

Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos gydymas gliukokortikoido ir ilgai veikiančio beta 2 agonisto sudėtiniais preparatais PATHOS tyrimo duomenys

Virginija Kalinauskaitė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL), PATHOS tyrimas, *budesonidum/formoterolum*, *fluticasonum/salmeterolum*.

Santrauka. Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – tai lėtinė, nuolat progresuojanti, ženkliai pacientų gyvenimo kokybę bloginanti plaučių liga. Sulig didėjančiu ligos „stažu“, dažniau pasireiškia ir ligos paūmėjimai, kurie dar labiau sutrikdo paciento būklę ir ligos eigą. Norint to išvengti, reikalingas gydymas, galintis efektyviai retinti ligos paūmėjimus ir kiek įmanoma ilgiau išlaikyti pakankamą plaučių funkciją. Dabar rinkoje gausu vaistų LOPL gydyti, tačiau vidutinio sunkumo ir sunkios LOPL atvejais dažniausiai skiriama *fluticasonum/salmeterolum* ir *budesonidum/formoterolum*. PATHOS tyrimu siekta įvertinti šių dviejų preparatų efektyvumą ir saugumą.

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – pasaulyje viena pirmaujančių ligų pagal sergamumą ir mirštamumą. Nors klinikinė ligos raiška visada labai nemaloni pacientui (dusulys, kosulys, skrepliavimas, pablogėjęs fizinio krūvio toleravimas), itin smarkiai būklę pablogina dažnėjantys ligos paūmėjimai LOPL sunkėjant, jie yra ir blogos prognozės ženklas. Suretinti paūmėjimus ir taip pagerinti ligonio gyvenimo kokybę gali tik efektyviausias gydymas.

BENDRA INFORMACIJA APIE LOPL

LOPL pasireiškia nevisiškai išnykstančia kvėpavimo takų obstrukcija, kuri progresuoja ir yra susijusi su nenormalia plaučių uždegimo reakcija į įkvėpiamas kenksmingas daleles ar dujas [1]. LOPL dažnėja didėjant amžiui (LOPL serga maždaug 3,0 proc. jaunesnių nei 40 metų asmenų, 8,2 proc. – 40–64 metų ir 14,2 proc. – vyresnių nei 65 metų). Į stadijas LOPL skiriama pagal Pasaulio lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyvos (angl. *The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD*) spirometrinę LOPL klasifikaciją (1 lentelė).

Klinikiniai ligos simptomai (kosulys, skrepliavimas, dusulys, pablogėjęs fizinio krūvio toleravimas) dažniausiai išryškėja vidutinio sunkumo ir labai sunkios LOPL atvejais, todėl ši klastinga liga dažnai diagnozuojama per vėlai dėl beveik nepastebimos pradžios. LOPL yra nuolat progresuojanti liga, kurios eigą sunkina paūmėjimai (paūmėjimu vadinamas staigus ligonio būklės pablogėjimas dėl suintensyvenusio dusulio, kosulio ir (ar) skrepliavimo, verčiančio keisti reguliarių paciento gydymą). Paūmėjimai

įvyksta nepriklausomai nuo LOPL sunkumo, tačiau ligai progresuojant jie dažnėja ir sunkėja [1, 7, 8–10]. JAV dėl LOPL paūmėjimo per metus priskaičiuojama apie 700 tūkst. hospitalizavimo atvejų [16]. Dažni paūmėjimai itin sutrikdo LOPL ligonio sveikatos būklę: pagreitina plaučių funkcijos blogėjimą [7], blogina gyvenimo kokybę, turi įtakos tolesnei ligos prognozei, padidina sergamumą ir mirštamumą [11, 12], lemia dideles sveikatos priežiūros išlaidas [13, 14]. Išlaidos didėja proporcingai LOPL sunkumui, paūmėjimų ir hospitalizavimo dažnumui [1]. Stacionariam LOPL gydymui ir vaistams tenka didžiausia ligos gydymo išlaidų dalis [4]. Ligos gydymo išlaidos apskaičiuotos ir Europos Sąjungoje: ambulatoriniam gydymui išievojama apie 4,7, gydymui stacionare – apie 2,9, vaistams – apie 2,7 milijardų eurų per metus [17]. LOPL gydymas priklauso nuo ligos sunkumo (2 lentelė) ir turi du tikslus:

- trumpalaikis – palengvinti simptomus;
- ilgalaikis – siekti palaikyti ir gerinti sveikatos būklę, suretinti paūmėjimus, vengti gretutinių ligų ir mažinti mirštamumą [1, 18].

LOPL nepagydoma, bet rizikos veiksnių korekcija, laiku pradėtas tinkamas gydymas gali mažinti ligos požymius, retinti paūmėjimus, lėtinti progresavimą, gerinti fizinio krūvio toleravimą ir bendrąją sveikatos būklę, mažinti mirštamumą, gydyti komplikacijas ir nuo jų apsaugoti [1].

LOPL yra ketvirtoji dažniausia mirties priežastis pasaulyje [2]. Mirštamumas nuo šios ligos didėja. Pastarųjų metų Europos valstybių epidemiologinių tyrimų duomenimis, esant sunkiam LOPL paūmėjimui, nepaisant visų

1 lentelė. Stabilios LOPL stadijos pagal GOLD spirometrinę LOPL sunkumo klasifikaciją [1]

LOPL stadija	Spirometrijos rodiklių reikšmė (kai FEV ₁ /FVC < 0,70)
I. Lengva (GOLD1)	FEV ₁ ≥ 80 proc. būtinojo dydžio
II. Vidutinio sunkumo (GOLD2)	50 proc. ≤ FEV ₁ < 80 proc. būtinojo dydžio
III. Sunki (GOLD3)	30 proc. ≤ FEV ₁ < 50 proc. būtinojo dydžio
IV. Labai sunki (GOLD4)	FEV ₁ < 30 proc. būtinojo dydžio arba FEV ₁ < 50, kai yra kvėpavimo nepakankamumo požymių

LOPL sunkumo klasifikacija remiasi spirometrija, atlikta po bronchus plečiančio vaisto inhaliacijos, nustatytas FEV₁/FVC ir FEV₁ rodikliai. Kvėpavimo nepakankamumas diagnozuojamas, kai arterinio kraujo PaO₂ < 60 mm Hg kartu su arterinio kraujo PaCO₂ > 50 mm Hg ar be jo.

šiuolaikinių gydymo priemonių, 11 proc. pacientų miršta ligoninėse [15], o bendras mirštamumas per metus sudaro 40 proc. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, LOPL nusineša maždaug 2 mln. 750 tūkst. gyvybių (4,8 proc. mirčių) per metus [6]. Europoje LOPL taip pat yra viena iš pagrindinių sergamumo ir mirtingumo priežasčių [4, 5]. Dabar Europoje mirštamumo rodikliai įvairuoja: nuo 20 iš 100 tūkst. gyventojų Graikijoje, Švedijoje, Islandijoje ir Norvegijoje iki daugiau nei 80 iš 100 tūkst. gyventojų Ukrainoje ir Rumunijoje. Prancūzijoje 100 tūkst. gyventojų tenka maždaug 40 mirčių [6].

Prognozuojama, kad per ateinančius 20 metų LOPL taps trečia pagal dažnumą mirties priežastimi pasaulyje [3].

SUDĖTINIŲ INHALIUOJAMŲJŲ VAISTŲ (GLUKOKORTIKOIDO IR ILGAI VEIKIANČIO BETA 2 AGONISTO) VIETA GYDANT LOPL

Remiantis LOPL diagnostikos ir gydymo sutarimu [19], ilgalaikis LOPL gydymas tik inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais (IGK) nerekomenduojama dėl mažesnio efektyvumo, lyginant su IGK ir ilgai veikiančio beta 2 agonisto deriniu (IVBA) [19]. Lyginamųjų tyrimų su dviem bene populiariausiais IGK ir IVBA sudėtiniais vaistais – *budesonidum/formoterolum (BUD/FOR) in Turbuhaler* ir *fluticasolum/salmeterolum (FLU/SAL) in Diskus* – vartojamais vidutinio sunkumo ir sunkiai LOPL gydyti, atlikta nedaug. Iki šiol atliktų klinikinių analizių išvados teigė, kad FLU/SAL ir BUD/FOR panašiai sumažina LOPL paūmėjimų dažnumą lyginant su placebo. Perspektyviais atsitiktinių imčių klinikiniais dvigubai aklais tyrimais FLU/SAL ir BUD/FOR poveikis LOPL paūmėjimų dažnumui nelygintas. Vieno kohortinio metų trukmės tyrimo, atlikto Kanadoje, duomenimis, minėtų IGK ir IVBA sudėtinį vaistų efektyvumas gali skirtis [20]. Ši hipotezė paskatino atlikti detalesnį FLU/SAL ir BUD/FOR lyginamąjį tyrimą (PATHOS).

PATHOS TYRIMO DUOMENYS

PATHOS (angl. *Providing Answers To Health care by Observational Studies*) lietuvių kalba reiškia „Stebėjimo tyrimai, atsakantys į sveikatos priežiūros klausimus“.

2 lentelė. Stabilios LOPL gydymas pagal sunkumo stadiją [1]

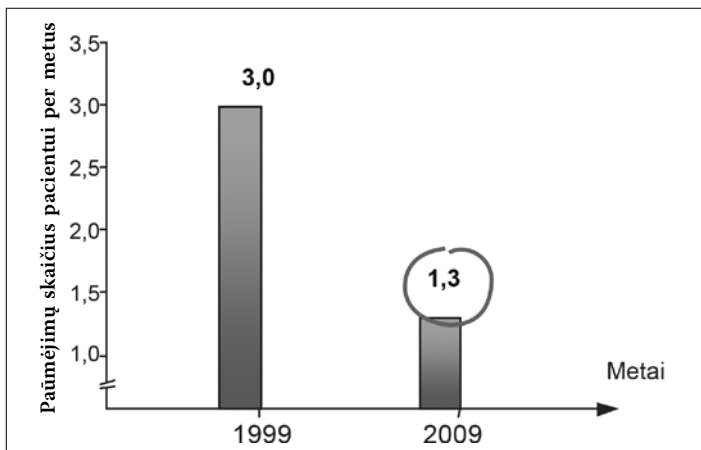
	I. Lengva	II. Vidutinio sunkumo	III. Sunki	IV. Labai sunki
Apibūdinimas	FEV ₁ /FVC < 0,70 FEV ₁ ≥ 80 proc. būtinojo dydžio	FEV ₁ /FVC < 0,70 50 proc. ≤ FEV ₁ < 80 proc. būtinojo dydžio	FEV ₁ /FVC < 0,70 30 proc. ≤ FEV ₁ < 50 proc. būtinojo dydžio	FEV ₁ < 30 proc. būtinojo dydžio arba FEV ₁ < 50, kai yra kvėpavimo nepakankamumo požymių
Vengti rizikos veiksnių (mažinti), skiepai nuo gripo				
Trumpai veikiantis bronchus plečiantis vaistas skiriamas pagal poreikį				
		Papildyti gydymą vienu ar keliais ilgai veikiančiais bronchus plečiančiais vaistais		
			Jei kartojasi paūmėjimai, pridėti inhaliuojamąjį gliukokortikoidą	
				Jei yra kvėpavimo nepakankamumas, gydymą papildyti ilgalaikę oksigenoterapija
Spręsti dėl chirurginio gydymo				

Tai retrospektyvusis suvienodintų kohortų stebėjimo tyrimas, trukęs 11 metų (nuo 1999 m. iki 2009 m. Švedijoje), kuriuo siekta išanalizuoti LOPL sergančių pacientų klinikinius duomenis ir apibūdinti LOPL gydymą per pirmuosius vienuolika 21 amžiaus metų realiame gyvenime, o ne kruopščiai atrinktose populiacijose (esminis suvienodintų kohortų ir atsitiktinių imčių tyrimų skirtumas), nustatyti pirminės sveikatos priežiūros įstaigose BUD/FOR ar FLU/SAL gydomų LOPL sergančių pacientų ligos paūmėjimų ir pneumonijos pasireiškimo dažnumą, vertinti šių preparatų efektyvumą ir saugumą [21].

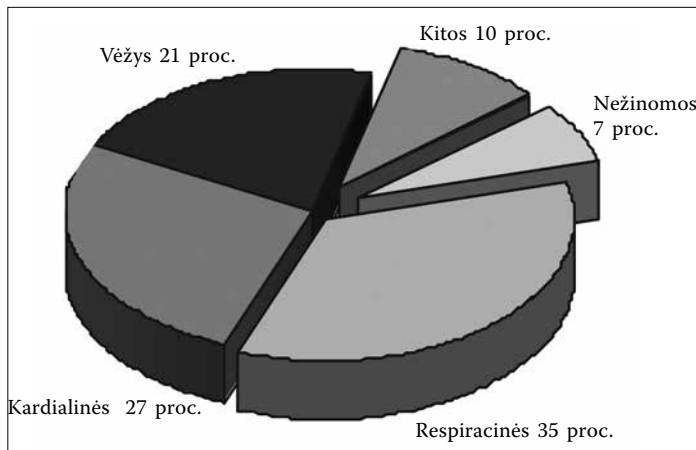
Pirmasis tyrimo tikslas – aprašyti LOPL ir jos gydymo evoliucija Švedijoje per 11 metų.

Surinkti medicininių įrašų duomenys iš 76 pirminės sveikatos priežiūros centrų, t. y. apie 800 tūkst. Švedijos gyventojų. Tirta grupė pacientų, kuriems LOPL diagnozuota 1999–2009 metais, ir pacientų, stebėtų nuo įtraukimo į tyrimą iki 2009 m. gruodžio mėn., emigracijos arba mirties.

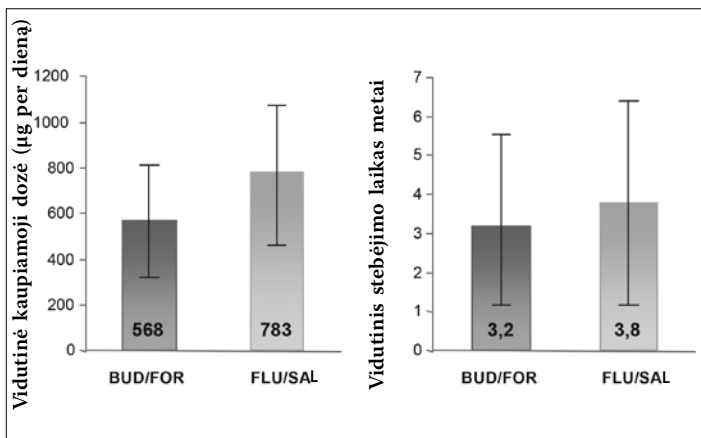
Dauguma atvejų LOPL diagnozė pirmą kartą nustatyta pirminės sveikatos priežiūros įstaigose. Tyrimo laikotarpiu LOPL sergančių pacientų skaičius nuosekliai didėjo: 1999 m. buvo 59 proc., o 2009 m. – 81 proc. [22]. LOPL diagnozuota vis jaunesniems pacientams. Pacientų, kuriems



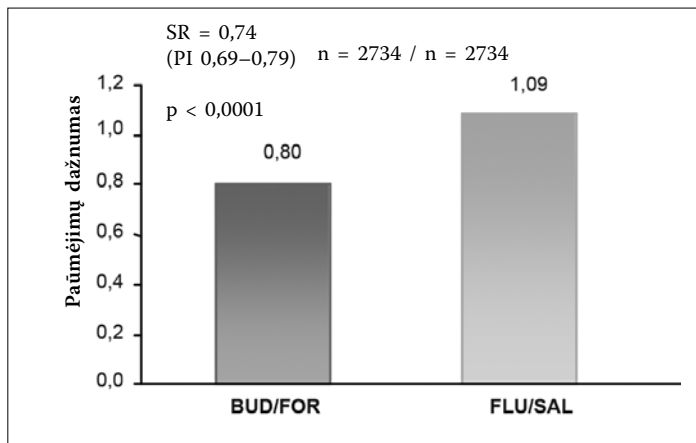
1 pav. Pokyčiai, įvykę per 11 metų: sumažėjęs LOPL paūmėjimų skaičius



2 pav. LOPL pacientų mirties priežastys



3 pav. Vaistų ekspozicija
Vertikalios linijos atspindi standartinius nuokrypius.



4 pav. LOPL paūmėjimų dažnumas
SR – santykinis dažnumas (angl. rate ratio), PI – pasikliautinis intervalas, n – tiriamųjų skaičius BUD/FOR ir FLU/SAL grupėse.

3 lentelė. Demografiniai ir klinikiniai į PATHOS tyrimą įtrauktų pacientų duomenys

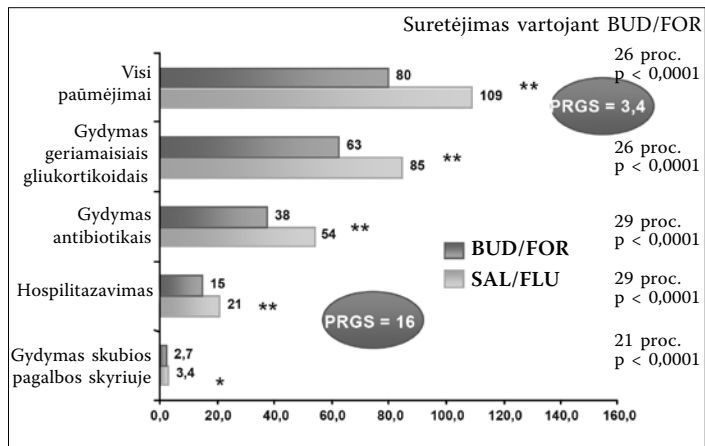
	Įtraukimo metu (n = 21361)
Amžius (m.)	68
Moterys (proc.)	53
Rūkantys† (proc.)	57
Plaučių funkcija*	Paskutinė reikšmė prieš diagnozuojant LOPL
FEV ₁ po bronchus plečiančio vaisto inhaliacijos (būtinąjo dydžio vidurkio proc. ir SD)	62,1 (18,2)
FEV ₁ /FVC santykis (vidurkis ir SD)	0,64 (0,13)
LOPL stadija nustatant diagnozę arba po to (proc. pacientų)	
Lengva	17
Vidutinė	58
Sunki	20
Labai sunki	4

* Riboti duomenys; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga, FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per 1 sek., FVC – forsuota gyvybinė plaučių talpa, SD – standartinis nuokrypis.

pirmą kartą diagnozuota LOPL, amžius sumažėjo 7 metais (1999 m. buvo 73 m., o 2009 m. – 66 m.) [22]. Tiriamuoju laikotarpiu IGK ir IVBA sudėtinių vaistų vartojimas didėjo, LOPL paūmėjimų dažnumas mažėjo (1 pav.).

PATHOS tyrimo rezultatai atskleidė, kad LOPL gydymas Švedijoje 1999–2009 metų laikotarpiu pagerėjo dėl ankstesnio diagnozės nustatymo, pagerėjusios gretutinių ligų diagnostikos, tinkamo medikamentinio gydymo ir sunkių paūmėjimų dažnumo sumažėjimo [21]. Pagrindinė LOPL pacientų mirties priežastis buvo respiracinės kilmės, neženkliai atsiliko širdies ir kraujagyslių sistemos ligos [23, 24] (2 pav.).

Antrasis PATHOS tyrimo tikslas – palyginti dviejų IGK ir IVBA sudėtinių vaistų (BUD/FOR *Turbuhaler* ir FLU/SAL *Diskus*) efektyvumą (pagal paūmėjimų skaičių) ir saugumą (pagal pneumonijos atvejų skaičių). IGK ir IVBA sudėtiniai vaistai rekomenduojami vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL sergantiems pacientams.



5 pav. LOPL paūmėjimai

Kasmetinis naudojimas sveikatos paslaugomis palygintas taikant Puasono regresinės analizės metodą.

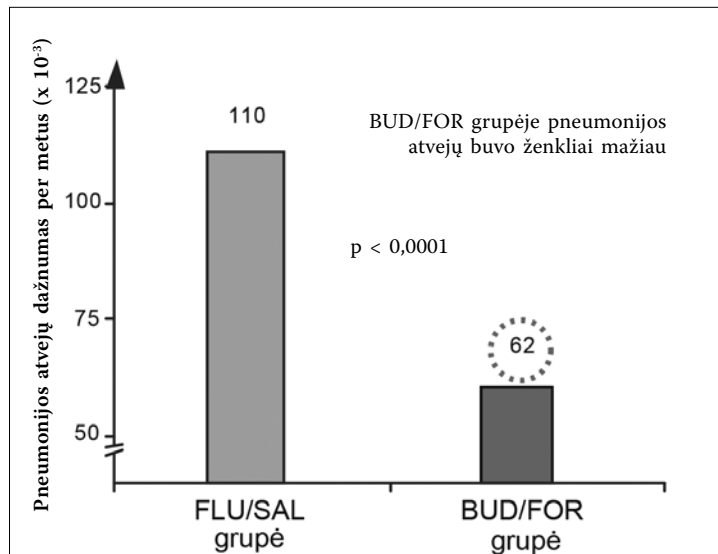
Kadangi rinkoje yra ne vienas toks sudėtinis vaistas, natūraliai iškyla klausimas: kuris iš jų efektyvesnis? Iki šiol lyginamųjų *BUD/FOR* ir *FLU/SAL* (daugiausiai išrašomų IGK ir IVBA sudėtinių vaistų LOPL gydyti) tyrimų atlikta nepakankamai, taigi į šį klausimą vienareikšmio atsakymo nebuvo. Finansuojant farmacijos kompanijai *AstraZeneca*, *PATHOS* tyrime siekta šiuos du sudėtinius vaistus palyginti tarpusavyje.

Paūmėjimu laikytas LOPL ligos stacionarinis gydymas, skubios pagalbos poreikis, taip pat geriamųjų gliukokortikoidų ar antibiotikų vartojimas. Metinis paūmėjimų dažnumas analizuotas taikant Puasono regresiją.

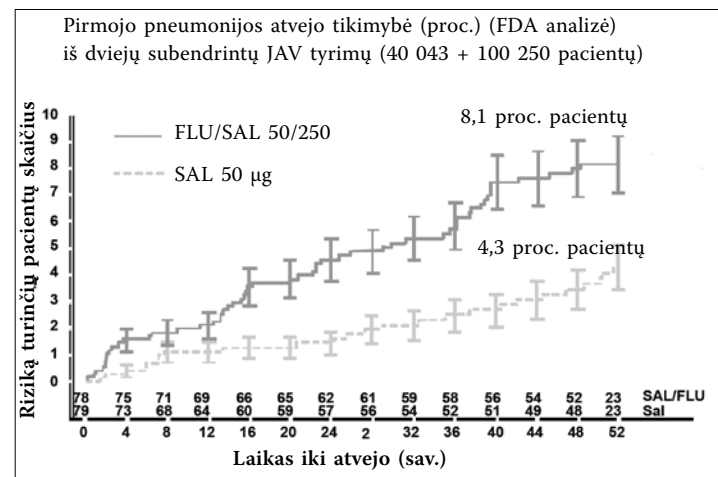
Iš anksčiau aprašytos populiacijos vertinti atrinkti 21361 LOPL paciento (iš jų 68 proc. moterų ir 47 proc. vyrų) duomenys: 77 proc. pacientų dvejų metų laikotarpiu iki LOPL diagnozės nustatymo patyrė LOPL paūmėjimus, 27 proc. vartojo inhaliuojamuosius gliukokortikoidus, 40 proc. – geriamuosius, 62 proc. gydyti antibiotikais. Įtrauktų pacientų klinikiniai duomenys pateikiami 3 lentelėje.

Iš 21361 pacientų 9893 pacientai gydėsi IGK ir IVBA sudėtinu vaistu: 7155 inhaliuojamuoju *BUD/FOR* ir 2738 – *FLU/SAL*. LOPL gydyti Švedijoje registruoti du IKG ir IVBA sudėtiniai vaistai: *BUD/FOR* 320/9 µg 2 kartus per parą (*Symbicort Turbuhaler*) ir *FLU/SAL* 500/50 µg 2 kartus per parą (*Seretide Diskus*). Įtraukimo data laikyta diena, kai LOPL sergantis pacientas pirmą kartą pasiėmė išrašytą vaistą. Tyrime pritaikyta panašiausių atvejų (pagal amžių, lytį, vartojamus vaistus, hospitalizavimo dažnumą, gretutines ligas) analizė, siekiant kuo mažesnės klaidų tikimybės. Pritaikius šį statistinį metodą, gautos dvi panašios pacientų kohortos, kiekviena jų sudaryta iš 2734 pacientų, vartojusių vieną ar kitą vaistą, (vartojimas truko 19170 paciento metų, stebėjimas – 3,51 ± 2,44 vartojimo metų). Vidutinė inhaliuota budezonido paros dozė buvo 562 µg, flutikazono – 786 µg (3 pav.).

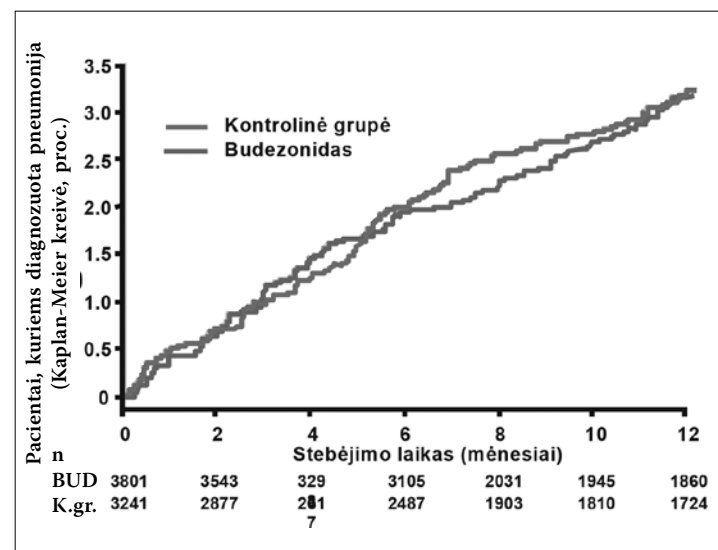
Nustatytas LOPL paūmėjimų metinis skaičius, tenkantis vienam LOPL ligoniui, yra 0,8 *BUD/FOR* grupėje ir 1,09 – *FLU/SAL* grupėje (4 pav.).



6 pav. Plaučių uždegimo dažnumas



7 pav. Vartojant vidutinio stiprumo FLU/SAL pneumonijos atvejų daugėjo



8 pav. Budezonidas nedidina pneumonijos rizikos LOPL pacientams

Paūmėjimai vartojant *BUD/FOR* buvo 26,6 proc. retesni nei vartojant *FLU/SAL*. Skaičius pacientų, kuriuos reikia gydyti, norint paūmėjimų sumažinti vienu per paciento metus (PRGS), lyginant *BUD/FOR* su *FLU/SAL*, buvo 3,4 (5 pav.). Gydant *BUD/FOR Turbuhaler* hospitalizavimo dėl LOPL atvejų buvo 29 proc. mažiau negu gydant *FLU/SAL Diskus* (apskaičiuota pagal gydant *BUD/FOR* nustatytą PRGS = 16).

Tyrimo rezultatai rodo, kad *FLU/SAL* vartojantys LOPL pacientai dažniau serga pneumonija [25–29] (6, 7 pav.) Vartojantiems *BUD/FOR* pneumonijos rizikos padidėjimo nenustatyta [29–31] (8 pav.).

Pacientai, gydyti *BUD/FOR*, ligoninėje praleido 33 proc. mažiau dienų negu gydyti *FLU/SAL* (atitinkamai 0,98 ir 1,47 dienas per paciento metus, $p < 0,0001$). *BUD/FOR* grupės pacientams po įtraukimo į tyrimą ilgai veikiančių muskarino receptorių agonistų (IVMA) išrašyta 16 proc. rečiau negu *FLU/SAL* grupės ($p < 0,0001$), o trumpai veikiančių beta 2 agonistų (TVBA) – 22 proc. rečiau ($p < 0,0001$ ir $p = 0,0003$).

PATHOS TYRIMO IŠVADOS

Remiantis PATHOS tyrimo rezultatais, gydant LOPL *BUD/FOR Turbuhaler* vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų bei hospitalizavimo dėl priežasčių, susijusių su LOPL, buvo atitinkamai 26 proc. ir 29 proc. mažiau negu gydant *FLU/SAL Diskus*. *BUD/FOR Turbuhaler* besigy-

dantiems pacientams išrašyta 22 proc. mažiau TVBA ir 16 proc. mažiau IVMA. LOPL sergantys pacientai, inhaliuojantys *FLU/SAL*, dažniau sirgo pneumonija negu gydyti *BUD/FOR*.

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE TREATMENT WITH COMBINATION OF CORTICOSTEROIDS AND LONG-ACTING SS-2-AGONIST PATHOS CLINICAL STUDY RESULTS

VIRGINIJA KALINAUKSAITĖ

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), PATHOS clinical study, Budesonidum/Formoterolum, Fluticasonum/Salmeterolum.

Summary. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic, continually progressive lung disease, significantly worsening patients' quality of life. The longer COPD duration, moderate and severe disease forms are associated with more frequent disease exacerbations, which significantly disrupts patient's clinical condition and disease course. To avoid this, it is needed adequate treatment, which can effectively reduce the number of exacerbation and help to maintain sufficient lung function. Currently is a wide choice of medication for the treatment of COPD, but commonly prescribed for moderate and severe COPD are Fluticasonum / Salmeterolum and Budesonidum / Formoterolum. The one aim of the PATHOS study was to evaluate the effectiveness and security of these combinations.

LITERATŪRA

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Website 2011, [serial online], (Revised 2011). Prieiga per internetą (žiūrėta 2013 01 17): <http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf>
- Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847-52.
- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128-38.
- Jenkins CR, Celli B, Anderson JA, et al. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study. *Eur Respir J* 2012; 39: 38-45.
- Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J* 2003; 21: 68-73.
- Earnshaw S.R., Wilson M.R., Dalal A.A., Chambers M.G., Jhingran P., Stanford R., Mapel D. W. Cost-effectiveness of fluticasone propionate/salmeterol (500/50 mg) in the treatment of COPD. *Respiratory Medicine* 2009, 103, 12-21.
- Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Update in chronic obstructive pulmonary disease 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1056-65.
- Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 925-31.
- Andersson F, Borg S, Jansson SA, et al. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 2002; 96: 700-8.
- Wouters EF. Economic analysis of the Confronting COPD survey: an overview of results. *Respir Med* 2003; 97 Suppl C: S3-14.
- Nowak D., Berger K., Lippert B. Et al. Epidemiology and Health Economics of COPD Across Europe. A critical analysis. *Treat Respir Med* 2005; 4 (6): 381-395.
- ERS European Lung White Book.

Straipsnį remia UAB „AstraZeneca Lietuva“ 1302/14.

- Postma D, Anzueto A, Calverley P, et al. A new perspective on optimal care for patients with COPD. *Prim Care Respir J* 2011; 20: 205-9.
- Beverly Issue . EPIDEMIOLOGY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE. The Serious and Continuing Illness Policy and Practice Study (SCIPPS) is an NHMRC funded program conducted at the Australian National University and the University of Sydney and administered by the Menzies Centre for Health Policy. AUGUST 2007.
- Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Prieiga per internetą (žiūrėta 2013 01 05): <http://www.thoracic.org/education/breathing-in-america/resources/chapter-5-chronic-obstructive-pulmonary-disease.pdf>.
- Raherison C, Girodet P.O. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev* 2009; 18: 114, 213-221.
- Dagli E. The statement of the European Respiratory Society for the WHO Framework Convention on Tobacco Control public hearings session. European Respiratory Society [online]. Available from URL: <http://www3.who.int/whosis/ctc/Submissions/F1350132.pdf> [Accessed 2003 Dec 18].
- Chronic obstructive pulmonary disease 2012 update (COPD Review, Lancet). From the excellent Seminar in Lancet April 2012, the 2004 ATS statement, and our reviews of recent articles on COPD. *The Lancet*, 2012, 379 (9823):1341-1351.
- Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos diagnostika ir gydymas. Lietuvos pulmonologų sutarimas, 2011.
- Crim C., Calverley PM., Anderson JA. et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009, 34: 641-7.
- Larsson K., Janson Ch., Lisspers K. et al. Combination of budesonide/formoterol more effective than fluticasone/salmeterol in preventing exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. The PATHOS study. 2013 The Association for the Publication of the Journal of Internal Medicine; 10.1111/joim. 12067.
- K. Lisspers, et al. COPD in primary care in Sweden – An 11 years epidemiological register study . ERS 2012 Abstract 4339.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 31) redakcijoje.

Pagal Larsson K., Janson Ch., Lisspers K. et al. Combination of budesonide/formoterol more effective than fluticasone/salmeterol in preventing exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *The PATHOS study*. 2013