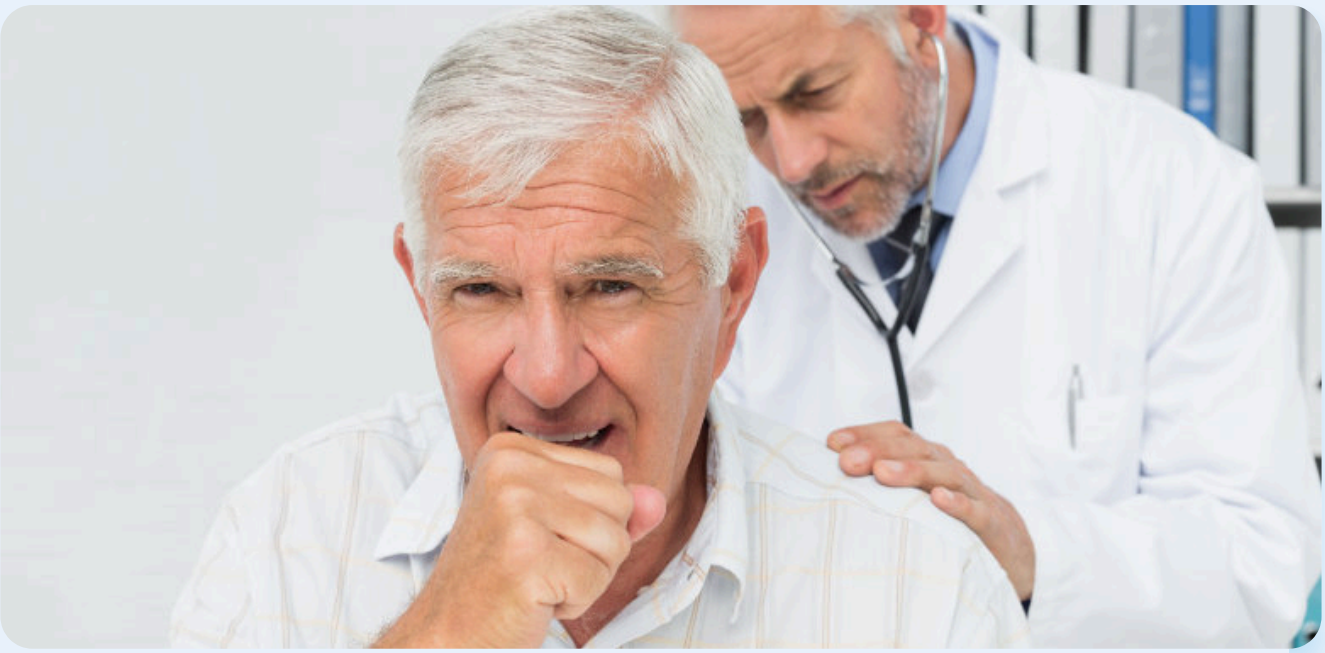
POChP – naturalny przebieg choroby

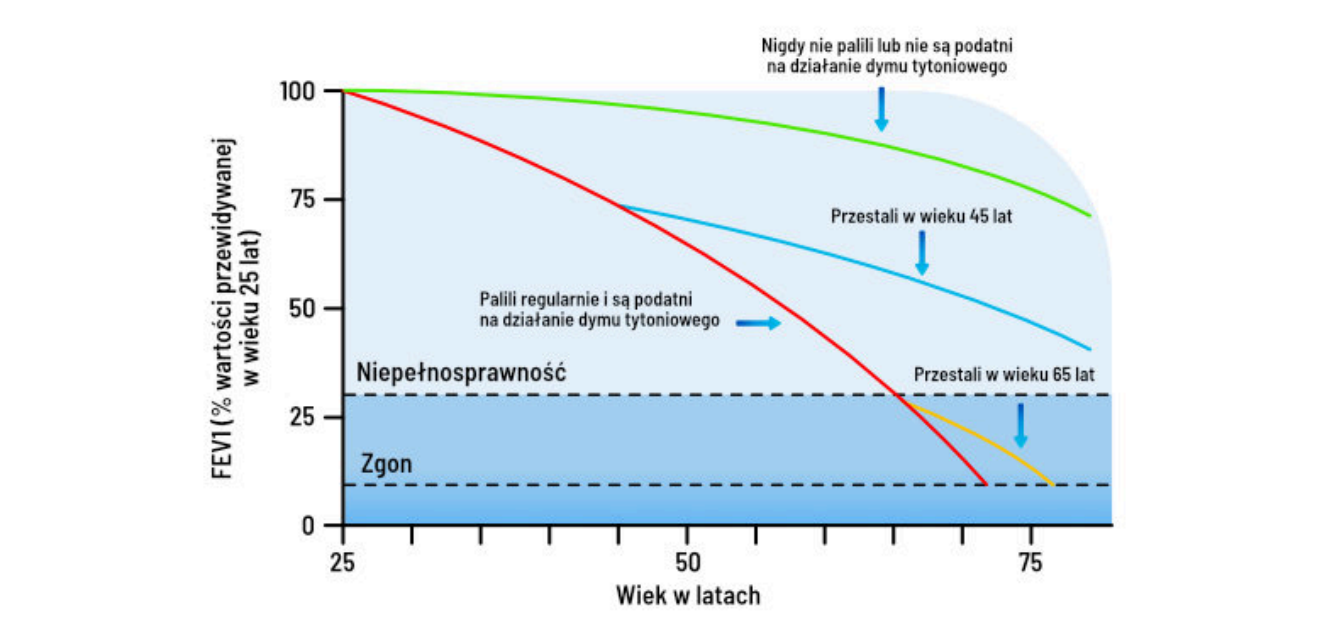
dr n. med. Joanna Mazurek

PODZIEL SIĘ



Przebieg naturalny POChP może być różny u poszczególnych chorych. Zależy on od bardzo wielu czynników. Przede wszystkim od wieku w jakim choroba się rozpoczęła. W większości przypadków ten moment nie jest uchwytny dla chorego, który zgłasza się do lekarza dopiero wówczas, kiedy pojawiają się dolegliwości w sposób znaczący zaburzające codzienne funkcjonowanie. Długość tego okresu utajenia choroby zależy zwykle od tempa spadku wartości parametrów wentylacyjnych oraz percepcji objawów przez chorego. To jak szybko pacjent zauważy pewne nieprawidłowości w zakresie swojego stanu zdrowia zależy też od trybu życia, codziennej aktywności i przyzwyczajeń. Często pogarszającą się stopniowo tolerancję wysiłku pacjenci przypisują zwykłemu przemęczeniu związanemu z nadmiernym obciążeniem obowiązkami lub uważają, że wynika to z wieku. Czasem sugestie padają też na choroby współistniejące – otyłość lub problemy z sercem.

POChP ma charakter przewlekły i postępujący, zwłaszcza u osób, które są nadal narażone na działanie czynników uszkadzających płuca. W tym miejscu należy przede wszystkim wymienić palenie papierosów!!! Jeśli pacjent z rozpoznanym POChP nie zrezygnuje z nałogu niestety ma szansę w szybszym czasie niż niepalący, tracić rezerwy wentylacyjne, a tym samym skracać sobie życie. Wyżej wymieniona sytuację obrazuje bardzo dobrze znany powszechnie wśród lekarzy diagram Fletchera.



Źródło: na podstawie Fletcher C et al. Brit Med J 1977, 1: 1645-1648

Zapamiętaj!
Zaprzestanie palenia jest najskuteczniejszą formą postępowania! Interwencja ta zmniejsza tempo uszkadzania płuc, spowalnia progresję choroby oraz wydłuża życie. Dlatego osoby palące muszą dołożyć wszelkich starań, aby rzucić palenie, najlepiej jeszcze wtedy, gdy czynność ich płuc jest prawidłowa.

U osób palących często mamy do czynienia z przewlekłym zapaleniem oskrzeli (PZO). Chorzy zgłaszają przewlekły kaszel i odkrztuszanie wydzieliny (plwociny). U części tych chorych może rozwinąć się POChP, a wyżej wymienione objawy mogą nawet na wiele lat wyprzedzać zmiany w drogach oddechowych dające ograniczenia przepływu. Obserwacje kliniczne wykazały, że osoby chore na POChP wykazujące cechy PZO charakteryzują się niekorzystnym przebiegiem schorzenia. Szybko tracą rezerwy wentylacyjne i znajdują w grupie podwyższonego ryzyka zgonu nawet ci z lekką i umiarkowaną postacią choroby.

W praktyce klinicznej można również zaobserwować przypadki, gdzie pomimo obecności zaburzeń wentylacji – obniżony wskaźnik obturacji FEV1/FVC < DGN – dolnej granicy normy, czyli 5 percentyla – pacjenci nie zgłaszają jeszcze objawów.

Roczny spadek wartości parametru cechującego ciężkość obturacji (zwężenia oskrzeli) FEV 1 u zdrowych wynosi 20 -30 ml. U niektórych chorych na POChP FEV1 zmniejsza się nawet o 50 – 70 ml/rok, co prowadzi w przyszłości do znacznego inwalidztwa oddechowego. Bywa, że ci chorzy już w wieku 60 – 70 lat prezentują duszność spoczynkową, ciężką lub bardzo ciężką obturację w badaniu spirometrycznym, a także cechy przewlekłej niewydolności oddechowej.

Od bardzo dawna zwraca się uwagę na fakt, że przebieg POChP zależy od napędu oddechowego u danego chorego. Chorzy z tzw. małym napędem oddechowym odczuwają mniejszą duszność, stosunkowo dobrze tolerują wysiłek fizyczny pomimo obecnej hipoksemii (czyli zmniejszonego wysycenia krwi tętniczej tlenem). Pomimo tych cech pozornej adaptacji wentylacja płuc jest u nich niewystarczająca i po

pewnym czasie rozwija się u nich hiperkapnia, prawokomorowa niewydolność serca, która może być w przyszłości przyczyną śmierci. Cechują się charakterystycznym wyglądem określanym w literaturze jako „blue bloaters, czyli tak zwani sini dmuchcze”. Zazwyczaj mają nadwagę lub są wręcz otyli, podsypiający w ciągu dnia, ponieważ może u nich współistnieć zespół bezdechu sennego, z cechami sinicy, utrzymującym się kaszlem, w badaniu osłuchowym stwierdza się świsty i furczenia co jest wynikiem utrzymującego się zapalenia w drogach oddechowych. U chorych tych często dochodzi do zaostrzeń, które przyspieszają utratę czynności płuc i pogarszają rokowanie, ponieważ zmniejszanie się rezerw wentylacyjnych koreluje z wyższymi wskaźnikami ryzyka zaostrzeń i zgonu.

Chorzy z dużym napędem oddechowym mają tendencję do hiperwentylacji, dzięki której dłuższy czas wyrównują sobie skład gazów we krwi. Wkładają w to bardzo duży wysiłek oddechowy, mają stałe poczucie duszności i bardzo złą tolerancje wysiłku. Są zwykle szczupli lub wręcz kachektyczni (znacznie wychudzeni). Określa się ich jako „pink puffers – czyli różowi sapacze”. U nich też pomimo widocznej walki z chorobą dochodzi do nawracających zaostrzeń, zmęczenia mięśni oddechowych i rozwoju ostrej niewydolności oddechowej, która może doprowadzić do śmierci.

Dla oceny przebiegu choroby wprowadza się obiektywne narzędzia, mające pomóc w określeniu stopnia zaawansowania lub rokowania choroby.

Najprostszy sposób oceny nasilenia duszności to skala mMRC (modified Medical Research Council). Liczba punktów jest przypisana do stopnia nasilenia objawów.

stopień	Objawy
0	duszność występuje jedynie podczas dużego wysiłku fizycznego
1	duszność występuje podczas szybkiego marszu po płaskim terenie lub wchodzenia na niewielkie wzniesienie
2	z powodu duszności chory chodzi wolniej niż rówieśnicy lub idąc we własnym tempie po płaskim terenie, musi się zatrzymywać dla nabrania tchu
3	po przejściu ~100 m lub po kilku minutach marszu po płaskim terenie chory musi się zatrzymać dla nabrania tchu
4	duszność uniemożliwia choremu opuszczanie domu lub występuje przy ubieraniu się lub rozbieraniu

W teście 6 – minutowego chodu (6MWT – 6- minute walk test) ocenianą wielkością jest dystans jaki chory jest w stanie pokonać, na tej podstawie określa się wydolność wysiłkową.

Najbardziej skomplikowanym narzędziem jest tzw. indeks BODE, który bierze pod uwagę kilka cech: B – BMI (body-mass index), O – obstruction (obturacja czyli zwężenie oskrzeli), D – dyspnoe (duszność), E – exercise (ocena tolerancji wysiłku na podstawie długości dystansu w 6MWT). Zauważono, że na jego podstawie można przewidzieć zagrożenie zgonem.

Cecha	Punktacja cech w zakresie indeksu BODE 0	Punktacja cech w zakresie indeksu BODE 1	Punktacja cech w zakresie indeksu BODE 2	Punktacja cech w zakresie indeksu BODE 3
BMI	>21	≤21		
FEV1 (% wartości należnej)	≥65	50-64	36-49	≤35
Duszność wg mMRC	0-1	2	3	4
Wysiłek dystans 6MWT	≥350	250-349	150-249	≤149

Według definicji zawartej w najnowszym raporcie GOLD, POChP jest to częstą, przewlekłą, chorobą układu oddechowego o złożonej etiologii, uwarunkowanej wieloma czynnikami zarówno osobniczymi jak i środowiskowymi (przede wszystkim narażeniem na działanie szkodliwych pyłów i gazów), o obrazie klinicznym wynikającym z niecałkowicie odwracalnego ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe, ale poddająca się prewencji i leczeniu.

Raport GOLD zwraca też uwagę niejednorodny i zmienny przebieg schorzenia u poszczególnych chorych. Poprzednie wersje również sygnalizowały ten problem, jednak z uwagi na ograniczone do niedawna opcje terapeutyczne, nie było potrzeby

precyzyjnego określania danego fenotypu.

Obserwacje kliniczne w wielu chorobach, nie tylko z zakresu układu oddechowego sygnalizują, że przebieg naturalny danej jednostki chorobowej może być na tyle różny, że czasem pojawiają się wątpliwości, czy to na pewno ta sama choroba. Np. w przypadku astmy czy nowotworów wyodrębnianie poszczególnych fenotypów funkcjonuje już od dawna, a obecnie stało się wręcz konieczne przy doborze ukierunkowanego, wręcz spersonalizowanego leczenia. Podobnie już kilka lat temu zwrócono uwagę, że podobnie chorzy na POChP prezentują szereg cech, które pozwalają na przypisanie ich do określonej grupy. Równolegle z licznymi badaniami trwają dyskusje według jakich kryteriów kategoryzować chorych, natomiast nikt już chyba nie zgłasza wątpliwości, że jest taka konieczność. Pojęcie fenotypu, według definicji zawartej w słowniku języka polskiego, obejmuje „ogół dostrzegalnych cech i właściwości organizmu, na który wpływ mają czynniki dziedziczne i środowisko”.

Fenotyp przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, czyli całość obrazu klinicznego, na który składa się zespół objawów (duszność, przewlekły kaszel, odkrztuszanie plwociny), tendencje do zaostrzeń, odpowiedź na leczenie, progresja choroby, pozostaje zatem wypadkową wzajemnych oddziaływań różnych bodźców środowiskowych na genom i podłoże patofizjologiczne schorzenia Obecnie równie ważne jak określanie fenotypu klinicznego jest wyodrębnienie fenotypu molekularnego – kierunku odpowiedzi immunologicznej – endotypu. Identyfikacja określonego endotypu zazwyczaj przy pomocy dobrze zdefiniowanego biomarkera zwykle genetycznego lub biochemicznego daje możliwość zastosowania celowanego leczenia, adresowanego do określonej grupy chorych. W raku płuc czy astmie takie postępowanie stało się już standardem. Możliwość zastosowania leków mających konkretny punkt uchwytu wiąże się z koniecznością aktywnego poszukiwania określonych mutacji genetycznych lub biochemicznych markerów, ponieważ tylko u tych chorych można się spodziewać korzystnych efektów terapii. W POChP taka możliwość istnieje w rzadkich przypadkach rozedmy płuc spowodowanej niedoborem α1- antytrypsyny, poprzez suplementację białka. Ale zauważono również korzyści z innych określonych form terapii w odpowiednio dobranych grupach chorych. Trwają też intensywne badania nad poszukiwaniem specyficznych biomarkerów. Wysoce prawdopodobnym jest, że również w przypadku POChP będziemy mieć w niedalekiej przyszłości podobne możliwości diagnostyczno-terapeutyczne do tych opisanych powyżej.

GOLD zwraca uwagę na potrzebę fenotypowania chorych na POChP, a niektóre lokalne (narodowe) towarzystwa chorób płuc wyodrębniają, definiują i opracowują zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne dla określonych fenotypów POChP.

Co do rodzaju i liczby fenotypów nie ma zgodności. W skrajnym przypadku należałoby wyróżnić tyle fenotypów ilu jest chorych na POChP na całym świecie. Jednak z praktycznego punktu widzenia przy grupowaniu chorych należy uwzględnić takie cechy kliniczne, epidemiologiczne, patofizjologiczne oraz wskaźniki prognostyczne, którym da się przypisać najbardziej optymalną interwencję terapeutyczną. Międzynarodowe zalecenia ATS/ERS opublikowane w 2015 roku podają, że w świetle definicji z 2010 roku fenotyp POChP powinien opierać się o pojedynczą cechę lub kombinację cech choroby wskazujących na zasadnicze różnice

pomiędzy poszczególnymi chorymi w zakresie znaczących punktów klinicznych takich jak: objawy, zaostrzenia, odpowiedź na leczenie oraz szybkość progresji choroby czy zgon.

Fenotypowanie chorych na POChP może być skomplikowane z wielu powodów. U danego chorego fenotyp może ulegać zmianie na przestrzeni czasu pod wpływem prowadzonego leczenia. Naturalny przebieg choroby nie jest też do końca przewidywalny. Ponadto u jednego chorego może występować więcej niż jeden fenotyp choroby. Inny problem to współwystępowanie u danego pacjenta chorób obturacyjnych (np. POChP i OSA – obturacyjnego bezdechu sennego czy POChP i astmy). Dlatego poszczególne fenotypy w celu poprawy przewidywalności wymagają dalszej walidacji w prospektywnych badaniach. W ostatnich latach pojawiły się wyniki badań z różnych krajów oceniające częstość występowania oraz charakterystyczne cechy definiowanych poprzednio fenotypów klinicznych.

Poniżej przedstawiono najczęściej przytaczane fenotypy POChP z ich krótką charakterystyką kliniczną:

POChP z dominującymi objawami przewlekłego zapalenia oskrzeli (PZO). PZO definiuje przez obecność przewlekłego, produktywnego kaszlu i / lub wykrztuszania plwociny przez ponad 3 miesiące w roku w 2 kolejnych latach. Zapalenie w oskrzelach i nadprodukcja wydzieliny mogą wiązać się z wyższym ryzykiem kolonizacji dróg oddechowych przez drobnoustroje. U tych pacjentów często dochodzi do zakażeń układu oddechowego oraz zaostrzeń. Dlatego czasem trudno rozgraniczyć ten fenotyp z fenotypem POChP z częstymi zaostrzeniami. W obu przypadkach z uwagi na zmniejszony napęd oddechowy często też dochodzi hiperkapnii i do rozwoju przewlekłej niewydolności oddechowej, a w konsekwencji do rozwoju nadciśnienia płucnego.

POChP z częstymi zaostrzeniami. Cechą charakterystyczną dla tego fenotypu jest liczba 2 lub więcej zaostrzeń w ciągu ostatniego roku lub jedno wymagające hospitalizacji. Po drugim zaostrzeniu ryzyko wystąpienia kolejnego rośnie 3-krotnie. Zaostrzenia w znacznym stopniu pogarszają przebieg choroby i jakość życia pacjentów. Wiążą się też często z dramatycznym zmniejszeniem rezerw wentylacyjnych i zwiększonym ryzykiem zgonu. Dlatego niezwykle ważna jest wczesna identyfikacja tego fenotypu z uwagi na potrzebę zapobiegania kolejnym epizodom zaostrzeń. Nie dziwi fakt aktywnego poszukiwania biomarkerów dla tej grupy. Ostatnio zwrócono uwagę mutacje w obrębie genów dla receptorów końcowych produktów zaawansowanej glikacji (RAGE – receptor for advanced glication end products).

POChP ze współistniejącymi rozstrzeniami oskrzeli. Ten dość częsty fenotyp choroby charakteryzuje się nadmierną produkcją wydzieliny w oskrzelach i odkrztuszaniem dużych ilości plwociny. Towarzyszy temu często przewlekły kaszel i zaostrzenia. Kolonizacja dróg oddechowych przez patogeny sprzyja częstym zakażeniom układu oddechowego. U pacjentów z takim obrazem klinicznym należy wykonać tomografię komputerową o wysokiej rozdzielczości (TKWR) aby potwierdzić współistnienie rozstrzeni oskrzeli.

POChP z dominującymi objawami rozedmy. Podobnie jak poprzedni fenotyp również ten jesteśmy w stanie wyróżnić na podstawie badań obrazowych głównie TKWR, ale też zwykłego badania radiologicznego. TKWR daje dodatkowe możliwości oceny dystrybucji zmian, a obecne techniki pozwalają w na ilościowe pomiary rozedmy. Niektórzy wyodrębniają bowiem szczególny fenotyp POChP z rozedmą ograniczoną do płatów górnych z niską tolerancją wysiłku i brakiem odpowiedzi na rehabilitację oddechową – chorzy z tej grupy mogą być kwalifikowani do leczenia zabiegowego – operacyjnego zmniejszania objętości płuc. Chorzy na POChP z dominującą rozedmą zgłaszają nasiloną duszność. Obserwuje się duże zaburzenia wentylacji w postaci znacznego zmniejszenia wartości FEV1 i nasilonych cech hiperinflacji (zwiększone wartości FRC – czynnościowej pojemności zalegającej i zmniejszenia pojemności wdechowej – IC). Rzadziej niż w innych fenotypach pojawiają się u nich zaostrzenia. Wykazano natomiast korelującą ze stopniem rozedmy gorszą jakość życia i zwiększoną umieralność. Z uwagi na zwiększony napęd oddechowy później rozwija się hiperkapnia, ale wzmożony katabolizm sprzyja zmniejszeniu masy ciała i skutkuje u tych pacjentów kacheksją.

POChP ze współistniejącą astmą. Jest to szczególny fenotyp choroby wymagający odmiennego podejścia zarówno w zakresie diagnostyki jak i farmakoterapii. Astma jest jednostką chorobową, z którą zazwyczaj różnicuje się POChP. Ale od dawna wiadomo, że POChP może nakładać się na już istniejącą astmę zwłaszcza ciężką i niekontrolowaną, jeśli ponadto chory palił papierosy lub w przebiegu astmy nastąpiła duża przebudowa w obrębie tkanki płucnej (tzw. remodeling). Astmę uważa się też za czynnik rozwoju POChP. W zależności od badanej populacji szacuje się współwystępowanie obu tych chorób na 5 – 10%. W populacji polskiej odsetek wynosił nieco ponad 5%. Łatwo postawić diagnozę, gdy rozpoznanie astmy nastąpiło już wcześniej, na przykład w okresie dzieciństwa, a przebieg i dodatkowe badania (np. punktowe testy skórne) potwierdzają podłoże alergiczne choroby. Jednak astma może rozwinąć się w każdym wieku, a w patogenezie nie musi brać udziału atopia oraz zapalenie niekoniecznie ma charakter eozynofilowy. Rozpoznanie może być stawiane jednoczasowo z POChP. Pamiętać należy, że dodatnia próba rozkurczowa często występuje w astmie, ale brak znamiennej poprawy po SABA w próbie rozkurczowej nie wyklucza rozpoznania astmy. Astma jest natomiast chorobą zapalną i wymaga odpowiedniego przewlekłego leczenia lekiem przeciwzapalnym – z wyboru jest to glikokortkosteroid wziewny w dawce odpowiedniej do stopnia kontroli. Zrezygnowanie z tej formy terapii w tym przypadku i stosowanie jedynie LABA i/lub LAMA może prowadzić do nawracających ciężkich zaostrzeń i rozwoju stanu astmatycznego ze zgonem włącznie.

POChP z szybką redukcją wartości parametrów wentylacyjnych (mierzonych zmniejszaniem się wartości FEV1) . Analizując populację z badania ECLIPSE zauważono, że jest grupa pacjentów, aktualnych palaczy papierosów, u których roczny spadek wartości FEV1 przekraczał nawet 40ml/rok. We wcześniejszych badaniach wykazano też, że szybsze tempo spadku FEV1wiąże się ze zwiększoną chorobowością i umieralnością. Tacy pacjenci trafiali też częściej do szpitala w przebiegu zaostrzeń. Próbowano również dla tej grupy wyodrębnić swoisty biomarker. Badano między innymi stężenie fibrynogenu, IL-6, IL-8, TNF-α, CRP, białko D surfaktantu oraz CC-16 (wydzielnicze białko komórek Clara). Tylko w przypadku tego ostatniego wykazano korelację ze spadkiem FEV1.

POChP z określoną liczbą eozynofilów w plwocinie lub we krwi obwodowej. Od dawna zwraca się uwagę na cechy eozynofilowego zapalenia w niektórych przypadkach POChP. Chorzy ci wymagają zupełnie innego podejścia terapeutycznego. W jednym z badań wykazano, że 66% chorych na POChP miało odsetek eozynofilów we krwi obwodowej 2%. Obecność eozynofilów w plwocinie lub we krwi obwodowej wiąże się często ze współistniejącą astmą, ale u części chorych pomimo wyższego odsetka eozynofilów nie obserwowano klinicznych cech astmy ani atopii. Pozycja eozynofila jako komórki prozapalnej jest dość dobrze poznana. Jest on źródłem licznych cytokin i białek, które odpowiadają za charakterystyczny profil zapalenia. Od dawna też wiadomo ten rodzaj zapalenia dobrze reaguje na leczenie glikokortykosteroidami. Produkty prozapalne wpływające na funkcję eozynofilów stały się też punktem uchwytu dla nowych leków biologicznych. Najnowszy raport GOLD również odnosi się do liczby eozynofilów we krwi obwodowej jako do pomocniczego wskaźnika przy decyzjach o włączaniu do terapii czy odstawianiu glikokortykosteroidu wziewnego (ICS).

POChP z niedoborem α1-antytrypsyny (AAT) – to rzadki fenotyp POChP o podłożu genetycznym. Charakterystyczne dla tego fenotypu jest wczesne pojawienie się cech rozedmy zwłaszcza w płatach dolnych płuc, często u osób niepalących. Palenie znacząco przyspiesza objawy choroby wówczas symptomy mogą pojawić się już przed 45 rokiem życia. Zmianom w płucach mogą towarzyszyć problemy z funkcjonowaniem wątroby, objawy zapalenia naczyń, zapalenie tkanki podskórnej. Potwierdzenie niedoboru lub wykrycie zmian genetycznych prowadzących do nieprawidłowego działania białka jest wskazaniem do szeroko pojętej profilaktyki – zakaz palenia, unikanie biernego narażenia na dym tytoniowy i inne czynniki drażniące, unikanie zakażeń, szczepienia na grypę i przeciwko pneumokokom, wczesne włączenie leczenia bronchodilatacyjnego w przypadku pojawienia się objawów, leczenie rehabilitacyjne, dietetyczne, a w określonych przypadkach – dożylna suplementacja AAT białkiem otrzymanym z osocza osób zdrowych.

POChP z licznymi schorzeniami współistniejącymi. Chorzy na POChP to zazwyczaj osoby po 50 roku życia, z towarzyszącymi wieloma innymi schorzeniami. Należy zwrócić uwagę zwłaszcza na te choroby, które mają w swoim obrazie klinicznym podobnie jak w POChP zmniejszoną tolerancję wysiłku, osłabienie, nadmierną męczliwość, kaszel, duszność. Przebieg POChP może wikłać przewlekła niewydolność serca i wówczas trudno czasem rozgraniczyć na ile duszność wysiłkowa wynika z jednej lub z drugiej choroby. Pacjent z nadciśnieniem tętniczym czy chorobą niedokrwienną serca często otrzymuje inhibitory konwertazy angiotensyny. Wówczas nasilony kaszel może wynikać z działania niepożądanego wymienionych leków. Duszność może być też powikłaniem żylnej choroby zakrzepowo – zatorowej, a w szczególności nawracających epizodów zatorowości płucnej, które mogą prowadzić do rozwoju nadciśnienia płucnego.

POChP współistnieje dość często z obturacyjnym bezdechem sennym. Nie należy też zapominać o jednostkach chorobowych przebiegających z niedokrwistością. Stany te mogą nasilać duszność, a osłabienie i męczliwość może imitować typową dla POChP nietolerancję wysiłku. Aby uniknąć niepotrzebnego eskalowania terapii wziewnej należy już na samym początku określić rodzaj i stopnień kontroli objawów chorób współistniejących (1).

Niektórzy autorzy wyróżniają jeszcze dwa inne fenotypy – jeden ze znacznie obniżoną tolerancją wysiłku i kolejny fenotyp z zaburzeniami emocjonalnymi – oba sprawiają one duże trudności diagnostyczne i terapeutyczne i wymagają interdyscyplinarnej opieki nad chorym.

Warto zapamiętać!

- Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest bardzo niejednorodna pod względem objawów klinicznych i przebiegu.
- Naturalny przebieg choroby zależy od bardzo wielu czynników.
- Najważniejsze dla spowolnienia postępu choroby jest zaprzestanie palenia!
- Właściwe określenie swoistego fenotypu choroby pomaga dobrać optymalną terapię. Indywidualizacja podejścia terapeutycznego pomaga osiągać zamierzone cele leczenia, w tym zmniejszenie ryzyka zaostrzeń.

Piśmiennictwo:
https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf
Fletcher C et al. Brit Med J 1977, 1: 1645-1648
Barnes PJ et al. Nat Rev Dis Primers. 2015; 1:15076
Marin JM et al. Respir Med. 2009; 103(3): 373-378.
Celli BR et al. N Engl J Med. 2004; 350(10): 1005-1012.
Sidhaye VK Et al. Eur Respir Rev 2018; 27: 180022
https://sjp.pl/fenotyp
Xavier RF Et al. Lung. 2018 Nov 14. doi: 10.1007/s00408-018-0177-8.
Ray A et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2015; 308: L130–L140
Miravitlles M et al. Arch Bronconeuml (Eng. Ed.) 2012, 3: 86-98
Rubio MC et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017; 12: 2373-83
Celli BR et al. Am J Respir Crit Care Med. 2015; 191(7): e4-e27
Han MK et al. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182:598–604.
Freimer N et al. Nat Genet 2003; 34: 15–21.
Kania A et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018; 13: 1613-21.
Mirza S et al. Mayo Clinic Proc. 2017; 92: 1104–12.
Miłkowska-Dymanowska J et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018; 13: 3879-84
Fishman A et al. N Engl J Med 2003; 348: 2059–73.
Vestbo J et al. N Engl J Med 2011; 365: 1184-92
Pascoe S et al. Lancet Res. Med. 2015; 3(6): 435-42
Chorostowska-Wynimko Jet al. Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78: 348–355.
Nasilowski J. Pneumonol Alergol Pol 2013; 81: 259-66

PODZIEL SIĘ

Materiał wewnętrzny Chiesi

Ostatnia aktualizacja strony 17 lipca 2025

Właściciel serwisu

Chiesi

Certified B Corporation