
Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease



GHID DE BUZUNAR PENTRU DIAGNOSTICUL, MANAGEMENTUL ȘI PREVENȚIA BPOC Ghid pentru cadrele medico-sanitare EDIȚIA 2017

GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

GHID DE BUZUNAR PENTRU DIAGNOSTICUL, MANAGEMENTUL
ȘI PREVENȚIA BPOC
Ghid pentru cadrele medico-sanitare
EDIȚIA 2017



© 2017 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.

COMITETUL EXECUTIV GOLD (2016)

Dr. Alvar Agusti, *Președinte*
Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Ciberes
Barcelona, Spania

Dr. Marc Decramer, *Președinte (până la 05/2016)*
Universitatea Leuven
Leuven, Belgia

Dr. Bartolome R. Celli
Brigham and Women's Hospital Boston,
Massachusetts, SUA

Dr. Rongchang Chen
Institutul pentru Boli Respiratorii Guangzhou
Guangzhou, RPC

Dr. Gerard Criner
Facultatea de Medicină, Universitatea Temple
Philadelphia, Pennsylvania, SUA

Dr. Peter Frith
Spitalul General de Repatriere, Adelaide
South Australia, Australia

Dr. David Halpin
Spitalul Royal Devon and Exeter
Devon, Marea Britanie

Dr. M. Victorina López Varela
Universidad de la República Montevideo,
Uruguay

Dr. Masaharu Nishimura
Facultatea de Medicină Hokkaido, *Sapporo,*
Japonia

Dr. Roberto Rodriguez-Roisin
Hospital Clínic, Universitat de Barcelona
Barcelona, Spania

Dr. Claus Vogelmeier
Universitatea din Gießen și Marburg
Marburg, Germania

DIRECTOR DE PROGRAME GOLD

Rebecca Decker, MSJ
Fontana, Wisconsin, SUA

Suzanne S. Hurd, PhD (până la 12/2015)
Vancouver, Washington, SUA

ASISTENȚĂ EDITORIALĂ

Ruth Hadfield, PhD
Sydney, Australia

LIDERI NAȚIONALI GOLD

Comitetul Executiv GOLD mulțumește numeroșilor
Lideri Naționali GOLD care au participat la discuțiile
privind conceptele incluse în rapoartele GOLD.

COLABORATORI INVITAȚI

Prof. Richard Beasley, NZ; Dr. Peter M A Calverley,
Marea Britanie; Dr. Ciro Casanova, Spania; Dr. James
Donohue, SUA; Dr. MeiLan Han, SUA; Nicola Hanania,
MBBS, SUA; Dr. Maria Montes de Oca, Venezuela; Dr.
Takahide Nagase, Japonia; Dr. Alberto Papi, Italia; Dr.
Ian Pavord, Marea Britanie; David Price, FRCGP, Marea
Britanie.

COMITETUL ȘTIINȚIFIC GOLD* (2016)

Dr. Claus Vogelmeier, *Președinte*
Universitatea Marburg
Marburg, Germania

Dr. Alvar Agusti
Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Ciberes,
Barcelona, Spania

Dr. Antonio Anzueto
Health Science Center, Universitatea Texas
San Antonio, Texas, SUA

Dr. Peter Barnes
Institutul Național al Inimii și Plămânilor
Londra, Marea Britanie

Dr. Jean Bourbeau
Centrul Medical al Universității McGill
Montreal, Canada

Dr. Gerard Criner
Facultatea de Medicină, Universitatea Temple
Philadelphia, Pennsylvania, SUA

Dr. Leonardo M. Fabbri
Universitatea Modena & Reggio Emilia
Modena, Italia

Dr. Fernando Martinez
Facultatea de Medicină, Universitatea Michigan
Ann Arbor, Michigan, SUA

Dr. Nicolas Roche
Hôpital Cochin
Paris, Franța

Dr. Roberto Rodriguez-Roisin
Thorax Institute, Hospital Clinic
Universitat de Barcelona
Barcelona, Spania

Dr. Donald Sin
Spitalul St. Paul's
Vancouver, Canada

Dr. Dave Singh
Universitatea Manchester
Manchester, Marea Britanie

Dr. Robert Stockley
Spitalul Universitar
Birmingham, Marea Britanie

Dr. Jørgen Vestbo
Universitatea Manchester
Manchester, Anglia, Marea Britanie

Dr. Jadwiga A. Wedzicha
University College London
Londra, Marea Britanie

* Formularele de informare pentru Comitetele GOLD sunt afișate
pe pagina GOLD, la adresa www.goldcopd.org

CUPRINS

CUPRINS	IV	<i>Controlul simptomelor și îngrijirea paliativă</i>	21
STRATEGIA GLOBALĂ PENTRU DIAGNOSTICUL, MANAGEMENTUL ȘI PREVENȚIA BPOC	5	ALTE TRATAMENTE.....	21
INTRODUCERE.....	5	<i>Oxygenoterapie și suport ventilator</i>	21
DEFINIȚIE ȘI GENERALITĂȚI.....	5	MANAGEMENTUL ÎN BPOC STABIL	23
<i>ASPECTE GENERALE DE BAZĂ:</i>	5	<i>ASPECTE GENERALE DE BAZĂ:</i>	23
CE ESTE BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ (BPOC)?	6	IDENTIFICAREA ȘI LIMITAREA EXPUNERII LA FACTORII DE RISC.....	24
CARE SUNT CAUZELE BPOC?.....	6	TRATAMENTUL ÎN BPOC STABIL	24
DIAGNOSTIC ȘI EVALUARE BPOC.....	7	<i>TRATAMENTUL FARMACOLOGIC</i>	24
<i>ASPECTE GENERALE DE BAZĂ:</i>	7	<i>Algoritmi de tratament farmacologic</i>	26
DIAGNOSTIC	8	MONITORIZARE ȘI SUPRAVEGHERE MEDICALĂ	28
DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL	8	MANAGEMENTUL EXACERBĂRILOR.....	29
EVALUARE	9	<i>ASPECTE GENERALE DE BAZĂ:</i>	29
<i>Clasificarea severității obstrucției fluxului de aer</i>	9	OPȚIUNI DE TRATAMENT.....	30
<i>Evaluarea simptomelor</i>	10	<i>Locul de tratament</i>	30
<i>Evaluarea combinată BPOC, revizuită</i>	11	EXTERNARE ȘI SUPRAVEGHERE MEDICALĂ	33
DOVEZI ÎN SPRIJINUL TRATAMENTULUI DE PREVENȚIE ȘI MENȚINERE.....	12	BPOC ȘI COMORBIDITĂȚI.....	35
<i>ASPECTE GENERALE DE BAZĂ:</i>	12	<i>ASPECTE GENERALE DE BAZĂ:</i>	35
RENUNȚAREA LA FUMAT	13	BIBLIOGRAFIE	36
VACCINĂRILE	14		
<i>Vaccinul anti-gripal</i>	14		
<i>Vaccinul anti-pneumococic</i>	14		
TRATAMENTUL FARMACOLOGIC PENTRU BPOC STABIL	14		
<i>Bronhodilatatoare</i>	14		
<i>Beta₂-agoniști</i>	15		
<i>Medicamente antimuscarinice</i>	15		
<i>Metilxantine</i>	15		
<i>Terapie bronhodilatatoare combinată</i>	16		
<i>Agenții antiinflamatori</i>	17		
<i>Corticosteroizii inhalatori (CSI)</i>	18		
<i>Probleme legate de administrarea pe cale inhalatorie</i>	19		
<i>Alte tratamente farmacologice</i>	20		
REABILITAREA, EDUCAȚIA ȘI AUTO- MANAGEMENTUL	20		
<i>Reabilitarea pulmonară</i>	20		
ACTIVITĂȚI SUPORTIVE, PALIATIVE, DE INSTITUTIONALIZARE SAU DE ÎNGRIJIRE PÂNĂ LA FINALUL VIEȚII	21		

STRATEGIA GLOBALĂ PENTRU DIAGNOSTICUL, MANAGEMENTUL ȘI PREVENȚIA BPOC

INTRODUCERE

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este o adevărată provocare pentru sănătatea publică și o cauză majoră de morbiditate și mortalitate cronică în lume. BPOC este în prezent a patra cauză de mortalitate în lume¹, dar se estimează că va ajunge a treia cauză de mortalitate până în anul 2020. În 2012, BPOC a dus la decesul a peste 3 milioane de oameni, adică 6% din totalul deceselor înregistrate în întreaga lume. La nivel global, povara BPOC se estimează că va crește în deceniile următoare din cauza expunerii continue la factorii de risc ai BPOC și a fenomenului de îmbătrânire a populației.²

Acest ghid de buzunar a fost elaborat pe baza *Strategiei globale pentru diagnosticul, managementul și prevenția BPOC* (Raportul 2017), care are ca scop furnizarea unei revizuirii obiective a dovezilor actuale privind evaluarea, diagnosticarea și tratamentul pacienților cu BPOC care să poată ajuta clinicianul. Documentul sursă, disponibil pe pagina www.goldcopd.org, cuprinde discuții privind BPOC și managementul BPOC, dovezi și referințe bibliografice specifice din literatura de specialitate. Tabelele și figurile din acest Ghid de buzunar respectă numerotarea din Raportul Strategiei Globale 2017 pentru concordanța referințelor.

DEFINIȚIE ȘI GENERALITĂȚI

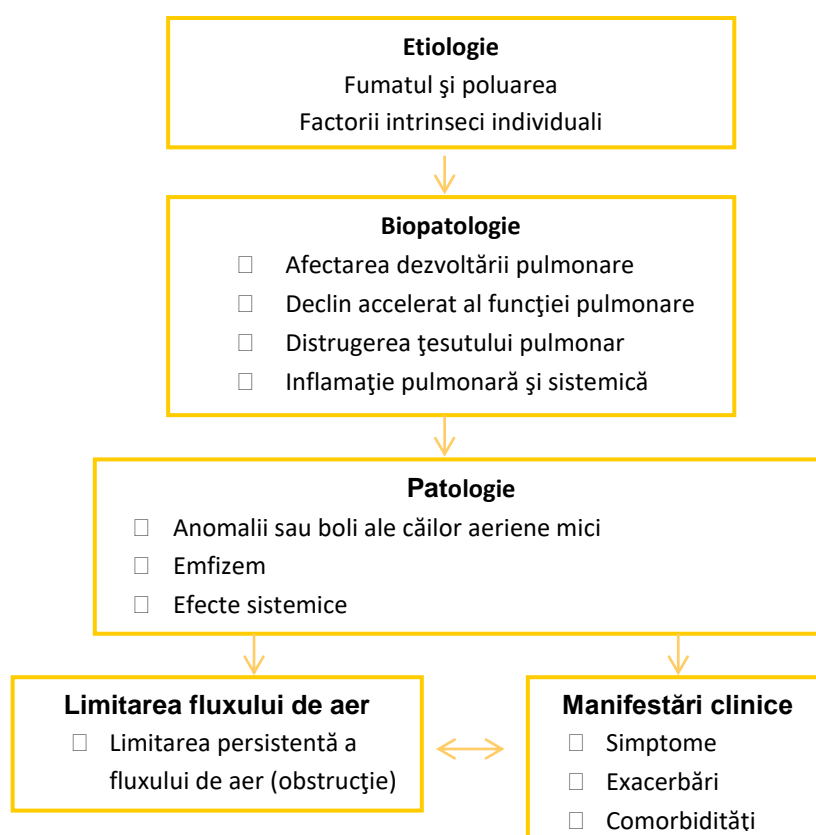
ASPECTE GENERALE DE BAZĂ:

- *Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este o boală frecventă, prevenibilă și tratabilă, care este caracterizată prin simptome respiratorii persistente și limitarea fluxului de aer datorită anomaliilor la nivelul căilor respiratorii și/sau alveolelor determinate, de regulă, de expunerea semnificativă la particule sau gaze nocive.*
- *Cele mai frecvente simptome respiratorii sunt dispneea, tusea și/sau producția de spută. Aceste simptome pot fi sub-raportate de către pacienți.*
- *Principalul factor de risc al BPOC este fumatul, însă și alte expuneri ambientale, cum ar fi expunerea la combustibilul din biomasă și poluarea aerului, pot contribui. Pe lângă expunere, factorii intrinseci predispun indivizii la dezvoltarea BPOC. Printre acești factori se numără anomaliile genetice, dezvoltarea pulmonară anormală și îmbătrânirea accelerată.*
- *BPOC poate fi marcată de perioade de acutizare a simptomelor respiratorii, denumite exacerbări.*
- *La majoritatea pacienților, BPOC-ul este asociat cu boli cronice semnificative concomitente, ceea ce duce la creșterea morbidității și mortalității.*

CE ESTE BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ (BPOC)?

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este o boală des întâlnită, prevenibilă și tratabilă, caracterizată prin simptome respiratorii persistente și limitarea fluxului de aer cauzate de anomalii la nivelul căilor respiratorii și/sau alveolelor determinate de regulă de expunerea semnificativă la particule sau gaze nocive. Limitarea cronică a fluxului de aer, care este caracteristică BPOC-ului, este cauzată de o asociere între boala căilor aeriene mici (ex. bronșiolita obstructivă) și distrugerea parenchimatosa (emfizemul), ale căror contribuții relative pot varia de la o persoană la alta. (Figura 1.1).

Figura 1.1. Etiologia, biopatologia și patologia BPOC care determină limitarea fluxului de aer și manifestări clinice



CARE SUNT CAUZELE BPOC?

La nivel mondial, cel mai frecvent întâlnit factor de risc pentru BPOC este **fumatul de tutun**. Și alte tipuri de tutun (ex. pipa, trabucul, pipa cu apă) și marijuana sunt factori de risc pentru BPOC. Poluarea aerului atmosferic, expunerea profesională sau ambientală – ultima fiind provocată de arderea combustibililor din biomasă – sunt alți factori de risc major pentru BPOC.

Nefumătorii de asemenea pot dezvolta BPOC. BPOC-ul este rezultatul unei interacțiuni complexe dintre expunerea cumulată, pe termen lung, la gaze și particule nocive, cu o varietate de factori intrinseci, ce includ factorii genetici, hiperreactivitatea căilor respiratorii și dezvoltarea anormală a plămânilor în perioada copilăriei.³⁻⁵

Deseori, prevalența BPOC este direct relaționată de prevalența fumatului, deși în multe țări, poluarea aerului atmosferic, de la locul de muncă sau din interior (cauzată de arderea lemnului și a altor combustibili din biomasă) sunt factori majori de risc ai BPOC.^{6,7}

Riscul de a dezvolta BPOC depinde de următorii factori:

Fumul de tutun - inclusiv țigarete, pipă, trabuc, pipă cu apă și alte tipuri de tutun consumat în numeroase țări, precum și fumul de tutun ambiental (ETS)

Poluarea aerului din interior - de la combustibilul din biomasă utilizat la gătit și încălzit în locuințe ventilate necorespunzător, un factor de risc ce afectează în special femeile din țările aflate în curs de dezvoltare

Expuneri profesionale - inclusiv pulberile organice și anorganice, agenții și vaporii chimici, care sunt factori de risc subestimați ai BPOC.^{6,8}

Poluarea aerului din exterior - contribuie la încărcarea plămânilor cu particule inhalate, deși pare să aibă un efect relativ redus în provocarea BPOC.

Factori genetici - cum ar fi deficitul ereditar sever de alfa-1 antitripsină (DAAT).⁹

Vârsta și sexul - îmbătrânirea și sexul feminin duc la creșterea riscului de BPOC.

Creșterea și dezvoltarea plămânilor - orice factor care afectează creșterea plămânilor în perioada gestației și a copilăriei (greutate scăzută la naștere, infecții respiratorii etc.) are potențialul de a crește riscul persoanei de a dezvolta BPOC.

Statut socio-economic - există dovezi clare că riscul de a face BPOC este invers proporțional cu statutul socio-economic.¹⁰ Totuși nu este clar dacă acest model reflectă expunerile la poluanții din aerul de interior și exterior, aglomerației, alimentației necorespunzătoare, infecții sau alți factori legați de statutul socio-economic.

Astm și hiperreactivitatea căilor respiratorii - astmul poate fi un factor de risc pentru dezvoltarea limitării fluxului de aer și BPOC.

Bronșită cronică - poate duce la creșterea frecvenței exacerbărilor severe și a numărului lor.

Infecții - un istoric de infecții respiratorii severe în copilărie a fost asociat cu o scădere a funcției pulmonare și simptome respiratorii mai intense la vârsta adultă.¹¹

DIAGNOSTICUL ȘI EVALUAREA BPOC

ASPECTE GENERALE DE BAZĂ:

- *BPOC trebuie suspectat la orice pacient cu dispnee, tuse cronică sau producție de spută și/sau un istoric de expunere la factorii de risc ai bolii.*
- *Spirometria este necesară pentru a pune diagnosticul; raportul $FEV_1/FVC < 0.70$ post-bronhodilatator confirmă prezența unei limitări persistente a fluxului de aer.*
- *Obiectivele evaluării BPOC sunt de a determina severitatea bolii, inclusiv severitatea limitării fluxului de aer, impactul bolii asupra stării de sănătate a pacientului și riscul producerii unor evenimente viitoare (cum ar fi exacerbări, internări în spital sau deces), pentru a putea ghida tratamentul.*
- *Bolile cronice concomitente sunt frecvente la pacienții cu BPOC, cum ar fi bolile cardiovasculare, disfuncții musculo-scheletale, sindrom metabolic, osteoporoza, depresia, anxietatea și cancerul pulmonar. Aceste comorbidități ar trebui căutate, investigate și tratate adecvat, deoarece odată detectate pot influența mortalitatea și spitalizările.*

DIAGNOSTIC

BPOC trebuie luat în considerare la orice pacient care prezintă dispnee, tuse cronică sau producție de spută și/sau antecedente de expunere la factorii de risc ai bolii. Un istoric medical detaliat al pacientului naiv, care este cunoscut sau suspectat de a avea BPOC, este esențial. Spirometria este necesară pentru a pune diagnosticul în acest context clinic¹²; o valoare $FEV_1/FVC < 0.70$ după administrarea de bronhodilatator confirmă prezența unei limitări persistente a fluxului de aer, prin urmare a BPOC-ului la pacienții cu simptome relevante și expunere semnificativă la stimuli nocivi. Spirometria este cea mai clară și obiectivă determinare a nivelului de limitare a fluxului de aer. Testul este non-invaziv și accesibil. Deși prezintă un grad ridicat de precizie, spirometria nu poate fi singurul test de încredere pentru diagnosticare deoarece specificitatea acesteia este limitată.¹³

Tabel 2.1. Principali indicatori care semnaleză un posibil diagnostic de BPOC

Luați în calcul BPOC și efectuați spirometria în cazul persoanelor cu vârsta peste 40 de ani care prezintă oricare dintre acești indicatori. Indicatorii nu constituie un diagnostic în sine, însă prezența mai multor indicatori-cheie crește probabilitatea unui diagnostic de BPOC. Spirometria este necesară pentru a stabili diagnosticul de BPOC.

Dispneea care:	Evoluează progresiv în timp. Se agravează la efort. Este persistentă.
Tusea cronică:	Poate fi intermitentă și poate fi neproductivă. Wheezing (respirație șuierătoare) recurent.
Producție cronică de spută:	Orice tip de producție cronică de spută poate indica BPOC.
Infecții recurente ale tractului respirator inferior	
Factori de risc în antecedente:	Factori intrinseci (cum ar fi factorii genetici, anomalii congenitale/ de dezvoltare etc.). Fumatul (inclusiv preparate locale populare). Fum provenit de la gătit și combustibili pentru încălzire. Pulberi, vapori, substanțe toxice, gaze și alte substanțe chimice prezente la locul de muncă.
Antecedente de BPOC în familie și/sau factori din copilărie:	De exemplu, greutate scăzută la naștere, infecții respiratorii în copilărie, etc.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Un diagnostic diferențial major este cu astmul. La unii pacienți cu astm cronic, o diferențiere clară față de BPOC nu este posibilă folosind tehnicile actuale de testare imagistică și fiziologică. La acești pacienți managementul actual este similar celui pentru astm. Alte diagnostice potențiale sunt, de regulă, mai ușor de diferențiat de BPOC (**Tabel 2.7**).

Tabel 2.7. Diagnosticul diferențial al BPOC

Diagnostic	Caracteristici specifice
BPOC	Debut la vârsta medie. Simptomele progresează lent. Antecedente de fumat sau expunere la alte tipuri de fum.

Astm	Debut precoce (deseori în copilărie). Simptomele diferă mult de la o zi la alta. Simptomele se înrăutățesc noaptea/dimineța devreme. Sunt prezente de asemenea alergია, rinita și/sau eczemele. Antecedente heredo-colaterale de astm. Coexistența obezității.
Insuficiență cardiacă congestivă	Radiografia toracică arată cord mărit, edem pulmonar. Testele funcționale respiratorii indică pattern restrictiv, nu obstructiv.
Bronșiectazii	Volum mare de spută purulentă. Frecvent asociate cu infecții bacteriene. Radiografia/tomografia toracică arată dilatații bronșice, îngroșarea peretelui bronșic.
Tuberculoză	Debut la orice vârstă. Radiografia toracică arată infiltrate pulmonare. Confirmare microbiologică. Prevalență înaltă a tuberculozei.
Bronșiolită obliterantă	Debut la vârste mai tinere, nefumători. Pot exista antecedente de artrită reumatoidă sau expunere recentă la fum. Observată după transplant pulmonar sau de măduvă osoasă.
Panbronșiolită difuză	Observată preponderent la pacienți de origine asiatică. Majoritatea pacienților sunt bărbați și nefumători. Aproape toți au sinuzită cronică. Radiografia și HRCT toracic arată opacități difuze microundulare centrolobulare și hiperinflație.
<i>Aceste caracteristici tind să fie specifice bolilor respective, dar nu sunt obligatorii. De exemplu, o persoană care nu a fumat niciodată poate dezvolta BPOC (în special în țările aflate în curs de dezvoltare unde alți factori de risc pot fi mai importanți decât fumatul de țigarete); astmul bronșic poate apărea la adulți și chiar la pacienții de vârstă a treia.</i>	

Screening pentru deficitul de alfa-1 antitripsină (DAAT). Organizația Mondială a Sănătății recomandă ca toți pacienții diagnosticați cu BPOC să fie supuși unui screening, în special în zonele cu prevalență ridicată a DAAT.¹⁴ O concentrație scăzută (< 20% din normal) este un indicator clar de deficit homozigot. Membrii familiei trebuie să fie supuși, de asemenea, screening-ului.

EVALUARE

Scopul evaluării BPOC este de a stabili gradul de obstrucție în căile respiratorii, impactul acesteia asupra stării de sănătate a pacientului și riscul unor evenimente viitoare (cum ar fi exacerbările, spitalizările sau decesul), pentru a permite, în cele din urmă, ghidarea tratamentului. Pentru a atinge aceste obiective evaluarea BPOC trebuie să ia în considerare separat următoarele aspecte ale bolii:

- Prezența și severitatea modificărilor spirometrice
- Natura și intensitatea actuală a simptomelor pacientului
- Istoricul de exacerbări și riscurile viitoare
- Prezența comorbidităților

Clasificarea severității obstrucției în căile respiratorii

Clasificarea severității limitării fluxului de aer în BPOC este prezentată în **Tabelul 2.4**. Pentru simplificare, se folosesc limite spirometrice specifice. Spirometria trebuie efectuată după

administrarea unei doze adecvate din cel puțin un bronhodilatator inhalator cu durată scurtă de acțiune în vederea minimizării variabilității.

Tabel 2.4. Clasificarea severității obstrucției în căile respiratorii din BPOC (bazat pe FEV₁ post-bronhodilatator)

La pacienți cu FEV ₁ /FVC < 0.70:		
GOLD 1:	Ușoară	FEV ₁ ≥ 80% din valoarea prezisă
GOLD 2:	Moderată	50% ≤ FEV ₁ < 80% din valoarea prezisă
GOLD 3:	Severă	30% ≤ FEV ₁ < 50% din valoarea prezisă
GOLD 4:	Foarte severă	FEV ₁ < 30% din valoarea prezisă

De remarcat faptul că există o corelare nesemnificativă între FEV₁, simptome și afectarea stării de sănătate a pacientului.^{15,16} Din acest motiv, se impune și evaluarea standard a simptomelor.

Evaluarea simptomelor

În trecut, BPOC era considerat drept afecțiunea caracterizată în principal de dispnee. O simplă evaluare a dispneei cum ar fi în chestionarul modificat al Consiliului Britanic de studii medicale (mMRC)¹⁷ (Tabel 2.5) era considerată adecvată, deoarece chestionarul mMRC reflectă eficient și alte determinări ale stării de sănătate și estimează riscul viitor de mortalitate.^{18,19}

Tabel 2.5. Scala de dispnee MRC modificat^a
VĂ ROG SĂ BIFAȚI CĂSUȚA CORESPUNZĂTOARE SITUAȚIEI DVS (O SINGURĂ CASUȚĂ - RĂSPUNS UNIC) (Grade 0-4)

mMRC grad 0. Am dificultate în respirație doar la efort susținut.	<input type="checkbox"/>
mMRC grad 1. Am dificultate în respirație la mers în pas alert sau la urcatul unei pante ușoare.	<input type="checkbox"/>
mMRC grad 2. Merg mai încet decât alte persoane de aceeași vârstă din cauza lipsei de aer sau trebuie să mă opresc și să trag aer în timpul mersului în ritmul meu propriu.	<input type="checkbox"/>
mMRC grad 3. Trebuie să mă opresc să respir după 100 de metri sau după câteva minute de mers pe teren plat.	<input type="checkbox"/>
mMRC grad 4. Lipsa de aer mă împiedică să ies din casă sau când mă îmbrac/dezbrac.	<input type="checkbox"/>

^a Fletcher CM. BMJ 1960; 2: 1662.

Cu toate acestea, este recunoscut faptul că BPOC afectează mai mult decât respirația pacienților.²⁰ Din acest motiv, se recomandă evaluarea completă a simptomelor cu ajutorul chestionarelor de tipul Testul de evaluare BPOC (CATTM)¹ (Figura 2.3) și Chestionarul de Control BPOC (The CCQ[®]), deja elaborate și adecvate.

Figura 2.3. Testul CAT

Pentru fiecare afirmație de mai jos, puneți un semn (X) în căsuța care indică cel mai bine starea dvs. din prezent.

Vă rugăm să selectați câte un singur răspuns pentru fiecare întrebare.

¹ Testul de evaluare BPOC a fost elaborat de o echipă multidisciplinară de experți internaționali în BPOC, susținută de GSK. Testul de evaluare BPOC și sigla CAT reprezintă marca comercială a grupului de companii GlaxoSmithKline. © 2009 GlaxoSmithKline. Toate drepturile rezervate. Activitățile GSK privind Testul de evaluare BPOC sunt supravegheate de un comitet de guvernare format din experți independenți externi, unul dintre aceștia fiind și președintele comitetului.

Exemplu: Sunt foarte fericit(ă) (0) **X** (1) (2) (3) (4) (5) Sunt foarte trist(ă)

		SCOR					
Nu tușesc niciodată	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Tușesc tot timpul					
Nu am deloc flegmă în piept	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Pieptul meu este plin de flegmă					
Nu simt nicio tensiune în piept	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Simt o tensiune puternică în piept					
Când urc un deal sau o scară de la un etaj la altul, nu gâfâi	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Când urc un deal sau o scară de la un etaj la altul, gâfâi foarte mult					
Nu sunt limitat privind desfășurarea niciunei activități acasă	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Sunt foarte limitat în privința activităților desfășurate acasă					
Am încredere să plec de acasă, în ciuda bolii mele pulmonare	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Nu am deloc încredere să plec de acasă din cauza bolii mele pulmonare					
Dorm profund	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Nu dorm profund din cauza bolii mele pulmonare					
Am multă energie	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Nu am deloc energie					
						SCOR TOTAL	

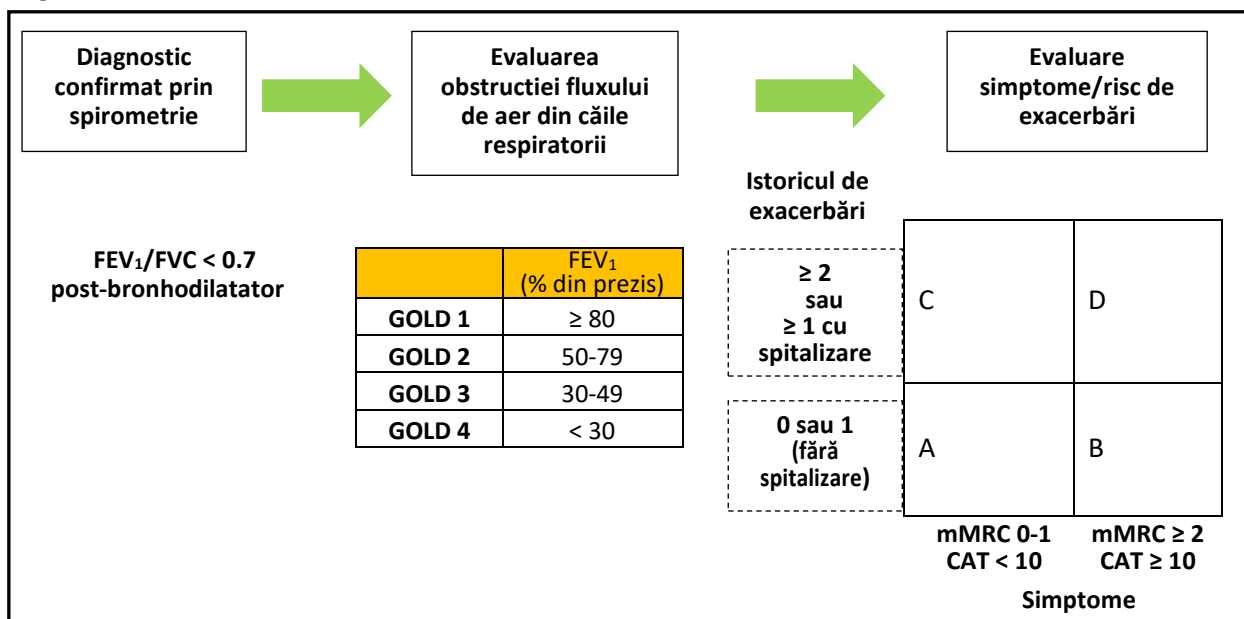
Referința: Jones et al. ERJ 2009; 34 (3); 648-54.

Evaluarea combinată a BPOC

O înțelegere a impactului BPOC asupra fiecărui pacient combină evaluarea simptomatică cu clasificarea spirometrică și/sau riscul de exacerbări ale pacientului. Instrumentul de evaluare „ABCD” al clasificării GOLD actualizată în 2011 a constituit un mare progres de la sistemul simplu de evaluare spirometrică din versiunile GOLD inițiale, fiindcă a integrat rezultatele raportate de pacient și a subliniat importanța prevenirii exacerbărilor în managementul BPOC. Cu toate acestea, existau câteva limitări importante. În primul rând, instrumentul de evaluare „ABCD” nu a dat rezultate mai bune în comparație cu gradele spirometriei în ceea ce privește predicția mortalității sau alte efecte importante asupra stării de sănătate în BPOC.²¹⁻²³ În plus, rezultatele din grupa „D” au fost modificate de doi parametri: funcția pulmonară și/sau istoricul de exacerbări, ducând la confuzii.¹⁶ Pentru a rezolva aceste probleme și nu numai (păstrând totodată consecvența și simplitatea pentru clinicianul practicant), s-a propus o revizuire a instrumentului de evaluare „ABCD” pentru a separa gradele spirometrice de grupele „ABCD”. Pentru unele recomandări terapeutice, grupele ABCD vor deriva exclusiv din simptomele pacienților și istoricul lor de exacerbări. Spirometria, corelată cu simptomele pacienților și istoricul exacerbărilor, rămâne vitală pentru diagnostic, prognostic și stabilirea altor abordări terapeutice importante. Această nouă abordare a evaluării este ilustrată în **Figura 2.4**. Conform schemei de evaluare revizuite, pacienții trebuie să facă spirometrie pentru a stabili severitatea obstrucției fluxului din căile respiratorii, (adică gradul spirometric). Apoi trebuie să se evalueze fie dispneea cu ajutorul mMRC, fie simptomele cu ajutorul CATTM. În final, se va înregistra

istoricul exacerbărilor (inclusiv spitalizările anterioare).

Figura 2.4. Instrumentul de evaluare ABCD revizuit



Exemplu: Avem doi pacienți - ambii cu FEV₁ < 30% din valoarea prezisă, cu un scor CAT de 18, unul dintre ei fără exacerbări în ultimul an și al doilea cu trei exacerbări în ultimul an. Conform vechii scheme de clasificare, ambii ar fi fost încadrați în grupa D GOLD. Acum însă, pe baza noii scheme propuse, pacientul cu trei exacerbări în ultimul an va fi încadrat în grupa D, stadiul 4 GOLD; celălalt pacient fără exacerbări va fi încadrat în grupa B, stadiul 4 GOLD.

Această schemă de clasificare poate facilita luarea în considerare a terapiilor individualizate (prevenirea exacerbărilor versus ameliorarea simptomelor, așa cum este subliniat în exemplul de mai sus) și permite ghidarea strategiilor terapeutice de escaladare și dezescaladare pentru un anumit pacient.

DOVEZI ÎN SPRIJINUL TRATAMENTULUI DE PREVENȚIE ȘI MENȚINERE

ASPECTE GENERALE DE BAZĂ:

- *Renunțarea la fumat este esențială. Farmacoterapia și înlocuirea nicotinei îmbunătățesc clar rata de abținere la fumat pe termen lung.*
- *Eficacitatea și siguranța țigaretelor electronice, folosite ca metodă de renunțare la fumat, nu sunt dovedite în prezent.*
- *Tratamentul farmacologic poate ameliora simptomele BPOC, reduce frecvența și severitatea exacerbărilor și poate îmbunătăți starea de sănătate și toleranța la efort.*
- *Fiecare schemă de tratament farmacologic trebuie personalizată și adaptată în funcție de severitatea simptomelor, riscul de exacerbări, efectele secundare, comorbidități, disponibilitatea și costul medicamentelor, precum și complianța preferința și capacitatea pacientului de a folosi diverse dispozitive de administrare a medicamentelor.*

- *Tehnica de inhalare necesită monitorizare periodică.*
- *Vaccinul anti-gripal scade incidența infecțiilor de tract respirator inferior.*
- *Vaccinul anti-pneumococic scade numărul infecțiilor de tract respirator inferior.*
- *Reabilitarea pulmonară ameliorează simptomele, calitatea vieții și gradul de implicare fizică și emoțională în activitățile de zi cu zi.*
- *La pacienții cu hipoxemie cronică severă de repaus, oxigenoterapia de lungă durată îmbunătățește supraviețuirea.*
- *La pacienții cu BPOC stabil și desaturare moderată în repaus sau la efort, oxigenoterapia de lungă durată nu ar trebui prescrisă de rutină. Cu toate acestea, trebuie luați în considerare factorii individuali ai pacientului când se evaluează necesitatea acestuia de suplimentare cu oxigen.*
- *La pacienții cu hipercapnie cronică severă și antecedente de spitalizări pentru insuficiență respiratorie, ventilația non-invazivă pe termen lung poate reduce mortalitatea și poate preveni internările ulterioare.*
- *La anumiți pacienți cu emfizem în stadiu avansat refractar la terapiile medicale optime, pot fi benefice tratamentele intervenționale chirurgicale sau bronhoscopice.*
- *Abordările paliative sunt eficiente în controlul simptomelor din BPOC în stadiu avansat.*

RENUNȚAREA LA FUMAT

Renunțarea la fumat poate avea cea mai mare influență asupra evoluției naturale a BPOC. Dacă se alocă resurse eficiente și timp procesului de renunțare la fumat, se pot atinge rate de succes de renunțare pe termen lung de până la 25%²⁴.

Programul de intervenție în cinci pași (**Tabel 3.1**)²⁵⁻²⁷ oferă un cadru strategic util pentru cadrele medico-sanitare interesate să își ajute pacienții să renunțe la fumat.^{25,27,28}

Tabel 3.1. Strategii pe scurt pentru a ajuta pacientul dispus să renunțe la fumat

<ul style="list-style-type: none"> • ÎNTREABĂ: "ASK" 	<p>Identificați sistematic toți fumătorii, la fiecare vizită.</p> <p><i>Aplicați un sistem „de birou” care să asigure că, pentru FIECARE pacient la FIECARE vizită în clinică, statusul de fumător este chestionat și documentat.</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • SFĂTUIEȘTE: "ADVISE" 	<p>Încurajați ferm (cu tărie) toți fumătorii să renunțe la fumat.</p> <p><i>Într-o manieră clară, convingătoare și personalizată, îndemnați fiecare fumător să renunțe la fumat.</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • EVALUEAZĂ: "ASSESS" 	<p>Evaluați voința și motivația dorinței pacientului de a încerca să renunțe la fumat.</p> <p><i>Întrebați fiecare fumător dacă este dispus să încerce să renunțe la fumat în momentul respectiv (de exemplu, în următoarele 30 de zile).</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • ASISTĂ: "ASSIST" 	<p>Sprijiți pacientul pe parcursul procesului de renunțare la fumat.</p> <p><i>Ajutați pacientul cu un plan de renunțare la fumat; oferiți-i consiliere practică; oferiți sprijin social în timpul tratamentului; ajutați pacientul să obțină sprijin social pe lângă tratament; recomandați folosirea unui tratament farmacologic aprobat, cu excepția situațiilor speciale; oferiți materiale suplimentare.</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • PLANIFICĂ: "ARRANGE" 	<p>Planificați o formă de contact pentru monitorizare.</p> <p><i>Planificați discuții ulterioare, fie în persoană, fie telefonic.</i></p>

Consiliere. Consilierea oferită de medici și de alte cadre medico-sanitare îmbunătățește semnificativ ratele de succes ale renunțării la fumat față de strategiile de auto-instruire.²⁹ Chiar și perioade scurte de consiliere (3 minute) care încurajează un fumător să renunțe, îmbunătățesc ratele de renunțare la fumat.²⁹ Există o corelare între intensitatea consilierii și succesul renunțării la fumat.³⁰

VACCINĂRI

Vaccinul anti-gripal

Vaccinul anti-gripal poate reduce agravarea bolii (cum ar fi infecțiile tractului respirator inferior care necesită spitalizare)³¹ și decesul pacienților cu BPOC.³²⁻³⁵

Vaccinul anti-pneumococic

Vaccinurile anti-pneumococice, PCV13 și PPSV23, sunt recomandate tuturor pacienților cu vârsta ≥ 65 ani (**Tabel 3.2**). PPSV23 se recomandă și pacienților mai tineri cu BPOC care prezintă comorbidități semnificative, cum ar fi boli cardiace sau pulmonare cronice.³⁶ S-a dovedit că PPSV23 reduce incidența pneumoniei comunitare la pacienții cu BPOC cu vârsta < 65 ani, cu $FEV_1 < 40\%$ din valoarea prezisă sau comorbidități (în special comorbidități cardiace).³⁷

Tabel 3.2. Vaccinarea în BPOC stabil

- Vaccinarea anti-gripală reduce numărul îmbolnăvirilor grave și decesul la pacienții cu BPOC (**Nivel de evidență B**).
- S-a dovedit că vaccinul anti-pneumococic polizaharidic cu 23 de valențe (PPSV23) reduce incidența pneumoniei comunitare la pacienții cu BPOC < 65 ani cu $FEV_1 < 40\%$ din valoarea prezisă și la cei cu comorbidități (**Nivel de evidență B**).
- În populația generală de adulți cu vârsta ≥ 65 ani, vaccinul anti-pneumococic conjugat cu 13 valențe (PCV13) s-a dovedit a fi clar eficient în reducerea bacteriemiei și a bolii pneumococice invazive grave (**Nivel de evidență B**).

TERAPIA FARMACOLOGICĂ PENTRU BPOC STABIL

Terapia farmacologică pentru BPOC este folosită pentru a ameliora simptomele, pentru a reduce frecvența și severitatea exacerbărilor și pentru a îmbunătăți toleranța la efort și starea de sănătate. Nu există până în prezent nici o dovadă concludentă a studiilor clinice că oricare din medicamentele existente pentru BPOC modifică declinul pe termen lung al funcției pulmonare.³⁸⁻⁴²

Clasele de medicamente folosite de obicei la tratarea BPOC sunt prezentate în **Tabelul 3.3**.

Bronhodilatatoare

Bronhodilatatoarele sunt medicamente care determină creșterea FEV_1 și/sau modificarea altor variabile spirometrice.

Medicamentele bronhodilatatoare în BPOC sunt prescrise de regulă pentru a preveni sau ameliora simptomele.

Toxicitatea este, de asemenea, dependentă de doză (**Tabel 3.3**).

În general, nu se recomandă folosirea frecventă a bronhodilatatoarelor cu durată scurtă de acțiune.

Beta₂-agoniști

Principala acțiune a beta₂-agoniștilor constă în relaxarea musculaturii netede a căilor respiratorii prin stimularea receptorilor beta₂-adrenergici, care conduce la creșterea AMP ciclic și produce antagonismul funcțional al bronhoconstricției.

Există beta₂-agoniști cu durată scurtă de acțiune (BADSA) și cu durată lungă de acțiune (BADLA).

Formoterolul și Salmeterolul sunt BADLA administrate de două ori pe zi, care ameliorează semnificativ FEV₁ și volumele respiratorii, dispneea, starea de sănătate, rata exacerbărilor și numărul spitalizărilor,⁴³ dar nu au nici un efect asupra mortalității sau ratei de declin a funcției pulmonare.

Indacaterolul este un BADLA administrat o dată pe zi, care ameliorează dispneea,^{44,45} starea de sănătate⁴⁵ și rata exacerbărilor.⁴⁵

Oladaterolul și Vilanterolul sunt BADLA suplimentare, administrate o dată pe zi, care îmbunătățesc funcția pulmonară și simptomele.^{46,47}

Efecte secundare. Stimularea receptorilor beta₂-adrenergici poate provoca tahicardie sinusală de repaus și are potențialul de a precipita tulburările de ritm cardiac la pacienții susceptibili. Tremorul somatic exagerat este deranjant la unii pacienți în vârstă tratați cu doze mai mari de beta₂-agoniști, indiferent de calea de administrare.

Medicamente antimuscarinice

Medicamentele antimuscarinice blochează efectele bronhoconstrictoare ale acetilcolinei pe receptorii muscarinici M₃ exprimați în musculatura netedă a căilor respiratorii.⁴⁸

Antagoniștii antimuscarinici cu durată scurtă de acțiune (AMDSA), adică ipratropiu și oxitropiu, și antagoniștii antimuscarinici cu durată lungă de acțiune (AMDLA), cum ar fi tiotropiu, aclidiniu, bromura de glicopiriniu și umeclidiniu, acționează asupra receptorilor în moduri diferite.⁴⁸

O analiză sistematică a studiilor clinice randomizate (RCT) arată că ipratropiul administrat singur aduce beneficii limitate comparativ cu beta₂-agoniștii cu durată scurtă de acțiune în ceea ce privește funcția pulmonară, starea de sănătate și necesarul de corticosteroizi orali.⁴⁹

Studiile clinice arată că tratamentul cu AMDLA (tiotropiu) are un efect mai mare asupra ratei de exacerbări decât tratamentul cu BADLA.^{50,51}

Efecte secundare. Medicamentele anticolinergice inhalatorii sunt slab absorbite, fapt ce limitează efectele sistematice problematice observate la atropină.^{48,52} Folosirea extinsă a acestei clase de agenți într-o gamă largă de doze și situații clinice a demonstrat că sunt foarte sigure. Principalul efect secundar este uscăciunea gurii.^{53,54}

Metilxantine

Efectele exacte ale derivaților de xantină rămân în continuare controversate.

Teofilina, metilxantina cel mai des utilizată, este metabolizată de citocromul P450 prin oxidazele cu funcție mixtă. Eliminarea din organism a medicamentului (clearance-ul) scade o dată cu vârsta.

Există dovezi care indică un efect bronhodilatator modest în comparație cu placebo în BPOC stabil.⁵⁵

Adăugarea Teofilinei la Salmeterol duce la o ameliorare mai mare a FEV₁ și a dispneei față de administrarea doar a Salmeterolului.^{56,57}

Dovezile privind efectul Teofilinei în doză mică asupra ratei exacerbărilor sunt limitate și contradictorii.^{58,59}

Efecte secundare. Toxicitatea depinde de doză, ceea ce reprezintă o problemă deosebită în cazul derivaților de xantină, deoarece au un indice terapeutic redus și majoritatea beneficiilor apar numai la administrarea unor doze aproape toxice.^{55,60}

Terapie bronhodilatatoare combinată

Combinarea bronhodilatatoarelor cu mecanisme și durate de acțiune diferite poate spori gradul de bronhodilatare cu un risc mai scăzut de efecte secundare în comparație cu creșterea dozei unui singur bronhodilatator.⁶¹

Combi-națiile de BADSA și AMDSA sunt mai eficiente în ameliorarea FEV₁ și a simptomelor decât administrarea unui singur medicament.⁶²

Tratamentul cu Formoterol și Tiotropiu în *inhalatoare separate* are un impact mai mare asupra FEV₁ decât oricare dintre componente administrate separat (monoterapie).⁶³

Sunt disponibile numeroase combinații de BADLA și AMDLA într-un *singur inhalator* (Tabel 3.3).

O doză mică de BADLA/AMDLA, în regim de administrare în două prize zilnice, s-a dovedit de asemenea, că poate ameliora simptomele și starea de sănătate la pacienții cu BPOC⁶⁴ (Tabel 3.4).

Tabelul 3.3 Scheme de tratament de întreținere în BPOC*					
Medicament	Inhalator (mcg)	Soluție pentru nebulizator (mg/ml)	Oral	Injectabil (mg)	Durata de acțiune (ore)
Beta2-agoniști					
<i>Dură-tă scurtă de acțiune</i>					
Fenoterol	100-200 (MDI)	1	2.5 mg (pastilă), 0,05% sirop		4-6
Levalbuterol	45-90 (MDI)	0,1, 0,21, 0,25, 0,42			6-8
Salbutamol (albuterol)	90, 100, 200 (MDI & DPI) [†]	1, 2, 2.5, 5 mg/ml	2, 4, 5 mg (pastilă), 8mg (table-tă cu eliberare prelungită) 0,024%/0,4 mg (sirop)	0,1, 0,5 mg	4-6, 12 (eliberare prelungită)
Terbutalina	500 (DPI)		2,5, 5 mg (pastilă)	0,2, 0,25,1 mg	4-6
<i>Dură-tă lungă de acțiune</i>					
Arformoterol		0,0075 [†]			12
Formoterol	4,5-9 (DPI)	0,01 [^]			12
Indacaterol	75-300 (DPI)				24
Olodaterol	2,5, 5 (SMI)				24
Salmeterol	25-50 (MDI & DPI)				12
Anticoliner-gice					
<i>Dură-tă scurtă de acțiune</i>					
Bromură de ipratropiu	20, 40 (MDI)	0.2			6-8
Bromură de oxitropiu	100 (MDI)				7-9
<i>Dură-tă lungă de acțiune</i>					
Bromură de aclidiniu	400 (DPI), 400 (MDI)				12
Bromură de glicopirioniu	15,6 & 50 (DPI) [†]		1 mg (soluție)	0,2 mg	12-24
Tiotropiu	18 (DPI), 2,5 & 5 (SMI)				24
Umeclidiniu	62,5 (DPI)				24
Combi-nații de beta2-agoniști plus anticoliner-gice cu durată scurtă de acțiune într-un singur dispozitiv					
Fenoterol/ipratropiu	50/20 (SMI)	1.25, 0.5 mg în 4ml			6-8
Salbutamol/ipratropiu	100/20 (SMI), 75/15 (SMI)	0.5, 2.5 mg în 3ml			6-8
Combi-nații de beta2-agoniști plus anticoliner-gice cu durată lungă de acțiune într-un singur dispozitiv					
Formoterol/aclidiniu	12/400 (DPI)				12
Formoterol/glicopirioniu	9,6/14,4 (MDI)				12
Indacaterol/glicopirioniu	27,5/15,6 & 110/50 (DPI) [†]				12-24
Vilanterol/umeclidiniu	25/62,5 (DPI)				24
Olodaterol/tiotropiu	5/5 (SMI)				24
Metilxantine					

Aminofilină	105 mg/ml (soluție)	250, 500 mg	Variabil, până la 24
Teofilină (SR)	100-600 mg (pastilă)	250, 400, 500 mg	Variabil, până la 24
Combinajii de beta2-agoniști cu durată lungă de acțiune plus corticoizi, într-un singur dispozitiv			
Formoterol/beclometazonă	6/100 (MDI & DPI)		
Formoterol/budesonidă	4,5/160 (MDI), 4,5/80 (MDI), 9/320 (DPI), 9/160 (DPI)		
Formoterol/mometazonă	10/200, 10/400 (MDI)		
Salmeterol/fluticazonă	5/100, 50/250, 5/500 (DPI), 51/45, 21/115, 21/230 (MDI)		
Vilanterol/furoat de fluticazonă	25/100 (DPI)		
Inhibitori de fosfodiesterază-4			
Roflumilast	500 mcg (pastilă)		

MDI = dispozitiv inhalator dozat presurizat; DPI = inhalator cu pulbere uscată; SMI = inhalator cu pulverizare fină

* Nu toate formulele sunt disponibile în toate țările; în unele țări, alte formule și dozaje pot fi disponibile

‡ Disponibilitatea dozelor diferă de la o țară la alta

^ Soluția de formoterol nebulizat se bazează pe fiola cu doză unitară care conține 20 mcg într-un volum de 2,0 ml

† Dozele variază de la o țară la alta

Tabel 3.4. Bronhodilatatoare în BPOC stabil

- Bronhodilatatoarele inhalatorii în BPOC sunt esențiale pentru controlul simptomelor și administrate frecvent în mod regulat previn și reduc simptomele (**Nivel de evidență A**).
- Utilizarea regulată și la nevoie a BADSA sau AMDSA ameliorează FEV₁ și simptomele (**Nivel de evidență A**).
- Combinațiile de BADSA și AMDSA sunt superioare monoterapiei în ameliorarea FEV₁ și simptomelor (**Nivel de evidență A**).
- BADLA și AMDLA ameliorează semnificativ funcția pulmonară, dispneea, starea de sănătate și reduc rata exacerbărilor (**Nivel de evidență A**).
- AMDLA au un efect mai mare asupra reducerii exacerbărilor în comparație cu BADLA (**Nivel de evidență A**) și reduc spitalizările (**Nivel de evidență B**).
- Tratamentul combinat cu BADLA și AMDLA îmbunătățește FEV₁ și reduce simptomele în comparație cu monoterapia (**Nivel de evidență A**).
- Tratamentul combinat cu BADLA și AMDLA reduce exacerbările comparativ cu monoterapia (**Nivel de evidență B**) sau cu CSI/BADLA (**Nivel de evidență B**).
- Tiotropiul sporește eficacitatea reabilitării pulmonare în ceea ce privește îmbunătățirea performanței la efort (**Nivel de evidență B**).
- Teofilina exercită un efect bronhodilatator slab în BPOC stabil (**Nivel de evidență A**) și este asociată cu beneficii simptomatice modeste (**Nivel de evidență B**).

Agenți antiinflamatori

Până în prezent exacerbările (de exemplu, rata exacerbărilor, pacienții cu cel puțin o exacerbare, durata de timp până la prima exacerbare) reprezintă principalul rezultat clinic relevant utilizat pentru evaluarea eficacității medicamentelor cu efecte antiinflamatorii (**Tabel 3.5**).

Corticosteroizi inhalatori (CSI)

CSI în combinație cu terapia bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune. La pacienții cu BPOC moderat și foarte sever cu exacerbări, CSI combinat cu BADLA este mai eficient în îmbunătățirea funcției pulmonare, a stării de sănătate și în reducerea exacerbărilor decât oricare compus administrat separat.^{65,66}

Efecte secundare. Există dovezi de înaltă calitate din studiile randomizate controlate (RCT) care arată că utilizarea CSI este asociată cu o prevalență ridicată a candidozei orale, disfoniei, echimozelor și pneumoniei.⁶⁷

Retragerea CSI. Rezultatele studiilor privind retragerea CSI sunt ambigue privind consecințele eliminării CSI asupra funcției pulmonare, simptomelor și exacerbărilor.⁶⁸⁻⁷² Diferențele dintre studii se pot relaționa cu diferențele în metodologia aplicată, inclusiv utilizarea de fond a medicației bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune care poate minimiza orice efect al retragerii CSI.

Tabel 3.5. Terapia antiinflamatorie în BPOC stabil	
Corticosteroizii inhalatori	
<ul style="list-style-type: none">• CSI combinat cu BADLA este mai eficient decât compușii individuali în îmbunătățirea funcției pulmonare și a stării de sănătate și în reducerea exacerbărilor la pacienții cu exacerbări și BPOC moderat și foarte sever (Nivel de evidență A).• Tratamentul regulat cu CSI crește riscul de pneumonie, în special la cei cu o formă severă de boală (Nivel de evidență A).• Tripla terapie inhalatorie cu CSI/AMDLA/BADLA îmbunătățește funcția pulmonară, simptomele și starea de sănătate (Nivel de evidență A) și reduce exacerbările (Nivel de evidență B) comparativ cu monoterapia CSI/BADLA sau AMDLA.	
Glucocorticoizi orali	
<ul style="list-style-type: none">• Utilizarea pe termen lung a glucocorticoizilor orali are numeroase efecte secundare (Nivel de evidență A) fără nici o dovadă a beneficiilor aduse (Nivel de evidență C).	
Inhibitori PDE4	
<ul style="list-style-type: none">• La pacienții cu bronșită cronică, BPOC sever și foarte sever cu istoric de exacerbări:<ul style="list-style-type: none">➢ inhibitorul PDE4 îmbunătățește funcția pulmonară și reduce exacerbările moderate și severe (Nivel de evidență A).➢ inhibitorul PDE4 îmbunătățește funcția pulmonară și reduce exacerbările la pacienții care primesc combinații BADLA/CSI în doză fixă (Nivel de evidență B).	
Antibiotice	
<ul style="list-style-type: none">• Terapia de lungă durată cu azitromicină și eritromicină reduce exacerbările în decurs de un an (Nivel de evidență A).• Tratamentul cu azitromicină este asociat cu o incidență crescută a rezistenței bacteriene (Nivel de evidență A) și deteriorări ale funcției auditive (Nivel de evidență B).	
Mucolitice/antioxidanți	
<ul style="list-style-type: none">• Utilizarea regulată a NAC și a carbocisteinei reduce riscul de exacerbări la populații selectate (Nivel de evidență B).	
Alți agenți antiinflamatori	
<ul style="list-style-type: none">• Simvastatina nu previne exacerbările la pacienții cu BPOC care prezintă risc crescut de exacerbări și fără indicații pentru terapia cu statine (Nivel de evidență). Cu toate acestea, studiile observaționale sugerează că statinele pot avea efecte pozitive asupra anumitor rezultate la pacienții cu BPOC care le utilizează pentru indicații cardiovasculare și metabolice (Nivel de evidență C).• Antagoniștii de leucotriene nu au fost testați adecvat la pacienții cu BPOC.	

Tripla terapie inhalatorie

Escaladarea în tratamentul inhalator la BADLA plus AMDLA plus CSI (tripla terapie) se poate face prin diverse abordări.⁷³

Acest lucru poate îmbunătăți funcția pulmonară și rezultatele raportate de pacient.⁷⁴⁻⁷⁷

Adăugarea AMDLA la BADLA/CSI existent ameliorează funcția pulmonară și rezultatele raportate de pacient, în special riscul de exacerbări.^{75,78-80}

Studiile RCT nu au demonstrat vreun beneficiu adus de adăugarea CSI la BADLA plus AMDLA în privința exacerbărilor.⁸¹

Prin urmare, sunt necesare mai multe dovezi pentru a trage concluzii legate de beneficiile triplei terapii BADLA/AMDLA/CSI în comparație cu BADLA/AMDLA.

Glucocorticoizi orali

Glucocorticoizii orali au numeroase efecte secundare, inclusiv miopatie steroidă⁸² care poate contribui la slăbiciune musculară, scăderea funcționalității și insuficiență respiratorie la pacienții cu BPOC foarte sever.

Deși glucocorticoizii orali au rol în managementul acut al exacerbărilor, nu au nici un rol în tratamentul zilnic cronic al BPOC, deoarece rata de beneficii este mică comparativ cu rata ridicată a complicațiilor sistemice.

Inhibitori de fosfodiesterază-4 (PDE4)

Roflumilast reduce exacerbările moderate și severe tratate cu corticosteroizi sistemici la pacienții cu bronșită cronică, BPOC sever și foarte sever, dar și cu istoric de exacerbări.⁸³

Efecte secundare. Inhibitorii PDE4 au mai multe efecte secundare decât medicația inhalatorie pentru BPOC.⁸⁴ Cele mai frecvente sunt greața, scăderea apetitului, pierderea în greutate, dureri abdominale, diaree, tulburări de somn și cefalee.

Antibiotice

Studiile recente au arătat că utilizarea regulată a antibioticelor de tip macrolide poate reduce rata exacerbărilor.^{85,86}

Mucoliticele (mucokinetice, mucoreglatori) și antioxidanții (NAC, carbocisteină)

La pacienții cu BPOC care nu primesc corticosteroizi inhalatori, tratamentul regulat cu mucolitice, precum carbocisteina și N-acetilcisteina, poate reduce exacerbările și poate îmbunătăți modest starea de sănătate.^{87,88}

Probleme legate de administrarea inhalatorie

Factorii determinanți pentru tehnica inhalatorie slabă la pacienții cu astm și BPOC includ: vârsta înaintată, utilizarea mai multor tipuri de dispozitive și lipsa instruirii cu privire la tehnica de inhalare.⁸⁹

Principalele greșeli care apar în legătură cu utilizarea dispozitivelor de administrare sunt legate de probleme privind debitul de inhalare, durata inhalării, coordonarea, pregătirea dozei, manevra de expir înainte de inhalare și menținerea respirației după inhalarea dozei (**Tabel 3.6**).⁹⁰

Tabel 3.6. Calea inhalatorie

- La administrarea unui tratament pe cale inhalatorie, importanța educației și pregătirii în vederea

stăpânirii tehnicii de mânăuire a dispozitivului inhalator nu poate fi subestimată.

- Alegerea dispozitivului inhalator va fi adaptată fiecărui individ în parte și va depinde de accesibilitate, cost, medicul prescriptor și, cel mai important, de abilitatea și preferința pacientului.
- Este esențial să se ofere instrucțiuni și să se demonstreze tehnica adecvată, corectă de inhalare atunci când se prescrie un dispozitiv, pentru a avea certitudinea că tehnica de inhalare este cea adecvată și la fiecare nouă vizită să se verifice dacă pacientul continuă să folosească inhalatorul în mod corect.
- Tehnica de inhalare (și aderența la terapie) se va evalua înainte de a se stabili dacă terapia curentă este insuficientă.

Alte tratamente farmacologice

Alte tratamente farmacologice pentru BPOC sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 3.7**.

Tabel 3.7. Alte tratamente farmacologice	
Terapia de augmentare alfa-1 antitripsină	<ul style="list-style-type: none">• Terapia de augmentare intravenoasă poate încetini evoluția emfizemului. (Nivel de evidență B).
Antitusive	<ul style="list-style-type: none">• Nu există dovezi concludente privind rolul benefic al antitusivelor la pacienții cu BPOC. (Nivel de evidență C).
Vasodilatatoare	<ul style="list-style-type: none">• Vasodilatatoarele nu îmbunătățesc evoluția și pot agrava oxigenarea. (Nivel de evidență B).

REABILITAREA, EDUCAȚIA ȘI AUTO-MANAGEMENTUL

Reabilitarea pulmonară

Beneficiile reabilitării pulmonare la pacienții cu BPOC sunt considerabile (**Tabel 3.8**) și s-a dovedit că reabilitarea este cea mai eficientă strategie terapeutică pentru ameliorarea dispneei, stării de sănătate și toleranței la efort.⁹¹

Tabel 3.8. Reabilitarea pulmonară, auto-managementul și îngrijirile integrate în BPOC	
Reabilitare pulmonară	<ul style="list-style-type: none">• Reabilitarea pulmonară ameliorează dispneea, starea de sănătate și toleranța la efort la pacienții stabili. (Nivel de evidență A).• Reabilitarea pulmonară reduce spitalizările în rândul pacienților care au suferit recent o exacerbare (≤ 4 săptămâni de la spitalizarea anterioară). (Nivel de evidență B).
Educație și auto-management	<ul style="list-style-type: none">• Educația neînsoțită de alte măsuri nu s-a dovedit eficientă (Nivel de evidență C).• Intervenția de auto-management prin comunicare cu un cadru medico-sanitar specializat îmbunătățește starea de sănătate și reduce internările și vizitele la departamentul de urgență. (Nivel de evidență B).
Programe de îngrijiri integrate	<ul style="list-style-type: none">• Asistența integrată și telemedicina nu au beneficii demonstrate momentan. (Nivel de evidență B).

ÎNGRIJIRI SUPORTIVE, PALIATIVE, ÎN STADIILE TERMINALE ȘI ÎN INSTITUȚII ASISTATE SOCIAL

Controlul simptomelor și îngrijirea paliativă

BPOC este o boală înalt simptomatică și are multe manifestări, cum ar fi oboseala, dispnea, depresia, anxietatea, insomnia, care necesită tratamente paliative simptomatice.

Abordările paliative sunt esențiale în contextul îngrijirilor în stadiile terminale, precum și în instituții de asistență socială (un model de asigurare a îngrijirilor la finalul vieții pentru pacienții aflați în stadii terminale ale bolii și cu speranță de viață mai mică de 6 luni).

În **Tabelul 3.9.** sunt sintetizate aspectele de bază pentru îngrijirile paliative, la finalul vieții și în instituții asistate social în BPOC.

Tabel 3.9. Îngrijiri paliative, în stadiile terminale și în instituții sociale în BPOC
<ul style="list-style-type: none">• Opioidele, electrostimularea neuromusculară (ESNM), oxigenul și ventilatoarele care suflă aer în față pot ușura dispneea (Nivel de evidență C).• La pacienții malnutriți, suplimentele nutriționale pot îmbunătăți forța musculaturii respiratorii și starea generală de sănătate (Nivel de evidență B).• Oboseala poate fi redusă prin educația pentru auto-management, reabilitare pulmonară, suport nutrițional și intervenții minte-corp (Nivel de evidență B).

ALTE TRATAMENTE

Oxigenoterapie și suport ventilator

Oxigenoterapia.

Administrarea oxigenului pe termen lung (> 15 ore pe zi) la pacienții cu insuficiență respiratorie cronică s-a dovedit că îmbunătățește rata de supraviețuire la pacienții cu hipoxemie severă de repaus (**Tabel 3.10**).⁹²

Tabel 3.10. Oxigenoterapie și suport ventilator în BPOC stabil
Oxigenoterapia <ul style="list-style-type: none">• Administrarea de oxigen pe termen lung îmbunătățește rata de supraviețuire a pacienților cu hipoxemie arterială cronică de repaus (Nivel de evidență A).• La pacienții cu BPOC stabil și desaturare arterială moderată în repaus sau la efort, prescrierea de oxigen pe termen lung nu întârzie momentul decesului sau al primei internări sau aduce beneficii de durată pentru starea de sănătate, funcția pulmonară și distanța parcursă la testul de mers de 6 minute (Nivel de evidență A).• Oxigenarea în repaus la nivelul mării nu exclude apariția unei hipoxemii severe în timpul călătoriilor cu avionul (Nivel de evidență C).
Supportul ventilator <ul style="list-style-type: none">• VNPP poate îmbunătăți rata de supraviețuire fără spitalizare la anumiți pacienți după o spitalizare recentă, în special la cei cu hipercapnie persistentă diurnă pronunțată ($\text{PaCO}_2 \geq 52$ mmHg) (Nivel de evidență B).

Suportul ventilator

Ventilația non-invazivă (VNI) sub forma ventilației non-invazive cu presiune pozitivă (VNPP) este standardul de îngrijiri pentru reducerea morbidității și mortalității la pacienții internați cu o exacerbare de BPOC și insuficiență respiratorie acută.⁹³⁻⁹⁵

Pacient stabil

VNPP poate îmbunătăți rata de supraviețuire fără spitalizare la anumiți pacienți după o spitalizare recentă, în special la cei cu hipercapnie persistentă diurnă pronunțată.⁹⁶⁻⁹⁸

La pacientul cu BPOC însoțit de apnee în somn de tip obstructiv există beneficii clare asociate cu utilizarea presiunii pozitive continue în căile respiratorii (CPAP) pentru îmbunătățirea ratei de supraviețuire și a riscului de internări în spital.⁹⁹

Tratamente intervenționale

Avantajul intervenției chirurgicale de reducere a volumului pulmonar (LVRS) față de tratamentul medicamentos este semnificativ la pacienții cu emfizem predominant în lobi superiori și capacitate de efort redusă după reabilitare; totuși LVRS este costisitoare comparativ cu programele de asistență medicală care nu includ intervenții chirurgicale.

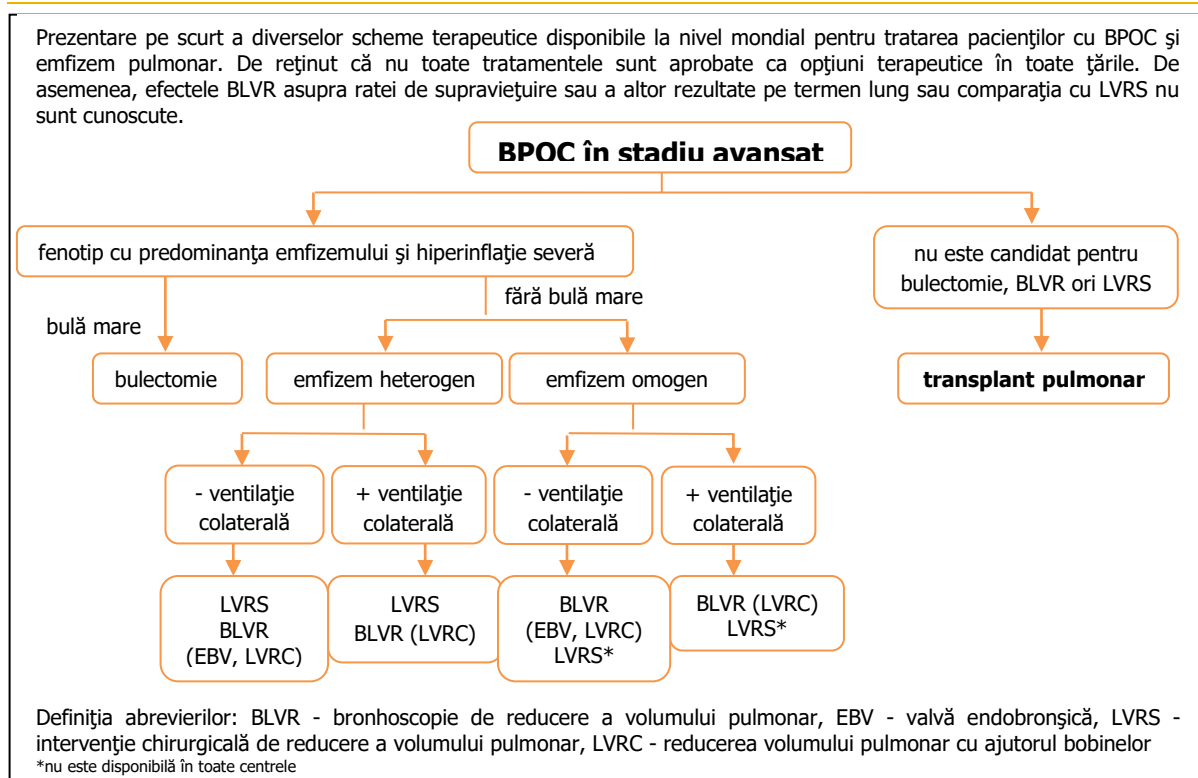
Tehnicile bronhoscopice nechirurgicale de reducere a volumului pulmonar pot îmbunătăți toleranța la efort, starea de sănătate și funcția pulmonară la anumiți pacienți cu emfizem avansat refractar la tratamentul medicamentos.

La pacienții cu BPOC foarte sever selectați corespunzător s-a dovedit că transplantul pulmonar ameliorează calitatea vieții și capacitatea funcțională.

Aspectele de bază privind terapia intervențională în BPOC stabil sunt sintetizate în **Tabelul 3.11**, iar în **Figura 4.3** este prezentat un algoritm care descrie pe scurt diverse intervenții.

Tabel 3.11. Terapia intervențională în BPOC stabil
Intervenția chirurgicală de reducere a volumului pulmonar
<ul style="list-style-type: none">• Intervenția chirurgicală de reducere a volumului pulmonar îmbunătățește rata de supraviețuire la pacienții cu emfizem sever localizat în lobi superiori și capacitate de efort scăzută post-reabilitare (Nivel de evidență A).
Bulectomia
<ul style="list-style-type: none">• La pacienți selectați, bulectomia este asociată cu reducerea dispneei, îmbunătățirea funcției pulmonare și a toleranței la efort (Nivel de evidență C).
Transplantul
<ul style="list-style-type: none">• La pacienții cu BPOC foarte sever selectați corespunzător, transplantul pulmonar s-a dovedit că îmbunătățește calitatea vieții și capacitatea funcțională (Nivel de evidență C).
Intervențiile bronhoscopice
<ul style="list-style-type: none">• La pacienți selectați cu emfizem în stadiu avansat, intervențiile bronhoscopice reduc volumul pulmonar de la finalul expirului și îmbunătățesc toleranța la efort, starea de sănătate și funcția pulmonară la 6-12 luni după tratament. Valve endobronșice (Nivel de evidență B); Bobine pulmonare (Nivel de evidență B).

Figura 4.3. Tratamente intervenționale bronhoscopice și chirurgicale pentru BPOC



MANAGEMENTUL ÎN BPOC STABIL

ASPECTE GENERALE DE BAZĂ:

- Strategia de management în BPOC stabil trebuie să se bazeze în mare parte pe evaluarea individualizată a simptomelor și a riscului de exacerbări viitoare.
- Toate persoanele care fumează trebuie încurajate și susținute să renunțe la fumat.
- Principalele obiective ale tratamentului sunt reducerea simptomelor și a riscului de exacerbări viitoare.
- Strategiile de management nu se limitează la tratamente farmacologice și ar trebui completate cu intervenții non-farmacologice adecvate.

După diagnosticarea BPOC, un management eficient ar trebui să se bazeze pe o evaluare personalizată în vederea reducerii simptomelor actuale și a riscului de exacerbări viitoare (Tabel 4.1).

Tabel 4.1. Obiectivele tratamentului BPOC stabil	
<ul style="list-style-type: none"> • Ameliorarea simptomelor • Îmbunătățirea toleranței la efort • Îmbunătățirea stării de sănătate 	➔ REDUCEREA SIMPTOMELOR
și	
<ul style="list-style-type: none"> • Prevenirea progresiei bolii • Prevenirea și tratarea exacerbărilor • Reducerea mortalității 	➔ REDUCEREA RISULUI

IDENTIFICAREA ȘI LIMITAREA EXPUNERII LA FACTORII DE RISC

Identificarea și reducerea expunerii la factorii de risc (**Tabel 4.2 și 4.3**) au un rol important în tratamentul și prevenția BPOC. Fumatul de țigarete este cel mai des întâlnit și cel mai ușor de identificat factor de risc pentru BPOC, iar renunțarea la fumat ar trebui încurajată permanent la toate persoanele care fumează. De asemenea, se impune și reducerea expunerii totale individuale la pulberi, noxe și gaze la locul de muncă, precum și la poluanții din ambientul interior și exterior.

Tabel 4.2. Tratarea consumului și dependenței de tutun. Ghid pentru practica clinică – concluzii importante și recomandări

- Dependența de tutun este o afecțiune cronică ce necesită tratament repetat până când se atinge abținerea de lungă durată sau permanentă.
- Există tratamente eficiente pentru dependența de tutun și tuturilor fumătorilor ar trebui să li se ofere aceste tratamente.
- Clinicienii și sistemele de sănătate trebuie să instituie operațiuni consecvente de identificare, documentare și tratare a fiecărui fumător la fiecare vizită în clinică.
- Sesiunile scurte de consiliere privind renunțarea la fumat sunt eficiente și fiecărui fumător ar trebui să i se ofere astfel de consiliere la fiecare contact cu cadrele medico-sanitare.
- Există o evidentă relație doză-răspuns între intensitatea consilierii pentru dependența de tutun și eficiența acesteia.
- S-a dovedit că există trei tipuri de consiliere deosebit de eficiente: consilierea practică, sprijinul social din partea familiei și prietenilor ca parte a tratamentului și sprijinul social acordat în afara tratamentului.
- Farmacoterapiile de primă linie pentru dependența de tutun—vareniclina, bupropion cu eliberare prelungită, guma cu nicotină, inhalator cu nicotină, spray nazal cu nicotină și plasturi cu nicotină—sunt eficiente și cel puțin unul dintre aceste medicamente ar trebui prescrise dacă nu există contraindicații.
- Programele de stimulare financiară pentru renunțarea la fumat pot facilita renunțarea la fumat.
- Tratamentele pentru dependența de tutun sunt intervenții avantajoase financiar.

Tabel 4.3. Identificarea și limitarea expunerii la factorii de risc

- Intervențiile de renunțare la fumat ar trebui aplicate activ tuturilor pacienților cu BPOC (**Nivel de evidență A**).
- Ventilarea eficientă, folosirea sobelor de gătit nepoluante și intervenții similare ar trebui recomandate (**Nivel de evidență B**).
- Clinicienii ar trebui să sfătuiască pacienții să evite expunerile continue la potențiali factori iritanți, dacă este posibil (**Nivel de evidență D**).

TRATAMENTUL ÎN BPOC STABIL

TRATAMENT FARMACOLOGIC

Tratamentele farmacologice pot reduce simptomele, precum și riscul și severitatea exacerbărilor și pot îmbunătăți starea de sănătate și toleranța la efort.

Majoritatea medicamentelor sunt inhalate, așadar o tehnică de inhalare adecvată este foarte

importantă. Indicațiile de bază privind inhalarea medicamentelor sunt prezentate în **Tabelul 4.4**. Indicațiile de bază privind utilizarea bronhodilatatoarelor sunt prezentate în **Tabelul 4.5**. Indicațiile de bază privind utilizarea agenților antiinflamatori sunt sintetizate în **Tabelul 4.6**. Indicațiile de bază privind utilizarea altor tratamente farmacologice sunt sintetizate în **Tabelul 4.7**.

Tabel 4.4. Indicațiile de bază privind inhalarea medicamentelor

- Alegerea dispozitivului inhalator se face în mod personalizat și va depinde de acces, cost, medicul care prescrie și, cel mai important, de abilitatea și preferința pacientului.
- La prescrierea unui dispozitiv este esențial să se prezinte instrucțiunile și să se demonstreze tehnica de inhalare corectă pentru a avea certitudinea că tehnica inhalatorie este adecvată, și să se reverifice la fiecare vizită dacă pacienții continuă să folosească inhalatorul în mod corect.
- Tehnica de inhalare (și aderența la terapie) se evaluează înainte de a stabili dacă terapia curentă a pacientului necesită modificări.

Tabel 4.5. Indicațiile de bază privind utilizarea bronhodilatatoarelor

- BADLA și AMDLA sunt preferate, față de bronhodilatatoarele cu durată scurtă de acțiune, cu excepția pacienților care prezintă dispnee ocazional (**Nivel de evidență A**).
- Pacienții pot fi inițiați pe monoterapie cu un singur bronhodilatator cu durată lungă de acțiune sau pe dublă terapie cu două bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune. La pacienții cu dispnee persistentă aflați sub tratament cu un singur bronhodilatator se va escala la dubla terapie bronhodilatatoare (**Nivel de evidență A**).
- Bronhodilatatoarele inhalatorii sunt preferate față de bronhodilatatoarele orale. (**Nivel de evidență A**).
- Teofilina nu este recomandată decât dacă nu sunt disponibile sau accesibile alte tratamente cu bronhodilatatoare de lungă durată. (**Nivel de evidență B**).

Tabel 4.6. Indicațiile de bază privind utilizarea agenților antiinflamatori

- Monoterapia de lungă durată cu CSI nu este recomandată (**Nivel de evidență A**).
- Tratamentul de lungă durată cu CSI poate fi luat în considerare în asociere cu BADLA la pacienții cu istoric de exacerbări în pofida tratamentului adecvat cu bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune. (**Nivel de evidență A**).
- Terapia de lungă durată cu corticosteroizi orali nu este recomandată (**Nivel de evidență A**).
- La pacienții cu exacerbări în ciuda tratamentului cu BADLA/CSI sau BADLA/AMDLA/CSI, cu bronșită cronică și obstrucție severă sau foarte severă a căilor respiratorii, se va lua în considerare adăugarea unui inhibitor PDE4 (**Nivel de evidență B**).
- La foștii fumători cu exacerbări în ciuda tratamentului adecvat, se va lua în considerare tratamentul cu macrolide (**Nivel de evidență B**).
- Tratamentul cu statine nu se recomandă pentru prevenția exacerbărilor (**Nivel de evidență A**).
- Mucoliticele antioxidante se recomandă doar pacienților selectați (**Nivel de evidență A**).

Table 4.7. Indicațiile de bază privind alte tratamente farmacologice

- Pacienții cu deficit ereditar sever de alfa-1 antitripsină și emfizem diagnosticat pot fi candidați pentru terapia de augmentare cu alfa-1 antitripsină (**Nivel de evidență B**).
- Antitusivele nu pot fi recomandate (**Nivel de evidență C**).
- Medicamentele aprobate pentru hipertensiunea pulmonară primară nu se recomandă pentru pacienții cu hipertensiune pulmonară secundară BPOC (**Nivel de evidență B**).
- Opioidelor cu durată lungă durată, în doze mici, administrate oral sau parenteral, pot fi luate în considerare pentru tratamentul dispneei la pacienții cu BPOC sever (**Nivel de evidență B**).

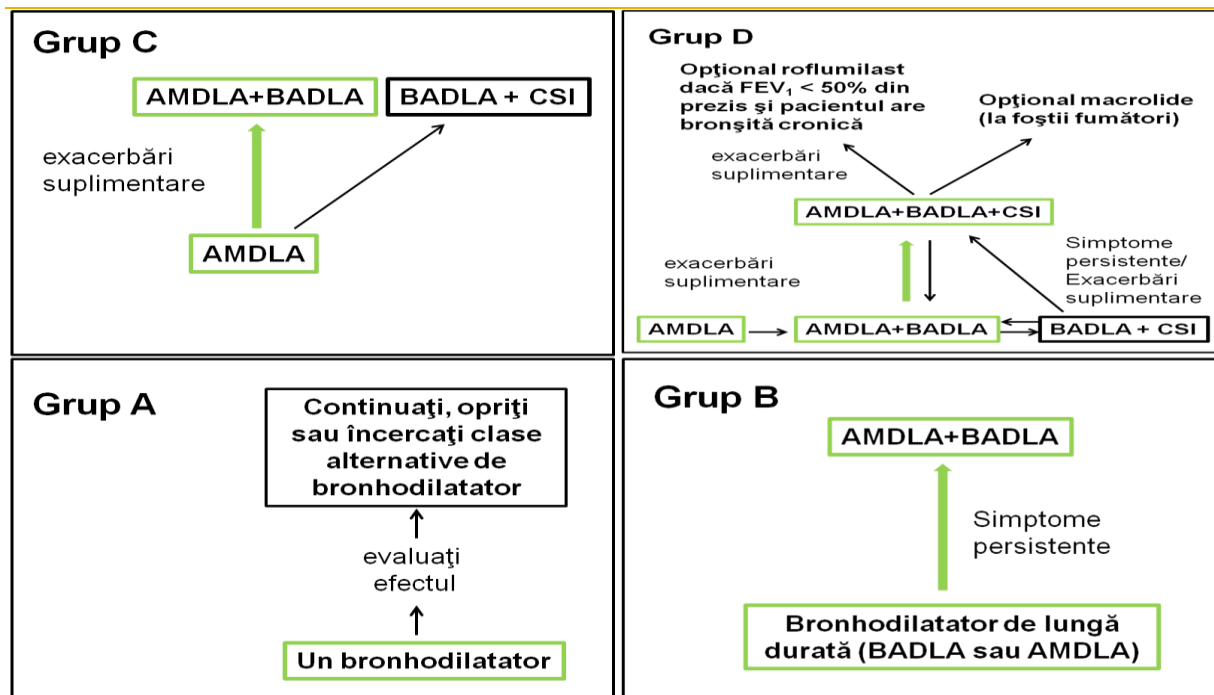
Algoritmi de tratament farmacologic

Figura 4.1. prezintă o propunere de model pentru inițiere și ulterior escladare și/sau de-escaladare în managementul farmacologic al BPOC în funcție de evaluarea personalizată a simptomelor și riscului de exacerbări.

În versiunile anterioare ale Raportului GOLD, recomandările se refereau numai la terapia inițială. Cu toate acestea, mulți pacienți cu BPOC se află deja sub tratament și revin cu simptome persistente după terapia inițială sau, mai puțin frecvent, cu remisia câtorva simptome care ulterior pot necesita mai puțină terapie. Prin urmare, propunem acum strategii de escaladare (și de-escaladare). Recomandările făcute se bazează pe eficacitatea disponibilă, precum și pe datele privind siguranța. Suntem pe deplin conștienți de faptul că escaladarea tratamentului nu a fost testată sistematic; încercările de de-escaladare sunt, de asemenea, limitate și includ numai CSI.

Aceste recomandări vor fi reevaluate pe măsură ce date suplimentare vor fi disponibile.

Figura 4.1. Algoritmi de tratament farmacologic în funcție de gradul GOLD [căsuțele și săgețile evidențiate diferentiat arată căile de tratament preferate]



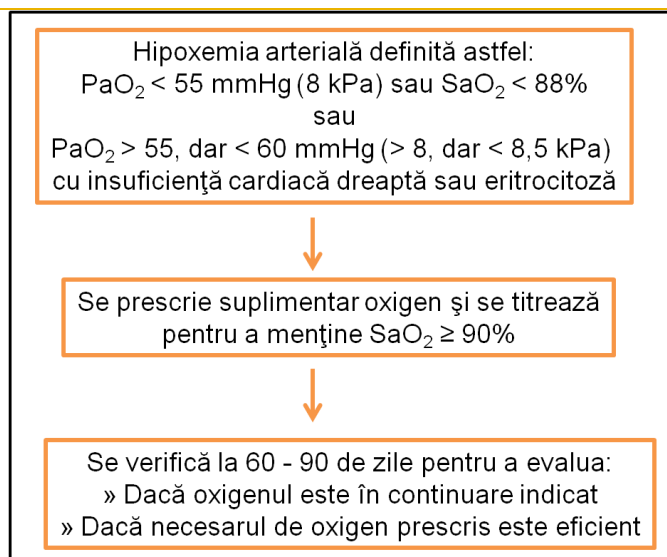
Tratament preferat = →

La pacienții cu o discrepanță majoră între nivelul de percepție al simptomelor și severitatea obstrucției din căile respiratorii, evaluarea suplimentară este justificată.

Tabel 4.8. Managementul non-farmacologic al BPOC			
Grupa BPOC a pacientului	Esențial	Recomandat	În funcție de ghidurile locale
A	Renunțarea la fumat (poate include tratament farmacologic)	Activitate fizică	Vaccinare anti-gripală Vaccinare anti-pneumococică
B-D	Renunțarea la fumat (poate include tratament farmacologic) Reabilitare pulmonară	Activitate fizică	Vaccinare anti-gripală Vaccinare anti-pneumococică

Câteva măsuri non-farmacologice relevante pentru grupele A – D de pacienți sunt sintetizate în **Tabelul 4.8**. Un algoritm adecvat pentru prescrierea oxigenului la pacienții cu BPOC este prezentat în **Figura 4.2**.

Figura 4.2. Prescrierea suplimentară de oxigen la pacienții cu BPOC



Punctele cheie privind utilizarea tratamentelor non-farmacologice sunt prezentate în **Tabelul 4.9**.

Tabel 4.9. Puncte cheie privind utilizarea tratamentelor non-farmacologice
Educație, auto-management și reabilitare pulmonară
<ul style="list-style-type: none"> Educația este necesară pentru a corecta cunoștințele deținute de pacient, dar nu există nici o dovadă că este suficientă pentru a schimba atitudinea pacientului. Auto-managementul educațional cu sprijinul unui manager de caz, cu sau fără existența unui plan de acțiune scris, este recomandat pentru a preveni complicațiile exacerbărilor, precum spitalizările. (Nivel de evidență B). Reabilitarea este indicată tuturor pacienților cu simptome relevante și/sau un risc ridicat de exacerbări (Nivel de evidență A). Activitatea fizică este un factor predictiv semnificativ al mortalității (Nivel de evidență A). Pacienții trebuie încurajați să crească nivelul de activitate fizică, deși încă nu știm cum să asigurăm cel mai bine probabilitatea reușitei.
Vaccinare

- Vaccinarea anti-gripală este recomandată tuturor pacienților cu BPOC (**Nivel de evidență A**).
- Vaccinarea anti-pneumococică: PCV13 și PPSV23 sunt recomandate tuturor pacienților cu vârsta > 65 ani și pacienților mai tineri cu comorbidități semnificative, de tip boală cronică pulmonară sau cardiacă (**Nivel de evidență B**).

Alimentație

- Suplimentele nutriționale ar trebui luate în considerare la pacienții BPOC subnutriți (**Nivel de evidență B**).

Îngrijiri la finalul vieții și paliative

- Toți clinicienii care se ocupă de pacienți cu BPOC ar trebui să cunoască eficacitatea abordărilor paliative în controlul simptomelor și să le aplice în practica lor (**Nivel de evidență D**).
- Îngrijirile la finalul vieții trebuie să includă discuții cu pacienții și familiile acestora cu privire la opinia lor despre resuscitare, ante-directivele și preferințele locului de deces. (**Nivel de evidență D**).

Tratamentul hipoxemiei

- La pacienții cu hipoxemie severă în repaus este indicată oxigenoterapia pe termen lung (**Nivel de evidență A**).
- La pacienții cu BPOC stabil și desaturare moderată în repaus sau la efort, nu se va prescrie de rutină oxigenoterapia pe termen lung. Totuși, factori individuali ai pacientului vor fi luați în considerare la evaluarea necesarului de oxigen. (**Nivel de evidență A**).
- Oxigenarea în repaus la nivelul mării nu exclude apariția unei hipoxemii severe în timpul călătoriei cu avionul (**Nivel de evidență C**).

Tratamentul hipercapniei

- La pacienții cu hipercapnie cronică severă și istoric de spitalizări pentru insuficiență respiratorie acută, ventilația non-invazivă pe termen lung poate fi luată în considerare (**Nivel de evidență B**).

Bronhoscopia și chirurgia intervențională

- Chirurgia de reducere a volumului pulmonar ar trebui să fie luată în considerare la pacienții cu emfizem în lobii superiori (**Nivel de evidență A**).
- Intervențiile bronhoscopice de reducere a volumului pulmonar pot fi luate în considerare la pacienți selectați cu emfizem în stadiu avansat (**Nivel de evidență B**).
- La pacienți selectați cu bulă mare de emfizem, bulectomia chirurgicală poate fi luată în considerare (**Nivel de evidență C**).
- La pacienții cu BPOC foarte sever (boală progresivă, scor BODE între 7 și 10 și care nu sunt candidați pentru intervenția de reducere a volumului pulmonar), propunerea pentru transplant pulmonar poate fi luată în considerare în cel puțin una din următoarele situații: (1) istoric de spitalizări pentru exacerbări asociate cu hipercapnie acută ($P_{CO_2} > 50$ mm Hg); (2) hipertensiune pulmonară și/sau cord pulmonar cronic în pofida oxigenoterapiei; sau (3) $FEV_1 < 20\%$ și, fie $DLCO < 20\%$, fie distribuție omogenă a emfizemului (**Nivel de evidență C**).

MONITORIZARE ȘI SUPRAVEGHERE

Monitorizarea de rutină a pacienților cu BPOC este esențială. Funcția pulmonară se poate deteriora în timp, chiar dacă beneficiază de cea mai bună îngrijire disponibilă. Simptomele, exacerbările și măsurătorile obiective ale obstrucției căilor respiratorii trebuie monitorizate pentru a stabili când se impune schimbarea managementului și pentru a detecta orice complicații și/sau comorbidități ce pot apărea. Conform literaturii de specialitate actuale, auto-managementul comprehensiv sau monitorizarea de rutină nu și-au demonstrat avantajele pe termen lung în ceea ce privește statusul de sănătate comparativ cu îngrijirea uzuală singulară a pacienților cu BPOC în practica generală.¹⁰⁰

MANAGEMENTUL EXACERBĂRILOR

ASPECTE GENERALE DE BAZĂ:

- *O exacerbare în BPOC este definită ca o agravare acută a simptomelor respiratorii care necesită tratament suplimentar.*
- *Exacerbările din BPOC pot fi declanșate de mai mulți factori. Cele mai frecvente cauze sunt infecțiile tractului respirator.*
- *Obiectivul tratamentului exacerbărilor din BPOC este minimizarea impactului negativ al exacerbării curente și prevenirea episoadelor ulterioare.*
- *Beta-agoniștii inhalatori cu durată scurtă de acțiune, însoțiți sau nu de anticolinergice cu durată scurtă de acțiune, sunt recomandați ca bronhodilatatoare inițiale în tratamentul unei exacerbări acute.*
- *Terapia de întreținere cu bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune trebuie inițiată cât mai repede posibil înainte de externarea din spital.*
- *Corticosteroidii sistemici pot îmbunătăți funcția pulmonară (FEV₁), oxigenarea și pot scurta perioada de recuperare și durata spitalizării. Durata terapiei nu ar trebui să depășească 5-7 zile.*
- *Antibioticele, când sunt indicate, pot scurta perioada de recuperare, pot reduce riscul de recădere precoce, eșecul tratamentului și durata spitalizării. Durata terapiei ar trebui să fie de 5-7 zile.*
- *Metilxantinele nu se recomandă din cauza profilului crescut de efecte secundare.*
- *Ventilația mecanică non-invazivă ar trebui să fie primul mod de ventilație utilizat la pacienții cu BPOC cu insuficiență respiratorie acută care nu au nici o contraindicație absolută, deoarece îmbunătățește schimburile gazoase, reduce travaliul respirator și necesitatea intubării oro-traheale, scade durata spitalizării și îmbunătățește rata supraviețuirii.*
- *În urma unei exacerbări, ar trebui inițiate măsuri adecvate de prevenție a exacerbărilor (vezi Capitolele 3 și 4 din raportul complet GOLD 2017).*

Exacerbările din BPOC sunt definite ca o agravare acută a simptomelor respiratorii care necesită tratament suplimentar. [101,102](#)

Acestea sunt clasificate astfel:

- Ușoare (tratate doar cu bronhodilatatoare cu durată scurtă de acțiune, BADSA)
- Moderate (tratate cu BADSA plus antibiotice și/sau corticosteroizi orali) sau
- Severe (pacientul necesită spitalizare sau prezentare la camera de gardă). Exacerbările severe pot fi asociate, de asemenea, cu insuficiență respiratorie acută.

Exacerbările din BPOC sunt evenimente importante în managementul BPOC, deoarece au impact negativ asupra stării de sănătate, numărului de spitalizări și de reinternări, dar și asupra evoluției

bolii.^{101,102} Exacerbările din BPOC sunt evenimente complexe asociate de regulă cu creșterea inflamației din căile respiratorii, creșterea producției de mucus și important „air trapping”. Astfel de schimbări contribuie la creșterea gradului de dispnee, care este simptomul „cheie” al unei exacerbări. Alte simptome pot fi creșterea purulenței și cantității de spută, alături de creșterea intensității tusei și wheezing-ului.¹⁰³ Deoarece comorbiditățile sunt frecvente la pacienții cu BPOC, exacerbările trebuie diferențiate clinic de alte evenimente precum sindromul coronarian acut, agravarea insuficienței cardiace congestive, tromboembolism pulmonar și pneumonie.

OPȚIUNI DE TRATAMENT

Stabilirea tratamentului

Scopul tratamentului exacerbărilor din BPOC este de a minimiza impactul negativ al exacerbării curente și de a preveni apariția evenimentelor ulterioare.¹⁰⁴ În funcție de severitatea unei exacerbări și/sau severitatea bolii de bază, o exacerbare poate fi gestionată fie în ambulator, fie în spital. Peste 80% din exacerbări sunt gestionate în ambulator cu terapii farmacologice care includ bronhodilatatoare, corticosteroizi și antibiotice.^{15,23,24}

Tabloul clinic al exacerbării BPOC este heterogen, prin urmare recomandăm ca, la **pacienții spitalizați**, severitatea exacerbării să se stabilească în funcție de semnele clinice ale pacientului și recomandăm următoarea clasificare.¹⁰⁵

Absența insuficienței respiratorii: Frecvența respiratorie: 20-30 respirații pe minut; fără folosirea musculaturii respiratorii accesorii; fără modificări ale statusului mental; hipoxemie ameliorată cu oxigen suplimentar administrat via masca Venturi 28-35% oxigen inspirat (FiO₂); fără creșterea PaCO₂.

Insuficiență respiratorie acută — non-amenințătoare de viață: Frecvența respiratorie: > 30 respirații pe minut; folosirea musculaturii respiratorii accesorii; fără modificări ale statusului mental; hipoxemie ameliorată cu oxigen suplimentar administrat via masca Venturi 25-30% FiO₂; hipercapnie, de exemplu PaCO₂ crescut comparativ cu valorile de referință sau crescut la 50-60 mmHg.

Insuficiență respiratorie acută — amenințătoare de viață: Frecvența respiratorie: > 30 respirații pe minut; folosirea musculaturii respiratorii accesorii; modificări acute ale statusului mental; hipoxemie neameliorată cu oxigen suplimentar administrat via masca Venturi sau care necesită FiO₂ > 40%; hipercapnie, de exemplu PaCO₂ crescut comparativ cu valorile de referință sau crescut > 60 mmHg sau prezența acidozei (pH ≤ 7.25).

Tabel 5.1. Potențiale indicații pentru evaluarea nevoii de spitalizare*

- Simptome severe, precum agravarea bruscă a dispneei de repaus, frecvență respiratorie înaltă, scăderea saturației în oxigen, confuzie, somnolență.
- Insuficiență respiratorie acută.
- Apariția unor noi semne fizice (ex. cianoză, edem periferic).
- Eșecul unei exacerbări de a răspunde la tratamentul medical inițial.

- Prezența comorbidităților severe (ex. insuficiență cardiacă, aritmii nou apărute etc.).
- Sprijin insuficient la domiciliu.

*Se vor lua în considerare resursele locale.

Tabel 5.2. Managementul exacerbărilor severe, dar neamenințătoare de viață*

- Evaluați severitatea simptomelor, analiza gazelor sangvine, radiografia toracică.
- Administrați oxigenoterapie suplimentară, obțineți determinări seriate din gazele sangvine arteriale, gazele sangvine venoase și măsurători pulsoximetrice.
- Bronhodilatatoare:
 - » Creșteți dozele și/sau frecvența bronhodilatatoarelor cu durată scurtă de acțiune.
 - » Combinați beta 2-agoniști și anticolinergice cu durată scurtă de acțiune.
 - » Luați în considerare folosirea bronhodilatatoarelor cu durată lungă de acțiune când pacientul devine stabil.
 - » Folosiți spacer-ele sau nebulizatoarele cu aer atunci când este cazul.
- Luați în considerare corticoizii orali.
- Luați în considerare antibioticele (orale) când există semne de infecție bacteriană.
- Luați în considerare ventilația mecanică non-invazivă (VNI).
- În orice moment:
 - » Monitorizați balanța fluidelor.
 - » Luați în considerare heparina sau heparina cu greutate moleculară mică, subcutanat, pentru profilaxia tromboembolismului.
 - » Identificați și tratați afecțiunile asociate (ex. insuficiența cardiacă, aritmii, tromboembolism pulmonar etc.).

* Se vor lua în considerare resursele locale.

Indicațiile pentru evaluarea nevoii de spitalizare în timpul unei exacerbări BPOC sunt prezentate în **Tabelul 5.1**. Când pacienții cu o exacerbare BPOC se prezintă la departamentul de urgență, ar trebui să primească oxigen suplimentar și să fie supuși unei evaluări pentru a stabili dacă exacerbarea este amenințătoare de viață și dacă creșterea travaliului respirator sau alterarea schimbului gazos necesită luarea în considerare a ventilației non-invazive. Managementul exacerbărilor severe, dar non-amenințătoare de viață este prezentat în **Tabelul 5.2**.

Principalele aspecte legate de managementul exacerbărilor sunt prezentate în **Tabelul 5.3**.

Tabel 5.3. Puncte cheie pentru managementul exacerbărilor

- Beta₂-agoniștii inhalatori cu durată scurtă de acțiune, însoțiți sau nu de anticolinergice cu durată scurtă de acțiune, sunt recomandați ca bronhodilatatoare inițiale în tratamentul unei exacerbări acute (**Nivel de evidență C**).
- Corticosteroizii sistemici pot îmbunătăți funcția pulmonară (FEV₁), oxigenarea și pot scurta perioada de recuperare și durata spitalizării. Durata terapiei nu ar trebui să depășească 5-7 zile (**Nivel de evidență A**).
- Antibioticele, când sunt indicate, pot scurta perioada de recuperare, reduc riscul unei recăderi precoce, eșecul tratamentului și durata spitalizării. Durata terapiei ar trebui să fie de 5-7 zile (**Nivel de evidență B**).

- Metilxantinele nu se recomandă din cauza profilului crescut de efecte secundare (**Nivel de evidență B**).
- Ventilația mecanică non-invazivă ar trebui să fie prima modalitate de ventilație utilizată la pacienții cu BPOC și insuficiență respiratorie acută (**Nivel de evidență A**).
- VNI ar trebui să fie prima modalitate de ventilație utilizată la pacienții cu BPOC și insuficiență respiratorie acută care nu au nici o contraindicație absolută, pentru că îmbunătățește schimburile gazoase, reduce travaliul respirator și necesitatea de intubare, scade durata de spitalizare și îmbunătățește supraviețuirea (**Nivel de evidență A**).

Tratamentul farmacologic

Cele trei clase de medicamente frecvent folosite pentru exacerbările BPOC sunt bronhodilatatoarele, corticosteroizii și antibioticele.

Suportul respirator

Oxygenoterapia

Este componenta cheie a tratamentului unei exacerbări în spital. Suplimentarea cu oxigen trebuie titrată pentru a ameliora hipoxemia pacientului cu o țintă a saturației de 88-92%.¹⁰⁶

Odată inițiată oxigenoterapia, gazele sanguine trebuie verificate frecvent pentru a asigura o oxigenare satisfăcătoare fără retenție de dioxid de carbon și/sau creșterea acidozei.

Suportul ventilator

Anumiți pacienți necesită internare imediată pe secția de pneumologie sau de terapie intensivă (ATI) (**Tabelul 5.4**).

Suportul ventilator într-o exacerbare poate fi administrat prin ventilație fie non-invazivă (mască nazală sau facială), fie invazivă (tub oro-traheal sau traheostomă).

Stimulantele respiratorii nu sunt recomandate în insuficiența respiratorie acută.¹⁰⁷

Tabel 5.4. Indicații pentru internarea în secția de pneumologie sau terapie intensivă*

- Dispnee severă care răspunde necorespunzător la terapia de urgență inițială.
- Schimbări ale stării mentale (confuzie, letargie, comă).
- Hipoxemie persistentă sau agravată ($\text{PaO}_2 < 5.3 \text{ kPa}$ sau 40 mmHg) și/sau acidoză respiratorie severă /agravată ($\text{pH} < 7,25$) în pofida suplimentării cu oxigen și a ventilației non-invazive.
- Necesitatea ventilației mecanice invazive.
- Instabilitate hemodinamică—nevoia de vasopresoare.

* Se vor lua în considerare resursele locale.

Ventilația mecanică non-invazivă

Aplicarea ventilației mecanice non-invazive (VNI) este preferată ventilației invazive (intubare și ventilație cu presiune pozitivă) ca modalitate inițială de ventilație în tratarea insuficienței respiratorii acute la pacienți spitalizați pentru exacerbări acute din BPOC.

Indicațiile pentru VNI¹⁰⁸ sunt sintetizate în **Tabelul 5.5**.

Tabelul 5.5. Indicații pentru ventilația mecanică non-invazivă (VNI)

Cel puțin una dintre următoarele:

- Acidoză respiratorie ($\text{PaCO}_2 \geq 6.0$ kPa sau 45 mmHg și pH arterial ≤ 7.35).
- Dispnee severă cu semne clinice sugestive de epuizare a musculaturii respiratorii, creșterea travaliului respirator sau ambele, precum folosirea musculaturii respiratorii accesorii, mișcarea abdominală paradoxală sau îngustarea spațiilor intercostale.
- Hipoxemie persistentă în pofida suplimentării cu oxigen.

Tabel 5.6. Indicații pentru ventilația mecanică invazivă

- Incapabil să tolereze VNI sau eșec al VNI.
- Status post-stop respirator sau cardiac resuscitat.
- Diminuarea stării de conștientă, agitație psihomotorie controlată necorespunzător prin sedare.
- Aspirăție masivă sau vărsături persistente.
- Dificultate persistentă de a elimina secrețiile respiratorii.
- Instabilitate hemodinamică severă fără răspuns la administrarea de fluide sau medicamente vaso-active.
- Aritmii ventriculare sau supraventriculare severe.
- Hipoxemie amenințătoare de viață la pacienți incapabili să tolereze VNI.

Ventilația mecanică invazivă. Indicațiile pentru inițierea ventilației mecanice invazive în timpul unei exacerbări sunt prezentate în **Tabelul 5.6** și includ eșecul unei tentative inițiale de VNI.¹⁰⁹
Prevenirea exacerbărilor.

EXTERNARE ȘI MONITORIZARE

Supravegherea (monitorizarea) medicală imediată (în prima lună) după externare trebuie să fie efectuată atunci când este posibil și este relaționată cu mai puține reinternări legate de exacerbări.¹¹⁰
Tabelul 5.7 cuprinde o prezentare a criteriilor de externare și a recomandărilor pentru monitorizare.

Tabel 5.7. Criterii de externare și recomandări pentru monitorizare

- Evaluarea completă a tuturor datelor clinice și de laborator.
- Verificați terapia de întreținere și înțelegerea acesteia.
- Re-evaluați tehnica inhalatorie.
- Asigurați-vă că pacientul a înțeles retragerea medicației de fază acută (steroidi și/sau antibiotice).
- Evaluați nevoia de continuare a oricărui tip de oxigenoterapie.
- Stabiliți un plan de management al comorbidităților și de monitorizare a acestora.
- Asigurați un plan al vizitelor de control și de monitorizare: monitorizare imediată < 4 săptămâni și monitorizare tardivă < 12 săptămâni, conform indicațiilor.
- Toate modificările clinice sau investigaționale să fi fost identificate.

Monitorizare la 1–4 săptămâni ↓
<ul style="list-style-type: none"> ● Evaluați capacitatea de a se integra în mediul lui/ei obișnuit. ● Reverificați și explicați pe înțelesul pacientului schema de tratament. ● Re-evaluarea tehnicilor inhalatorii. ● Re-evaluați nevoia de oxigenoterapie de lungă durată. ● Documentați capacitatea de a face activități fizice și activități cotidiene. ● Documentați simptomele: CAT sau mMRC. ● Evaluați statusul comorbidităților.
Monitorizare la 12–16 săptămâni ↓
<ul style="list-style-type: none"> ● Evaluați capacitatea de a se integra în mediul lui/ei obișnuit. ● Reverificați înțelegerea schemei de tratament. ● Re-evaluarea tehnicilor inhalatorii. ● Re-evaluați nevoia de oxigenoterapie de lungă durată. ● Documentați capacitatea de a face activități fizice și activități cotidiene. ● Efectuați spirometria: FEV₁ ● Documentați simptomele: CAT sau mMRC. ● Evaluați statusul comorbidităților.

După o exacerbare acută trebuie inițiate măsuri adecvate pentru prevenirea altor exacerbări (**Tabel 5.8**).

Tabel 5.8. Intervenții care limitează frecvența exacerbărilor din BPOC	
Clasa de intervenție	Intervenția
Bronhodilatatoare	BADLA AMDLA BADLA + AMDLA
Schema de tratament cu corticosteroizi	BADLA + CSI BADLA + AMDLA + CSI
Antiinflamatoare (nesteroidene)	Roflumilast
Anti-infecțioase	Vaccinuri Macrolide pe termen lung
Mucoregulatoare	N-acetilcisteină Carbocisteină
Diverse altele	Renunțarea la fumat Reabilitarea Reducerea volumului pulmonar

BPOC ȘI COMORBIDITĂȚI

ASPECTE GENERALE DE BAZĂ:

Deseori, BPOC co-există cu alte afecțiuni (comorbidități) care pot avea un impact semnificativ asupra evoluției bolii.

În general, prezența comorbidităților nu ar trebui să modifice tratamentul pentru BPOC și comorbiditățile ar trebui să fie tratate conform standardelor obișnuite indiferent de prezența BPOC.

Cancerul pulmonar este frecvent întâlnit la pacienții cu BPOC și este principala cauză de deces.

Bolile cardiovasculare sunt comorbidități frecvente și importante în BPOC.

Osteoporoza, depresia/anxietatea și apneea în somn de tip obstructiv sunt comorbidități frecvente și importante în BPOC, deseori sunt sub-diagnosticate și sunt asociate cu un status de sănătate precar și prognostic incert.

Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE) este asociată cu un risc crescut de exacerbări și status de sănătate mai precar.

Când BPOC este inclus într-un plan de îngrijire a multiplelor comorbidități, atenția trebuie să fie îndreptată spre asigurarea simplificării tratamentului și minimizării polimedicației farmacologice.

BIBLIOGRAFIE

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; **380**(9859): 2095-128.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; **3**(11): e442.
3. Lange P, Celli B, Agusti A, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2015; **373**(2): 111-22.
4. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007; **370**(9589): 758-64.
5. Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER, et al. The lung health study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. The Lung Health Study Research Group. *Am Rev Respir Dis* 1992; **145**(2 Pt 1): 301-10.
6. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; **182**(5): 693-718.
7. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; **374**(9691): 733-43.
8. Paulin LM, Diette GB, Blanc PD, et al. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **191**(5): 557-65.
9. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005; **365**(9478): 2225-36.
10. Gershon AS, Warner L, Cascagnette P, Victor JC, To T. Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study. *Lancet* 2011; **378**(9795): 991-6.
11. de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **183**(7): 891-7.
12. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of BPOC (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; **370**(9589): 741-50.
13. Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ* 2003; **327**(7416): 653-4.
14. WHO meeting participants. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1997; **75**(5): 397-415.
15. Jones PW. Health status and the spiral of decline. *BPOC* 2009; **6**(1): 59-63.
16. Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, et al. GOLD 2011 disease severity classification in BPOCGene: a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory medicine* 2013; **1**(1): 43-50.
17. Fletcher CM. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). *BMJ* 1960; **2**: 1662.
18. Sundh J, Janson C, Lisspers K, Stallberg B, Montgomery S. The Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in BPOC. *Prim Care Respir J* 2012; **21**(3): 295-301.
19. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with BPOC. *Chest* 2002; **121**(5): 1434-40.
20. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; **56**(11): 880-7.
21. Soriano JB, Lamprecht B, Ramirez AS, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *The Lancet Respiratory medicine* 2015; **3**(6): 443-50.
22. Goossens LM, Leimer I, Metzendorf N, Becker K, Rutten-van Molken MP. Does the 2013 GOLD classification improve the ability to predict lung function decline, exacerbations and mortality: a post-hoc analysis of the 4-year UPLIFT trial. *BMC Pulm Med* 2014; **14**: 163.
23. Kim J, Yoon HI, Oh YM, et al. Lung function decline rates according to GOLD group in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; **10**: 1819-27.
24. van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (8): CD010744.

25. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. *JAMA* 2000; **283**(24): 3244-54.
26. The tobacco use and dependence clinical practice guideline panel s, and consortium representatives,. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000; **28**: 3244-54.
27. U.S. Public Health Service. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *American journal of preventive medicine* 2008; **35**(2): 158-76.
28. Glynn T, Manley M. How to help your patients stop smoking. A National Cancer Institute manual for physicians. In: U.S. Department of Health and Human Services PHS, National Institutes of Health, National Cancer Institute., editor.; 1990.
29. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **5**(5): CD000165.
30. Kottke TE, Battista RN, DeFries GH, Brekke ML. Attributes of successful smoking cessation interventions in medical practice. A meta-analysis of 39 controlled trials. *JAMA* 1988; **259**(19): 2883-9.
31. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with BPOC and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004; **125**(6): 2011-20.
32. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD002733.
33. Wongsurakiat P, Lertakyamanee J, Maranetra KN, Jongriratanakul S, Sangkaew S. Economic evaluation of influenza vaccination in Thai chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Med Assoc Thai* 2003; **86**(6): 497-508.
34. 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**(12): 778-84.
35. Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep* 2009; **58**(RR-8): 1-52.
36. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; **63**(37): 822-5.
37. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with BPOC. *Thorax* 2006; **61**(3): 189-95.
38. 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**(7245): 1297-303.
39. 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**(19): 1497-505.
40. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, 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**(25): 1948-53.
41. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; **353**(9167): 1819-23.
42. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; **359**(15): 1543-54.
43. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **10**(10): CD010177.
44. Han J, Dai L, Zhong N. Indacaterol on dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *BMC Pulm Med* 2013; **13**: 26.
45. Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R, Cates CJ. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta(2)-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **1**: CD010139.
46. Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat(R) versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 BPOC: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; **9**: 697-714.

47. Kempsford R, Norris V, Siederer S. Vilanterol trifenate, a novel inhaled long-acting beta2 adrenoceptor agonist, is well tolerated in healthy subjects and demonstrates prolonged bronchodilation in subjects with asthma and BPOC. *Pulm Pharmacol Ther* 2013; **26**(2): 256-64.
48. Melani AS. Long-acting muscarinic antagonists. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015; **8**(4): 479-501.
49. Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3): Cd006101.
50. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of BPOC. *N Engl J Med* 2011; **364**(12): 1093-103.
51. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *The Lancet Respiratory medicine* 2013; **1**(7): 524-33.
52. Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Curr Opin Pulm Med* 2010; **16**(2): 97-105.
53. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ, Jr., Hammer R. Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci* 1999; **64**(6-7): 457-64.
54. Barnes P. Bronchodilators: basic pharmacology. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. Chronic obstructive pulmonary disease. London: Chapman and Hall; 1995: 391-417.
55. Ram FS, Jones PW, Castro AA, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD003902.
56. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of BPOC. *Chest* 2001; **119**(6): 1661-70.
57. Zacarias EC, Castro AA, Cendon S. Effect of theophylline associated with short-acting or long-acting inhaled beta2-agonists in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J Bras Pneumol* 2007; **33**(2): 152-60.
58. Cosio BG, Shafiek H, Iglesias A, et al. Oral Low-dose Theophylline on Top of Inhaled Fluticasone-Salmeterol Does Not Reduce Exacerbations in Patients With Severe BPOC: A Pilot Clinical Trial. *Chest* 2016; **150**(1): 123-30.
59. Zhou Y, Wang X, Zeng X, et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of BPOC for 1 year. *Respirology* 2006; **11**(5): 603-10.
60. McKay SE, Howie CA, Thomson AH, Whiting B, Addis GJ. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1993; **48**(3): 227-32.
61. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in BPOC. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; **23**(4): 257-67.
62. Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Dey Combination Solution Study Group. *Respiration* 1998; **65**(5): 354-62.
63. Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of BPOC. *BPOC* 2009; **6**(1): 17-25.
64. Mahler DA, Kerwin E, Ayers T, et al. FLIGHT1 and FLIGHT2: Efficacy and Safety of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrrolate) versus Its Monocomponents and Placebo in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **192**(9): 1068-79.
65. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **9**(9): CD006829.
66. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **8**(8): CD006826.
67. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **7**(7): CD002991.
68. Nadeem NJ, Taylor SJ, Eldridge SM. Withdrawal of inhaled corticosteroids in individuals with BPOC--a systematic review and comment on trial methodology. *Respir Res* 2011; **12**: 107.
69. van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **166**(10): 1358-63.

70. Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with BPOC causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax* 2005; **60**(6): 480-7.
71. Kunz LI, Postma DS, Klooster K, et al. Relapse in FEV1 Decline After Steroid Withdrawal in BPOC. *Chest* 2015; **148**(2): 389-96.
72. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of BPOC. *N Engl J Med* 2014; **371**(14): 1285-94.
73. Brusselle G, Price D, Gruffydd-Jones K, et al. The inevitable drift to triple therapy in BPOC: an analysis of prescribing pathways in the UK. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; **10**: 2207-17.
74. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; **180**(8): 741-50.
75. Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe BPOC. *Thorax* 2008; **63**(7): 592-8.
76. Jung KS, Park HY, Park SY, et al. Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in BPOC: a randomized controlled study. *Respir Med* 2012; **106**(3): 382-9.
77. Hanania NA, Crater GD, Morris AN, Emmett AH, O'Dell DM, Niewoehner DE. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe BPOC. *Respir Med* 2012; **106**(1): 91-101.
78. Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with BPOC: the GLISTEN study, a randomised controlled trial. *Thorax* 2015; **70**(6): 519-27.
79. Siler TM, Kerwin E, Singletary K, Brooks J, Church A. Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with BPOC: Results of Two Randomized, Double-Blind Studies. *BPOC* 2016; **13**(1): 1-10.
80. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; **388**(10048): 963-73.
81. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; **146**(8): 545-55.
82. Manson SC, Brown RE, Cerulli A, Vidaurre CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respir Med* 2009; **103**(7): 975-94.
83. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; **374**(9691): 685-94.
84. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **11**(11): CD002309.
85. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (BPOC). *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (11): CD009764.
86. Ni W, Shao X, Cai X, et al. Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *PLoS one* 2015; **10**(3): e0121257.
87. Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or BPOC exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2015; **24**(137): 451-61.
88. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (7): CD001287.
89. Rootmensen GN, van Keimpema AR, Jansen HM, de Haan RJ. Predictors of incorrect inhalation technique in patients with asthma or BPOC: a study using a validated videotaped scoring method. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010; **23**(5): 323-8.
90. Sulaiman I, Cushen B, Greene G, et al. Objective Assessment of Adherence to Inhalers by BPOC Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **Epub 13 July 2016**.
91. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **2**(2): CD003793.
92. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD001744.
93. Elliott MW, Nava S. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: "Don't think twice, it's alright!". *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **185**(2): 121-3.

94. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **185**(2): 152-9.
95. Lindenauer PK, Stefan MS, Shieh MS, Pekow PS, Rothberg MB, Hill NS. Outcomes associated with invasive and noninvasive ventilation among patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med* 2014; **174**(12): 1982-93.
96. Kohnlein T, Windisch W, Kohler D, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2014; **2**(9): 698-705.
97. Galli JA, Krahnke JS, James Mamary A, Shenoy K, Zhao H, Criner GJ. Home non-invasive ventilation use following acute hypercapnic respiratory failure in BPOC. *Respir Med* 2014; **108**(5): 722-8.
98. Coughlin S, Liang WE, Parthasarathy S. Retrospective Assessment of Home Ventilation to Reduce Rehospitalization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2015; **11**(6): 663-70.
99. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; **182**(3): 325-31.
100. Bischoff EW, Akkermans R, Bourbeau J, van Weel C, Vercoulen JH, Schermer TR. Comprehensive self management and routine monitoring in chronic obstructive pulmonary disease patients in general practice: randomised controlled trial. *BMJ* 2012; **345**: e7642.
101. Wedzicha JA, Seemungal TA. BPOC exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; **370**(9589): 786-96.
102. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **157**(5 Pt 1): 1418-22.
103. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; **106**(2): 196-204.
104. Martinez FJ, Han MK, Flaherty K, Curtis J. Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; **4**(1): 101-24.
105. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; **29**(6): 1224-38.
106. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; **341**: c5462.
107. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. 2010. <https://www.nice.org.uk/guidance/CG101>.
108. Consensus development conference committee. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, BPOC, and nocturnal hypoventilation--a consensus conference report. *Chest* 1999; **116**(2): 521-34.
109. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med* 2002; **28**(12): 1701-7.
110. Gavish R, Levy A, Dekel OK, Karp E, Maimon N. The Association Between Hospital Readmission and Pulmonologist Follow-up Visits in Patients With BPOC. *Chest* 2015; **148**(2): 375-81.