

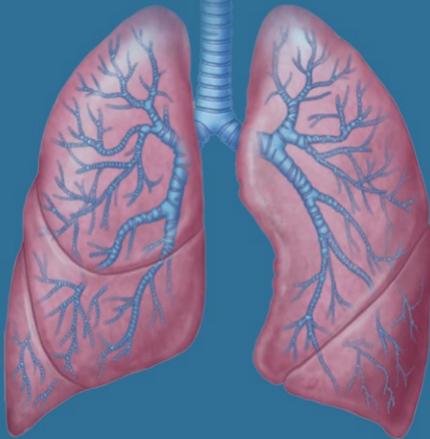
Sub redacția

Ruxandra ULMEANU
Cristian OANCEA

Ariadna Petronela FILDAN
Florin Dumitru MIHĂLȚAN

Recomandări de
diagnostic și tratament
în

BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ



Editura Medicală

Sub redacția

Ruxandra ULMEANU Ariadna Petronela FILDAN
Cristian OANCEA Florin Dumitru MIHĂLȚAN

**RECOMANDĂRI DE
DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT
ÎN
BRONHOPNEUMOPATIA
OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ**



EDITURA MEDICALĂ
București, 2019

Coperta de: **Christian Călin Marinescu**

EDITURA MEDICALĂ ESTE MARCĂ ÎNREGISTRATĂ A
S.C. EDITURA MEDICALĂ S.A.

© „Toate drepturile editoriale aparțin în exclusivitate Editurii Medicale. Publicația este protejată integral de legislația internă și internațională. Orice valorificare a conținutului în afara limitelor acestor legi și a permisiunii editorilor este interzisă și pasibilă de pedeapsă. Acest lucru este valabil pentru orice reproducere – integrală sau parțială, indiferent de mijloace (multiplicări, traduceri, microfilmări, precum și la stocarea și prelucrarea în sistem electronic)“.

Editată sub egida și cu sprijinul
Societății Române de Pneumologie



Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

Recomandări de diagnostic și tratament în

Bronhopneumopatia Obstructivă Cronică / sub red.:

Ruxandra Ulmeanu, Ariadna Petronela Fildan,
Cristian Oancea, Florin Dumitru Mihălțan. - București :
Editura Medicală, 2019
Conține bibliografie
ISBN 978-973-39-0870-8

- I. Ulmeanu, Ruxandra (coord.)
- II. Fildan, Ariadna Petronela (coord.)
- III. Oancea, Cristian (coord.)
- VI. Mihălțan, Florin (coord.)

616

Redactor: **Corina Ghinoiu**

Corector: **Mihaela Alexandrescu**

Secretar de redacție: **Maria-Elena Neamț**

Tehnoredactor: **Christian Călin Marinescu**

Sub redacția

Ruxandra Ulmeanu

Prof. univ. dr. Facultatea de Medicină și Farmacie, Universitatea din Oradea; Institutul Național de Pneumologie „Marius Nasta”, București

Ariadna Petronela Fildan

Șef lucrări dr. Facultatea de Medicină, Universitatea „Ovidius”, Constanța; Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie, Constanța

Cristian Oancea

Prof. univ. dr. UMF „Victor Babeș”, Timișoara; Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie „Dr. Victor Babeș”, Timișoara

Florin Dumitru Mihălțan

Prof. univ. dr. UMF „Carol Davila”, București; Institutul Național de Pneumologie „Marius Nasta”, București

Autori colaboratori

Sabina Antoniu

Conf. univ. dr. UMF „Gr. T. Popa”, Iași; Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie, Iași

Oana Cristina Arghir

Prof. univ. dr. Facultatea de Medicină, Universitatea „Ovidius”, Constanța; Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie, Constanța

Ileana Băzăvan

Șef lucrări dr. UMF Craiova; Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie „Victor Babeș”, Craiova

Ionela Belaconi

Asist. univ. dr. UMF „Carol Davila”, București; Institutul Național de Pneumologie „Marius Nasta”, București

Miron Bogdan

Prof. univ. dr. UMF „Carol Davila”, București; Institutul Național de Pneumologie „Marius Nasta”, București

Daniela Boișteanu

Prof. univ. dr. UMF „Gr. T. Popa”, Iași; Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie, Iași

Corina Ioana Borcea

Asist. univ. dr. UMF „Carol Davila“, București; Institutul Național de Pneumologie „Marius Nasta“, București

Eugenia Corina Budin

Dr. Spitalul Clinic Județean Mureș; drd. UMF Târgu Mureș

Dragoș Bumbăcea

Conf. univ. dr. UMF „Carol Davila“, București; Spitalul Universitar de Urgență „Elias“, București

Cristina Călărășu

Dr., drd. UMF Craiova

Andrei Cernomaz

Asist. univ. dr. UMF „Gr. T. Popa“, Iași; Institutul Regional de Oncologie, Iași

Ana Florica Chiș

Asist. univ. dr. UMF „Iuliu Hațieganu“, Cluj Napoca; Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie „Leon Daniello“, Cluj Napoca

Ramona Cioboată

Asist. univ. dr. UMF Craiova; Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie „Victor Babeș“, Craiova

Cristian Cojocaru

Șef lucrări dr. UMF „Gr. T. Popa“, Iași; Spitalul Județean de Urgență, Vaslui

Tudor Constantinescu

Șef lucrări dr. UMF „Carol Davila“, București; Institutul Național de Pneumologie „Marius Nasta“, București

Alina Croitoru

Asist. univ. dr. UMF „Carol Davila“, București; Institutul Național de Pneumologie „Marius Nasta“, București

Elena Dantăș

Conf. univ. dr. Facultatea de Medicină, Universitatea „Ovidius“, Constanța; Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie, Constanța

Ioana Dărămuș

Centrul pentru Politici și Servicii de Sănătate (CPSS), București

Lavinia Davidescu

Asist. univ. dr. Facultatea de Medicină și Farmacie, Universitatea din Oradea; Spitalul Clinic Municipal „Gavril Curteanu“, Oradea

Ștefan Dumitrache-Rujinski

Șef lucrări dr. UMF „Carol Davila“, București; Institutul Național de Pneumologie „Marius Nasta“, București

Dana Fărcășanu

Centrul pentru Politici și Servicii de Sănătate (CPSS), București

Ovidiu Fira-Mlădinescu

Conf. univ. dr. UMF „Victor Babeș”, Timișoara; Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie „Dr. Victor Babeș”, Timișoara

Florentina Furtunescu

Prof. univ. dr. UMF „Carol Davila”, București

Bianca Gergely-Domokos Hâncu

Asist. univ. dr. UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj Napoca; Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie „Leon Daniello”, Cluj Napoca

Edith Simona Ianosi

Șef lucrări dr. UMF Târgu Mureș; Spitalul Clinic Județean Mureș

Gabriela Jimborean

Prof. univ. dr. UMF Târgu Mureș; Spitalul Clinic Județean Mureș

Andrei Luca

Asist. univ. dr. / CS III, UMF „Gr. T. Popa”, Iași; Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie, Iași

Milena Adina Man

Conf. univ. dr. UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj Napoca; Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie „Leon Daniello”, Cluj Napoca

Dalia Manolache

Dr. Institutul Național de Pneumologie „Marius Nasta”, București

Traian Mihăescu

Prof. univ. dr. UMF „Gr. T. Popa”, Iași; Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie, Iași

Ramona Miron

Dr. Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie, Iași

Nicoleta Motoc

Asist. univ. dr. UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj Napoca; Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie „Leon Daniello”, Cluj Napoca

Roxana Nemeș

Conf. univ. dr. Facultatea de Medicină, Universitatea „Titu Maiorescu”, București; Institutul Național de Pneumologie „Marius Nasta”, București

Floarea Mimi Nițu

Prof. univ. dr. UMF Craiova; Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie „Victor Babeș”, Craiova

Mihai Olteanu

Șef lucrări dr. UMF Craiova; Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie „Victor Babeș”, Craiova

Bogdan Păunescu

Totem Innovative Business Solution, București

Carmen Monica Pop

Prof. univ. dr. UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj Napoca; Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie „Leon Daniello”, Cluj Napoca

Cristian Popa

Dr. Institutul Național de Pneumologie „Marius Nasta”, București

Ruxandra Râjnoveanu

Șef lucrări dr. UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj Napoca; Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie „Leon Daniello”, Cluj Napoca

Alexandru Tudor Steriade

Asist. univ. dr. UMF „Carol Davila”, București; Spitalul Universitar de Urgență „Elias”, București

Ileana Stoicescu

Dr. Institutul Național de Pneumologie „Marius Nasta”, București

Irina Strâmbu

Conf. univ. dr. UMF „Carol Davila”, București; Institutul Național de Pneumologie „Marius Nasta”, București

Andrada Timea Groza

Dr. Spitalul „Eurostat”, Gherla

Doina Todea

Prof. univ. dr. UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj Napoca; Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie „Leon Daniello”, Cluj Napoca

Claudia Toma

Conf. univ. dr. UMF „Carol Davila”, București; Institutul Național de Pneumologie „Marius Nasta”, București

Antigona Trofor

Conf. univ. dr. UMF „Gr. T. Popa”, Iași; Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie, Iași

Emanuela Tudorache

Asist. univ. dr. UMF „Victor Babeș”, Timișoara; Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie „Dr. Victor Babeș”, Timișoara

Voicu Tudorache

Prof. univ. dr. UMF „Victor Babeș”, Timișoara; Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie „Dr. Victor Babeș”, Timișoara

Ana Zaharie

Dr. Institutul Național de Pneumologie „Marius Nasta”, București

Cuprins

1. Introducere	
<i>Ruxandra Ulmeanu</i>	15
2. Aspecte generale	
2.1 Definiții	
<i>Ariadna Petronela Fildan, Ruxandra Ulmeanu</i>	19
2.2 Factori etiologici ai BPOC	
<i>Doina Todea</i>	20
2.3 Fenotipuri ale BPOC	
<i>Ovidiu Fira-Mlădinescu</i>	27
2.4 Comorbiditățile asociate BPOC	
<i>Voicu Tudorache</i>	32
2.5 Particularități ale asocierii Deficit de alfa-1 anti- tripsină – BPOC	
<i>Lavinia Davidescu, Ana Zaharie, Ruxandra Ulmeanu</i>	38
2.6 Particularități ale asocierii SASO – BPOC	
<i>Daniela Boișteanu, Andrei Luca, Ramona Miron</i>	44
3. Diagnostic și evaluare	
3.1 Diagnostic pozitiv	
<i>Claudia Toma, Ariadna Petronela Fildan</i>	49
3.2 Diagnostic diferențial	
<i>Irina Strâmbu</i>	51
3.3 Evaluarea simptomelor	
<i>Alina Croitoru, Ruxandra Ulmeanu</i>	55
3.4 Utilitatea evaluării spirometrice în BPOC	
<i>Roxana Nemeș</i>	59
3.5 Evaluarea combinată a BPOC	
<i>Ruxandra Râjnoveanu, Ariadna Petronela Fildan, Ruxandra Ulmeanu</i>	61

4. Managementul și tratamentul BPOC

4.1 Aspecte generale	
<i>Ariadna Petronela Fildan</i>	67
4.1.1 Prevenția factorilor de risc	
<i>Irina Strâmbu</i>	68
4.1.2 Renunțarea la fumat în BPOC	
<i>Antigona Trofor, Cristian Cojocaru,</i> <i>Andrei Cernomaz</i>	70
4.1.3 Vaccinarea (antigripală și antipneumococică)	
<i>Floarea Mimi Nițu, Mihai Olteanu, Cristina Călărașu,</i> <i>Ramona Cioboată</i>	79
4.1.4 Imunostimularea nespecifică	
<i>Floarea Mimi Nițu, Mihai Olteanu, Cristina Călărașu,</i> <i>Ileana Băzăvan</i>	81
4.2 Managementul BPOC stabil	
4.2.1 Medicația anticolinergică	
<i>Tudor Constantinescu, Miron Bogdan</i>	84
4.2.2 Beta2-agoniști	
<i>Florin Dumitru Mihălțan, Corina Ioana Borcea</i>	86
4.2.3 Metilxantine	
<i>Gabriela Jimborean, Edith Simona Ianosi</i>	90
4.2.4 Terapie bronhodilatatoare combinată	
<i>Claudia Toma, Miron Bogdan</i>	93
4.2.5 Corticosteroizii inhalatori	
<i>Ionela Belaconi, Claudia Toma, Miron Bogdan</i>	95
4.2.6 Tripla terapie	
<i>Ruxandra Râjnoveanu, Carmen Monica Pop,</i> <i>Corina Budin, Andrada Timea Groza,</i> <i>Ruxandra Ulmeanu</i>	98
4.2.7 Reabilitarea respiratorie a fazei stabile în BPOC	
<i>Cristian Oancea, Emanuela Tudorache</i>	101
4.2.8 Alte terapii	
<i>Andrei Luca, Traian Mihăescu</i>	103
4.2.9 Algoritm de tratament în BPOC	
<i>Ariadna Petronela Fildan, Cristian Oancea,</i> <i>Claudia Toma, Ștefan Dumitrache-Rujinski,</i> <i>Ovidiu Fira-Mlădinescu</i>	106

4.3 Managementul exacerbării BPOC	
4.3.1 Cauze de exacerbare în BPOC	
<i>Emanuela Tudorache, Cristian Oancea</i>	110
4.3.2 Tratamentul exacerbării	
<i>Andrei Luca, Traian Mihăescu</i>	113
4.3.3 Reabilitarea respiratorie în exacerbare	
<i>Elena Dantes, Oana Cristina Arghir</i>	116
4.3.4 Traectoria exacerbărilor BPOC între reabilitarea precoce și paliția terminală	
<i>Sabina Antoniu, Oana Cristina Arghir</i>	123
4.3.5 Locul și rolul antibioterapiei	
<i>Milena Man</i>	126
5. Managementul insuficienței respiratorii în BPOC	
<i>Alexandru Tudor Steriade, Dragoș Bumbăcea</i>	131
5.1 Managementul insuficienței respiratorii cronice în BPOC stabil	131
5.1.1 Oxigenoterapia de lungă durată la domiciliu (OLD)	131
5.1.2 Ventilația noninvazivă la domiciliu	132
5.2 Managementul insuficienței respiratorii acute (sau cronice acutizate) în exacerbarea BPOC	133
5.2.1 Oxigenoterapia acută	133
5.2.2 Ventilația noninvazivă acută	134
6. Aderența la tratament	
<i>Irina Strâmbu, Cristian Popa, Dalia Manolache, Ileana Stoicescu</i>	139
7. Monitorizarea și auto-managementul pacienților cu BPOC	
<i>Carmen Monica Pop, Ruxandra Râjnoveanu, Bianca Gergely-Domokos Hâncu, Nicoleta Motoc, Ana Florica Chiș</i>	145
8. Controlul simptomelor și îngrijirea paliativă	
<i>Gabriela Jimboreanu, Edith Simona Ianos</i>	149
9. Particularități pentru România	
<i>Florin Mihălțan, Ruxandra Ulmeanu, Roxana Nemeș, Florentina Furtunescu, Ioana Dărămuș, Dana Fărcășanu, Bogdan Păunescu</i>	155

Mulțumim tuturor autorilor care și-au adus contribuția la realizarea acestui ghid.

Autorii își asumă responsabilitatea în ceea ce privește corectitudinea și originalitatea datelor.

Abrevieri

AAT = alfa-1 antitripsină

ACDLA = antagoniștii anticolinergici cu durată lungă de acțiune

ACDSA = antagoniștii anticolinergici cu durată scurtă de acțiune

ATS = American Thoracic Society

BADLA = beta2-agoniști cu durată lungă de acțiune

BADSA = beta2-agoniști cu durată scurtă de acțiune

BPOC = bronhopneumopatie obstructivă cronică

CPAP = presiune pozitivă continuă în căile respiratorii

CVF = capacitatea vitală forțată

DAAT = deficit de alfa-1 antitripsină

DZ = diabet zaharat

EABPOC = exacerbări acute ale BPOC

ERS = European Respiratory Society

GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

HTA = hipertensiune arterială

HTAP = hipertensiune arterială pulmonară

HIV = infecția cu virusul imunodeficienței umane dobândite

LLN = lower limit of normal (limita inferioară a normalului)

LVRS = chirurgie de reducere a volumului pulmonar

MX = metilxantine

OMS = Organizația Mondială a Sănătății

RR = reabilitare respiratorie

TE = teofilină

TSN = terapia de substituție nicotinică

VEMS = volumul de aer expirat în prima secundă a unui
expir maximal și forțat

VNI = ventilație noninvazivă

VNPP = ventilație noninvazivă cu presiune pozitivă

1. INTRODUCERE

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este o boală cu prevalență în creștere la nivel global și povară pentru sistemele de sănătate din întreaga lume. Dacă în 2002, BPOC a fost a cincea cauză principală de deces, estimarea că în 2030 BPOC devine a treia cauză de mortalitate a fost deja devansată, acest lucru fiind raportat în anul 2018 (1).

Fiecare țară încearcă să strângă propriile date epidemiologice privind prevalența, morbiditatea și mortalitatea și, în același timp, depune eforturi proprii pentru educarea populației dar și a medicilor în vederea depistării și tratamentului precoce al acestei boli (2-4).

În România, odată cu anchetele naționale pentru BPOC organizate în 2012 și 2017 - 2018 de către Societatea Română de Pneumologie (SRP), s-a început informarea și educarea medicilor pneumologi în ceea ce privește algoritmul de diagnostic și tratament al BPOC (3,5).

Ghidurile și recomandările pentru managementul BPOC susținute de societățile respiratorii naționale sunt importante în acest context, adaptate cerințelor, posibilităților și particularităților sistemului medical din țara respectivă (6-8).

Urmând aceeași direcție, a apărut necesitatea reînnoirii recomandărilor SRP pentru managementul BPOC în țara noastră, în funcție de schimbările și evoluția abordării diagnostice și terapeutice a pacienților cu BPOC conform ultimelor date publicate în literatura de specialitate din ultimii ani (10,11).

Printr-un efort comun al colegilor pneumologi, reprezentanți ai Centrelor universitare din țara noastră, s-a reușit elaborarea acestor noi recomandări pentru managementul pacienților cu BPOC din România, urmând ca acestea să fie actualizate periodic.

Bibliografie

1. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018.
2. Ulmeanu R, Nițu F, Mihălțan F, Oancea C, Fildan AP, Boldeanu D, Tănăsescu R, Panaitescu C, et al. INSPIRO - Intervention against non-adherence in patients with asthma and COPD in Romania, 2017 - Unpublished data.
3. Ulmeanu R, Mihălțan F, Nemeș R, et al. Study of COPD national prevalence in Romania 2019 – Project of Romanian Society of Pneumology, unpublished data.
4. Mihălțan F, et al. Estimation of COPD national prevalence, 2011. Project of the Romanian Society of Pneumology.
5. Mihălțan F, et al. Prevalence of COPD in Romania - First National Survey including Spirometry, 2012 Project of the Romanian Society of Pneumology.
6. Societe de Pneumologie de Langue Francaise. Recommendation pour la pratique clinique: prise en charge de la BPCO. [Recommendation for the clinical practice management of COPD]. *Rev Mal Respir* 2010; 27: 522–548.
7. Chuchalin AG, Avdeev SN, Aysanov Z.R, Belevskiy AS, Leshchenko IV, Meshcheryakova NN, Ovcharenko SI, Shmelev EI. Russian respiratory society. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2014; (3): 15-54.
8. Sliwiński P, Górecka D, Jassem E, et al. Polish respiratory society guidelines for chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol Alergol Pol* 2014; 82: 227–263.
9. Koblizek V, Chlumsky J, Zindr V et al. Chronic obstructive pulmonary disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthysiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2013; 157: 189–201.

-
10. Marc Miravittles, Juan José Soler-Cataluña, Myriam Calle, et al. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase. Arch Bronconeumol 2017 Jun; 53(6): 324-335.
 11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2019 report. <https://goldcopd.org/wp>.

2. ASPECTE GENERALE

2.1. DEFINIȚII

BPOC este o boală respiratorie caracterizată prin prezența de simptome persistente și obstrucție cronică a căilor aeriene, care se datorează de cele mai multe ori fumatului, dar și altor expuneri la gaze și noxe respiratorii (1,2). Simptomele dominante sunt reprezentate de dispnee și tuse, cu sau fără expectorație. Simptomatologia poate fi neraportată corespunzător de către o parte dintre pacienți, care fie nu o recunosc, fie o atribuie altor patologii, acesta constituind un motiv principal pentru care BPOC rămâne subdiagnosticat.

Obstrucția cronică a căilor aeriene este determinată de asocierea, în grade variabile, a afectării căilor aeriene mici (bronșiolita obstructivă) și a distrucției parenchimului pulmonar (emfizem) (2). Prezența obstrucției căilor aeriene este obiectivată prin spirometrie, test obligatoriu pentru diagnosticul BPOC.

Evoluția BPOC este grefată de apariția *exacerbărilor*, definite ca o accentuare acută a simptomatologiei, care necesită tratament adițional (2). Exacerbările au un impact negativ asupra prognosticului, progresiei bolii și riscului de mortalitate.

Bibliografie

1. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, Trigueros JA, Cosío BG, Casanova C, Riesco JA, Simonet P, Rigau D, Sorian JB, Ancochea J. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2017.

Pharmacological Treatment of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Arch Bronconeumol 2017; 53(6): 324–335

2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2019 Report. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>

2.2. FACTORI ETIOLOGICI

- Fumatul

La nivel mondial, *fumatul de țigarete* este factorul de risc cel mai frecvent întâlnit pentru BPOC. Fumătorii au o prevalență mai mare a simptomelor respiratorii, o rată anuală mai mare de declin a VEMS și un risc de mortalitate mai crescut decât nefumătorii. Alte tipuri de tutun (de exemplu pipa, trabucul, narghileaua) și marijuana sunt, de asemenea, factori de risc pentru BPOC (1).

Deși fumatul este factorul de risc cel mai important pentru BPOC, studiile demonstrează, chiar și în cazul marilor fumători, că mai puțin de 50% dintre pacienți dezvoltă BPOC în timpul vieții (2). Cu toate că la fumători terenul genetic joacă un rol important în modificarea riscului de BPOC, ar putea fi implicați și alți factori. De exemplu, în funcție de sexul individului, se poate deduce dacă acesta va fuma, sau va experimenta anumite expuneri profesionale sau de mediu; statusul socio-economic ar putea avea legătură cu greutatea copilului la naștere (deoarece aceasta are efect asupra dezvoltării plămânului, ar intra în discuție și susceptibilitatea privind declanșarea bolii). Totodată, speranța de viață mai mare va permite o expunere mai mare la factorii de risc pe parcursul vieții (2,3).

Fumatul pasiv, cunoscut ca și mediul cu fum de tutun, ar putea contribui la simptomele respiratorii în BPOC prin accentuarea încărcării pulmonare cu particule inhala-

te și gaze (4). Fumatul în timpul sarcinii poate reprezenta un risc pentru fetus prin afectarea dezvoltării plămânului și a sistemului imunitar, înainte de naștere (5).

Cu toate că fumatul este cel mai studiat factor de risc în BPOC, acesta nu este singurul factor de risc, nefumătorii putând dezvolta o limitare cronică a fluxului de aer.

- Factorii genetici

Factorul de risc genetic cel mai studiat este *deficitul ereditar de alfa-1 antitripsină (DAAT)*, principalul inhibitor circulant al proteazelor serice. Cu toate că DAAT este demonstrat doar pentru o mică parte din populația globală, un istoric familial semnificativ pentru BPOC sever sugerează că factorul genetic, împreună cu factorii de mediu ar putea influența susceptibilitatea pentru această boală (6). Date suplimentare referitoare la DAAT se vor regăsi în capitolul 2.4.1.

- Vârsta și sexul

Vârsta este adesea inclusă în lista factorilor de risc ai BPOC. Nu este clar dacă îmbătrânirea determină apariția BPOC, sau dacă vârsta reflectă suma cumulativă a expunerilor din timpul vieții. Îmbătrânirea căilor aeriene și a parenchimului pulmonar imită câteva schimbări structurale asociate BPOC (7).

În trecut, majoritatea studiilor arătau că prevalența BPOC și mortalitatea datorată acestei patologii, sunt mai mari la bărbați decât la femei, însă datele recente din România au raportat că prevalența BPOC la femei tinde să egalizeze prevalența acestei boli la bărbați, reflectând modificarea practicilor privind fumatul. Deși controversate, unele studii chiar au sugerat că femeile sunt mai expuse efectelor fumatului decât bărbații (8), având forme mai severe de boală pentru același număr de țigări fumate.

- Creșterea și dezvoltarea plămânului

Orice factor care afectează dezvoltarea plămânului în timpul gestației și copilăriei are potențialul de a crește riscul individual de apariție a BPOC. Studii ample au

confirmat asocierea dintre greutatea la naștere și valoarea VEMS la vârsta adultă, iar altele au demonstrat existența unui impact important al infecțiilor pulmonare din timpul copilăriei timpurii, sau chiar al supraaglomerării domiciliare din primii ani de viață asupra riscului de a dezvolta BPOC la vârsta adultă (8,9).

- Expunerea la particule

Expunerea ocupațională, inclusiv praful organic și anorganic, agenții chimici și fumul din mediu sunt factori de risc în apariția BPOC (10), expunerile ocupaționale fiind responsabile de 10-20% din simptomele sau tulburările funcționale legate de dezvoltarea BPOC (11).

Lemnul, bălegarul, reziduurile de cultură și cărbunile, arse în mod obișnuit prin foc deschis sau sobe care nu funcționează corespunzător, ar putea conduce la niveluri foarte ridicate de poluare a aerului de tip indoor, situație frecvent întâlnită atât la nivel global, cât și în mediul rural din România. Există din ce în ce mai multe dovezi conform cărora poluarea indoor prin folosirea biomasei la gătit, precum și locuințele slab ventilate reprezintă un important factor de risc pentru apariția BPOC (12-14).

Impactul *poluării exterioare* a aerului asupra BPOC este neclar și pare totuși a avea o influență mai redusă la adulți în comparație cu fumatul. Oricum, există dovezi conform cărora poluarea aerului are un impact semnificativ asupra maturizării și dezvoltării plămânului (1).

- Statutul socio-economic

Există o asociere inversă între statutul socio-economic și riscul de a dezvolta BPOC, însă nu este clar dacă acest model reflectă expunerea la poluanții atmosferici interiori și exteriori, aglomerarea, nutriția necorespunzătoare, infecțiile, fumatul sau alți factori legați de scăderea statutului socio-economic. Totodată, indivizii cu statut socio-economic scăzut au rate de spitalizare mai mari dato-

rate BPOC și o mortalitate semnificativ mai crescută, în comparație cu cei cu statut socio-economic corespunzător (15).

- Astmul și hiperreactivitatea bronșică

Astmul poate fi un factor de risc independent pentru dezvoltarea limitării cronice a fluxului de aer și a BPOC, fiind demonstrat faptul că adulții cu astm bronșic prezintă un risc de 12 ori mai mare de a dobândi BPOC în timp, comparativ cu cei fără astm (16), pacienții cu astm și BPOC având un declin mai important al VEMS decât populația generală (17).

Într-un studiu recent, hiperreactivitatea căilor aeriene a fost al doilea factor de risc în dezvoltarea BPOC, după fumat, cu o pondere de 15% (fumatul a avut un risc de 39% din populație) (18). Hiperreactivitatea căilor respiratorii poate exista fără diagnosticul clinic de astm bronșic și s-a dovedit a fi un predictor independent al BPOC și a mortalității datorate patologiei respiratorii (19,20). De asemenea, este un indicator al riscului de declin excesiv al funcției pulmonare la pacienții cu BPOC formă ușoară (21).

Patogenia limitării cronice a fluxului de aer la fumătorii astmatici este semnificativ distinctă față de fumătorii non-astmatici, ceea ce sugerează că cele două patologii pot să rămână diferite chiar și atunci când prezintă debite respiratorii reduse. Totodată, la pacienții la care aceste două patologii coexistă, tabloul clinic este mai accentuat, rata de utilizare a medicației de salvare mai mare, iar frecvența exacerbărilor este mai crescută (22).

- Bronșita cronică

Bronșita cronică (BC), entitate aparținând BPOC, prezintă numeroase consecințe clinice, incluzând scăderea accelerată a volumelor pulmonare, un risc mai mare de dezvoltare a obstrucției fluxului de aer la fumători, o predispoziție la infecții ale tractului respirator inferior, frecvență mai mare a exacerbărilor și mortalitate globală mai crescută (23,24).

- Infecțiile respiratorii

Antecedentele personale de infecții respiratorii severe în copilărie au fost asociate cu reducerea funcției pulmonare și cu simptome respiratorii mai importante la vârsta adultă (18). Susceptibilitatea la infecții joacă un rol important în exacerbările BPOC, dar efectul asupra dezvoltării bolii este mai puțin clar. La fumătorii adulți, istoricul de pneumonie în copilărie a fost asociat cu dezvoltarea BPOC la vârsta adultă și cu volume respiratorii mai reduse, această asociere fiind mai pregnantă în subgrupul de subiecți cu pneumonie și astm în copilărie. Cei cu pneumonie în copilărie au prezentat risc crescut de bronșită cronică, exacerbări mai frecvente și mai severe ale BPOC, multiple patologii cardiovasculare, dispnee importantă și o afectare semnificativă a calității vieții (25).

Pe de altă parte există dovezi că infecția HIV accelerează debutul emfizemului asociat fumatului și BPOC (26); tuberculoza a fost, de asemenea, identificată ca un factor de risc pentru BPOC, devenind atât un diagnostic diferențial pentru această patologie, cât și o potențială comorbiditate în evoluția acesteia (27).

Bibliografie

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2019 Report. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>
2. Hurjui J, Ivan A, Teodorovici G, Crețeanu G, Epidemiology of chronic bronchopulmonary disease. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iași*. 1982 Mar; 86(1): 9–14.
3. Espantoso-Romero M, Román Rodríguez M, Duarte-Pérez A, González-Rey J, Callejas-Cabanillas PA, Lazic DK, et al. External validation of multidimensional prognostic indices (ADO, BODEx and DOSE) in a primary care international cohort (PROEPOC/COPD cohort). *BMC Pulm Med* 2016 11; 16(1): 143.
4. Marchetti N, Garshick E, Kinney GL, et al. Association between occupational exposure and lung function, respiratory symptoms, and

- high-resolution computed tomography imaging in COPD. *Gene. Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190(7): 756-62.
5. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 977-83.
 6. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005; 365(9478): 2225-36.
 7. Mercado N, Ito K, Barnes PJ. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. *Thorax* 2015; 70(5): 482-9.
 8. Foreman MG, Zhang L, Murphy J, et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(4): 414-20.
 9. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax* 2005; 60(10): 851-8.
 10. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002; 156(8): 738-46.
 11. Balmes J, Becklake M, Blanc P, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(5): 787-97.
 12. Popa-Velea O, Purcărea V. Psychological factors mediating health-related quality of life in COPD. *J Med Life*. 2014 Mar 15; 7(1):100-3.
 13. Ivan A, Hurjui J, Crețeanu G, Teodorovici G. Epidemiology of chronic bronchopulmonary diseases II. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iași*. 1982 Jun; 86(2): 217-21.
 14. Mihălțan F. Romanian echoes of European COPD audit. *Pneumologia*. 2013 Sep; 62(3): 158-60.
 15. Andrea S. Gershon, Thomas E. Dolmage, Anne Stephenson, Beth Jackson, Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Socio-Economic Status: a Systematic Review, *J Chr Obst Pulm Dis* 2012, 9: 216-226.
 16. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004; 126(1): 59-65.
 17. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998; 339(17): 1194-200.

18. 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.
19. Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, Speizer FE, van der Lende R. The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136(1): 62-8.
20. Hoppers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet* 2000; 356(9238): 1313-7.
21. Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise RA. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(6 Pt 1): 1802-11.
22. Menezes AM, Montes de Oca M, Pérez-Padilla R, et al. Increased Risk of Exacerbation and Hospitalization in Subjects With an Overlap Phenotype. *Chest* 2014; 145(2): 297-304.
23. Victor Kim, Gerard J. Criner. Chronic Bronchitis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(3), 228–37.
24. Kim V, Han MK, Vance GB, Make BJ, Newell JD, Hokanson JE, Hersh CP, Stinson D, Silverman EK, Criner GJ; The COPDGene Investigators. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPDGene study. *Chest* 2011; 140: 626–633.
25. Lystra P. Hayden, Brian D. Hobbs, Robyn T. Cohen, Robert A. Wise, William Checkley, Childhood pneumonia increases risk for chronic obstructive pulmonary disease: the COPDGene study, *Respiratory Research* (2015) 16:115.
26. Drummond MB, Kirk GD. HIV-associated obstructive lung diseases: insights and implications for the clinician. *Lancet Respir Med* 2014; 2(7): 583-92.
27. Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, Lecca L, Marks GB. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the Int Soc Infect Dis* 2015; 32: 138-46.

2.3. FENOTIPURI ALE BPOC

Fenotipul reprezintă o trăsătură sau o combinație de trăsături ale BPOC care pot explica diferențele dintre bolnavi în funcție de o serie de parametri clinic semnificativi cum ar fi simptomele, exacerbările, răspunsul la terapie, rata de progresie a bolii sau riscul de deces. Dintr-o perspectivă centrată pe pacient, fenotipurile ar trebui să fie capabile să clasifice BPOC în subgrupuri distincte clinic la care aplicarea unor diferite terapii specifice să inducă beneficii similare semnificative (1). Astfel variabilitatea clinică de exprimare a BPOC impune uneori pentru o corectă individualizare a tratamentului de fond nu numai o clasificare bazată pe evaluarea combinată a bolnavilor, ci și o fenotipizare adecvată a acestora. Spectrul fenotipurilor descrise până acum la bolnavii cu BPOC este extrem de larg (peste 40), dar cele considerate de ghidurile actuale cu adevărat relevante pentru managementul terapeutic sunt în număr semnificativ mai mic (2, 3). În tabelul de mai jos sunt sumarizate principalele criterii de definire ale acestora. Este important de subliniat faptul că uneori în practica clinică mai multe fenotipuri pot apărea concomitent la același individ cu BPOC.

Tabelul 1. Breviarul criteriilor de definire a fenotipurilor elementare relevante pentru managementul terapeutic al BPOC

Fenotipul frecvent exacerbator	≥ 2 exacerbări moderate care au necesitat antibioterapie și/sau corticoterapie sistemică SAU 1 exacerbare severă care a necesitat internare per an.
Fenotipul bronșitic cronic	Prezența de tuse productivă zilnic ≥ 3 luni/an, timp de doi sau mai mulți ani consecutiv.
Fenotipul emfizematos	Absența expectorației și semne clinice de emfizem pulmonar; uneori este utilă demonstrarea modificărilor funcționale prin pletismografie (\uparrow VR și VR/CPT $>$ LSN) și/sau transfer gazos (\downarrow DL _{CO} și Kco $<$ LIN) precum și a celor structurale imagistic prin HRCT.

Overlap astm-BPOC (ACO)	Pacient cu criteriile de diagnostic pentru BPOC care prezintă și criteriile de diagnostic pentru AB conform ghidurilor actuale, sau care prezintă trăsături sugestive de astm: – test bronhodilatator puternic pozitiv (\uparrow VEMS > 400 ml și 15% după BD) și/sau – eozinofilie sanguină > 300 celule/mm ³ .
Overlap bronșiectazii-BPOC (BCO)	Pacient cu criteriile de diagnostic pentru BPOC care prezintă expectorație în cantitate crescută cu spută persistent purulentă, istoric de infecții respiratorii prelungite/recurente, uneori hemoptizie, la care HRCT-ul confirmă prezența bronșiectaziilor.

Notă: BD – bronhodilatator; CPT – capacitatea pulmonară totală; DLco – factorul de transfer gazos; HRCT – tomografie computerizată de înaltă rezoluție; Kco – constanta de transfer; LSN și LIN – limita superioară, respectiv inferioară a normalului; VR – volum rezidual.

Fenotipul frecvent exacerbator vs non exacerbator este definit de prezența în decursul unui an a cel puțin două exacerbări moderate care necesită tratament cu antibiotice și/sau corticosteroizi sistemici sau o exacerbare severă care necesită internare (4). Pentru a diferenția un eveniment nou de un eșec terapeutic sau o recădere, aceste exacerbări trebuie separate de un interval de cel puțin 4 săptămâni de la rezoluția episodului anterior sau 6 săptămâni de la debutul acestuia (5).

Fenotipul emfizematos este cel mai bine definit funcțional de fenomenul de „aer captiv” evidențiat prin măsurarea volumelor pulmonare statice și de diminuarea transferului gazos prin membrana alveolo-capilară pulmonară, respectiv imagistic prin tomografia computerizată toracică în special când se ia în considerare posibilitatea tratamentului chirurgical de corecție a volumelor pulmonare (6).

În scopul identificării *fenotipului bronșitic cronic* pacienții cu BPOC trebuie chestionați asupra patternului tusei cu expectorație din ultimii 2 ani. Mai mult, sputo-

cultura trebuie efectuată sistematic la pacienții cu acest fenotip în faza stabilă a BPOC, în special la cei cu modificări de culoare a expectorației (galbenă, închisă la culoare etc.), deoarece un rezultat pozitiv în mod repetat este sugestiv pentru o colonizare bronșică infecțioasă cu microorganisme potențial patogene (7). Criteriile fiziologice pentru diagnosticul BPOC (limitarea persistentă a fluxului de aer în căile aerifere), respectiv cele structurale pentru diagnosticul bronșiectaziilor (dilatarea lumenului bronșic prin modificări de perete al acestora), pot coexista la același bolnav, ceea ce conceptual reprezintă *fenotipul de overlap bronșiectazii-BPOC* (BCO). De aceea, la pacienții cu BPOC care prezintă eliminare zilnică excesivă de spută mucopurulentă uneori chiar cu striuri sangvinolente și/sau istoric de infecții bronșice prelungite/recurente se impune efectuarea tomografiei computerizate toracice de înaltă rezoluție pentru a verifica și eventuala prezență a bronșiectaziilor (8).

Consensul dintre ghidurile spaniole de astm și BPOC, pornind de la contextul dovezilor științifice actuale, a căutat să clarifice criteriile și să simplifice algoritmul de diagnostic al *fenotipului de overlap astm-BPOC* (ACO) (9). Astfel, odată stabilit diagnosticul de BPOC conform ghidurilor, adică vârstă ≥ 35 ani, expunere semnificativă la fumat sau alte noxe inhalatorii și simptome respiratorii asociate cu limitarea persistentă a fluxul bronșic de aer, se verifică și îndeplinirea criteriilor pentru astm (10). Chiar și când criteriile de astm nu sunt complet îndeplinite, dacă pacientul prezintă trăsături înalt sugestive pentru astm cum ar fi un răspuns bronhodilatator puternic pozitiv (11) și/sau o eozinofilie sanguină semnificativă (12), pacientul poate fi inclus în acest fenotip, deoarece este foarte probabil că va avea un răspuns bun la corticoterapia inhalatorie.

O serie de studii au sugerat că nivelul crescut al **eozinofiliei sanguine** este înalt predictiv pentru beneficiile asociate corticoterapiei inhalatorii în BPOC (13), în timp ce o metaanaliză care a inclus datele a 10 mari trialuri

clinice a relevat că utilizarea corticosteroizilor inhalatori la pacienții cu un nivel scăzut al eozinofiliei sanguine a fost asociat cu un risc crescut pentru pneumonie (14). Prin tehnica modelării de date a fost propus un prag de 100 celule/μl sub care probabilitatea unui răspuns la corticosteroizi este puțin probabil (15). Totuși, la pacienții cu număr de eozinofile sanguine > 340 celule/μl nivelul acestora tinde să fluctueze de-a lungul timpului (16). Mai mult, numărul eozinofilelor variază între diferite compartimente, nivelul eozinofiliei sanguine necorelându-se cu nivelurile prezente în căile aerifere, respectiv parenchimul pulmonar la fumătorii cu sau fără BPOC (17). De aceea, folosirea doar a nivelului eozinofilelor sanguine pentru a identifica prezența inflamației bronșice eozinofilice ca trăsătură tratabilă a BPOC (18) necesită validarea prin studii longitudinale prospective viitoare.

De reținut:

1. Fenotipurile BPOC pot contribui la o mai bună individualizare a tratamentului bolnavilor;
2. Fenotipurile relevante pentru tratamentul bolnavilor cu BPOC sunt: frecvent exacerbator vs non-exacerbator, bronșitic cronic, emfizematos, overlap astm-BPOC (ACO), overlap bronșiectazii-BPOC (BCO);
3. Nivelul eozinofilelor sanguine pare a fi cel mai promițător biomarker pentru aprecierea raportului beneficii/riscuri indus de folosirea corticosteroizilor inhalatori la bolnavii cu BPOC.

Bibliografie

1. Han MK, Agusti A, Calverley PM, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes; The Future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 182(5):598-604.

2. Koblizeka V, Chlumsky J, Zindr V, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthysiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2013, 157(2): 189-201.
3. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Myriam C, et al. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase. *Arch Bronconeumol* 2017, 53(6): 324-335.
4. Hurst JR, Vestbo J, Antonio A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010, 363(12): 1128-38.
5. Soler-Cataluña JJ, Rodriguez-Roisin R. Frequent Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbators: How Much Real, How Much Fictitious? *COPD* 2010, 7(4): 276-284.
6. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPD Gene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology* 2011, 261(1): 274-282.
7. Marin A, Garcia-Aymerich J, Sauleda J, et al. Effect of bronchial colonisation on airway and systemic inflammation in stable COPD. *COPD* 2012, 9(2): 121-130 .
8. Hurst J R, Elborn SJ, De Soyza A. COPD–bronchiectasis overlap syndrome. *Eur Respir J* 2016, 45(2): 310–313.
9. Miravittles M, Alvarez-Gutierrez FJ, Myriam C, et al. Algorithm for identification of asthma–COPD overlap: consensus between the Spanish COPD and asthma guidelines. *Eur Respir J* 2017, 49: 1700068.
10. GINA-GOLD. Diagnosis and Initial Treatment of Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap. A Joint Project of GINA and GOLD Updated April 2017. Preluat de pe <https://goldcopd.org/asthma-copd-asthma-copd-overlap-syndrome/>
11. Consentino J, Zhao H, Hardin M, et al. Analysis of Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome Defined on the Basis of Bronchodilator Response and Degree of Emphysema. *Ann Am Thorac Soc* 2016, 13(9): 1483-1489.
12. Sin DD, Miravittles M, Mannino DM, et al. What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *Eur Respir J* 2016, 48(3): 664-673.

13. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax* 2016, 71(2): 118-125.
14. Pavord ID, Lettis S, Anzueto A, Barnes N. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016, 4(9): 731-741.
15. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med* 2018, 6(2): 117-126.
16. Oshagbemi OA, Burden AM, Braeken DC, et al. Stability of Blood Eosinophils in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and in Control Subjects, and the Impact of Sex, Age, Smoking, and Baseline Counts. *Am J Respir Crit Care Med* 2017, 195(10): 1402-1404.
17. Turato G, Semenzato U, Bazzan E, et al. Blood Eosinophilia Neither Reflects Tissue Eosinophils nor Worsens Clinical Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2018, 197(9): 1216-1219.
18. Agusti A, Bel E, Thomas M, et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur Respir J* 2016, 47(2): 410-419.

2.4. COMORBIDITĂȚILE ASOCIATE BPOC

BPOC este un sindrom complex. În afară de o evaluare detaliată a manifestărilor pulmonare și tratamentul lor diferențiat, multe afectări extra-pulmonare secundare și comorbiditățile lor trebuie să fie luate în considerare în abordarea terapeutică individualizată a pacienților.

Comorbidomul este un concept nou ce reflectă prevalența comorbidităților, asocierea lor în „clustere” (grupuri) cât și puterea cu care aceste asocieri se corelează cu riscul de deces a pacienților cu BPOC. Au fost descrise peste 80 de comorbidități; 98% dintre pacienți prezintă ≥ 2 comorbidități; 50% dintre pacienții cu BPOC care sunt trimiși către serviciul de reabilitare pulmonară prezintă ≥ 5 afecțiuni comorbide obiectivate care pot complica tra-

tamentul BPOC. S-au identificat diferite asocieri (clustere) între comorbidități. Prezența unei comorbidități se asociază cu prezența altora.

Printre cele mai frecvente și cu consecințe sistemice se numără: bolile cardiovasculare (hipertensiune arterială, infarct miocardic, cardiopatie ischemică cronică, insuficiență cardiacă congestivă, accident vascular cerebral, arteriopatie obliterantă la membrele inferioare etc.), disfuncția musculaturii scheletice, tulburările de nutriție (scăderea ponderală până la cașexie sau, din contra, creșterea în greutate până la obezitate), cancerul pulmonar, tulburările metabolice (diabet zaharat, tulburări de glicoreglare, dislipidemie), tulburările neuro-cognitive (depresie, anxietate și disfuncție cognitivă), tulburări de somn/sindromul de apnee în somn, osteoporoza, anemia cronică, infecțiile respiratorii, bolile gastrointestinale etc. (2)

Asocierea observată între aceste patologii ar putea fi în parte explicată și prin existența unor factori de risc comuni. Legat de acești factori de risc trebuie făcută distincție între cei modificabili legați de stilul de viață, cum ar fi tabagismul cronic, sedentarismul și dieta necorespunzătoare, și cei nemodificabili, precum factorul genetic și fenomenul de îmbătrânire („ageing”) (3).

Comorbiditățile pot fi observate în orice stadiu evolutiv al BPOC, cu evidentă accentuare în stadiile severe. Din acest motiv, în orice simptomatologie care nu poate fi cupată/atenuată prin terapia corespunzătoare stadiului respectiv, trebuie suspectată și posibila existență a unei (unor) comorbidități subiacente. De asemenea, comorbiditățile pot precipita declanșarea unei exacerbări. ținând cont că infecțiile respiratorii ar cauza în jur de 70% din exacerbări, rămâne loc considerabil pentru contribuția comorbidităților la amorsarea unei exacerbări (1).

Comorbiditățile cresc în mod semnificativ costurile de asistență medicală în BPOC și este necesar ca acestea să fie căutate în mod activ și tratate concomitent conform

ghidurilor specifice în vigoare. Relația BPOC – comorbidități trebuie privită biunivoc: comorbiditățile agravează evoluția și cresc povara BPOC, iar pe de altă parte, prezența BPOC în cadrul unei alte patologii îi agravează prognosticul și îi complică tratamentul (1). Comorbidităților din BPOC li se va adresa atât un tratament farmacologic cât și nonfarmacologic, asociate cu modificarea factorilor de risc comuni; amintim succint tratamentul principalelor comorbidități.

Insuficiența cardiacă. Prezintă latent sau evident în 20-70%. Tratamentul poate presupune, în funcție de condițiile statusului clinic și ecocardiografic: *beta1-blocante, ventilație noninvazivă* (în caz de insuficiență respiratorie hipercapnică sau edem pulmonar în cadrul insuficienței cardiace). *Inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei* sunt utilizați pe scară largă în tratamentul hipertensiunii arteriale sistemice (cea mai frecventă comorbiditate cardiovasculară) și a insuficienței cardiace, iar în studiile observaționale aceste medicamente au fost asociate cu scăderea numărului de exacerbări și a mortalității pacienților cu BPOC (1).

Cardiopatia ischemică. Riscul de a se declanșa aritmii (în special fibrilație atrială) sau evenimente trombotice, crește mai ales în contextul apariției unei exacerbări. Asigurarea unei bronhodilatații maxime trebuie urmărită, iar *beta2-agoniștii de lungă durată* ca și *anticolinergicele de lungă durată*, s-au dovedit a fi sigure și deci nu trebuie evitate. Prudență doar la folosirea bronhodilatatoarelor de scurtă durată și a teofilinelor. *Statinele* pot reduce morbiditatea și mortalitatea la pacienții cu afecțiuni respiratorii care prezintă inflamație sistemică crescută (evidențiată prin creșterea proteinei C reactive) chiar și în absența unor hipercolesterolemii semnificative (1).

Disfuncția musculară. Este variabil clasificată, fie ca o complicație, fie ca o comorbiditate asociată. Aceasta se

corelează cu scăderea VEMS, dar mai ales cu capacitatea de efort evaluată prin distanța parcursă la testul de mers, și reprezintă unul din cei mai importanți predictorii ai stării de sănătate și ai supraviețuirii acestor pacienți. Factorii dovediți care contribuie la disfuncția musculară sunt vârsta înaintată, sedentarismul, tabagismul, inflamația sistemică, stresul oxidativ, denutriția/cașexia, hipoxia tisulară, alterări hormonale (scăderea testosteronului, insulino-rezistență) și ale electroliților și chiar unele medicamente (corticoterapia). Recondiționarea fizică + repleția nutrițională + anabolizante au demonstrat efecte pozitive (evidență de tip 1A) (4).

Cancerul pulmonar. În studii de anvergură s-a observat că 21-25% din mortalitatea înregistrată se datorează cancerelor pulmonare. Această realitate (pacienții cu BPOC au un risc de 3 – 4x mai mare de a dezvolta cancer pulmonar) a fost confirmată și în alte studii, care au mai evidențiat faptul că preponderent fenotipurile emfizematoase se asociază cu dezvoltarea cancerului pulmonar (5). Vârsta crescută și o istorie mai îndelungată a fumatului sporesc în continuare riscul. Câteva studii au căutat să arate că screeningul prin tomografie computerizată cu doze mici a îmbunătățit supraviețuirea la subiecții cu vârsta cuprinsă între 55 și 74 de ani, fumători actuali sau cei care au renunțat în ultimii 15 ani, cu un istoric de fumat de cel puțin 30 pachete/ an (6,7).

Osteoporoza. Este o comorbiditate frecventă, dar tot frecventă este și omisiunea diagnosticului ei. Un profil emfizematos în context de indici scăzuți de masă corporală, și de masă musculară fără grăsime, ar trebui să oblige la cercetarea și a unei osteoporoze subiacente. Scăderea densității osoase (DEXA), apariția de curbări patologice ale coloanei vertebrale și/sau fracturi, vor certifica diagnosticul. Alături de tratamentul farmacologic specific pentru orice osteoporoză, întreruperea fumatului,

stoparea administrării de lungă durată a dozelor mari de glucocorticoizi inhalator, dar și a celor utilizați sistemic (în timpul exacerbărilor) în cure scurte, dar repetate, practicarea unei activități fizice consecvente, reprezintă ingredientele unei intervenții preventive eficiente (8).

Sindromul de apnee în somn (SAS) cuplat cu BPOC (sindrom overlap) ar fi întâlnit până la 26% din pacienții cu BPOC. În timpul somnului, la individul sănătos (mai ales în faza de REM – Rapid Eye Movement), activitatea centrului respirator se reduce, scade ventilația, se produce hipotonia mușchilor respiratori și diminuează volumul pulmonar. Ca atare, rezultatul este o hipoventilație în comparație cu starea de veghe; dacă toate acestea se produc pe fondul creșterii rezistenței căilor aeriene din BPOC, alterările gazometrice sunt și mai accentuate. Când există însă SAS și BPOC, apar suplimentar alte modificări fiziopatologice care duc la o mai mare hipoventilație și hipoxemie. Hipoxemia nocturnă este mai marcată la fenotipul „blue bloater”. Riscul de aritmii și de dezvoltare a hipertensiunii pulmonare este crescut la acest set de bolnavi. Instituirea CPAP s-a dovedit eficientă (9,10).

Anxietatea – Depresia au fost recunoscute de multă vreme ca fenomene asociate BPOC și care afectează calitatea vieții, alterează aderența la tratament și imprimă un prognostic rău. Ar fi mai frecvent întâlnite la sexul feminin, bolnavi tineri, fumători, cu VEMS mai scăzut; adesea se poate observa și o istorie de boli cardiovasculare. Pe lângă abordarea psihiatrică, reabilitarea pulmonară s-a dovedit a avea un efect benefic (evidență de tip B) (11).

De reținut:

1. Comorbiditățile sunt foarte frecvente, motiv pentru care trebuie să fie căutate în mod activ spre depistare;

2. Prezența lor contribuie la structurarea diferitelor fenotipuri;
3. Recunosc factori cu potențial patogenic comuni cu BPOC: tabagismul, sedentarismul, dieta alimentară inadecvată, vârsta înaintată;
4. Asocierea cu unele comorbidități poate complica diagnosticul;
5. Accentuează degradarea clinic-funcțională a BPOC și implicit morbi-mortalitatea;
6. Cresc costurile (spitalizări, tratarea exacerbărilor, handicap);
7. Prezența comorbidităților nu trebuie să afecteze tratamentul de bază al BPOC, iar comorbiditățile trebuie tratate concomitent conform ghidurilor specifice în vigoare. Cum BPOC este tratată de cele mai multe ori într-un context al comorbidităților, atenția va trebuie dirijată spre un plan terapeutic cât mai simplu, evitându-se polipragmazia (1).

Bibliografie

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2018 Report: GOLD Executive Summary.
2. Miguel Divo, Claudia Cote, Juan P. de Torres, et al. Comorbidities and Risk of Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(2): 155–161.
3. Lowie EGW Vanfleteren, Martijn A Spruit, Emiel FM Wouters, et al. Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs, *Lancet Respir Med* 2016.
4. Ho Cheol Kim, et al. Skeletal muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intern J COPD* 2008; 3(4): 637–658.
5. Barnes PJ, Celli BR, Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *ERJ* 2009; 33:1165-1185.
6. Aberle DR, Adams AM, Berg Cd, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365(5): 395-409.

7. Infante M, Cavuto S, Lutmann FR, et al. Long-term follow-up results of the DANTE trial, a randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography. *AJRCCM* 2015, 191 (10): 1166-1175.
8. Daisuke Inoue, Reiko Watanabe, Ryo Okazaki, COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 637-648.
9. McNicholas WT, Verbraecken J, Marin JM. Sleep disorders in COPD: the forgotten dimension. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 365-375.
10. Dudley KA, Malhotra A, Owens RL. Pulmonary overlap syndromes, with a focus on COPD and ILD. *Sleep Med Clin* 2014; 9(3): 365-379.
11. Abebaw M, Yohannes, George S, Alexopoulos. Depression and anxiety in patients with COPD. *Eur Respir Rev* 2014; 23: 345-349.

2.5. PARTICULARITĂȚI ALE ASOCIERII DEFICIT DE ALFA-1 ANTITRIPSINĂ – BPOC

Introducere

Factorul genetic cel mai bine documentat ca factor de risc pentru BPOC este deficitul de alpha-1 antitripsină (DAAT), o glicoproteină 52kd care face parte din categoria serpinelor (1,6,7,10). Deficitul de alfa-1 antitripsină este o boală genetică autozomal co-dominantă, care evoluează cu afectare pulmonară și hepatică. DAAT sever evoluează cu valori plasmatiche mult scăzute, față de valoarea normală și față de valoarea minimă de protecție, respectiv $< 11 \mu\text{mol/l}$ sau 80 mg/dl (VN: $20\text{-}53 \mu\text{mol/l}$ sau $120\text{-}220 \text{ mg/dl}$). Alfa-1 antitripsina (AAT) inhibă o serie de enzime proteolitice, inclusiv neutrofil elastaza, o protează care poate distruge peretele alveolar. Scăderea valorii plasmatică a AAT $< 80 \text{ mg/ml}$ sau $< 11 \mu\text{mol/l}$ care reprezintă valoarea de protecție, conduce la distrugerea septurilor alveolare și apariția emfizemului (6,7,10,13).

Epidemiologie

Sunt identificate până acum peste 120 de variante de PI (proteaz-inhibitori), varianta normală fiind M. Cele mai frecvente alele asociate cu DAAT-BPOC sunt PI*ZZ și PI*SZ, care prezintă valori reduse ale AAT, precum și

mutațiile Null Null și variantele rare, ce evoluează cu valori aproape de zero ale AAT și emfizem pulmonar (7,9).

Se apreciază că în Europa sunt aproximativ 120 000 de indivizi cu fenotip PI*ZZ. Între 2010-2012, România a făcut parte dintr-un program de screening pentru AAT, în care au fost testați 11 648 de indivizi din 13 țări, în cadrul căruia, prevalența DAAT a fost de 0,3% în România, în timp ce cea mai înaltă prevalență a fost înregistrată în Croația, de 3,2% (7).

Primul studiu pilot privind depistarea DAAT la pacienții cu risc în România arată o prevalență globală de 8,07% în populația la risc (7), cu o prevalență redusă de 0,48% a PI*ZZ, dar în același timp o prevalență mare a genotipurilor rare, 1,48% (7).

Manifestări pulmonare în DAAT

Cea mai frecventă afectare pulmonară în deficitul sever de AAT este emfizemul pulmonar, BPOC, urmate de bronșiectazii. Emfizemul se dezvoltă precoce de obicei, între a treia și a patra decadă de vârstă la persoanele cu DAAT expuse la fumat și poate apărea în decada cinci sau șase de vârstă, la persoanele care nu au fumat niciodată.

Debutul precoce al emfizemului este legat de nivelul seric al AAT și de expunerea la fumat. PI*ZZ și PI*SZ, dar și variantele rare homozigote sau heterozigoți: varianta rară/Z, care asociază valori semnificativ reduse față de nivelul protector al valorii plasmatică de 11 μ M, până aproape de zero, sunt predispușe la un debut precoce al emfizemului (9). S-a observat că indivizii cu valori aproape de zero ale AAT, cum este varianta homozigotă Null Null, dezvoltă emfizem la vârste mai mici decât subiecții cu forma DAAT homozigotă ZZ (9). Subiecții cu mutații Null Null trebuie considerați un subgrup cu risc deosebit de ridicat de emfizem din cadrul DAAT. Fumatul de țigarete asociat cu valori serice scăzute până la zero, ale AAT, fie că vorbim de variantele comune

sever deficiente PI*ZZ, cât și PI*Null Null sau variantele rare homozigote sau heterozigote R/Z predispun la debut precoce al emfizemului < 35 de ani (11).

Progresia emfizemului în DAAT

Progresia emfizemului în DAAT este cunoscută ca fiind la o rată accelerată în comparație cu BPOC obișnuit. Frecvența exacerbărilor în BPOC-DAAT pare a fi corelată cu declinul VEMS cât și cu prezența bronșitei cronice, aceștia fiind factori predictori independenți ai declinului VEMS (2,4,5).

Factori de risc pentru debutul precoce al emfizemului în BPOC – DAAT

Numeroase studii arată că expunerea la fumatul de țigarete la pacienții cu DAAT favorizează apariția precoce a emfizemului și un declin mai rapid al VEMS. Expunerea profesională și de mediu la noxe respiratorii, sexul masculin, factori familiali, atopia și debutul bolii astma-like par, de asemenea, a reprezenta factori de risc independenți pentru debutul precoce al emfizemului (2,4,5).

Diagnosticul de laborator al DAAT

Determinarea valorii plasmatică a AAT prin nefelometrie sau imunoturbidimetrie (mai puțin frecvent) este prima etapă în algoritmul de diagnostic DAAT (10,12). Valoarea plasmatică normală este de 120-220 mg/ml și 20-53 micromoli/l. AAT este o proteină de fază acută și sintetizarea ei se poate intensifica în timpul inflamației. Prin urmare, se recomandă determinarea simultană a nivelurilor de proteină C reactivă, iar valorile AAT nu vor fi acceptate dacă nivelurile proteinei C reactive sunt anormale.

Dacă AAT este sub valoarea de referință a laboratorului, se recomandă caracterizarea genotipului (genotipare – prin analiza genei AAT) și fenotipului (fenotipare – prin analiza proteinei AAT). Genotiparea detectează mutații genetice specifice AAT, în principal Z,S, și variantele Null; ea poate detecta doar secvențe deficiente

deja cunoscute, de aceea, în cazul neconcordanțelor între valoarea plasmatică și genotipare, se recomandă continuarea testării cu secvențialitatea genică (12). În România, datorită prevalenței crescute a variantelor rare AAT, se recomandă secvențialitatea genică ca obligatorie (7).

Indicațiile testării pentru DAAT

Societatea Respiratorie Europeană (ERS-European Respiratory Society) și Societatea Toracică Americană (ATS – American Thoracic Society), recomandă conform ghidului de diagnostic și management în Deficitul de alfa-1 antitripsină (6,12), testarea următoarelor categorii de pacienți :

1. Adulți simptomatici cu obstrucție persistentă a funcției pulmonare, cu:

- Emfizem pulmonar
- BPOC
- Astm, dacă prezintă obstrucție incomplet reversibilă a fluxului aerian
- Adulți cu bronșiectazii, fără etiologie evidentă
- Adolescenți cu persistența obstrucției căilor respiratorii
- Obstrucția căilor respiratorii persistentă fără factori de risc

2. Persoane asimptomatice cu obstrucție persistentă a funcției pulmonare care prezintă factori de risc identificabili, printre care: fumatul, expunerea profesională

3. Persoane cu boală hepatică inexplicabilă, inclusiv nou-născuți, copii și adulți

4. Adulți cu paniculită necrotizantă

5. Adulți și adolescenți cu frați care prezintă homozigotitate AAT, de exemplu genotipul PI*ZZ (persoane asimptomatice care pot fi supuse unui risc ridicat de predispoziție genetică spre dezvoltarea deficitului de alfa-1 antitripsină).

6. Adulți cu vasculită c-ANCA pozitivi

7. Istoric familial de BPOC, și boală hepatică, care nu se știe a fi cauzate de DAAT (6,12).

Tratamentul DAAT – BPOC

Tratamentul specific în BPOC-DAAT constă în terapia de augmentare cu alfa-1 antitripsină, în doză de 60 mg/kg/săptămână (1,3,6,12,13). Se recomandă tratamentul pacienților cu VEMS între 30-65%, dar cel mai mare beneficiu îl au pacienții cu VEMS = 35-49% (1). Terapia de augmentare în BPOC-DAAT încetinește declinul funcției pulmonare, precum și progresia emfizemului pe densitometria CT. Studii recente bazate pe densitometria CT recomandă terapia de augmentare la toți indivizii cu formă progresivă de boală (1).

În România, terapia de augmentare nu este disponibilă.

De reținut:

1. Emfizemul datorat DAAT este cea mai frecventă boală congenitală fatală la vârsta adultă și de asemenea cea mai frecventă cauză de morbiditate și mortalitate la pacienții cu DAAT sever.
2. Debutul precoce al emfizemului < 35 de ani este legat de nivelul seric de AAT și apare nu numai la PI*ZZ, ci și la PI* Null Null și variantele rare, care dezvoltă valori plasmatice aproape de zero.
3. Fumatul, expunerile profesionale și de mediu, sexul masculin, debutul asthma-like, exacerbările reprezintă factori de risc atât pentru debutul precoce al emfizemului cât și pentru o evoluție cu un declin accelerat al funcției pulmonare.
4. BPOC-DAAT este un fenotip particular de BPOC, subdiagnosticat, dar care pare să reprezinte 2% din pacienții cu BPOC.

Bibliografie

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2018-https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf
2. Dawkins PA , Dawkins CL , Wood AM, Nightingale PG, Stockley JA, Stockley RA. Rate of progression of lung function impairment in α_1 -antitrypsin deficiency. *ERJ* 2009, 33 (6) 1338-1344; doi: 10.1183/09031936.00061208.
3. Miravittles M., Soller Cataluna, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *Arch Bronconeumol* 2017 Jun; 53(6): 324-335.
4. Needham M, Stockley RA. Exacerbations in α_1 -antitrypsin deficiency, *European Respiratory Journal* Jun 2005, 25 (6) 992-1000.
5. Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. Longitudinal changes in physiological, radiological, and health status measurements in α_1 -antitrypsin deficiency and factors associated with decline. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1805–1809.
6. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(7): 818–900.
7. Ana Maria Zaharie, Sabina Antoniu, Joanna Chorostowska Wynimo, Florin Dumitru Mihălțan, Oana Claudia Deleanu, Beatrice Mahler, Lavinia Davidescu, Oana Cristina Arghir, Ruxandra Ulmeanu. Romanian Pilot Study of Alpha1 Antitrypsine, *Chemistry Magazine, Volume 1*, 2018.
8. Laura Fregonese. Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences, *Orphanet J Rare Dis* 2008.
9. Cox DW, Levison H. Emphysema of early onset associated with a complete deficiency of alpha-1 antitrypsin (null homozygotes). *Am Rev Respir Dis* 1988.
10. Lavinia Davidescu. Bronhopneumopatia obstructivă cronică: repere pentru clinician, Editura Universității din Oradea, 2017, ISBN 978-606-10-1924-3
11. Laura Fregonese. Alpha-1 antitrypsin Null mutations and severity of emphysema, *Resp Med* 2008.
12. Marc Miravittles, Asger Dirksen, Ilaria Ferrarotti, Vladimir Koblizek, Peter Lange, Ravi Mahadeva, Noel G. McElvaney, David Parr, Eeva Piitulainen,

Nicolas Roche, Jan Stolk, Gabriel Thabut, Alice Turner, Claus Vogelmeier, Robert A. Stockley European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α_1 -antitrypsin deficiency_Eur Respir J Nov 2017 50 (5) 1700610

13. Ana-Maria Zaharie, Florin Dumitru Mihălțan , Ruxandra Ulmeanu: Alpha-1 antitrypsin deficiency: another COPD? Pneumologia 2018, 67(2).

2.6. PARTICULARITĂȚI ALE ASOCIERII SASO – BPOC

Sindromul de apnee în somn de tip obstructiv (SASO) se asociază frecvent cu BPOC, în special la pacienții obezi, ducând la deteriorarea stării de sănătate și a prognosticului.

SASO se caracterizează prin obstrucția totală (apnee) sau parțială (hipopnee) a căilor aeriene superioare (CRS), determinând hipoxie intermitentă, fragmentarea somnului și somnolență diurnă. În 1985, David Flenley a denumit “overlap syndrome” asocierea între SASO și alte boli pulmonare obstructive (1).

Epidemiologie. SASO moderat sau sever poate fi prezent la 10-30% din pacienții cu BPOC, prevalență similară cu populația generală. Mortalitatea în sindromul overlap este mai mare decât în fiecare dintre afecțiunile, considerată separat (2), însă folosirea terapiei CPAP poate elimina diferența de mortalitate dintre pacienții cu BPOC și cei cu overlap (3). De asemenea, pacienții cu overlap prezintă alterări ale funcției cardiace mai severe față de cei cu BPOC, datorate cel mai probabil hipoxemiei nocturne (4).

Fiziopatologie. Din punct de vedere fiziopatologic și clinic, există diferențe între pacienții cu BPOC la care predomină emfizemul și cei cu predominanța bronșitei cronice. Creșterea volumelor pulmonare prin air trapping se asociază cu o tendință mai redusă la colaps al CRS la

pacienții emfizematoși (pink puffer) și, implicit, cu o prevalență mai redusă a SASO. În schimb, la pacienții obezi cu BPOC de tip bronșitic (blue bloater), prevalența SASO este mai mare (5). Coexistența SASO și BPOC la același pacient se asociază cu hipoxie și hipercapnie mai importantă decât în prezența uneia din cele două afecțiuni. De asemenea, rolul hipoxemiei diurne prin obstrucție bronșică este primordial în determinismul HTAP. Hipoxemia nocturnă datorată apneilor are un rol secundar în instalarea HTAP și apariția cordului pulmonar cronic.

Când trebuie să suspectăm coexistența SASO la un pacient cu BPOC ? (6)

Următoarele criterii ATS/ERS au fost propuse pentru suspiciunea de SASO:

- prezența simptomelor tipice sugestive pentru SASO:
- sforăit cronic, somn fragmentat, cefalee matinală, somnolență diurnă
- obezitatea cu indice de masă corporală $> 30 \text{ kg/m}^2$ la bărbați și $> 40 \text{ kg/m}^2$ la femei
- scăderea saturației oxigenului (sub 93%) în repaus sau la efort
- hipercapnia diurnă
- circumferința gâtului $> 43 \text{ cm}$ la bărbați și $> 41 \text{ cm}$ la femei
- semne de hipertensiune arterială pulmonară sau insuficiență cardiacă dreaptă
- policitemia
- cefaleea matinală, în special după administrare nocturnă de oxigen
- utilizarea medicamentelor ce deprimă respirația (opioide, hipnotice)
- prezența comorbidităților asociate frecvent cu SASO (fibrilație atrială, DZ tip 2, boală renală în stadiul terminal, insuficiență cardiacă, AVC, HTA).

Diagnosticul paraclinic

După completarea unui *chestionar de screening* (Stanford, Epworth, Berlin sau Stop BANG), se poate realiza o succesiune de investigații paraclinice pentru confirmarea diagnosticului de SASO. Triajul preliminar poligrafiei se poate realiza prin *pulsoximetrie nocturnă*, deoarece jumătate din pacienții cu desaturări nocturne prezintă și SASO (7). Confirmarea apneei de somn se face prin *poligrafie respiratorie* sau *polisomnografie* (gold standard). În condițiile actuale, poligrafia respiratorie de somn este suficientă pentru confirmarea SASO (prezența a > 5 apnei/hipopneei pe ora de somn) și instituirea terapiei cu presiune pozitivă continuă pe căile aeriene (CPAP).

Tratamentul SASO la bolnavii cu BPOC urmărește ameliorarea hipoxemiei nocturne, îmbunătățirea calității somnului și scăderea mortalității prin BPOC. Terapia nocturnă cu presiune pozitivă (CPAP) va fi asociată cu educația pacientului în vederea reducerii factorilor de risc (renunțarea la fumat, scădere ponderală, evitarea medicației hipnotice/sedative) (5). Inițierea terapiei cu presiune pozitivă se face de obicei în mod CPAP, prin titrare cu poligraful, sau în timpul unei pulsoximetrii nocturne. La nevoie se va adăuga oxigen suplimentar. BPOC moderat/sever și BPOC dependent de oxigen sunt contraindicații pentru titrarea APAP la domiciliu.

La pacienții cu SASO și BPOC, CPAP reduce mortalitatea, morbiditatea și frecvența exacerbărilor (3). Când pacienții cu BPOC necesită presiuni mari (>15 cmH₂O) pentru controlul SASO, sau la pacienții hipercapnici, se recomandă trecerea la modul de ventilație BPAP cu două niveluri presionale (8). Varianta de suport inspirator bi-presional denumită AVAPS (auto-adapting bi-positive pressure ventilation) sau ASV (adaptive server ventilation) poate aduce beneficii suplimentare asupra toleranței clinice și valorilor gazometriei arteriale.

De reținut:

1. În prezența simptomelor sugestive pentru apnee de somn, diagnosticul poligrafic/polisomnografic al SASO la pacienții cu BPOC este important pentru abordarea terapeutică pe termen lung. Utilizarea presiunii pozitive pe căile aeriene (CPAP) contribuie la îmbunătățirea supraviețuirii și scăderea riscului de spitalizare (9).
2. Pentru pacienții cu hipercapnie datorită asocierii BPOC cu SASO se preferă utilizarea ventilației cu două niveluri de presiune (BPAP) față de presiunea constantă CPAP, în scopul îmbunătățirii ventilației alveolare și reducerii hipercapniei.

Bibliografie

1. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med* 1985; 6: 651–61.
2. Owens RL, Macrea MM, Teodorescu M. The overlaps of asthma or COPD with OSA: A focused review. *Respirology* 2017; 22: 1073–1083.
3. 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: 325–31.
4. Sharma B, Neilan TG, Kwong RY, Mandry D, Owens RL, McSharry D, Bakker JP, Malhotra A. Evaluation of right ventricular remodeling using cardiac magnetic resonance imaging in coexistent chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea. *COPD* 2013; 10: 4–10.
5. Schneider H. Sleep-related breathing disorders in COPD. *UpToDate* 2018.
6. Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23:932.
7. Walter T. McNicholas, COPD-OSA Overlap Syndrome Evolving Evidence Regarding Epidemiology, Clinical Consequences, and Management. *Chest* 2017; 152(6):1318-1326.
8. Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat

adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep* 2006; 29:375.

9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2018 Report, pg 19.

3. DIAGNOSTIC ȘI EVALUARE

3.1. DIAGNOSTIC POZITIV

Diagnosticul BPOC este unul etapizat (fig. 1) și pornește de la *suspiciunea de diagnostic* care se bazează pe următoarele criterii:

- vârsta peste 45 de ani;
- istoric de fumat semnificativ (> 10 pachete-an) sau de expunere la alți factori de risc pentru BPOC (poluare atmosferică, poluare profesională sau ambientală);
- istoric familial de BPOC, factori genetici, tulburări de creștere sau dezvoltare (greutate mică la naștere, infecții recurente în copilărie);
- prezența unor simptome respiratorii cronice: tuse cronică, cu sau fără expectorație și/sau dispnee progresivă de efort, senzație de constricție toracică, wheezing intermitent sau istoric de infecții respiratorii recurente. Aceste simptome sunt nespecifice, putându-se întâlni și în alte boli pulmonare, cardiovascularare etc.

Examenu clinice are importanță limitată în diagnosticul pozitiv al BPOC, mai ales în stadiile incipiente, însă, în stadiile avansate de boală poate fi sugestiv, putând fi prezente următoarele semne: torace hiperinflat, hipersonoritate la percuție, expir prelungit, murmur vezicular diminuat și uneori prezența de raluri bronșice și/sau wheezing. În BPOC sever pot fi prezente cianoza, semne de insuficiență cardiacă dreaptă, creșterea frecvenței respiratorii în repaus, sau utilizarea mușchilor respiratori accesori.

Spirometria este investigația esențială pentru diagnosticul pozitiv de BPOC, obiectivând prezența limitării fluxului aerian. Este o investigație simplă, disponibilă, ușor de efectuat, reproductibilă și cu un cost redus. Spirometria trebuie să fie efectuată conform standardelor publicate (1), de către o persoană calificată, iar spirometrul trebuie calibrat înainte de efectuarea probei. Prezența unui sindrom obstructiv (raport VEMS/CVF sub 70%) după administrare de bronhodilatator inhalator susține diagnosticul de BPOC.

Ca *bronhodilatatoare inhalatorii* se pot folosi:

- Salbutamol (400 mcg) - spirometria se efectuează la 10-15 min după administrare;
- Ipratropiu (160 mcg) sau o combinație de Salbutamol cu Ipratropiu - spirometria se face la 30-45 min după administrarea bronhodilatatorului.

În funcție de gradul de scădere al VEMS (exprimat în % din valoarea teoretică) se stabilește și gradul de obstrucție (**stadializarea BPOC**) (3):

- Stadiul I (BPOC ușor) $VEMS \geq 80\%$ din valoarea prezisă;
- Stadiul II (BPOC moderat) $50\% \leq VEMS < 80\%$ din valoarea prezisă;
- Stadiul III (BPOC sever) $30\% \leq VEMS < 50\%$ din valoarea prezisă;
- Stadiul IV (BPOC foarte sever) $VEMS < 30\%$ din valoarea prezisă.

Radiografia toracică față și profil se efectuează de rutină atunci când există suspiciune de BPOC pentru a exclude alte cauze de simptome respiratorii cronice. Pe radiografia toracică se pot evidenția elemente de emfizem pulmonar: hiperinflație pulmonară (creșterea diametrului antero-posterior, creșterea spațiului aerian retrosternal, poziție coborâtă a diafragmului, creșterea spațiilor intercostale), amputarea ramurilor periferice ale arterelor pulmonare sau verticalizarea poziției cordului (4).

CT de torace poate fi util pentru o analiză mai detaliată a leziunilor de emfizem pulmonar, pentru detectarea bronșiectaziilor sau a proceselor tumorale asociate și pentru evaluarea în vederea oportunității tratamentului chirurgical.

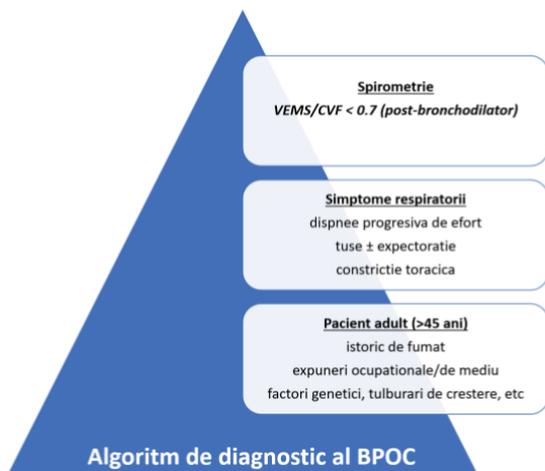


Fig. 1. Diagnosticul BPOC.

Bibliografie

1. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J 2005; 26(2): 319-338.
2. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, et al. – Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J 2005; 26(5): 948-968.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2019. <https://goldcopd.org/gold-reports/>
4. Washko GR - Diagnostic Imaging in COPD – Semin Respir Crit Care Med 2010; 31(3): 276–285.

3.2. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

BPOC se poate confunda cu alte maladii respiratorii sau cardiace cu care împarte caractere clinice comune:

dispneea de efort, wheezing, tusea cronică productivă (1,2).

Caracterele sugestive de BPOC sunt: apariția după vârsta de 40-45 de ani, mai ales la fumători, debutul cu dispnee progresivă de efort. Sunt necaracteristice: debutul cu crize de dispnee, ortopneea, sindromul obstructiv bronșic reversibil.

Astmul bronșic. Dacă astmul ce apare la tineri nefumători, cu manifestări paroxistice, este ușor de diferențiat de BPOC, mult mai dificilă este diferențierea astmului cronic, mai ales la pacienți peste 40 de ani și fumători. Diferențierea se poate face printr-o anamneză atentă (pentru a lămurii debutul bolii: insidios la BPOC și cu manifestări inițial paroxistice la astm), test de reversibilitate la bronhodilatator (pozitiv mai ales la astmatici). Totuși, există fenotipuri de BPOC cu reversibilitate, după cum există astmatici cronici severi la care reversibilitatea nu mai este prezentă, prin măsurarea difuziunii alveolo-capilare (normală la astmatici și scăzută la BPOC datorită prezenței emfizemului), prin măsurarea eozinofiliei sanguine (crescută de regulă la astmatici, deși unii pacienți cu BPOC pot prezenta hipereozinofilie) (3,4). Diferențierea strictă a BPOC de astmul cronic nu este totdeauna posibilă. Uneori cele două boli coexistă la același individ, situație întâlnită în special la astmaticii fumători, sau la astmul cu debut tardiv. Această coexistență a fost denumită ACOS (Asthma and COPD Overlap Syndrome) sau ACO, descriind o suprapunere a celor două boli ce provoacă obstrucție bronșică (5,6).

Bronșiectazii. Confuzia cu BPOC se poate face la pacienții cu debut al simptomelor la vârstă adultă, și mult mai rar la cei cu bronșiectazii congenitale. Pacienții pot fi nefumători, cu istoric de infecții respiratorii (inclusiv tuberculoză, bronșiolite sau tuse convulsivă în copilărie), clinic prezintă tuse cronică cu bronhoree purulentă. Pot prezenta diferite tipuri de disfuncție ventilatorie: obstruc-

tivă, mixtă sau chiar restrictivă. Diferențierea se bazează pe istoric și pe examenul computer-tomografic toracic, care evidențiază prezența dilatațiilor bronșice semnificative. Exacerbările infecțioase ale bronșiectaziilor pot fi foarte similare clinic exacerbărilor BPOC (agravarea dispneei, intensificarea tusei, creșterea cantității expectorației care devine franc purulentă, insuficiența respiratorie), drept care acești pacienți trebuie diagnosticați corect în afara episoadelor de exacerbare (7).

Insuficiența cardiacă congestivă se poate manifesta cu dispnee de efort, ca și BPOC. Pacienții cardiaci însă prezintă și ortopnee. Auscultator prezintă raluri de stază. Radiologic se poate observa cardiomegalie și/sau opacități exsudative parahilare, date de staza pulmonară. Spirometria poate fi normală sau cu un sindrom restrictiv. Diferențierea se poate face pe baza ecografiei cardiace, care poate sugera semne de deficit de contractilitate a ventriculului stâng. Totuși, pacienții cu BPOC, adesea în vârstă, pot prezenta simultan ambele afecțiuni.

Tuberculoza, prin debutul insidios și evoluția lentă dominate de tusea cronică productivă poate fi confundată cu BPOC. Aspectul radiologic pulmonar arată însă de cele mai multe ori modificări sugestive tuberculozei, confirmarea făcându-se microbiologic prin evidențierea bacililor acido-alcoolorezistenți în spută (8).

Pneumopatiile interstițiale difuze pot fi confundate cu BPOC datorită dispneei de efort accentuate progresiv și tusei cronice. Pacienții cu **fibroză pulmonară idiopatică** (FPI), ca și cei cu BPOC, sunt de obicei cu vârstă peste 55 de ani, cu istoric de fumat, cu degete hipocratice, boala fiind mai frecventă la bărbați. În FPI auscultația relevă ralurile tipice crepitante uscate (în Velcro) bazal bilateral și absența ralurilor bronșice, radiografia pulmonară poate evidenția opacități reticulare bilaterale mai ales bazale, iar spirometria arată un sindrom restrictiv, adesea cu raport VEMS/CV mai mare decât cel normal (ca semn indirect

de creștere a reculului elastic pulmonar). Scăderea difuziunii alveolo-capilare poate fi prezentă și în BPOC (datorită emfizemului) și în FPI (datorită fibrozei interstițiale), diferențierea netă făcându-se pe baza HRCT, care la FPI evidențiază modificările caracteristice: benzi fibroase, bronșiolectazii de tracțiune, chisturi aeriice subpleurale (fagure de miere), toate cu localizare subpleurală și în lobii inferiori (9).

Mai pot intra în discuția diagnosticului diferențial al BPOC: *bronșiolita obliterantă* (ce poate apărea la transplantății medular sau pulmonar – ca manifestare de rejet) sau *deficitul genetic de alfa-1 antitripsină* (cu manifestări de BPOC sever, cu predominanță a emfizemului, la pacienți tineri și nefumători).

Bibliografie

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management, and Prevention. A Guide for Health Care Professionals. 2019 Edition.
2. Price DB, Yawn BP, Jones RCM. Improving the Differential Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Primary Care. Mayo Clinic Proceedings 2010; 85(12): 1122-1129.
3. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention.
4. Miravittles M, Andreu I, Romero Y, Sitjar S, Altés A, Anton E. Difficulties in differential diagnosis of COPD and asthma in primary care. Br J Gen Pract 2012; 62 (595): e68-e75.
5. de Marco R, Pesce G, Marcon A, Accordini S, Antonicelli L, et al. The Coexistence of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Prevalence and Risk Factors in Young, Middle-aged and Elderly People from the General Population. PLoS ONE 2013 8(5): e62985.
6. Global Initiative for Asthma. 2015 Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS).
7. Polverino E, Goeminne PG, McDonnell MJ, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. Eur Resp J 2017 50: 1700629.

8. Ghid metodologic de implementare a programului național de prevenire, supraveghere și control al tuberculozei 2015. [http://old.ms.ro/documente/accesat septembrie 2019](http://old.ms.ro/documente/accesat%20septembrie%202019).
9. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 198, Iss 5, pp e44–e68, Sep 1, 2018.

3.3. EVALUAREA SIMPTOMELOR

Evaluarea simptomelor în BPOC este esențială pentru managementul ulterior al bolii. Această evaluare se efectuează cu ajutorul unor chestionare specifice.

Chestionarele pot evalua doar simptomul cardinal din BPOC, respectiv dispneea (mMRC modified Medical Research Council) (1,2) sau pot cuprinde și celelalte simptome, starea de sănătate, calitatea vieții.

Chestionarele complexe sunt utilizate mai ales în studiile clinice și cercetare. Aceste instrumente sunt însă greu de folosit în practica medicală curentă, datorită timpului necesar pentru completare și interpretare.

Un exemplu în acest sens este *Chestionarul Saint George (SGRQ / St. George Respiratory Questionnaire)*. Chestionarul SGRQ conține 17 întrebări, împărțite în 3 domenii: simptome, activitate și impact, care în final dau un scor total (4). Scorurile variază de la 0 la 100. Scorurile mai mari indică o afectare mai severă.

Un scor SGRQ > 25 de puncte trebuie considerat un prag de inițiere a tratamentului (1,3).

Chestionarele simple sunt validate, scurte și mult mai ușor de folosit.

Exemple: Chestionarul mMRC (modified Medical Research Council / Chestionarul modificat al Consiliului britanic de Cercetare Medicală), Chestionarul CAT (COPD Assessment Test / Testul de evaluare a BPOC).

Chestionarul mMRC (tabelul 1) măsoară gradul de dispnee și prezintă avantaje dovedite, estimând starea de sănătate, riscul de mortalitate și morbiditate (6-9). Totuși

acest chestionar nu este suficient pentru evaluarea completă a simptomelor din BPOC.

Un scor mMRC > 2 separă pacienții cu nivel redus sau crescut de dispnee (1,10).

Tabelul 1. Chestionar mMRC [adaptat după Fletcher, et al. (2)]

Grad mMRC	VĂ ROG SĂ BIFAȚI CĂSUȚA CORESPUNZĂTOARE SITUAȚIEI DVS (O SINGURĂ CASUȚĂ - RĂSPUNS UNIC	
grad 0	Am dificultate în respirație doar la efort susținut	<input type="checkbox"/>
grad 1	Am dificultate în respirație la mers în pas alert sau la urcatul unei pante ușoare	<input type="checkbox"/>
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"/>
grad 3	Trebuie să mă opresc să respir după 100 de metri sau după câteva minute de mers pe teren plat	<input type="checkbox"/>
grad 4	Lipsa de aer mă împiedică să ies din casă sau când mă îmbrac/dezbrac.	<input type="checkbox"/>

Chestionarul CAT (fig. 2) este compus din 8 întrebări care evaluează simptomele și starea de sănătate a pacientului (5). Scorul variază între 0 - 40, cu scor mai mare indicând o afectare mai severă. **Un scor CAT mai mare de 10 reprezintă pragul de inițiere a tratamentului (1,11).**

De reținut:

- Pentru evaluarea simptomelor în practica curentă se recomandă utilizarea chestionarelor mMRC și CAT.
- Chestionarele se completează de către pacient în timpul vizitei la medic.

- Chestionarele se pot utiliza atât pentru diagnostic cât și în monitorizarea evoluției bolii și a tratamentului (se pot repeta la 3-6 luni).

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.

Exemplu: Sunt foarte fericit(ă) (0) (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					

Fig. 2. Chestionarul CAT (5).

Bibliografie

1. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD (2019 REPORT). www.goldcopd.org
2. 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.
3. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145(6):1321-7.
4. www.catestonline.org
5. Jones P.W, Harding G, Berry P Wiklund I, Chen W-H, N. Kline Leidy. Developing and first validation of the COPD Assessment Test *Eur Respir J* 2009; 34:648-654, 2009.
6. Bestall J, Paul E, Garrod R, Garnham R, Jones P, Wedzicha J. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999; 54(7): 581-586.
7. Sundh J, Janson C, Lisspers K, Ställberg B, Montgomery S. The Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in COPD. *Prim Care Respir J* 2012 Sep; 21(3):295-301.
8. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002 121(5):1434-40.
9. Crisafulli E, Ielpo A, Barbeta E, Ceccato A, Huerta A, Gabarrús A, Soler N, Chetta A, Torres A. Clinical variables predicting the risk of a hospital stay for longer than 7 days in patients with severe acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective study. *Respir Res* 2018; 19(1):261.
10. Jones PW, Adamek L, Nadeau G, Banik N. Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification. *Eur Respir J* 2013; 42(3):647-54.
11. Karloh M, Fleig Mayer A, Maurici R, Pizzichini MMM, Jones PW, Pizzichini E. The COPD Assessment Test: What Do We Know So Far?: A Systematic Review and Meta-Analysis About Clinical Outcomes Prediction and Classification of Patients Into GOLD Stages. *Chest* 2016 149(2):413-425.

3.4. UTILITATEA EVALUĂRII SPIROMETRICE ÎN BPOC

Spirometria este un test noninvaziv, cel mai reproductibil și obiectiv instrument de evaluare a severității limitării fluxului aerian.

Efectuarea unei testări corecte spirometrice necesită respectarea criteriilor de execuție conform recomandărilor ATS/ERS 2005 (1):

- calibrarea zilnică a aparaturii;
- personal calificat pentru efectuarea testării;
- obținerea criteriilor de validitate a curbei flux/volum;
- obținerea criteriilor de reproductibilitate ce impun efectuarea a minimum 3 testări iar diferența dintre cele mai mari două valori obținute pentru FVC (capacitatea vitală forțată) și VEMS (volumul de aer expirat în prima secundă a unui expir maximal și forțat) să nu varieze cu mai mult de 5% sau 150 ml;
- expir forțat și maximal cu obținerea unui platou la sfârșitul expirului, evitând astfel subestimarea parametrilor respiratori;
- selectarea corectă a valorilor predictive în funcție de vârstă, sex, înălțime și rasă.

Spirometria rămâne un test foarte important pentru *diagnosticul* de BPOC la pacienții simptomatici și/ sau cu expunere la factori de risc prin obiectivarea obstrucției bronșice dată de scăderea raportului VEMS/FVC < 70 post bronhodilatator. Clasificarea severității BPOC în funcție de VEMS% din valoarea teoretică a fost detaliată în capitolul de diagnostic al BPOC.

Testarea spirometrică trebuie să țină cont de următoarele recomandări:

- utilizarea noilor valori predictive ale sistemului GLI (Global Lung Initiative) (2,3);

- variația biologică a raportului VEMS/CVF, iar dacă valoarea raportului este între 0,6 și 0,8 testarea poate fi repetată într-o altă sesiune;
- testarea gradului de reversibilitate la administrarea de bronhodilatator nu se mai recomandă;
- nu se recomandă screeningul spirometric la persoanele asimptomatice și/sau fără expunere la factori de risc;
- la persoanele simptomatice și/sau cu expunere la factorii de risc ai bolii, spirometria va fi doar instrument de evaluare/ diagnostic dar nu are indicație de screening;
- raportul VEMS/CVF < 70 poate supraestima diagnosticul la persoanele vârstnice (4) și îl poate subestima la persoanele cu vârsta < 45 ani, mai ales în formele ușoare de obstrucție (5);
- utilizarea scorului $z = -1,64$ DRS (LLN, limita inferioară a valorilor normale, percentila de 5% a valorilor normal distribuite) este opțiunea de bază în interpretarea spirometriei chiar dacă este dependent de alegerea ecuațiilor de predicție ale parametrilor respiratori;
- utilizarea spirometriei este un instrument important și în *monitorizarea* limitării fluxului de aer la pacienții cu BPOC, prin identificarea riscului de declin rapid al funcției pulmonare;
- valoarea VEMS nu este criteriu în evaluarea claselor de risc.

Severitatea limitării fluxului de aer la pacienții cu BPOC rămâne un factor important de *prognostic* în evoluția bolii.

Bibliografie

1. ERS/ATS task force. Standardization of lung function testing. Eur Respir J 2005; 26:962-986.

2. Van Fragoso CA, Mc Avay G, Van Ness PH, et al. Phenotype of normal spirometry in an aging population. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(7): 817-25.
3. Van Fragoso CA, Mc Avay G, Van Ness PH, et al. Phenotype of Spirometric Impairment in an Aging Population. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(7): 727-35.
4. van Dijk W, Tan W, Li P, et al. Clinical relevance of fixed ratio vs lower limit of FEV1/FVC in COPD: patient – reported outcomes from CanCOLD cohort. *Ann Fam Med* 2015; 13(1):41-8.
5. Guder G, Brenner S, Angermann CE, et al. GOLD or lower limit of normal definition? A comparison with expert – based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort – study. *Respir Res* 2012; 13 (1): 13.

3.5. EVALUAREA COMBINATĂ A BPOC

Evaluarea clinică a pacienților diagnosticați cu BPOC ar trebui să includă evaluarea simptomelor, numărul de exacerbări moderate sau severe pe care pacientul le-a prezentat în ultimele 12 luni (inclusiv spitalizările anterioare), prezența comorbidităților și determinarea fenotipurilor (fig. 3).

Toți pacienții cu suspiciune clinică de BPOC trebuie să efectueze *spirometrie* pentru diagnostic pozitiv, ulterior, folosind scorul de dispnee MRC modificat și / sau chestionarul CAT pentru *evaluarea simptomelor respiratorii și numărul de exacerbări moderate și severe pe an*, pacienții sunt clasificați într-una din cele *patru categorii „A, B, C sau D”*, conform GOLD 2019 (1). Astfel grupele „ABCD” vor deriva exclusiv din evaluarea combinată, simptome și istoric de exacerbări.

Utilizarea clasificării „ABCD” facilitează *decizia terapeutică inițială* în scopul ameliorării simptomelor și prevenirii exacerbărilor (1).

Ulterior, dacă pacientul continuă să prezinte simptome, sau acestea se accentuează, sau prezintă exacerbări,

ghidarea opțiunilor terapeutice de escaladare ± dezescaladare (doar în cazul CSI) pentru un anumit pacient se va face conform *schemei de management „de urmărire”* (vezi capitolul 4.2.9. Algoritm de tratament), care are la bază, pe lângă evaluarea comorbidităților (care trebuie făcută pentru fiecare pacient cu BPOC), identificarea fenotipurilor clinice.

Fenotipul ar trebui determinat pentru fiecare pacient, având în vedere variabilitatea clinică mare a BPOC, care nu este acoperită doar de clasificarea „ABCD” (2-4). Dintr-o perspectivă centrată pe pacient, fenotipurile ar trebui să poată clasifica BPOC în subgrupuri clinic distincte, pentru care aplicarea unei terapii adecvate ar putea induce beneficii similare (2).

Încadrarea în fenotipuri are la bază principalele manifestări clinice ale pacientului, însumarea criteriilor diagnostice și prezența exacerbărilor moderate sau severe care au necesitat spitalizare în ultimele 12 luni. Fenotipurile și modalitatea de evaluare a acestora a fost descrisă în capitolul 2.3.

Este important să subliniem că uneori, în practica clinică, nu există resurse suficiente pentru a putea investiga pacienții cu BPOC și a-i încadra într-un anumit fenotip, în aceste cazuri fiind utilă adresarea pacientului într-o clinică care dispune de astfel de dotări (CT toracic, dozarea nivelului de eozinofile în sânge, DL_{CO} etc.).

Din punct de vedere practic, pacienții cu BPOC cu risc crescut de mortalitate sunt cei care prezintă exacerbări frecvente (grupele B și D), iar definirea fenotipului clinic, mai ales în cazul acestei categorii de pacienți, poate avea implicații pozitive în individualizarea managementului bolii.

Evaluarea comorbidităților trebuie făcută riguros, iar tratamentul corespunzător indicat pentru fiecare pacient cu BPOC. Afecțiunile cel mai frecvent asociate BPOC includ bolile cardiovasculare, sindromul metabolic, cance-

rul pulmonar, apneea de somn (SASO), disfuncțiile musculare scheletice, tulburările neuro-cognitive, boala de reflux gastroesofagian (BRGE), osteoporoza și tulburările de nutriție (vezi capitolul 2.4).

În practică clinică curentă, putem întâlni cazuri în care sunt *discordanțe importante între gradul obstrucției ventilatorii și severitatea simptomelor percepute de pacient*. În aceste situații, se impune o evaluare mai detaliată, cu investigații suplimentare: teste funcționale ventilatorii complexe, tomografie computerizată toracică, evaluarea detaliată a comorbidităților asociate (1).

În alte cazuri, pacienții pot să relateze *simptome minime, în ciuda unei obstrucții ventilatorii severe*. O posibilă explicație ar putea fi faptul că acești pacienți ajung să-și reducă voită nivelul de efort fizic ca să se adapteze mai bine la limitările induse de boală. Astfel, impactul simptomelor poate să fie subestimat. În aceste situații, anumite teste, precum testul de mers de 6 minute, pot să fie utile, determinând intensificarea tratamentului față de recomandările evaluării inițiale (1).

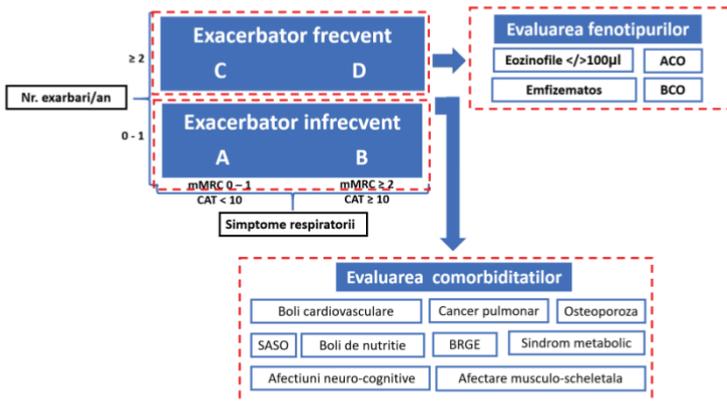


Fig. 3. Evaluarea combinată a BPOC.

De reținut:

1. Spirometria rămâne o investigație esențială pentru diagnostic, prognostic și stabilirea anumitor abordări terapeutice importante.
2. Evaluarea inițială a pacienților cu BPOC trebuie să cuprindă evaluarea simptomelor și a ratei exacerbărilor din ultimele 12 luni, în urma căreia pacienții se încadrează într-o categorie „ABCD”, care va ghida tratamentul inițial.
3. Evaluarea comorbidităților trebuie făcută riguros pentru fiecare pacient cu BPOC.
4. În mod ideal, toți pacienții cu BPOC ar trebui evaluați din punct de vedere al fenotipurilor, dar în mod special pacienții necontrolați din punct de vedere al simptomatologiei și/sau exacerbărilor, întrucât încadrarea într-un anumit fenotip va putea ghida abordarea terapeutică ulterioară.

Bibliografie

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease - 2019 Report. Glob Initiat Chronic Obstr Lung Dis Inc [Internet] 2019; Available from: http://www.who.int/respiratory/copd/GOLD_WR_06.pdf
2. Han MK, Agusti A, Calverley PM, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes; The Future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 182(5):598-604.
3. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. SEPAR's voice: Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Guía española la EPOC 2017 Trat Farm la EPOC Establ* (Spanish; Castilian) [Internet] 2017; 53(6): 324-35. Available from: <http://10.0.3.248/j.arbr.2017.03.017%0A> <https://nebulosa.icesi.edu.co/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edse>

lp&AN=S1579212917301350&lang=es&site=eds-live&scope=site.

4. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al, Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. Arch Bronconeumol 2017; 53:128–49.

4. MANAGEMENTUL ȘI TRATAMENTUL BPOC

4.1. ASPECTE GENERALE

Managementul BPOC constă în două strategii principale: controlul simptomelor și reducerea riscului viitor, pentru a preveni evoluția bolii și scăderea mortalității (fig. 1). Intervenția terapeutică extinsă la pacienții cu BPOC include atât mijloace farmacologice cât și nonfarmacologice.

Modalitățile de tratament *nonfarmacologice* constau într-o serie de măsuri generale, cum ar fi renunțarea la fumat, activitatea fizică regulată adaptată tolerabilității pacientului și reabilitarea pulmonară, evaluarea periodică a tehnicii inhalatorii, alimentația corespunzătoare, oxigenoterapia și suportul ventilator.

Tratamentul *farmacologic* al pacienților cu BPOC stabil se bazează, în general, pe bronhodilatatoare cu acțiune lungă, cu asocieri suplimentare determinate de prezența fenotipurilor clinice, persistenței simptomelor sau apariției exacerbărilor, evaluând în același timp prezența complicațiilor și comorbidităților. Posibile terapii suplimentare pentru bronhodilatatoare includ CSI (utilizate întotdeauna în combinație cu un bronhodilatator cu acțiune lungă), teofilina, mucoliticele sau antioxidanții și, în cazuri selectate, antibiotice profilactice.

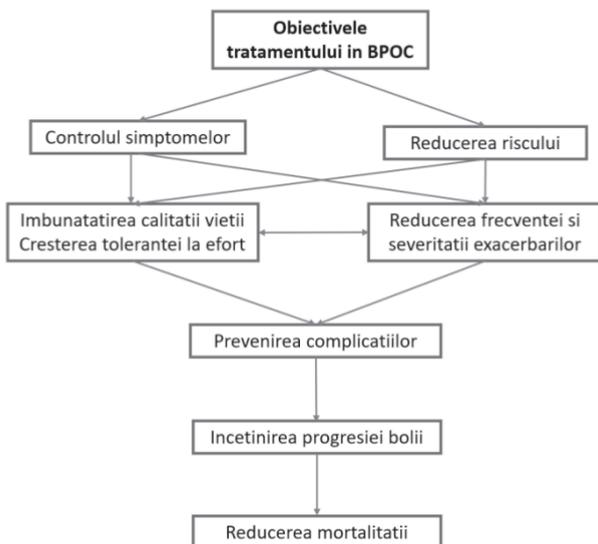


Fig. 1. Obiectivele tratamentului în BPOC.

4.1.1. Prevenția factorilor de risc

Prevenția factorilor de risc pentru BPOC se poate împărți într-o prevenție primară, ce presupune identificarea și înlăturarea factorilor de risc care pot conduce la apariția BPOC, și una secundară, care se referă la prevenția factorilor care agravează evoluția bolii și induc exacerbări (1-3).

Prevenția primară cuprinde:

- Sevrăjul fumatului
- Evitarea fumatului pasiv
- Reducerea poluării aerului, la domiciliu și la locul de muncă
 - Identificarea surselor de poluare (sobe, mașini de gătit, sisteme de încălzire, procese de producție cu emanare de gaze și fum, con-

- centrare urbană a gazelor de eșapament etc.) și înlăturarea lor sau limitarea efectelor prin re tehnologizare, filtre și purtare de măști (4)
- Ventilarea eficientă a spațiilor poluate cu gaze și fum
- Cunoașterea istoricului medical personal și familial: istoricul de infecții respiratorii severe în copilărie și membri de familie cu BPOC (mai ales cu debut la vârstă tânără) sunt factori predispozanți la apariția BPOC. Aceste persoane ar trebui sfătuite să nu înceapă să fumeze.

Prevenția secundară:

- Evitarea infecțiilor respiratorii
 - Vaccinare antigripală anuală (1)
 - Vaccinare antipneumococică la 5 ani (1)
 - Profilaxia prin folosirea de antibiotice este controversată. Totuși, utilizarea azitromicinei pe termen lung (1 an) a fost asociată cu reducerea frecvenței exacerbărilor BPOC (5).
 - Evitarea contactului cu persoane cu viroze respiratorii și a spațiilor aglomerate în timpul epidemiilor virale
- Evitarea expunerii la praf, fum și gaze (evitarea spațiilor poluate, șantiere etc.).
- Menținerea unei locuințe curate, fără praf.

Bibliografie

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease – 2018 Report.
2. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/9447-copd-preventing-infection-avoiding-irritants/prevention>. Accesat 05 ianuarie 2019.
3. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/7/prevention>. Accesat 05 ianuarie 2019.
4. https://www.cdc.gov/copd/pdfs/Framework_for_COPD_Prevention.pdf Accesat 05 ianuarie 2019.

5. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(11):CD009764.

4.1.2. Renunțarea la fumat în BPOC

Renunțarea la fumat reprezintă recomandarea terapeutică cea mai legitimă, nelipsită în toate ghidurile și luările de poziție actuale pentru tratamentul BPOC (1-4). Toate aceste documente de referință consideră la unison că oprirea imediată a fumatului constituie o prioritate în BPOC (afecțiune datorată în principal consumului de tutun), în vederea încetării progresiei bolii și a optimizării beneficiului terapiei farmacologice și nonfarmacologice.

Renunțarea la fumat a fost identificată drept intervenția primară necesară pacienților cu BPOC care consumă tutun, deoarece s-a demonstrat că reduce mortalitatea prin BPOC și îmbunătățește funcția pulmonară, în timp ce oxigenoterapia și tratamentul farmacologic nu fac decât să reducă severitatea semnelor și a simptomelor bolii (4).

Pacienții cu BPOC care continuă să fumeze, precum și foștii fumători cu BPOC sunt considerați o categorie de pacienți cu risc înalt (5) și necesită măsuri urgente de stopare a consumului lor de tutun; totodată, caracteristicile aparte ale fumătorului cu BPOC (dependența nicotinică severă, tentative nereușite de renunțare la fumat, parcursul mai accelerat al bolii) impun o abordare personalizată, diferită de cea standard din renunțarea la fumat destinată fumătorilor fără BPOC (4).

Datele din literatură sugerează că această categorie de pacienți, și cu precădere cei care au o dependență ridicată de nicotină (scor Fagerstrom > 7) au nevoie de intervenții structurate și intensive pentru a atinge abstenența la tutun. Pe de altă parte, orice ocazie de a aborda renunțarea la fumat cu un fumător cu BPOC trebuie valo-

rificată, având în vedere că îngrijirea acestor bolnavi revine mai multor categorii de specialiști, de la medici de familie până la pneumologi, interniști, cardiologi etc. În acest sens, integrarea de rutină a asistenței fumătorului cu BPOC în medicina primară și în cea secundară, cu aplicarea la fiecare vizită medicală a strategiei celor „5 A” (întreabă, sfătuieste, evaluează, asistă, monitorizează statusul de fumător) reprezintă o soluție cu beneficii pe termen lung (2).

Toți pacienții cu BPOC ar trebui să fie încurajați să renunțe la fumat prin terapii farmacologice sau nonfarmacologice și trebuie să beneficieze *a priori* de sfatul minimal constând dintr-o sumă de indicații verbale ferme de oprire a fumatului (6). Medicii trebuie să își motiveze pacienții să oprească fumatul și să îi asiste pe parcursul tentativelor de renunțare, prin intervenții personalizate, mai intensive, cu o monitorizare periodică și pe termen lung. Fumătorii cu BPOC sunt mai motivați să renunțe la fumat atunci când identifică fumatul drept o cauză principală a simptomelor lor. Intervențiile de consiliere comportamentală pot dubla rata abinenței la fumătorii cu BPOC (4).

Intervențiile nonfarmacologice se raportează în principal la consilierea comportamentală: suport psihologic pentru renunțarea la fumat, terapia cognitiv-comportamentală și interviul motivațional. Toate cele trei abordări de intervenție conțin elemente și tehnici comune pentru a trata dependența psihologică și comportamentală a utilizatorilor de tutun (6). Intervențiile comportamentale au o eficacitate modestă în îmbunătățirea ratelor de abinență la această categorie de pacienți fumători, atunci când sunt livrate în monoterapie, comparativ cu asocierea lor cu farmacoterapia (6). Adăugarea unor instrumente motivaționale de tip chestionare de calitate a vieții, „vârsta plămânului” sau determinări ale funcției pulmonare, alături de validarea biochimică (monoxid de carbon în aerul expirat)

a expunerii la tutun pot îmbunătăți complianța pacientului în cadrul tentativei de renunțare (4).

Intervențiile farmacologice cu eficacitate dovedită pentru renunțarea la fumat, în rândul pacienților cu BPOC sunt: bupropionul, vareniclina, nortriptilina și terapia de substituție nicotinică (4).

1. *Terapia de substituție nicotinică (TSN)* este eficace la pacienții fumători cu BPOC. Se recomandă următoarele strategii: combinația dintre guma de mestecat cu nicotină și consilierea individuală intensivă, utilizarea unor doze mai mari de TSN la pacienții cu dependență nicotinică ridicată, combinarea a două tipuri de TSN cu diferite tipuri de livrare (de exemplu, patch-uri cu acțiune prelungită și guma cu acțiune de scurtă durată, inhalator sau spray); TSN poate constitui un adjuvant pentru reducerea progresivă a numărului de țigări (6).

2. *Bupropionul*, o altă opțiune terapeutică eficace în renunțarea la fumat și la pacienții cu BPOC s-a dovedit cu mult mai eficient decât tratamentul placebo în obținerea unei abstenențe continue la monitorizarea de șase luni (16% vs 9%, respectiv 27,9% vs 14,6%) și de asemenea cu 18,9% mai eficient în obținerea unei abstenențe de durată decât tratamentul placebo, dacă este combinat cu consilierea (4,7,8).

3. *Vareniclina* este un tratament eficace și bine tolerat pentru renunțarea la fumat în rândul pacienților cu BPOC, indiferent de treapta de severitate și de numărul de țigări fumate (4). La pacienții cu forme ușoare sau moderate de BPOC, s-a obținut o rată a abstenenței continue în săptămânile 9-12 de 42,3% vs 8,8% pentru placebo și respectiv de 18,6% vs 5,6% pentru placebo în săptămânile 9-52 (9). Într-un program constând într-un tratament combinat de terapie comportamentală și medicamente (TSN, bupropion sau vareniclină), rata de abstenență prelungită de la săptămâna a 9-a până la a 24-a a

fost de 38,2% pentru TSN, 60,0% pentru bupropion și 61,0% pentru vareniclină (10).

4. *Nortriptilina*, un antidepressiv triciclic, s-a dovedit la fel de eficientă ca bupropionul și TSN în renunțarea la fumat. Acțiunea nortriptilinei în renunțarea la fumat este independentă de efectul ei antidepressiv, prin urmare folosirea ei nu este restricționată la persoanele cu antecedente de simptome depresive, în timpul tratamentului de renunțare la fumat (11).

Dovezi disponibile despre țigările electronice (3)

Țigările electronice sunt dispozitive pe bază de baterie, care încălzesc și emit vapori ai unei soluții disponibile dintr-un cartuș care conține de obicei glicerină și propilen-glicol, precum și diferiți aromatizanți și aditivi. Cartușele sunt disponibile în variante cu și fără nicotină. Aceste produse se comercializează și se promovează pe piață de către producători atât ca o alternativă la țigara obișnuită, cât și ca un produs pentru renunțare la fumat, în contextul actual al lipsei unor reglementări legislative definitive legate de țigările electronice, cu toate că articolul 20 al Directivei Europene pentru Produse din Tutun obligă la respectarea unor standarde cu privire la conținutul, siguranța, avertismentele și ambalajul produsului (12).

În baza unui total de 24 de studii, între care și două studii randomizate și 21 de studii de cohortă identificate în literatură, autorii ghidului publicat de „European Network for Smoking Prevention“ (ENSP), ediția 2018, formulează câteva recomandări cu nivel de dovadă B: nu există suficiente dovezi pentru a estima riscurile pentru sănătate ale utilizării țigării electronice, nu dispunem de suficiente dovezi despre eficacitatea țigării electronice ca suport în renunțarea la fumat, nu avem dovezi asupra unor efecte adverse frecvente sau/și severe, dar în egală măsură nu dispunem de dovezi ale eficienței pentru renunțarea la fumat, așadar în lumina acestor lacune de cunoaștere științifică, profesioniștii în sănătate sunt

sfătuiți să nu recomande acest produs. Sunt necesare noi cercetări în viitor pentru a clarifica rolul țigării electronice ca mijloc de oprire a fumatului, dar și posibilele efecte adverse severe ale acestui produs (3).

Stadiul actual al cunoștințelor despre IQOS

Produsele bazate pe încălzirea tutunului au apărut după anul 1988, pe fondul încercării de a reduce efectele nocive ale fumatului clasic. Cel mai bine cunoscut dispozitiv la ora actuală - IQOS a fost introdus pe piață în 2014 de către Philip Morris Internațional, cu o expansiune rapidă pe întreg mapamondul.

IQOS este compus dintr-un încărcător și un suport asemănător unui stilou. Tutunul este furnizat sub forma unui *stick* asemănător cu o țigaretă mai scurtă. Stick-urile sunt disponibile în trei variante, iar atunci când sunt introduse în suport, o lamelă pătrunde în interiorul tutunului pe care îl încălzește până la 350⁰ C – emisia rezultată conținând nicotină și o varietate de alți compuși. În afară de IQOS există și alte dispozitive similare – de tipul Glo iFuse comercializat de British American Tobacco ce utilizează vapori supraîncălziți (similar unei țigaretete electronice) circulați printr-un cartuș ce conține tutun.

Există o serie limitată de studii care au comparat emisiile diferitelor dispozitive. Astfel, substanțele volatile eliberate prin combustia la 350⁰ C a tutunului nu sunt detectabile la țigara electronică (13). Compania care produce IQOS a raportat 58 de compuși prezenți în vaporii eliberați prin utilizarea acestui dispozitiv; concentrația acestor compuși este inferioară celei obținute în fumul de țigaretă. Pe de altă parte au fost izolați alți 56 de produși care nu au fost incluși în lista celor 58 raportați, care se găsesc în concentrații mai mari decât în fumul de țigaretă (14).

Un studiu experimental care a utilizat o instalație ce mimează fumatul a analizat particulele eliberate la utilizarea IQOS, țigării electronice sau țigaretelor clasice (15). Nitrozaminele specifice tutunului au fost prezente în

vaporii eliberați prin IQOS, în concentrații de 8-22 ori mai reduse/puf comparativ cu fumatul clasic. Cantitatea de nicotină eliberată la consumul unui stick de tutun prin IQOS a fost inferioară țigaretii clasice. Pentru același aport de nicotină este deci necesar un consum mai mare de IQOS, ceea ce conduce și la creșterea cantității de nitrozamine inhalate.

Sumarizând, datele actuale privind efectele IQOS sunt controversate, existând date despre prezența unor concentrații mari comparativ cu țigaretile clasice ale unor molecule cu efect incomplet cunoscut sau a unor concentrații superioare ale compușilor toxici comparativ cu țigara electronică (16). În plus, nu se cunosc efectele IQOS pe termen lung, având în vedere introducerea de puțin timp pe piață a acestor produse.

Informațiile referitoare la țigara electronică și IQOS au fost introduse în acest capitol pentru a servi ca argumente de lucru medicilor care îngrijesc pacienți cu BPOC, consumatori ai acestor produse noi din tutun, în cadrul unui demers de actualitate pentru asistarea renunțării la fumat.

De reținut: (4)

1. Renunțarea la fumat este intervenția clinică cheie pentru reducerea distrucției pulmonare progresive și a deteriorării funcției pulmonare la pacienții cu BPOC care continuă să fumeze și ar trebui să reprezinte o prioritate pentru toți acești pacienți. (Nivel de dovadă A).
2. Se recomandă renunțarea la fumat pentru toți pacienții cu BPOC care fumează, indiferent de stadiul bolii, pentru a încetini progresia bolii, pentru a reduce rata exacerbărilor, pentru a crește eficacitatea tratamentelor din BPOC și, în general, pentru creșterea calității vieții. (Nivel de dovadă A).

3. Numeroase dovezi științifice sugerează că majoritatea pacienților cu BPOC, în particular cei care raportează niveluri crescute ale dependenței de nicotină, vor necesita un suport structurat și mai intensiv în vederea opririi fumatului. (Nivel de dovadă B).
4. Combinația de consiliere intensivă și farmacoterapie este cea mai eficientă strategie pentru tratamentul dependenței de tutun la pacienții cu BPOC. (Nivel de dovadă B).
5. Intervențiile de renunțare la fumat ar trebui să fie integrate în asistența medicală de rutină a pacienților fumători cu BPOC, atât la nivelul medicinei primare cât și la nivel de servicii de specialitate. (Nivel de dovadă A).
6. Medicii de familie, pneumologii și orice alți specialiști implicați în îngrijirea pacienților cu BPOC, ar trebui să primească training de specialitate în domeniul renunțării la fumat pentru a avea capacitatea de a furniza farmacoterapie și consiliere sau pentru a adresa pacienții unui alt coleg format în acest domeniu. (Nivel de dovadă A).
7. Nu există dovezi convingătoare asupra eficienței niciunei intervenții psiho-sociale la fumătorii cu BPOC, dat fiind lipsa unui număr suficient de studii științifice de înaltă calitate. Există totuși numeroase evidențe și opinii ale experților despre importanța formelor intensive de consiliere comportamentală în sprijinul opririi fumatului la populația de fumători cu BPOC. (Nivel de dovadă C).
8. Terapia de substituție nicotinică (TSN) este recomandată pentru a sprijini renunțarea la fumat la pacienții cu BPOC; TSN în doze mari este recomandată la cei care prezintă un nivel ridicat de dependență de nicotină. Combinația a două tipuri de TSN cu diferite tipuri de distribuție este foarte indicată.

Creșterea duratei TSN la 6-12 luni poate fi eficientă în creșterea abstenenței la fumătorii cu BPOC. (Nivel de dovadă A).

TSN poate fi utilizată și pentru a sprijini reducerea treptată a fumatului. (Nivel de dovadă B).

9. Vareniclina este un medicament dovedit eficient și sigur în sprijinirea opririi fumatului la pacienții cu BPOC, indiferent de severitatea bolii sau de numărul de țigări fumate. (Nivel de dovadă B).
10. Bupropionul este un medicament dovedit eficient și sigur în sprijinirea renunțării la fumat în rândul pacienților cu BPOC. (Nivel de dovadă B).

Bibliografie

1. Jiménez-Ruiz CA, Andreas S, Lewis KE, et al. Statement on smoking cessation in COPD and other pulmonary diseases and in smokers with comorbidities who find it difficult to quit. *Eur Respir J* 2015
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management, and Prevention A Guide for Health Professionals, 2018, www.goldcopd.org
3. European Network for Smoking and Tobacco Prevention (ENSP) Guidelines for treating tobacco dependence, 2018. ISBN: 978-618-82526-9-1, www.ensp.org
4. Fotiou A, Gavrilescu CM, Kokkevi A, Lotrean LM, Loukopoulou AN, Stavrou M, Trofor AC, Vivilaki VG. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in TOB.g – Tobacco Cessation Guidelines for High-Risk Populations. Chapter 4 Editor: Behrakis P., Co-funded by the Health Programme of The European Union. Athens, Greece 2017. (p. 194-249) ISBN: 978-960- 98654-6-3.
5. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Bronconeumol* 2017; 53(6): 324–335.
6. Trofor A, Miron R. Capitolul Managementul dependenței de tutun – o componentă obligatorie în asistarea pacientului fumător cu bronhopneumopatie obstructivă cronică în: Modul Integrativ pentru Studii

- Plămânului – patologia pulmonară obstructivă cronică. Editura „Gr. T. Popa” Iași 2016 pag.197-205 ISBN 978-606-544-410-2.
7. Tashkin D, Kanner R, Bailey W, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001; 357(9268): 1571-5.
 8. Wagena EJ, Knipschild PG, Huibers MJ, Wouters EF, van Schayck CP. Efficacy of bupropion and nortriptyline for smoking cessation among people at risk for or with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2005; 165(19): 2286-92.
 9. Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee TC. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest* 2011;139(3):591-9.
 10. Jiménez-Ruiz CA, Ramos Pinedo A, Cicero Guerrero A, Lopez Gonzalez G. Characteristics of COPD smokers and effectiveness and safety of smoking cessation medications. *Nicotine Tob Res* 2012; 14(9): 1035-9.
 11. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art. No.: CD000031. doi: 10.1002/14651858.CD000031.pub4.
 12. TPD: Commission Implementing Decision (EU) 2015/2183 of 24 November 2015 establishing a common format for the notification of electronic cigarettes and refill containers (notified under document C(2015) 8087). [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ ALL/?uri=CELEX:32015D2183&qid=1524052550933](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:32015D2183&qid=1524052550933). Accessed December 6, 2017.
 13. Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, Kosmider L, Sobczak A, Kurek J, et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob Control* 2014.
 14. St Helen G, Jacob P, Nardone N, Benowitz NL. IQOS: Examination of Philip Morris International's claim of reduced exposure. *Tob Control* 2018.
 15. Leigh NJ, Palumbo MN, Marino AM, O'Connor RJ, Goniewicz ML. Tobacco-specific nitrosamines (TSNA) in heated tobacco product IQOS. *Tob Control* 2018.
 16. Leigh NJ, Tran PL, O'Connor RJ, Goniewicz ML. Cytotoxic effects of heated tobacco products (HTP) on human bronchial epithelial cells. *Tob Control* 2018.

4.1.3. Vaccinarea (antigripală și antipneumococică)

Vaccinarea, ca strategie de prevenire a bolilor infecțioase, s-a dovedit a fi benefică în reducerea incidenței anumitor infecții la pacienții cu boli respiratorii cronice obstructive. Datorită imunodeficiențelor, vârstei și comorbidităților asociate, uneori, pacienții cu BPOC sunt mai predispuși exacerbarilor infecțioase de diferite cauze. Având în vedere acest aspect, este recomandat ca pacienții cu BPOC să fie vaccinați împotriva gripei și a pneumococului (1-6).

Vaccinul antigripal

Vaccinul antigripal, dezvoltat anual ca vaccin trivalent, este conceput pentru a proteja față de cele trei subtipuri de virus gripal prezise că vor circula în timpul sezonului viitor. OMS recomandă vaccinarea pentru emisfera nordică în luna februarie și pentru emisfera sudică în septembrie (8). Vaccinurile trivalente vizează virusuri gripale tip A (H1N1, H3N2) și virusuri gripale tip B. Eficacitatea maximă apare după 2 săptămâni de la momentul vaccinării.

Vaccinarea antigripală reduce severitatea bolii, mortalitatea, riscul de boală cardiacă ischemică și numărul total de exacerbari (2,12).

Vaccinul antipneumococic

Streptococcus pneumoniae este o bacterie Gram-pozitivă încapsulată, cu mai mult de 90 de serotipuri, considerat a fi cauza majoră de mortalitate și morbiditate la pacienții vârstnici, imunocompromiși, precum și la cei cu BPOC. Pneumococul colonizează tractul respirator la om și poate provoca meningită, pneumonie și endocardită, în funcție de interacțiunile dintre microorganism și gazdă (7).

Există două tipuri de vaccin antipneumococic:

1. Vaccinul polizaharidic cu 23 de valențe (VNP23), care include serotipurile 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N,

9V, 10A, 11A, 12F, 19F, 20, 22F, 23F și 33F - serotipurile cele mai comune.

2. Vaccinul 13-valent conjugat (VNC13), care include serotipurile 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F și 23F și care are o imunogenitate superioară. Induce un răspuns imunitar mai eficient la adulți, în special la vârstnici și la pacienții cu risc.

În BPOC se recomandă vaccinare antipneumococică la adulții ≥ 65 ani și la orice vârstă dacă asociază VEMS $< 40\%$ din prezis sau prezintă comorbidități, cu cel puțin o doză din VNC13. Pentru cazurile la care este indicată revaccinarea cu VPN23, aceasta va fi întotdeauna după un interval de minim 8 săptămâni (optim de un an) (1,7,12).

Vaccinarea antipneumococică demonstrează eficiență semnificativă în prevenirea pneumoniilor comunitare la adulții > 65 ani, ce persistă cel puțin 4 ani.

În curs de studiu, dar încă neaprobat, mai sunt vaccinuri pentru: Virus sincițial respirator, Rhinovirus, Moraxella catarrhalis, Pseudomonas aeruginosa, Bordetella pertussis, Chlamydia pneumoniae (9-12).

Bibliografie

1. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases. A comprehensive approach. WHO; 2007. http://www.who.int/respiratory/publications/global_surveillance/en/index.html.
2. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish COPD guidelines (GesEPOC) Pharmacological treatment of stable COPD. Arch Bronconeumol 2012; 48:247-257.
3. Soler-Cataluña JJ, Sánchez L, Latorre M, Alamar J, Román P, Perpiñá M. Impacto asistencial hospitalario de la EPOC. Peso específico del paciente con EPOC de alto consumo sanitario. Arch Bronconeumol 2001; 37: 375-81.
4. Rodríguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. Chest 2000; 117:398S-401S.
5. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, Chen R, Decramer M, Fabbri LM, Frith P, Halpin DM, López

- Varela MV, Nishimura M, Roche N, Rodriguez-Roisin R, Sin DD, Singh D, Stockley R, Vestbo J, Wedzicha JA, Agustí A. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2017 Mar 1;195(5):557-582.
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. Available at: www.goldcopd.org
 7. Moreno D, Barroso J, Garcia A. Vaccines for patients with COPD. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2015;9(1):23-30.
 8. World Health Organization (WHO) Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2014-2015 northern/southern hemispheres influenza season.
 9. Brandenburg AH, Neijens HJ, Osterhaus ADME. Pathogenesis of RSV lower respiratory tract infection: Implications for vaccine development. *Vaccine* 2001; 19: 2769-82.
 10. González-Romo F, Picazo JJ, García Rojas A, Labrador Horrillo M, Barrios V, et al. Consensus document on pneumococcal vaccination in adults at risk by age and underlying clinical conditions. 2017 Update. *Rev Esp Quimioter* 2017 Apr;30(2):142-168.
 11. Teo E, Lockhart K, Purchuri SN, Pushparajah J, Cripps AW, van Driel ML. Haemophilus influenzae oral vaccination for preventing acute exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Jun 19;6:CD010010.
 12. Arandjuz C, Black PN, Poole PJ, Wood Baker R, Steurer-Stey C. Oral bacterial vaccines for the prevention of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis. *Respir Med* 2006; 100(10): 1671-81.

4.1.4. Imunostimularea nespecifică

Folosirea empirică a imunomoduloarelor nespecifice are o vechime de cel puțin un secol, iar studiile care le cercetează eficiența datează din anii 1950. Raționamentul folosirii imunomoduloarelor administrate oral pentru prevenirea infecțiilor respiratorii are ca pivot central implicarea celulelor specifice răspunsului imun de la nivel intestinal și respirator (1,2).

În ghidul GOLD se subliniază rolul sistemului imunitar înăscut în stadiile precoce ale BPOC (stadiul 0 și 1) acesta având rol important și în stadiile mai severe de BPOC, din stadiul 2 suprapunându-se și o remodelare a țesuturilor implicate în apărare de la nivel pulmonar. Imunitatea adaptativă devine mai importantă în stadiile 3 și 4 ale BPOC. Afectarea imunității și diversele infecții sunt factori implicați în apariția exacerbărilor pentru BPOC. Din acest motiv, terapia imunomodulatoare și vaccinările sunt recomandate ca metodă profilactică pentru prevenirea exacerbărilor BPOC (3).

Prezentăm sumar principalele formule cu administrare orală folosite pentru imunostimulare nespecifică la pacienții cu afecțiuni respiratorii cronice.

OM-85 este în prezent cel mai studiat imunomodulator la nivel global pentru prevenirea exacerbărilor BPOC și a infecțiilor respiratorii recurente. OM-85 (Bronho-Munal, Bronho-Vaxom) un lizat bacterian de 21 bacterii cu tropism respirator, printre care *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, prezintă efect de modulare a răspunsului celular și umoral. S-a demonstrat că OM-85 stimulează activitatea monocitelor și promovează maturarea și activitatea celulelor dendritice; de asemenea stimulează activitatea neutrofilelor și a celulelor natural killer.

Beneficiile administrării OM-85 la pacienții cu BPOC demonstrate de studii multiple (4-9) au demonstrat: reducerea exacerbărilor BPOC cu 29%, ameliorarea tusei, dispneei și aspectului sputei, reducerea costurilor privind spitalizarea comparativ cu placebo. Pacienții cu risc crescut (> 65 ani, cu comorbidități asociate) reprezintă principalul grup de pacienți cu indicație de profilaxie cu OM-85 (3).

Ribomuny este un amestec de proteoglicani bacterieni și ribozomi (din *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* și *Haemophilus influenzae*) care, prezentați celulelor limfoide aflate în plăcile lui Peyer conduc la maturizarea celulelor dendritice și la stimularea răspunsului imun și adaptativ (1,10,11).

PMBL (Ismigen) este un lizat eliberat sublingual, realizat printr-un procedeu mecanic care păstrează structura antigenilor bacterieni (conține 8 specii: *S. aureus*, *S. viridians*, *S. Pyogenes*, *K. pneumoniae*, *K. ozaenae*, *H. influenzae serotip B*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae*). Activează limfocitele T și B și determină eliberarea citokinelor activatoare a macrofagelor in vitro.

Pidotimod este un imunomodulator de sinteză, mai degrabă o dipeptidă timică sintetică decât un derivat bacterian. Mecanismul de acțiune este asemănător cu cel al imunomodulatelelor antibacteriene, inducând maturaarea celulelor dendritice (1,13).

Bibliografie

1. Susana Esposito et al. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2018; 18(3): 198–209.
2. Marsland BJ, Trompette A, Gollwitzer ES. The gut-lung axis in respiratory disease. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12 (Suppl 2): S150–S156.
3. Dario Olivieri et al. The key role of preventive strategies in chronic lung diseases: chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *EMJ Respir* 2016; 4(Suppl 1): 18-26.
4. Orceel B, et al. Oral immunization with bacterial extracts for protection against acute bronchitis in elderly institutionalized patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J*. 1994;7(3): 446-52.
5. Collet JP, et al. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research

- Group. Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(6):1719-24.
6. Li J, et al. Protective effect of a bacterial extract against acute exacerbation in patients with chronic bronchitis accompanied by chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl)* 2004; 117(6): 828-34.
 7. Solèr M, et al. Double-blind study of OM-85 in patients with chronic bronchitis or mild chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2007;74(1): 26-32.
 8. Tang H, et al. Efficacy and Safety of OM-85 in Patients with Chronic Bronchitis and/or Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung* 2015; 193(4): 513-9.
 9. Collet JP, et al. Economic impact of using an immunostimulating agent to prevent severe acute exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2001; 8(1): 27-33.
 10. Boccaccio C, Jacod S, Kaiser A, et al. Identification of a clinical-grade maturation factor for dendritic cells. *J Immunother* 2002; 25:88–96
 11. Peng JC, Thomas R, Nielsen LK. Generation and maturation of dendritic cells for clinical application under serum-free conditions. *J Immunother* 2005; 28: 599–609.
 12. Cazzola M, Capuano A, Rogliani P, Matera MG. Bacterial lysates as a potentially effective approach in preventing acute exacerbation of COPD. *Curr Opin Pharmacol* 2012; 12: 300–308.
 13. Esposito S, Garziano M, Rainone V, et al. Immunomodulatory activity of pidotimod administered with standard antibiotic therapy in children hospitalized for community-acquired pneumonia. *J Translat Med* 2015; 13: 288

4.2. MANAGEMENTUL BPOC STABIL

4.2.1. Medicația anticolinergică

Medicamentele anticolinergice (sau antimuscarinice) reprezintă una din principalele terapii utilizate în BPOC stabil, fiind administrate pe cale inhalatorie. Acestea blochează receptorul muscarinic M3 exprimat de fibrele musculare netede din căile aeriene determinând bronhodilatație prin blocarea transmiterii acetilcolinei. Suplimenten-

tar, cele cu efect de durată scurtă de acțiune (ACDSA) precum ipratropiu sau oxitropiu, blochează și receptorul neuronal inhibitor M2 de la nivel sinaptic ce poate determina bronhoconstricție indusă vagal. Anticolinergicele cu durată lungă de acțiune (ACDLA) precum aclidinium (administrare la 12 ore) și ultra-lungă precum tiotropium, glycopironium și umeclidinium (administrare la 24 ore), au afinitate pentru receptorii M3 și disociere rapidă față de receptorii M2, având astfel efect bronhodilatator prelungit.

O metaanaliză recentă a confirmat că monoterapia cu ipratropium are un beneficiu suplimentar față de bronhodilatatoarele beta2-agoniste cu durată scurtă de acțiune în privința funcției pulmonare și a exacerbarilor.

ACDLA ameliorează starea generală, îmbunătățesc eficiența programelor de reabilitare pulmonară, scad suplimentar frecvența exacerbarilor și a spitalizărilor asociate. Studiile clinice au confirmat efect mai bun asupra ratei exacerbarilor față de bronhodilatatoarele beta2-mimetice cu durată lungă de acțiune. Administrarea de tiotropium la pacienți cu forme ușoare, definite prin obstrucție ușoară-moderată și simptome reduse, a dus la creșterea VEMS și reducerea frecvenței exacerbarilor moderate.

Efectele secundare ale ACDLA sunt rare și non-severe, având absorbție sistemică redusă, putând fi astfel folosite în siguranță la pacienți inclusiv la cei cu comorbidități. Principalul disconfort este senzația de uscăciune a mucoasei bucale. Deși au fost raportate rare situații de disconfort urinar, o relație cauzală nu a fost confirmată. De asemenea, efecte secundare cardiovasculare raportate inițial la pacienții tratați cronic cu ipratropium nu au fost confirmate în studii largi cu tiotropium, medicația cel mai intens studiată. Precipitarea unui atac de glaucom a fost raportată doar la pacienții ce foloseau medicații anticolinergice precum ipratropium administrate prin nebulizare, probabil datorită contactului local la nivel ocular.

În strategiile terapeutice recomandate pacienților cu BPOC, medicația anticolinergică poate fi utilizată în siguranță și cu eficiență clinică dovedită în monoterapie sau în asociere cu beta2-mimeticele cu durată lungă de acțiune, cu corticosteroizi inhalatori sau cu ambele categorii de medicamente (tripla terapie).

De reținut:

1. În cazul pacienților cu BPOC infrecvent exacerbatori, ca primă recomandare de terapie, se poate opta fie pentru ACDLA, fie pentru BADLA, în funcție de clinician sau de preferința pacientului.
2. Pentru pacienții cu BPOC care prezintă exacerbări frecvente, tratamentul cu ACDLA este prima recomandare, cu excepția cazului în care pacientul are caracteristici de ACO, situație în care combinația dintre CSI și BADLA poate fi utilizată ca primă opțiune.

Bibliografie

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease - 2019 Report. Glob Initiati Chronic Obstr Lung Dis Inc [Internet] 2019. Available from: http://www.who.int/respiratory/copd/GOLD_WR_06.pdf

4.2.2. Beta2-agoniști

Bronhodilatatoarele au un rol central ca terapie simptomatică, cu nivel de evidență A (1). Prin stimularea receptorilor beta2-adrenergici, se relaxează musculatura netedă a căilor respiratorii, ducând astfel la creșterea AMP ciclic și producerea antagonismului funcțional al bronhoconstricției (1).

Ca efect secundar pot provoca tahicardie sinusală de repaus, cu potențial de a precipita tulburările de ritm cardiac la pacienții susceptibili. Tremurul somatic exagerat este deranjant la unii pacienți în vârstă tratați cu doze mai mari de beta2-agoniști, indiferent de calea de administrare. Scăderi ușoare ale presiunii parțiale a oxigenului (PaO_2) pot să apară după administrarea beta2-agoniștilor dar semnificația clinică a acestor modificări este incertă (1).

În ciuda preocupărilor și raportărilor anterioare legate de efectele secundare majore generate de utilizarea beta2-agoniștilor în managementul astmului bronșic, nu a fost raportată nicio asociere între utilizarea beta2-agoniștilor și pierderea funcției pulmonare sau creșterea mortalității în BPOC (1,2).

Există beta2-agoniști cu durată scurtă de acțiune (BADSA) și cu durată lungă de acțiune (BADLA). Calea de administrare poate fi inhalatorie, în nebulizare, orală, respectiv injectabilă (tabelul 1). Tehnica inhalatorie (și aderența la terapie) trebuie evaluată în mod regulat (1).

BADSA au o durată de acțiune de până la 4-6 ore (1). Utilizate în mod regulat și la nevoie, BADSA îmbunătățesc VEMS și ameliorează simptomele (3). Ca monoterapie, nu pare să existe niciun avantaj în utilizarea levalbuterolului regulat, peste bronhodilatatoarele convenționale (4).

BADLA au o durată de acțiune de 12 ore sau mai mult și nu exclud un beneficiu suplimentar față de BADSA la nevoie (1,5). Formoterol și Salmeterol ameliorează semnificativ VEMS și volumele respiratorii, dispneea, starea de sănătate, rata exacerbărilor și numărul spitalizărilor, dar nu au niciun efect asupra mortalității sau ratei de declin a funcției pulmonare (2). Indacaterol ameliorează dispneea, starea de sănătate și rata exacerbărilor (6,7). Unii pacienți prezintă tuse după inhalarea Indacaterolului (1). Oladoterol și Vilanterol sunt BADLA adiționale care ameliorează funcția pulmonară și simptomele (8,9).

Tabelul 1. Beta2-agoniști: generice și moduri de administrare

Medicament generic	Inhalator (mcg)	Nebulizare (mg/ml)	Oral	Injectabil (mg)	Durata de acțiune
Beta2-agoniști cu durată scurtă de acțiune					
Fenoterol	100-200 (MDI)	1	2,5 mg (pastilă), 0,05% sirop		4-6 ore
Levalbuterol	45-90 (MDI)	0,1, 0,21, 0,25, 0,42			6-8 ore
Salbutamol (Albuterol)	90, 100, 200 (MDI, DPI)	1, 2, 2,5, 5	2, 4, 5 mg (pastilă), 8 mg (tabletă cu eliberare prelungită) 0,024%/0,4 mg (sirop)	0,1, 0,5	4-6 ore, 12 ore (eliberare prelungită)
Terbutalină	500 (DPI)		2,5, 5 mg (pastilă)	0,2, 0,25,1	4-6 ore
Beta2-agoniști cu durată lungă de acțiune					
Arformoterol		0,0075			12 ore
Formoterol	4,5-9 (DPI)	0,01			12 ore
Indacaterol	75-300 (DPI)				24 ore
Olodaterol	2,5, 5 (SMI)				24 ore
Salmeterol	25-50 (MDI, DPI)				12 ore

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

În România, la ora actuală se găsesc în circuitul comercial doar substanțe active precum Formoterol, Indacaterol, Olodaterol și Salmeterol în administrare singulară sau în combinație cu un anticolinergic de lungă durată sau corticoid inhalator. BADLA rămân astfel ca

medicații pentru administrări de lungă durată (terapie de fond pentru pacienții cu BPOC), nu ca medicație de criză, misiunea pentru această ultimă variantă revenind doar clasei BADSA. Competiția BADLA - ACDLA ca monoterapie de inițiere terapeutică este deschisă, însă anticolinergicele de lungă durată au indicație ca medicație de inițiere în formele cu exacerbări frecvente (1).

De reținut:

1. BADSA, utilizate în mod regulat și la nevoie, îmbunătățesc VEMS și ameliorează simptomele în BPOC stabil (Evidență A).
2. BADLA îmbunătățesc funcția pulmonară, dispneea, starea de sănătate și reduc rata exacerbărilor (Evidență A).

Bibliografie

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease - 2019 Report. Glob Initiat Chronic Obstr Lung Dis Inc [Internet] 2019; Available from: http://www.who.int/respiratory/copd/GOLD_WR_06.pdf
2. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10(10): CD010177.
3. Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FS. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD001495.
4. Datta D, Vitale A, Lahiri B, ZuWallack R. An evaluation of nebulized levalbuterol in stable COPD. *Chest* 2003; 124(3): 844-9.
5. Cazzola M, Rogliani P, Ruggeri P, et al. Chronic treatment with indacaterol and airway response to salbutamol in stable COPD. *Respir Med* 2013; 107(6): 848-53.
6. 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.

7. 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.
8. 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 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 697-714.
9. 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 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 697- 714.

4.2.3. Metilxantine

Metilxantinele (MX) fac parte din familia inhibitorilor de fosfodiesterază cu acțiune bronhodilatatoare și anti-inflamatoare bronhopulmonară prin diferite mecanisme: creștere intracelulară a CAMP, inhibiția TNF-alfa, inhibiția sintezei de leukotriene, efect imunostimulator, reducerea infiltratului neutrofilic (1-3).

În prezent MX au o indicație limitată în BPOC (la categorii de pacienți de mare severitate cu rezistență la alte medicații), pe de-o parte din cauza efectelor adverse importante ale MX la administrarea îndelungată și a necesității monitorizării concentrațiilor lor plasmatice, iar pe de altă parte datorită efectelor valoroase recunoscute ale bronhodilatatoarelor inhalatorii din alte clase (anticolinergice și beta-adrenergice) (3,4).

Cel mai cunoscut reprezentant al familiei de MX este teofilina (TE). TE prezintă efecte bronhodilatatorii pe mușchiul bronșic, crește performanța contractiei diafragmului și a altor mușchi respiratori (cu reducerea travaliului respirator), crește clearanceul mucociliar, reduce hiperinflația, ameliorează gazele sanguine și prezintă o

creștere moderată a VEMS și FVC (3,5,6,7). La concentrații de 5-10 mg/l TE are un efect imunomodulator și antiinflamator fiind un activator al histonei-deacetilazei și un activator al corticoizilor (3,8). Acest efect indică direcții noi de studiu și indicații pentru preparate teofilinlike fără efecte adverse dar cu proprietăți antiinflamatorii de activare cortizonică sau de diminuare a rezistenței la corticoizi (3).

Din păcate „marginea terapeutică” a MX este îngustă (dozele terapeutice sunt apropiate de cele toxice), ceea ce a făcut ca în prezent, metilxantinele să fie poziționate ca medicație de linia a III-a de asociere – în formele severe de BPOC, având indicații la pacienții ce rămân încă dispneici deși utilizează bronhodilatație cu 2 preparate inhalatorii (anticolinergice și beta-adrenergice cu acțiune de lungă durată) și la pacienții cu rezistență la corticoizi (6,9-12).

Efectele secundare ale MX pot fi redutabile (mai ales la doze mari ce depășesc 20 mg/l): tahicardie, aritmii cardiace, stimulare nervos centrală, tremor, convulsii, cefalee, grețuri, vărsături, creșterea secreției gastrice de acid clorhidric și pepsină (3,13).

MX au fost mult timp utilizate în trecut ca bronhodilatatoare pentru exacerbările BPOC. Mai multe studii au arătat însă faptul că MX nu au beneficii deosebite în exacerbarea BPOC în timp ce efectele adverse sunt importante (14).

Doza zilnică de TE recomandată în tratamentul BPOC stabil este 200-300 mg sub forma preparatelor cu eliberare prelungită. La administrarea de lungă durată se vor evalua concentrațiile atinse (inițial și control la 3 luni) dar și posibilele interacțiuni cu alte preparate medicamentoase (alopurinol, ciprofloxacina, eritromicina, benzodiazepine sau cimetidina). Efectele toxice pot fi prevenite prin creșterea lentă a dozelor până la atingerea dozei terapeutice (8-12 μg/ml) (3).

Bibliografie

1. Deree J, Martins JO, Melbostad H et al. Insights into the regulation of TNF-alpha production in human mononuclear cells: the effects of non-specific phosphodiesterase inhibition. *Clinics* 2008. 63 (3): 321–8.
2. Peters-Golden M, Canetti C, Mancuso P, Coffey MJ (2005). Leukotrienes: underappreciated mediators of innate immune responses. *J Immunol* 174 (2): 589–94.
3. Barnes P. Theophylline, Pharmaceuticals (Basel) 2010 Mar; 3(3): 725–747.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2018 Report, <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/02/WMS-GOLD-2018-Feb-Final-to-print-v2.pdf>
5. Rabe KF, Magnussen H, Dent G. Theophylline and selective PDE inhibitors as bronchodilators and smooth muscle relaxants. *Eur Respir J* 1995, 8, 637–642.
6. Ram FSF, Jardim JR, Atallah A, et al. Efficacy of theophylline in people with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2005; 99:135–44.
7. Molfino NA, Zhang P. A meta-analysis on the efficacy of oral theophylline in patients with stable COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2006; 1(3): 261-6.
8. Cosio BG, Iglesias A, Rios A, et al. Low-dose theophylline enhances the anti-inflammatory effects of steroids during exacerbations of COPD. *Thorax* 2009 May; 64(5): 424-9.
9. Murciano DI, Auclair MH, Pariente R, Aubier M. A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1989 Jun 8; 320(23): 1521-5.
10. McKay SE1, Howie CA, Thomson AH, Whiting B, Addis GJ. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax*. 1993 Mar; 48(3): 227-32.
11. Cazzola M, Gabriella Matera M. The additive effect of theophylline on a combination of formoterol and tiotropium in stable COPD: a pilot study. *Respir Med* 2007; 101: 957.
12. Theophylline and Steroids in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Study (TASCS). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02261727> (Accessed on October 19, 2018).

13. Williamson BH, Milligan C, Griffiths K, Sparta S, Tribe AC, Thompson PJ. An assessment of major and minor side effects of theophylline. Aust NZ J Med 1988, 19, 539.
14. Cochrane Database Systematic Review - Intervention Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Version published: 22 April 2003. <https://www.cochranelibrary.com>

4.2.4. Terapia bronhodilatatoare combinată

Combi-națiile de bronhodilatatoare inhalatorii din clase diferite (beta2-agonist și anticolinergic) sunt superioare monoterapiei în ameliorarea simptomelor și creșterea VEMS, având un risc mai mic de efecte secundare în comparație cu creșterea dozei unui singur bronhodilatator inhalator.

Există mai multe combinații de bronhodilatatoare în același dispozitiv:

a. **Cu durată scurtă de acțiune (6-8 ore):**

- Salbutamol/Ipratropiu, MDI, SMI
- Fenoterol/Ipratropiu, MDI, SMI

Combi-nația BADSA+ACDSA este superioară monoterapiei în îmbunătățirea simptomelor și a VEMS (1).

b. **Cu durată lungă de acțiune:**

- Formoterol/Aclidinium, DPI (12 ore)
- Formoterol/Glicopirionium, MDI (12 ore)
- Indacaterol/Glicopirionium, DPI (24 ore)
- Olodaterol/Tiotropium, SMI (24 ore)
- Vilanterol/Umeclidinium, DPI (24 ore)

Combi-nația BADLA+ACDLA este superioară monoterapiei în îmbunătățirea simptomelor, a VEMS și creșterea calității vieții (2). Studii clinice recente au evidențiat și scăderea numărului de exacerbări atât la pacienții fără cât și la cei cu istoric de exacerbări frecvente (3,4).

Pacienții care au dispnee persistentă, sau continuă să prezinte exacerbări sub tratament cu un singur bronhodilatator, au indicație de a lua o combinație de bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune.

Pacienților cu BPOC cu simptome importante (dispnee evaluată pe scala mMRC ≥ 2 sau CAT ≥ 10) li se poate recomanda de la început o combinație de bronhodilatatoare cu acțiune lungă.

Alegerea unei combinații de bronhodilatatoare trebuie să țină cont de capacitatea pacientului de a utiliza corect unul sau altul dintre dispozitivele inhalatorii (cu aerosoli sau pulbere), de capacitatea inspiratorie a pacientului, de preferința acestuia pentru un tip de dispozitiv și pentru administrare o dată sau de două ori pe zi, de disponibilitate și de cost.

De reținut:

1. Combinația ACDLA+BADLA este recomandată la pacienții simptomatici și / sau la pacienții cu exacerbări repetate, în ciuda utilizării unui bronhodilatator cu acțiune lungă în monoterapie.

Bibliografie

1. 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.
2. van der Molen T, Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Prim Care Respir J.* 2012 Mar; 21(1): 101-8.
3. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, D'Andrea P, Arrasate C, Chen H, Banerji D. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013 May; 1(3): 199-209.
4. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, Thach C, Fogel R, Patalano F, Vogelmeier CF; FLAME Investigators. Indacaterol-

Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016 Jun 9; 374(23): 2222-34.

4.2.5. Corticosteroizii inhalatori

Corticosteroizii inhalatori (CSI) în monoterapie nu au eficacitate pe scăderea declinului VEMS sau pe mortalitatea pacienților cu BPOC (1) și de aceea, spre deosebire de astm, nu sunt indicați în monoterapie în tratamentul pacienților cu BPOC.

Utilizarea CSI poate fi modulată de asocierea bronhodilatatoarelor inhalatorii. Terapia cu CSI în combinație cu un bronhodilatator cu durată lungă de acțiune s-a dovedit mai eficace în comparație cu monocomponentele la pacienții cu BPOC formă moderată-severă și cu un istoric de exacerbări în îmbunătățirea funcției pulmonare, scăderea exacerbărilor și îmbunătățirea calității vieții (2). Combinația are un efect pozitiv dovedit în ameliorarea funcției pulmonare și în reducerea exacerbărilor. În studiul TORCH (3), care a înrolat peste 6 000 pacienți cu forme moderate și severe de BPOC, s-a observat o tendință spre o reducere a mortalității la pacienții care au primit terapie combinată cu Salmeterol/Fluticazonă în comparație cu cei care au primit monoterapie cu Fluticazonă, Salmeterol sau placebo (fără să se atingă pragul semnificației statistice). Studiul a arătat că adăugarea CSI la Salmeterol a dus la scăderea exacerbărilor moderate și severe.

În formele moderate de BPOC, Fluticazona furoat singură sau în combinație cu Vilanterol a fost asociată cu un declin mai redus al VEMS în comparație cu placebo sau Vilanterol în monoterapie (4).

Numărul eozinofilelor din sângele periferic reprezintă un biomarker ce poate fi utilizat ca predictor al răspunsului la CSI în combinație cu bronhodilatatoarele. Pacienții cu BPOC care au avut un număr de eozinofile sangvine $> 300/\text{mm}^3$ au avut beneficiul cel mai mare în

reducerea riscului de exacerbări atunci când au asociat în tratament un CSI. În schimb, *pacienții cu un număr de eozinofile sangvine < 100/mm³ nu au avut niciun beneficiu după administrarea CSI (5,6)*. Mecanismul prin care CSI sunt eficiente la pacienții cu eozinofilie sangvină nu este cunoscut.

Există mai multe combinații de corticosteroid inhalator cu bronhodilatator beta2-agonist cu durată lungă de acțiune în același dispozitiv:

- Formoterol/Beclometazonă, MDI
- Formoterol/Budesonid, MDI, DPI
- Formoterol/Mometazonă, MDI
- Salmeterol/Fluticazonă, MDI, DPI
- Vilanterol/Fluticazonă furoat, DPI (indisponibil în prezent în România)

Eficacitatea asocierii CSI la bronhodilatatoarele inhalatorii este mai mare la pacienții care au istoric de peste 2 exacerbări sau o exacerbare ce a necesitat internare în ultimul an (7).

Tratamentul cronic cu CSI crește riscul de reacții adverse: candidoză bucală, disfonie, declanșarea unui diabet zaharat sau dificultate în echilibrarea acestuia, cataractă, infecții Mycobacteriene (inclusiv tuberculoză) (1). Studii recente au evidențiat un risc crescut de pneumonie la pacienții care au administrat Fluticazonă furoat inhalator, chiar și la doze mici (8,9). Riscul a fost observat mai ales la pacienții cu: forme severe de BPOC, istoric de exacerbări frecvente și IMC scăzut.

Studiile care au analizat oprirea CSI inhalatori au avut rezultate contradictorii în privința funcției pulmonare, simptomelor și exacerbărilor (10,11).

De reținut:

1. CSI nu se recomandă în monoterapie în tratamentul BPOC

2. Combinațiile de CSI cu unul sau două bronhodilatatoare cu acțiune lungă sunt indicate la pacienții cu ACO și la pacienții care au eozinofilie sanguină $\geq 100/\text{mm}^3$ și care prezintă exacerbări în ciuda tratamentului cu ACDLA+BADLA.

Bibliografie

1. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7(7): CD002991.
2. 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.
3. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J, TORCH investigators. s.l. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356(8): 775.
4. Calverley PMA, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone Furoate, Vilanterol, and Lung Function Decline in Patients with Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heightened Cardiovascular Risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(1): 47-55.
5. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med* 2018 6(2): 117-26.
6. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomized controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10125): 1076-84.
7. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378(18): 1671-80.
8. Almirall J, Bolibar I, Serra-Prat M, Roig J, Hospital I, Carandell E, Agustí M, Ayuso P, Estela A, Torres A. New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study. *Eur Respir J* 2008 pp. 31: 1274-1284.

9. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallelgroup, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013; 1(3): 210-23.
10. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014; 371(14): 1285-94.
11. Kunz LI, Postma DS, Klooster K, et al. Relapse in FEV1 Decline After Steroid Withdrawal in COPD. *Chest* 2015; 148(2): 389-96.

4.2.6. Tripla terapie

Recomandarea de administrare a triplei terapii ACDLA/BADLA/CSI în BPOC are la bază algoritmul de evaluare al afecțiunii care se aplică fiecărui pacient, după recomandarea inițială a tratamentului.

La fiecare control, după stabilirea diagnosticului și a tratamentului, se evaluează obligatoriu simptomele (dispneea în primul rând), limitarea capacității de efort și riscul de exacerbări.

În cazul pacienților care prezintă în continuare exacerbări sub tratament de fond cu ACDLA/BADLA categoriile care pot să beneficieze de adăugarea de CSI sunt cei cu *fenotip ACO*, cu *reversibilitate crescută a obstrucției ventilatorii* și/sau cu *eozinofilie sanguină cu valori ≥ 100 cel/ μ l* (1-3). Cu cât nivelul eozinofilelor este mai ridicat, cu atât mărimea beneficiilor este mai mare. Regimurile de tratament care conțin CSI (în combinații de dublă sau triplă terapie) s-au dovedit a fi mai eficiente la pacienții care au avut ≥ 2 exacerbări/an sau o exacerbare cu internare în anul precedent (1).

Escaladarea terapeutică, în cazul pacienților cu CSI/BADLA care prezintă în continuare exacerbări frecvente, se poate efectua adăugând ACDLA la terapia de fond, cu ameliorarea funcției respiratorii, a simptomelor și mai ales a riscului de exacerbare (1).

Escaladarea tratamentului în BPOC stabil la tripla asociere (ACDLA/BADLA/CSI), prezintă numeroase abordări în literatura de specialitate (1,2). Studii recente au demonstrat superioritatea clinică în ceea ce privește tripla terapie administrată într-un singur inhalator, comparativ cu monoterapia cu tiotropium la pacienții simptomatici, cu istoric de exacerbări și o valoare a VEMS < 50% (2). La această categorie de pacienți, tripla terapie cu particule extrafine în combinație fixă și-a dovedit superioritatea comparativ cu tiotropium (1,2).

Dacă pacientul se află deja sub tratament cu triplă terapie inhalatorie și continuă să prezinte exacerbări, se pot lua în calcul mai multe variante (vezi schema de tratament prezentată în capitolul 4.2.9.):

- **excluderea CSI din schema terapeutică**, dacă se constată apariția unor efecte adverse (precum pneumonia) sau în absența unei eficiențe dovedite. După eliminarea CSI, se indică atenta monitorizare în cazul pacienților cu număr mare de eozinofile în sânge ≥ 300 cel/ μ l, întrucât aceștia prezintă probabilitatea cea mai mare de a dezvolta exacerbări ulterioare (1,2,3)
- **adăugarea la tripla terapie a unui macrolid** (cea mai recomandată este azitromicina), mai ales la foștii fumători, însă cu necesitatea supravegherii apariției rezistenței la antibiotic (1)
- **adăugarea la tripla terapie a teofilinei retard** (indiferent de fenotip)
- **adăugarea la tripla terapie a unui agent mucolitic și/sau antioxidant (erdosteina)**

Roflumilastul este o varintă de terapie suplimentară la dubla sau tripla terapie inhalatorie, dacă pacienții prezintă profil de bronșită cronică, VEMS < 50% și au avut cel puțin o exacerbare cu internare în ultimele 12 luni (1-3), însă nu este disponibil în România.

De reținut:

1. Este importantă identificarea fenotipului pacienților cu BPOC care pot beneficia cel mai mult de tripla terapie ACDLA/BADLA/CSI: număr de eozinofile, caracteristici individuale - astm asociat cu BPOC, istoric de exacerbări (4,5).

Bibliografie

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease - 2019 Report. Glob Initiat Chronic Obstr Lung Dis Inc [Internet] 2019. Available from: http://www.who.int/respiratory/copd/GOLD_WR_06.pdf
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Initiative for Chronic Obstructive. Glob Obstr Lung Dis [Internet] 2018; <http://www.goldcopd.org>. Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report
3. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. SEPAR's voice: Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Guía española la EPOC 2017 Trat Farm la EPOC Establ (Spanish; Castilian) [Internet] 2017; 53(6):324–35. Available from: <http://10.0.3.248/j.arbr.2017.03.017%0Ahttps://nebulosa.icesi.edu.co/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edselp&AN=S1579212917301350&lang=es&site=eds-live&scope=site>
4. Triple Therapy for COPD Tied to Fewer Exacerbations, More Pneumonia. NEJM J Watch [Internet] J Watch; 2018 Nov 7 [cited 2019 Jan 25]; 2018. Available from: <https://www.jwatch.org/fw114751/2018/11/07/triple-therapy-copd-tied-fewer-exacerbations-more>
5. Anzueto A, Miravittles M. Considerations for the Correct Diagnosis of COPD and Its Management With Bronchodilators. Chest [Internet]. American College of Chest Physicians; 2018; 154(2): 242–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.02.023>

4.2.7. Reabilitarea respiratorie a fazei stabile în BPOC

Activitatea fizică în sine reprezintă factor predictiv de mortalitate (nivel de evidență A). Exercițiile fizice regulate scad spitalizările și numărul de exacerbări dar și mortalitatea (2). Dacă reabilitarea respiratorie este recomandată de la grupul de risc B în sus, activitatea fizică este recomandată în toate stadiile, inclusiv la pacienții care sunt în grupul de risc A (1,3).

Beneficiile reabilitării pulmonare constau în: reducerea zilelor de spitalizare, îmbunătățirea capacității de efort, reducerea gradului de dispnee și disconfort muscular, îmbunătățirea forței și duranței musculare, rezultând și îmbunătățirea activităților zilnice cotidiene, creșterea calității vieții și funcțiilor emoționale, creșterea nivelului de cunoștințe al pacientului și gradul de self-management al bolii.

Direcțiile care ar trebui urmate (în funcție de nivelul de dotare al clinicii și de personalul specializat):

- creșterea nivelului de educație a pacientului (sesiunile de grup sunt cele mai recomandate)
- kinetoterapia respiratorie
- terapia ocupațională axată pe activitățile cotidiene
- suportul nutrițional și psihosocial

Se recomandă ca toți pacienții cu BPOC simptomatici să fie implicați în antrenament (de 3-5 ori pe săptămână, 20-60 de minute, 6-8 săptămâni) indiferent de valorile probelor funcționale respiratorii (4).

Programele la care pot să adere pacienții în țara noastră sunt de tip „in-patient” (realizate în spital) și „home-patient” (contra-cost, suportate financiar de pacient – în special cazurile avansate de boală).

Recomandăm ca toți pacienții cu BPOC (indiferent de stadiul bolii) să urmeze un program de reabilitare respiratorie prima dată în sistem „in-patient”, unde, pe lângă creșterea nivelului de cunoștințe despre boală, pot să-și însușească corect tehnici de fizioterapie respiratorie (edu-

care respiratorie, respirație abdominală, tehnici de clearance respirator, antrenamentul adecvat al musculaturii respiratorii și a membrilor inferioare, tehnici de conservarea energiei etc.).

La pacienții aflați în stadii avansate și cu un VEMS scăzut ($\leq 30\%$) recomandăm în special exerciții centrate pe creșterea duranței mușchiului diafragmatic (atât prin exerciții specifice respiratorii cât și prin folosirea dispozitivelor speciale de respirat cu rezistență la flux) și mai puțin pe creșterea forței musculare. De asemenea, la acești pacienți sunt absolut vitale tehnicile de conservare a energiei, cât și tehnicile de respirație controlată tip „pursed-lips” pentru controlul atacurilor de panică și anxietate.

Ca durată, studiile au demonstrat că perioada unui program de reabilitare se corelează direct proporțional cu menținerea efectelor în timp. În țara noastră, ținând cont de durata medie de spitalizare a pacienților cronici, *un program comprehensiv de tip „in-patient” durează 10 zile (3 sedințe per zi de reabilitare și educare), urmat de continuarea exercițiilor la domiciliul pacienților. La fiecare 3 luni recomandăm, în special pacienților aflați în stadii avansate, să revină în programul de tip in-patient. La pacienții cu o aderență și complianță crescută și aflați într-un stadiu incipient spre moderat de severitate se poate efectua și de două ori / an (5,6).*

De reținut:

1. Reabilitarea respiratorie reprezintă cea mai eficientă strategie terapeutică pentru ameliorarea dispneei, stării de sănătate și creșterea toleranței la efort la pacienții cu BPOC stabil.

Bibliografie

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2018 Report: GOLD Executive Summary.

2. Diagnosis and Pharmacotherapy of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Finnish Guidelines. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2015, 116, 291–307.
3. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Bronconeumol* 2017;53(6):324–335.
4. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthsiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2013 Jun; 157(2):189-201.
5. *Tratat de Reabilitare Pulmonară*, Editura Mirton 2009.
6. *College des Enseignants de Pneumologie – 2017. Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO).*

4.2.8. Alte terapii

Pacienții cu BPOC pot beneficia și de alte tipuri de intervenții terapeutice (fig. 2).

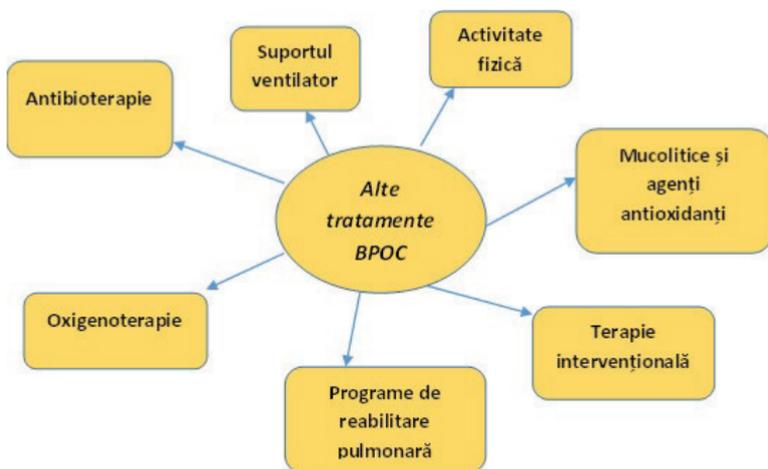


Fig. 2. Alte terapii utilizate la pacienții cu BPOC

La pacienții cu BPOC care prezintă fenotip BCO, tratamentul regulat cu *mucolitice* (carbocisteina și N-acetilcisteina, erdoesteina) și *agenți antioxidanți* (erdoesteina) poate reduce exacerbările și contribuie la îmbunătățirea modestă a stării de sănătate.

Utilizarea *nedocromilului* și a modificatorilor de leucotriene nu a fost testată adecvat la pacienții cu BPOC, neexistând dovezi clare care să susțină utilizarea lor.

Utilizarea *simvastatinei* nu a prevenit exacerbările la pacienții cu BPOC care nu prezintă afecțiuni metabolice sau cardiovasculare.

De asemenea, nu există dovezi suficiente care să confirme faptul că administrarea de *vitamina D* are impact pozitiv asupra exacerbărilor.

Terapia cu oxigen (mai mult de 15 ore pe zi) la pacienții cu insuficiență respiratorie cronică s-a dovedit a îmbunătăți rata de supraviețuire a pacienților cu hipoxemie severă de repaus. În cazul pacienților cu BPOC stabil și desaturare arterială moderată în repaus sau efort, oxigenoterapia pe termen lung nu întârzie momentul decesului sau al primei internări și nu aduce beneficii de durată pentru starea de sănătate. De asemenea, nu contribuie la îmbunătățirea funcției pulmonare sau a distanței parcurse la testul de mers de 6 minute. Apariția hipoxemiei severe în timpul călătoriilor cu avionul nu poate fi exclusă prin oxigenarea în repaus la nivelul mării.

Ventilația noninvazivă cu presiune pozitivă (VNPP) reprezintă standardul de îngrijiri în vederea reducerii mortalității și morbidității la pacienții internați cu insuficiență respiratorie acută și exacerbare BPOC. VNPP poate duce la creșterea ratei de supraviețuire fără spitalizare la anumiți pacienți ce au avut parte de o spitalizare recentă. Acest lucru se poate observa în special la cei cu hipercapnie persistentă diurnă pronunțată ($\text{PaCO}_2 \geq 52$ mmHg).

În cazul pacienților stabili cu BPOC însoțit de apnee obstructivă apărută în timpul somnului, utilizarea presi-

nii pozitive continue în căile respiratorii (*cpap*) aduce beneficii importante, îmbunătățind rata de supraviețuire și scăzând numărul de internări.

Intervenția chirurgicală de reducere a volumului pulmonar (LVRS) poate prezenta avantaje semnificative față de tratamentul medicamentos în cazul pacienților cu emfizem predominant în lobii superiori și cu capacitate de efort redusă după reabilitare. Dezavantajul major al LVRS este reprezentat de costul ridicat comparativ cu programele de asistență medicală ce nu includ intervenții chirurgicale.

Bulectomia reprezintă o procedură chirurgicală veche ce presupune înlăturarea chirurgicală a unei bule mari ce nu contribuie la schimbul de gaze și care este responsabilă de complicații ce pot duce la decompresarea parenchimului pulmonar adiacent. Urmările sunt scăderea dispneei, îmbunătățirea funcției pulmonare și toleranță crescută la exercițiul fizic.

Transplantul pulmonar, în cazul pacienților cu BPOC foarte sever, s-a dovedit a ameliora calitatea vieții și capacitatea funcțională. Peste 70% din transplanturile realizate la pacienții cu BPOC sunt de tip dublu transplant pulmonar. Această metodă este limitată de costuri și de lipsa donatorilor, iar complicațiile cel mai frecvent întâlnite la pacienții ce au suferit un transplant sunt reprezentate de bronșiolită obliterantă, infecții oportuniste, boala limfoproliferativă și rejecție acută.

Toleranța la efort, starea de sănătate și funcția pulmonară pot fi îmbunătățite la anumiți pacienți cu emfizem avansat refractar la tratamentul medicamentos prin intermediul *tehnicilor bronhoscopice de reducere a volumului pulmonar*. 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 la pacienții selectați cu emfizem în stadiu avansat.

Auto-management

Pentru a putea transforma pacienții în parteneri activi în procesul de îngrijire al acestora, trebuie pusă baza unor cunoștințe și aptitudini. Un program educațional poate fi compus din teme precum: renunțarea la fumat; informații generale despre BPOC; abordare generală a terapiei și aspecte specifice ale tratamentului medical (medicație respiratorie și dispozitive inhalatorii); strategii de minimizare a dispneei; luarea de decizii în timpul exacerbărilor.

Este important să înțelegem faptul că educarea pacientului nu va fi suficientă pentru a schimba comportamentul sau măcar pentru a motiva pacienții, însă poate juca un rol în îmbunătățirea abilității acestora de a face față afecțiunii.

Bibliografie

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease, 2019 report.
2. Ghid de buzunar pentru Diagnosticul, managementul și prevenția BPOC, Ghid pentru cadrele medico-sanitare, Ediția 2017.

4.2.9. Algoritm de tratament în BPOC

Odată stabilit diagnosticul de BPOC, fiecare pneumolog, *indiferent de locul în care își desfășoară activitatea* (ambulatoriu, spital, cabinet privat etc.), trebuie să evalueze pacientul din punct de vedere al:

- **severității simptomelor**
 - pacient puțin simptomatic dacă mMRC 0 sau 1 și/sau CAT < 10
 - pacient simptomatic dacă mMRC ≥ 2 și/sau CAT ≥ 10

- **istoricului de exacerbări din ultimele 12 luni**
 - infrecvent exacerbator dacă are 0 sau 1 exacerbare
 - exacerbator dacă are ≥ 2 exacerbări sau 1 cu spitalizare
- **prezenței trăsăturilor de astm** (anamneză pozitivă \pm reversibilitate la testul bronhodilatator)

În funcție de acești parametri, pacientul va primi *tratament de inițiere*, astfel:

- **ACDLA** sau **BADLA** (pacient simptomatic, fără istoric de exacerbări)
- **ACDLA** sau **ACDLA+BADLA** (pacient cu istoric de exacerbări, indiferent de severitatea simptomelor)
- **CSI+BADLA** (pacient cu trăsături de astm)

În plus, vor fi recomandate următoarele măsuri:

- Renunțare la fumat + evitarea noxelor
- Vaccinare antigripală + antipneumococică (\pm lizate bacteriene)
- BADSA la nevoie
- \uparrow Activități fizice/Reabilitare respiratorie (în funcție de nivelul de dotare)
- Tratamentul comorbidităților
- Evaluarea tehnicii inhalatorii + plan de acțiune în caz de exacerbare (la fiecare vizită)

Ulterior, dacă pacientul este bine controlat din punct de vedere al simptomelor și nu prezintă exacerbări, va continua aceeași schemă terapeutică.

În schimb, dacă pacientul prezintă simptome severe și/sau exacerbări, se va aplica *algoritmul de tratament din etapa de monitorizare* (fig. 3).

BPOC infrecvent exacerbator	BPOC frecvent exacerbator		Simptome / exacerbări
	<ul style="list-style-type: none"> Eo < 100/mm³ BCO 	<ul style="list-style-type: none"> Eo ≥ 100/mm³ ACO 	
ACDLA / BADLA	ACDLA	ACDLA + BADLA / BADLA + CSI	↓
ACDLA + BADLA	ACDLA + BADLA	ACDLA + BADLA + CSI*	
+ teofilină retard	+ teofilină retard + erdosteină / N-ACC		
	+ macrolid		
	O ₂ / VNI / transplant pulmonar		

* În cazul în care tratamentul unui pacient cu BPOC conține și CSI, și acesta *continuă să prezinte exacerbări*, se poate lua în calcul *excluderea CSI din schema terapeutică*. Se mai *exclud CSI din schema terapeutică* dacă se constată apariția unor efecte adverse (precum pneumonia) sau în absența unei eficacități dovedite.

Fig. 3. Algoritm de tratament al BPOC în etapa de monitorizare.

- *Pacientul infrecvent exacerbator* care nu este controlat din punct de vedere al simptomelor cu unul dintre bronhodilatatoarele de lungă durată primite la vizita de inițiere (ACDLA sau BADLA), va primi indicație de dublă bronhodilație (ACDLA+BADLA), ulterior putând fi adăugată și teofilina retard, și, după caz, oxigenoterapie de lungă durată sau ventilație noninvazivă.
- *Pacientul frecvent exacerbator* este indicat a fi evaluat din punct de vedere al fenotipurilor, și, în funcție de încadrare, să-i fie indicat tratamentul corespunzător.
 - *Pacient exacerbator frecvent cu fenotip BCO (bronșitic cronic și/sau bronșiectazic) sau cu nivel al eozinofilelor sanguine < 100 cel/μl* va avea indicație de ACDLA, ulterior, dacă continuă

- să prezinte exacerbări, este recomandată bronhodilatația duală (ACDLA+BADLA), apoi se vor adăuga teofilina retard, mucolitice ± antioxidante, și, în cazuri selecționate macrolide (vezi cap 4.3.5), oxigenoterapie de lungă durată sau ventilație noninvazivă, după caz
- *Pacient frecvent exacerbator cu eozinofile ≥ 100 cel/ μ l* care continuă să prezinte exacerbări în ciuda tratamentului cu ACDLA, va avea indicație de bronhodilatație duală (ACDLA+BADLA), sau, dacă nivelul de eozinofile este mai mare (> 300 cel/ μ l), de combinație CSI+BADLA; ulterior, dacă prezintă în continuare exacerbări, se va trece la tripla terapie (ACDLA+BADLA+CSI), urmând a fi adăugate și restul medicamentelor (teofilină retard, mucolitice ± antioxidante, macrolide), plus, după caz, oxigenoterapie de lungă durată sau ventilație noninvazivă
 - *Pacient frecvent exacerbator cu fenotip ACO* va avea indicație de combinație CSI+BADLA, iar în cazul în care continuă să prezinte exacerbări, se va trece la tripla terapie (ACDLA+BADLA+CSI), urmând a fi adăugate și restul medicamentelor (teofilină retard, mucolitice ± antioxidante, macrolide), plus, după caz, oxigenoterapie de lungă durată sau ventilație noninvazivă
 - *Pacient cu fenotip emfizematos* va urma schema de terapie în funcție de încadrarea în „infrecvent” sau „frecvent” exacerbator, și, în plus, în măsura posibilităților, se va indica tratament chirurgical/endoscopic de reducere a volumelor pulmonare. CSI nu s-au dovedit eficiente în acest fenotip.

4.3. MANAGEMENTUL EXACERBĂRII BPOC

4.3.1. Cauze de exacerbare în BPOC

Cuvântul „exacerbare” sau derivate ale acestuia se regăsesc aproape pe fiecare pagină din strategia GOLD (1). Dacă în această carte se regăsește un capitol dedicat identificării și reducerii factorilor de risc în dezvoltarea bolii, în schimb factorii ce pot declanșa exacerbări sunt mai puțin dezvoltați. Deși unele ghiduri naționale au preluat fenomenul de împărțire a bolii în diferite fenotipuri (2,3), la multitudinea de factori potențiali exacerbatori care pot să existe (și ținând cont de definiția clasică), ne punem întrebarea dacă *mai există fenotip non-exacerbator*? La acest lucru se adaugă faptul că foarte puțini dintre pacienți reușesc să-și recunoască o exacerbare (mai ales cele ușoare și moderate).

Strategia GOLD spune că exacerbările BPOC pot să fie „precipitate” (cu sensul produse) de câțiva factori, dintre care cel mai frecvent implicate sunt infecțiile respiratorii (virale, în special rinovirusul, sau bacteriene). Ediția revizuită din acest an atrage atenția asupra expunerii de scurtă durată la microparticulele PM_{2.5} ca factor exacerbator sever, tradus prin creșterea internărilor în spital și a mortalității (1).

Facând o sinteză a literaturii de specialitate, următoorii **factori de risc** pot fi asociați cu apariția exacerbărilor în BPOC (4-10):

- *Infecțiile respiratorii* (cele mai comune produse de bacterii 40–60%, virusuri aprox. 30% și bacterii atipice 5–10%)
- *Fumatul și poluarea aeriană* (se include și expunerea la biomasă, la micro-particule: ozon, monoxidul de carbon, PM_{2.5}, PM₁₀, dioxidul de sulf etc.)
- *Variațiile de anotimp* (vară vs iarnă)
- *Exacerbările trecute* (fiind și predictor pentru exacerbările viitoare)

- *Obstrucția severă* (VEMS scăzut → risc crescut de spitalizare pentru exacerbări severe)
- *Bronșiectaziile* (în special prin colonizarea cronică cu germeni și procesul continuu de remodelare)
- *Numărul crescut de eozinofile*
- *Subclasele de IgG*
- *Deficiența de vitamina D*
- *Asocierea Astm – BPOC*
- *Corticoterapia inhalatorie*
- *Comorbiditățile*
 - *Decompensările cardiovasculare*
 - *Patologia psihiatrică (anxietatea, depresia)*
 - *Boala de reflux*
 - *Diabetul zaharat*
 - *SASO*
 - *Disfuncții ale musculaturii scheletice*
- *Aderența slabă la tratament*
- *Indice de masă corporală scăzut*
- *Vârsta înaintată*
- *Alte cauze*
 - *Tusea productivă*
 - *Inhibitorii de enzimă de conversie*

Trebuie să menționăm că la toți acești factori concurează susceptibilitatea individuală și multitudinea mecanismelor fiziopatologice. Biomarkerii stresului oxidativ (peroxidul de hidrogen, 8-isoprostanul etc.) eliberați de către neutrofile și macrofage, intervin în creșterea inflamației pulmonare. Dezechilibrul balanței proteaze – anti-proteaze (cu creșterea numărului de proteaze care conduce la distrugerea de elastină) conduce mai ales în perioadele de acutizare la creșterea gradului de emfizem. Perturbarea microbiomului pulmonar și scăderea imunității locale conduce la colonizări cronice cu sușe bacteriene din ce în ce mai agresive și rezistente (4-10).

O întrebare care rămâne ținând cont la toți acești factori, dacă mai putem vorbi de un fenotip nonexacerba-

tor sau mai corect să definim un „fenotip infrecvent exacerbator” (low exacerbation) vs „fenotip exacerbator” (high exacerbation).

Bibliografie

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2018 Report: GOLD Executive Summary.
2. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Arch Bronconeumol 2017; 53(6): 324–335.
3. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthsiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2013 Jun; 157(2): 189–201.
4. Kuwal A, Joshi V, Dutt N, et al. A Prospective Study of Bacteriological Etiology in Hospitalized Acute Exacerbation of COPD Patients: Relationship with Lung Function and Respiratory Failure. Turk Thorac J 2018; 19: 19–27.
5. Miravittles M. and Anzueto A. Role of infection in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Curr Opin Pulm Med 2015, 21:278 – 283.
6. Li J, Sun S, Tang R, Qiu H, Huang Q, Mason TG, Tian L. Major air pollutants and risk of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. Intern J COPD 2016; 11 3079–3091
7. Hansela N.N., McCormacka M.C., Kim V. The effects of air pollution and temperature on COPD. COPD. 2016; 13(3): 372–379. doi:10.3109/15412555.2015.1089846.
8. Wise RA, Calverley PMA, Carter K, Clerisme-Beaty E, Metzdrorf N, Anzueto A. Seasonal variations in exacerbations and deaths in patients with COPD during the TIOsPir® trial. International Journal of COPD 2018; 13 605–616.
9. Filho FSL, Ra1 SW, Mattman A, Schellenberg RS, Criner GJ, Woodruff PG, Lazarus SC, Albert R, Connett JE, Han MK, Martinez FJ, Leung JM, Man SFP, Aaron SD, Reed RM, Sin DD Serum IgG subclass levels and risk of

exacerbations and hospitalizations in patients with COPD. *Resp Res* (2018) 19:30.

10. Montserrat-Capdevila J, Godoy P, Marsal JR, Ortega M, Pifarré J, Alsedà M, Castañ MT, Barbé F. Mental disorders in chronic obstructive pulmonary diseases. *Perspect Psychiatr Care* 2018; 1–7.

4.3.2. Tratamentul exacerbării

Exacerbările din BPOC sunt definite ca o agravare acută a simptomelor respiratorii care necesită tratament suplimentar.

Datorită impactului negativ asupra stării de sănătate, ratei de spitalizare și numărului de internări, exacerbările din BPOC constituie puncte de importanță majoră pentru managementul acestei afecțiuni.

Exacerbările pot fi ușoare, moderate și severe.

Exacerbările ușoare vor determina o accentuare ușoară sau moderată a simptomatologiei și vor fi tratate cu bronhodilatatoare cu durată scurtă de acțiune.

În cazul *exacerbărilor moderate*, tratamentul se poate face cu bronhodilatatoare cu durată scurtă de acțiune, la care se adaugă antibiotice și, după caz, corticosteroizi pe cale orală.

În *exacerbările severe* are loc agravarea severă a dispneei și a tusei, pacientul necesitând spitalizare sau o consultație în camera de gardă. Acestea pot fi asociate cu insuficiență respiratorie acută și trebuie diferențiate clinic de sindromul coronarian acut, insuficiența cardiacă congestivă forma agravată, pneumonia și tromboembolismul pulmonar.

Creșterea producției de mucus, a statusului inflamator de la nivelul căilor respiratorii și fenomenul de „air-trapping” determină agravarea dispneei, aceasta fiind simptomul cheie al exacerbărilor. Concomitent, pot să apară wheezing accentuat, creșterea volumului și a purulenței sputei, la care se adaugă o intensificare a tusei.

Tratamentul urmărește minimizarea impactului negativ al exacerbării și prevenirea recăderilor. Exacerbările pot fi gestionate în ambulatoriu sau în spital, în funcție de severitatea acestora și/sau severitatea bolii de bază.

Severitatea exacerbării trebuie stabilită în funcție de semnele clinice, cu următoarele recomandări: absența insuficienței respiratorii, insuficiență respiratorie acută – non-amenințătoare de viață, insuficiență respiratorie acută – amenințătoare de viață (1).

Potențialele indicații pentru evaluarea necesității de spitalizare sunt reprezentate de: simptome severe (agravarea bruscă a dispneei în condiții de repaus, frecvență respiratorie înaltă, scăderea saturației în oxigen, confuzie, somnolență), insuficiență respiratorie acută, apariția unor simptome (cianoză, edem periferic), lipsa de răspuns la tratamentul inițial a exacerbării, îngrijiri deficitare la domiciliu, prezența comorbidităților (insuficiență cardiacă, aritmii, anemie).

Modalitățile de management al exacerbărilor severe care nu sunt amenințătoare pentru viață constau în (1):

- evaluarea severității simptomelor (analiza gazelor din sânge, radiografie toracică);
- oxigenoterapie suplimentară (determinări seriate a gazelor din sângele arterial, venos și măsurători de pulsoximetrie);
- administrare de bronhodilatatoare (creșterea dozelor și/sau a frecvenței administrărilor de bronhodilatatoare cu durată scurtă de acțiune, combinație de beta2-agoniști și anticolinergice cu durată scurtă de acțiune, utilizarea de bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune când pacientul devine stabil, utilizare de spacer sau nebulizatoare cu aer, după caz).
- Se au în vedere următoarele:
 - posibilitatea administrării de corticosteroizi pe cale orală,

- administrarea antibioticelor pe cale orală dacă este prezentă simptomatologia de infecție bacteriană,
- ventilația mecanică noninvazivă.

Se recomandă în mod constant: monitorizarea balanței fluidelor, profilaxia tromboembolismului, identificarea și tratamentul comorbidităților.

Managementul exacerbărilor prezintă următoarele puncte esențiale:

- *Bronhodilatația inițială* în cazul unei exacerbări acute se efectuează cu BADSA +/- ACDSA
- Administrarea de *corticosteroizi pe cale sistemică* (5-7 zile) îmbunătățește funcția pulmonară, oxigenarea, durata spitalizării și perioada de recuperare
- Administrarea de *antibiotice* (5-7 zile) scurtează perioada de recuperare, reduce riscul de recădere precoce, durata spitalizării și eșecul tratamentului
- Suportul respirator se face prin *oxigenoterapie*, ce reprezintă o componentă esențială a tratamentului exacerbării în spital
- Metilxantinele au un profil advers crescut și **nu** se recomandă
- *Ventilația mecanică noninvazivă* este prima modalitate de ventilație utilizată la pacienții cu BPOC și insuficiență respiratorie acută care nu au nicio contraindicație absolută. Aceasta scade durata de spitalizare, îmbunătățește supraviețuirea și schimburile gazoase, reducerea travaliului respirator. Ventilația noninvazivă (mască nazală, facială) este indicată în acidoză respiratorie, dispnee severă cu semne clinice sugestive de epuizare, mișcare abdominală paradoxală, îngustarea spațiilor intercostale și hipoxemie persistentă după suplimentarea cu oxigen.

- Suportul ventilator se mai poate face și prin *ventilație invazivă* (tub orotraheal, traheostomă), la pacienții care necesită internare în secția de pneumologie sau de terapie intensivă. Ventilația mecanică invazivă este indicată în status post-stop respirator sau cardiac resuscitat, diminuarea stării de conștiență, aspirație masivă sau vărsături persistente, instabilitate hemodinamică severă, aritmii ventriculare sau supraventriculare severe, hipoxemie amenințătoare de viață.

Bibliografie

1. Zhang Y, Morgan RL, Alonso-Coello P, et al. A systematic review of how patients value, COPD outcomes. *Eur Respir J* 2018; 52: 1800222.
2. Wei Xiong, Mei Xu, Bigyan Pudasaini, Xuejun Guo, Jinming Liu, The influence of anemia on one-year, exacerbation rate of patients with COPD-PH, *BMC Pulm Med* (2018) 18:143.
3. Xunliang Tong; Anqi Cheng; Hongtao Xu; Jin Jin; Yimeng Yang; Sainan Zhu; Yanming Li, *Aspergillus Fumigatus* During COPD Exacerbation, *BMC Pulm Med* 2018; 18(55).
4. Global initiative for chronic obstructive lung disease, 2019 report.
5. Ghid de buzunar pentru Diagnosticul, managementul și prevenția BPOC, Ghid pentru cadrele medico-sanitare, Ediția 2017.

4.3.3. Reabilitarea respiratorie în exacerbare

Reabilitarea respiratorie (RR), prin programele cu durată de 6-8 săptămâni, reprezintă un standard de tratament nonfarmacologic, integrat în managementul BPOC, având drept obiective ameliorarea simptomelor, creșterea calității vieții, implicarea fizică și emoțională optimă în activitățile zilnice, reducerea impactului psihologic al bolii cronice potențial invalidante, a riscului de exacerbare, spitalizare și mortalitate (1). Datorită inflamației sistemice, corticoterapiei, deficitelor nutriționale, comorbidităților, statusului preponderent catabolic, moni-

torizarea activității fizice este un obiectiv important al managementului BPOC (1).

Exacerbările acute BPOC (EABPOC) se caracterizează prin agravarea simptomatologiei cronice (a tusei cu creșterea volumului de spută, a dispneei și a gradului de oboseală) (2), cu impact asupra funcției pulmonare, calității vieții (cu scăderea toleranței la efort și inactivitate), ratei crescute de internare și deces (3-5). În timpul EABPOC, pacienții pierd nu numai din funcția pulmonară dar și din performanța fizică, prin creșterea oboselii musculare (6,7), agravarea disfuncției musculaturii scheletice, cu inactivitate fizică temporară (peste 50%), limitarea arealului de mișcare în jurul patului (45%) și reducerea posibilității de autoîngrijire (5,8), cu apariția depresiei și anxietății, a sentimentelor de teamă, culpabilitate și vinovăție (9). Specialiștii consideră oportună și benefică instituirea cât mai precoce a RR, în timpul spitalizării pacienților cu EABPOC sau, cel târziu, în primele 4 săptămâni după externare, supervizată de specialiști (10-12).

Beneficiile unui program optim de RR sunt evidente (1,13), mai ales la pacienții cu forme moderate și severe ale BPOC, dar există date și la pacienții cu forme foarte severe și insuficiență respiratorie cronică hipercapnică (1,14). Indicația, intensitatea și durata, precum și momentul inițierii RR (în timpul exacerbării, precoce sau tardivă post EABPOC) sunt încă în dezbatere (10,15-17) întrucât unele studii au arătat compromiterea supraviețuirii la 12 luni, la pacienții la care RR s-a inițiat în primele 48 de ore de la internare (1,15).

Componenta centrală a RR este antrenamentul fizic, care poate fi urmat, zilnic, pe perioada spitalizării, și, după externare, intermitent, de minim 3 ori pe săptămână, în condiții de ambulator sau la domiciliul bolnavilor, pentru 3-6 luni (4), dar programele RR ab initio la domiciliu, nesupravegheate de un cadru medical specializat, nu sunt indicate, deoarece pot conduce la creșterea

mortalității (15). Durata unei ședințe RR variază între 30 la 60 de minute. Se poate începe cu exerciții de respirație și de stretching (30 min), ulterior, exerciții de rezistență pentru creșterea forței musculare (preferate în cazul exacerbărilor), aplicate membrilor superioare și inferioare și training de duranță când este posibil (mers pe jos sau covor rulant, bicicletă sau pedalator, urcat și coborât o treaptă, așezat și ridicat de pe scaun) (18). Intensitatea trainingului se poate stabili luând în considerare rezultatele testelor de efort (75% din distanța parcursă sau viteza maximă înregistrată la testul de mers de 6 minute (6MWT) sau 60-70% din VO_2 max) (4,19,20), de gradul dispneei evaluată cu diferite instrumente (21). Antrenamentul mușchilor inspiratori prin respirație de tip abdominal și expirul cu buzele ținute sau utilizarea dispozitivelor de antrenament muscular (dispozitive cu presiune pozitivă pe inspir, Powerbreathe, SpiroTiger) conduc la îmbunătățirea contracției diafragmului și la ameliorarea funcției pulmonare (scăderea timpului inspirator și creșterea celui expirator, scăderea hiperinflației, scăderea nivelului de CO_2) (4). Scăderea toleranței la efort apreciată prin reducerea forței cvadricepsului și a suprafeței secțiunii transversale, cu 5% într-o săptămână de spitalizare, se recuperează parțial abia după 3 luni de la externarea din spital (22).

Structura programului RR în EABPOC nu este încă standardizată sau clar specificată în ghiduri, ea se poate adapta în funcție de gravitatea exacerbării. În exacerbările severe ale BPOC, în special în cazul spitalizărilor în terapie intensivă, se pot folosi modalități de stimulare musculară involuntară (stimulare electrică neuromusculară, mobilizare pasivă) și voluntară (menținerea ortostatismului, mersul pe jos, contracții izometrice, training de rezistență al membrilor superioare și inferioare, tehnici de mobilizare a secrețiilor (tehnici de clearance respirator și drenaj bronșic, percuție, vibrație) (3). Asocierea RR la

terapia curentă în zilele 3-5 de spitalizare induce scăderea dispneei și creșterea distanței parcurse la testul 6MWT (23). Beneficiile descrise în urma unui program de RR constau în scăderea mortalității la sfârșitul tratamentului (RR = 0,58), scăderea duratei de spitalizare (cu 4,27 zile), reducerea riscului de reinternare postexacerbare (RR = 0,47), creșterea calității vieții pe termen lung (19,43 unități la chestionarul SGRQ), creșterea capacității de efort (creșterea distanței parcurse la testul de mers de 6 minute 79,89 m și la shuttlele test cu 54,70 m) (10) și chiar o recuperare mult mai rapidă concretizată prin reducerea percepției severității dispneei și creșterea nivelului de activități zilnice (4).

Comorbiditățile BPOC metabolice sau cardiovasculare sunt frecvente, se pot agrava în timpul exacerbărilor și pot limita accesul bolnavilor la programele RR. În afecțiunile cardiovasculare severe, RR impune supraveghere cardiologică, iar, la diabetici, se recomandă determinarea glicemiei înainte și după ședința de RR. Obezitatea, afecțiunile locomotorii sau neurologice severe limitează antrenamentul de duranță, pacienții putând fi antrenați în piscină (24).

Din perspectiva limitării participării la programele RR datorită accesibilității și adresabilității reduse a pacienților ce implică fie transport dificil, stare generală alterată, cu deprecierea condiției fizice, frică de agravare a deteriorării fizice, anxietate, depresie, comorbidități agravate, fie datorită sistemului medical precar datorită lipsei de centre specializate sau specialiști, sau lipsei de încredere în beneficiile programelor RR, există, încă, numeroase bariere privind indicația RR atât pentru pacienții cu BPOC stabil, cât și la cei cu exacerbări (3). Pacienții cu simptome frecvente (grupul B) și/sau risc crescut de exacerbări (grupurile C și D) ar trebui încurajați să adere la programele de RR (1,25,26). De asemenea, programul de RR trebuie să includă management de educație

personală, consiliere antifumat, sfaturi nutriționale (dietă bogată în grăsimi, omega 3 și acizi grași polinesaturați, și săracă în carbohidrați, corectarea deficitului de vitamină D3), metode de conservare a energiei, controlul tehnicilor de administrarea a medicației inhalatorii, suport psihologic privind managementul bolii, cu menținerea unor comportamente sănătoase și adoptarea unui stil de viață activ (4,20,27,28).

În **concluzie**, spre deosebire de programele RR destinate bolnavilor cu BPOC stabil, nu există încă un model ideal de reabilitare precoce la cei cu EABPOC (în timpul spitalizării sau postexternare, în regim ambulatoriu), sunt puține date despre beneficiile RR pe termen lung. Datorită riscului de depreciere accelerată a funcției ventilatorii, agravării stării generale, în timpul EABPOC, RR ar trebui inițiată la patul bolnavului. Cercetări ulterioare sunt necesare pentru precizarea momentului optim și personalizării tratamentului în funcție de fenotipul BPOC, de persistența și intensificarea simptomatologiei, de prezența și profilul comorbidităților agravante ale BPOC.

Bibliografie

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. 2019 Report. Available from <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.6-FINAL-08Nov2018-wms.pdf> Download 31 Dec 2018.
2. Jones PW, Chen WH, Wilcox TK, et al. Characterizing and quantifying the symptomatic features of COPD exacerbations. *Chest* 2011; 139: 1388–1394.
3. Jones SE, Barker RE, Nolan CM, Patel S, Maddocks M, William DC, Man WD-C. Pulmonary rehabilitation in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis* 2018;10 (Suppl 12):S1390-S1399 doi: 10.21037/jtd.2018.03.18.

4. Candemir I. (December 20th 2017). Advances in Pulmonary Rehabilitation for Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Associated Conditions, COPD, Cormac McCarthy, IntechOpen, doi: 10.5772/intechopen.70920. Available from <https://www.intechopen.com/books/copd-an-update-in-pathogenesis-and-clinical-management/advances-in-pulmonary-rehabilitation-for-chronic-obstructive-pulmonary-disease-and-associated-condit>
5. Man WD-C, Puhan MA, Harrison SL, Jordan RE, Quint JK, Singh SJ. Pulmonary rehabilitation and severe exacerbations of COPD: solution or white elephant? *ERJ Open Res* 2015; 1: 00050-2015. doi: 10.1183/23120541.00050-2015.
6. Cote CG, Dordelly LJ, Celli BR. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. *Chest* 2007; 131: 696–704.
7. Kon SSC, Canavan JL, Man WD-C. Pulmonary Rehabilitation and Acute Exacerbations of COPD: Does PR Reduce AECOPDs? *Expert Rev Resp Med* 2012; 6(5):1-9.
8. Maddocks M, Kon SS, Singh SJ, et al. Rehabilitation following hospitalization in patients with COPD: can it reduce readmissions? *Respirology* 2015; 20: 395–404.
9. Harrison SL, Robertson N, Apps L, et al. We are not worthy – understanding why patients decline pulmonary rehabilitation following an acute exacerbation of COPD. *Disabil Rehabil* 2015; 37: 750–756.
10. Ryrso CK, Godtfredsen NS, Kofod LM, Lavesen M, Mogensen L, Tobberup R, Farver-Vestergaard I, Edemann Callesen H, Tendal B, Lange P, Iepsen UW. Lower mortality after early supervised pulmonary rehabilitation following COPD-exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2018;18:154;
11. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Cates CJ, Troosters T. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 12. Art. No.: CD005305. doi: 10.1002/14651858.CD005305.pub4
12. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Adults in Primary and Secondary Care: *Nat Clin Guideline Centre* 2010.
13. Sahin H, Varol Y, Naz I, Aksel N, Tuksavul F, Ozsoz A. The effect of pulmonary rehabilitation on COPD exacerbation frequency per year. *Clin Respir J* 2018;12:165–174.

14. Sahin H, Naz I, Guney S, Aksel N, Tuksavul F. Outcomes of pulmonary rehabilitation in hypercapnic COPD patients. *Eur Respir J* 2015 46: PA2217; DOI: 10.1183/13993003.congress-2015.PA2217.
15. Greening NJ, Williams JEA, Hussain SF, Harvey-Dunstan TC, Bankart MJ, Chaplin EJ, Vincent EE, Chimera R, Morgan MD, Singh SJ, Steiner MC. An early rehabilitation intervention to enhance recovery during hospital admission for an exacerbation of chronic respiratory disease: randomised controlled trial. *BMJ*. 2014; 349:g4315. Available from <https://doi.org/10.1136/bmj.g4315>.
16. Wedzicha JA, Miravitlles M, Hurst JR, Calverley PM, Albert RK, Anzueto A, Criner GJ, Papi A, Rabe KF, Rigau D, Sliwinski P, Tonia T, Vestbo J, Wilson KC, Krishnan JA. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2017;49(3): 1600791.
17. Puhan MA, Spaar A, Frey M, Turk A, Brändli O, Ritscher D, et al. Early versus late pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients with acute exacerbations: a randomized trial. *Respiration*. 2012;83(6):499–506.
18. Deepak TH, Mohapatra PR, Janmeja AK, Sood P, Gupta M. Outcome of pulmonary rehabilitation in patients after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2014; 56(1): 7–12.
19. Kirsten DK, Taube C, Lehnigk B, Jörres RA, Magnussen H, et al. Exercise training improves recovery in patients with COPD after an acute exacerbation. *Respir Med* 1998; 92(10): 1191–1198.
20. Daabis R, Hassan M, Zidan M. Endurance and strength training in pulmonary rehabilitation for COPD patients. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2017; 66(2): 231–236.
21. Crisafulli E, Clini EM. Measures of dyspnea in pulmonary rehabilitation. *Multidiscip Respir Med* 2010; 5(3): 202-210.
22. Pitta F, Troosters T, Probst VS, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R. Physical Activity and Hospitalization for Exacerbation of COPD. *Chest* 2006; 129: 536-544.
23. Nava S. Rehabilitation of patients admitted to a respiratory intensive care unit. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998; 79(7): 849–854.
24. McNamara RJ, McKeough ZJ, McKenzie DK, et al. Water-based exercise in COPD with physical comorbidities: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2013; 41: 1284–1291.

25. Iepsen UW, Jørgensen KJ, Ringbaek T, Hansen H, Skrubbeltrang C, Lange P. A systematic review of resistance training versus endurance training in COPD. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2015; 35(3): 163–72.
26. 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):CD003793. doi: 10.1002/14651858.CD003793.pub3
27. Ko FW, Dai DL, Ngai J, Tung A, Ng S, Lau H, Tam W, Hui DS. Effect of early pulmonary rehabilitation on health care utilization and health status in patients hospitalized with acute exacerbations of COPD. *Respirology* 2011 16(4), 617–624.
28. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: e13–e64.

4.3.4. Traectoria exacerbărilor BPOC între reabilitarea precoce și paliatia terminală

Exacerbările BPOC se asociază cu agravări ale simptomelor respiratorii cronice, prezente în faza de stabilitate (tuse, expectorație, dispnee), și cu deteriorări accentuate ale funcției respiratorii.

Exacerbarea BPOC nu este însă limitată doar la aparatul respirator, ci are un impact negativ la nivel sistemic, ceea ce explică nu doar reducerile tranzitorii ale statusului funcțional, ci și alterarea progresivă a funcționalității zilnice (status funcțional, activitate fizică zilnică) pe fondul declinului progresiv al VEMS. Un studiu efectuat la pacienți spitalizați, pentru exacerbări BPOC, care a evaluat activitatea fizică zilnică, pe parcursul spitalizărilor, a demonstrat atât niveluri extrem de reduse ale activității fizice, cât și „persistența” inactivității fizice pe durata spitalizării (1).

Alterarea activității fizice, în cursul exacerbării BPOC, este explicată prin disfuncția musculaturii scheletice, survenită în context complex, cu hipoxemie și infla-

mație sistemică, identificate ca factori patogenici majori (2,3). Exacerbările pot afecta calitatea vieții și, prin caracterul lor repetitiv, contribuie la creșterea riscului de mortalitate. Studii care să examineze relația dintre mortalitate și statusul funcțional alterat în exacerbările BPOC nu au fost publicate, dar este demonstrat faptul că și, în BPOC stabil, activitatea fizică redusă este un predictor de mortalitate (4).

De aceea orice intervenție precoce, care poate să amelioreze statusul funcțional, poate, în teorie, să influențeze prognosticul exacerbării (mai ales al celei severe ce necesită spitalizare) și, indirect, să schimbe prognosticul bolii „bazale”. În mod convențional, statusul funcțional se ameliorează în BPOC prin intervenții de reabilitare pulmonară, a căror eficiență, pe termen scurt și lung, a fost dovedită prin numeroase studii.

Dacă anterior reabilitarea pulmonară era considerată o abordare terapeutică destinată exclusiv fazei de stabilitate, fiind contraindicată în perioada de exacerbare, datorită temerilor legate de potențialele efecte nocive asupra musculaturii scheletice, cu accentuarea stresului oxidativ la nivelul musculaturii scheletice, în prezent, se promovează reabilitarea „precoce”, inițiată în cursul exacerbării sau imediat după externare, cu regimuri personalizate de reeducare a musculaturii scheletice și evitarea eforturilor fizice istovitoare.

Beneficiile acestei intervenții, cu durată și conținut variabile, constau în ameliorarea funcționalității musculaturii scheletice și a calității vieții, reducerea anxietății și a riscului de respitalizare imediată (sub 30 de zile) (5,6). Cu toate acestea, după o spitalizare pentru exacerbare severă a BPOC, unii pacienți au tendința să mențină un nivel redus de activitate fizică, cu un risc crescut de spitalizare în anul următor (1). De aceea, este nevoie de o abordare standardizată și de măsuri de eficiență riguros documentate, întrucât la unii bolnavi rămâne pregnantă traiectoria

nefavorabilă a bolii, prin povara simptomatică și declinul rapid funcțional, cu deprecierea progresivă fizică, psihică și morală și impactul exacerbării asupra morbidității (în special asupra ratei spitalizărilor) și mortalității ulterioare prin BPOC sau comorbiditățile BPOC. La acești bolnavi cronici, cu traiectorie nefavorabilă a BPOC, care necesită spitalizări frecvente, terapie intensivă, asociază boli neoplazice, complicații metabolice, cardiovasculare severe, insuficiență cardiacă și/sau respiratorie severă, și se întreabă „*Cât timp voi supraviețui?*” și „*Ce m-ar mai putea ajuta?*”, este necesară considerarea îngrijirilor paliative, pentru ameliorarea calității vieții, și nu doar în etapa terminală a vieții (7).

Bibliografie

1. Pitta F, Troosters T, Probst VS, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R. Physical Activity and Hospitalization for Exacerbation of COPD. *Chest* 2006; 129: 536-544.
2. Koechlin C, Maltais F, Saey D, Michaud A, LeBlanc P, Hayot M, Préfaut C. Hypoxaemia enhances peripheral muscle oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 834-841.
3. Wouters EFM, Groenewegen KH, Dentener MA, Vernooy JHJ. Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proceed Am Thor Soc* 2007; 4: 626-634.
4. Waschki B, Kirsten A, Holz O, Müller K-C, Meyer T, Watz H, Magnussen H. Physical Activity Is the Strongest Predictor of All-Cause Mortality in Patients With COPD. *Chest* 2011; 140: 331-342.
5. Puhan MA, Spaar A, Frey M, Turk A, Brandli O, Ritscher D, Achermann E, Kaelin R, Karrer W. Early versus late pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients with acute exacerbations: a randomized trial. *Respiration* 2012; 83: 499-506.
6. Burtin C, Decramer M, Gosselink R, Janssens W, Troosters T. Rehabilitation and acute exacerbations. *Eur Respir J* 2011; 38: 702-712.
7. Murray SA, Kendall M, Boyd K, Sheikh A. Illness trajectories and palliative care. *bmj* 2005;330:1007-1011.

4.3.5. Locul și rolul antibioterapiei

Exacerbările, definite ca episoade de agravare a simptomatologiei ce necesită ajustarea terapiei, reprezintă evenimente recurente complexe, asociate cu creșterea inflamației din căile respiratorii, creșterea producției de mucus, airtrapping. Exacerbările impactează negativ starea de sănătate și sunt responsabile de progresia bolii, de creșterea morbidității și mortalității la pacienții cu BPOC(1). Etiologia exacerbărilor acute ale BPOC (EABPOC) include factori diverși ca poluarea, fumatul, modificările climatice sau infecțiile. Cea mai frecventă cauză a EABPOC o reprezintă infecțiile (80%), din care aproape jumătate sunt bacteriene și necesită antibioterapie (2).

Administrarea antibioticelor în exacerbările acute este recomandată dacă sunt prezente semnele de infecție utilizând criteriile Anthonisen tip I (agravarea dispneei cu creșterea volumului sputei și a purulenței sputei) sau tip II (modificare a oricare două din aceste simptome, în special a celor ce cresc purulența sputei) (1,3). Un review sistematic pe studii placebo/control a demonstrat că antibioticele reduc mortalitatea pe termen scurt cu 77%, a eșecului terapeutic cu 53% și a purulenței sputei cu 44% (1).

La pacienții neinternăți, administrarea terapiei cu antibiotice doar în funcție de rezultatul culturii sputei nu este întotdeauna fezabilă (1).

La pacienții spitalizați pentru exacerbări severe terapia empirică cu antibiotice este recomandată (1,2).

Au fost evaluați câțiva *biomarkeri de infecție* de căi respiratorii, pentru evitarea utilizării terapiei antibiotice atunci când nu este necesar. Studiile ce vizau *Proteina C Reactivă* (PCR) au raportat rezultate contradictorii, iar creșterea PCR și în cazul infecțiilor virale a limitat utilizarea acestui parametru în ghidarea administrării terapiei antibiotice (1). *Procalcitonina*, prohormonul calcitoninei,

martor mai specific de infecție bacteriană este mai costisitor și mai puțin accesibil (1,4).

În funcție de rezistența locală, terapia se poate începe empiric cu aminopeniciline cu acid clavulanic, macrolide sau tetracicline. La pacienții cu exacerbări frecvente, limitarea severă a VEMS și/sau exacerbări ce necesită ventilație, este necesară cultura din spută sau din alte produse patologice pentru identificarea de germeni Gram negativi (*Pseudomonas*) sau a germenilor rezistenți (1).

Durata terapiei antibioticelor de 5-7 zile (oral sau intravenos, în funcție de pacient și farmacocinetica antibioticelor) va scurta timpul de recuperare, durata spitalizării, va reduce riscul de recădere precoce și eșecul terapiei (1,3).

La un anumit subgrup de pacienți cu BPOC, colonizarea microbiană cronică a tractului respirator inferior poate contribui la infecția cronică, ce perpetuează cercul vicios, amplificând inflamația și inducând exacerbarea (3). Utilizarea anumitor *antibiotice în faza stabilă* poate reduce rata exacerbărilor. Cele mai multe evidențe sunt pentru utilizarea Azitromicinei (Azitromicină 250 mg /zi sau 500 mg de 3 ori pe săptămână sau Eritromicină 500 mg 2 x 1 tb pe zi pentru 1 an de zile) (1,3). Dacă răspunsul la tratamentul antibiotic în faza stabilă este pozitiv și sunt reduse exacerbările, se poate recomanda repetarea succesivă în lunile de iarnă din noiembrie până în mai (3). Deoarece nu sunt studii care să demonstreze eficacitatea tratamentului mai mult de 1 an, riscurile și beneficiile trebuie evaluate anual (3). Deoarece au fost raportate creșterea rezistențelor bacteriene, afectarea auzului și prelungirea intervalului QTC, este recomandată administrarea Azitromicinei doar în unități unde se pot monitoriza aceste aspecte (1,3). O analiză post hoc a sugerat mai puține beneficii pentru terapia pe termen lung a Azitromicinei la fumătorii activi (1).

Beneficiile potențiale ale utilizării pe termen lung a macrolidelor pot fi luate în considerare la pacienții cu BPOC sever care prezintă exacerbări recurente cu sau fără spitalizare, în ciuda terapiei farmacologice și non-farmacologice optime, mai ales în cazul pacienților cu fenotip BCO. Regimul recomandat include azitromicina (250 mg / zi sau 500 mg / zi de trei ori pe săptămână) sau eritromicina (500 mg de două ori pe zi) timp de un an, repetat în perioade cu temperatură scăzută (iarna rece și primăvara) (1,3).

De reținut:

1. Antibioticele ar trebui administrate în exacerbare la pacienții cu simptome clinice de infecție (în special creșterea în volum a sputei precum și a purulenței sputei), pe o perioadă de 5-7 zile, iar ameliorarea dispneei și a purulenței sputei poate sugera succesul clinic.
2. Administrarea regulată a antibioticelor (a macrolidelor) în faza stabilă poate reduce rata exacerbărilor la anumiți pacienți frecvent exacerbatori, fie adăugate la tripla terapie, fie la pacienții cu terapie bronhodilatatoare duală, după retragerea corticosteroidului care nu și-a dovedit eficiența (1).

Bibliografie

1. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD, 2019. <https://goldcopd.org/gold-reports/>
2. Hai-Lin Zhang, Min Tan, Ai-Min Qiu, Zhang Tao and Chang-Hui Wang Antibiotics for treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. BMC Pulm Med 2017:196 <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0541-0>

3. Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease.
4. Alessia Verduri, Fabrizio Luppi, Roberto D'Amico, Sara Balduzzi, Roberto Vicini, Anna Liverani, et al. Antibiotic Treatment of Severe Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Procalcitonin: A Randomized Noninferiority Trial. PLoS One 2015; 10(3): e0118241.
5. Miravittles M, Anzueto A. Antibiotics for Acute and Chronic Respiratory Infection in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. AJRCCM 2013; 188.

5. MANAGEMENTUL INSUFICIENȚEI RESPIRATORII ÎN BPOC

5.1. MANAGEMENTUL INSUFICIENȚEI RESPIRATORII CRONICE ÎN BPOC STABIL

5.1.1. Oxigenoterapia de lungă durată la domiciliu (OLD)

Administrarea de oxigen suplimentar timp de minim 15 ore pe zi pacienților cu BPOC care asociază hipoxemie cronică severă de repaus ($\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg sau $\text{SpO}_2 \leq 88\%$) prelungește supraviețuirea, beneficiu absent în cazul folosirii sub 15 ore pe zi sau la pacienții cu hipoxemie ușoară ($\text{PaO}_2 > 60$ mmHg sau $\text{SpO}_2 > 89\%$) (1). La pacienții cu BPOC care asociază hipoxemie ușoară sau moderată ($\text{PaO}_2 > 55$ mmHg), administrarea de oxigen suplimentar în timpul efortului fizic ameliorează dispneea dar nu îmbunătățește calitatea vieții sau dispneea din cadrul activității cotidiene (2). La pacienții cu hipoxemie moderată (PaO_2 55-59 mmHg sau SpO_2 89%) există un consens general de recomandare a oxigenoterapiei în cazul asocierii unor sechele ale hipoxemiei cronice (i.e. cord pulmonar cronic sau policitemie secundară) (1), luând în considerare beneficiul potențial asupra acestor complicații.

Ca urmare a acestor dovezi, OLD este recomandată la pacienții cu BPOC și:

- hipoxemie cronică severă de repaus ($\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg sau $\text{SpO}_2 \leq 88\%$), indiferent de nivelul PaCO_2

- hipoxemie cronică moderată de repaus (PaO_2 55-59 mmHg sau SpO_2 89%) asociată cu:
 - semne de cord pulmonar cronic (hipertensiune pulmonară, edeme periferice)
 - policitemie secundară (hematocrit > 55%)

OLD nu este indicată la pacienții cu BPOC și hipoxemie cronică ușoară în repaus ($\text{PaO}_2 \geq 60$ mmHg sau $\text{SpO}_2 \geq 90\%$).

Stabilirea indicației de OLD se face:

- de preferință prin măsurarea PaO_2 în sângele arterial sau alternativ capilar arterializat; pulsoxi-metria a înlocuit măsurarea gazelor din sângele arterial la pacienții ambulatori, fiind acceptată ca surogat pentru determinarea indicației de oxigenoterapie de lungă durată la domiciliu
- într-o perioadă stabilă, la distanță de ultima exacerbare; repetarea măsurării oxigenării sângelui la 60-90 zile este indicată pentru a consolida indicația de OLD.

Administrarea OLD se face:

- de obicei prin intermediul unui concentrator de oxigen
- cu un debit adaptat pentru a obține o $\text{SpO}_2 = 88-92\%$ în aer ambiant și repaus (3)
- timp de minim 15 ore din 24.

5.1.2. Ventilația noninvazivă la domiciliu

Ventilația noninvazivă (VNI) la domiciliu ar putea fi indicată în formele foarte severe de BPOC care asociază hipercapnie importantă în afara episoadelor de exacerbare, dispnee de repaus și/sau istoric de spitalizări multiple pentru exacerbare de BPOC, deși studiile efectuate până acum nu oferă date solide în sprijinul acestei indicații (4). Ca urmare, la ora actuală nu pot fi făcute recomandări pentru folosirea VNI nocturnă la domiciliu în BPOC stabil.

5.2. MANAGEMENTUL INSUFICIENȚEI RESPIRATORII ACUTE (SAU CRONICE ACUTIZATE) ÎN EXACERBAREA BPOC

5.2.1. Oxigenoterapia acută

Oxigenoterapia acută este recomandată pentru corectarea hipoxemiei severe acute care este considerată amenințătoare de viață, chiar în absența unor studii controlate care nu pot fi efectuate din motive etice (3). În același timp administrarea suplimentară de oxigen se asociază cu un risc crescut:

- administrarea liberală de oxigen și respectiv oxigenarea excesivă ($SpO_2 > 96\%$) se asociază cu o mortalitate superioară administrării conservatoare de oxigen (i.e. pentru menținerea unei SpO_2 țintă) (5)
- administrarea excesivă de oxigen la pacienți cu (risc de) hipercapnie (în primul rând pacienții cu BPOC) rezulta în agravarea hipercapniei și acidozei respiratorii și o mortalitate crescută (6).

Având în vedere cele de mai sus, la pacienții cu exacerbare BPOC sau suspiciune de exacerbare BPOC se recomandă (3,7):

- începerea oxigenoterapiei acute la pacienții cu $SpO_2 < 88\%$ în aer ambiant și repaus (înaintea rezultatelor gazometriei arteriale)
- titrarea debitului de oxigen pentru o SpO_2 țintă de 88-92%
- gazometrie arterială și ulterior titrarea debitului de oxigen pentru o SpO_2 țintă de:
 - 88-92% la pacienții cu hipercapnie ($PaCO_2 > 45$ mmHg) sau istoric de exacerbare BPOC ce a necesitat ventilație mecanică
 - 92-96% în absența celor de mai sus.

Administrarea de oxigen suplimentar la pacientul cu ventilație mecanică noninvasivă sau invazivă se face similar cu aceleași recomandări ca și la pacientul în respirație spontană (8).

Gazometria arterială trebuie repetată după 30-60 minute de la începerea oxigenoterapiei acute și la orice deteriorare clinică a pacientului (chiar în cazurile fără hipercapnie inițială) pentru a identifica precoce apariția / agravarea hipercapniei și acidozei respiratorii și necesitatea ventilației mecanice (3).

Sistarea bruscă a oxigenoterapiei la pacientul hipoxemic cu exacerbare BPOC trebuie evitată întrucât poate rezulta în instalarea unei hipoxemii deosebit de severe cu reducerea SpO_2 sub valoarea anterioară inițierii oxigenoterapiei.

Modalitatea de administrare a oxigenului depinde de debitul necesar pentru a obține SpO_2 țintă propusă. Debite de 1-6 l/min se administrează prin canulă nazală, 5-10 l/min prin mască facială simplă iar > 10 l/min prin mască cu rezervor fără reinhalare (3).

5.2.2. Ventilația noninvasivă acută

Ventilația noninvasivă acută este indicată în exacerbarea BPOC în trei situații (9):

- pentru a preveni intubația orotraheală și ventilația mecanică invazivă la pacienți cu acidoză respiratorie moderată (pH 7,25-7,35); la acești pacienți VNI prin comparație cu tratamentul conservator rezultă în reducerea frecvenței intubației orotraheale, scăderea duratei de spitalizare și ameliorarea supraviețuirii.
- ca alternativă la ventilația mecanică invazivă la pacienți cu acidoză respiratorie severă (pH $< 7,25$); la acești pacienți VNI versus ventilația mecanică invazivă rezultă în mai puține episoade

de pneumonie legată de ventilație, scăderea frecvenței traheostomiei și a duratei de spitalizare, cu mortalitate similară.

- ca terapie maximală la pacienții care nu au indicație de intubație oro-traheală.

Ca urmare VNI este recomandată în exacerbarea BPOC cu insuficiență respiratorie acută sau cronică acutizată care asociază acidoză respiratorie ($\text{pH} < 7,35$ și $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg) persistentă în pofida tratamentului conservator intensiv (i.e. oxigenoterapie controlată și bronhodilatator inhalator) (8,9).

Acidoza respiratorie severă nu reprezintă o contraindicație pentru un tratament de probă cu VNI într-un serviciu expert cu supraveghere specializată și disponibilitatea efectuării rapide a intubației oro-traheale în caz de deteriorare (8).

Pe altă parte, utilizarea VNI nu trebuie să întârzie intubația oro-traheală atunci când există criterii clare în acest sens, întrucât amânarea nejustificată a intubației oro-traheale poate crește mortalitatea. Criterii de indicație pentru intubație oro-traheală și ventilație mecanică invazivă sunt (8):

- Stop respirator iminent
- Detresă respiratorie severă
- Eșec sau contraindicație a ventilației noninvazive
- Lipsa de ameliorare ($\text{pH} < 7,15$) sau deteriorare a pH în pofida unei VNI optimizate
- Status cognitiv alterat (scor de comă Glasgow < 8).

Principiile de aplicare a VNI acute în exacerbarea BPOC sunt (8):

a. Setările inițiale sunt:

- modul de ventilație cel mai folosit este BPAP (bi-level positive airway pressure)
- presiunea inspiratorie (IPAP, inspiratory positive airway pressure) de început este 15 cmH_2O , sau 20 cmH_2O în caz de acidoză respiratorie severă

- presiunea expiratorie (EPAP, expiratory positive airway pressure) de început este 3-4 cmH₂O
 - frecvența de back-up de 16-20/min
- b. Managementul ulterior constă din:
- creșterea treptată a IPAP până la 20-30 cmH₂O pentru a obține efectul dorit
 - monitorizare clinică continuă (frecvența respiratorie, SpO₂) și gazometrică arterială la intervale regulate
 - administrarea VNI pe durată cât mai lungă în primele 24 de ore, urmată de sevrajul treptat în zilele următoare.
- c. Contraindicațiile administrării VNI sunt:
- absolute: deformare facială severă, arsuri faciale, obstrucție fixă de căi aeriene superioare
 - relative: pH < 7,15, agitație / confuzie, scor comă Glasgow < 8, tulburare cognitivă severă
 - indicațiile de intubație orotraheală (vezi mai sus).

Bibliografie

1. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, van der Molen T, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011 Aug 2; 155(3): 179–91.
2. Ekström M, Ahmadi Z, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy A, Currow D. Oxygen for breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease who do not qualify for home oxygen therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 25;11:CD006429.
3. O'Driscoll BR, Howard LS, Earis J, Mak V, British Thoracic Society Emergency Oxygen Guideline Group, BTS Emergency Oxygen Guideline Development Group. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax*. 2017; 72(Suppl 1):ii1–90.
4. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein R, Kerstjens HM, Wijkstra PJ. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive

- pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jun 13; (6): CD002878.
5. Chu DK, Kim LH-Y, Young PJ, Zamiri N, Almenawer SA, Jaeschke R, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl* 2018 28; 391(10131): 1693–705.
 6. 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 Oct 18; 341: c5462.
 7. Siemieniuk RAC, Chu DK, Kim LH-Y, Güell-Rous M-R, Alhazzani W, Soccia PM, et al. Oxygen therapy for acutely ill medical patients: a clinical practice guideline. *BMJ* 2018 Oct 24; 363: k4169.
 8. Davidson AC, Banham S, Elliott M, Kennedy D, Gelder C, Glossop A, et al. BTS/ICS guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults. *Thorax*. 2016 Apr;71 Suppl 2:ii1-35.
 9. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2017; 50(2).

6. ADERENȚA LA TRATAMENT

Aplicarea corectă de către pacient a unui plan de management al BPOC pe termen lung presupune acceptarea bolii, a limitărilor și a obligațiilor pe care le presupune pentru pacient, în vederea unui control optim al bolii. Termenul de complianță semnifică acceptarea pasivă de către pacient a recomandărilor medicale, în timp ce termenul de aderență presupune că pacientul a înțeles detaliile și implicațiile bolii sale și participă activ la respectarea măsurilor medicale.

Aderența la tratament presupune o multitudine de acțiuni:

- Înțelegerea naturii și a evoluției bolii
- Respectarea tratamentului cronic, în dozele și ritmul recomandat, pe termen lung
- Respectarea măsurilor igienico-dietetice: renunțarea la fumat, menținerea unui nivel ridicat de activitate fizică, dietă
- Prezentarea periodică la medic pentru monitorizare
- Recunoașterea semnelor unei exacerbări și aplicarea unui plan de acțiune prestabilit.

Aderența la tratamentul cronic este o problemă generală (considerată chiar de sănătate publică), dar pare să fie o problemă majoră la pacienții cu BPOC. S-a demonstrat că 15% dintre pacienți nu respectă planul de tratament și renunță la medicație după cel mult 6 luni, iar 20-40% dintre pacienți nu pot îndeplini recomandările din diferite motive (sociale, financiare sau personale) (1).

Un studiu a demonstrat că doar 6% dintre pacienții externati după o exacerbare a BPOC aveau o aderență de peste 80% la folosirea inhalatorului (2).

Aderența la tratament este asociată cu scăderea ratei exacerbărilor și cu reducerea costurilor globale cu BPOC (3). De aceea, managementul bolii presupune un parteneriat între medic și pacient, cu adaptarea planului de tratament nevoilor dar și posibilităților pacientului, precum și revizuirea și reactualizarea prescripțiilor pe termen lung.

Cauze de non-aderență

- Cel mai comun model de non-aderență este sub-utilizarea și utilizarea incorectă a medicației inhalatorii de către pacienții peste 65 de ani, cu multiple comorbidități. Multitudinea schemelor de tratament pentru diferitele maladii (boală cardiacă, diabet, osteoporoză etc.) pot crea confuzii. Comorbiditățile generează non-complianță mai mult chiar decât efectele adverse ale medicației (4).
- Vârsta înaintată favorizează uitarea unor doze.
- Depresia, asociată la 10-42% din pacienții cu BPOC, poate fi un obstacol în înțelegerea și acceptarea tratamentului (4).
- Statusul economic precar poate fi cauză de reducere a dozelor (pentru a „lungi” utilizarea unui medicament scump) sau de întrerupere a administrării.
- Non-aderența crescută se observă și la pacienții cu BPOC ușor și moderat, cu reducere ușoară a VEMS și simptome limitate, care nu consideră indispensabil tratamentul.
- Pacienții care continuă să fumeze au de obicei și o complianță scăzută la tratament.

- Poate apărea un cerc vicios: pacienții nu vor cheltui sume importante pe medicamente pe care nu le folosesc constant (5).
- Cauze suplimentare de non-aderență sunt: neîncrederea în medicația inhalatorie, teama de reacții adverse, neînțelegerea schemei de tratament și a modului de administrare (probleme psihologice, nesiguranță, temeri), furnizarea de către medic de informații insuficiente cu privire la boală, la utilitatea tratamentului și la modul de administrare, dificultățile date de dispozitivul de inhalare.

Medicația inhalatorie

O atenție particulară trebuie acordată alegerii produsului inhalator.

Este demonstrat că *administrarea o dată pe zi* are o complianță de 42%, care scade la 23% la utilizarea de 2 ori pe zi (6).

Efectul rapid al medicamentului (și percepția imediată a acțiunii) favorizează complianța la tratament.

Dispozitivul de inhalare este deosebit de important. Fiecare nou produs farmaceutic apărut pe piață vine cu propriul său dispozitiv, drept care pacientul trebuie instruit specific în privința utilizării lui. Există nenumărate studii care demonstrează cât de frecvent fac pacienții erori la utilizarea dispozitivelor inhalatorii. Dispozitivul presurizat dozat (MDI – clasicul spray) e folosit greșit de până la 50% din pacienți, unii fiind complet incapabili să-l folosească (7). La dispozitivele cu activare la inspir, acestea pot să nu declanșeze de loc la pacienții cu flux inspirator sever alterat. De asemenea, dezaglomerarea particulelor de pulbere și inhalarea lor eficientă necesită un anumit flux inspirator. Cantitatea de substanță eliberată la un anumit flux de aer este diferită în funcție de dispozitiv. Din acest punct de vedere, dispozitivele Breezhaler și Diskus au cea mai mică rezistență la flux, în

timp ce Turbuhaler și Handihaler necesită un efort mai mare (8).

Ideal, dispozitivul de inhalare trebuie să fie prevăzut cu o *modalitate de verificare a inhalării*: gust, sunet, sau cel mai bine vizual (ex: capsula golită sau schimbarea culorii unei ferestre), pentru a confirma pe loc că doza a fost administrată.

Profilul pacientului cu risc de non-aderență

Câteva caracteristici ale pacienților cu BPOC îi predispun la non-aderență, și necesită atenție suplimentară din partea medicului: pacienți în vârstă, cei care nu au renunțat la fumat, BPOC ușor/moderat, cei care iau medicamente pentru mai multe boli, locuiesc singuri, suferă de depresie, au resurse economice reduse, au deficite cognitive sau de educație, au încredere redusă în medici și medicamente, nu realizează gravitatea bolii sau nu se văd pe sine în această situație, își ascund sau explică altfel simptomele, sunt reticenți la terapiile de lungă durată, sunt bine documentați în privința bolii dar nu se tratează și critică orice opțiune farmacologică (inactivitate evoluată), sau uneori pur și simplu nu înțeleg limba română (9).

Profilul pacientului cu risc de non-complianță poate fi evaluat prin diferite chestionare simple, cu întrebări referitoare la atitudinea față de tratament și suportul domiciliar (9).

Controale periodice și educație

Pacienții trebuie rechemăți periodic la control în stare stabilă, cei cu risc de non-aderență mai frecvent decât ceilalți. Controlul periodic trebuie să fie o ocazie de reamintire a informațiilor despre boală, a importanței tratamentului cronic, de verificare și corectare a tehnicii inhalatorii și eventual de adaptare a schemei de tratament nu numai în funcție de severitatea bolii ci și în funcție de

șansa de a găsi un dispozitiv inhalator pe care pacientul chiar să-l poată cumpăra și folosi.

Cu această ocazie trebuie reverificat statutul de fumător al pacientului, cu recomandări de sevraj adaptate, și trebuie repetate recomandările non-farmacologice: menținerea unui nivel ridicat de activitate fizică, dietă, vaccinare antigripală și eventual recomandarea unui program de reabilitare respiratorie.

Atât cu ocazia controalelor periodice cât și la externarea după o exacerbare, pacientul trebuie să primească un plan scris de acțiune în caz de exacerbare, care să conțină elementele de recunoaștere a unei exacerbării și măsurile care trebuie luate de la debut la domiciliu (10).

Pacienții care au indicație de oxigenoterapie trebuie informați cu privire la rolul oxigenoterapiei în tratament și importanța utilizării îndelungate, minim 15 ore pe zi. În practică, pacienții au tendința să considere oxigenul un înlocuitor de bronhodilatator cu acțiune scurtă și îl folosesc un număr insuficient de ore pe zi, temându-se de crearea unei dependențe.

Toate acestea se constituie în *educația* pacientului cu BPOC, care este responsabilitatea medicului în parteneriat cu asistenta medicală, și care poate fi susținută de utilizarea de broșuri cu informații sau programe educaționale dedicate.

Bibliografie

1. Lareau SC, Yawn BP. Improving adherence with inhaler therapy in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2010 Nov 24; 5: 401-6.
2. Sulaiman, Cushen, Greene, et al. Inhaler Adherence in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(10): 1333–1343.
3. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PMA, Celli B, Ferguson GT, et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax* 2009; 64: 939-943.

4. Melani A, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, et al. Gruppo Educazionale Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011; 105(6): 930–938.
5. Rolnick SJ, Pawloski PA, Hedblom BD, Asche SE, Bruzek RJ. Patient characteristics associated with medication adherence. *Clin Med Res* 2013; 11(2): 54–65.
6. Toy EL, Beaulieu NU, McHale JM, Welland TR, Plauschinat CA, Swensen A, Duh MS. Treatment of COPD: relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respir Med* 2011, 105(3): 435–441.
7. Giraud V, Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. *Eur Resp J* 2002; 19:246–251.
8. Borgstroem L, Asking L, Thorsson L: Idealhalers or realhalers? A comparison of Diskus and Turbuhaler. *Int J Clin Pract* 2005, 59:1488–1495.
9. Sanduzzi A, Balbo P, Candoli P, et al. COPD: adherence to therapy. *Multidisciplinary Respir Med* 2014, 9:60.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf> - accesat septembrie 2019.

7. MONITORIZAREA ȘI AUTO-MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CU BPOC

În managementul corect al BPOC, urmărirea și monitorizarea continuă reprezintă aspecte esențiale. În ciuda faptului că, actualmente, nu există dovezi ale eficacității auto-managementului sau a monitorizării de rutină asupra beneficiilor pe termen lung în îmbunătățirea stării de sănătate (1), la fiecare vizită a pacientului se va încerca identificarea noilor complicații sau comorbidități apărute, în vederea ajustării tratamentului. În acest scop, aspectele urmărite sunt: prezența simptomelor (prin utilizarea chestionarelor CAT, mMRC), numărul și severitatea exacerbărilor (prezentări la camera de gardă, internări, antibioterapie orală la domiciliu), precum și evaluarea funcțională respiratorie (spirometrie).

Scopul major al acestei monitorizări este reprezentat de identificarea momentului cheie în care tratamentul trebuie completat (prin adăugarea unui nou preparat, de exemplu macrolide, mucolitice), sau redus – prin retragerea unei anumite clase farmacologice din tratamentul de fond, de exemplu CSI – subiect contradictoriu însă, unele studii demonstrând că înlăturarea CSI va duce la agravarea inflamației bronșice (1) și va crește riscul de exacerbare (2).

Tabelul 1. Monitorizarea pacientului cu BPOC

Item evaluat	Metode de evaluare
Fumat	Calcul Indice Pachete / An - IPA Chestionar Fagerström
Simptome	CAT, mMRC
Status funcțional	Spirometrie, Test de Mers de 6 Minute – 6 MWT, Capacitatea de difuziune pulmonară a monoxidului de carbon – DLCO/TLCO, Gazometrie arterială
Exacerbări	Evaluarea sputei, număr spitalizări, prezentări în Unitatea de Primiri Urgențe – UPU, necesitatea utilizării VNI
Imagistică	Radiografie toraco-pleuro-pulmonară, Computer -Tomografie
Comorbidități	Consult cardiologic, psihiatric, reumatologic
Tratament farmacologic	Preparate, dozaj, complianța, tehnica inhalatorie, eficacitatea regimului terapeutic actual, efecte adverse, ajustarea tratamentului

Fumat – se va avea în vedere: evaluarea statusului de fumător activ sau pasiv precum și consilierea privind abandonul fumatului, includerea pacientului în programe de renunțare la fumat și/sau eliminarea factorilor de risc.

Simptome – vor fi evaluate simptomele persistente precum și cele nou apărute. O atenție sporită se va acorda dispneei, tusei, sputei, asteniei, limitării activității zilnice, tulburărilor respiratorii din timpul somnului, durerii toracice, palpitațiilor. Notarea evoluției în timp a simptomatologiei – scorul CAT – s-a dovedit a fi utilă (4).

Status funcțional – Spirometria, efectuată cel puțin o dată/an, este necesară pentru a evalua rata de declin a VEMS, și ajustarea tratamentului. Gazometria arterială va identifica pacienții cu Insuficiență Respiratorie tip I sau II, respectiv pe cei ce vor beneficia de pe urma oxigenoterapiei de lungă durată (la domiciliu – OLD) sau Ventilație Non-Invazivă (VNI). Măsurarea outcome-ului la 6MWT și

compararea acestuia cu valorile anterior obținute constituie un indicator al progresiei bolii.

Exacerbări – Pacienții trebuie informați asupra necesității auto-evaluării producției de spută – volum, culoare, consistență, și eventuala notare într-un jurnal. Numărul și severitatea exacerbărilor vor fi cuantificate, precum și numărul prezentărilor la camera de gardă sau numărul solicitărilor serviciului de ambulanță la domiciliu, pentru patologia respiratorie.

Imagistică – În prezența unei radiografii toraco-pulmonare modificate, computer-tomografia pulmonară poate fi indicată.

Comorbidități – Întrucât pacientul cu „BPOC pur” nu există, identificarea comorbidităților și abordul multidisciplinar sunt esențiale pentru creșterea calității vieții și creșterea aderenței la tratament. Tulburările respiratorii din timpul somnului reprezintă adesea o comorbiditate subdiagnosticată.

Tratament farmacologic – la fiecare vizită se va verifica tehnica administrării medicației inhalatorii, vor fi evaluate efectele adverse și posibilitatea/necesitatea introducerii unui nou medicament sau reducerii dozei/înlăturarea unui preparat existent deja în schema de tratament. De departe cel mai discutat subiect îl constituie corticosteroizii inhalatori. Aceștia vor fi indicați pacienților din grupul exacerbatorilor frecvenți cu ACO (5) și/sau celor cu nivel de eozinofile ≥ 100 cel/ μ l. Există și posibilitatea renunțării la tratamentul cu CSI. Această ultimă situație nu va prejudicia pacientul dacă CSI vor fi înlocuiți cu bronhodilatatoare adecvate (6), dacă se va face o evaluare corectă a primei indicații de CSI, a numărului eozinofililor sangvine (< 100 celule/mm) (7,8), sau dacă pacientul prezintă efecte adverse (pneumonie) (9).

Bibliografie

1. Bischoff EWMA, Akkermans R, Bourbeau J, van Weel C, Vercoulen JH, Schermer TRJ. Comprehensive self management and routine monitoring in chronic obstructive pulmonary disease patients in general practice: randomised controlled trial. *BMJ* 2012; 345: e7642. doi: 10.1136/bmj.e7642.
2. Kunz LI, Ten Hacken NH, Lapperre TS, Timens W, Kerstjens HA, van Schadewijk A, et al. Airway inflammation in COPD after long-term withdrawal of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 2017;49.
3. Van der Valk P, Monninkhof E, van del 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: 1358–63.
4. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N, Kline LN. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; 34(3): 648–654
5. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la EPOC (GesEPOC) 2017. Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Arch Bronconeumol* 2017; 53: 324–335
6. Rossi A, Guerriero M, Corrado A, OPTIMO/AIPO Study Group. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). *Respir Res.* 2014; 15: 77.
7. Koblizek V, Chlumsky J, Zindr V, Neumannova K, Zatloukal J, Zak J, et al. Czech Pneumological and Phthysiological Society. Chronic obstructive pulmonary disease: official diagnosis and treatment guidelines biomed of the Czech Pneumological and Phthysiological society: a novel phenotypic approach to COPD.
8. with patient oriented care. *Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2013; 157: 189–201.
9. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, Kirsten A, Magnussen H, Rodriguez-Roisin R, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 390–8.

8. CONTROLUL SIMPTOMELOR ȘI ÎNGRIJIREA PALIATIVĂ

BPOC este o afecțiune cronică, puternic simptomatică, cu evoluție progresivă spre dizabilitate și uneori deces. OMS a inclus BPOC în rândul afecțiunilor cu recomandare de îngrijire paliativă avansată (1). Îngrijirea paliativă (IP) presupune identificarea precoce și tratamentul susținut al simptomelor supărătoare și a altor nevoi fizice, psihologice, spirituale, sociale pe care le ridică o afecțiune cronică incurabilă severă (2).

În BPOC, IP include măsuri menite să elimine suferința și să amelioreze calitatea vieții pacienților din perioadele amenințatoare de viață și din fazele terminale. În același timp, o altă categorie de pacienți cu BPOC devine eligibilă pentru IP deoarece prezintă, în ciuda unui tratament de bază optimal, simptome importante persistente (dispnee, scăderea marcată a capacității de efort, oboseală, accese de panică, anxietate sau depresie) (3). Terapia paliativă se aplică la domiciliu, în spitale în timpul exacerbărilor și în centre specializate de IP „hospice” (pentru pacienții cu stadii terminale ale bolii sau cu speranță de viață mai mică de 6 luni) (3).

BPOC avansată asociază insuficiență respiratorie cronică, comorbidități cardiovasculare, metabolice, distrofie musculară și exacerbări ce degradează starea clinică și funcțională a bolii cu evoluție greu predictibilă. Alocarea plenară a serviciilor paliative se va face în funcție de apre-

ciera prognosticului după conceptul de evaluare a „traectoriei bolii” (4,5).

Criteriile ce anunță declinul accelerat al bolii în următorul an și risc crescut de mortalitate sunt: reducerea severă a funcției pulmonare, frecvența mare a exacerbărilor, scăderea distanței de mers la testul de mers de 6 minute < 50 metri, scăderea PaO₂ cu ≥ 5mmHg în repaos și creșterea PaCO₂ cu > 3%, simptomatologie permanentă cu depresie (5). Managementul pacientului va fi acoperit de o echipă multidisciplinară (pneumolog, specialist în paliativă, medic de familie, nutriționist, psiholog, kinetoterapeut, asistent social) (6). Măsurile de bază în IP pot fi furnizate de medicul clinician pneumolog în timp ce unele măsuri complexe beneficiază de expertiza unor medici specialiști în paliativă.

Componentele IP sunt multiple (4,6-8):

- Identificarea precoce a problemelor ridicate de starea gravă a pacientului
- Evaluarea criteriilor de stabilire a prognosticului și a „traectoriei bolii”
- Permanenta comunicare cu pacientul și familia pentru înțelegerea de către aceștia a provocărilor bolii și a posibilităților terapeutice
- Evaluarea exhaustivă a simptomelor și a suferinței pacientului
- Stabilirea unui plan de tratament în conformitate cu obiectivele posibile și cu dorințele pacientului (indicația de transplant, reabilitarea pulmonară, acceptarea ventilației mecanice noninvasive – VMNI sau, după caz, a intubației orotraheale – IOT, petrecerea timpului doar la domiciliu sau internare în „hospice”).

În condițiile în care se stabilesc protocoale naționale larg agreate și o legislație bine definită în IP pot intra în discuție dispozițiile de tip „directive avansate” privind resuscitarea și ventilația artificială (6).

Măsurile de IP ce se adresează unor simptome

1. *Dispneea* este cel mai supărător simptom al pacientului cu BPOC avansat. Mijloacele de ameliorare a dispneei refractare sunt variate (1-4,8):

- Excluderea factorilor de risc pentru bronhoconstricție
- Bronhodilatatoare combinate în concentrații maximalizate și corticoizi sistemici în exacerbările acute
- Evacuarea unor colecții pleurale sau eliminarea secrețiilor în exces
- Reabilitarea respiratorie: relaxarea, poziționarea corporală, gimnastica respiratorie (respirații lente și adânci, respirație abdominală, tehnici "pursed lips", exerciții de întărire musculară), exerciții de conservare a energiei pentru musculatura respiratorie, drenajul bronșic, stimularea electrică neuromusculară (2,8)
- Oxigenoterapia. Pacienții cu BPOC cu hipoxemie severă au un necesar sporit de O_2 astfel că pot beneficia de concentrații crescute de O_2 6-10 l/min, iar pentru deplasare O_2 va fi administrat cu tehnica de inhalare continuă (nu O_2 pulsant) (9,10). Oxigenul poate fi utilizat chiar și la pacienții cu $SaO_2 > 92\%$ dacă dispneea este foarte supărătoare. Utilizarea „canulei nazale cu rezervor” asigură concentrații ridicate de O_2 în aerul inspirat și o saturație superioară (canula nazală are o cămăruță de 20 ml în care se depozitează O_2 în expir, iar în inspir pacientul primește acest supliment de O_2).
- Ventilația mecanică noninvazivă (VMNI) reprezintă suportul ventilator recomandat la pacienții cu hipoxemie, hipercapnie și epuizare musculară prin care se poate evita ventilația invazivă IOT în exacerbări când se suprapune o insuficiență respi-

ratorie acută peste cea cronică (11,12). Pentru VMNI de lungă durată la domiciliu se iau în considerare accesibilitatea la VMNI și avantajele metodei: VMNI scade oboseala musculară și efortul respirator, scade inegalitatea ventilației/perfuzie, crește schimbul gazos diurn/nocturn, crește calitatea vieții și este un auxiliar pentru derularea reabilitării pulmonare (13). În același timp VMNI are impedimentul determinat de lipsa acoperirii financiare prin CJAS și discomfortul adus de purtarea de lungă durată a măștii (12). Recomandările de VMNI în BPOC stabil sunt: pacientul intens simptomatic în ciuda terapiei optimale, $\text{PaCO}_2 > 55$ mmHg sau PaCO_2 50–54 mmHg dar cu hipoventilație nocturnă și desaturări nocturne $< 89\% \geq 5$ minute în timp ce este sub O_2 (11,12), perioadele de recuperare după exacerbări și overlap-ul BPOC + apnee în somn (14).

- Opiaceele în doze mici au fost recomandate în ultimii 20 de ani ca metodă excepțională (de linia a treia) în diminuarea dispneei refractare. Efectele benefice ale opioidelor asupra reducerii dispneei se manifestă prin: creșterea eficienței ventilației din timpul exercițiului, scăderea răspunsului central la hipoxemie/hipercapnie, diminuarea durerilor și ameliorarea somnului. Pot fi recomandate dihidrocodeina sau morfina cu eliberare prelungită în doză inițială de 10 mg/zi (cu ajustare în funcție de răspuns și efecte secundare) (1,15).

2. *Sprijinul nutrițional*. Scăderea IMC și a masei „fat free” agravează prognosticul în BPOC sever. La pacienții malnutriți, suplimentele nutriționale pot îmbunătăți forța musculaturii respiratorii și calitatea vieții (1,2,16).

3. *Depresia, panica, anxietatea*. Cauzele depresiei și anxietății în BPOC sunt multifactoriale. Ameliorarea poate

rezulta din optimizarea tratamentului, combinarea unor măsuri de rehabilitare respiratorie, terapii cognitiv-comportamentale și prin suport psihologic specializat (1,2,17).

4. *Oboseala*. Oboseala pacienților cu BPOC sever poate fi redusă prin optimizarea tuturor măsurilor de tratament. Un rol important îl asigură reabilitarea pulmonară, suportul nutrițional, educația pentru auto-management, suportul psihologic și terapia ocupațională permanentă în limitele date de stadiul bolii.

Studiile la pacienți cu stadii avansate de BPOC sub IP derulată în centre specializate au arătat îmbunătățirea gradului de informare și comunicare, accesul superior la mijloacele de îngrijire, optimizarea tehnicii de utilizare a medicației, creșterea suportului spiritual/emoțional, creșterea satisfacției, bunăstării și demnității pacienților, a controlului simptomelor, a calității vieții și scăderea resurselor necesare îngrijirii (18,19). OMS recomandă BPOC ca una dintre afecțiunile de top pentru IP precum și întărirea măsurilor de IP la toți pacienții, în prezent acest tratament fiind mult subutilizat (1,20).

Bibliografie

1. World Health Organization. Global atlas of palliative care at the end of life. <http://www.thewhpc.org/resources/global-atlas-on-end-of-life-care>.
2. American Academy of Hospice and Palliative Center to Advance Palliative Hospice. National Consensus Project for Quality Palliative Care: Clinical Practice Guidelines for quality palliative care. *J Palliat Med* 2004 Oct; 7(5): 611-27.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2018 report https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf
4. Murray SA, Kendall M, Boyd K et al. Illness trajectories and palliative care. *BMJ* 2005; 330: 1007-11.
5. Benzo R, Siemion W, Novotny P, et al. Factors to inform clinicians about the end of life in severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46: 491.

6. Seamark DA, Seamark CJ, Halpin DMG. Palliative care in chronic obstructive pulmonary disease: a review for clinicians. *J R Soc Med* 2007 May; 100(5): 225–233.
7. Au DH, Udris EM, Engelberg RA et al. A randomized trial to improve communication about end-of-life care among patients with COPD. *Chest* 2012 Mar; 141(3):726-735.
8. Higginson J, Bausewein C, Reilly CC, Gao W et al. An integrated palliative and respiratory care service for patients with advanced disease and refractory breathlessness: a randomized controlled trial, *Lancet*, Vol. 2, Issue 12, Dec. 2014, 979-987.
9. Uronis HE, Ekström MP, Currow DC, et al. Oxygen for relief of dyspnea in people with COPD who would not qualify for home oxygen: a systematic review and meta-analysis, *Thorax* 2014; 0: 1–3.
10. Gloeckl R, Heinzelmann I, Matthaei M, et al. Benefits of an oxygen reservoir cannula versus a conventional nasal cannula during exercise in hypoxemic COPD patients: a crossover trial. *Respiration* 2014; 88: 399.
11. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2017; 50.
12. Gale NK, Jawad M, Dave C, Turner AM. Adapting to domiciliary non-invasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease: a qualitative interview study. *Palliat Med* 2015; 29: 268.
13. L De Backer, W Vos, B Dieriks et al. The effects of long-term noninvasive ventilation in hypercapnic COPD patients: a randomized controlled pilot study *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6: 615–624.
14. Murphy PB, Hart N. Home Non-Invasive Ventilation for COPD: How, Who and When? *Arch Bronconeumol*. 2018 Mar;54(3): 149-154.
15. Rocker GM, Simpson AC; Joanne Young BH, et al. Opioid therapy for refractory dyspnea in patients with advanced COPD: patients' experiences and outcomes. *CMAJ Open* 2013 Jan 24;1(1): E27-36.
16. Guo Y, Zhang T, Wang Z et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A dose-response meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016 Jul;95(28).
17. Farver-Vestergaard I, O'Toole MS, O'Connor M et al. Mindfulness-based cognitive therapy in COPD: a cluster randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2018 Jan 31; 51(2).
18. Rabow M, Kvale E, Barbour L, et al. Moving upstream: a review of the evidence of the impact of outpatient palliative care. *J Palliat Med* 2013; 16: 1540.
19. Casarett D, Pickard A, Bailey FA, et al. Do palliative consultations improve patient outcomes? *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 593.
20. Brown CE, Jecker NS, Curtis JR. Inadequate Palliative Care in Chronic Lung Disease. An Issue of Health Care Inequality. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13: 311.

9. PARTICULARITĂȚI PENTRU ROMÂNIA

Spre deosebire de alte țări, particularitățile expresiei BPOC în România se bazează de această dată (raportat la ultimul ghid național de BPOC – GLOBO), pe date concrete recrutate din două anchete naționale riguros efectuate, prima, în anul 2012, ce a cuprins aproximativ 10 000 de pacienți (1), iar a doua, din anul 2018, aproximativ 7 500 de pacienți (2).

În ambele s-au respectat aceleași chestionare, urmate de spirometrii, iar populația țintă a fost reprezentată de persoane cu vârsta peste 40 de ani. În screening au predominat persoanele de sex feminin (58% femei vs 42% bărbați în 2012, respectiv 54% vs 46% în 2018) și persoanele provenind din mediul urban (53% în 2012, respectiv 57% în 2018).

Dacă privim factorul principal de risc – *fumatul*, deși în 2016 a intrat în forță legea antifumat, cei care fumează sau care au fumat rămân în continuare în proporții importante în eșantioanele populaționale per ansamblu: 49% la bărbați și 22 % la femei în 2012, respectiv 51%. Media de vârstă de debut a fumatului este de 21 de ani, pe ansamblul eșantionului populațional din 2018, iar media anilor în care aceștia au fumat este de 30 de ani. Doar 44% din medici au recomandat abandonul fumatului, fapt care demască o deficiență majoră a abordării tabagismului de către medicii curanți care vin în contact cu această categorie de pacienți dependenți de tutun. În schimb, chiar după

aplicarea legii anti-fumat, 29% dintre fumătorii pasivi sunt în continuare expuși în medie 1h 48 min la serviciu și 2h 42 min acasă (cifre în scădere față de 2012, când 37% erau expuși). Premisele apariției BPOC sunt astfel create și pentru fumătorii pasivi.

Pentru al doilea factor de risc, *poluarea „ outdoor”*, datele din 2018 demonstrează că 58% sunt expuși la locul de muncă (la unul sau mai mulți factori) pe primele locuri fiind: expunerea la umiditate și temperaturi joase (43%), la substanțe chimice sub formă de aerosoli, la vapori și gaze (28%), la pulberi de ciment (14%) etc. procente în creștere față de 2012. La capitolul poluare „indoor” gospodinele petrec în medie 3,8 h pe zi gătind, iar expunerile sunt similare în 2012 și 2018 la combustibilul folosit: gaz 77%, lemn 16% etc. În schimb, pentru încălzirea locuinței se observă a deflexiune a combustibilului folosit: 55% lemn sau cărbune în 2012 vs 23% în 2018.

Tot pe ansamblul populației mai există o caracteristică ce poate împieta asupra depistării precoce a BPOC și anume faptul că dintre cei care raportează prezența tusei și sufocării, doar 21% consultă un medic de familie și 14% un specialist (2018) și cifrele nu diferă semnificativ față de 2012.

Legat de existența vreunui *diagnostic* de astm/bronșită cronică/ emfizem / BPOC/ pus de vreun medic la momentul realizării anchetei, de asemenea nu s-au schimbat datele : 9% în 2012, 10% în 2018 iar procentele de pacienți cu tratamente inhalatorii sau pastile pentru problemele respiratorii fluctuează 10% în 2012 și 7% în 2018.

Vârsta medie la care au debutat simptomele la cei care au fost diagnosticați cu BPOC a fost de aproximativ 47 de ani. Doar 34% dintre cei diagnosticați cu avut simptome după 40 de ani. Acest element semnalează un deficit de educație general în populație legat de sensibilizarea acestora la apariția primelor simptome.

Concomitent, o altă problemă a modului de supraveghere a acestor pacienți deja diagnosticați, o reprezintă *accesul la spirometrie* (doar 32% au efectuat o spirometrie în anul anterior monitorizării în 2018, vs 43% în 2012), iar la capitolul supraveghere regulată de către medic, doar 42% au răspuns afirmativ la această întrebare în 2018. Accesul acestora a fost preponderent (42%) la pneumolog, 39% la medicul de familie, 5% la alergolog, 4% la internist etc. Toate acestea dovedesc că pneumologul român nu are în urmărire toate cazurile deja diagnosticate și că recontroalele nu sunt realizate cu regularitate.

Printre *deficiențele de management ale pneumologilor români* se numără: ponderea mică de pacienți care primesc un plan scris cu explicații legate de boală la externarea din spital (doar 39% au primit un astfel de plan în 2012 și 40% în 2018), excesul de corticoizi inhalatori prescriși în monoterapie sau cu un beta 2-adrenergic de lungă durată (31% în 2018 față de 29% în 2012), dar și recomandarea extrem de rară a BADLA în monoterapie sau în asocierie cu un ACDLA (0,5% în 2012, respectiv 2% în 2018), versus ACDLA în monoterapie, care rămâne constantă la nivel de 11%.

O altă particularitate în domeniul terapiei BPOC o reprezintă prezența pe piața românească a tuturor *combinațiilor de BADLA și ACDLA*, cu excepția celor mai recente produse provenind de la GSK (marele absent de pe piața românească). În aceeași zonă a terapiei se remarcă retragerea completă a produsului Roflumilast, care în ghidurile internaționale acoperă o zonă de nișă terapeutică.

O altă expresie românească particulară este apelarea prea puțin la *oxigenoterapia de lungă durată* (2% în 2018), fapt care reconfirmă problemele create de absența unei rețele de asistență la domiciliu a bolnavului respirator cronic.

Concomitent, o rată de *vaccinare antigripală* de 16% în 2012 și de 12% în 2018, demonstrează problemele de acoperire vaccinală la această categorie de pacienți cronici, grevată pe de o parte de lipsa de indicație realizată curent de medicul pneumolog, dar și de recrudescența opoziției pacienților ca urmare a intenselor campanii anti-vaccinare.

Consecințele bolii la cei care au deja diagnosticul sunt: 8% sunt pensionați, 11 zile în medie / per an lipsesc de la serviciu, 33% au primit recomandări să renunțe la locul de muncă, 14% au avut internări în anul precedent și 15% prezentări la camera de gardă pentru probleme respiratorii în 2018.

La capitolul *autoevaluare a severității bolii*, percepția pacienților cu BPOC demonstrează o tendință de minimizare a gravității (35% nu o consideră o problemă serioasă, în 2018 și 51% o consideră ușoară în 2012). Procentul persoanelor la risc pentru BPOC (adică cei care au răspuns afirmativ la cel puțin o întrebare legată de simptomatologia respiratorie, incluzând dispneea nocturnă, dispneea de efort, fumatul, tusea, wheezingul, terapia), a fost 51% în 2012, respectiv 51,2% în 2018.

Diagnosticul pozitiv de BPOC pe baza chestionarului și a spirometriei în anul 2012 a fost de 16% (25% bărbați 25% și 7% la femei). Ponderea diagnosticului de BPOC a fost de 10% la grupa de vârstă 40 – 49 de ani, 13% la grupa 50 – 59 ani, respectiv 20% la grupa de vârstă peste 60 de ani, element care se poate corela cu prezentarea tardivă la medic, dar și cu accesul diminuat la servicii și medici specialiști.

În funcție de *mediul de rezidență*, ponderea diagnosticului a fost de 16% atât în mediul urban, cât și în mediul rural, singura diferență fiind înregistrată în rândul populației feminine din mediul rural, care a fost semnificativ mai scăzută (3%) față de ponderea din mediul urban (8%), explicată probabil de prevalența mai scăzută a

fumatului în mediul rural la sexul feminin. Dacă la *femei* nu există creșteri evidente ale prevalenței pe grupe de vârstă, la *sexul masculin* există o creștere vizibilă de la 16% la 40–49 de ani la 32% la grupa 60 de ani și peste. Plecând de la aceste considerente s-a apreciat că în populația generală prevalența estimativă a BPOC este de 8,13% (ținând cont și de limitele acestei anchete). Ancheta din 2018 este în curs de finalizare pentru prevalența BPOC combinând cele 2 criterii.

Concluziile acestor anchete, evaluate în dinamică, sunt :

- pacientul român este din ce în ce mai preocupat de boala sa
- impactul legislativ pe tema fumatului este important, dar mai sunt multe lucruri de îmbunătățit pe tema poluării „indoor” și „outdoor”
- dialogul cu medicul de familie și specialistul pneumolog încă este deficitar, ca și accesul la spirometrie
- nivelul de educație medicală rămâne la parametri scăzuți la nivelul populației generale
- accesul la terapie este în creștere odată cu noile produse apărute pe piață, însă încă există o timiditate la administrarea de terapie duală bronhodilatatorie combinată cu un exces în prescripția de corticoterapie inhalatorie.

Bibliografie

1. Prevalența BPOC în România, 2012. Prima anchetă națională incluzând explorarea funcțională spirometrică. ISBN 978-973-0-13698-2.
2. Evaluation of COPD prevalence in Romania. Project of Romanian Society of Pneumology 2017-2018. ERS Congress 2018 Paris.

Puteți achiziționa cărțile Editurii Medicale

- on line la www.ed-medicala.ro
- comercial@ed-medicala.ro
- la librărie (Bd. Pache Protopopescu 90)
tel.: 0212525187
- la depozit (Str. Episcop Radu 15A)
tel.: 0212525188

ISBN 978-973-39-0870-8

