

Topic review

ความรู้ใหม่ในโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

* ชเววัน ภิญโญโชติวงศ์

**กมล แก้วกิตติณรงค์

บทคัดย่อ

โรคปอดอุดกั้นเรื้อรังกำลังเป็นปัญหาที่สำคัญที่ก่อให้เกิดความสูญเสียเป็นจำนวนมาก ปัจจุบันได้มีการศึกษาเกี่ยวกับโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังมากขึ้น ก่อให้เกิดแนวความคิดใหม่ๆ ในกลไกการเกิดโรคขึ้น รวมทั้งทำให้เข้าใจในเกี่ยวกับพยาธิสรีรวิทยาการเกิดโรค และสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการพยากรณ์และใช้ในการพัฒนาการวิธีการรักษาโรคต่อไป

ในปัจจุบัน โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) กำลังเป็นโรคที่หลายๆ ฝ่ายได้ให้ความสนใจกันมากขึ้น เนื่องจากเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดความเจ็บป่วยทุพพลภาพที่สำคัญที่พบได้มากขึ้น และในอดีตจากที่เคยเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตมากที่สุดเป็นลำดับที่ 6¹ จนปี พ.ศ. 2543 องค์การอนามัยโลกรายงานว่าโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตมากที่สุดเป็นลำดับที่ 4² อีกทั้งยังถูกทำนายว่าในปี พ.ศ. 2563 จะเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญของประชากรโลกลำดับที่ 3 (รองจากโรคหลอดเลือดสมองและหัวใจ)³

นอกจากนี้ยังจำเป็นต้องใช้ทรัพยากรเป็นจำนวนมากเพื่อการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ เช่น ในสหรัฐอเมริกาต้องสูญเสียค่าใช้จ่ายจำนวนกว่าสามหมื่นล้านเหรียญสหรัฐในแต่ละปี⁴ เนื่องจากความรู้ที่พัฒนาขึ้นอย่างต่อเนื่องในโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ทำให้แนวความคิดเกี่ยวกับกลไกการเกิดโรค พยาธิสรีรวิทยาของโรค ตลอดจนแนวทางการรักษาใหม่ๆ ได้เปลี่ยนแปลงไปจึงเป็นที่มาของงานวิจัยวารสารนี้

* แพทย์ประจำบ้าน

คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วัตถุประสงค์

1. เพื่ออธิบายถึงแนวความคิดใหม่ของการเกิดโรคและพยาธิสรีรวิทยาของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง รวมทั้งการพยากรณ์โรค
2. เพื่อแสดงความสำคัญของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่แสดงออกต่อระบบการทำงานอื่นๆ
3. เพื่อแสดงและเปรียบเทียบผลของวิธีการรักษาโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังในแต่ละวิธี

บุหรืกับสาเหตุของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

การสูบบุหรี่ เป็นสาเหตุสำคัญที่ก่อให้เกิดโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง⁵ แต่แท้จริงแล้วประมาณร้อยละ 15 ถึง 50 ของคนที่สูบบุหรี่เท่านั้นที่จะสามารถเกิดโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังได้^{6,7} อีกทั้งยังมีสาเหตุอีกหลายอย่างที่ส่งเสริมให้เกิดโรคได้มากขึ้น และอาการที่แสดงออกมาของผู้ป่วยแต่ละรายนั้นก็มีหลากหลายออกไป แสดงให้เห็นว่ากลไกการเกิดโรคนั้น ส่วนหนึ่งน่าจะมาจากความแตกต่างกันของสารพันธุกรรมที่มีในแต่ละคน ยกตัวอย่างเช่น

ยีนที่รับผิดชอบในการสร้างสาร alpha-1 antitrypsin อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 14 มีความหลากหลายมาก และสามารถเกิดการเรียงตัวของสารพันธุกรรมผิดไป ก็สามารถก่อให้เกิดโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังได้³

สาร matrix metalloproteinases (MMPs) ซึ่งมีหน้าที่ในการทำลายสารคอลลาเจน และกระตุ้นสาร tumor necrosis factor (TNF) ทำให้เกิดโรคนั้น มียีนที่รับผิดชอบอยู่หลายตัว ส่วนยีนที่ได้รับการศึกษากันมาก ได้แก่ ยีน MMP-9 ซึ่งอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 20 การเกิดการเรียงตัวกันผิดของสารพันธุกรรมก็สามารถทำให้เกิดโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังในประชากรชาวจีน⁹ และญี่ปุ่น¹⁰ ได้

สาร TNF- α ที่เป็นสารก่อให้เกิดการอักเสบที่สำคัญตัวหนึ่ง การเกิดความผิดปกติของการเรียงตัวของสารพันธุกรรมบนยีน TNF- α ก็สามารถกระตุ้น

ให้มีการสร้างสารดังกล่าวได้มากขึ้น¹¹

นอกจากที่กล่าวมา ยังมีสารพันธุกรรมอีกมากที่รับผิดชอบในการก่อเกิดโรคและกำลังมีการศึกษาค้นคว้ากันต่อไป

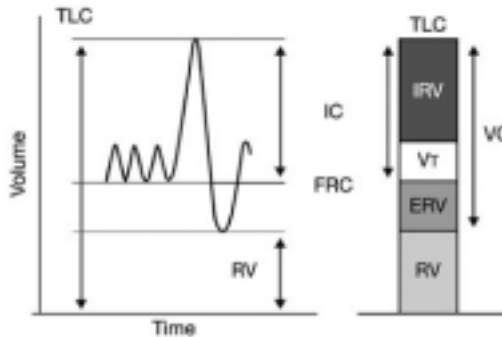
กลไกการเกิดโรค

เมื่อใดก็ตามที่เกิดมีสิ่งแปลกปลอมโดยเฉพาะอย่างยิ่งจากการสูบบุหรี่ผ่านทางหลอดลมเข้าสู่ปอดแล้ว ร่างกายจะมีกลไกในการกำจัดสิ่งแปลกปลอมเหล่านั้น โดยกระตุ้นให้เกิดการอักเสบ โดยที่มีเซลล์เม็ดเลือดขาวและสาร cytokines หลายชนิดรับผิดชอบในการกำจัดสิ่งแปลกปลอม

พบว่า มีเซลล์เม็ดเลือดขาวที่สำคัญที่เป็นสาเหตุก่อโรค ได้แก่ neutrophils, macrophages และ T-lymphocytes ก่อตัวสะสมอยู่ในบริเวณเนื้อเยื่อต่างๆ ในตัวปอด ร่วมกับเกิดการหลั่งสาร cytokines อาทิเช่น interleukin (IL)-6, IL-1 β , TNF- α , leukotiene B4 และ MMP ก่อให้เกิดการอักเสบทั้งในตัวปอดเอง (local inflammation) และอาจยังส่งผลให้เกิดการอักเสบขึ้นทั่วร่างกาย (systemic inflammation) ได้อีกด้วย ปัจจุบันมีการวิจัยค้นคว้าเพิ่มขึ้นเพื่ออธิบายกลไกที่ก่อให้เกิดโรคผ่านขบวนการก่อเกิดการอักเสบ เพื่อความเข้าใจตัวโรคได้มากขึ้นซึ่งสรุปได้พอสังเขปดังนี้

Neutrophils

มีการศึกษาพบว่า ปริมาณของ neutrophils ในเสมหะเพิ่มขึ้นในกลุ่มคนที่เป็นโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง^{20,21,22} อีกทั้งยังมีรายงานความสัมพันธ์ของปริมาณของ neutrophils ในเสมหะและ bronchoalveolar lavage fluid (BALF) ที่เพิ่มขึ้นนั้นสัมพันธ์กับการลดลงของ FEV1 และความรุนแรงของหลอดลมอุดกั้นที่มากขึ้น^{21,23} รวมทั้งยังพบว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่สามารถเลิกบุหรี่ได้แล้วยังสามารถพบปริมาณของ

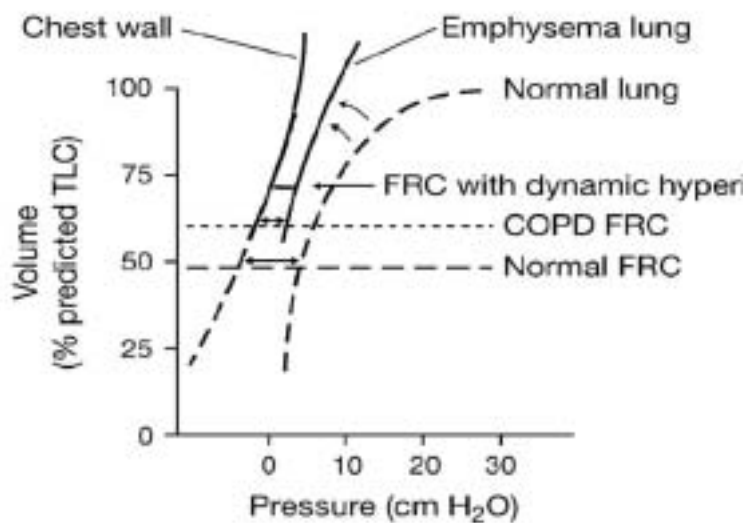


รูปที่ 1. ความสัมพันธ์ของปริมาณและความจุส่วนต่างๆ ของปอด¹⁵

VC: vital capacity, TLC: total lung capacity, RV: residual volume, FRC: functional residual capacity, TLC: total lung capacity, IC: inspiratory capacity, ERV: expiratory reserve volume, IRV: inspiratory reserve volume, VT: tidal volume

neutrophils ในเสมหะมากกว่าเซลล์อื่นๆ^{21,24} นั้น แสดงว่า neutrophils ต้องมีบทบาทสำคัญในการเกิดโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง และถึงแม้ผู้ป่วยสามารถเลิกบุหรี่ไปแล้ว ก็ไม่ได้หมายความว่ากระบวนการก่อเกิดการอักเสบจะกลับสู่ภาวะปกติ

เมื่อมีการอักเสบเกิดขึ้นที่ได้ก็ตาม neutrophils จะเข้ามายึดติดผนังหลอดเลือดใกล้บริเวณที่มีการอักเสบเกิดขึ้นและเคลื่อนผ่านเข้าไปยังเนื้อเยื่อส่วนที่เกิดการอักเสบ รวมทั้งหลั่งสาร cytokines ที่สำคัญคือ IL-8, LTB₄, TNF- α , nuclear factor- κ B (NF- κ B) ซึ่งสาร cytokines เหล่านี้จะคอยกระตุ้นให้ neutrophils และเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดอื่นๆ เข้ามายังบริเวณดังกล่าวเรื่อยๆ ในภาวะปกติ neutrophils จะสามารถสลายไปได้เองโดยเกิด apoptosis หรือโดนจับ



รูปที่ 2. ผลของ lung compliance ต่อ functional residual capacity (FRC) ในภาวะปกติ ค่า FRC จะเป็นผลจากความสมดุลของแรงหดกลับของผนังทรวงอกและปอด (recoil pressures of the chest wall and lungs) กับกล้ามเนื้อที่ใช้ในการหายใจ (เส้นประยาว) เทียบกับปอดของผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่ปอดสูญเสียความยืดหยุ่นไป ทำให้ FRC สูงขึ้น เรียกว่า static hyperinflation (เส้นประสั้น) สำหรับภาวะ dynamic hyperinflation นั้น เกิดเมื่อ FRC กลับมาสู่ภาวะพักได้ ซึ่งทำให้เกิดความดันบวกเมื่อสิ้นสุดการหายใจออก (positive end-expiratory pressure, PEEP)¹⁵

TLC: total lung capacity, COPD: chronic obstructive pulmonary disease

ออกโดย mucocilliary system ของระบบทางเดินหายใจ ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังนั้น เนื่องจากสาร cytokines จะทำให้กระบวนการ apoptosis เกิดช้าลง²⁵ อีกทั้งการทำงานของ mucocilliary system ยังเสื่อมลงอีกด้วย ทำให้ neutrophils ที่เหลืออยู่สามารถกระตุ้นให้เกิดการอักเสบต่อไปได้และเกิดผลเสียต่อตัวปอดเรื่อยๆ โดยทำให้เซลล์เยื่อทางเดินหายใจถูกทำลายมากขึ้น²⁶ กระตุ้นให้มีการหลั่งสารเชื่อมือกมากขึ้น²⁷ และทำให้ภาวะ permeability เสียไป นอกจากนี้ neutrophils เองยังสามารถหลั่งสาร cytokines อีกหลายชนิด ซึ่งก่อให้เกิดผลเสียกับเนื้อเยื่อต่างๆ ภายในระบบทางเดินหายใจอีกด้วย

Macrophages

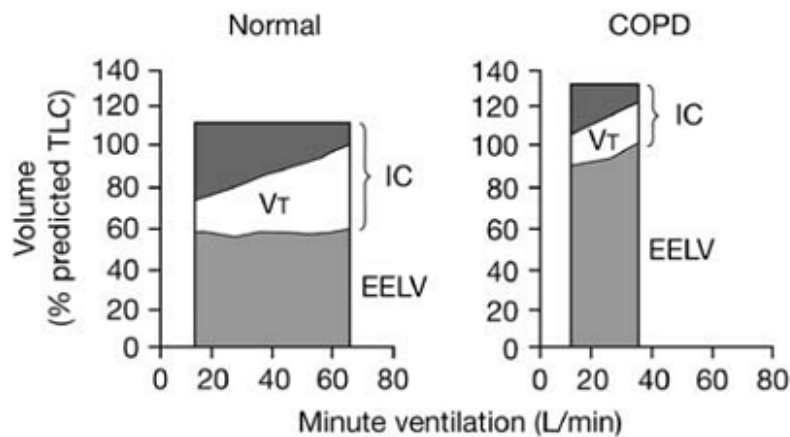
Macrophages ในปอดจะทำหน้าที่กินเหล่าสิ่งแปลกปลอมต่างๆ และขับออกทาง mucocilliary system อีกทั้งยังคอยสร้าง cytokines ต่างๆ เช่น TNF- α , IL- β และเป็นเซลล์ที่มีบทบาทสำคัญใน

ภาวะที่มีการติดเชื้อโรคโดยจะเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการอักเสบขึ้น ซึ่งการอักเสบดังกล่าวจะสามารถหายไปตัวเอง แต่ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังนั้น การอักเสบจะยาวนานขึ้นและก่อให้เกิดพยาธิสภาพต่อไป

นอกจากนี้ macrophages เองยังสามารถหลั่งสาร LTB₄ และ granulocyte macrophage-colong-stimulating facotr (GM-CSF) โดย LTB₄ จะเป็นตัวกระตุ้นให้ neutrophils มารวมกันก่อให้เกิดพยาธิสภาพมากขึ้น สำหรับ GM-CSF นั้นจะทำให้ neutrophils มีชีวิตยาวนานขึ้นโดยลดภาวะ apoptosis ลง ทั้งหมดนี้ยังก่อให้เกิดปฏิกิริยาการอักเสบเป็นมากขึ้น

Macrophages ยังสามารถสร้างสาร proteolytic enzyme เช่น MMP-1, MMP-2, MMP-9, MMP-12 และ MMP-14 ซึ่งเป็นตัวการที่สำคัญที่ก่อให้เกิดโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังได้อีกด้วย^{28,29}

มีการศึกษาพบว่าเสมหะของผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังจะมีปริมาณ macrophages มากกว่าคนที่



รูปที่ 3. การเปลี่ยนแปลงของปริมาตรปอดขณะที่มีการออกกำลังกายเทียบระหว่างคนปกติและผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง โดยในคนปกติปริมาตรอากาศที่เหลือค้างในช่องปอดขณะหายใจออกสุด (EELV) จะค่อนข้างคงที่ ในขณะที่ปริมาตรหายใจปกติ (V_T) สามารถเพิ่มขึ้นได้เพราะปริมาตรความจุของปอดเมื่อหายใจออก (IC) คงที่ แต่ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังจะมีการเพิ่มขึ้นของ EELV ทำให้ค่า V_T เข้าใกล้ความจุปอดทั้งหมด (TLV) และค่า IC ก็ลดลงด้วยในภาวะพัก เมื่อมีการออกกำลังกายขึ้นจะเกิดภาวะ dynamic hyperinflation ทำให้ค่า EELV ยิ่งสูงขึ้นและค่า IC ลดลง ผลก็คือผู้ป่วยไม่สามารถเพิ่มค่า V_T ได้ และทำให้ต้องหยุดการออกกำลังกายไป¹⁵

EELV: end-expiratory lung volume, IC: inspiratory capacity, TLV: total lung volume, VT: tidal volume, COPD: chronic obstructive pulmonary disease

โรค และยังสามารถตรวจพบ macrophages จาก bronchoalveolar lavage ได้มากกว่าปกติในคนที่สูบบุหรี่ทั้งที่เป็นหรือไม่เป็นโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง^{30,31}

อีกทั้งในอีกการศึกษาหนึ่งสามารถตรวจพบ macrophages เป็นจำนวนมากจากชิ้นเนื้อในส่วนเยื่อทางเดินหายใจของหลอดลมที่ได้มาจากผู้ป่วยปอดอุดกั้นเรื้อรัง³² ซึ่งปริมาณของ macrophages นั้นยังมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของตัวโรคด้วย³³

Lymphocytes

โดยปกติมักจะไม่มีพบ unactivated T-lymphocytes ในปอด³⁴ ผิดกับ memory T-lymphocytes ที่โดนกระตุ้นแล้วสามารถอยู่ในปอดได้นานเป็นเดือน³⁵

CD4 และ CD8 T-lymphocytes เป็นเซลล์ที่สำคัญในการก่อโรค โดยทั้งสองสามารถหลั่งสาร IL-2, IL-4, IL-5, IFN- γ นอกจากนี้ CD8 T-lymphocytes ยังสามารถหลั่งสาร toxic perforin และ granzyme B ทำให้ชั้นเยื่อหลอดลมโดนทำลายมากขึ้น³⁶ ดังที่พบได้ในโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง อีกทั้งยังหลั่ง chemokines ได้แก่ CXCL8 และ IL-5 ที่สามารถเหนี่ยวนำให้ neutrophils เข้ามามาก่อให้เกิดการอักเสบเพิ่มขึ้นได้

ในคนที่สูบบุหรี่ สามารถตรวจพบสัดส่วนของ CD4/CD8 T-lymphocytes ลดลง^{37,38} สำหรับผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่สูบบุหรี่นั้น จะยังพบปริมาณ CD8 T-lymphocytes ในหลอดลมมากขึ้นเมื่อเทียบกับคนที่สูบบุหรี่แต่ไม่ได้เป็นโรค³⁹ รวมทั้งค่า CD8 T-lymphocytes ที่ตรวจพบมีความสัมพันธ์กับ percent predicted FEV1 ที่ลดลงอีกด้วย⁴⁰

แม้บทบาทของ lymphocytes ในโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังจะยังไม่เป็นที่แน่ชัด แต่ก็ยังมีหลายๆ การศึกษาที่พบความสัมพันธ์ของ CD4 T-lymphocytes ที่พบในหลอดลมของคนที่สูบบุหรี่ และผู้ป่วยโรคปอด

อุดกั้นเรื้อรัง

Inflammatory mediators

Cytokines เองก็มีส่วนสำคัญในการก่อการอักเสบและนำไปสู่โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ซึ่งการค้นพบ cytokines หลายชนิดและนำไปสู่การเข้าใจการเกิดโรคได้มากขึ้น

Leukotrienes

พบว่ามี LTB₄ เพิ่มขึ้นในเสมหะของผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง⁴¹ ซึ่ง LTB₄ มีหน้าที่สำคัญในการเป็นเหนี่ยวนำให้ neutrophils มารวมตัวกัน⁴² แต่ได้มีการทดลองนำสาร leukotriene synthesis inhibitors มาใช้พบว่าสามารถลดปริมาณของ LTB₄ ในเสมหะของผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังได้ แต่กลับไม่ช่วยลดจำนวน neutrophils ในเสมหะ⁴³ อาจเป็นเพราะมีสาร cytokines อีกหลายอย่างที่หน้าที่ที่ดังกล่าวร่วมด้วย

Proteases/anti proteases

มีส่วนสำคัญที่ทำให้เกิดโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง โดยเฉพาะอย่างยิ่งสาร neutrophil elastase proteinase 3 และ cathepsin G นอกจากนี้ neutrophil elastase ยังกระตุ้นการเกิด apoptosis ของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดลม⁴⁴

MMPs เป็นสารกลุ่ม matrix-degrading enzymes ที่สำคัญในกระบวนการซ่อมแซมเนื้อเยื่อในปอด และสามารถพบ MMP-1, MMP-2, MMP-9 และ MMP-12 ได้ในปอดของคนไข้ปอดอุดกั้นเรื้อรัง⁴⁵ ซึ่งกลไกการเกิดปอดอุดกั้นเรื้อรังนั้น ส่วนหนึ่งเกิดจากการเสียความสมดุลของสาร proteases และสาร anti-proteases โดยสามารถตรวจพบปริมาณสาร MMP-9 เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับ tissue inhibitory metalloproteinases ที่เป็นสารกลุ่ม anti-proteinases ในผู้ป่วยโรคนี้ได้^{46,47}

Cytokines

สามารถตรวจพบสาร IL-6, IL-1 β , TNF-

α , IL-8, GRO- α และ monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) ในเสมหะของผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง^{48,49} อีกทั้งยังพบว่าสารดังกล่าวมีปริมาณมากขึ้นในผู้ป่วยที่สูบบุหรี่เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้สูบบุหรี่⁵⁰

ควันบุหรี่ที่สูดเข้าไปนั้นสามารถกระตุ้นให้เซลล์เยื่อในปอดผลิตสาร IL-8 และ GM-CSF ไปมีผลเพิ่ม neutrophil activity และสร้างสาร MCP-1 ที่มีผลโดยตรงต่อ monocytic activity⁵¹ อีกทั้งยังกระตุ้นให้ neutrophils มารวมตัวกันมากขึ้นบริเวณหลอดเลือดผ่าน superoxide dependent mechanism⁵²

มีการศึกษาความสัมพันธ์ของ cytokines กับความรุนแรงของโรค พบว่า ปริมาณ IL-6 และ IL-8 จะสูงขึ้นในตัวผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังมากกว่า 3 ครั้งต่อปี เทียบกับผู้ป่วยที่อาการกำเริบน้อยกว่า 2 ครั้งต่อปี⁵³

สำหรับสาร TNF- α จะถูกสร้างโดย macrophage เป็นหลัก และหลั่งออกมาหลังจากที่ macrophage ถูกสาร IL-1, GM-CSF และ IFN- γ กระตุ้น สาร TNF- α เป็นส่วนสำคัญที่ช่วยกระตุ้นให้เซลล์เยื่อทางเดินหายใจและ neutrophils หลั่งสาร IL-8 และยังกระตุ้นให้ macrophages หลั่งสาร MMP

นอกจากมีผลกับระบบทางเดินหายใจแล้ว ยังสามารถพบปริมาณ TNF- α สูงขึ้นกว่าปกติในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่มีปัญหาน้ำหนักลดลง^{54,55} และสาร TNF- α ยังมีผลโดยตรงต่อกล้ามเนื้อลาย ทำให้เซลล์กล้ามเนื้อลดลง และกระตุ้นให้เซลล์กล้ามเนื้อเกิด apoptosis^{56,57}

จากที่ได้กล่าวมาทั้งหมดจะเห็นได้ว่าพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นจากในตัวเองส่งผลให้เกิดการอักเสบขึ้นทั่วร่างกาย ผ่านทางสาร cytokines ซึ่งนอกจากจะสามารถตรวจพบระดับสาร IL-6 IL-8 TNF- α สูงขึ้นและสามารถพบว่าระดับ C-reactive protein (CRP) สูงขึ้น ซึ่งเป็นตัวบ่งบอกถึงการอักเสบที่

เกิดขึ้นทั่วร่างกายได้^{58,59,60} อีกทั้งค่า CRP ที่สูงขึ้นก็มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค⁶¹ อีกทั้งผลของสาร cytokines ที่เกิดขึ้นยังก่อให้เกิดภาวะความเจ็บป่วยอื่นตามมาด้วย

1. ภาวะกล้ามเนื้อส่วนปลายทำงานผิดปกติ (peripheral muscle dysfunction) ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังนั้นจะพบปัญหาความล้าของกล้ามเนื้อและความแข็งแรงของกล้ามเนื้อลดลง ซึ่งจะพบปัญหาดังกล่าวได้มากที่กล้ามเนื้อขา⁶² เนื่องมาจากภาวะทุพโภชนาการ^{63,64} ภาวะขาดออกซิเจนเรื้อรัง⁶⁵ การออกกำลังกายต่างๆ ลดลง⁶⁶ (เพราะเหนื่อยง่ายขึ้น) อีกทั้งการใช้สารกลุ่มสเตียรอยด์ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ ก็ยังมีผลทำให้เกิดการสลายตัวของโปรตีน ซึ่งเป็นเหตุให้มีปัญหากล้ามเนื้อส่วนปลายเกิดการอักเสบในร่างกายเองนั้นสามารถกระตุ้นผ่านทาง cytokines เอง ซึ่งสารบางชนิดนั้น เช่น TNF- α , IL-6 ก็มีผลต่อกล้ามเนื้ออีกด้วย^{67,68}

2. ภาวะทุพโภชนาการ (malnutrition) สามารถพบภาวะทุพโภชนาการได้มากขึ้นในคนไข้กลุ่มนี้ อาจเนื่องมาจากการเสียสมดุลของการรับประทานอาหารและเกิดภาวะใช้พลังงานและสารอาหารมากกว่าปกติ⁶⁹ ทั้งนี้อาจเป็นจากภาวะอักเสบในร่างกายทำให้มีการหลั่งสาร TNF- α และ IL-1 β ⁶⁹ ซึ่งสามารถก่อให้เกิดการเบื่ออาหาร และยังส่งผลตรงต่อเอนไซม์หลายชนิดในร่างกาย ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่มีดัชนีมวลกายลดลงนั้น พบว่ามีอัตราการตายสูงขึ้น ภาวะทุพโภชนาการเองยังส่งผลตรงต่อตัวโรคได้ ทำให้ผู้ป่วยมีปัญหาเหนื่อยง่ายขึ้น คุณภาพชีวิตต่ำลง และยังคงพบความสัมพันธ์ระหว่างคนไข้ที่มีภาวะทุพโภชนาการจะมีโอกาสเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากโรคกำเริบได้บ่อยกว่าปกติ⁷⁰

3. โรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) ในรายที่มี FEV1 ลดน้อยลงจะสามารถพบอัตราเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้

มากกว่าปกติ⁷¹ และในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดลมอุดตันมาก การใช้สารสเตียรอยด์ในการรักษา พบว่าอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดลง⁷² ทำให้อาจสามารถอธิบายความสัมพันธ์ของโรคผ่านทางกลไกกระตุ้นให้เกิดการอักเสบและสาร cytokines ได้

โรคปอดอุดกั้นเรื้อรังทำให้เกิดอาการเหนื่อยหอบได้อย่างไร

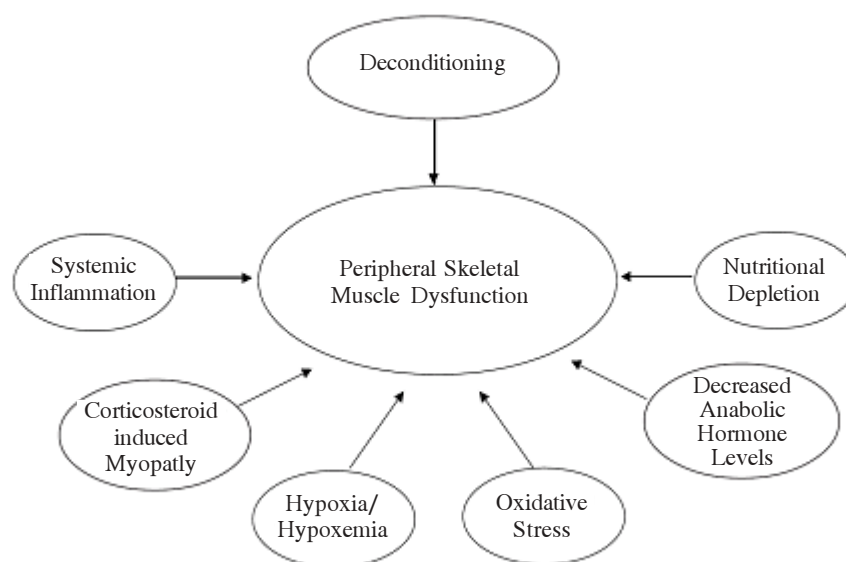
เป็นที่ทราบกันดีว่าสาเหตุของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังนั้นเกิดจากการตีบของทางเดินหายใจส่วนปลายซึ่งสามารถตรวจได้โดยใช้เครื่องวัดสมรรถภาพของปอดเพื่อตรวจค่า forced expiratory volume in 1 second (FEV1) และค่า FEV1/forced vital capacity (FVC) โดยค่าทั้งสองสามารถนำมาช่วยในการวินิจฉัยและการวางแผนการรักษาได้

นอกจากปัญหาที่เกิดจากการอุดกั้นของหลอดลม ยังมีผลทำให้มีอากาศส่วนหนึ่งค้างอยู่ในปอดมากกว่าปกติขณะที่สิ้นสุดการหายใจออก¹⁴ คือปอดขยายตัวออกขณะพักมากเกินไป (lung hyperinflation) ซึ่งมีความสัมพันธ์กับอาการของผู้ป่วยด้วย¹² นอกจากนี้

จะทำให้เกิดความผิดปกติในการแลกเปลี่ยนอากาศแล้วยังทำให้กล้ามเนื้อที่ช่วยในการหายใจต้องทำงานหนักขึ้น¹³

เราอาจอธิบายพยาธิสภาพในโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่มีผลต่อสรีรวิทยาได้โดยแบ่งปริมาณของลมหายใจเป็นหลายๆ ส่วน ดังรูปที่ 1¹⁵ ขณะที่เราหายใจออกตามปกติ (tidal breathing) จะมีลมหายใจส่วนหนึ่งตกค้างอยู่ในปอด เราเรียกลมหายใจส่วนดังกล่าวว่า functional residual capacity (FRC) หรือ end-expiratory lung volume (EELV) ที่จุดๆ นี้ กล้ามเนื้อที่ใช้ในการหายใจจะอยู่ในสภาวะพัก และได้สมดุลของแรงระหว่างตัวปอดและผนังหน้าอก ส่วนประกอบอื่นๆ ที่สำคัญ ได้แก่ total lung capacity (TLC) ซึ่งหมายถึงปริมาตรลมหายใจที่มากที่สุดที่ปอดจุได้ และ residual volume (RV) ได้แก่ ปริมาตรของลมหายใจที่เหลือค้างในปอดเมื่อหายใจออกสุดแล้ว และที่สำคัญได้แก่ inspiratory capacity (IC) ซึ่งหมายถึง ปริมาตรของลมหายใจที่สามารถหายใจเข้าได้อีกหลังจากหายใจออกตามปกติหรือจากจุด FRC นั้นเอง

ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง จะมีค่า RV



รูปที่ 4. กลไกการเกิดภาวะกล้ามเนื้อส่วนปลายทำงานผิดปกติ (peripheral muscle dysfunction) ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

และค่า TLC เพิ่มขึ้น FRC อยู่ในตำแหน่งที่สูงขึ้น และค่า IC ลดลงมากกว่าปกติ เนื่องจากการอุดกั้นของหลอดลม และการมีอากาศค้างอยู่ในปอดมากกว่าปกติ ก่อให้เกิดภาวะ static lung hyperinflation ในรูปที่ 2 ซึ่งแสดงความสัมพันธ์ของความดัน (แกน X) กับปริมาตร (แกน Y) ของระบบการหายใจ¹⁵ ค่า FRC ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังจะอยู่ในช่วงที่มีความดันสูงกว่าในคนปกติ แสดงว่าต้องใช้แรงให้เกิดความดันที่เปลี่ยนไปมากขึ้นกว่าปกติเพื่อให้ได้ปริมาตรอากาศเท่ากัน จึงมี work of breathing มากขึ้น แม้ในขณะที่พัก

เมื่อผู้ป่วยมีความต้องการปริมาตรอากาศมากกว่าปกติ หรือหายใจเร็วขึ้น เช่น ขณะออกกำลังกาย ตกใจ มีไข้ ผู้ป่วยมักไม่สามารถเพิ่ม tidal volume หรือ IC ได้อยู่แล้วตั้งที่อธิบายข้างต้นจึงตอบสนองโดยการหายใจเร็วขึ้นเป็นหลัก ทำให้เวลาที่เหลือสำหรับหายใจออกน้อยลง จึงไม่สามารถระบายอากาศที่มีค้างอยู่ในปอดได้ทัน เนื่องจากการอุดกั้นของหลอดลมส่วนปลายอยู่ด้วย ผลที่ตามมา ได้แก่ ปริมาตรของอากาศค่อยๆ ค้างอยู่ในปอดมากขึ้น (FRC เพิ่มขึ้น และ IC ลดลง) เรียกว่าเกิดภาวะ dynamic lung hyperinflation ทำให้ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยเพิ่มขึ้นและไม่สามารถออกแรงต่อไปได้อีก ดังรูปที่ 3¹⁵ มีการศึกษาที่สนับสนุนแนวคิดนี้ โดยพบว่าการลดอากาศที่ค้างในปอด (hyperinflation) ลง สามารถทำให้อาการเหนื่อยของผู้ป่วยดีขึ้นได้^{16,17,18,19}

นอกจาก hyperinflation การที่มี muscle dysfunction และมีน้ำหนักตัวลดลง ล้วนเป็นเหตุเสริมสำคัญให้เกิดอาการเหนื่อยง่ายขึ้น ผู้ป่วยมักตอบสนองโดยการหลีกเลี่ยงกิจกรรมที่ทำให้เหนื่อย การทำดังกล่าวยิ่งก่อให้เกิดภาวะ deconditioning ของทั้งร่างกายขึ้นอย่างต่อเนื่อง ทำให้อาการเหนื่อยง่ายและไม่สามารถทำกิจกรรมต่างๆ (incapability) เพิ่มมากขึ้น

มีอะไรบ้างที่ช่วยพยากรณ์โรค

ที่ผ่านมา การวินิจฉัยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังนั้น นอกจากอาศัยประวัติและการตรวจร่างกายแล้ว การตรวจสมรรถภาพของปอดก็มีประโยชน์มาก อีกทั้งยังสามารถใช้ในการแบ่งความรุนแรงของตัวโรคโดยใช้ค่า FEV₁ แต่ยังคงพบว่าหลายครั้งค่า FEV₁ ไม่ได้มีความสัมพันธ์กับอาการของคนไข้นัก^{73,74} จึงมีความพยายามหาตัวชี้วัดอย่างอื่นมาเพิ่มเพื่อชี้บ่งชี้ความรุนแรงของโรค

ดังที่ได้กล่าวแล้วว่า มีผู้ศึกษาถึงค่า IC ที่ลดลงหรือค่า residual volume (RV) ที่เพิ่มขึ้นนั้น อาจสัมพันธ์กับอาการเหนื่อยหอบของผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง¹⁵

และเนื่องจากโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังมีก่อให้เกิดความเปลี่ยนแปลงในหลายๆ ระบบในร่างกายทั้งที่เกี่ยวข้องกับระบบทางเดินหายใจเองและระบบการทำงานอย่างอื่นในร่างกาย ซึ่งมีผลต่อการพยากรณ์โรคโดยรวม ดังมีหลักฐานในการศึกษาพบว่า ภาวะพร่องออกซิเจนในเลือด^{75,76} ค่าดัชนีมวลกาย (body-mass index, (BMI)^{77,78} ระยะทางที่เดินได้ในระยะเวลา 6 นาที (six-minute walk test)⁷⁹ และความทนทานต่อการออกกำลังกาย⁸⁰ มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคได้มากขึ้น

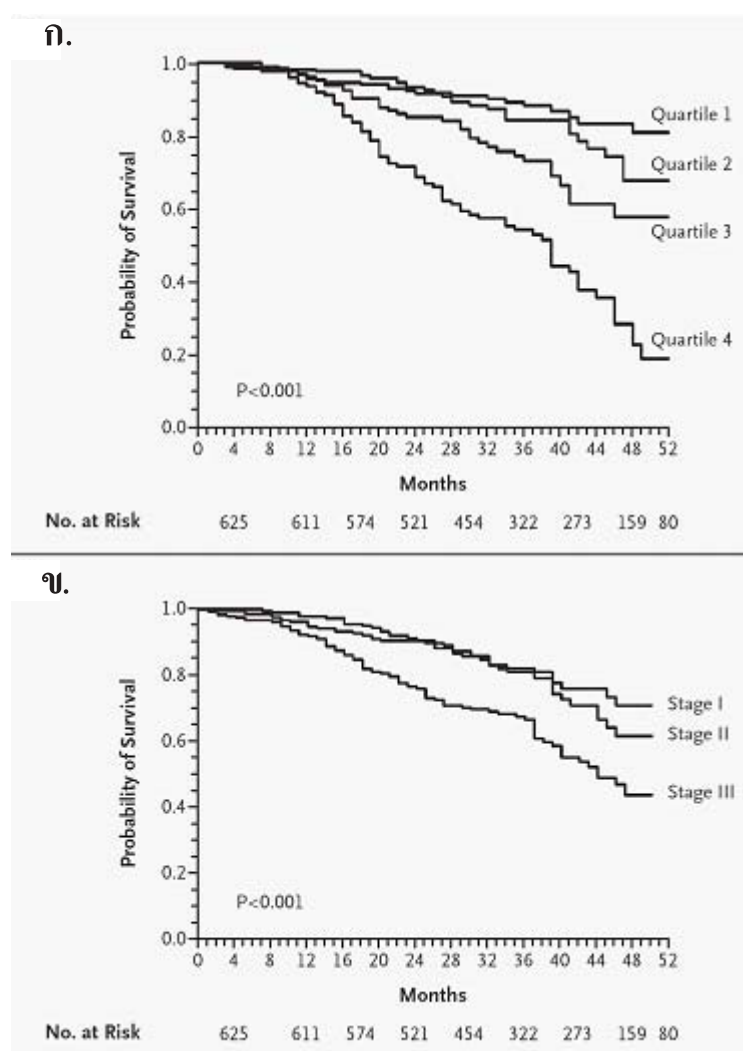
Celli และคณะ จึงได้ทดลองคิดค่าคะแนนขึ้นโดยอาศัยค่าดัชนีมวลกาย (BMI, **B**) ค่า FEV₁ (degree of airway obstruction, **O**) ระดับของความเหนื่อยโดยใช้แบบทดสอบ modified Medical Research Council (MMRC) dyspnea scale (functional dyspnea, **D**) และระยะทางที่เดินได้ในระยะเวลา 6 นาที (exercise capacity, **E**) พบว่าสามารถใช้ทำนายความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากตัวโรคได้ (ตารางที่ 1 และรูปที่ 5)⁸¹ และยังใช้ทำนายโอกาสที่จะต้องเข้ารับการรักษาตัวโรงพยาบาลได้ดีกว่าการใช้ค่า FEV₁ เพียงอย่างเดียว⁸²

อีกทั้งมีการใช้ค่าดัชนีดังกล่าวมาช่วยในการ

ตารางที่ 1. BODE index⁸¹

Variable	Points on BODE index			
	0	1	2	3
FEV1 (% of predicted)	≥65	50-64	36-49	≤35
Distance walked in 6 min (m)	≥350	259-349	150-249	≤149
MMRC dyspnea scale	0-1	2	3	4
Body-mass index	>21	≤21		

ค่าที่ได้จากการคำนวณโดยนำดัชนีมวลกาย body mass index (BMI) ค่า forced expiratory volume in 1 second (FEV1) คะแนนจาก modified Medical Research Council (MMRC) dyspnea scale และระยะทางที่ได้จาก six-minute walk test บวกคะแนนมีค่าสูงบ่งบอกว่าจะเสียชีวิตสูงขึ้น โดยแบ่งกลุ่มออกเป็นกลุ่มควอไทล์ที่ 1 มีคะแนน 0-2 กลุ่มควอไทล์ที่ 2 มีคะแนน 3-4 กลุ่มควอไทล์ที่ 3 มีคะแนน 5-6 และกลุ่มควอไทล์ที่ 4 มีคะแนน 7-10



รูปที่ 5. แสดง Kaplan-Meier survival curves ของกลุ่มที่ใช้คะแนนที่ได้จากการ BODE index (ก) และกลุ่มที่ใช้ค่า FEV1 (ข)⁸¹

ทำนายอัตราการอยู่รอดหลังทำการผ่าตัด lung volume reduction surgery พบว่า หลังผ่าตัดเป็นระยะเวลา 3 เดือน ค่าดัชนี BODE ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อีกทั้งยังสัมพันธ์กับอัตราการมีชีวิตรอดของคนที่สู้อีกด้วย⁸³

วิธีการรักษาโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

1. Smoking cessation

บุหรี่ยังคงเป็นปัญหาที่สำคัญที่ก่อให้เกิดโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง การหยุดสูบบุหรี่สามารถช่วยชะลอการลดลงของ FEV1^{84,85,86} จึงถือว่าการรักษาที่สำคัญและมีประสิทธิภาพมากที่สุด แต่เนื่องด้วยปัจจัยหลายๆ อย่างทำให้คนส่วนมาก รวมทั้งผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังเองไม่สามารถเลิกสูบบุหรี่ได้ ดังนั้นจึงเป็นความจำเป็นของผู้ให้บริการทางสาธารณสุขที่จะต้องให้คำแนะนำและประเมินผู้ที่มาใช้บริการ เพื่อหาวิธีการที่จะทำให้สามารถเลิกสูบบุหรี่ได้

นอกจากการให้คำแนะนำและการให้กำลังใจแก่ผู้ที่ต้องการเลิกสูบบุหรี่ ยังมีการใช้ยาเพื่อช่วยให้ผู้ที่สงสัยว่ามีอาการติดบุหรี่สามารถเลิกจากบุหรี่ได้ง่ายขึ้น สำหรับยาที่ใช้กันนั้น ได้แก่ สารนิโคตินในรูปแบบต่างๆ กัน และยา bupropion

Nicotine

Nicotine gum อยู่ในรูปแบบหมากฝรั่ง เวลาเคี้ยว nicotine gum จะทำให้สารนิโคตินหลั่งออกมาและถูกดูดซึมผ่านทางเยื่อในช่องปากได้ เนื่องจากสารนิโคตินสามารถทำปฏิกิริยากับสารที่มีฤทธิ์เป็นกรดทำให้ไม่สามารถถูกดูดซึมผ่านเยื่อในช่องปากได้ดี จึงต้องแนะนำไม่ให้กินอาหารหรือเครื่องดื่มที่มีฤทธิ์เป็นกรด เช่น น้ำอัดลมหรือน้ำผลไม้ ในขณะที่ใช้ nicotine gum

สำหรับ nicotine patches ก็ได้รับความนิยมเช่นกันเนื่องจากความสะดวก สามารถใช้เพียงวันละครั้ง แต่การใช้ก่อนนอนอาจทำให้เกิดปัญหาต่อกรนอนหลับได้

Bupropion

เป็นยากลุ่ม antidepressants ที่มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยที่ต้องการเลิกบุหรี่^{87,88,89} โดยสามารถนำมาใช้กับสารกลุ่มนิโคตินได้ แต่ผลข้างเคียงที่สำคัญ ได้แก่ ยา bupropion จะทำให้เกิดอาการชักได้ง่ายขึ้น จึงเป็นข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคลมชัก

2. ยาตัวใหม่ในปัจจุบัน

Tiotropium

Tiotropium เป็นยากลุ่ม anticholinergics ชนิดใหม่ที่มีฤทธิ์ยับยั้ง muscarinic receptors (M1, M2 และ M3) เนื่องจาก tiotropium สามารถจับกับ M1 และ M3 receptors ได้นานกว่า ipratropium ทำให้ออกฤทธิ์ขยายหลอดลมได้นานกว่า

Tiotropium เริ่มออกฤทธิ์ภายใน 30 นาที ยามีฤทธิ์สูงสุดที่ 3-4 ชั่วโมง⁹⁰ และสามารถอยู่ได้นานถึง 32 ชั่วโมง⁹¹ (เมื่อเทียบกับ ipratropium ที่เริ่มมีผลขยายหลอดลมที่เวลา 15 นาที ฤทธิ์สูงสุดที่ 1-2 ชั่วโมง⁹²) ซึ่งเป็นข้อดีของยาที่ทำให้ใช้เพียงแค่วันละครั้งก็เพียงพอ

มีการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการใช้ยา tiotropium สามารถเพิ่มสมรรถภาพของปอดได้ดีกว่ากลุ่มควบคุม^{93,94,96} และลดอาการเหนื่อยลงได้ อีกการศึกษาหนึ่งก็แสดงให้เห็นว่า การใช้ tiotropium ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังนั้นอาจจะสามารถชะลอการลดลงของ FEV1 ได้ (ค่าเฉลี่ยของการลดลงของระดับ FEV1 เท่ากับ 59 มิลลิลิตร/ปี ในกลุ่มควบคุมเทียบกับ 19 มิลลิลิตร/ปี ในกลุ่มที่ได้รับยา tiotropium p=0.0036)⁹⁶

มีการศึกษาเปรียบเทียบ tiotropium และ ipratropium โดย van Noord และคณะ⁹⁷ พบว่ากลุ่มที่ใช้ tiotropium สามารถตรวจพบค่า FEV1, FVC และ PEFr สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อใช้ยาไปประมาณ 13 สัปดาห์ และลดการใช้ยาขยายหลอดลมตัวอื่นลงได้อย่างชัดเจน บางการศึกษา ยังแสดงให้เห็นว่า tiotropium ยังสามารถลดอัตราการ

Study	n	Study length (weeks)	Baseline FEV ₁ (% predicted)	FEV ₁ /FVC	Smoking (pack years)	% ICS	FEV ₁	FVC	PEF	Effect upon dyspnoea	Reliever use	Exacerbation frequency	HRQOL score
Donohue	623	26	40	0.42	47	66	↑	↑	↑	↓	↔	↔	↔
Brusasco	1207	26	40	0.43	44	NA	↑	NA	NA	↔	NA	↔	NA

ตารางที่ 2. แสดงข้อมูลและผลการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยา tiotropium และยา salmeterol¹⁰²

N: number, FEV₁: forced expiratory volume in 1 second, FVC: forced vital capacity, ICS: percentage of patients using inhaled corticosteroids, PEF: peak expiratory flow, HRQOL: health-related quality of life, ↑: significant improvement with tiotropium versus salmeterol, ↓: significant reduction with tiotropium versus salmeterol, ↔: no difference between two treatments, NA: not applicable

เกิดการกำเริบของโรคได้อีกด้วย⁹⁸ เมื่อเทียบกับยาในกลุ่ม long-acting β₂-agonist เช่น salmeterol พบว่าการใช้ในระยะเวลา 6 เดือน Tiotropium สามารถเพิ่มสมรรถภาพของปอดได้ดีกว่า และลดอาการเหนื่อยได้มากกว่า salmeterol⁹⁹ (ตารางที่ 2)¹⁰²

อีกการศึกษาที่น่าสนใจของ tiotropium สามารถลดภาวะ lung hyperinflation และทำให้อาการเหนื่อยหอบของผู้ป่วยทุเลาลงทั้งขณะพักและออกกำลังกาย⁹⁶ ซึ่งทำให้สามารถออกกำลังกายได้นานขึ้น และช่วยสนับสนุนสมมติฐานของการเกิดอาการเหนื่อยจากภาวะดังกล่าวได้ดี

ผลข้างเคียงจากยาที่พบได้บ่อยสุด ได้แก่ อาการปากแห้ง^{100,101}

Long-acting β-agonists และ inhaled corticosteroids

หลังจากที่มีการนำใช้ยากลุ่ม long-acting β-agonists และ inhaled corticosteroids ในผู้ป่วยโรคหอบหืดแล้ว ในโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังเองก็เริ่ม

มีการนำเอายาผสมกลุ่มดังกล่าวมาใช้มากขึ้น พบว่าสามารถนอกจากจะสามารถเพิ่มสมรรถภาพของปอดได้ดี เมื่อเทียบกับการใช้ยาอย่างใดอย่างหนึ่งเพียงตัวเดียว^{103,104}

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาการใช้ยา salmeterol 50 ไมโครกรัมร่วมกับ fluticasone 250 ไมโครกรัม พบวันละ 2 ครั้งพบว่านอกจากจะทำให้สมรรถภาพของปอดดีขึ้นเหมือนกับการศึกษาอื่นๆ ยังลดอัตราการ

Drug	Improve Lung Function	Relieve Symptoms	Improve Exercise Tolerance	Reduce F
Salmeterol	++	+	-	
Formoterol	++	+	-	
Tiotropium	+++	++	↓	

*- = no demonstrated efficacy; +/- = equivocal efficacy; + = superior to placebo; ++ = superior to placebo, tiotropium, and salmeterol. (One study with < 50 patients found an improvement in exercise tolerance with formoterol. (No published data.

ได้เร็ว จึงสามารถใช้เป็นยาที่ช่วยบรรเทาอาการได้ดี

แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษาส่วนใหญ่ของยาทั้งสองชนิดในแง่ของการลดอัตราการตายลง พบว่ายังไม่มียืนยันชัดเจน ซึ่งมีการศึกษาของ Soriano¹⁰⁶ พบว่าการใช้ยาผสมสามารถช่วยลดอัตราการตายลงได้

ตารางที่ 3 แสดงผลสรุปของยาขยายหลอดลมที่ออกฤทธิ์ยาวเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยา

หลังจากใช้ยาไป 3 ปี แต่หลังจากนั้นยังมีการศึกษาอื่นๆ ที่พบว่ายาผสมไม่สามารถช่วยลดอัตราการเสียชีวิตลงได้เลย^{107,108} (ตารางที่ 3)

ผลข้างเคียงจากการใช้ยากลับนี้ ได้แก่ อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักได้ เนื่องจากผลของการใช้สเตียรอยด์ชนิดพ่น

3. การรักษาอื่นๆ

Lung volume reduction surgery

นอกจากการรักษาโดยใช้ยาแล้ว ยังมีการพัฒนาการรักษาโดยใช้วิธีอื่นๆ เข้ามาร่วมด้วย การผ่าตัดก็เป็นอีกวิธีหนึ่งที่เป็นที่ยอมรับว่าได้ประโยชน์ การผ่าตัด lung volume reduction surgery สามารถช่วยเพิ่มสมรรถภาพปอด (FEV1 เพิ่มขึ้นจาก 0.68 ล. เป็น 0.83 ล. ($p < 0.0001$)) VC เพิ่มขึ้นจาก 2.12 ล. เป็น 2.66 ล. ($p < 0.0001$) และสามารถลด EELV จาก 6.53 ล. เป็น 5.4 ล. ($p = 0.0001$)) และเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อกระบังลมได้¹¹¹

นอกจากนี้ การผ่าตัดยังช่วยให้ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังสามารถออกกำลังกายได้มากขึ้น รวมทั้งทำให้มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นด้วยเช่นกัน^{112,113,114} แต่ไม่ได้ลดอัตราการตายจากตัวโรคลง¹¹³

Pulmonary rehabilitation

เป็นที่ยอมรับว่าการทำกายภาพบำบัดอย่างสม่ำเสมอสามารถเพิ่มความสามารถในการออกกำลังกาย เพิ่มสมรรถภาพของปอด ลดอาการเหนื่อยลง อีกทั้งยังทำให้สุขภาพโดยรวมของผู้ป่วยดีขึ้น และยังสามารถลดจำนวนการนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลลงได้^{115,116,117} นอกจากนี้ยังมีพบว่าการทำกายภาพบำบัดในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่นอนรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาลสามารถลดระยะเวลาที่รักษาอยู่ในโรงพยาบาลได้อีกด้วย^{118,119}

Vaccine

เนื่องจากอาการกำเริบของโรค ส่วนหนึ่งเกิดขึ้นจากการติดเชื้อไวรัส จึงมีการนำเอาวัคซีนเข้ามาใช้

ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังเพื่อลดโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อไวรัส วัคซีนที่เป็นที่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ได้แก่ fnfluenza vaccine และ pneumococcal vaccine พบว่าการให้วัคซีนป้องกันเชื้อ influenza สามารถลดอัตราการกำเริบของโรคที่เกิดจากเชื้อไวรัส influenza¹²⁰ และอัตราการเสียชีวิตได้¹²¹

ในปัจจุบันยังมีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังอยู่ตลอดเวลา กรอบความคิดจากอดีตจนถึงปัจจุบันมีการเปลี่ยนแปลงไปจากโรคที่จำกัดพยาธิสภาพอยู่เพียงในปอด ได้ข้ามไปสู่ความเจ็บป่วยในระบบอื่นๆ ด้วย เราได้เรียนรู้ถึงเกี่ยวกับตัวโรคมามากขึ้น แนวความคิดใหม่ๆ ที่เกิดขึ้นเรื่อยๆ เหล่านี้จะสามารถนำความเปลี่ยนแปลงเพื่อพัฒนาวิธีการรักษาต่อไปในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

- Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1269-76.
- Murray CJL, Lopez AD, Mathers CD, Stein C. The Global Burden of Disease 2000 Project: global programme on evidence for health policy discussion, paper number 36. Geneva: WHO, 2001.
- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-504.
- American Lung Association. American Lung Association Fact Sheet: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). [January 2001.] Available from URL: <http://www.lungusa.org>
- Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977;1:1645-8.
- Fletcher C, Peto R, Tinker R, Speitzer FE. The Natural History of Chronic Bronchitis and Emphysema. Oxford: Oxford University Press, 1976.
- Lundback B, Lindberg A, Lindstrom M, et al. Not 15 but 50% of smokers develop COPD? Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Resp Med*

- 2003;97:115-22.
8. DeMeo DL, Silverman EK: Alpha1-antitrypsin deficiency. 2: genetic aspects of alpha1-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. *Thorax* 2004;59:259-64.
 9. Zhou M, Huang SG, Wan HY, Li B. Genetic polymorphism in matrix metalloproteinase-9 and the susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Han population of south China. *Chin Med J (Engl)* 2004;117:1481-4.
 10. Minematsu N, Nakamura H, Tateno H, Nakajima T. Genetic polymorphism in matrix metalloproteinase-9 and pulmonary emphysema. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;289:116-9.
 11. Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, McDevitt HO. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:3195-9.
 12. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:770-7.
 13. Ferguson GT: Why does the lung hyperinflate? *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:176-9.
 14. O'Donnell DE: Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:180-84.
 15. Ferguson GT. Why does lung hyperinflation? *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:176-9.
 16. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, Hamilton A. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnea and exercise tolerance in patients with COPD. *Eur Respir J* 2004;23:832-40.
 17. O'Donnell DE, Voduc N, Fitzpatrick M, Webb KA. Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004;24:86-94.
 18. Somfay A, Porszasz J, Lee SM, Casaburi R. Dose-response effect of oxygen on hyperinflation and exercise endurance in nonhypoxaemic COPD patients. *Eur Respir J* 2001;18:77-84.
 19. Casaburi R, Kakafka D, Cooper C, Witek J. Improvement in endurance time with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005;127:809-17.
 20. Ronchi, MC, Piragino C, Rosi, E.; Amendola, M.; Duranti, R.; Scano, G. Role of sputum differential cell count in detecting airway inflammation in patients with chronic bronchial asthma or COPD *Thorax* 1996;51:1000-4.
 21. Stanescu, D.; Sanna, A.; Veriter, C.; Kostianev, S.; Calcagni, P.G.; Fabbri, L.M.; et al. Airways obstruction, chronic expectoration, and rapid decline of FEV1 in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils *Thorax* 1996;51:267-71.
 22. Keatings, V.M.; Barnes, P.J. Granulocyte activation markers in induced sputum: comparison between chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and normal subjects *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1997;155:449-53.
 23. Thompson, A.B.; Robbins, R.A.; Ghafouri, M.A.; Linder, J.; Rennard, S.I. *Acta Cytol* 1989;33:544.
 24. Rutgers SR, Postma DS, ten Hacken NH, Kauffman HF. Ongoing airway inflammation in patients with COPD who do not currently smoke. *Thorax* 2000;55:12-8.
 25. Hill AT, Bayley DL, Campbell EJ, Hill SL. Airways inflammation in chronic bronchitis: the effects of smoking and alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2000;15:886-90.
 26. Fujita J, Nelson NL, Daughton DM, Dobry CA. S.I. Evaluation of elastase and antielastase balance in patients with chronic bronchitis and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:57-62.
 27. Gast A, Dietemann-Molard A, Pelletier A, Pauli G. The antielastase screen of the lower respiratory tract of alpha 1-proteinase inhibitor-sufficient patients with emphysema or pneumothorax. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:880-3.
 28. Shapiro SD. Proteinases in chronic obstructive pulmonary disease. *Biochem Soc Trans* 2002;30:98-102.
 29. Tetley TD. Macrophages and the Pathogenesis of COPD. *Chest* 2002;121:156S-159S
 30. Smith SF, Guz A, Burton GH, Cooke NT. Comparison of elastolytic activity in lung lavage from current, ex- and non-smokers. *Life Sci* 1988;43:459-64.
 31. Rutgers SR, Timens W, Kauffman HF, Postma DS. Markers of active airway inflammation and remodelling in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 2001;31:193-205.
 32. Panzner P, Lafitte JJ, Tsicopoulos A, Hamid

- Q. Marked up-regulation of T lymphocytes and expression of interleukin-9 in bronchial biopsies from patients with chronic bronchitis with obstruction. *Chest* 2003;124:1909-15.
33. Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, Balbo P. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1277-85.
 34. Cosio MG, Guerassimov A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Inflammation of small airways and lung parenchyma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:S21-S25.
 35. Selin LK; Cornberg M. Embedding T cells in the matrix. *Nat Med* 2004;10:343-5.
 36. Hashimoto S, Kobayashi A, Kooguchi K, Kitamura Y. Upregulation of two death pathways of perforin/granzyme and FasL/Fas in septic acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:237-43.
 37. Costabel U, Maier K, Teschler H, Wang YM. Local immune components in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 1992;59:17-9.
 38. Chrysafakis G, Tzanakis N, Kyriakoy D, Tsoumakidou M. Perforin expression and cytotoxic activity of sputum CD8+ lymphocytes in patients with COPD. *Chest* 2004;125:71-6.
 39. Majo J, Ghezzi H, Cosio MG. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema. *Eur Respir J* 2001;17:946-53.
 40. O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV1. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:852-7.
 41. Seggev JS, Thomson WH Jr., Edes TE. Serum leukotriene B4 levels in patients with obstructive pulmonary disease. *Chest* 1991;99:289-91.
 42. Beeh KM, Kommann O, Buhl R, Culpitt SV, Giembycz MA. Neutrophil chemotactic activity of sputum from patients with COPD: Role of Interleukin 8 and Leukotriene B4. *Chest* 2003;123:1240-7.
 43. Gompertz S, Stockley RA. A randomized, placebo-controlled trial of a leukotriene synthesis inhibitor in patients with COPD. *Chest* 2002;122:289-94.
 44. Oltmanns U, Sukkar MB, Xie S, John M. Induction of human airway smooth muscle apoptosis by neutrophils and neutrophil elastase. *Am J Resp Cell Mol Biol* 2005;32:334-41.
 45. Takeyabu K, Betsuyaku T, Nishimura M, Yoshioka A. Cysteine proteinases and cystatin C in bronchoalveolar lavage fluid from subjects with subclinical emphysema. *Eur Respir J* 1998;12:1033-9.
 46. Russell RE, Culpitt SV, DeMatos C, Donnelly L. Release and activity of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 by alveolar macrophages from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;26:602-9.
 47. Beeh KM, Beier J, Kommann O, Buhl R. Sputum matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and their molar ratio in patients with chronic obstructive pulmonary disease, idiopathic pulmonary fibrosis and healthy subjects. *Respir Med* 2003;97:634-9.
 48. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:530-4.
 49. Traves SL, Culpitt SV, Russell RE, Barnes PJ. Increased levels of the chemokines GRO α and MCP-1 in sputum samples from patients with COPD. *Thorax* 2002;57:590-5.
 50. Bucchioni E, Kharitonov SA, Allegra L, Barnes P. High levels of interleukin-6 in the exhaled breath condensate of patients with COPD. *J Respir Med* 2003;97:1299-302.
 51. Masubuchi T, Koyama S, Sato E, Takamizawa A. Smoke extract stimulates lung epithelial cells to release neutrophil and monocyte chemotactic activity. *Am J Pathol* 1998;153:1903-12.
 52. Nishikawa M, Kakemizu N, Ito T, Kudo M. Superoxide Mediates Cigarette Smoke-Induced Infiltration of neutrophils into the airways through nuclear factor- κ B activation and IL-8 mRNA expression in Guinea pigs In Vivo. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20:189-98.
 53. Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, Paul EA. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum

- IL-6 levels. *Thromb Haemost* 2000;84:210-5.
54. Di FM, Barbier D, Mege JL, Orehek J. Tumor necrosis factor- α levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1453-5.
 55. Schols AM, Buurman WA, Staal van den Brekel AJ, Dentener MA. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996;51:819-24.
 56. Reid MB, Lannergren J, Westerblad H. Respiratory and limb muscle weakness induced by tumor necrosis factor- α : Involvement of muscle myofilaments. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:479-84.
 57. Li YP, Lecker SH, Chen Y, Waddell ID. TNF- α increases ubiquitin-conjugating activity in skeletal muscle by up-regulating UbcH2/E220k. *FASEB J* 2003;17:1048-57.
 58. Gan W, Man S, Senthilselvan A, and Sin D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004;59:574-80.
 59. Pinto-Plata V, Mullerova H, Toso J, Feudjotepie M. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax* 2006;61:23-8.
 60. Yende S, Waterer G, Tolley E, Newman A. Inflammatory markers are associated with ventilatory limitation and muscle dysfunction in obstructive lung disease in well functioning elderly subjects. *Thorax* 2006;61:10-6.
 61. Kony S, Zureik M, Driss F, Neukirch C. Association of bronchial hyperresponsiveness and lung function with C-reactive protein (CRP): a population based study. *Thorax* 2004;59:892-6.
 62. Bernard S, LeBlanc P, Whitton F, Carrier G. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:629-34.
 63. Jagoe RT, Engelen MPKJ. Muscle wasting and changes in muscle protein metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl.* 2003;46:52s-63s.
 64. Yoneda T, Yoshikawa M, Fu A, Tsukaguchi K. Plasma levels of amino acids and hypermetabolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nutrition* 2001;17:95-9.
 65. Ferreira I, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein R. Nutrition intervention in COPD; a systematic overview. *Chest* 2001;119:353-63.
 66. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. A Statement of the American Thoracic Society and European. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:S2-S40.
 67. Frost RA, Lang CH, Gelato MC. Transient exposure of human myoblasts to tumor necrosis factor- α inhibits serum and insulin-like growth factor-I stimulated protein synthesis. *Endocrinology* 1997;138:4153-9.
 68. Debigare R, Marquis K, Côté CH, Tremblay RR. Catabolic/anabolic balance and muscle wasting in patients with COPD. *Chest* 2003;124:83-9.
 69. Godoy I, Donahoe M, Calhoun WJ, Mancino J. Elevated TNF- α production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:633-7.
 70. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:158-64.
 71. Sunyer J, Ulrik CS. Level of FEV₁ as a predictor of all cause and cardiovascular mortality: an effort beyond smoking and physical fitness? *Eur Respir J* 2005;25:587-8.
 72. Huiart L, Ernst P, Ranouil X, Suissa S. Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction in COPD. *Eur Respir J* 2005;25:634-9.
 73. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea: contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984;85:751-8.
 74. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002;121:1434-40.
 75. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980;93:391-8.
 76. Intermittent positive pressure breathing therapy

- of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1983;99:612-20.
77. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1791-7.
 78. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1856-61.
 79. Gerardi DA, Lovett L, Benoit-Connors ML, Reardon JZ, ZuWallack RL. Variables related to increased mortality following outpatient pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J* 1996;9:431-5.
 80. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002;121:1434-40.
 81. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-12.
 82. Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A multidimensional grading system (BODE Index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest* 2005;128:3810-6.
 83. Imfeld S, Block K, Weder W. The BODE index after lung volume reduction surgery correlates with survival. *Chest* 2006;129:873-8.
 84. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. *JAMA* 1994;272:1497-505.
 85. 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;166:675-9.
 86. Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, Altose MD. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:381-90.
 87. Hurt RD, Sachs DP, Glover ED, Offord KP. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997;337:1195-202.
 88. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *New Engl J Med* 1999;340:685-91.
 89. Tashkin D, Kanner R, Bailey W. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo controlled, randomised trial. *Lancet* 2001;357:1571-5.
 90. van Noord JA, Smeets J J, Custers FL. Pharmacodynamic steady state of tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;19:639-44.
 91. Maesen FP, Smeets JJ, Sledsens TJ. Tiotropium bromide, a new long acting antimuscarinic bronchodilator: A pharmacodynamic study in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995;8:1506-13.
 92. Atrovent inhalational aerosol [package insert]. Ridgefield, Conn: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc; 2002.
 93. Littner MR, Ilowite JS, Tashkin DP. Long-acting bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1136-42.
 94. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;19:217-24.
 95. Calverley PM, Lee A, Towse L, van Noord JA. Effect of tiotropium bromide on circadian variation in airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58:855-60.
 96. Anzueto A, Tashkin D, Menjoge S, Kesten S. One-year analysis of longitudinal changes in spirometry in patients with COPD receiving tiotropium. *Pulm Pharmacol Ther* 2005;18:75-81.
 97. van Noord JA, Bantje TA, Eland ME. A randomized controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000;55:289-94.
 98. Niewoehner DE, Rice K, Cote C, Paulson D. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator. *Ann Intern Med* 2005;143:317-26.
 99. Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED. A

- 6-month, placebo controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002;122:47-55.
100. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;19:217-24.
 101. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, et al. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003;58:399-404.
 102. Currie GP, Rossiter, Miles SA, Lee DKC. Effects of tiotropium and other long acting bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2006;19:112-9.
 103. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:449-56.
 104. Hanania NA, Darken P, Horstman D, Reisner C. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003;124:834-43.
 105. Dal Negro RW, Pomari C, Tognella S, Micheletto C. Salmeterol & fluticasone 50 microg/250 microg bid in combination provides a better long-term control than salmeterol 50 microg bid alone and placebo in COPD patients already treated with theophylline. *Pulm Pharmacol Ther* 2003;16:241-6.
 106. Soriano JB, Vestbo J, Pride NB, Kiri V, Maden C, Maier WC. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur Respir J* 2002;20:819-25.
 107. Suissa S. Effectiveness of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: immortal time bias in observational studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:49-53.
 108. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
 109. The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:1902-9.
 110. Tashkin DP, Cooper CB. The Role of Long-Acting Bronchodilators in the Management of Stable COPD. *Chest* 2004;125:249-59.
 111. Hammegard CH, Polkey MI, Yhylen A, Nilson F. Effect of lung volume reduction surgery for emphysema on diaphragm function. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2006;150:182-90.
 112. Geddes D, Davies M, Koyama H, Hansell D. Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2000;343:239-45.
 113. Fishman A, Martinez F, Naunheim k, Wise R. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2059-73.
 114. Hillerdal G, Lofdahl CG, Strom K, Skoogh BE. Comparison of lung volume reduction surgery and physical training on health status and physiologic outcomes. *Chest* 2005;128:3489-99.
 115. American Thoracic Society. Pulmonary rehabilitation-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1666-82.
 116. British Thoracic Society. Pulmonary rehabilitation. *Thorax* 2001;56:827-34.
 117. Ries AL, Make BJ, Lee SM, Krasna MJ. The effects of pulmonary rehabilitation in the National Emphysema Treatment trial. *Chest* 2005;128:3799-809.
 118. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:362-8.
 119. Goldstein RS, Gort EH, Stubbing D. Randomised controlled trial of respiratory rehabilitation. *Lancet* 1994;344:1394-7.
 120. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004;125:2011-20.
 121. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994;331:778-84.