

Controverse și dileme asupra utilizării β -blocantelor în tratamentul bolii cardiovasculare asociate la pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă

Camelia Pescaru¹, Voicu Tudorache², Cristian Oancea²

¹GlaxoSmithKline, România

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara

REZUMAT

În ultimul deceniu, bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) este considerată un sindrom cu multiple fațete fenotipice și componente sistemice. Bolile cronice asociază cu trecerea timpului o multitudine de comorbidități. Patologia cardiovasculară este cea mai frecventă comorbiditate întâlnită la BPOC și care-i crește indicii de handicap și mortalitate. Majoritatea entităților circumscrise de patologia cardiovasculară necesită tratament cu beta-blocante. Însă administrarea de beta-blocante reprezintă „o sabie cu două tăișuri” atunci când sunt date la un sindrom obstructiv bronșic. Administrarea beta-blocantelor trebuie evaluată prin acțiunea lor asupra a trei domenii: efectul pe VEMS, efectul pe hiperreactivitatea bronșică, rezultatul la administrarea adițională de beta-agonist. Rezultatul administrării este modulată de interferarea cu mulți alți factori: gradul de cardioselectivitate a beta-blocantului, doza, administrarea concomitentă sau nu de beta-agoniști, faza bolii (BPOC stabil sau în exacerbare), statusul de fumător etc.

Administrarea lor sub strictă monitorizare se însoțește de scăderea morbidității și a mortalității, inclusiv la cei care au suferit intervenții de chirurgie cardio-vasculară.

Concluzia generală este că beta-blocantele pot fi administrate în BPOC ce asociază și comorbiditate cardiacă, dar cu grijă.

Cuvinte cheie: beta-blocante, BPOC, comorbidități cardiovasculare.

ABSTRACT

Controversies and dilemmas on the use of β -blockers in treatment of associated cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease

In the last decade, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has been considered a syndrome with multiple phenotypical facets and systemic components. Chronic diseases are associated, in time, with several comorbidities. Cardiovascular disease represents the most common comorbidity in COPD, increases its handicap and mortality indices. Most entities associated with cardiovascular disease require treatment with β -blockers. However, β -blockers are a „two-edged sword” when administered in obstructive pulmonary disorder. The use of β -blockers should be assessed by their action on three areas: their effect on FEV1, their effect on bronchial hyperreactivity, the result obtained when additionally administering β -agonists. The result of β -blocker administration is influenced by the involvement of several other factors: the cardioselectivity of the β -blocker, the dosage, the concomitant administration of β -agonists, the stage of the disease (stable or exacerbation of COPD), smoker status etc.

Their administration under strict monitoring results in a decreased morbidity and mortality, including in patients who had undergone cardiovascular surgery.

The overall conclusion is that β -blockers may be administered in COPD associated with cardiac comorbidity, but this administration requires utmost care.

Key words: beta blockers, COPD, cardiovascular comorbidities.

Introducere

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) este considerată o boală complexă care nu mai este limitată la plămân, ci în evoluție se „completează” cu multiple componente sistemice. O realitate intrigantă este aceea că ghidurile ignoră faptul că majoritatea indivizilor cu o boală cronică au una sau mai multe comorbidități (insuficiență cardiacă, arteriopatie periferică, diabet, cancer etc.) care pot avea un impact major asupra BPOC¹.

Comorbiditatea cardiacă deține în toate statisticile locul al doilea, după cauza respiratorie în generarea mortalității.

Cum majoritatea afecțiunilor cardiace impun administrarea și de β -blocante, administrarea acestora în situația unui sindrom obstructiv bronșic cum este BPOC poate avea un impact deleter, astfel că efectele cardiovasculare benefice anticipate ale unui β -blocant trebuie ponderate prin estimarea efectului acestuia asupra VEMS, hiperreactivității bronșice și prin răspunsul adițional la β_2 -agoniștii de scurtă durată (care estimează rezerva de receptori β_2 ²).

Și totuși, mai ales în condițiile administrării și de β -agoniști, se pare că toleranța față de β -blocante se modifică. Dar pneumologul în cooperare cu cardiologul, va trebui să pondereze doza, tipul de agent blocant și momentul folosirii acestei „săbii cu două tăișuri”, care o reprezintă administrarea β -blocantelor.

Impactul comorbidității cardiovasculare asupra BPOC

Reilly JJ. arată că nu se mai poate vorbi de BPOC ci de o „sumă“ de BPOC, un „sindrom“ derivat din interferarea multiplelor fenotipuri.³ Încă din 2006 B. Celli subîmpărtea BPOC în fenotipuri date de gradul de hiperinflație (hiper-inflatori precoce sau tardivi), de frecvența exacerbărilor, de asocierea cu comorbidități, de polimorfismul genelor care codifică receptorii β_2 etc. În 2008, studiul Ning oferea traducerea transcriptomului din BPOC⁴.

Există o interferență largă între BPOC și bolile cardiovasculare (CV) cauzată de:

- Factori de risc comuni: fumatul, sedentarismul
- Mecanisme patogenice comune:
 - Inflamația sistemică
 - Stresul oxidativ
 - Hipoxia
 - Proteoliză neneutralizată
 - Autoimunitate
- Unele scheme terapeutice comune.

La baza constituirii și evoluției BPOC stă un anumit model de inflamație (de tip neutrofilic), care generează inițial modificări multiple pulmonare (bronșită, disfuncție ciliară, emfizem, modificări structurale parietale) care conduc la obstrucția bronșică. Cu timpul, inflamația debordează teritoriul pulmonar, determinând modificări sistemice (musculare, cardiovasculare, endocrin-metabolice etc.). Modificările obstructive preced cu mult timp apariția manifestărilor clinice, încât în momentul când bolnavul se prezintă pentru acuze la medic, funcția pulmonară (apreciată prin VEMS) este mult compromisă, cu aproximativ 30-40%, iar o parte din comorbidități sunt deja prezente.

Amploarea ponderii bolii cardiovasculare în BPOC rezidă din variate studii epidemiologice. Astfel, prevalența bolii coronariene într-o cohortă de ~ 400.000 de veterani cu BPOC internați în perioada 1991-1999, a fost de 33,6%, semnificativ mai mare decât 27,1% întâlniți într-o cohortă fără BPOC⁵. Un studiu autopsic a găsit la 106 din 144 (74%) pacienți suferind de BPOC coexistența bolii cardiace⁶. Conform studiului TORCH⁷ care a analizat cauzele de deces la 6225 pacienți suferind de BPOC moderat-severă pe o durată de peste 3 ani, s-au înregistrat 875 decese, cauzele respiratorii fiind responsabile în 35%, cauzele cardiovasculare în 27%, cancerul pulmonar în 21%, altele în 10%, 7% rămânând necunoscute.

Componenta cardio-vasculară din BPOC se referă atât la complicațiile bolii cât și la afecțiuni care pot apărea independent, în principal disfuncția ventriculului drept (VD), hipertensiunea pulmonară (HTP), boala coronariană (BC), aritmii.

Constituirea acestora va crește morbiditatea și va înrăutăți supraviețuirea. Pacienții cu BPOC au un risc de 2-4 ori mai mare de a deceda de afecțiuni CV, decât indivizii de aceeași vârstă și sex, dar care nu au BPOC, a reieșit dintr-un studiu de cohortă pe mai mult de 10.000 pacienți, urmăriti pe o durată de peste 3 ani⁸.

Beta-blocante versus β -agoniști în tratamentul BPOC asociate cu boala cardiovasculară

Când se analizează efectul administrării unui medicament asupra unei boli, *rectae* BPOC, trebuie luate în considerare:

- Fenotipul bolii;
- Stadiul bolii: exacerbare sau fază stabilă. De exemplu, β -agoniștii dezvoltă tahifilaxie în timpul inflamației din exacerbare.

- Asocierea/interferențele medicamentoase: corticosteroizi inhalatori (CSI), β -blocante, β -agoniști etc. Spre exemplu, există prezumții că β -blocantele ar putea să aibă un efect aditiv cu CSI.
- Proprietățile farmacologice ale medicamentului: gradul de selectivitate, doza, lipofilia, hidrofilia etc.
- Altele: vârsta înaintată, statusul de fumător etc.

Conceptul clasic clasifică liganzii de un receptor, fie ca agoniști (parțiali sau totali) fie antagoniști, în funcție de eficiența cuplării la proteina G. Apoi această clasificare a devenit mai complexă incluzând noțiunile de „agonist invers“, observându-se că numeroși antagoniști neutri clasici acționează fie ca agoniști parțiali, fie ca agoniști inverși⁹. Acebutololul, alprenololul, atenololul, labetalolul, oxprenololul, pindololul și practololul sunt agoniști slabi parțial dependenți de activarea adenilciclazei (AC) prin proteina Gs. Liganzii care nu activează AC (și deci nu cresc generarea de AMPc), precum betaxololul, bisoprololul, carvedilolul, metoprololul, nadololul, propranololul, sotalolul și timololul, reprezintă agoniștii inverși¹⁰.

Dogma clasică a stimulării receptorului printr-un ligand presupunea că un anumit ligand ar fi eficient în amorțirea răspunsurilor celulare legate numai de/prin activarea respectivului receptor. Totuși, amplele cercetări din ultimii 15 ani au demonstrat că un singur ligand poate avea efecte intrinseci și asupra variatelor sisteme intracelulare subiacente conectate cu receptorul respectiv. În consecință, eficacitatea farmacologică a unui anumit ligand sau capacitatea lui de a produce un efect terapeutic dorit nu mai poate fi deplin explicată prin abilitatea sa de a stimula numai receptorul inițial al unei căi complexe de traducere/transmitere a semnalului.

Mulți receptori, în care se includ și β_2 , pot exista în multiple configurații „active“ după legarea de ligand. Aceste configurații variabile pot angaja foarte diferite căi/efectori intracelulari, explicându-ne astfel diversele profiluri de răspuns celular observate după administrarea a variate β -blocante.

Analizând 16 β -blocante diferite a fost observat un spectru variat de eficacitate al acestora, atât în ceea ce constă calea Gs dependentă, cât și activarea subiacentă a ERK1/2 β -arrestin dependentă (vezi figura 1)¹¹.

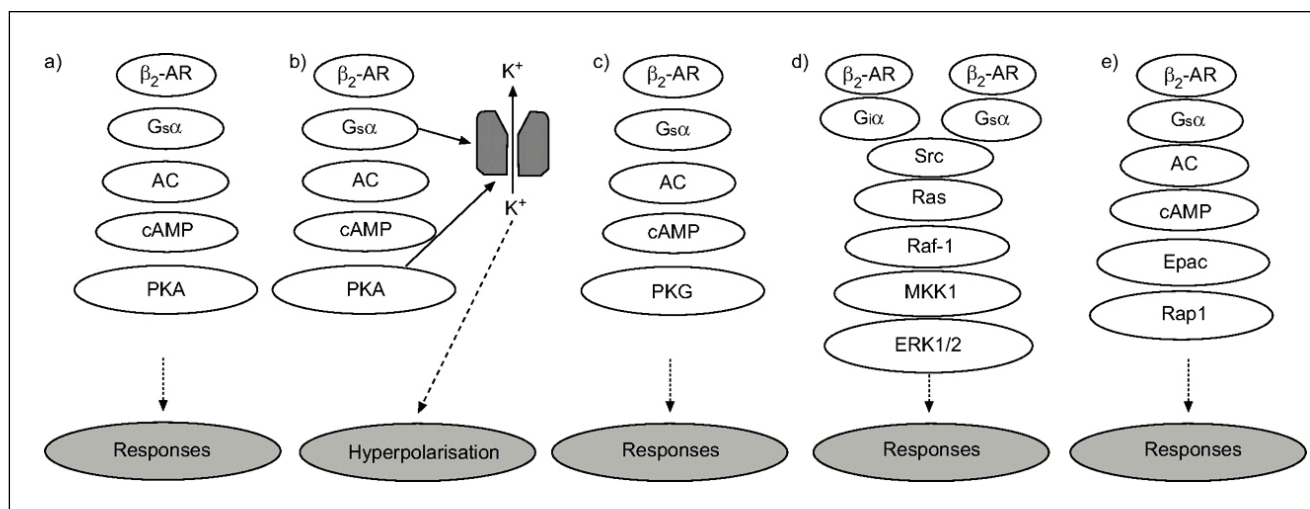
Din acest spectru se desprinde carvedilolul care posedă profilul unic de a bloca activarea AC la nivelul Gs, dar de a activa subiacent (practic realizând un by-pass, sau scurtcircuit) ERK1/2¹². Astfel, recunoașterea că eficacitatea intrinsecă nu mai este corelată cu cuplarea de/la proteina G și că poate varia mult în funcție de ce sistem efector este angajat, a schimbat radical definiția eficacității farmacologice.

În cadrul comorbidităților cardiovasculare amintite mai sus, β -blocantele sunt recomandate în toate, mai puțin, hipertensiunea pulmonară. Scopul administrării lor vizează împiedicarea remodelării vasculare, prevenirea aritmiilor, capacitate antioxidantă, antiinflamatorie, antiproliferativă, α_1 adrenergic antagonist^{13,14,15}.

Reținerea față de folosirea lor se bazează pe următoarele elemente:

- Selective sau nu, β -blocantele cresc hipersensibilitatea bronhiilor preexistentă în astm și într-o măsură mai mică și în BPOC². Durata terapiei se pare că influențează răspunsul conexiunii β -receptor-ligand. Astfel că trata-

Figura 1.
Schema activării receptorului β_2 adrenergic (reprodus după Giembycz și Newton¹¹)



Traducerea stimulării receptorului β_2 adrenergic este mediată printr-o cascadă complexă de evenimente, care implică participarea multiplexelor izoforme/subunități de proteine G, AC, PK și PDE, cât și a blocanților acestora (scaffolds). Astfel (a) interacțiunea agentului agonist cu receptorul (β_2 -AR) la nivelul membranei celulei musculare bronșice conduce la eliberarea proteinei G stimulatorii (Gs) subunitatea α , dintr-un complex heterotrimeric $\alpha\beta\gamma$. Apoi, $G_{s\alpha}$ eliberată va crește activitatea uneia sau mai multor izoforme de AC, având ca rezultat intensificarea formării AMPc din ATP. AMPc se va lega de subunitatea reglatoare a PK (A), care prin fosforilarea proteinelor țintă vor duce la răspunsul celular de bronhodilatator. (b) Dar ca țintă pentru PKA pot fi și canalele de K^+ , care se vor deschide în urma fosforilării, producând un eflux de K^+ care va determina reducerea excitabilității și facilitarea consecutivă a relaxării bronșice. Deschiderea canalelor de K^+ poate avea loc și prin interacțiunea directă a Gs cu canalele respective, independent de AMPc și PKA (c). Cuplul agonist β_2 -AR poate promova creșterea concentrației AMPc cu inducerea relaxării bronșice și prin activarea PKG (d,e). Dar cascada inițiată de cuplarea β_2 -AR poate merge și pe calea activării tirozin – kinazei (Src) fie prin subunitatea $G_{i\alpha}$ sau prin subunitatea $G_{s\alpha}$, conducând la formarea de Ras, Raf-1 sau MKK-1 (mitogen-activated protein kinaza) și activarea ERK (extracelular signal-regulated kinaze), sau activarea AMPc poate prin Epac (exchange proteins directly activated), independent de PKA, să ducă la același răspuns (bronhodilație) prin intermediul Rap-1.

mentul acut cu β -blocante crește hiperreactivitatea bronhiilor, pe când tratamentul cronic o descrește semnificativ. Mecanismul prin care se produce nu este cunoscut, dar se sugerează că ar fi asociat cu o creștere a densității de β -receptori (up-regulation). În practică s-a observat că pericolul când se administrează β -blocante se manifestă la primele doze; dacă nu scade VEMS în primele 2 săptămâni, atunci se poate continua administrarea lor. Dacă apare, dar totuși administrarea β -blocantelor este impusă de condiția cardiacă, atunci se mai poate încerca o „atenuare” a efectului lor prin administrarea de anticolinergice (ex. tiotropium). Rațiunea administrării constă în faptul că în exacerbările determinate de virusuri sunt stimulați receptorii muscarinici M_2 și M_3 , care asigură secreția și recaptarea acetilcolinei, receptori care sunt blocați tocmai de tiotropium^{16,17,18}.

- Efectul antagonist al β -blocantelor poate să neutralizeze reacțiile adverse ale utilizării β -agoniștilor, vorbindu-se în această situație de o acțiune complementară. Astfel, riscul evenimentelor adverse cardiace asociate cu β -agoniștii poate fi diferit la indivizii care folosesc deja β -blocante decât printre cei care nu folosesc. Pe de altă parte, dacă este adevărat că utilizarea β -blocantelor ar produce o creștere a densității β -receptorilor, aceasta ar putea însemna creșterea riscului asociat cu utilizarea concomitentă a β -agoniștilor și a β -blocantelor în BPOC. Apa-

rent, β -blocantele cardioselective nu numai că nu cresc simptomele respiratorii la pacienții cu BPOC, dar s-ar asocia cu un răspuns bronhodilatator crescut la administrarea consecutivă de β -agoniști.¹⁹

- Selectivitatea nu este o realitate puternică. Multe β -blocante cardioselective blochează și receptorii β_2 din bronhiile concomitent cu blocarea receptorilor β_1 de la nivelul cordului. Aceasta explică de ce efectele metoprololului (β -blocant cardioselectiv) asupra hiperreactivității bronșice sunt de aceeași intensitate cu a propranololului (β -blocant neselectiv) la pacienții suferind de BPOC. De aceea, dacă se folosesc β -blocante se recomandă a se recurge la celiprolol, nebivolol, adică la cele care pe lângă o cardioselectivitate înaltă au și activitate simpatică intrinsecă²⁰.

Argumentele *pro* folosirea β -blocantelor circumscriu următoarele:

- În diferitele studii asupra BPOC mortalitatea generată de comorbiditatea cardiacă variază între 25 și 50%, iar în majoritatea determinărilor cardiace recurgerea la β -blocante constituie o indicație majoră⁷.
- Utilizarea β -blocantelor produce o creștere a densității receptorilor β_2 pentru agoniști.²¹
- Există o mare toleranță pentru β -blocante. Expunerea la β -agoniști poate altera β -receptorul într-atât încât afinitatea pentru liganzi să scadă de 10 ori. Ca urmare, expunerea anterioară la β -agoniști ar reduce afinitatea

pentru β_2 blocante, iar pe de altă parte inflamația accelerează metabolismul β -blocantelor. De aceea, indivizii care folosesc cronic β -agoniști au o toleranță mai mare pentru β -blocante. Pentru metoprolol doza terapeutică maximă recomandată și utilizată a fost de 400 mg/zi, pentru bisoprolol 10 mg și pentru atenolol 100 mg^{22,23}.

- β -blocantele cardio-selective au dus la reducerea mortalității la pacienții cu BPOC supuși chirurgiei cardiovasculare²⁰.
- Pe termen lung, cea mai importantă acțiune a β -blocantelor este ameliorarea prognosticului în boala coronariană și insuficiența cardiacă.
- Utilizarea β -blocantelor la pacienții cu exacerbări ale BPOC este bine tolerată și se asociază cu scăderea mortalității (OR=0.39; 95% CI 0.14 to 0.99), reiese dintr-un studiu pe 825 de pacienți internați pentru insuficiență respiratorie²⁴.

Selectarea unui β -blocant trebuie să ia în considerare efectul acestuia asupra VEMS, hiperreactivității bronșice și răspunsul adițional la β_2 -agoniști de scurtă durată, care estimează de fapt rezerva de receptori β_2 (în situația creșterii tonusului bronșic, așa cum se produce după administrarea de metacholină, dilatarea bronșică va necesita o activitate a receptorilor β_2 mai mare, și astfel este mai ușor de detectat afectarea lor funcțională. Cum β -blocantele și β_2 -agoniștii sunt în competiție pentru receptorii β_2 , tratamentul cu β -blocante poate altera dilatarea indusă de un β_2 -agonist cu durată scurtă de acțiune pentru înlăturarea bronhospasmului indus de metacolină). De exemplu, propranololul reduce VEMS și efectul bronhodilatator la formoterol. Metoprololul și propranololul cresc hiperreactivitatea bronșică. Nici unul din aceste efecte nedorite nu apar însă după celiprolol. Astfel, diferite clase de β -blocante exercită diferite efecte pulmonare².

Așadar, β -blocantele sunt sigure la pacienții cu BPOC, dar numai cu precauție, fiind ca o „sabie cu două tăișuri”.

Concluzii

- BPOC este o boală multifacțată datorită diverselor fenotipuri din care este constituită.
- Ghidurile ignoră faptul că majoritatea indivizilor cu o boală cronică au una sau mai multe comorbidități (insuficiență cardiacă, arteriopatie periferică, diabet, cancer etc.) care pot avea un impact major asupra BPOC.
- Examinarea atentă a manifestărilor cardiovasculare, metabolice și endocrinologice trebuie să intre în rutina evaluării pacienților suferinzi de BPOC, iar la rândul ei, măsurarea funcției pulmonare trebuie efectuată la pacienții cu morbiditate cardiovasculară, metabolică și endocrinologică.
- Tratamentul comorbidităților poate reduce morbiditatea și mortalitatea pacienților cu BPOC.

Bibliografie

1. Boyd CM, Darer J, Boulton C, Fried LP, Boulton L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA*. 2005; 294(6):716-24.
2. Hanneke J, van der Woude, Johan Zaagsma, Dirkje S. Postma, et al., Detrimental Effects of β -Blockers in COPD., *Chest* 2005;127; 818-824
3. Reilly JJ. COPD and declining FEV1—time to divide and conquer? *N Engl J Med*. 2008; 359:1616-8.

4. Julie E. Zeskind, Marc E. Lenburg, Avrum Spira. Translating the COPD Transcriptome Insights into Pathogenesis and Tools for Clinical Management. *The Proceedings of the American Thoracic Society* 2008. 5:834-841

5. Mapel DW, Dedrick D, Davis K. Trends and cardiovascular co-morbidities of COPD patients in the Veterans Administration Medical System, 1991-1999. *COPD*. 2005; 2(1):35-41.

6. Buajordet I, Ebbesen J, Erikssen J, Brørs O, Hilberg T. Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. *J Intern Med*. 2001 Oct; 250(4):327-41.

7. Peter M.A. Calverley., Julie A. Anderson, Bartolome Celli, Gary T. Ferguson, Christine Jenkins, Paul W. Jones, Julie C. Yates, Jørgen Vestbo. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *NEJM* 2007 vol. 356:775-789

8. Curkendall, S.M. et al. (2006) Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol* 16: 63—70.

9. Witek TJ, Schahter EN., Pharmacology and therapeutics in *Respiratory Care.*, edit. Saunders Company, 1994.

10. http://www.merck.com/mmpe/sec07.html?WT.z_section=Cardiovascular-Disorders

11. M.A. Giembycz and R. Newton. Beyond the dogma: novel β_2 -adrenoceptor signalling in the airways. *Eur. Respir. J.*, Jun 2006; 27: 1286 – 1306

12. James W. Wisler, Scott M. DeWire, Erin J. Whalen, et al., A unique mechanism of β -blocker action: Carvedilol stimulates β -arrestin signaling., *PNAS.*, 2007., vol. 104.,no. 42., 16657–16662

13. Yue TL, Cheng HY, Lysko PG, McKenna PJ, Feuerstein R, Gu JL, Lysko KA, Davis LL, Feuerstein G (1992) *J Pharmacol Exp Ther* 263:92–98.

14. Ohlstein EH, Douglas SA, Sung CP, Yue TL, Loudon C, Arlet H, Poste G, Ruffolo RR, Jr, Feuerstein GZ (1993) *Proc Natl Acad Sci USA* 90:6189–6193.

15. Bristow MR, Larrabee P, Minobe W, Roden R, Skerl L, Klein J, Handwerker D, Port JD, Muller-Beckmann B (1992) *J Cardiovasc Pharmacol* 19(Suppl 1):S68–S80.

16. Hanania NA, Singh S, El-Wali R, et al. The safety and effects of the beta-blocker, nadolol, in mild asthma: an open-label pilot study. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21: 134–41.

17. Lin R, Peng H, Nguyen LP, et al. Changes in β_2 -adrenoceptor and other signaling proteins produced by chronic administration of 'beta-blockers' in a murine asthma model. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21: 115–24.

18. Nguyen LP, Omoluabi O, Sergio Parra S, et al. Chronic exposure to beta-blockers attenuates inflammation and mucin content in a murine asthma model. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008; 38: 256–62

19. Mario Cazzola, Maria Gabriella Matera. β -Blockers Are Safe in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease, But Only with Caution *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2008; 178: 661 – 662.

20. Yvette R. B. M. van Gestel, Sanne E. Hoeks, Don D. Sin, Gijs M. J. M. Welten, Olaf Schouten, Han J. Witteveen, Cihan Simsek, Henk Stam, Frans W. Mertens, Jeroen J. Bax, Ron T. van Domburg, Don Poldermans. Impact of Cardioselective β -Blockers on Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Atherosclerosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, Oct 2008; 178: 695 – 700.

21. Salpeter SR, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: anticholinergics, but not beta-agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J Gen Intern Med* 2006; 21:1011–9.

22. Baker JG, Hall IP, Hill SJ. Agonist actions of „beta-blockers“ provide evidence for two agonist activation sites or conformations of the human beta1-adrenoceptor. *Mol Pharmacol*. 2003 Jun;63(6):1312-21.

23. Khaled Albouaini, Mohammed Andron, Albert Alahmar, Mohaned Egred. Beta-blockers use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant cardiovascular conditions. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007; 2(4): 535–540.

24. M T Dransfield, S M Rowe, J E Johnson, et al. Use of β -blockers and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbations of COPD., *Thorax* 2008 63: 301-305