

호흡기내과 의사를 위한 COPD 리뷰

고려대학교 의과대학 내과학교실

이상엽

Literature Review of COPD 2008

Sang Yeub Lee, M.D.

Division of Respiratory and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

서 론

지난 1년간 발표된 chronic obstructive pulmonary disease (COPD)에 관한 논문을 중요 일반 학술지인 New England Journal of Medicine, Lancet과 호흡기계 중요 학술지인 American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Thorax, Chest, European Respiratory Journal에서 검색하였다. 역학, 발병기전, biomarkers, 치료 영역에서 모두 5편을 선정하여 설명하였고, 추가로 읽어보아야 할 중요 논문을 제목만 더 소개하였다.

역 학

Proportional classifications of COPD phenotypes.
Marsh SE, Travers J, Weatherall M, Williams MV, Aldington S, Shirtcliffe PM, et al. Thorax 2008;63:761-7.

COPD는 만성 기관지염, 폐기종, 천식 등과 같은 여러 가지 다른 phenotype을 포함하고 있다. 연구의 목적은 COPD에서 각 subgroup의 proportion을 평가하기 위한 것이다.

뉴질랜드 Wellington Respiratory Survey에 참가한 3,500명의 환자들 중에서 50세 이상의 환자를 대상으로

하였다. 조사원이 면담하여 설문지를 작성하였고, 폐기능 검사, CT 검사를 시행하였다. 469명이 모든 조사 및 검사를 완료하여, 이들을 대상으로 결과를 분석하였다. COPD는 GOLD 지침에 따라 post-bronchodilator $FEV_1/FVC < 0.7$ 이면서, 기도폐쇄를 설명할 수 있는 다른 원인 병변이 없는 경우로 정의하였다. 만성 기관지염은 기침과 객담이 1년에 최소 3개월 이상 적어도 2년 이상 있는 경우로 정의하였다. 폐기종은 CT 검사 결과 폐기종이 있거나, post-bronchodilator $FEV_1/FVC < 0.7$ 이면서 $TLCO/VA$ 가 정상치 이하인 경우(헤모글로빈 수치 교정)로 정의하였다. 천식은 기관지확장제 투여 후 FEV_1 이 15% 이상 증가하거나, 1주 동안 측정된 peak flow variability가 20% 이상 또는 의사가 진단한 경우(천명음 또는, 야간 호흡곤란 등)로 정의하였다.

469명 중 96명(20.5%)이 COPD였다. COPD 96명 중 53명(55.2%)이 천식이었고, 가장 흔한 phenotype이었다. 만성 기관지염과 폐기종이 각각 29/96 (30.2%), 31/96 (32.3%)였다. COPD 96명 중 한 가지 phenotype만 있는 경우는 35/96 (37.0%), 한 가지 이상 phenotype을 가진 경우는 36/96 (37.5%), 천식, 만성 기관지염, 폐기종 중 어느 한 가지 phenotype에도 속하지 않는 경우는 25/96 (26.0%)였다(Table 1). COPD와 No COPD를 포함한 전체 연구 대상에서는 Table 1과 같이 모두 16개의 가능한 phenotype이 존재하며, 이 결과를 가지고 proportional Venn diagram을 만들면 Figure 1과 같다.

결론적으로, 이 연구는 COPD의 phenotypic subgroup의 proportion에 따른 분류를 제공하였다. 이 결과는 앞으로 COPD의 기전과 치료에 대한 연구에 사용 할 수 있을 것이다.

Address for correspondence: Sang Yeub Lee, M.D.

Division of Respiratory and Critical Care Medicine,
Department of Internal Medicine, Korea University Anam
Hospital, 126-1, Anam-dong 5-ga, Seongbuk-gu, Seoul 136-705, Korea

Phone: 82-2-920-5111, Fax: 82-2-929-2045

E-mail: pulsy0309@hotmail.com

Received: May. 29, 2009

Accepted: May. 30, 2009

Table 1. Study population distribution across phenotype category

			COPD	No COPD	Total
Asthma	Chronic bronchitis	Emphysema	6	1	7
		No emphysema	15	13	28
	No chronic bronchitis	Emphysema	9	2	11
		No emphysema	23	40	63
No asthma	Chronic bronchitis	Emphysema	6	0	6
		No emphysema	2	17	19
	No chronic bronchitis	Emphysema	10	8	18
		No emphysema	25	292	317
Total			96	373	469

COPD: chronic obstructive pulmonary disease (defined as post-bronchodilator $FEV_1/FVC < 0.7$).

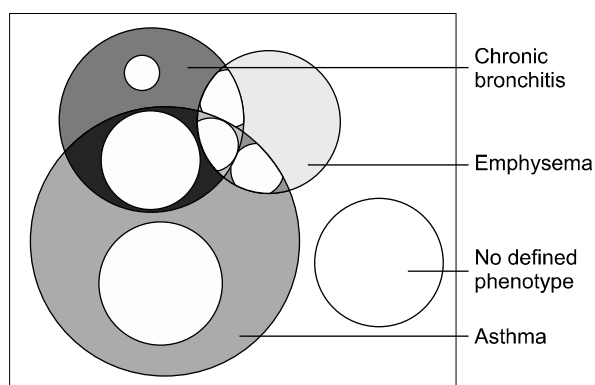


Figure 1. Proportional Venn diagram presenting the different phenotypes within the Wellington Respiratory Survey study population. The large black rectangle represents the full study group. The clear circles within each coloured area represent the proportion of subjects with COPD (post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 s/forced vital capacity (FEV_1/FVC) < 0.7). The isolated clear circle represents subjects with COPD who did not have an additional defined phenotype of asthma, chronic bronchitis or emphysema.

1989년 Snider¹가 COPD의 구성 성분에 대한 non-proportional Venn diagram을 제안하였고, 이후 이 diagram은 COPD의 개념을 시각적으로 표현할 수 있는 훌륭한 방법이었다. 그러나 Snider의 연구에서는 현재에서와 같이 post-bronchodilator spirometry로 COPD를 진단한 것이 아니었고 폐기종을 진단할 때 CT 검사를 이용하지 않았기 때문에 현재에는 제한점이 있다. 또한 이 diagram의 여러 구성 성분의 proportion에 대해서 궁금증이 많았다. 이 연구는 임상자료, 폐기능 검사, CT 결과를 토대로 pro-

portional Venn diagram을 제안하였다. 결과에 의하면 COPD의 55%가 천식이었고 가장 흔한 phenotype이었다. 비록 뉴질랜드에서 천식의 유병률이 높긴 하지만, 기존의 연구와는 다른 놀라운 결과이다.

하지만 이 연구의 결과를 해석하는 데 주의가 필요하다. 첫째는, COPD 진단 정의를 단순히 post-bronchodilator $FEV_1/FVC < 0.7$ 이고 기관지확장증이나 결핵같은 기도폐쇄를 설명할 수 있는 다른 질환이 없는 경우로 하였는데, 비록 이 정의가 GOLD 지침²을 근거로 하였지만, post-bronchodilator $FEV_1/FVC < 0.7$ 인 모든 천식환자에 COPD 진단을 붙일 수 있는 것은 아니다. 둘째는, 천식의 진단기준도 마찬가지로 의심스럽다. 의사가 천식으로 진단한 경우 또는 bronchodilator reversibility $> 15\%$ 를 진단기준으로 하였다. 그런데 증상이 심하지 않고, 기도 폐쇄가 있는 경우, 처음에는 의사들이 주로 천식 진단을 붙이는 경향이 있고 나중에는 결국 COPD로 판명되기도 한다. 또한, COPD 환자에서도 다른 천식 특징이 없으면서 reversibility가 있는 경우가 있는데, 단지, 이 결과만 가지고 천식 진단을 붙이는 경우도 있다. 그럼에도 불구하고 이 연구는 COPD에 대해서 기존에 우리가 가지고 있던 관점이 올바른 것인가에 대해서 다시 한 번 생각해 볼 시간을 가지게 하는 주목 받아야 할 연구라고 생각된다.

FURTHER READINGS

Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease.

Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, Goldring JJ, Baghai-Ravary R, Wedzicha JA. Am J Respir Crit Care Med 2009; 179:369-74.

발병기전

Decline in NRF2-regulated antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease lungs due to loss of its positive regulator, DJ-1.

Malhotra D, Thimmulappa R, Navas-Acien A, Sandford A, Elliott M, Singh A, et al. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:592-604.

흡연에 의한 oxidative stress는 COPD의 발생기전에 있어서 중요한 역할을 한다. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF2)는 redox-sensitive transcription factor로써 antioxidant defense system을 조절한다. 세포 내에 있는 NRF2는 inhibitor인 Kelch-like ECH-associated protein 1 (KEAP1)과 결합되어 있다. DJ-1은 NRF2의 stabilizer로서 NRF2의 효과를 촉진시킨다. 이 연구의 목적은 COPD 환자의 폐 조직에서 COPD의 중증도, oxidative stress, NRF2-dependent antioxidant level 사이의 연관성을 확인하는 것이다.

Non-COPD 26명, GOLD 1~2 18명, GOLD 3~4 21명을 대상으로 하였다. Non-COPD와 비교해 볼 때, COPD에서는 NRF2-dependent antioxidants (HO1, NQO1, GCLM proteins)와 glutathione level이 유의하게 감소되어 있었다. Oxidative stress markers (GSH, TBARS)가 유의하게 감소되어 있었고, NRF2 protein이 유의하게 감소되어 있었다. KEAP1은 차이가 없었지만, DJ-1 level은 유의하게

감소되어 있었다. NRF2-dependent antioxidants, DJ-1은 COPD의 중증도와 음의 상관관계가 있었다.

결론적으로, COPD에서는 NRF2 antioxidant defence pathway가 감소되어 있고, 이것은 NRF2의 stabilizer인 DJ-1의 감소 때문이다(Figure 2). NRF2는 COPD의 발생기전에서 중요한 치료표적이 될 수 있을 것이다.

Oxidative stress는 proinflammatory transcription factor인 NF- κ B를 활성화시키고, 이것은 CXCL1, CXCL8, MMP-9, TGF- β 와 같은 여러 가지 inflammatory genes을 활성화시킨다. 또한 oxidative stress는 활성화된 inflammatory genes을 억제시키는 HDAC2를 억제시킨다. 이와 같은 oxidative stress는 폐에서 exogenous, endogenous antioxidant에 의해 중화된다. Exogenous antioxidant에는 비타민 C, 비타민 E와 같은 dietary antioxidants가 있는데 효과가 미약하다. Endogenous antioxidants에는 superoxide dismutases, glutathione peroxidase, glutathione reductase, catalase, heme oxygenase-1 등이 있고, 이것은 NRF2에 의해 조절된다. COPD환자에서 oxidative stress를 감소시키는 것은 염증을 감소시키고, steroid 저항성을 반전시킬 수 있는 좋은 방법이지만, 현재 사용 가능한 antioxidants인 N-acetyl cysteine은 COPD의 진행과 악화를 감소시키는 것에 있어서 실망스러운 결과를 보이고 있다³. 따라서, NRF2 level을 정상으로 회복시키는 것이 매력적인 치료방법이 될 수 있을 것이다. 이 연구는 COPD에서 oxidative stress의 조절에 있어서 새로운 지견

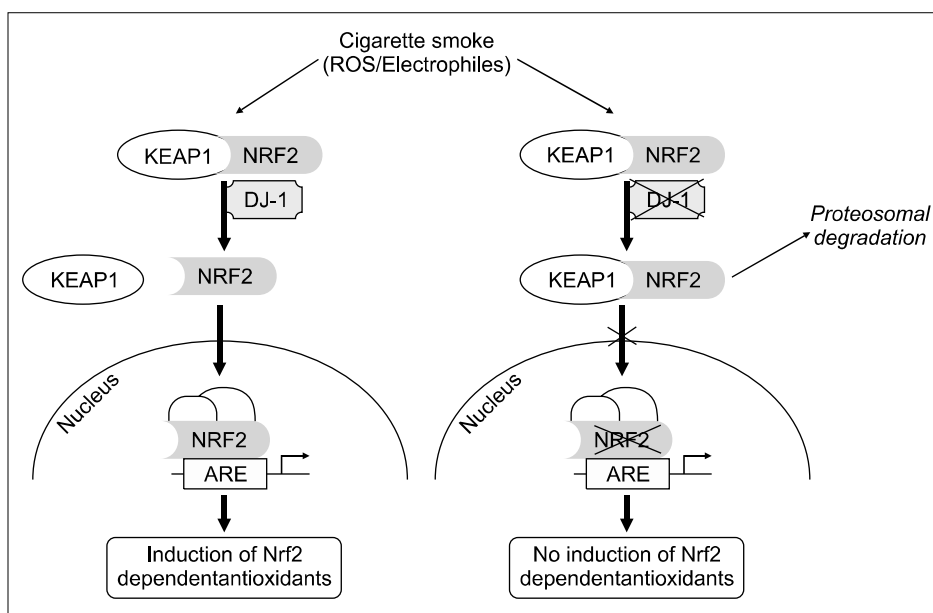


Figure 2. Schematic showing working model for DJ-1-mediated regulation of the NRF2 pathway. ARE: antioxidant response element; ROS: reactive oxygen species.

을 제공하고 있으며, 앞으로 COPD 치료의 훌륭한 치료방향이 될 수 있을 것으로 생각된다.

BIOMARKERS

Circulating fibronectin to C-reactive protein ratio and mortality: a biomarker in COPD?

Man SF, Xing L, Connett JE, Anthonisen NR, Wise RA, Tashkin DP, et al. Eur Respir J 2008;32:1451-7.

COPD에서 폐의 항상성을 유지하기 위해서는 inflammatory process와 repair process 사이의 균형이 중요하다. 점차 COPD는 systemic disease로서의 중요성이 강조되고 있고, 혈액표본에서 biomarker를 발견하려는 노력이 증가하고 있다. Systemic inflammatory pathway의 중요한 biomarker는 C-reactive protein (CRP)이고, wound repair

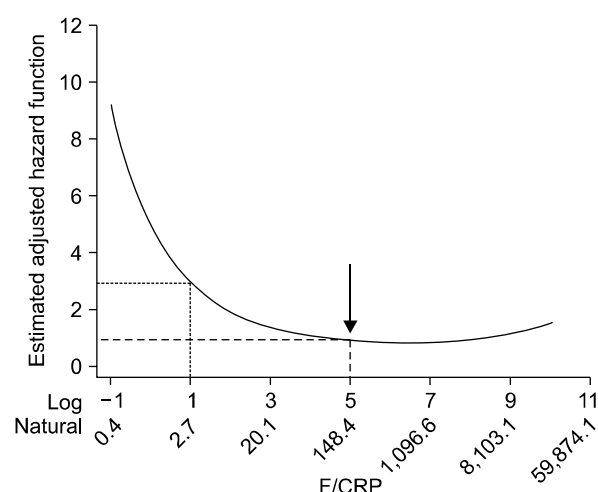


Figure 3. Fitted adjusted mortality curve evaluating the relationship between the fibronectin (F) to C-reactive protein (CRP) ratio and the hazard function for all-cause mortality. The hazard function was generated using a Cox proportional hazards model in which the relationship between the F/CRP ratio (as a continuous variable) and all-cause mortality was evaluated, adjusted for various covariates. The fitted curve is presented, with both log and natural values of F/CRP. The arrow indicates a potential threshold at a natural F/CRP value of ~150, beyond which point the hazard function does not change significantly. Hazard ratios can be calculated from this graph by determining the hazard function at a particular value of F/CRP (e.g., 2.7:) and dividing it by the hazard function of the reference F/CRP value (e.g., 148: - - -). In this example, the hazard ratio would be 3.

pathway의 중요한 biomarker는 fibronectin이다. 이 연구의 목적은 CRP와 fibronectin이 COPD의 예후를 예측할 수 있는 biomarker가 될 수 있는지를 확인하는 것이다.

캐나다의 Lung Health Study에 참여한 5,887명의 흡연자를 대상으로 하였다. 이들은 mild-to-moderate COPD 환자들이다($FEV_1/FVC < 0.70$, $55\% < FEV_1 < 90\%$). 이들 중 4,787명이 CRP, fibronectin 검사를 모두 시행받았고, 추적 관찰기간의 median은 7.5년이었다. Fibronectin level은 all-cause mortality와 음의 상관관계를 보였으나 유의성은 없었다($p=0.055$). CRP level은 all-cause mortality와 유의한 양의 상관관계를 보였다($p=0.004$). Repair와 inflammation의 균형을 평가하기 위하여 fibronectin/CRP ratio를 구하였고, all-cause mortality와의 관련성을 분석하였다. Fibronectin/CRP ratio와 all-cause mortality 사이에는 L-shape의 연관성이 있었다. 사망 위험도는 fibronectin/CRP ratio가 148에 도달할 때까지 계속 감소하였고, 이 수치 이후에는 변화가 없었다(Figure 3).

결론적으로 fibronectin/CRP ratio가 COPD의 all-cause mortality와 관련성이 있었다. 그러나, 다른 biomarker와는 달리 관련성은 L-shape을 나타내었다.

이 연구에서, fibronectin과 CRP는 한번 측정되었다. 따라서 fibronectin/CRP ratio의 재현성에 제한점이 있을 수 있고, mortality와의 직접적인 연관성은 좀 더 연구가 필요할 것으로 생각된다. 그리고, fibronectin, CRP 모두 lung specific markers가 아니기 때문에 혈액에서 측정한 결과가 과연 COPD 폐의 현상을 직접 반영하는 것인지도 확실하지 않다. 또한 mild-to-moderate COPD를 대상으로 한 것이기 때문에 severe COPD는 결과가 다를 수 있을 것으로 생각된다. 그럼에도 불구하고 이 연구는 기존의 시각과는 달리, COPD가 systemic disease로서 inflammation과 wound repair의 균형이라는 새로운 관점을 제시한 의미있는 연구라고 할 수 있겠다.

FURTHER READINGS

Serum amyloid a is a biomarker of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.

Bozinovski S, Hutchinson A, Thompson M, Macgregor L, Black J, Giannakis E, et al. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:269-78.

Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of acute exacerbation of COPD.

Stolz D, Breidthardt T, Christ-crain M, Bingisser R, Miedinger D, Leuppi J, et al. Chest 2008;133:1088-94.

Evaluation of serum CC-16 as a biomarker for COPD in the ECLIPSE cohort.

Lomas DA, Silverman EK, Edwards LD, Miller BE, Coxson HO, Tal-Singer R, et al. *Thorax* 2008;63:1058-63.

치 료

Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE study): a randomized placebo-controlled study.

Zheng JP, Kang J, Huang SG, Chen P, Yao WZ, Yang L, et al. *Lancet* 2008;371:2013-8.

이 연구의 목적은 항염증, 항산화 효과를 가진 mucolytics인 carbocisteine이 COPD의 급성 악화를 감소시킬 수 있는지를 평가하는 것이다.

Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study이다. Postbronchodilator $FEV_1/FVC < 0.7$, $25\% < FEV_1 < 79\%$, 40~80세, 최근 2년 동안 2회 이상 급성악화를 경험한 환자를 대상으로 하였다. 중국의 22개 병원에서 709명이 등록되었고, carbocisteine군이 353명, placebo군은 354명이었다. Primary endpoint는 1년간 exacerbation rate이다. 악화는 다음과 같이 정의하였다. 즉, 적어도 2일 이상 두 가지 이상의 주증상(호흡곤란 악화, 객담의 농성 증가, 객담의 양 증가)이 있거나, 주증상 한 가지와 한 가지 이상의 부증상(상기도 감염, 발열, 천명음 증가)이 있는 경우로 하였다. Carbocisteine은 하루 1,500 mg (2×250 mg, 하루 3회)을 투여하였고, 속효성 또는 지효성 기관지확장제, 흡입스테로이드 등과 같은 COPD의 일반적 치료가 모두 허용되었다.

Carbocisteine군에서 placebo군과 비교할 때, 연간 환자당 악화의 수가 유의하게 감소되었다(1.01 vs. 1.35, risk ratio 0.75, $p=0.004$). SGRQ score도 carbocisteine군에서 개선되었다(total score -4.06 units, symptom score -11.34 units, activity score -3.33 units). 그리고 이 효과는 COPD 중증도, 흡연, 흡입스테로이드의 사용과는 연관성이 없었다.

결론적으로 carbocisteine은 COPD 악화의 예방에 가치 있는 치료 방법이다.

비록 현재까지 근거는 충분하지 않지만 mucolytics는 COPD 환자에서 객담 배출을 용이하게 하기 위해서 수년 동안 사용되어 왔다. 또한 이 약제의 cysteine residues는 항산화 효과가 있기 때문에 COPD의 악화를 감소시키는

목적으로도 사용할 수 있다. 이것에 대한 여러 임상시험이 있었지만 시험 디자인이 좋지 않았으며, 대규모 연구인 BRONCUS 연구에서는 N-acetyl-cysteine이 placebo에 비해서 ICS를 사용하지 않는 환자에서 exacerbation을 감소시켰지만 primary outcome이 아니었다³. PEACE 연구는 carbocisteine을 사용하였고, exacerbation이 primary outcome이었다. 매일 1,500 mg carbocisteine을 투여한 군에서 1년간 평균 exacerbation rate가 1.35회에서 1.01회로 약 24.5% 감소하였다. 하지만 몇 가지 해석에 주의할 점이 있다. Exacerbation의 원인에 대해서 정보가 없다는 것이다. Carbocisteine이 어떤 종류의 exacerbation을 예방하는 것인지에 대해서 평가가 되어야 할 것이다. 마찬가지로, exacerbation을 예방하는 효과의 기전에 대한 설명이 필요하다. 즉, 객담 배출을 용이하게 해서 인지, 아니면 항산화 효과 때문인지에 대한 평가가 필요할 것이다. 그럼에도 불구하고 이 연구는 기존의 약제를 가지고 비용 효과적이고 안전하게 exacerbation을 줄일 수 있는 새로운 치료방법을 제시했다는 것에 의의가 있다고 생각된다.

A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease.

Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.

이 연구의 목적은 tiotropium이 COPD 환자의 FEV_1 의 rate of decline을 감소시킬 수 있는지를 평가하는 것이다.

Moderate-to-very severe COPD 환자를 대상으로 한 4-year, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group 연구이다. Primary endpoint는 기관지확장제 투여 전, 그리고 투여 후 연간 mean FEV_1 의 rate of decline이다. 37개국 487개 병원에서 5,993명을 대상으로 하였고, tiotropium군이 2,986명, placebo군이 3,006명이었다. 매일 1회 tiotropium 18 μ g이 투여되었고, 흡입 항콜린제를 제외한 모든 호흡기 약제의 투여가 허용되었다.

기관지확장제 투여 전과 투여 후 mean FEV_1 의 rate of decline은 tiotropium군과 placebo군 사이에 차이가 없었다(기관지확장제 투여 전 30 ± 1 vs. 30 ± 1 mL/yr, $p=0.95$, 기관지확장제 투여 후 40 ± 1 vs. 42 ± 1 mL/yr, $p=0.21$). Placebo군과 비교해서, tiotropium군에서 기관지확장제 투여 전과 투여 후 mean FEV_1 , mean FVC의 유의한 개선이 있었다. 또한 tiotropium군에서 SGRQ score가 개선되었고, 악화의 평균횟수가 14% 감소되었다($p < 0.001$).

결론적으로, COPD 환자에서 tiotropium의 투여는 폐기

능, 삶의 질, 급성 악화를 개선시켰으나, FEV₁의 rate of decline은 감소시키지 못하였다.

이 연구에서 tiotropium군에서 mean FEV₁의 rate of decline은 40 mL/yr였는데, 이 수치는 이전에 연구들과 비교해보면, EUROSCOP 연구⁴의 57 mL/yr, ISOLDE 연구⁵의 50 mL/yr, BRONCUS 연구³의 54 mL/yr에 비해서 낮은 수치이다. 그리고 TORCH 연구의 post hoc analysis의 결과보다도 낮다⁶. 연구자들은 이것이 다른 연구 디자인과는 달리, 항콜린제를 제외한 모든 종류의 호흡기 약제를 허용하였고, 또한 이미 많은 수의 환자에서 지속적으로 금연하였기 때문일 수 있다고 설명하고 있다.

속효성 항콜린제, 흡입 스테로이드, 항산화제(N-acetylcysteine) 등을 사용한 이전의 연구에서도 FEV₁의 rate of decline에 대한 유의한 효과가 증명되지 않았기 때문에^{3,5,7,9}, 현재까지 COPD의 치료에서 disease-modifying therapy는 금연이 유일한 방법이다⁸. 또한 사망률을 감소시키는 데에 있어서도, 금연과 일부 선택된 환자에서 산소치료, lung-volume reduction surgery만이 현재까지 증명된 유일한 치료방법이다.

FURTHER READINGS

Impact of cardioselective β -blockers on mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis.

van Gestel YR, Hoeks SE, Sin DD, Welten GM, Schouten O, Witteveen HJ, et al. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:695-700.

Use of beta blockers and the risk of death in hospitalized patients with acute exacerbation of COPD.

Dransfield MT, Rowe SM, Johnson JE, Bailey WC, Gerald LB. Thorax 2008;63:301-5.

Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations.

Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:1139-47.

The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations.

Washko GR, Fan VS, Ramsey SD, et al. Am J. Respir Crit Care Med 2008;177:164-169

The Prevention of COPD exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide.

Washko GR, Fan VS, Ramsey SD, Mohsenifar Z, Martinez F, Make BJ, et al. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:164-9.

Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study.

Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, et al. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:332-8.

참 고 문 헌

1. Snider GL. Chronic obstructive pulmonary disease: a definition and implications of structural determinants of airflow obstruction for epidemiology. Am Rev Respir Dis 1989;140:S3-8.
2. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2007 [Internet]. [place unknown]: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD); c2009. Available from: <http://www.goldcopd.com>.
3. Decramer M, Rutten-van Mölken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2005;365:1552-60.
4. Pauwels RA, Löfdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European respiratory society study on chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 1999;340:1948-53.
5. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. BMJ 2000;320:1297-303.
6. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:332-8.
7. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2007;356:775-89.

8. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, 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;272:1497-505.
 9. 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.
-