μακράς δράσης με εκπρόσωπο το τιωτρόπιο φαίνεται να μειώνουν τη συχνότητα των παροξύνσεων²² και να βελτιώνουν την ανοχή στην άσκηση μέσω μείωσης της στατικής και δυναμικής υπερδιάτασης. Φαίνεται δε ο συνδυασμός της πνευμονικής αποκατάστασης με το τιωτρόπιο να επιφέρει περαιτέρω βελτίωση στην ικανότητα για άσκηση²³.

Το μεγάλο debate στη θεραπεία της ΧΑΠ παραμένει η χρήση των ICS. Αν και δε μεταβάλλουν τη μακροπρόθεσμη έκπτωση της FEV1, πρέπει να χορηγούνται σε άτομα με FEV1<50% του προβλεπόμενου και συχνές παροξύνσεις (Evidence A). Ερώτημα που αναδύεται είναι αν θα χορηγούνται εκεί που δεν υπάρχουν συχνές παροξύνσεις αλλά υπάρχει μόνο η τιμή της FEV1<50%. Δεν πρέπει πάντως να χορηγούνται ως μονοθεραπεία αλλά πάντα σε συνδυασμό με μακράς δράσης β2 διεγέρτες. Μία μετα-ανάλυση που υποστηρίζει τη δραστηκότητα της σαλιμετερόλης για μείωση της θνησιμότητας δεν επιβεβαιώθηκε. Αντίθετα, συνδυασμός φορμοτερόλης ICS φαίνεται ότι αυξάνει την επιβίωση²⁴.

Η χρησιμοποίηση του συνδυασμού ICS και μακράς δράσης β2 διεγερτών παραμένει πιο αποτελεσματική από την ξεχωριστή χρησιμοποίηση των συστατικών του ξεχωριστά. Η αποτελεσματικότητα αυτή πιστεύουμε ότι θα αναδείξει στο μέλλον την ισχυρή θέση του

μακράς δράσης β2 διεγέρτη που, μέσω της αλληλεπίδρασης σε επίπεδο υποδοχέων, ενισχύεται από τα ICS. Οι σχέσεις δόσης-ανταπόκρισης των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών στη ΧΑΠ παραμένουν άγνωστες σε αντίθεση με το άσθμα, όπου η αποτελεσματικότητα και οι ανεπιθύμητες ενέργειες εξαρτώνται τόσο από τη δόση όσο και από τον τύπο του κορτικοστεροειδούς. Όσον αφορά στη συστηματική χρήση τους στην παρόξυνση αποτελεί evidence A, διότι μειώνουν το χρόνο ανάρρωσης και βελτιώνουν την υποξυγοναιμία και την αναπνευστική λειτουργία με γρηγορότερο ρυθμό. Η προτεινόμενη δόση είναι 30-40 mg πρεδνιζολόνης για 7 έως 10 ημέρες²⁵. Παραμένει όμως σαν ερώτημα η επίδρασή τους σε συνοδές παθήσεις όπως ο διαβήτης που οποιαδήποτε απορύθμισή του επιδρά αρνητικά στην εξέλιξη της νόσου. Η ευρεία χρησιμοποίηση του αντιγριππικού και πνευμονιοκοκκικού εμβολίου βρίσκει πλέον βιβλιογραφική παραπομπή. Το εμβόλιο κατά της γρίπης, χορηγούμενο μία φορά το χρόνο, επιδρά θετικά στις παροξύνσεις που οφείλονται στον ιό της γρίπης, μειώνοντας θνησιμότητα, βαρύτητα και ημέρες νοσηλείας (evidence A)²⁶. Το εμβόλιο για τον πνευμονιόκοκο, όταν χορηγείται σε ασθενείς με ΧΑΠ ηλικίας μικρότερης των 65 ετών, με FEV1<40% της προβλεπόμενης τιμής, μειώνει σημαντικά την επίπτωση νοσηρότητας από πνευμονία κοινότητας²⁷.

Ένα σημαντικό στοιχείο από την καινούργια αναθεώρηση αποτελεί η περαιτέρω αναβάθμιση της χειρουργικής θεραπείας με την τεχνική της μείωσης του όγκου του πνεύμονα (LVRS). Οι ασθενείς με μη ομοιογενές εμφύσημα εντοπισμένο κυρίως στους άνω λοβούς (upper-lobe emphysema) και μειωμένη ανοχή στην άσκηση που οδηγήθηκαν στο χειρουργείο είχαν καλύτερη επιβίωση σε σύγκριση με αυτούς που ακολούθησαν τη συντηρητική αγωγή. Η θετική αυτή επίδραση συνοδεύτηκε από καλύτερη ανοχή στην άσκηση και περαιτέρω βελτίωση της ποιότητας ζωής²⁸. Αν αναλογιστεί κανείς ότι η εφαρμογή της LVRS ξεκίνησε σε μία περίοδο που ως συντηρητική θεραπεία θεωρείτο η χορήγηση βραχείας δράσης β2 διεγερτών ή αντιχολινεργικών, μπορεί να υπολογίσει την περαιτέρω θετική επίδραση της τεχνικής με τα σημερινά δεδομένα.

Πού βρισκόμαστε λοιπόν σήμερα σε σχέση με τη ΧΑΠ; Στην κατάργηση της απαισιόδοξης θεώρησης της νόσου. Στην εφαρμογή των νέων αποτελεσματικών θεραπευτικών προσεγγίσεων που αναφέρθηκαν παραπάνω. Στην ενίσχυση της μη φαρμακευτικής θεραπείας σαν προσπάθεια προσέγγισης του συστηματικού χαρακτήρα της νόσου. ⇒

⇒ Στην πιο αποτελεσματική καταπολέμηση του καπνίσματος με νεότερα φαρμακευτικά σκευάσματα όπως η varenicline, μερικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της νικοτίνης ακετυλχολίνης²⁹. Στην πραγματικά νεωτεριστική προσέγγιση του νέου ορισμού που επικεντρώνεται στην προβλεψιμη και θεραπεύσιμη συνιστώσα. Πού είμαστε ακόμα πίσω; Στον μη επιτυχή έλεγχο της θνησιμότητας. Εδώ, όμως, πρέπει να λάβουμε σοβαρά υπόψη τις συν-νοσηρότητες και ακόμα πιο σοβαρά ότι ακόμα και σήμερα η νόσος, δυστυχώς, υποδιαγιγνώσκεται και υποθεραπεύεται στο βωμό ξεπερασμένων αντιπαλητοτήτων και εμπορικών συνταγογραφιών (νεφελοποιητές).

Βιβλιογραφία

1. Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA* 2005; 294(10):1255-9.
2. Agustí AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2(4):367-70.
3. Van Weel C, Schellevis FG. Co-morbidity and guidelines: conflicting interests. *Lancet* 2006; 367(9510):550-1.
4. Johannessen A, Lehmann S, Omenaas ER, Eide GE, Bakke PS, Gulsvik A. Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(12):1316-25.
5. Johannessen A, Omenaas ER, Bakke PS, Gulsvik A. Implications of reversibility testing on prevalence and risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: a community study. *Thorax* 2005; 60(10):842-7.
6. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26(5):948-68.
7. Hnizdo E, Glindmeyer HW, Petsonk EL, Enright P, Buist AS. Case Definitions for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J COPD* 2006; 3:1-6.
8. Roberts SD, Farber MO, Knox KS, Phillips GS, Bhatt NY, Mastrorade JG et al. FEV1/FVC ratio of 70% misclassifies patients with obstruction at the extremes of age. *Chest* 2006; 130:200-6.
9. Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, Schau B. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J* 2003; 22(2):268-73.
10. Bolton CE, Ionescu AA, Edwards PH, Faulkner TA, Edwards SM, Shale DJ. Attaining a correct diagnosis of COPD in general practice. *Respir Med* 2005; 99(4):493-500.
11. Caramori G, Bettoncelli G, Tosatto R, Arpinelli F, Visona G, Invernizzi G et al. Under use of spirometry by general practitioners for the diagnosis of COPD in Italy. *Monaldi Arch Chest Dis* 2005; 63(1):6-12.
12. Walters JA, Hansen E, Mudge P, Johns DP, Walters EH, Wood-Baker R. Barriers to the use of spirometry in general practice. *Aust Fam Physician* 2005; 34(3):201-3.
13. Rennard S, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet* 2006; 367:1216-9.
14. Mannino DM, Doherty DE, Sonia Buist A. Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Respir Med* 2006; 100(1):115-22.
15. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366(9500):1875-81.
16. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004; 24(5):822-33.
17. Matheson MC, Benke G, Raven J, Sim MR, Kromhout H, Vermeulen R et al. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60(8):645-51.
18. Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet* 2005; 366(9480):104-6.
19. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax* 2005; 60(10):851-8.
20. Ito K, Ito M, Elliott WM, Cosio B, Caramori G, Kon OM et al. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2005; 352(19):1967-76.
21. Similowski T, Agustí AG, MacNee W, Schonhofer B. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *Eur Respir J* 2006; 27(2):390-6.
22. Niewoehner DE, Rice K, Cote C, Paulson D, Cooper JA Jr, Korducki L et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143(5):317-26.
23. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ Jr, Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005; 127(3):809-17.
24. Sin DD, Wu L, Anderson JA, Anthonisen NR, Buist AS, Burge PS et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60(12):992-7.
25. Rodriguez-Roisin R. COPD exacerbations. 5: management. *Thorax* 2006; 61(6):535-44.
26. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; 26(6):1138-80.
27. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Munoz J, Fernandez A, Hernandez M et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006; 61:189-95.
28. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, Sternberg AL, Criner GJ, DeCamp MM et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg* 2006; 82(2):431-43.
29. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Axoulay S, Watsky EJ, Williams KE et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296(1):56-63.