

Adam J. Białas

Zakład Patobiologii Chorób Układu Oddechowego, I Katedra Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Kluczowe elementy efektywnej terapii chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc

Wprowadzenie

Według definicji sformułowanej przez Światową Inicjatywę na rzecz Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*), przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) to powszechna, poddająca się profilaktyce oraz leczeniu choroba, którą charakteryzuje utrzymywanie się objawów ze strony układu oddechowego oraz trwałe ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Jest ono spowodowane nieprawidłowościami dróg oddechowych i/lub pęcherzyków płucnych, zwykle wywołanymi istotną ekspozycją na szkodliwe cząsteczki lub gazy [1]. Głównym czynnikiem ryzyka rozwoju POChP jest palenie papierosów [2–7]. Podkreśla się także rolę innych form palenia tytoniu, zanieczyszczeń powietrza oraz ekspozycji zawodowych [1].

Przebieg kliniczny POChP charakteryzują okresy stabilizacji oraz zaostrzeń. Zaostrzenia są ważnymi zdarzeniami w historii naturalnej POChP z uwagi na ich znaczący wpływ na pogarszanie się funkcji płuc. Zaostrzenia wymagające hospitalizacji są związane z wysoką śmiertelnością wewnątrzszpitalną oraz pohospitalizacyjną [8]. Z tego powodu określenie ryzyka wystąpienia zaostrzeń stało się jednym z kluczowych elementów oceny zaawansowania cho-

roby, a ich profilaktyka jednym z najważniejszych celów terapii POChP [1].

Pomimo stałego postępu w badaniach nad patogenезą, historią naturalną oraz farmakoterapią, w świetle aktualnej wiedzy medycznej POChP jest chorobą nieuleczalną. Kompleksowa terapia POChP obejmuje zarówno postępowanie nefarmakologiczne, którego trzon stanowią: rzucenie palenia, aktywność fizyczna, rehabilitacja oddechowa (pacjenci w grupach B, C, D), szczepienia ochronne (przeciwko grypie i pneumokokom), jak i leczenie farmakologiczne. Okresowe badanie gazometryczne pozwala na ocenę pacjenta pod kątem wskazań do długoterminowego leczenia tlenem. U chorych z ciężką, przewlekłą hiperkapnią oraz wywiadem hospitalizacji z powodu ostrej niewydolności oddechowej należy rozważyć długoterminową nieinwazyjną wentylację mechaniczną. W określonych grupach chorych ocenia się także wskazania do bronchoskopii interwencyjnej czy leczenia operacyjnego, w tym przeszczepienia płuc.

Część pacjentów pomimo optymalnego leczenia nadal odczuwa uporczywe objawy choroby, takie jak duszność, zmęczenie, nietolerancja wysiłku fizycznego, objawy lękowe czy depresja. W leczeniu tych chorych pomocne mogą być metody medycyny paliatywnej [1].

Rozpoznanie i ocena progresji POChP

Badaniem koniecznym do rozpoznania POChP jest spirometria z próbą rozkurczową [1]. Jest to najczęstsze, a zarazem powszechnie dostępne, tanie i powtarzalne badanie wykorzystywane w ocenie czynności układu oddechowego. Najczęściej wykonywanym typem spirometrii jest badanie krzywej przepływ–objętość podczas manewru natężonego wydechu [9]. Pojemność życiowa zarejestrowana podczas tego manewru nosi nazwę natężonej pojemności życiowej (*forced vital capacity* – FVC). Kolejnym istotnym parametrem rejestrowanym w trakcie badania spirometrycznego w ocenie pacjentów z POChP jest natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (*forced expiratory volume in one second* – FEV₁), czyli objętość wydmuchiwana z płuc podczas pierwszej sekundy manewru natężonego wydechu. Stosunek natężonej objętości pierwszosekundowej do natężonej pojemności życiowej (FEV₁/FVC) nosi nazwę wskaźnika pseudo-Tiffeneau. Według zaleceń GOLD jego wartość po wykonaniu próby rozkurczowej wynosząca poniżej 0,7 stanowi potwierdzenie utrwalonego ograniczenia przepływu w drogach oddechowych, a tym samym, wraz z koherentnym obrazem klinicznym, jest kardynalnym kryterium rozpoznania POChP [1]. W celu określenia stopnia obturacji analizuje się wartość FEV₁ (tab. 1).

Innym ważnym aspektem pomiaru FEV₁ jest możliwość oceny progresji choroby. W tym celu badanie spirometryczne powinno być powtarzane u każdego pacjenta co najmniej raz w roku, by ocenić szybkość rocznego ubytku FEV₁. U osób zdrowych wynosi on 20–30 ml rocznie, a zaczyna być widoczny między 20. a 30. rokiem życia [10]. U dużej części pacjentów z POChP roczny ubytek wartości FEV₁ jest większy niż 40 ml, niekiedy nawet ponad 100 ml [11]. Jednym z czynników o potwierdzonym wpływie na przyspieszenie rocznego tempa spadku FEV₁ jest częstość i długość trwania zaostrzeń POChP [12].

Tabela 1. Stopnie obturacji na podstawie FEV₁ wg GOLD

Stopień GOLD	FEV ₁ (procent wartości należnej)	Stopień obturacji
1	FEV ₁ ≥ 80%	lekki
2	50% ≤ FEV ₁ < 80%	umiarkowany
3	30% ≤ FEV ₁ < 50%	ciężki
4	FEV ₁ < 30%	bardzo ciężki

Leczenie farmakologiczne POChP

Pomimo stałego postępu w badaniach nad farmakoterapią POChP oraz wprowadzania nowych substancji aktywnych żaden ze stosowanych aktualnie leków nie ma jednoznacznie potwierdzonej skuteczności w hamowaniu ubytku czynności płuc. Dlatego tak ważna jest kompleksowość terapii, uwzględniająca metody pozafarmakologiczne. Dokumentem regulującym obowiązujące schematy leczenia POChP są modyfikowane co roku raporty GOLD [1] – najnowsza wersja stanowi podstawę niniejszego opracowania.

Początkowe leczenie dobiera się na podstawie klasyfikacji ABCD (tab. 2). Można zwrócić uwagę, że podstawowymi lekami stosowanymi w farmakoterapii POChP są leki rozszerzające oskrzela – β₂-agoniści oraz leki antymuskarynowe. W stabilnym okresie POChP leki te w krótko działającej formie (odpowiednio: *short-acting* β₂-agonists – SABA, oraz *short-acting muscarinic antagonists* – SAMA) jako podstawę leczenia stosuje się jedynie u chorych w grupie A ze sporadycznie występującymi dusznościami. U pozostałych pacjentów fundamentem leczenia POChP są formy długo działające (odpowiednio: *long-acting* β₂-agonists – LABA, oraz *long-acting muscarinic antagonists* – LAMA), a formy SABA i SAMA pełnią funkcję leków doraźnie uśmierzających objawy.

Na podstawie grup C i D można zaobserwować pewną przewagę grupy LAMA w zaleceniach GOLD (tab. 2). Istotnie, pośród korzyści terapeutycznych ze stosowania tej grupy leków warto podkreślić przewagę nad LABA w zakresie częstości występowania zaostrzeń choroby [13–16].

Kolejnym ważnym zagadnieniem jest kwalifikacja pacjentów do terapii wziewnym glikokortykosteroidem (wGKS). Podstawowe znaczenie w tym procesie ma liczba eozynofiliów we krwi obwodowej. W leczeniu początkowym zalecenia GOLD rekomendują włączenie wGKS u pacjentów w grupie D z liczbą eozynofiliów we krwi obwodowej co najmniej 300 komórek/μl. Innymi czynnikami, które należy wziąć pod uwagę w kwalifikacji do wGKS, są przebycie hospitalizacji z powodu zaostrzenia pomimo prawidłowej terapii długo działającym lekiem rozszerzającym oskrzela, przebycie co najmniej dwóch umiarkowanych zaostrzeń w roku oraz wywiad lub współistnienie astmy. Czynniki te uważane są za silne wskazania do wGKS. Zastosowanie wGKS należy rozważyć także u pacjentów, którzy przebyli jedno umiarkowane zaostrzenie POChP pomimo prawidłowej terapii długo działającym

Tabela 2. Początkowe leczenie na podstawie klasyfikacji ABCD (na podstawie Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2020 report [1])

Grupa	Kryteria kwalifikacyjne	Leczenie
A	0–1 zaostrzeń choroby niewymagających hospitalizacji w ostatnim roku; mMRC 0–1, CAT < 10	lek rozszerzający oskrzela – krótko działający w sporadycznie występujących dusznościach lub długo działający u pozostałych pacjentów
B	0–1 zaostrzeń choroby niewymagających hospitalizacji w ostatnim roku; mMRC ≥ 2, CAT ≥ 10	LAMA lub LABA
C	≥ 2 zaostrzeń choroby niewymagających hospitalizacji lub ≥ 1 wymagające hospitalizacji; mMRC 0–1, CAT < 10	LAMA
D	≥ 2 zaostrzeń choroby niewymagających hospitalizacji lub ≥ 1 wymagające hospitalizacji; mMRC ≥ 2, CAT ≥ 10	LAMA lub LABA + LABA (w przypadkach wysokoobjawowych, np. CAT > 20) lub wGKS + LABA (przy liczbie eozynofili ≥ 300 komórek/μl)

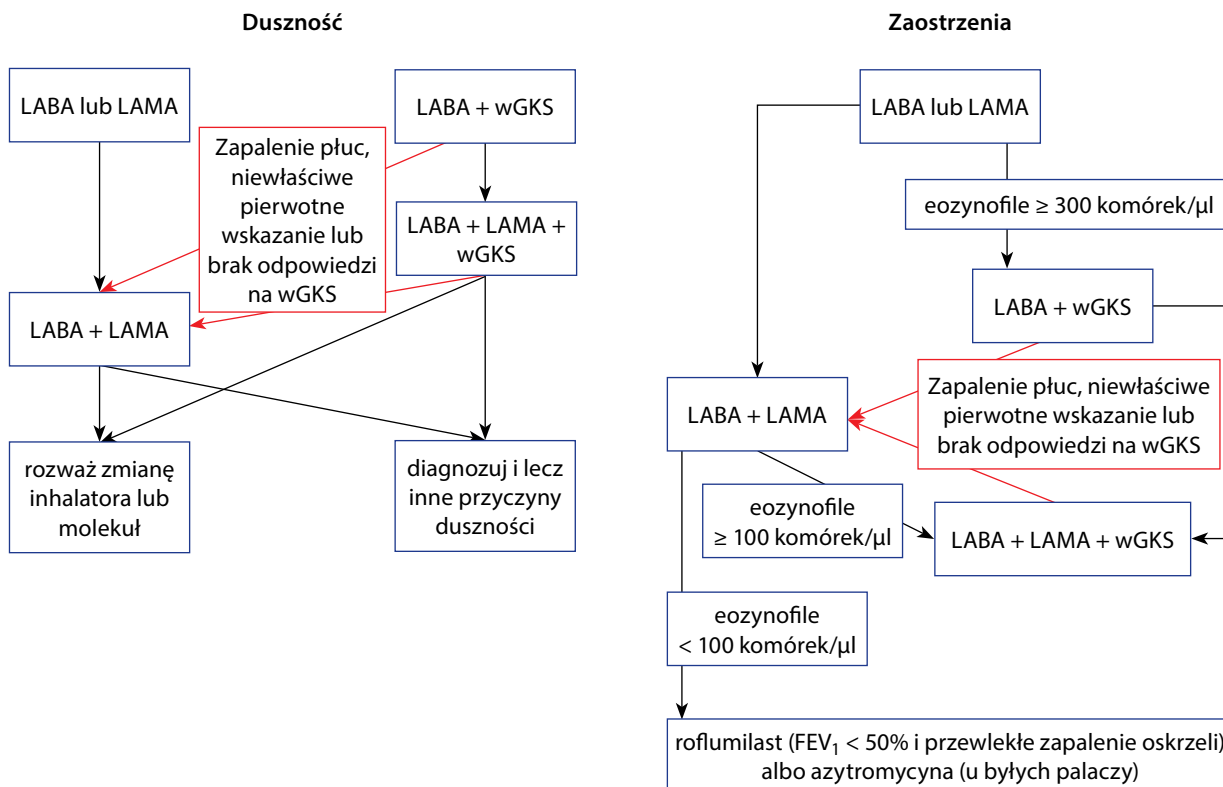
LAMA – długo działający lek antycholinergiczny, LABA – długo działający β2-agonista

lekiem rozszerzającym oskrzela, z liczbą eozynofili 100–300 komórek/μl. Jako przeciwwskazania do wGKS wymienia się nawracające zapalenia płuc, liczbę eozynofili poniżej 100 komórek/μl oraz mykobakteriozę.

U pacjentów, u których zastosowane leczenie początkowe jest nieskuteczne, należy je zmodyfikować w zależności od dominującej dolegliwości – duszności lub zaostrzeń POChP (ryc. 1). Jeżeli u chorego występują zarówno duszność, jak i zaostrzenia POChP, należy postępować tak jak u chorych z zaostrzeniami.

W zaleceniach poświęconych leczeniu pacjentów z zaostrzeniami należy dodatkowo omówić pojawienie się dwóch leków – roflumilastu oraz azytromycyny. Roflumilast to selektywny inhibitor fosfodiesterazy 4 o szerokich właściwościach przeciwzapalnych [17, 18]. Rekomenduje się rozważenie jego użycia u pacjentów z FEV₁ < 50% wartości należnej i cechami przewlekłego zapalenia oskrzeli, szczególnie po co najmniej jednym zaostrzeniu choroby wymagającym hospitalizacji w minionym roku [1].

Z kolei azytromycynę, antybiotyk z grupy makrolidów, którego stosowanie profilaktyczne u chorych



Rycina 1. Modyfikacja leczenia początkowego w zależności od dolegliwości dominującej (na podstawie Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2020 report [1])

na POChP skutkuje obniżeniem częstości zaostrzeń [19], rekomenduje się pacjentom, którzy nie są aktywnymi palaczami, ponieważ to tej grupy w szczególności dotyczą dowody na korzyści z takiej terapii.

Współchorobowość

Kolejnym bardzo ważnym zagadnieniem w kompleksowej terapii jest tzw. współchorobowość, czyli inne schorzenia współwystępujące u pacjentów z POChP [20]. Ponad 30% chorych na POChP ma jedną chorobę współistniejącą, a dalsze 40% dwie lub więcej [21, 22]. Częstość ich występowania wzrasta wraz z wiekiem [23]. Wpływają one nie tylko na koszty opieki zdrowotnej, lecz także na nasilenie objawów odczuwanych przez pacjenta, a przez to na jakość życia. Co więcej, są czynnikami ryzyka niekorzystnego rokowania zarówno w perspektywie krótkoterminowej, jak i długoterminowej [24]. Dlatego też ocena współchorobowości oraz leczenie chorób towarzyszących stanowi jedną z kluczowych kwestii w kompleksowej opiece nad pacjentem z POChP. Do częstych chorób współistniejących należą: nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca, nadciśnienie płucne, rak płuca, cukrzyca typu 2, zespół metaboliczny, refluks żołądkowo-przełykowy, osteoporoza, niepokój oraz depresja [1, 25–44].

U mężczyzn ważnym, a niedocenianym zagadnieniem jest niedobór testosteronu. Suplementacja tego hormonu może przynieść korzyści w terapii POChP [45].

Inną, bardzo ważną klinicznie i wartą podkreślenia kwestią jest badanie poziomu witaminy D oraz jej suplementacja w przypadku niedoboru [46].

Podstawową zasadą w planowaniu opieki nad pacjentem z chorobami współistniejącymi, zwłaszcza wieloma, jest minimalizacja polifarmakoterapii.

Postępowanie pozafarmakologiczne i szczepienia ochronne

Niezwykle ważne w kompleksowej terapii POChP jest postępowanie pozafarmakologiczne, w szczególności indywidualnie dostosowana aktywność fizyczna, rehabilitacja oddechowa, profilaktyka zakażeń wirusem grypy oraz pneumokokami, ale przede wszystkim bezwzględny zakaz palenia wyrobów tytoniowych.

Aktywność fizyczna jest silnym predyktorem śmiertelności i może być uznana za najbardziej dostępną i najtańszą formę leczenia POChP. Zalecenie aktywności fizycznej dotyczy wszystkich pacjentów. Dodatkowo u wszystkich chorych z istotnymi ob-

jawami i/lub wysokim ryzykiem zaostrzeń (grupy B, C, D) powinna być zastosowana rehabilitacja oddechowa.

Każdy pacjent z POChP powinien być szczepiony na grypę. Szczepienie przeciwko pneumokokom zalecenia GOLD rekomendują dla pacjentów powyżej 65. roku życia. Dodatkowo GOLD zaleca podanie szczepionki 23-walentnej młodszym pacjentom ze znaczącą współchorobowością, w tym z przewlekłymi chorobami serca lub płuc [1].

Zalecenia GOLD podkreślają także rolę edukacji, treningu i kontroli terapii inhalacyjnej [1], jako że w tym zakresie wielu pacjentów popełnia błędy, a nieprawidłowa technika inhalacji wiąże się z gorszą kontrolą objawów choroby. Regularna kontrola sposobu używania inhalatora może pozwolić na eliminację popełnianych błędów lub podjęcie decyzji o zmianie typu inhalatora, dlatego stanowi bardzo ważny element kompleksowego podejścia do terapii POChP.

Warto podkreślić zalecenie autorów raportu GOLD dotyczące sporządzenia wraz z pacjentem indywidualnego planu postępowania w razie pogorszenia objawów, w formie pisemnej.

Za absolutny fundament terapii POChP należy uznać leczenie uzależnienia od nikotyny, które ma charakter zarówno farmakologiczny, jak i behawioralny. Uzależnienie farmakologiczne wiąże się z koniecznością utrzymania odpowiedniego stężenia nikotyny w surowicy krwi, a behawioralne to zespół objawów związanych z utrwalonym, wielokrotnym powtarzaniem określonej czynności w celu uzyskania pozytywnego stanu emocjonalnego. Jest ono zależne od różnorodnych czynników psychologicznych, kulturowych, społecznych oraz środowiskowych [47, 48].

Można wyróżnić dwa sposoby leczenia uzależnienia od nikotyny: wsparcie behawioralne oraz farmakologiczne. Głównymi zadaniami wsparcia behawioralnego są zwiększanie motywacji, pewności siebie w rzucaniu palenia, wypracowanie technik radzenia sobie oraz innych umiejętności przydatnych do wyjścia z nałogu. Farmakoterapia natomiast łagodzi objawy zespołu odstawienia. Pomimo że każda z tych metod jest skuteczna niezależnie od siebie, są one komplementarne i łączne ich zastosowanie wzmacnia szansę na pomyślny efekt leczenia [49]. Dostępnymi metodami leczenia farmakologicznego w rzucaniu palenia są: nikotynowa terapia zastępcza (*nicotine replacement therapy* – NRT), leki przeciwdepresyjne (bupropion, nortryptylina), agoniści receptorów nikotynowych

(wareniklina, cytyzyna). Nie istnieją silne dowody na skuteczność w leczeniu uzależnienia od nikotyny metod tzw. medycyny alternatywnej – hipnozy oraz akupunktury [49]. Stosunkowo nowym zagadnieniem są alternatywne metody palenia, tj. podgrzewacze tytoniu (*heat-not-burn* – HnB). Ich obecność na rynku jest zbyt krótka, aby móc jednoznacznie stwierdzić ich mniejszą szkodliwość względem klasycznych papierosów, a tym samym ich rekomendowanie w ograniczaniu nałogu palenia tytoniu jest kontrowersyjne i powinno być ograniczone do uzasadnionych przypadków palaczy, u których zawiodło prawidłowe zastosowanie wszystkich innych zalecanych metod rzucania nałogu [50].

U pacjentów, u których w gazometrii krwi tętniczej stwierdza się $\text{PaO}_2 < 55$ mm Hg lub $\text{SaO}_2 < 88\%$ albo $\text{PaO}_2 > 55$, ale < 60 mm Hg, z prawokomorową niewydolnością serca lub erytrocytozą, stosujemy długoterminowe leczenie tlenem (*long-term oxygen therapy* – LTOT), które miareczkujemy do utrzymania $\text{SaO}_2 \geq 90\%$. Leczenie to powinno być skontrolowane pod kątem skuteczności oraz utrzymywania się wskazań do jego kontynuacji w ciągu 60–90 dni [1].

U pacjentów z ciężką, przewlekłą hiperkapnią oraz wywiadem hospitalizacji z powodu ostrej niewydolności oddechowej należy rozważyć długoterminową nieinwazyjną wentylację (*non-invasive ventilation* – NIV).

W określonych grupach chorych ocenia się także wskazania do bronchoskopii interwencyjnej czy leczenia operacyjnego, w tym przeszczepienia płuc.

Podsumowanie

Kompleksowe leczenie pacjenta z POChP to proces dynamiczny i złożony, obejmujący zarówno interwencje nefarmakologiczne, jak i farmakoterapię. Pacjenci powinni być regularnie kontrolowani pod względem występowania objawów, narażenia na dym tytoniowy oraz inne szkodliwe cząsteczki i gazy, ryzyka wystąpienia zaostrzenia, stopnia radzenia sobie z chorobą, stosowania się do zaleceń, poprawności terapii inhalacyjnej i aktywności fizycznej. U chorych w grupach B, C i D wskazana jest kwalifikacja do rehabilitacji oddechowej, kontrola przyjęcia zaleconych szczepień ochronnych, coroczne badanie spirometryczne, a także ocena i leczenie chorób współistniejących. Okresowe badanie gazometryczne pozwala na ocenę pacjenta pod kątem wskazań do LTOT. U chorych z ciężką, przewlekłą hiperkapnią oraz wywiadem hospitalizacji z powodu ostrej niewydolności oddechowej

należy rozważyć długoterminowy NIV. W określonych grupach chorych ocenia się także wskazania do bronchoskopii interwencyjnej czy leczenia operacyjnego, w tym przeszczepienia płuc.

Taka szeroka ocena jest fundamentem określenia skuteczności i decyzji o utrzymaniu lub konieczności modyfikacji zastosowanego kompleksowego postępowania terapeutycznego w POChP. Jeśli pomimo optymalnego leczenia pacjent nadal odczuwa uporczywe objawy choroby, takie jak duszność, zmęczenie, nietolerancja wysiłku fizycznego, objawy lękowe czy depresja, pomocne mogą być metody medycyny paliatywnej.

Piśmiennictwo

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf. Accessed 31st October 2020.
2. Bartal M. COPD and tobacco smoke. *Monaldi Arch Chest Dis* 2005; 63: 213-225.
3. Chiba Y, Murata M, Ushikubo H i wsp. Effect of cigarette smoke exposure in vivo on bronchial smooth muscle contractility in vitro in rats. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; 33: 574-581.
4. Chen ZH, Kim HP, Sciruba FC i wsp. Egr-1 regulates autophagy in cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2008; 3: e3316.
5. Soultzis N, Neofytou E, Psarrou M i wsp. Downregulation of lung mitochondrial prohibitin in COPD. *Respir Med* 2012; 106: 954-961.
6. van Rijt SH, Keller IE, John G i wsp. Acute cigarette smoke exposure impairs proteasome function in the lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012; 303: L814-823.
7. Meyer A, Zoll J, Charles AL i wsp. Skeletal muscle mitochondrial dysfunction during chronic obstructive pulmonary disease: central actor and therapeutic target. *Exp Physiol* 2013; 98: 1063-1078.
8. Miłkowska-Dymanowska J, Białas AJ, Obrębski W i wsp. A pilot study of daily telemonitoring to predict acute exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Med Inf* 2018; 116: 46-51.
9. Przybyłowski T (red.). Atlas badań czynnościowych układu oddechowego. Medical Tribune Polska, Warszawa 2015.
10. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; 1: 1645-1648.
11. Kesten S, Celli B, Decramer M i wsp. Adverse health consequences in COPD patients with rapid decline in FEV1 – evidence from the UPLIFT trial. *Respir Res* 2011; 12: 129.
12. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847-852.
13. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T i wsp.; POET-COPD Investigators. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 364: 1093-1103.
14. Vogelmeier C, Fabbri LM, Rabe KF i wsp. Effect of tiotropium vs. salmeterol on exacerbations: GOLD II and

- maintenance therapy naïve patients. *Respir Med* 2013; 107: 75-83.
15. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R i wsp.; INVIGORATE investigators. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 524-533.
 16. Wedzicha JA. Choice of bronchodilator therapy for patients with COPD. *N Engl J Med* 2011; 364: 1167-1168.
 17. Wedzicha JA, Calverley PM, Rabe KF. Roflumilast: a review of its use in the treatment of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 81-90.
 18. Shen LF, Lv XD, Chen WY i wsp. Effect of roflumilast on chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Ir J Med Sci* 2018; 187: 731-738.
 19. Herath SC, Normansell R, Maisey S, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 10: CD009764.
 20. Nielsen R, Johannessen A, Benediktsdottir B i wsp. Present and future costs of COPD in Iceland and Norway: results from the BOLD study. *Eur Respir J* 2009; 34: 850-857.
 21. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165-1185.
 22. Boros PW, Lubiński W. Health state and the quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Poland: a study using the EuroQoL-5D questionnaire. *Pol Arch Med Wewnętrznej* 2012; 122: 73-81.
 23. Miłkowska-Dymanowska J, Białas AJ, Zalewska-Janowska A i wsp. Underrecognized comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 1331-1341.
 24. Antonelli Incalzi R, Fuso L, De Rosa M i wsp. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 2794-2800.
 25. Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 871-888.
 26. Frei A, Muggensturm P, Putcha N i wsp. Five comorbidities reflected the health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the newly developed COMCOLD index. *J Clin Epidemiol* 2014; 67: 904-911.
 27. Vanfleteren LEGW, Spruit MA, Groenen M i wsp. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 728-735.
 28. Roberts NJ, Lloyd-Owen SJ, Rapado F i wsp. Relationship between chronic nasal and respiratory symptoms in patients with COPD. *Respir Med* 2003; 97: 909-914.
 29. Hens G, Vanaudenaerde BM, Bullens DMA i wsp. Sinonasal pathology in nonallergic asthma and COPD: "united airway disease" beyond the scope of allergy. *Allergy* 2008; 63: 261-267.
 30. Kelemence A, Abadoglu O, Gumus C i wsp. The frequency of chronic rhinosinusitis/nasal polyp in COPD and its effect on the severity of COPD. *COPD* 2011; 8: 8-12.
 31. Divo M, Cote C, de Torres JP i wsp.; BODE Collaborative Group. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 155-161.
 32. Martinez CH, Okajima Y, Murray S i wsp.; COPDGene Investigators. Impact of self-reported gastroesophageal reflux disease in subjects from COPDGene cohort. *Respir Res* 2014; 15: 62.
 33. Miyazaki M, Nakamura H, Chubachi S i wsp.; Keio COPD Comorbidity Research (K-CCR) Group. Analysis of comorbid factors that increase the COPD assessment test scores. *Respir Res* 2014; 15: 13.
 34. Ajmera M, Raval AD, Shen C, Sambamoorthi U. Explaining the increased health care expenditures associated with gastroesophageal reflux disease among elderly Medicare beneficiaries with chronic obstructive pulmonary disease: a cost-decomposition analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 339-348.
 35. Terada K, Muro S, Sato S i wsp. Impact of gastro-oesophageal reflux disease symptoms on COPD exacerbation. *Thorax* 2008; 63: 951-955.
 36. Kim J, Lee JH, Kim Y i wsp. Association between chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease: a national cross-sectional cohort study. *BMC Pulm Med* 2013; 13: 51.
 37. Ferguson GT, Calverley PMA, Anderson JA i wsp. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the Towards a Revolution in COPD Health study. *Chest* 2009; 136: 1456-1465.
 38. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK i wsp. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol* 2006; 16: 63-70.
 39. Keller CA, Shepard JW, Chun DS i wsp. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Multivariate analysis. *Chest* 1986; 90: 185-192.
 40. Finkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009; 4: 337-349.
 41. Gudmundsson G, Gislason T, Janson C i wsp. Depression, anxiety and health status after hospitalisation for COPD: a multicentre study in the Nordic countries. *Respir Med* 2006; 100: 87-93.
 42. Hanania NA, Müllerova H, Locantore NW i wsp. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) study investigators. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 604-611.
 43. Mapel DW, Picchi MA, Hurley JS i wsp. Utilization in COPD: patient characteristics and diagnostic evaluation. *Chest* 2000; 117: 346S-53S.
 44. Kühl K, Schürmann W, Rief W. Mental disorders and quality of life in COPD patients and their spouses. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3: 727-736.
 45. Baillargeon J, Urban RJ, Zhang W i wsp. Testosterone replacement therapy and hospitalization rates in men with COPD. *Chron Respir Dis* 2019; 16: 1479972318793004.
 46. Mathyssen C, Gayan-Ramirez G, Bouillon R, Janssens W. Vitamin D supplementation in respiratory diseases: evidence from randomized controlled trials. *Pol Arch Intern Med* 2017; 127: 775-784.
 47. Samochowiec J, Rogoziński D, Hajduk A i wsp. Diagnostyka, mechanizm uzależnienia i metody leczenia uzależnienia od nikotyny. *Alkoholizm i Narkomania* 2001; 3: 323-340.
 48. McNabb ME, Ebert RV, McCusker K. Plasma nicotine levels produced by chewing nicotine gum. *JAMA* 1982; 248: 865-868.
 49. Reducing Tobacco Use: A Report of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services,

Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. Atlanta, Georgia 2000.

50. Białas AJ, Kumor-Kisielewska A, Górski P. Ageing, sex, obesity, smoking and COVID-19 – truths, myths and speculations. *Adv Respir Med* 2020; 88: 335-342.

Adres do korespondencji:

dr hab. Adam J. Białas, prof. UM w Łodzi
Zakład Patobiologii Chorób Układu Oddechowego
I Katedra Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
e-mail: adam.bialas@umed.lodz.pl