

A krónikus produktív köhögés magasabb halálozási rizikóval jár dohányos, enyhe és mérsékelten súlyos COPD-ben szenvedő betegek esetében

Dr. Tamási Lilla

Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika, Budapest

Az alábbi közlemény rövidített magyar nyelvű összefoglalója és kommentárja:
Putchá N, Drummond MB, Connett JE, Scanlon PD, Tashkin DP, Hansel NN, Wise RA
Chronic productive cough is associated with death in smokers with early COPD
COPD, 2014; 11: 451-458. doi: 10.3109/15412555.2013.837870

Összefoglalás

A bemutatott munka célja a COPD-ben jelentkező köhögés és köpetürítés mortalitásra és tüdőfunkciókra gyakorolt hatásának felmérése volt. A szerzők a Lung Health Study (5887 dohányos, enyhe–középsúlyos COPD-s beteg évekig történő követése) adatait elemezték, azt vizsgálva, hogy milyen összefüggés áll fenn a 12,5 éves követés során észlelt mortalitás és a légzésfunkció évenkénti csökkenése, illetve az induláskor jelenlévő különböző tünetek (csak köhögés, csak köpetürítés, illetve köhögés és köpetürítés együtt) között. A vizsgálatba belépéskor a betegek átlagos életkora 48,5 (\pm 6,8) év volt, 63%-uk férfi, 4%-uk afro-amerikai. Egyedül köhögés a betegek 17%-ánál, egyedül köpetürítés 12%-uknál, míg a két tünet együtt 31%-uknál volt jelen. Önmagában egyik tünet sem emelte a halálozási rizikót, azonban a köhögés és a köpetürítés együttes fennállása esetén nagyobb volt a mortalitás kockázata (korra, nemre, rasszra, 5 éves követésnél talált dohányzási státuszra, az elszívott cigaretták számára, véletlen besorolási csoportra és a kiindulási FEV₁ értékre történt korrigálás után; HR 1,27; 95% CI 1,02–1,59). A halálok gyakrabban volt légzőszervi eredetű abban a betegcsoportban, amelyben a köhögés és a köpetürítés együtt jelentkezett, mint azokban, ahol ez nem állt fenn. Köhögés és köpet együttes jelentkezése esetén a kiindulási FEV₁ 48 ml-rel alacsonyabb volt (95% CI -90, -6), míg egyik, önmagában fennálló tünet sem mutatott összefüggést a kiindulási FEV₁ értékkel. Az elemzés alapján enyhe–középsúlyos COPD-ben a köhögés és a köpetürítés együttes fennállása összefügg a magasabb mortalitási rizikóval és a fokozott tüdőfunkció romlással. A köhögő és köpetet is ürítő betegek között a halálok gyakran légzőszervi eredetű.

Bevezetés

A köhögés, köpetürítés, fulladás és sípoló légzés gyakori tünetek krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD)^{1,2}, hatással vannak az életminőségre^{3,4}, illetve emelik a COPD akut exacerbációjának kockázatát^{4,5}. Továbbra sem egyértelmű azonban, hogy van-e összefüggés a fenti tünetek, illetve a mortalitás és a tüdőfunkció romlása között. A teljes lakosságból vett kohorszokban végzett vizsgálatokban kimutatták az összefüggést a köhögés, köpetürítés, sípoló légzés és nehézlégzés, illetve a bármely okból bekövetkező halálozás között^{6,7}. Ezzel ellentétben – bár a COPD-s betegek között végzett egyes

vizsgálatok is azt sugallják, hogy ezek a tünetek összefüggenek a halálozással⁸⁻¹² – más vizsgálatokban nem találtak ilyen összefüggést^{13,14}.

Ugyancsak nem világos a légzőszervi tünetek és a légzésfunkció romlása közötti összefüggés. A teljes populációból vett kohorszok (nem dohányosok, dohányosok, COPD-ben szenvedő és COPD-ben nem szenvedő betegek csoportjai) vizsgálatai során kimutatták az összefüggést a krónikus bronchitis^{15,16}, a krónikus fokozott nyáktermelés^{17,18} és egyes tünetek, mint a köhögés, köpetürítés, sípoló légzés vagy fulladás¹⁹, illetve a FEV₁ csökkenés

gyorsulása között^{20,21}. Továbbra sem világos azonban, hogy ezen légzési panaszok mely specifikus komponensei a legfontosabbak a mortalitás és a tüdőfunkció-csökkenés kockázata szempontjából COPD-ben.

Jelen közlemény szerzői az egyedüli tünetként jelentkező köhögés, köpetürítés, illetve a köhögés–köpetürítés együttes fennállása, valamint a tüdőfunkció 5 év alatt kialakuló romlása és a 12,5 év alatt bekövetkező mortalitás rizikója közötti összefüggéseket vizsgálták a Lung Health Study (LHS) beteganyagán.

Módszerek

Betegek

Az LHS I többcentrumos, randomizált vizsgálat volt^{22,24}. A dohányzás elhagyásának és a tartós hörgőtágításnak a légzésfunkcióra kifejtett hatását vizsgálták 5 évig 5887, 35–60 éves, enyhe vagy középsúlyos COPD-s, aktív dohányos egyénben ($FEV_1/FVC < 0,70$ és a FEV_1 a referencia-érték 55–90%-a). Az LHS III során a betegek 98,3%-át 14,5 éven át követték azért, hogy meg tudják határozni a dohányzás elhagyásának hosszú távú hatását^{25,26}.

A lehetséges statisztikai hiba (ami az LHS III vizsgálatban a követés számára elveszett betegek számából adódott) minimalizálása érdekében a jelen elemzésben a tüdőfunkciók elemzését 5 éves adatokra korlátozták, míg a túlélés elemzése az LHS III adatainak felhasználásával történt.

Tünetek

A légzési tünetek mérése kérdőívekkel történt a randomizációkor. A tünetek szempontjából négy csoportot különítettek el: 1) sem köhögés, sem köpetürítés nem állt fenn; 2) csak köhögés; 3) csak köpetürítés; 4) köhögés és köpetürítés együttes fennállása. A referencia csoportot a tünetmentes egyének alkották. A krónikus bronchitist Fletcher-Peto szerint határozták meg (több mint 1 évben évente legalább három hónapig tartó köhögés és köpetürítés)²⁷, illetve figyelembe vették a nehézlégzést²⁸ és a gyakori sípoló légzést is.

Kimenetel

Az elsődleges végpont a 12,5 év alatt bármely okból bekövetkezett halálig eltelt idő volt. A halálkokat, a kórházi ápolást és a morbiditást egy felülvizsgáló bizottság határozta meg²⁴. A résztvevőket 2001-ig követték, az átlagos követési idő 12,0 év volt, mely alatt a betegek 98,3%-a életben maradt. A hörgőtágító adása után, spirometriával meghatározott FEV_1 értéket évente értékelték a vizsgálat első 5 éve alatt^{26,29}.

Statisztikai módszerek

A szokásos statisztikai módszerek mellett a tünetek és a légzésfunkció közötti összefüggéseket a LHS-ban már leírt becslő egyenletek módszerével vizsgálták³⁰; a kiindulási FEV_1 értékben (ml), valamint a FEV_1 csökkenés mértékében (ml/év) mutatkozó különbségeket egyaránt kiszámolták, majd korrigálták életkorra, nemre, jelen dohányzási státuszra, korábbi vizitnél talált dohányzási státuszra, rasszra, elszívott cigaretták számára (csomag/év), testmagasságra, a véletlen besorolási csoportra és a testtömeg-indexre.

Eredmények

Kiindulási jellemzők

A vizsgálatba bevont enyhe és mérsékelt súlyos COPD-s, dohányos betegek 17,4%-ánál csak köhögés, 11,9%-ánál csak köpetürítés, 31,2%-uknál mindkét tünet fennállt, 39,5%-uknál pedig egyik tünet sem jelentkezett³². A mindkét tünetet produkálók 71%-ánál állt fenn a Fetcher-

- Az ismertetett vizsgálat a jól ismert és nagyon igényes Lung Health Study adathalmazában a COPD-ben jelentkező köhögés és köpetürítés mortalitására és tüdőfunkciókra gyakorolt hatását mérte fel (közel 6000 beteg 12,5 éves követése).
- A köhögés és a köpetürítés együttes fennállása esetén 27%-kal nagyobb a mortalitás kockázata COPD-ben, mint ezen tünetek nélkül, és ez független a COPD-s halálozás egyéb jól ismert kockázati tényezőitől. E fokozott mortalitási kockázat még nagyobb, mint amit a nehézlégzés okoz.
- Az ismertetett tanulmány alapján a GOLD 2016-os ajánlás is módosításra került, és a jelentős mortalitási tényezők között a köhögés–köpetürítés hangsúlyosan szerepel.
- A rizikócsoport kiemelése, a tünetek értékelése után a megfelelő kezelés alkalmazására is törekedni kell, ami a köhögést és köpetürítést mutató, magas exacerbációs rizikóval rendelkező betegek esetében a hosszú hatású hörgőtágító kezelés gyulladásgátlóval, hazánkban inhalációs kortikoszteroiddal való kiegészítését jelenti. A COPD okozta köhögést – a hörgőrendszer hiperreaktivitásán alapuló vagy a fokozott nyáktermelés kapcsán kialakuló változatot egyaránt – mérsékli az inhalációs szteroid adagolás, és így biztosítja az emelkedett halálozási rizikót eredményező gyulladással járó folyamatok kordában tartását.

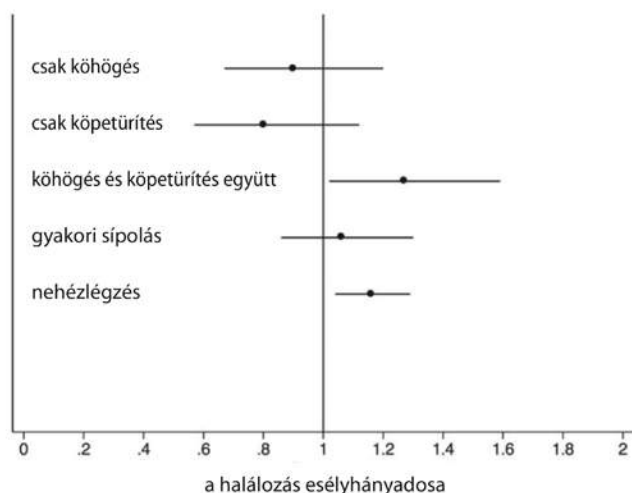
Peto-féle meghatározás szerinti krónikus bronchitis. Az átlagos életkor 48 év körül volt minden csoportban a beválogatás idején, a nemi megoszlás hasonló volt a csoportokban, kivéve a csak köpetet ürítők csoportját; itt kevesebb volt a nő. Köhögés – köpettel járó vagy száraz – kisebb arányban volt jelen az afroamerikaiak között (összesítve $p < 0,001$).

A dohányzási csomag/év szignifikánsan magasabb volt a köhögésről és köpetürítésről panaszkodók (42,9), mint a tünetmentesek között (37,7). A köhögést vagy köpetet produkáló csoportokban magasabb dyspnoe tüneti pontszámot (mMRC) mértek. Végül, több volt a köhögést és köpetürítést egyaránt produkáló beteg azok között, akikben a beválogatást megelőző évben alsó légúti fertőzés („megfázás”, bronchitis, tüdőgyulladás, influenza) zajlott.

Túlélés

A négy tüneti csoport és a 12,5 éves túlélés összefüggéseit a beválogatáskor talált életkorra, nemre, rasszra (afroamerikai vagy egyéb), az ötödik évi követésnél talált dohányzási státuszra (tartósan leszokott, átmenetileg leszokott, folyamatosan dohányzó), a kiindulási FEV₁-re (referencia-érték), a besorolási csoportra és az elszívott cigaretták számára (csomag/év) történt korrigálás után vizsgálták.

A tünetmentesekhez képest sem a csak köhögők (HR 0,90; 95% CI 0,67–1,20), sem a csak köpetet ürítők (HR 0,80; 95% CI 0,57–1,12) között nem volt szignifikánsan nagyobb a mortalitás kockázata. Másrészt szignifikánsan, 27%-kal nagyobb volt a mortalitás kockázata a köhögő és köpetet is ürítő betegek között, mint a tünetmentes csoportban (HR 1,27; 95% CI 1,02–1,59). A fulladás (HR 1,16; 95% CI 1,04–1,29) szintén a halálozás kockázatának szignifikáns, de kisebb mértékű emelkedésével járt.



1. ábra: A halálozás esélyhányadosa a csak köhögést, csak köpetürítést, köhögést és köpetürítést együttesen, valamint a gyakori sípolást és nehézlégzést jelző betegeknél

Az egyes halálokok elemzése alapján magasabb volt a légzési halálozás a köhögést és köpetürítést is mutatók, mint a tünetmentesek között ($p = 0,009$). A halálig eltelt idő átlagosan 7,7 év (standard deviáció 3,4 év), ami arra utal, hogy a magasabb mortalitási kockázat nem a vizsgálatba sorolás előtt egy évvel lezajlott alsó légúti fertőzéssel függ össze (1. ábra).

Légzésfunkció

Nem volt szignifikáns összefüggés a kiindulási FEV₁ érték és az egyedüli tünetként jelentkező köhögés vagy köpetürítés jelenléte között. Mindkét tünet fennállása esetén azonban a kiindulási FEV₁ érték 48 ml-rel kevesebb volt, mint azokban a betegekben, akikben egyik tünet sem jelentkezett ($p = 0,026$). Nem volt szignifikáns összefüggés a krónikus bronchitis, illetve a mortalitás (HR 0,89; 95% CI 0,63–1,24), a kiindulási tüdőfunkció (–13 ml; $p = 0,577$) vagy a légzésfunkció változása (1 ml/év; $p = 0,758$) között.

Megbeszélés

A Lung Health Study adatainak jelen elemzése során igazolódott enyhe és mérsékelt súlyos COPD-ben, hogy noha önmagában sem a köhögés, sem a köpetürítés nem függ össze a mortalitás fokozott kockázatával, mindkét tünet együttes fennállása esetén jelentősen emelkedik a halálozási rizikó (olyan egyénekhez képest, akiknél egyik tünet sem jelentkezik). A köhögéssel–köpetürítéssel járó magasabb mortalitás független a COPD-ben halálhoz vezető ismert kockázati tényezőktől (légzésfunkciós érték és dohányzási státusz), és gyakrabban jelent nem daganatos légzőszervi okból bekövetkező halálozást. Végül, a köhögést–köpetürítést produkáló betegek légzésfunkciós értékei szignifikánsan rosszabbak, mint azoké, akiknél ezek a tünetek nem jelentkeznek, de ez nem jár együtt a tüdőfunkció romlásának gyorsabb ütemével.

A szerzők legfontosabb megállapítása az, hogy a köhögés és a köpetürítés együttes fennállása esetén 27%-kal nagyobb a mortalitás kockázata COPD-ben, mint ezen tünetek nélkül, és ez független a COPD-s halálozás egyéb, jól ismert kockázati tényezőitől. E fokozott mortalitási kockázat még nagyobb, mint amit a nehézlégzés okoz; ez utóbbi ismert korábbi vizsgálatok utaltak már a köhögés–köpetürítés és a mortalitás összefüggésére⁶⁻⁸, de ezekben más betegpopuláció vett részt, gyakran idősek⁷ és súlyosabb COPD-ben szenvedők⁸ voltak. A jelen, LHS adatait alkalmazó elemzés a nagyobb rizikójú dohányosok mellett viszonylag fiatal, a COPD korai stádiumában lévő egyének adatait is tartalmazza, és a követési idő egyedülállóan hosszú. Emellett

igazolódott, hogy a köhögés és köpetürítés együttes fennállásának jelentős negatív hatása van a mortalitásra COPD-ben, így ezzel az információval javasolt a klinikai betegvizsgálat kiegészítése.

A nem daganatos légzőszervi halálozás gyakoribb volt a köhögő és köpetet is ürítő betegek esetén, mint azok között, akiknél csak köhögés, csak köpetürítés, vagy egyik tünet sem jelentkezett. Fontos azonban, hogy a kiindulási értékeléskor a megelőző évben lényegesen több volt az alsó légúti infekció a köhögő–köpetürítő betegeknél, mint a többi csoportban, ami felveti, hogy a krónikus köhögés és köpetürítés hátterében esetenként bronchiectasia és a légutak bakteriális kolonizációja is állhat³⁵⁻³⁷.

Korábbi vizsgálatokban kimutatták, hogy a köhögést és köpetürítést egyaránt produkáló COPD-s betegek között magasabb az exacerbáció rizikója^{4,5}. Az ECLIPSE kohorsz egyik vizsgálatában viszont azt találták, hogy köhögő betegekben ugyan nagyobb az exacerbációk kockázata, de a köpetet ürítők vagy a krónikus bronchitisek között ez nem volt kimutatható³⁸.

A jelen elemzés tisztázza ezeket az ellentmondó eredményeket: a kedvezőtlen kimenetellel a tünetek specifikus kombinációja, a köhögés és köpetürítés együttes fennállása társul COPD-ben. Továbbá azoknál a betegeknél, akiknél köhögés és köpetürítés is jelentkezik, szignifikánsan alacsonyabb a FEV₁ érték, de a FEV₁ csökkenésének üteme nem fokozódik. Korábbi vizsgálatokban összefüggést mutattak ki a köhögés, köpetürítés vagy nehézlégzés és a FEV₁ csökkenés között^{20,21}, különösen enyhe COPD-ben²⁰. A LHS adatait azonban módosíthatja a dohányzást elhagyók nagy száma (az LHS során erőteljes dohányzás-leszokást segítő program működött), ami mérsékelte a légzésfunkció romlásának ütemét. Továbbá, az 5 éves követés rövid lehet a légzésfunkció romlás különbségeinek detektálására.

További eredménye a tanulmánynak az a felismerés, hogy a köhögés önmagában is jelen lehet COPD-ben; ez azonban nem jelenti ugyanazt a kockázatot a halálozás szempontjából, mint a krónikus produktív köhögés. Lehetséges, hogy ez a fokozott kockázat a légúti gyulladással függ össze, ami nagyobb valószínűséggel vezet köpetürítéssel járó köhögéshez³⁹. Ez a fenotípus más, mint az, amelyikben csak köhögés áll fenn; az utóbbi csoportban feltehetően kisebb a gyulladás mértéke, de nagyobb a légutak reakciókészsége vagy több a felső légúti gyulladás, aminek hátterében gyakran reflux betegség vagy a garatra történő váladékcsorgás áll. Nehezebb megmagyarázni azt a csoportot, amelyben csak köpetürítés volt, feltehetően ezeknél a betegeknél a köhögés nem volt súlyos, a klinikai képet a köpettermelés uralta.

A tanulmány korlátja, hogy a jelentős társbetegségekben szenvedőket nem vettek be a vizsgálatba. Ugyanakkor a hosszú követési idő miatt sok betegnél jelentős társbetegségek alakultak ki, és ez némileg csökkentette az előbb említett limitációt. Korlátozó tényező volt, hogy hiányoztak a légzőszervi tünetek longitudinális adatai, ami segíthetett volna annak megértésében, vajon a tünetek javulása együtt jár-e a halálozás vagy a légzésfunkcióvesztés rizikójának változásával.

Összefoglalva, az ismertetett tanulmány eredményei arra utalnak, hogy a COPD-ben jelentkező gyakori légzőszervi tünetek segítségével azonosítható a krónikus, köhögő–köpetet ürítő betegek alcsoportja, ahol rosszabb a légzésfunkció és nagyobb a mortalitás kockázata.

Kommentár

Az ismertetett vizsgálat a jól ismert és nagyon igényes Lung Health Study adathalmazában a COPD-ben jelentkező köhögés és köpetürítés mortalitásra és tüdőfunkciókra gyakorolt hatását mérte fel. A korábbiakban a dyspnoe mortalitást fokozó hatásáról gyakran lehetett hallani, azonban e két, COPD-ben kulcsfontosságú tünet ezirányú jelentősége nem volt tisztázott.

A szerzők a Lung Health Study közel 6000 betegének 12,5 éven át követett adatait elemezték egyedülálló módon. Vizsgálták, hogy milyen összefüggés áll fenn a mortalitás és a légzésfunkció évenkénti csökkenése, illetve az induláskor jelenlévő különböző tüneti mintázatok (csak köhögés, csak köpetürítés, illetve köhögés és köpetürítés együtt) között. Az eredmények alapján COPD-ben önmagában egyik tünet sem emeli a halálozási rizikót, azonban a köhögés és köpetürítés együttes fennállása esetén jelentősen nagyobb a mortalitás kockázata és a halálok gyakran légzőszervi, nem daganatos eredetű. Továbbá köhögés és köpet együttes jelentkezése esetén a kiindulási FEV₁ 48 ml-rel alacsonyabb volt, míg egyik, önmagában fennálló tünet sem mutatott összefüggést a kiindulási FEV₁ értékkel.

Légzőszervi panaszok, mint a köhögés és a köpetürítés, gyakran vannak jelen COPD-ben szenvedő betegeknél. Napjainkban a szakirodalmat foglalkoztatja az, hogy hogyan lehet meghatározni azokat a klinikai fenotípusokat COPD-ben, amelyeknél fennáll a kedvezőtlen kimenetek kockázata. Ezeknek a különböző klinikai fenotípusoknak a jobb megértése segíthet a mortalitás és a rossz tüdőfunkció kockázatában kimutatható különbségek tisztázásában.

A szerzők legfontosabb megállapítása az, hogy a köhögés és a köpetürítés együttes fennállása esetén 27%-

kal nagyobb a mortalitás kockázata COPD-ben, mint ezen tünetek nélkül, és ez független a COPD-s halálozás egyéb, jól ismert kockázati tényezőitől. E fokozott mortalitási kockázat még nagyobb, mint amit a nehézlégzés okoz.

A magasabb mortalitás miatt a köhögés és a köpetürítés együttes fennállása COPD-ben ráirányítja a figyelmet e két tünet fontosságára. Az ismertetett tanulmány alapján a 2016. évi GOLD ajánlást is módosították⁴⁰, és a jelentős mortalitási tényezők között a köhögés–köpetürítés hangsúlyosan szerepel. Végső soron a köhögés és a köpetürítés megfelelő értékelésével, tehát klinikailag könnyen felismerhető tünetek alapján jellemezhető a COPD-nek ez a fokozott halálozással járó fenotípusa.

A rizikócsoport kiemelése, a tünetek értékelése után a megfelelő kezelés alkalmazására is törekedni kell, ami a köhögést és köpetürítést tapasztaló, magas exacerbációs rizikóval rendelkező betegek esetében a hosszú hatású hörgőtágító kezelés gyulladásgátlóval, hazánkban inhalációs kortikoszteroiddal való kiegészítését jelenti. A COPD okozta köhögést – a hörgőrendszer hiperreaktivitásán alapuló vagy a fokozott nyáktermelés kapcsán kialakuló változatot egyaránt – mérsékli az inhalációs szteroid adagolás, és így biztosítja az emelkedett halálozási rizikóval járó gyulladós folyamatok kordában tartását. Persze fontos megjegyezni, hogy a COPD alapvető kezelése a hosszú hatású inhalációs hörgőtágító terápia, és az inhalációs kortikoszteroid csak ezzel együtt javasolt a COPD gyakran exacerbáló fenotípusában (általában béta-agonistával egy kisserelésben, vagy tripla kombinációként, hosszúhatású antikolinerg készítménnyel is kiegészítve). Ismert továbbá, hogy a krónikusan köpetet produkáló COPD-alcsoport gyakran atópiás jelleggel is bír⁴¹.

A GOLD irányelv alapján hangsúlyozott fokozott mortalitási rizikó, valamint a kortikoszteroidok ismert gyulladásgátló hatásai alapján, a köhögést és köpetürítést is panaszoló, gyulladós tüneteket mutató, magas exacerbációs rizikóval bíró COPD-s betegek esetében a gyulladásgátlás is szerves része lehet a betegség fenntartó kezelésének, akár egy, akár két hosszú hatású hörgőtágító mellett (de sohasem anélkül) alkalmazva. ■

Irodalom

1. Miravittles M. Cough and sputum production as risk factors for poor outcomes in patients with COPD. *Respir Med* 2011; 105(8): 1118-1128.
2. Lundbäck B, Lindberg A, Lindström M, et al. Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies: Not 15 but 50% of smokers develop COPD? – Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med* 2003; 97(2): 115-122.
3. Voll-Aanerud M, Eagan TM, Plana E, et al. Respiratory symptoms in adults are related to impaired quality of life, regardless of asthma and COPD: results from the European community respiratory health survey. *Health Qual Life Outcomes* 2010; 8: 107.
4. Kim V, Han MK, Vance GB, et al. COPD Gene Investigators: The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPD Gene study. *Chest* 2011; 140(3): 626-633.
5. Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, et al. Initiatives Bronchopneumopathie Chronique Obstructive Scientific Committee: Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest* 2009; 135(4): 975-982.
6. Vollmer WM, McCamant LE, Johnson LR, Buist AS. Respiratory symptoms, lung function, and mortality in a screening center cohort. *Am J Epidemiol* 1989; 129(6): 1157-1169.
7. Hewitt J, Smeeth L, Bulpitt CJ, et al. Respiratory symptoms in older people and their association with mortality. *Thorax* 2005; 60(4): 331-334.
8. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. *Eur Respir J* 1995; 8(8): 1333-1338.
9. Lange P, Nyboe J, Appleyard M, et al. Relation of ventilatory impairment and of chronic mucus hypersecretion to mortality from obstructive lung disease and from all causes. *Thorax* 1990; 45(8): 579-585.
10. Hogg JC, Chu FS, Tan WC, et al. Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: insights from small airway pathology. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(5): 454-459.
11. Speizer FE, Fay ME, Dockery DW, Ferris BG Jr. Chronic obstructive pulmonary disease mortality in six US cities. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 49-55.
12. Mannino DM, Buist AS, Petty TL, et al. Lung function and mortality in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow up study. *Thorax* 2003; 58: 388-393.
13. Fletcher C, Peto R, Tinker C, Speizer FE. The natural history of chronic bronchitis and emphysema. New York/Toronto: Oxford University Press; 1976.
14. Tockman MS, Comstock GW. Respiratory risk factors and mortality: longitudinal studies in Washington County, Maryland. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 56-63.
15. Pelkonen 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(4): 1129-1137.

16. Kim V, Criner GJ. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(3): 228-237.
17. Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(5): 1530-1535.
18. Guerra S, Sherrill DL, Verker C, et al. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax* 2009; 64: 894-900.
19. Sherman CB, Xu X, Speizer FE, et al. Longitudinal lung function decline in subjects with respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146(4): 855-859.
20. Bridevaux PO, Gerbase MW, Probst-Hensch NM, et al. Long-term decline in lung function, utilisation of care and quality of life in modified GOLD stage 1 COPD. *Thorax* 2008; 63(9): 768-774.
21. de Marco R, Accordini S, Anto JM, et al. Long-term outcomes in mild/moderate chronic obstructive pulmonary disease in the European community respiratory health survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 956-963.
22. Anthonisen NR. Lung Health Study. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 871-872.
23. 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 FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994; 272: 1497-1505.
24. Connett JE, Kusek JW, Bailey WC, et al. Design of the Lung Health Study: a randomized clinical trial of early intervention for chronic obstructive pulmonary disease. *Control Clin Trials* 1993; 14: 3-19.
25. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 233-239.
26. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 675-679.
27. Fletcher CM, Peto R, Tinker C. A comparison of the assessment of simple bronchitis (chronic mucus hypersecretion) by measurements of sputum volume and by standardized questions on phlegm production. *Int J Epidemiol* 1974; 3(4): 315-319.
28. 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: 581-586.
29. Enright PL, Johnson LR, Connett JE, et al. Spirometry in the Lung Health Study. 1. Methods and quality control. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1215-1223.
30. Drummond MB, Hansel NN, Connett JE, et al. Spirometric predictors of lung function decline and mortality in early chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(12): 1301-1306.
31. StataCorp. Stata Statistical Software: Release 12. College Station, TX: StataCorp LP, 2011.
32. Buist AS, Connett JE, Miller RD, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Early Intervention Trial (Lung Health Study). Baseline characteristics of randomized participants. *Chest* 1993; 103(6): 1863-1872.
33. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet* 2009; 374(9691): 704-711.
34. Celli B, Cote C, Marin J, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med* 2004; 350: 1005-1012.
35. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax* 2000; 55: 635-642.
36. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 400-407.
37. Smith IE, Jurriaans E, Diederich S, et al. Chronic sputum production: correlations between clinical features and findings on high resolution computed tomographic scanning of the chest. *Thorax* 1996; 51: 914-918.
38. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363(12): 1128-1138.
39. Stănescu D, Sanna A, Veriter C, et al. Airways obstruction, chronic expectoration, and rapid decline of FEV1 in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils. *Thorax* 1996; 51(3): 267-271.
40. GOLD irányelv, 2016.
41. Weatherall M, Travers J, Shirtcliffe PM, et al. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. *Eur Respir J* 2009; 34: 812-818.

A cikk megjelenését a Chiesi Hungary Kft. támogatta.