

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Svetlana Eremciuc, Sergiu Matcovschi,
Eudochia Țerna, Valentin Calancea

**BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ
(Diagnostic și tratament)**

Recomandare metodică

Chișinău – 2022

Aprobată de Consiliul de Management al Calității al USMF Nicolae Testemițanu, proces-verbal nr. 05 din 08 aprilie 2022.

Autori:

Svetlana Eremciuc, dr. șt. med., conf. univ., disciplina Sinteze clinice

Sergiu Matcovschi, dr. hab. șt. med., prof. univ., șef Departament
Medicina internă

Eudochia Țerna, dr. șt. med., conf. univ., disciplina Sinteze clinice

Valentin Calancea, dr. șt. med., conf. univ., disciplina Geriatrie și
Medicina muncii

Recenzenți:

Alexandru Corlăteanu, dr. hab. șt. med., conf. univ., disciplina
Pneumologie și alergologie

Nicolae Bodrug, dr. hab. șt. med., prof. univ., șef disciplina Geriatrie și
Medicina muncii

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

Bronhopneumopatia obstructivă cronică: (Diagnostic și tratament): Recomandare metodică / Svetlana Eremciuc, Sergiu Matcovschi, Eudochia Țerna, Valentin Calancea; Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". – Chișinău: S. n., 2022 (Bons Offices). – 58 p. : fig., tab.

Bibliogr.: p. 58 (6 tit.). – 50 ex.

ISBN 978-9975-87-974-3.

Tipar: Bons Offices

© S. Eremciuc, S.Matcovschi, E. Țerna, V. Calancea

Lucrarea este destinată rezidenților de specialitatea Medicina internă.

CUPRINS

Abrevieri.....	2
Întrebări pentru evaluarea inițială.....	3
Introducere.....	3
Definiție și generalități.....	5
Patogeneza.....	11
Tabloul clinic și diagnosticul	18
Cauzele acutizării BPOC.....	26
Tratamentul BPOC în faza de remisie.....	30
Tratamentul bolnavilor cu exacerbări ale BPOC.....	33
Tratamentul bronhodilatator.....	42
Tratamentul antibacterian.....	44
Glucocorticoizii.....	47
Tratamentul antiinflamator.....	49
Profilaxia exacerbărilor BPOC.....	51
Reabilitarea.....	54
Teste pentru autoevaluarea finală.....	55
Bibliografie selectivă.....	58

ABREVIERI

AB - astm bronșic

BCO - bronșită cronică obstructivă

BI - bromură de ipratropium

CVF - capacitatea vitală forțată

DZ - diabet zaharat

IAD - inhalator cu aerosoli dozat

IC - insuficiență cardiacă

IRA - insuficiență respiratorie acută

GC - glucocorticoizi

GCi - glucocorticosteroizi inhalatorii

PaO₂ - presiunea parțială a oxigenului

PaCO₂ - presiunea parțială a dioxidului de carbon

SRTI - secție de reanimare și terapie intensivă

SaO₂ - saturația sângelui arterial cu oxigen

TNF α - factor de necroză tumorală alfa

VEMS - volumul expirator maxim în prima secundă

VMP - ventilarea mecanică pulmonară

„spacer” - dispozitiv de dirijare a aerosolilor cuplat pe inspirul bolnavului

ÎNTREBĂRI PENTRU EVALUAREA INIȚIALĂ

1. Definiția BPOC și principalii factori de risc pentru dezvoltarea bolii.
2. Principalele verigi în patogeneză BPOC și mecanismele obstrucției bronșice.
3. Clasificarea BPOC.
4. Acuzele pacienților și date de anamneză în BPOC.
5. Datele examenului fizic în BPOC.
6. Tabloul clinic al diferitelor forme de BPOC.
7. Tabloul clinic de exacerbare a BPOC.
8. Date de laborator în exacerbarea BPOC.
9. Metode instrumentale de examinare în BPOC.
10. Caracteristicile principalelor grupe de medicamente pentru tratamentul BPOC.
11. Tactica de tratament în remisie și evoluție stabilă al BPOC.
12. Indicațiile pentru spitalizarea pacienților cu BPOC.
13. Tactica de tratament al exacerbării BPOC.
14. Tratamentul non-medicamentos al BPOC.
15. Măsuri preventive. Prevenirea primară și secundară a BPOC.
16. Reabilitarea pacienților cu BPOC.

INTRODUCERE

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este o afecțiune severă care determină progresiv incapacitatea de a respira, devenind o adevărată provocare pentru sănătatea publică și o cauză majoră de morbiditate și mortalitate cronică în lume.

În conformitate cu datele Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) în plan mondial BPOC reprezenta în 1990 a șasea cauză de deces, în

prezent este a treia, provocând 3,23 milioane de decese în anul 2019. Peste 80% dintre aceste decese au avut loc în țări cu venituri mici și medii. Aceeași sursă afirmă că răspândirea BPOC printre bărbați constituie 9,34%, femeii – 7,3% și afectează preponderent persoanele ce au depășit vârsta de 40 ani. Pe parcursul perioadei anilor 1990-1999 acest indice a crescut cu 25,0% la bărbați și 69,0% la femei. La nivel global, povara BPOC se estimează că va crește în deceniile următoare din cauza expunerii continue la factorii de risc ai BPOC și a fenomenului de îmbătrânire a populației

Conform datelor Societății Europene de Respirologie boala este diagnosticată în stadiile precoce doar în ¼ cazuri. Dar în stadiile târzii nici cele mai moderne metode de tratament nu pot încetini progresarea permanentă a bolii.

În legătură cu creșterea morbidității de BPOC, se majorează pierderile economice, condiționate de cheltuielile directe și plățirea indemnizațiilor sociale din cauza incapacității temporare de muncă, precum și de consumurile indirecte.

În Federația Rusă conform datelor oficiale ale MS se notifică aproape 1 mln. de bolnavi cu diagnosticul clinic de BPOC, dar în realitate numărul lor depășește 11 milioane de persoane (rezultatele studiilor epidemiologice).

În Statele Unite a Americii incidența BPOC se apropie de 15 milioane persoane, fiind una din cele mai răspândite maladii cu o tendință de creștere evidentă a mortalității.

În Republica Moldova în anul 2017 cu codul J 44 au fost înregistrate 138,9 cazuri la 10.000 populație adultă.

DEFINIȚIE ȘI GENERALITĂȚI

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

Factorii de risc în BPOC se împart în:

1. Exogeni:

- fumatul activ și pasiv;
- substanțele volatile profesionale nocive;
- alimentația;
- poluarea mediului ambiant cu deșeuri de producție și menajere;
- infecțiile respiratorii;
- nivelul socio-economic scăzut.

2. Endogeni:

- deficitul congenital de α_1 -antitripsină;
- vârsta înaintată;
- nașterea prematură;
- hiperreactivitatea bronșică a căilor respiratorii;
- predispoziția genetică față de patologie, markerii căreia sunt grupa de sânge A (II) și deficitul IgA.

Probabilitatea valorii factorilor care provoacă dezvoltarea BPOC este prezentată în tabelul 1.

Factorii de risc în BPOC

Gradul de autenticitate	Factorii exogeni	Factorii endogeni
Rolul factorilor este demonstrat	Fumatul activ, unele nocivități profesionale (cadmiu, siliciu)	Deficitul de α_1 -antitripsină (inhibitorul proteazelor)
Probabilitate înaltă	Poluarea mediului ambiant (îndeosebi cu SO ₂ , NO ₂). Alte nocivități profesionale. Sărăcia, starea socio- economică joasă. Fumatul pasiv în copilărie, fumatul mamei în timpul sarcinii. Alimentația (sare de bucătărie, acizi grași poli nesaturați, antioxidanți)	Masa mică a corpului la naștere, nivelul înalt de IgE. Hiperactivitatea bronșică. Caracterul familial al bolii. Bolile respiratorii în copilărie.
Rolul factorilor se presupune	Infecția adenovirotică. Deficitul vitaminei C	Predispoziția genetică (grupa de sânge A (II) și deficitul IgA

I. Factorii exogeni

Fumatul de tutun (activ). Fumatul de tutun este cel mai agresiv factor de risc, însă abia după o perioadă însemnată, uneori chiar mai mult de 10-15 ani, manifestările clinice ale BPOC îi dau temei omului să conștientizeze forța patogenă a fumatului de tutun.

În timpul fumatului, în căile respiratorii ale omului pătrund atât elemente gazoase, cât și elemente ale fazei solide a fumului de tutun.

Printre compușii gazoși sunt formaldehidele, benzipirenul și alte substanțe cancerigene. Elementele fazei solide sunt reprezentate de compușii de cadmiu, nichel, poloniu și de alte metale grele.

Cercetările științifice, efectuate în ultimii ani deosebit de activ, au demonstrat că dacă indicele fumătorului depășește 120 (numărul țigărilor fumate în decursul zilei înmulțit cu numărul lunilor anului, pe parcursul căroră fumează omul), de regulă apar simptomele BPOC. Este de dorit ca medicul să introducă în fișa de observație indicele fumătorului, după care se poate judeca despre fumat ca despre un factor de risc în apariția bolii. La fumătorii înrăiți se referă persoanele care au indicele 240 (persoana care fumează câte 20 de țigări pe zi pe parcursul anului). Există și altă formulă de calcul, care ia în considerație stagiul fumătorului (pachet/ani), adică, dacă stagiul este de 20 de ani și pe zi el fumează un pachet de țigări, atunci indicele este de 20 pachete/an.

Fumatul de tutun (pasiv). Ultimele date vorbesc despre faptul că acțiunea fumului de tutun, la care sunt supuși oamenii nefumători, de asemenea poate ridica riscul BPOC, deși gradul de risc este mai mic decât la fumatul activ. Fumătorul pasiv, aflându-se în aceeași încăpere cu un fumător activ în decurs de o oră, inspiră o doză de componente gazoase ale fumului de tutun egală cu fumatul unei jumătăți de țigară. Numai că doza particulelor solide inspirate, inclusiv a gudronului, este puțin mai mică și corespunde fumatului a 0,1 părți de țigară. Fumatul pasiv pe parcursul a 8 ore, într-o încăpere închisă, are o acțiune ce corespunde fumatului a mai mult de 5 țigări. Cercetările epidemiologice au arătat că fumatul pasiv poate provoca o reducere mică a funcției plămânilor și majorarea simptomelor respiratorii la adulți.

Fumatul și graviditatea. Fumatul în timpul sarcinii poate conduce la:

- creșterea numărului de avorturi spontane și nașteri premature;

- creșterea numărului copiilor prematuri și cu masă mică la naștere;
- dereglări în alimentația nou-născuților;
- reducerea posibilităților de adaptare și creșterea riscului îmbolnăvirilor nou- născuților.

Femeile fumătoare, mai des decât cele nefumătoare, nasc copii cu vicii cardiace și defecte ale dezvoltării nazofaringelui, cu hernie inghinală, strabism. Expunerea prenatală la fumul de tutun acționează nefavorabil asupra dezvoltării plămânilor fetali, ce în viitor, poate duce la dezvoltarea BPOC.

Factorii profesionali. Unii factori profesionali joacă un rol important în formarea BPOC și în dezvoltarea acutizărilor ei. Sunt cunoscute peste 100 feluri de producție, unde omul se ciocnește de factorii care provoacă apariția BPOC. Riscul ridicat de dezvoltare a BPOC este același pentru un șir de profesii, legate de obicei de acțiunea prafului sau vaporilor, îndeosebi de praful de cărbune, siliciu, cadmiu, hrană pentru animale, precum și a altor tipuri de praf, vapori și diluanți.

După cum se știe, unii din cei mai agresivi poluanți, de care este legată dezvoltarea bolilor obstructive ale căilor respiratorii, sunt aerosolii, care conțin compuși de cadmiu.

Practic, pentru medic întotdeauna este important să ia în considerare „itinerarul” profesional al pacienților să-i, cu manifestările clinice ale BPOC și posibilitatea de a evalua obiectiv rolul factorilor profesionali în apariția bolii.

Poluarea aerului atmosferic și a aerului din încăperi. BPOC se întâlnește mult mai des la locuitorii acelor localități, în mediul ambiant al cărora are loc evacuarea concentrațiilor ridicate ale unor asemenea poluanți, ca dioxidul de azot, sulful, fumul negru, formaldehida, ozonul.

Alimentația. În prezent apar tot mai multe date, conform cărora, unii factori nutritivi, în particular vitaminele, care au proprietăți antioxidante (C și E, untura de pește), pot avea un efect protector în dezvoltarea BPOC.

Se consideră că acțiunea dăunătoare a oxidanților, atât a celor inhalați, cât și a celor care se formează în organism, precum și a fermenților proteolitici, care se eliberează după mobilizarea și activarea neutrofilelor, joacă un rol important în patogeneza afectării plămânilor, provocată de fumul de țigară și de alți poluanți inhalați.

Statutul social-economic. În dezvoltarea BPOC este important și statutul socio-economic al omului. Este cunoscut că reprezentanții păturilor sărace și persoanele care îndeplinesc o muncă fizică grea, mai ales în condiții reci, suferă mai des de boli bronhoobstructive și la ei se manifestă mai devreme semnele insuficienței respiratorii și ale cordului pulmonar.

Infecția. Bolile infecțioase (virotice și bacteriene), ce afectează atât căile respiratorii superioare, cât și cele inferioare, joacă un rol important în apariția și dezvoltarea acutizărilor BPOC. De pe poziții practice, întotdeauna este important de a evalua locul factorului infecțios și de a stabili legătura cauzală posibilă cu acutizarea BPOC. Agenții patogeni, cultivați mai des din secrețiile bronșice la bolnavii cu BPOC, sunt *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. O însemnătate mare se acordă virușilor respiratori, care pot juca un rol de sine stătător în patogeneza BPOC sau în asociere cu microorganismele.

II. Factorii endogeni (individuali)

La factorii individuali de risc se referă și masa mică la naștere, care se asociază cu funcția redusă a plămânilor, infecțiile respiratorii,

astmul bronșic din copilărie.

Dacă anterior greutatea mică la naștere, de regulă, era legată de nivelul scăzut de viață și alimentația insuficientă, apoi în prezent o asemenea stare se observă la copiii născuți de mamele fumătoare – acțiunea intrauterină a tutunului dereglează funcția plămânilor copilului.

Sexul. Este cunoscut de toți că bărbații suferă de BPOC mult mai des decât femeile, fapt pentru care există un șir de explicații. Factorii mediului ambiant pot influența în mod diferit asupra bărbaților și femeilor. Astfel, bărbații sunt mai predispuși la afectarea căilor respiratorii de calibru mic, dacă încep a fuma, iar femeile sunt mai sensibile la reacțiile vasculare.

Vârsta. Factorul de vârstă are o anumită însemnătate în dezvoltarea BPOC. Oamenii în etate suferă de patologia organelor respiratorii mai des decât persoanele de până la 40 de ani.

Deseori, BPOC este descrisă ca o boală a oamenilor în etate. Dar cercetările efectuate arată că 54% din pacienții cu BPOC nu depășesc vârsta de 65 de ani. Oamenii de vârstă mijlocie (45-65 ani) constituie majoritatea bolnavilor de BPOC.

Predispoziției genetice în dezvoltarea obstrucției bronșice în ultimul timp i se acordă o însemnătate tot mai mare. Aceasta se bazează pe date reale, obținute în ultimii ani:

- acumularea cazurilor în familii;
- predominarea cazurilor de BPOC în lotul rudelor de sânge ale pacienților care suferă de BPOC, în comparație cu rudele lotului de control (fără BPOC);
- dependența corelativă a indicilor funcției respirației externe (pulmonare) la părinți și copii, precum și printre gemeni, în lipsa unei asemenea corelații dintre soți;
- reducerea frecvenței cazurilor de BPOC cu majorarea „distanței

genetice”;

- identitatea indicilor ventilației pulmonare în grupele gemenilor mono- și heterozigoți.

În așa mod, cerințele actuale ale științei medicale îl orientează pe medic spre căutarea activă a factorilor de risc în dezvoltarea BPOC, deoarece analiza factorilor individuali de risc ai unui bolnav concret poate influența esențial evoluția bolii, prognosticul și posibilitățile tratamentului.

PATOGENEZA

Un rol important în formarea obstrucției au:

■ ***Infecția virotică respiratorie și oxidanții.*** Virusurile și antigenii virali, care au capacitatea să inducă sindromul bronhospastic, agravează dereglarea drenajului din bronhiile distale. La acest fapt contribuie dereglarea sistemului mucociliar și reducerea protecției imunologice. În prezent este demonstrată posibilitatea acțiunii distructive a virusurilor respiratori asupra alveolelor și septului interalveolar, adică rolul lor în formarea emfizemului pulmonar. Persistența virusurilor respiratori în regiunile distale ale bronhiilor stimulează activitatea proteolitică a macrofagelor alveolare și neutrofilelor, ceea ce contribuie la activarea sistemului kaliceinkin și a sistemului fibrinolitic al sângelui.

■ ***Dezechilibrul în sistemul oxidanți—antioxidanți.*** În plămâni sunt toate condițiile prielnice pentru desfășurarea proceselor lipoperoxidării: contactul direct cu oxigenul din aerul alveolar, care este un oxidant puternic, concentrații înalte ale acizilor grași nesaturați, prezența catalizatorului de oxidare (ionilor de Fe), care intră în componența hemoglobinei, eritrocitelor, prezența macrofagelor alveolare și a altor elemente celulare, care se produc în procesul fagocitozei materialului antigen al formelor active de oxigen. În ultimul

timp, formelor active de oxigen li se acordă o atenție tot mai mare în patogeneza BPOC. Ele intensifică secreția mucusului ganglionilor (limfatici) bronșici, înrăutățesc funcția epitelului ciliat, reduc activitatea β -adrenoreceptorilor, majorează activitatea structurilor colinergice, stimulează sinteza tromboxanilor și leucotrienilor, ceea ce duce la creșterea în plămâni a conținutului de substanțe cu acțiune vasoactivă, contractilă și de procoagulare. Activizarea oxidării peroxidice a lipidelor este cauza nemijlocită a eliberării substanțelor biologice active din mastocite (celule Ehrlich). În rezultat, crește tonusul mușchilor netezi ai bronhiilor, adică se agravează dereglarea permeabilității bronșice. Structurile receptorilor mucoasei bronșice, sensibilizate de procesul inflamator reacționează la diferiți excitanți aerogeni prin reacții bronhospastice. Acumularea formelor active de oxigen este principala cauză a distrugerii colagenului, ceea ce provoacă inactivarea inhibitorilor proteazelor α_1 -antitripsină.

Conform unor date, oxidantul foarte activ superoxid dismutaza este determinat genetic. În atmosfera agresiunii oxidanților, când formele active de oxigen nu numai că pătrund în organism din exterior, dar se formează și endogen, concentrația lor înaltă dereglează echilibrul dinamic cu antioxidanții (ceruloplasmina, superoxid dismutaza, tocoferolii). La realizarea acțiunii patogene a oxidanților se distrug nu doar celulele epiteliale defectuoase, ci și cele inițial normale.

Edemul inflamator, hipertrofia glandelor mucoase, secreția vâscoasă, creșterea tonusului mușchilor bronșici și sensibilizarea lor la reacțiile bronhospastice dereglează funcția de drenaj a bronhiilor și sunt factorii (mecanismele) obstrucției labile la o parte din bolnavii predispuși la ea.

■ **Poluanții și gazele iritante.** Ca răspuns la acțiunea lor, celule inflamatoare activate elimină o cantitate mare de mediatori: leucotrien

B₄ (LTB₄), interleucină 8 (IL-8), factorul de necroză tumorală (TNF) etc., care sunt capabili să afecteze structura pulmonară și să mențină inflamația neutrofilă. În afară de aceasta, în patogeneza BPOC o însemnătate esențială are și dezechilibrul fermentilor proteolitici – antiproteaza și agresiunea oxidantă.

■ ***Perturbarea corelației dintre indicii imunologici și activitatea joasă a limfocitelor T.*** Funcția supresorilor T în BPOC este redusă considerabil. Aceasta poate fi una din cauzele reacțiilor denaturate ale imunității și, posibil, contribuie la apariția clonei autoagresive a celulelor. Numai în cazurile BPOC, spre deosebire de bronșita cronică neobstructivă, în sânge se depistează antigeni, către țesuturile plămânilor și inimii.

■ ***Factorii genetici.*** Se evidențiază următorii factori genetici, care participă la patogeneza BPOC: α_1 -antitripsina, α_1 -antichimotripsina, mucoviscidoza, proteina de legare vitaminei D, α_2 -macroglobulina, citocromul P450 IAI, antigenii grupei de sânge, sistemul HLA, stările imunodeficitare. Lista factorilor genetici nu s-a epuizat nici pe departe; deja în următorii ani ea, probabil, va crește treptat. Este cunoscut, de asemenea, că deficitul de IgA, atât selectiv, cât și în combinație cu deficitul IgG, determină o predispunere mai mare a individului la infecțiile respiratorii virotice cu afectarea celulelor epiteliale ale mucoasei bronhiilor. La acești bolnavi se evidențiază reducerea indicilor ventilației pulmonare; de asemenea, a fost descoperită corelația statistic semnificativă dintre nivelul IgC₂ și indicele ventilației pulmonare.

Superoxidaza extracelulară are o înaltă afinitate față de glicoaminoglicani, de exemplu față de heparină. Totodată, mai mult de 30% din superoxidaza extracelulară este legată de heparină în matricea țesutului conjunctiv pulmonar. Aceasta este o poziție ideală pentru protecția țesutului de acțiunile deterioratoare ale radicalilor liberi, atât

inhalați în compoziția poluanților aerogeni, cât și formați în organism de către fagocitele activate.

Rezultatele ultimelor cercetări demonstrează că unele mutații genice pot fi examinate ca „amprente digitale” unice ale afectării ADN de către oxidanți: mutațiile genelor p53 și K-ras sunt legate de factorul de afectare al fumatului.

Printre mecanismele de protecție ale plămânilor de factorii patogeni exogeni și endogeni mai semnificativă este funcția de curățare a sistemului mucociliar sau epurația (clearance-ul) mucociliară, care asigură 80-90% de curățare a plămânilor. Dereglările clearance-ului mucociliar, care duc la insuficiența mucociliară, joacă un rol important, nu rareori cheie, în patogeneza majorității bolilor monogene și multifactoriale ale organelor respiratorii, mai des întâlnite, inclusiv BPOC. Epiteliul mucoasei căilor aerifere este pseudopluristratificat. În normă, raportul dintre celulele ciliare și cele caliciforme este de aproximativ 5:1, pe când în procesul cronic inflamator al căilor aerifere are loc redistribuirea în partea ultimelor, ceea ce condiționează majorarea cantității secreției bronșice și schimbarea proprietăților ei fizice. Dereglările calitative și cantitative ale verigilor sistemului mucociliar sub influența diverșilor factori endogeni și exogeni, care se manifestă prin dischinezie ciliară, hipersecreție și schimbarea proprietăților fizice ale conținutului bronșic, duc la înrăutățirea transportului mucociliar, la dezvoltarea răspunsului inflamator la infecția căilor aerifere și obstrucția lor. Aceste procese se agravează reciproc, ceea ce poate condiționa distrucția structurilor tisulare ale sistemului bronhopulmonar, care, la rândul său, provoacă asemenea schimbări patologice, ca emfizemul, caracteristic pentru BPOC.

Secreția abundentă a mucusului se poate răsfrânge negativ asupra permeabilității bronșice, micșorând diametrul căilor respiratorii și

intensificând rezistența fluxului de aer.

Procesul inflamator, răspândindu-se prin bronhiile de calibru mic, poate trece la pereții alveolelor, contribuind la distrucția lor, adică la formarea emfizemului, care, morfologic, se caracterizează prin extinderea distructivă permanent crescândă a spațiilor de aer distal de bronhiiolele terminale. Formațiunile buloase în regiunile marginale ale lobilor pulmonari superiori se formează foarte precoce, concomitent cu obstrucția crescândă a bronhiilor de calibru mic. Afectarea parenchimului pulmonar are loc concomitent cu obstrucția bronhiilor de calibru mic. Acesta este un temei pentru a numi boala nu BCO, ci BPOC, subliniind prin aceasta că se afectează concomitent și bronhiile, și țesutul pulmonar. Formațiunile buloase se vizualizează bine la tomografia computerizată a plămânilor, în timp ce pe radiografia obișnuită a plămânilor încă nu sunt semne de formare a emfizemului pulmonar. În bronhiile de calibru mic și bronhiiole (cu diametrul mai mic de 2 mm), inflamația cronică capătă un caracter persistent, cu alternarea afectării și restabilirii pereților bronhiilor, însoțite de remodelarea structurală a peretelui bronșic, creșterea conținutului de colagen și formarea țesutului cicatricial, care îngustează spațiul și duce la obstrucția stabilă a căilor respiratorii. În bronhiile proximale, celulele inflamatoare infiltrează epiteliul superficial. Aceasta, de rând cu extinderea canalului glandelor mucoase și creșterea cantității de celule caliciforme, condiționează hipersecreția mucusului vâscos obișnuit și îi înrăutățește drenajul.

■ ***Echilibrul proteazic de inhibiție***, dereglarea căruia la bolnavii cu BPOC poate fi determinată genetic. Aceasta duce la distrucția septului interalveolar, cu formarea emfizemului centroacinar – un component ireversibil, progredient al obstrucției bronhiilor.

La o evoluție ușoară a patologiei, aceste afectări se localizează mai

des în regiunile superioare ale plămânilor. Dar la progresarea ulterioară a BPOC deja se menționează în toate regiunile cu reducția paralelă a circulației alveolare.

Formarea emfizemului are loc neuniform. Bulele care se formează nu sunt capabile pentru un metabolism gazos deplin, deoarece au o rețea capilară redusă. În aceste condiții, circulația se redistribuie în segmentele păstrate și cu funcționarea normală a țesutului pulmonar, ceea ce duce la perturbări de ventilație și perfuzie, cu dezvoltarea hipoxemiei, iar ulterior și a hipercapniei.

Tulburările vasculare în BPOC se caracterizează prin îngroșarea pereților vasculari deja în stadiile precoce ale bolii. Pe măsura progresării BPOC, îngroșarea ulterioară a pereților vasculari se datorează acumulării în ei a celulelor cu musculatură netedă, proteoglicanilor și colagenului, ceea ce înrăutățește și mai mult dereglările de ventilație și perfuzie.

Până la o anumită limită, dereglarea metabolismului gazos este compensată de travaliul intens al mușchilor respiratori, ceea ce duce la epuizarea lor, în primul rând a celui de bază – a diafragmului.

Concomitent, hipoxemia conduce la spasmul arteriolelor în porțiunile țesutului pulmonar, care se ventilează mai slab; se schimbă proprietățile reologice ale sângelui: se mărește conținutul fibrinogenului care se coagulează și se micșorează cel blocat, concomitent se inhibează fibrinoliza și se reduce antitrombina III. Schimbările menționate sunt mai pronunțate în acutizarea procesului inflamator, dar se păstrează și în faza remisiunii clinice. Aceasta condiționează creșterea rezistenței vasculare în plămâni, dezvoltarea hipertensiunii arteriale pulmonare, care, trecând anumite etape ale formării sale (latentă, tranzitorie, stabilă), determină formarea cordului pulmonar cronic.

În condițiile procesului inflamator, obstrucției progrediente,

hipoxemiei în creștere și hipercapniei periodice, se creează premise reale pentru afectarea autoimună a mușchiului cardiac și decompensarea cordului pulmonar. Se amplifică simptomele insuficienței cardiopulmonare, însoțite de dereglarea hemocoagulării cu dezvoltarea sindromului de coagulare intravasculară evolutivă latentă pe fondul devierii hipocoagulării sângelui, care este condiționată de insuficiența indicelui protrombinic, reducerea fibrinogenului. Aceste schimbări ale hemocoagulării se păstrează în faza remisiunii clinice a procesului inflamator la insuficiența cardiopulmonară CF IV.

Tabelul 2

Mecanismele patogene de bază ale BPOC

Mecanismele	Nivelul tulburării
Inflamația	<ul style="list-style-type: none"> - Majorarea numărului celulelor inflamației și activarea lor: CD8⁺ - limfocite, monocite/macrofage, neutrofile - Majorarea producției mediatorilor inflamației: IL-8, TNFα, LTB-4, oxidanți - Tulburări de echilibru al proteazei/antiproteazei - Colonizarea microorganismelor
Disfuncția mucociliară	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersecreția mucusului bronșic - Reducerea transportului mucociliar - Afectarea mucoasei
Schimbările structurale	<ul style="list-style-type: none"> - Hiperplazia/metaplazia celulelor caliciforme - Hipertrofia glandelor mucoase - Hipertrofia musculaturii netede - Fibroza căilor aerifere - Distrugerea alveolelor

Obstrucțiile căilor aerifere	- Tulburări de inserție a alveolelor de bronhiole - Pierderea tracțiunii elastice - Spasmul musculaturii netede
Manifestările sistemice (extrapulmonare)	- Hipotrofia - Reducerea masei corporale - Afectarea mușchilor scheletici: slăbiciune, hipotrofie

TABLOUL CLINIC ȘI DIAGNOSTICUL

Majoritatea absolută a bolnavilor cu BPOC se adresează după ajutor medical destul de târziu – la vârsta mai mare de 40 de ani, în perioada tabloului clinic desfășurat. Motivul adresării la medic sunt „răceala”, infecțiile respiratorii acute, „pneumonia”.

În dezvoltarea patologiei, se evidențiază patru etape de bază și consecutive, două dintre care sunt de fapt preclinice.

1. Situația de pericol, creată de factorii de risc exterior (exogen) și interior (endogen), care reduc toleranța mucoasei bronhiilor față de factorii patogeni ai mediului ambiant, epuizează mecanismele sanogenezei, iar la sumarea factorilor patogeni ultimele pot apărea în calitate de factori etiologici.

2. Starea premorbidă sau manifestările preclinice ale bolii sub formă de disconfort respirator, eferent reflexului de tuse și/sau devierilor de la normele fiziologice ale indicilor de laborator și funcționali, depistați numai la cercetarea screening, care poate scoate în evidență reacția de supratensionare – epuizarea factorilor mecanismelor de protecție ale sistemului organelor respiratorii. Despre acest fapt medicului îi „mărturisește” tusea fumătorului.

3. Tabloul clinic desfășurat al bolii, se manifestă prin tuse cu spută și

ralurile dispersate uscate pe fondul respirației difuze aspre, care mărturisesc despre afectarea prioritară a bronhiilor de calibru mare; adăugarea dispneei la aceste simptome denotă implicarea bronhiilor de calibru mic în procesul patologic. La această etapă, pacientul, de regulă, pentru prima dată (referitor la această boală) se adresează la medic.

4. Complicațiile absolute ale BPOC – insuficiența respiratorie și insuficiența cardiopulmonară – se formează treptat, pe parcursul mai multor ani. Totodată, o însemnătate decisivă au: predispoziția familială, defectele biologice individuale ale protecției antioxidante și antiproteazice, echilibrarea insuficientă a componentelor de bază ale secreției bronșice, dereglarea în sistemul mucociliar, stabilitatea mică a factorilor imunității, în special cea locală.

Semnele clasice ale BPOC sunt tusea cu expectorație și/sau dispneea, la un efort fizic, dar ea se depistează la culegerea anamneșticului și o examinare atentă. Pentru BPOC este caracteristică reducerea treptată a toleranței la efortului fizic. La interogarea bolnavilor se depistează că boala lor se trage din tinerețe (de la vârsta de 20-25 ani), când pentru prima dată a apărut tusea cu expectorația unei cantități mici de spută mucoasă. Pentru majoritatea oamenilor, acest fapt nu este un motiv de adresare la medic, deoarece se percepe ca o reacție unică la inspirarea fumului de tutun și/sau prafului de producție. Cu timpul, tusea devine permanentă, se agravează în anotimpurile reci, umede. La agravarea tusei în perioada infecțiilor respiratorii acute apar simptome de intoxicație (slăbiciune, hiperhidroză, subfebrilitate), iar perioada de însănătoșire se lungește. Anume în această perioadă majoritatea bolnavilor se adresează la medic.

Pentru BPOC este caracteristică afectarea bronhiilor distale, iar tusea cu expectorația unei cantități mici de spută este caracteristică pentru afectarea bronhiilor proximale (endobronșită).

Semne clasice de acutizare a BPOC sunt și accentuarea dispneei, majorarea cantității de spută și a conținutului de puroi în ea.

Micșorarea toleranței la efort fizic este predominantă la bolnavii cu BPOC. După datele unui șir de lucrări, mecanismul principal al dispneei în BPOC este hiperinflația plămânilor, care duce la micșorarea volumului curent respirator. Agravarea tusei, majorarea cantității de spută și a conținutului de puroi în ea se observă, de regulă, în infecția arborelui traheobronșic. Dar pe măsura majorării obstrucției căilor respiratorii, epurația sputei se poate reduce. De aceea, reducerea cantității de spută de asemenea poate reflecta înrăutățirea evoluției bolii. Culoarea sputei are o importanță mai mare decât cantitatea ei. Sputa purulentă (verzuie) este un indicator sigur al infecției bacteriene a arborelui traheobronșic la bolnavii cu acutizarea BPOC: culturile bacteriene pozitive se obțin în 80% din cazurile cu spută purulentă și în 38% din cazuri – la bolnavii cu spută mucoasă.

Cianoza centrală de culoare gri-cenușie este o reflectare a hipoxemiei arteriale. De obicei, cianoza apare la reducerea saturației sângelui arterial cu oxigen (SaO_2) mai mică de 90% sau la presiunea parțială a oxigenului în sângele arterial (PaO_2) sub 60 mm Hg.

Semnele fizice, care caracterizează disfuncția musculaturii respiratorii, includ tahipneea și schimbarea stereotipului respirator. La examinarea și palparea regiunilor supraclaviculare ale bolnavului cu acutizarea gravă a BPOC poate fi depistată încordarea mușchilor scaleni („în scară”) sincronă cu respirația – așa numitul puls respirator. La palpare, se poate depista și contracția activă a mușchilor abdominali în timpul expirației. Semnul dat este prezent la limitarea gravă a fluxului de aer, hiperinflația plămânilor și disfuncția diafragmului. În cazuri extreme, oboseala și slăbiciunile mușchilor respiratori pot releva o respirație evident paradoxală: în timpul inspirației, burta se trage

înăuntru, iar cutia toracică se mișcă în exterior.

În caz de tulburări ale metabolismului gazos, în prim-plan apar simptomele afectării sistemului cardiovascular și cel nervos central. La simptomele cardiovasculare se referă aritmiile cardiace, ortopneea, accesele dispneei nocturne, edemul picioarelor, durerile în cutia toracică. Manifestările neurologice includ tulburările de somn, durerile de cap matinale, scăderea memoriei, tulburările de comportament, tremurul de amplitudine mare, scăderea nivelului de conștiință, convulsii. O cauză a comei poate fi atât hipoxemia gravă (de obicei, mai mică de 35 mm Hg), cât și progresarea rapidă a hipercapniei.

Clasificarea severității obstrucției în căile respiratorii

Clasificarea severității limitării fluxului de aer în BPOC este prezentată în tabelul 3. Pentru simplificare, se folosesc limite spirometrice specifice. Spirometria trebuie efectuată după administrarea unei doze adecvate din cel puțin un bronhodilatator inhalator cu durată scurtă de acțiune în vederea minimizării variabilității.

Tabelul 3

Clasificarea severității obstrucției în căile respiratorii din BPOC (bazat pe VEMS post-bronhodilatator)

La pacienți cu VEMS/CVF 0,70		
GOLD 1	Ușoară	VEMS \geq 80% din valoarea prezisă
GOLD 2	Moderată	50% \leq VEMS < 80% din valoarea prezisă
GOLD 3	Severă	30% \leq VEMS < 50% din valoarea prezisă
GOLD 4	Foarte severă	VEMS < 30% din valoarea prezisă

De remarcat faptul că există o corelare nesemnificativă între

VEMS, simptome și afectarea stării de sănătate a pacientului. Din acest motiv, se impune și evaluarea standard a simptomelor. O simplă evaluare a dispneei cum ar fi în chestionarul modificat al Consiliului Britanic de studii medicale (mMRC) poate fi considerate adecvată, deoarece chestionarul mMRC reflectă eficient și alte determinări ale stării de sănătate și estimează riscul viitor de mortalitate.

Tabelul 4

Scala de dispnee MRC modificată

mMRC grad	Întrebare	
Grad 0	Am dificultate în respirație doar la efort susținut.	
Grad 1	Am dificultate în respirație la mers în pas alert sau la urcatul unei pante ușoare.	
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.	
Grad 3	Trebuie să mă opresc să respir după 100 de metri sau după câteva minute de mers pe teren plat.	
Grad 4	Lipsa de aer mă împiedică să ies din casă sau când mă îmbrac/dezbrac.	

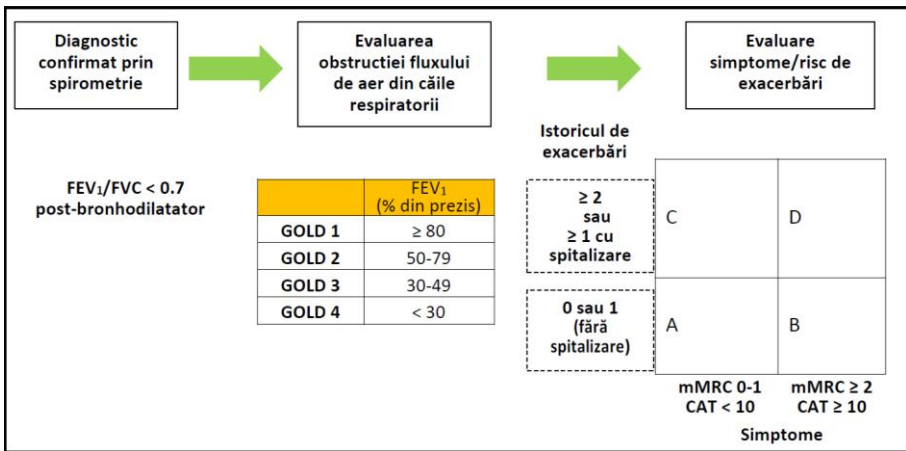
Cu toate acestea, este recunoscut faptul că BPOC afectează mai mult decât respirația pacienților. Din acest motiv, se recomandă evaluarea completă a simptomelor cu ajutorul chestionarelor de tipul Testul de evaluare BPOC (testul CAT) (Figura 1)

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	

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

Figura 1. Testul CAT

O înțelegere a impactului BPOC asupra fiecărui pacient combină evaluarea simptomatică cu clasificarea spirometrică și/sau riscul de exacerbări ale pacientului. Instrumentul de evaluare „ABCD” al clasificării GOLD actualizată în 2011 reprezintă sistemul simplu de evaluare, fiindcă a integrat rezultatele raportate de pacient și a subliniat importanța prevenirii exacerbărilor în managementul BPOC.



Sursa: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Diagnosticul, managementul și prevenția BPOC. Ghid pentru cadrele medico-sanitare. Ed. 2017.

Figura 2. Instrumentul de evaluare ABCD revizuit

Investigații de laborator și instrumentale.

Analiza compoziției gazelor din sângele arterial. Cei mai importanți indici ai compoziției gazelor din sângele arterial sunt PaO₂, PaCO₂, pH și nivelul bicarbonatului (HCO₃). Totodată, determinarea în serie sau dinamică a acestor indici are o mai mare însemnătate decât analiza unică. Nivelul ridicat al HCO₃ (mai mult de 1 mmol/l) mărturisește despre o hipercapnie cronică precedentă, deoarece pentru compensarea metabolică a acidozei respiratorii sunt necesare minimum 3 zile. La bolnavii cu BPOC netratată, cu insuficiență respiratorie acută (până la prescrierea O₂), nivelul PaCO₂ rareori depășește 80 mm Hg și aproape niciodată nu este mai înalt de 90 mm Hg, deoarece asemenea valori la respirația cu aer, neîmbogățit cu oxigen, se asociază cu hipoxemia, incompatibilă cu viața.

Date de laborator. Analiza generală a sângelui permite depistarea policitemiei (hematocritul mai mare de 47% la femei și mai mare de 52% la bărbați sau nivelul hemoglobinei mai mare de 16 g/dl la femei și

mai mare de 18 g/dl la bărbați), ceea ce mărturisește despre o hipoxemie pronunțată îndelungată. Leucocitoza este o confirmare în plus a factorului infecțios – cauză acutizării BPOC. Un rol anumit le revine și unor marcheri biochimici. După datele unor autori, la acutizarea BPOC letalitatea veridică este mai înaltă la bolnavii cu un nivel înalt de uree. Nivelul scăzut de albumină reflectă statutul scăzut al nutriției și de asemenea este un factor nefavorabil de prognoșticare la bolnavii cu BPOC cu insuficiență respiratorie acută.

Radiografia cutiei toracice. Radiograma cutiei toracice la bolnavii cu BPOC de obicei nu se deosebește de tabloul pulmonar în stare stabilă; cel mai des se depistează semne clasice ale emfizemului pulmonar (transparența ridicată a câmpurilor pulmonare, aplatizarea diafragmei, lărgirea spațiului retrosternal, micșorarea numărului vaselor pulmonare în zonele periferice) și ale bronșitei cronice (accentuarea desenului pulmonar, îndeosebi în regiunile bazale). Cu ajutorul radiografiei însă, se pot depista semnele pneumoniei, atelectaziilor, fenomenelor de stază pulmonară, care nu se depistează la examenul fizic.

Teste funcționale. Testele de bază ale ventilației pulmonare permit a caracteriza permeabilitatea căilor respiratorii superioare și inferioare, starea parenchimului pulmonar și a mușchilor respiratori. Utilizarea indicilor simpli ai ventilației pulmonare - viteza maximă de expirație (VME), volumul expirator maxim în prima secundă (VEMS) – este bine venită în evaluarea primară a tulburărilor funcționale. Drept „standard de aur” în diagnosticul BPOC este recunoscută examinarea spirografică, în care rolul principal îi aparține raportului VEMS/CVF. Pentru supravegherea dinamică a bolnavilor, evaluarea răspunsului la terapia efectuată de asemenea poate avea o însemnătate de prognoșticare. Din păcate, efectuarea testelor pulmonare funcționale deseori sunt irealizabile, din cauza stării grave și a tulburării de

conștiință a bolnavilor.

CAUZELE ACUTIZĂRII BPOC

Factorii de risc ai exacerbării BPOC.

- infecția: virală (*Rhinovirus spp.*, *influenzae*), bacteriană (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Enterobacteriaceae spp.*, *Pseudomonas spp.*),
- factorii nocivi ai mediului ambiant;
- oxigenoterapia îndelungată;
- reanimarea pulmonară insuficientă.

Recidivele exacerbării BPOC apar în 21-40% din cazuri.

Factorii de risc ai recidivelor exacerbărilor BPOC:

- indicele VEMS scăzut;
- creșterea necesităților de bronhodilatatori și corticoterapie în aerosoli;
- exacerbările anterioare ale BPOC (> de 3 în decursul ultimilor 2 ani);
- tratament antibacterian efectuat anterior (antibiotice, preponderent ampicilină);
- prezența maladiilor concomitente (insuficiență cardiacă, insuficiență coronariană, insuficiență hepatică sau renală).

Infecțiile bacteriene și virotice ale arborelui bronșic se examinează tradițional drept cauză principală a acutizării BPOC (nivel de evidență B). Dar în aproximativ 50% din cazuri, cauzele acutizării bolii pot fi factorii neinfecțioși: poluanții atmosferici, fenomenele stagnante în circuitul mic, tromboembolia ramurilor arterei pulmonare, bronhospasmul, cauzele iatrogene (oxigenoterapia neadecvată, utilizarea preparatelor sedative) etc. Bacteriile se depistează la 50-60% din bolnavii cu acutizarea BPOC, cele mai frecvente fiind trei

microorganisme: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* și *Moraxella catarrhalis*. O atenție deosebită merită depistarea microorganismelor gram-negative în căile respiratorii la bolnavii cu acutizarea BPOC. Conform unor cercetări, frecvența depistării microorganismelor gram-negative în secreția bronșică la bolnavii cu BPOC, care se află la ventilație artificială a plămânilor, constituie 18-28%, iar locul de bază îl ocupă *Pseudomonas aeruginosa*.

Microorganismele atipice de asemenea joacă un anumit rol în dezvoltarea acutizărilor BPOC. Printre toți agenții patogeni ai acutizării BPOC, *Mycoplasma pneumoniae* are o cotă generală de 6-9%, iar *Chlamydia pneumoniae* - de 5-7%.

Infecția virală poate fi cauză a 30% din toate acutizările BPOC.

Poluanții atmosferici de asemenea pot fi o cauză a acutizării BPOC. Conform studiului APHEA, efectuat în 6 țări din Europa, riscul relativ al internării bolnavilor de BPOC în staționar crește odată cu mărirea în atmosferă a concentrației de dioxid de sulf, dioxid de azot și a ozonului. După datele cercetărilor „urbane”, poluanților atmosferici le revin 6-9% din toate cauzele acutizării BPOC.

Simptomele de bază ale acutizării BPOC sunt:

- agravarea dispneei, deseori însoțită de sufocare și senzație de greutate în cutia toracică;
- intensificarea tusei și majorarea producției de spută, schimbarea culorii și viscozității ei (mărirea cantității și apariția sputei purulente indică o etiologie bacteriană a acutizării);
- febra.

În acutizarea BPOC pot apărea și simptome nespecifice:

- indispoziție;
- tulburări de somn;

- oboseală, slăbiciune, dereglări de conștiință.

De regulă, pe parcursul anului, bolnavul suferă de la 1 până la 4 și mai multe acutizări ale BPOC. Din punct de vedere clinic, toate exacerbările pot fi privite ca factori ai progresării BPOC. Tromboembolia ramurilor arterei pulmonare, pneumotoraxul, pneumonia, traumatismul cutiei toracice, prescrierea greșită a medicamentelor sedative sau narcotice, β -adrenoblocanții provoacă stări asemănătoare, după simptomatică, cu acutizările BPOC.

Tabelul 5

Clasificarea gravității acutizării BPOC

Gradul de severitate	Criteriile
Ușor	Acutizarea necesită antibioterapie, dar nu cu GCS i/m, i/v. Dacă analiza gazelor sângelui nu s-a efectuat, se presupune lipsa insuficienței respiratorii acute (IRA).
Mediu	Acutizarea necesită terapie cu GCS și antibiotice. Dacă analiza gazelor sângelui nu se efectuează, se presupune lipsa IRA.
Grav	IRA de tipul I cu hipoxemie, dar fără hipercapnie: $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mm Hg}$, $\text{PaCO}_2 < 45 \text{ mm Hg}$.
Foarte grav	IRA de tipul II, compensată, cu hipoxemie și hipercapnie, dar fără acidoză respiratorie: $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mm Hg}$, $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mm Hg}$, $\text{pH} > 7,35$.
Periculos pentru viață	IRA de tipul II, decompensată, cu hipoxemie, hipercapnie și cu acidoză respiratorie: $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mm Hg}$, $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mm Hg}$, $\text{pH} < 7,35$.

**Semnele clinice și volumul examenului de diagnostic la acutizarea
BPOC**

	Treapta I	Treapta II	Treapta III
Anamneză bolii			
Patologii concomitente*	+	+++	+++
Acutizări frecvente	+	+++	+++
Gradul de severitate	Ușor/mediu	Mediu/grav	Grav
Hemodinamica	Stabilă	Stabilă/instabilă	
Participarea musculaturii secundare, tahipneea	Nu	++	+++
Păstrarea simptomelor după efectuarea terapiei	Nu	++	+++
Investigațiile paraclinice			
Saturația oxigenului	Da	Da	Da
Gazele sângelui	Nu	Da	Da
Radiografia cutiei toracice	Nu	Da	Da
Analizele sângelui**	Nu	Da	Da
Determinarea concentrației medicamentelor în serul sanguin***	la necesitate	la necesitate	la necesitate
Colorarea sputei după Gram și cercetarea bacteriologică a sputei	Nu ***	Da	Da
ECG	Nu	Da	Da

Notă: + - puțin probabil, ++ - probabil, +++ - foarte probabil, * - bolile concomitente, care agravează acutizarea BPOC (insuficiența

cardiacă, diabetul zaharat, insuficiența renală sau hepatică), ** - analizele sângelui includ: analiza clinică, determinarea electroliților, probele hepatice și renale, *** - se determină dacă bolnavul ia antibiotice.

TRATAMENTUL BPOC ÎN FAZA DE REMISIE

Experții ERS/ATS remarcă posibilitatea de a preveni dezvoltarea BPOC, iar indicarea unui tratament adecvat ar permite micșorarea progresării maladiei.

Reducerea acțiunii factorilor de risc

- I. *Fumatul.* Întreruperea fumatului este primul pas obligatoriu în programul de tratament al BPOC. Această metodă este cea mai efektivă și argumentată din punct de vedere economic. Ea permite reducerea riscului de dezvoltare a BPOC și prevenirea progresării maladiei. Servajul tabagic se poate ușura prin 2 metode: terapia de substituție cu nicotină (gumă de mestecat sau emplastru cu nicotină) și discuțiile cu medicii și personalul medical.
- II. *Factorii nocivi industriali.* E necesară efectuarea măsurilor de profilaxie, ce se reduc la eliminarea sau diminuarea acțiunii diferitor substanțe nocive la locul de muncă.
- III. *Măsuri de ordin general.* Se recomandă dozarea efortului fizic. Pentru antrenamentele fizice sunt recomandate acele tipuri de activitate, care pot fi treptat majorate și ușor micșorate, de exemplu ciclismul sau înotul. Eforturile izometrice, de exemplu ridicarea greutăților sau urcarea scârilor, care pot provoca vertij sau colaps, urmează să fie limitate sau excluse. Sunt contraindicate eforturile fizice după masă, la temperaturi

caniculare sau foarte reci. Bolnavii cu BPOC trebuie să evite, după posibilitate, suprasolicitările fizice, deoarece ele majorează necesitățile de oxigen și astfel predispun dezvoltarea hipoxemiei arteriale.

Alimentația are un rol important în tratamentul BPOC. Ea trebuie să fie echilibrată, să ofere o rație calorică adecvată greutății și fără exces de carbohidrați (producție crescută de CO₂).

Algoritmul tratamentului BPOC cu evoluție stabilă e prezentat în *tabelul 7*. E necesar ca la toate etapele de tratament să fie evitați factorii de risc. Luând în considerație evoluția progresivă a BPOC, este posibilă, la necesitate, intensificarea tratamentului.

Tabelul 7

Tratamentul medicamentos al BPOC în remisie (pe stadii)

Stadiul	Caracteristica	Tratamentul indicat
0 Risc posibil de îmbolnăvire	Simptome cronice (tuse, spută), acțiunea factorilor de risc, indici normali ai spirografiei	
I Evoluție ușoară	VEMS/CVF $\leq 70\%$ din valoarea teoretică cu sau fără simptome	Inhalare la necesitate: salbutamol 200-400 mcg, fenoterol, berodual (2 doze)
II Evoluție medie	VEMS/CVF $\leq 70\%$ din valoarea teoretică; VEF, $< 80\%$, dar $\geq 50\%$ din valoarea teoretică cu sau fără simptome	Inhalări permanente: ipratropiu bromid 40 mcg 4 ori/zi; BI 40 mcg 4 ori/zi + salbutamol 50 mcg 2 ori/zi sau formoterol 12 mcg 2 ori/zi + teofilină per os 0,2-0,3 g 2 ori/zi. Măsurile de reabilitare

		Inhalare în decurs de 6-12 săptămâni: bronhodilatatoare cu durată lungă 500-1000 mcg/zi sau echivalenții lor, în caz de simptome pronunțate ale BPOC. în caz de efect pozitiv, argumentat spirometric, de continuat corticoterapia inhalatorie
III <i>Evoluție gravă</i>	VEMS/CVF \leq 70% din valoarea teoretică; VEMS < 50%, dar \geq 30% din valoarea teoretică cu sau fără simptome	Tratament bronhodilatator (vezi mai sus). Măsurile de reabilitare
		Schema de indicare a corticoterapiei inhalatorii este aceeași
IV Evoluție extrem de gravă	VEMS/CVF \leq 70% din valoarea teoretică, VEMS < 30% din valoarea teoretică sau cu insuficiență respiratorie sau cu insuficiență cardiacă dreaptă	Inhalații permanente: IB 40 mcg 4 ori/zi, berodual 2 doze/zi, BI 40 mcg 4 ori/zi + salbutamol 50 mcg 2 ori/zi sau formoterol 12 mcg 2 ori/zi, IB 40 mcg 4 ori/zi + salbutamol 50 mcg 2 ori/zi sau formoterol 12 mcg 2 ori/zi + teofilină per os 0,2-0,3 gr 2 ori/zi Inhalarea în decurs de 2 săptămâni berodual 2 ml 3- 4 ori/zi. Inhalarea în decurs de 6 - 12 săptămâni a

		bronhodilatatoarelor cu durată lungă 1500-2000 mcg/zi sau a echivalenților lor în BPOC cu simptome pronunțate și remisii
--	--	--

TRATAMENTUL BOLNAVIILOR CU EXACERBĂRI ALE BPOC

Exacerbările constituie o latură caracteristică a evoluției BPOC, ele fiind una din cauzele principale ale adresării pacienților pentru asistență medicală și spitalizare.

În cazul tratării bolnavilor cu exacerbări ale BPOC, e necesară estimarea gravității BPOC, prezenței patologiilor concomitente și gravității exacerbărilor anterioare ale BPOC.

Tratamentul bolnavilor cu exacerbări ale BPOC în condiții de ambulatoriu.

1. Instruirea bolnavilor. Este necesar controlul tehnicii de folosire al inhalatoarelor și spacerului.
2. Administrarea β_2 -agoniștilor cu acțiune de scurtă durată și/sau BI, și/sau asocierea β_2 -agoniștilor cu acțiune de scurtă durată și BI cu ajutorul spacerului, 2- 4 doze, sau nebulizatorului, 2 ml la necesitate. Dacă pacientul nu a administrat anterior β_2 -agoniști, este necesară discuția privind administrarea lor.
3. Glucocorticoizi (doza poate fi modificată):
 - prednisolon 30-40 mg/zi per os; 10-14 zile;
 - discuție privind posibilitatea administrării glucocorticoizilor în aerosol (în funcție de gravitatea evoluției BPOC).

4. Antibioticele pot fi administrate bolnavilor cu BPOC la apariția sputei purulente și/sau majorarea cantității ei. Alegerea antibioticului se bazează pe rezultatele investigațiilor bacteriologice ale sputei.

Se administrează amoxicilină, ampicilină (parenteral), cefalosporine de generația II (cefuroxim axetil), generația III, doxaciclină, macrolide (azitromicină, spiramicină, claritromicină).

În lipsa efectului antibioterapiei indicate inițial, se recomandă amoxicilină/clavulanat, ampicilină/sulbactam, fluorchinoline (levofloxacină, moxifloxacină).

Tactica de examinare a bolnavilor cu exacerbare a BPOC în condiții de ambulator

Standardul controlului de laborator și monitorizării instrumentale:

- Analiză sumară a sângelui
- Radiografia organelor cutiei toracice
- Analiza generală a sputei
- Investigația bacterioscopică a sputei
- Investigația bacteriologică a sputei (la necesitate)
- ECG
- Spirometria
- Peakflowmetria

Tratamentul medicamentos

Bronhodilatatoare. Majorarea dozei și/sau frecvenței administrării bronhodilatatoarelor, dacă nu a fost administrat anterior, atunci se indică preparate anticolinergice până la ameliorarea simptomelor; prioritate au bronhodilatatoarele asociate (berodual); în cazul imposibilității folosirii formelor medicamentoase în aerosol din diferite motive sau în cazul ineficienței administrării bronholiticelor și glucocorticoizilor, este

posibilă administrarea teofilinei.

Glucocorticoizi. Dacă nivelul inițial al VEMS < 50% din valoarea teoretică, atunci se indică per os 40 mg prednisolon/zi în decurs de 10 zile suplimentar la administrarea unui bronhodilatator.

Antibiotice. La accentuarea simptomelor, la dispnee și tuse, eliminări de spută purulentă și majorarea volumului ei se administrează antibiotice cu spectru larg de acțiune, luându-se în considerație particularitățile locale și toleranța individuală. În calitate de preparate de ordinul întâi pentru terapia empirică se indică aminopenicilinele (amoxicilină), penicilinele protejate (ampicilină/sulbactam, macrolide de generație nouă, fluorchinolinele respiratorii (levofloxacină, moxifloxacină).

Tratamentul bolnavilor cu exacerbări ale BPOC în condiții de staționar

I. Indicații pentru spitalizarea bolnavilor cu exacerbarea BPOC:

- accentuarea simptomelor clinice (de exemplu, apariția bruscă a dispneei în repaos);
- evoluție severă inițială a BPOC;
- apariția simptomelor noi, ce caracterizează gradul de manifestare a insuficienței respiratorii și cardiace (cianoză, edeme periferice);
- lipsa dinamicii pozitive în rezultatul tratamentului ambulatoriu sau agravarea stării generale pe fondul tratamentului administrat;
- maladiile concomitente grave;
- dereglarea ritmului cardiac primar depistat;
- dificultăți de diagnostic;
- vârsta înaintată;
- imposibilitatea tratării la domiciliu;
- hipoxemia;
- hipercapnia.

În grupul de risc înalt pentru spitalizare se includ adresările anterioare la asistența medicală de urgență în decursul a 7 zile, numărul dozelor bronhodilatatorilor în aerosoli, inhalațiile de oxigen la domiciliu, administrarea aminofilinei, GCS, antibioticelor.

II. Indicații pentru spitalizare în secția de terapie intensivă respiratorie:

- tahipnee (frecvența respirației > 30/min.) sau bradipnee (frecvența respirației < 12/min.);
- tahipnee (frecvența respirației > 23-25/min.) în asociere cu unul din simptomele, parametrii enumerați mai jos:
 - a) atenuarea respirației;
 - b) semne de surmenare a mușchilor respiratorii (paradox abdominal, respirație alterantă, participarea mușchilor auxiliari în actul de respirație);
 - c) hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mm Hg}$) și/sau hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 55 \text{ mm Hg}$), acidoza respiratorie ($\text{pH} < 7,3$); $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mm Hg}$, $\text{PaCO}_2 > 70 \text{ mm Hg}$ și $\text{pH} < 7,3$ denotă un risc vital ce necesită monitorizare permanentă și tratament;
 - d) policitemie;
 - e) insuficiență cardiacă de stază;
- dereglări de conștiință.

III. Standardul controlului de laborator și monitoring-ului instrumental în staționar:

- analiza sumară a sângelui;
- analiza generală a sputei;
- investigația bacteriologică a sputei (la necesitate);
- ECG,
- radiografia organelor cutiei toracice;
- monitorizarea stării acido-bazice; proteina generală;
- PaO_2 și PaCO_2 în sângele arterial;

- pulsoximetria;
- spirometria.

IV. Indicații pentru tratarea bolnavilor în secția de reanimare și terapie intensivă:

- riscul dezvoltării sau prezența insuficienței respiratorii acute;
- disfuncție poliorganică (șoc, insuficiență renală și hepatică, dereglări de conștiință);
- dereglări hemodinamice;
- scăderea progresivă a PaO₂ (< 55 mm Hg), majorarea PaCO₂ (> 45 mm Hg) pe fondul oxigenoterapiei.

Tratamentul medicamentos

1. Bronhodilatatoare: β_2 -agoniști cu acțiune de scurtă durată și/sau BI, și/sau asocierea β_2 -agoniștilor cu acțiune de scurtă durată și BI cu ajutorul spacerului, 2- 4 doze sau nebuliserului 2 ml, la necesitate.
2. Oxigenoterapie, dacă saturația sanguină cu oxigen SaO₂ < 90%.
3. Glucocorticoizi:
 - prednisolon 30-40 mg/zi per os; 10-14 zile.
 - în cazul imposibilității administrării GC per os se indică o doză echivalentă de GC i/v, până la 14 zile.
 - E posibilă administrarea GC în aerosol sau nebuliser.
4. Antibioticele pot fi administrate bolnavilor la apariția sputei purulente și/sau majorarea cantității ei. Se recomandă administrarea antibioticelor conform rezultatelor bacteriologice. Se administrează ampicilină/sulbactam, fluorchinolinele respiratorii (levofloxacină, moxifloxacină). În caz de suspiciune la *Pseudomonas spp.* și/sau la alte *Enterobacteriaceae spp.*, este indicată antibioterapia asociată pentru *Pseudomonas spp.* (Ceftriaxon Na, Amikacină etc.)

Tratamentul pacienților cu exacerbări ale BPOC în secția de terapie intensivă

1. Oxigenoterapie.
2. Bronhodilatatoare: β_2 -agoniști cu acțiune de scurtă durată și/sau asocierea β_2 -agoniștilor cu acțiune de scurtă durată și bromură de tiotropiu cu ajutorul spacerului, 2-4 doze sau nebuliserului, 2 ml la fiecare 2-4 ore.
3. Este posibilă administrarea β_2 -agoniștilor cu acțiune de lungă durată.
4. Glucocorticoizi:
 - prednisolon 30-40 mg/zi per os timp de 10-14 zile.
 - Dacă e imposibilă administrarea GC per os, se indică doza echivalentă a GC i/v, în decurs de 14 zile.
 - E posibilă administrarea GC inhalatori (cu ajutorul inhalatorului dozat sau nebuliserului).
5. Antibioticele trebuie administrate conform rezultatelor bacteriologice. Se administrează amoxicilină/clavulanat, ampicilină/sulbactam, fluorchinolinele respiratorii (levofloxacină (moxifloxacină). în caz de suspjecție a *Pseudomonas spp.* și/sau a altor *Enterobacteriaceae spp.*, este indicată antibioterapia asociată pentru *Pseudomonas spp.* (Amikacina, Ceftriaxon Na ș.a.).

Supportul ventilatoriu

Indicații pentru ventilație mecanică pulmonară de urgență:

- dispnee severă cu implicarea mușchilor auxiliari și mișcări paradoxale ale peretelui abdominal anterior;
- frecvența respirației > 25 /min;
- acidoză (pH < 7,35) și hipercapnie (PaO₂ < 45 mm Hg).

Indicații pentru ventilația mecanică pulmonară (VMP):

- ineficacitatea ventilației mecanice pulmonare de urgență sau refuzul pacientului de la ventilația mecanică pulmonară de urgență;
- stop respirator, dereglări de conștiință;
- dispnee severă cu implicarea mușchilor auxiliari și mișcări paradoxale ale peretelui abdominal anterior;
- frecvența respirației > 35/min.;
- hipoxemie severă (pH < 7,25);
- hipotonie, dereglări de ritm cardiac;
- complicații (pneumonie severă, pneumotorax masiv, tromboembolia arterei pulmonare).

Tabelul 8

Preparatele folosite în tratamentul pacienților cu exacerbări ale BPOC

Preparate	Metoda de administrare	Doza recomandată	Frecvența administrării
Bronhodilatatori			
β ₂ -agoniști: salbutamol	IAD	100 - 400 mcg	4-6
	nebulizator	2,5 mg	4-6
fenoterol	IAD	100 - 200 mcg	4-6
	nebulizator	0,5 - 1,0 mg	4-6
Colinolitice: bromură de ipratropiu	IAD	20 - 80 mcg	4
	nebulizator	0,5 mg	4
Preparate asociate			
Fenoterol/ bromură de ipratropiu	IAD	50/20- 100/40 mcg	4-5
	nebulizator	1,0/0,5 mg -2 ml	4-5

Metilxantine			
Aminofilină	i/v	Inițial 5 mg/kg masă corp. în decurs de 30 min., apoi doza de sustinere 0,4-0,5 mg/kg/oră	Perfuzie permanentă
Glucocorticoizi			
Metilprednisolon	i/v	125 mg	4
Hidrocortizon	i/v	200 mg	4
Prednisolon	intern	30 - 40 mg	1
Budesonid	nebulizator	2 mk	2-4
Antibiotice			
Amoxicilină	intern	500 mg	3
Amoxicilină/ Clavulanat	intern	625 mg	3
	intern	1,0 g	2
	i/v	1,2 g	3
Ampicilină/ sulbactam	i/m	0,75g / 1,5g	3-4
Azitromicină	intern	500 mg - 1 zi, apoi 250 mg	1
Spiramicină	intern	3 mln. UI	1-2
Claritromicină	intern	500 mg	2
Cefuroximă	intern	500 mg	2
	i/v	750 mg	3
Moxifloxacină	intern	400 mg	1
	i/v	400 mg	1

Levofloxacină	intern	500 mg	1
	i/v	500 mg	1
Ciprofloxacină	intern	500 - 750 mg	2
	i/v	200 - 500 mg	2
Heparine			
Heparină	s/c	5000 UI	2-3
Enoxaparină	s/c	40 mg	1
Nadroparină	s/c	0,4 - 0,6 ml (3800-5700 antixun)	1

Criteriile de externare din staționar a bolnavilor cu BPOC:

- revenirea simptomelor maladiei la simptomele inițiale caracteristice stării de remisiune a BPOC (inclusiv un mod normal de viață);
- indicii stabili ai hemodinamicii;
- normalizarea oxigenării sanguine;
- necesitatea minimă/24 ore pentru administrarea bronhodilatatorilor cu acțiune rapidă;
- posibilitatea tratamentului ambulatoriu;
- capacitatea pacienților de a dormi și de a se alimenta fără dispnee;
- pacientul înțelege și poate să continue tratamentul de sine stătător;
- pacientul dispune de condiții pentru supraveghere și tratamentul ulterior la domiciliu

Criteriile de externare din staționar a pacienților cu exacerbări ale BPOC:

- necesitatea administrării β_2 -agoniștilor în aerosoli 1 dată/4 ore;

- starea stabilă a pacientului pe parcursul ultimelor 12-24 ore;
- indicii stabili ai PaO₂ și PaCO₂ în sânge.

Pacienții care au fost o dată în secția de terapie intensivă, inclusiv cei care se află la ventilație pulmonară mecanică, se transferă în grupul de risc cu prognostic nefavorabil al BPOC. Ei necesită supravegherea personalului medical pe parcursul următoarelor 4 săptămâni după externare.

Pe parcursul supravegherii se întreprind următoarele măsuri:

- evaluarea modificării simptomelor maladiei;
- determinarea necesității administrării oxigenoterapiei;
- investigații suplimentare, dacă anterior au fost descoperite unele dereglări sau devieri;
- instruirea suplimentară a pacienților referitor la diferite metode de tratament.

TRATAMENTUL BRONHODILATATOR

Bronhodilatatoarele sunt medicamente care determină creșterea VEMS și/sau modificarea altor variabile spirometrice. Medicamentele bronhodilatatoare în BPOC sunt prescrise de regulă pentru a preveni sau ameliora simptomele. Toxicitatea este, de asemenea, dependentă de doză. În general, nu se recomandă folosirea frecventă a bronhodilatatoarelor cu durată scurtă de acțiune.

β₂-agoniștii. Principala acțiune a β₂-agoniștilor constă în relaxarea musculaturii netede a căilor respiratorii prin stimularea receptorilor β₂-adrenergici, care conduce la creșterea AMP ciclic și produce antagonismul funcțional al bronhoconstricției.

Există β₂-agoniști cu durată scurtă de acțiune și cu durată lungă de acțiune. Formoterolul și Salmeterolul sunt β₂-agoniști cu durată lungă de

acțiune administrate de două ori pe zi, care ameliorează semnificativ VEMS și capacitățile pulmonare, dispneea, starea de sănătate, rata exacerbărilor și numărul spitalizărilor, dar nu au nici un efect asupra mortalității sau ratei de declin a funcției pulmonare.

Efecte secundare. Stimularea receptorilor β_2 -adrenergici poate provoca tahicardie sinusală de repaus și are potențialul 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 β_2 -agoniști, indiferent de calea de administrare.

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

Antagoniștii antimuscarinici cu durată scurtă de acțiune, adică ipratropiu și oxitropiu, și antagoniștii antimuscarinici cu durată lungă de acțiune, cum ar fi tiotropiu, aclidiniu, bromura de glicopirioniu și umeclidiniu, acționează asupra receptorilor în moduri diferite. Ipratropiul administrat singur aduce beneficii limitate comparativ cu β_2 -agoniștii cu durată scurtă de acțiune în ceea ce privește funcția pulmonară, starea de sănătate și necesarul de corticosteroizi orali. Tiotropiu are un efect mai mare asupra ratei de exacerbări decât tratamentul cu β_2 -agoniști cu durată lungă de acțiune.

Efecte secundare. Medicamentele anticolinergice inhalatorii sunt slab absorbite, fapt ce limitează efectele sistematice problematice observate la atropine. Principalul efect secundar este uscăciunea gurii (xerostomia).

Metilxantinele. Teofilina, metilxantina cel mai des utilizată, este metabolizată de citocromul P450 prin oxidazele cu funcție mixtă. Eliminarea din organism a medicamentului (clearance-ul) scade o dată cu vârsta. Există dovezi care indică un efect bronhodilatator modest în

comparație cu placebo în BPOC stabil. Adăugarea Teofilinei la Salmeterol duce la o ameliorare mai mare a VEMS și a dispneei față de administrarea doar a Salmeterolului.

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

TRATAMENTUL ANTIBACTERIAN

Ca argument de bază în indicarea tratamentului antibacterian la bolnavii cu exacerbări ale BPOC servește prezența factorului bacterian, ce deține un rol primordial în dezvoltarea exacerbărilor. Administrarea antibioticelor diminuează nivelul bacterian în căile respiratorii și progresarea maladiei în faza infecției parenchimotoase (pneumonie). Dar, deoarece nu toate exacerbările BPOC sunt de natură bacteriană, nici indicarea antibioticelor nu este binevenită tuturor bolnavilor cu exacerbări de BPOC. Actualmente, majoritatea experților sunt de părerea că antibioticele trebuie indicate bolnavilor cu BPOC care corespund următoarelor condiții: două din trei criterii Anthonisen (accentuarea dispneei, majorarea cantității de spută și prezența sputei purulente); criteriilor Ball (prezența a mai mult de 4 acutizări pe parcursul ultimului an și/sau prezența concomitentă a maladiilor cardiovasculare); insuficiența respiratorie acută; un grad sever de obstrucție bronșică (VEMS < 35% din cel cuvenit).

Nu există nici un antibiotic, care ar acționa asupra întregului spectru de potențiali agenți patogeni ai exacerbărilor BPOC. În majoritatea cazurilor, antibioterapia în exacerbările BPOC se indică în mod empiric. Terapia empirică însă nu reprezintă o atitudine haotică. De aceea, e necesar ca ea să se bazeze pe datele epidemiologice locale privind structura agenților patogeni și sensibilitatea lor la preparatele

antimicrobiene.

Luând în considerație factorii de risc, vârsta și particularitățile funcționale ale pacienților, au fost propuse câteva clasificări ale tratamentului exacerbarilor BPOC, ceea ce permite alegerea unui sau altui preparat antimicrobian. Scopul acestor clasificări este de a micșora riscul de neeficacitate a tratamentului empiric al exacerbarilor BPOC. În *tabelul 9* este prezentată schema prescrierii antibioticelor de bază în exacerbarile BPOC, propusă de societatea francofonă, responsabilă de studierea maladiilor infecțioase conform datelor privind rezistența locală a agenților patogeni la diferite preparate. În cazul exacerbarilor ușoare ale BPOC se indică macrolide (claritromicină, spiramicină, azitromicină) și antibiotice β -lactamine (amoxicilină și cefalosporine de generațiile a II-a și a III-a). Prioritatea macrolidelor constă în capacitatea lor de a crea concentrații foarte mari și stabile în țesuturi, ce depășesc nivelul lor în serul sanguin. De exemplu, concentrația tisulară a azitromicinei depășește de 10-100 ori concentrația ei în serul sanguin. Acest antibiotic dispune de particularități deosebite: se absoarbe în tractul gastrointestinal; este rezistent în mediul acid; are o perioadă îndelungată de înjumătățire din organism; penetrează în celule și se menține în focarul de inflamație în concentrații bactericide timp de 5-7 zile după administrarea ultimei doze. Azitromicină rareori induce efecte adverse, este compatibilă cu grupele de bază de medicamente. Preparatul se administrează o dată/zi.

Fluorchinolonele respiratorii și penicilinele protejate sunt indicate bolnavilor cu exacerbari „dificile” ale BPOC, celor cu risc de rezistență a microorganismelor la amoxicilină și macrolide. Pacienților cu probabilitate înaltă de infectare cu *P. aeruginosa* li se indică hoptroflocină și β -lactamine, care au acțiune antipliocianică (*tab. 9*).

Tratamentul antibacterian în exacerbările BPOC

Simptomele	Agenții patogeni de bază	Preparatele de elecție	Preparatele alternative
Exacerbare simplă (necomplăcată) a BPOC			
Accentuarea dispneei, majorarea volumului și supurației sputei	<i>H. influenzae</i> , <i>H. parainfluenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> (e posibilă rezistența la β -lactamine)	- per os, 7 -14 zile: amoxicilină 0,5 - 1,0 g 3 ori/zi, 1 dată/zi	- per os, 3 zile: azitromicină câte 500 mg o dată/zi - per os 7-14 zile: amoxicilină/clavulanat câte 625 mg 3 ori/zi - per os 7-14 zile: claritromicină, câte 500 mg 2 ori/zi; Levofloxacină câte 500 mg o dată/zi; moxifloxacină câte 400 mg o dată/zi per os, 1 zi: sparfloxacină câte 400 mg o dată/zi, apoi 6 zile câte 200 mg o dată/zi
Exacerbare complicată			
Accentuarea dispneei, majorarea volumului și supurației sputei,	<i>H. influenzae</i> , <i>H. parainfluenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> (e posibilă rezistența la β -lactamine) nu	- per os 7-14 zile: amoxicilină/ clavulanat câte 625 mg 3 ori/zi, Levofloxacină câte 500 mg 1 dată/zi,	- per os 7-14 zile: amoxicilină 0,5 - 1,0 g 3 ori/zi - ca alternativă recomandați preparat cu o eficacitate probabilă mai mică.

exacerbări dese (> 4 /an), vârsta > 65 ani, VEMS < 50%	este practic diferență cu exacerbarea simplă	amoxicloxacilină câte 400 mg o dată/zi - per os 1 zi: sparfloxacină câte 400 mg o dată/zi, apoi 6 zile câte 200 mg o dată/zi - i/v 7-10 zile: cefotaxim câte 1 g 3 ori/zi, Ceftriaxon Na câte 1-2g o dată/zi, profloxacină câte 400 mg 2-3 ori/zi - Ampicilină/sulbactam 1,5x3	
--	--	---	--

GLUCOCORTICOIZII

Principiile de indicare a GC în exacerbările BPOC au suferit modificări semnificative, pe parcursul ultimilor 5 ani. Dacă anterior indicarea GC era bazată preponderent pe opinia experților, actualmente indicarea GC în exacerbările BPOC este științific argumentată. Exacerbările BPOC se caracterizează prin majorarea moderată a numărului de eozinofile în mucoasa tractului respirator și majorarea nivelului de citokine-interleucine (IL-6), reacție inflamatorie ce poate fi inhibată de GCS, în timp ce în BPOC cu evoluție stabilă în procesul inflamator sunt implicate alte populații de celule (neutrofile, T-limfocite CD₄) și citokine (IL-8, a-factorul necrozei tumorale - TNF α), fapt ce explică ineficacitatea indicării GC în evoluția stabilă a BPOC.

Pe baza datelor unui șir de investigații randomizate, putem trage următoarele concluzii:

1. Tratatamentul cu GC trebuie să fie indicat tuturor bolnavilor spitalizați cu exacerbări ale BPOC.
2. Administrarea GC (i/v și per os) ale ameliorează semnificativ indicii funcționali în a 3-a - 5-a zi de tratament și scad riscul ineficienței tratamentului.
3. Durata tratamentului cu GC nu trebuie să depășească 2 săptămâni.
4. Dozele medii ale GC (echivalentul a 30-400 mg prednisolon per os) sunt suficiente pentru obținerea unui efect clinic pozitiv.

Totuși, există unele temeri la indicarea GC bolnavilor cu BPOC: marea lor majoritate o constituie persoanele în vârstă și cu maladii concomitente (diabet zaharat, hipertensiune arterială, maladie ulceroasă). Administrarea GC în astfel de cazuri, chiar și pentru o perioadă scurtă, poate declanșa efecte adverse severe.

Glucocorticoizii inhalatorii (GCi). De regulă, drept indicații pentru administrarea GCi servesc evoluțiile gravă și extrem de gravă ale BPOC, în scopul ameliorării semnelor clinice și stării generale a pacienților. Un studiu, efectuat pe parcursul a 3 ani, a demonstrat că GCi nu modifică indicii VEMS, indiferent de gravitatea maladiei, și nu acționează asupra reactivității bronhiilor în evoluție stabilă a BPOC. Ritmul agravării permeabilității bronhiale nu se încetinește. Concomitent, investigațiile ISOLDE au remarcat majorarea VEMS în primele 3 luni de administrare a fluticazonului în doza de 500 mkg de 2 ori/zi. La administrarea îndelungată a GCi are loc majorarea numărului de mastocite în mucoasa căilor respiratorii, ce poate servi drept cauză a exacerbării BPOC de genă infecțioasă. În aceste lucrări a fost evaluată administrarea dozelor mari de GCi. Este demonstrat că administrarea îndelungată a GCi bolnavilor cu BPOC este însoțită de micșorarea

frecvenței și gravității exacerbărilor, ameliorarea calității vieții bolnavilor.

Conform experților ERS/ATS, terapia inhalatorie cu GC este recomandată ca supliment la administrarea preparatelor bronhodilatatoare cu acțiune îndelungată și este indicată bolnavilor cu VEF, < 50% (evoluție gravă/extrem de gravă a BPOC), cu exacerbări repetate, care necesită administrarea minimum 1 dată/an a antibioticelor și GC per os și care se manifestă prin afectarea stării generale. La indicarea GCi, e necesară instruirea pacienților referitor la folosirea corectă a inhalatoarelor.

TRATAMENTUL ANTIINFLAMATOR

Reieșind din faptul, că în baza progresării BPOC se află un proces cronic inflamator cu afectarea preponderentă al secțiunii distale al sistemului respirator, conducând la dereglări ventilatorii ascendente de tip obstructiv parțial reversibile, creșterea insuficienței respiratorii, proces, ce se menține nu numai în exacerbarea BPOC, dar și în faza de remisiune, în tratamentul de bază al BPOC e necesară includerea remediilor cu acțiune antiinflamatorie. Corticosteroizii sistemici, posedând acțiune antiinflamatorie importantă, nu sunt în stare să stopeze progresarea obstrucției bronșice și BPOC. La fel, administrarea de lungă durată a corticosteroizilor sistemici conduce la dezvoltarea complicațiilor. Reieșind din cele expuse, actualmente e necesară elaborarea unor de noi scheme de tratament, ce ar avea o acțiune efectivă asupra diverselor verigi ale procesului inflamator în arborele bronșic și ar preîntâmpina dezvoltarea recidivelor BPOC, progresarea obstrucției și ar conduce la majorarea calității vieții pacienților. Conform programului GOLD o direcție importantă în studierea BPOC este „examinarea mecanismelor celulare și moleculare” ale inflamației pentru căutarea remediilor, ce ar putea încetini procesele inflamatorii,

cauze de bază ale BPOC. Anumite perspective în tratamentul BPOC sunt legate de administrarea preparatului antiinflamatoriu fenspiridă

Preparatul fenspiridă ocupă un loc deosebit între remediile antiinflamatorii. Conform mecanismului său de acțiune, el nu poate fi atribuit nici către grupul corticosteroidilor, nici către oricare clasă de remedii antiinflamatorii nesteroidiene. Fenspirida, la fel ca și corticosteroidii, inhibă activitatea fosfolipazei A_2 , însă dacă corticosteroidii inhibă activitatea ei prin inducția sintezei unei proteine speciale-inhibitoare, atunci fenspirida, pentru început blochează transportul ionilor de Ca^{2+} , necesari pentru activarea fermentului, apoi conduce la scăderea concentrației intracelulare al calciului până la nivelul de sub limită, insuficient pentru activarea fosfolipazei A_2 .

A fost stabilită acțiunea inhibitoare a fenspiridei asupra sintezei și secreției $TNF\alpha$. Blocând producerea acestui citochin proinflamator, fenspirida limitează producerea și altor citochine proinflamatorii, ce au căi similare de sinteză. Astfel, fenspiridul nu numai scade activitatea inflamației, ci și rupe lanțul vicios, format de către procesul cronic inflamator.

La fel, fenspirida scade formarea metaboliților prostaciclului și nivelul tromboxanei în complex cu prostaglandina E. Remediul acționează anabolismul și catabolismul leicotrienilor în mai mare măsură, decât asupra secreției lor. În aceasta constă deosebirea de bază al fenspiridei de preparatele antiinflamatorii nesteroidiene, care, blocând ciclooxygenaza, scad sinteza prostaglandinelor, ce majorează corespunzător sinteza leicotrienelor, substanțelor biologic active, cu acțiune iritantă asupra mucoasei brohiilor și tractului digestiv.

A fost stabilit, că fenspirida posedă acțiune α_1 adrenomimetică și specifică de inhibare a fosfodiesterazei. La fel, remediul micșorează hiperplazia celulelor producătoare de mucină, scade volumul de secreție

și conținutului în el de hexoză și fructoză. Aceste proprietăți contribuie activității antiinflamatorii ale preparatului.

Fenspirida posedă efect inhibitor asupra permeabilității vasculare, cauzate de histamină.

Astfel, nefiind nici remediu steroidian, nici nesteroidian antiinflamatoriu, fenspirida posedă acțiune originală asupra proceselor inflamatorii în mucoasa căilor respiratorii, influențând toți mediatorii de inflamare, și nu numai metabolismul acidului arahidonic.

PROFILAXIA EXACERBĂRILOR BPOC

Actualmente, există numeroase argumente precum că întreruperea fumatului, vaccinarea împotriva gripei și tratamentul bronholitic adecvat în asociere cu β_2 -agoniștii cu efect prelungit de acțiune (în evoluție gravă și extrem de gravă a BPOC) determină scăderea frecvenței și a gradului de severitate al exacerbărilor BPOC.

Administrarea vaccinului antigripal micșorează gravitatea evoluției și mortalitatea bolnavilor cu BPOC cu 50%. Bolnavilor cu BPOC de vârstă înaintată le este indicat vaccinul ce conține virusuri inactivate. Administrarea vaccinului antipneumococic este indicată persoanelor cu risc înalt de dezvoltare a infecției pneumococice (*tabelul 10*).

Tabelul 10

Dispensarizarea bolnavilor cu BPOC la medicul de familie.

Stadiile de dezvoltare a BPOC

	Stadiul I (evoluție ușoară)	II A (evoluție medie)	II B (evoluție medie)	III (evoluție gravă)
Vizitele	1 dată/an	1 dată/an	2 ori/an	2 ori/an

la medicul de familie				
Spitalizările planificate	Nu necesită	Nu necesită	Nu necesită	Nu necesită
Investigații	Examenul clinic 1 dată/an, spirometrie cu test bronhodilatator 1 dată/an. La exacerbări - analiza generală a sângelui și MRG cutiei toracice	Examenul clinic 1 dată/an, spirometrie cu test bronhodilatator 1 dată/an. La exacerbări - analiza generală a sângelui și MRG cutiei toracice	Examenul clinic de 2 ori/an, spirometrie cu test bronhodilatator 1 dată/an. Analiza generală a sângelui și MRG cutiei toracice, ECG 1 dată/an	Examenul clinic de 2 ori/an, spirometrie cu test bronhodilatator 1 dată/an. Analiza generală a sângelui și MRG cutiei toracice, ECG 1 dată/an
Tratament	Bronhodilatatoare inhalatorii cu acțiune rapidă	Bronhodilatatoare inhalatorii, permanent: M-colinolitice (BI) sau asocierea unui M-colinolitic cu un β_2 -agonist cu acțiune	Bronhodilatatoare inhalatorii, permanent: M-colinolitice (BI) sau asocierea unui M-colinolitic cu un β_2 -agonist cu acțiune rapidă	Administrația regulată a unui bronhodilatator sau asocierea lui cu GCi în cazul simptomelor manifeste și răspunsului adecvat

		<p>rapidă (berodual) sau asocierea unui M-colinolic cu un β_2-agonist cu acțiune îndelungată (salmoterol, formoterol). GCi în semne manifeste și în prezența unui răspuns spirometric</p>	<p>(berodual) sau asocierea unui M-colinolic cu un β_2-agonist cu acțiune îndelungată (salmoterol, formoterol). GCi în semne manifeste și în prezența unui răspuns spirometric sau în caz de exacerbări repetate, ce necesită administrația antibioticelor și/sau GC</p>	<p>spirometric sau în cazul acutizărilor repetate, ce necesită antibiotice și/sau GC. Oxigenoterapie timp îndelungat în insuficiență respiratorie. Tratamentul complicațiilor. Măsurile de reabilitare</p>
Consultații	<p>Consultarea pneumologului în policlinică pentru confirmarea diagnosticului și diagnosticul diferențial cu AB</p>	<p>Consultarea pneumologului în policlinică pentru confirmarea diagnosticului și diagnosticul diferențial cu AB</p>	<p>Consultarea pneumologului în policlinică pentru confirmarea diagnosticului și diagnosticul diferențial cu AB</p>	<p>Consultarea pneumologului în policlinică 1 dată/an</p>

Prognosticul și supraviețuirea bolnavilor cu exacerbări ale BPOC

Mortalitatea bolnavilor cu exacerbări ale BPOC este destul de înaltă. Un studiu recent a demonstrat o mortalitate de 3% la bolnavii spitalizați cu exacerbări ale BPOC și 23% peste 1 an după exacerbare. Conform datelor recente, mortalitatea pacienților cu insuficiență respiratorie acută pe fondul exacerbării BPOC constituie 10-29%, iar a pacienților cu vârsta > 55 ani - 30%. Pe fondul ventilației mecanice pulmonare, mortalitatea bolnavilor cu BPOC constituie 32-57%. În primul și în al doilea an după externarea din staționar, mortalitatea pacienților cu BPOC constituie 43 și 49%.

REABILITAREA

Reabilitarea reprezintă un program multidisciplinar de asistență acordată pacienților cu BPOC. Ea este orientată spre ameliorarea adaptării fizice, sociale. Componentele ei de bază sunt reabilitarea fizică, instruirea bolnavilor, psihoterapia și alimentația rațională. Tradițional, ea include și tratamentul sanatorial. Reabilitarea pulmonară se indică bolnavilor cu BPOC cu evoluție medie, gravă și extrem de gravă. Este demonstrat efectul ei pozitiv în ameliorarea capacității de muncă, calității vieții și supraviețuirii bolnavilor, micșorarea frecvenței spitalizărilor și durata lor, diminuarea depresiei. Eficacitatea reabilitării se menține după finalizarea ei. Sunt eficiente lecțiile în grupuri mici de 6-8 persoane, cu participarea specialiștilor de profil divers în decurs de 6-8 săptămâni.

De asemenea, o atenție deosebită se acordă alimentației raționale, deoarece scăderea ponderală (> 10% în decurs de 6 luni sau > 5% în decursul ultimei luni) la bolnavii cu BPOC se asociază cu nivelul înalt de letalitate. Acestor pacienți le este recomandată dietă hiperproteică și efort fizic dozat.

TESTE PENTRU AUTOEVALUAREA FINALĂ.

1. Ce pacienți sunt mai susceptibili de a suferi de BPOC:
 - a) femeile tinere
 - b) bărbații tineri;
 - c) femeile în vârstă;
 - d) bărbații în vârstă
2. La baza obstrucției în BPOC este:
 - a) bronhospasmul;
 - b) scleroza și remodelarea peretelui bronșic;
 - c) formarea „dopurilor de mucus”;
 - d) toate cele de mai sus.
3. Cauza principală a BPOC cu excluderea factorilor ocupaționali:
 - a) genul masculin;
 - b) contactul prelungit cu alergenii;
 - c) fumatul;
 - d) infecțiile recurente.
4. BPOC se caracterizează prin:
 - a) debut rapid, furtunos;
 - b) curs continuu recidivant;
 - c) curs paroxistic;
 - d) decurgere lentă, treptată.
5. Care este natura dispneei la pacienții cu sindrom bronhoobstructiv?
 - a) expiratorie
 - b) inspiratorie
 - c) mixtă
6. Un pacient cu BPOC, care prezintă $VEMS/CV < 0,70$, $VEMS < 30\%$ din valorile prezise și dispnee în repaus se încadrează în:
 - a) stadiul A

- b) stadiul B
- c) stadiul C
- d) stadiul D

7. La spiromografie, BPOC se caracterizează prin:

- a) $VEMS/CVF > 0,80$;
- b) $VEMS/CVF = 0,80$;
- c) $VEMS/CVF < 0,80$;
- d) $VEMS/CVF < 0,70$;

8. La efectuarea testului bronhodilatator, pentru BPOC este tipic:

- a) creșterea VEMS mai mică de 12% față de cea inițială;
- b) creșterea VEMS cu peste 12% față de cea inițială;
- c) raportul $VEMS/ CVF$ peste 0,70;
- d) Raportul $VEMS/ CVF$ peste 0,80.

9. Care dintre următoarele explorări nu fac parte din diagnosticul BPOC

- a) Radiografia toracică
- b) Probe funcționale respiratorii
- c) Electrocardiogramă
- d) Gazometria
- e) Ecografia Doppler vascular

10. Medicamentele prescrise pentru BPOC nu includ:

- a) metilxantine;
- b) β -agoniști inhalatori;
- c) antileucotriene;
- d) glucocorticosteroizi inhalatori și sistemici;
- e) medicamente anticolinergice.

11. În caz de exacerbare a BPOC, este necesar:

- a) să se decidă dacă pacientul trebuie internat;
- b) să fie crescută doza și frecvența de administrare a bronhodilatatoarelor inhalatorii;

- c) să se decidă asupra necesității prescrierii medicamentelor antibacteriene;
- d) să fie prescrisă sau să fie crescută doza de glucocorticosteroizi;
- e) toate cele de mai sus.

12. BPOC necesită ventilație asistată dacă:

- a) frecvența contracțiilor cardiace depășește 110/min
- b) frecvența respirațiilor depășește 25/min
- c) SaO₂ este sub 90%
- d) PaO₂ este sub 60 mmHg
- e) PaCO₂ este mai mare de 70 mmHg

13. Monitorizarea BPOC pe termen lung include următorul obiectiv:

- a) Diminuarea mortalității
- b) Eliminarea factorilor de risc
- c) Ameliorarea toleranței la efort fizic
- d) Tratarea simptomelor
- e) Toate cele enumerate

Răspunsuri corecte: 1 - d, 2 - d, 3 - c, 4 - d, 5 - a, 6 - d, 7 - b, 8 - a, 9 - e, 10 - c, 11 - e, 12 - e, 13 - e.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2022 report.
2. Protocolul clinic național (PCN-18) Bronhopneumopatia obstructivă cronică. Chișinău 2020.
3. Calzetta L, Ritondo BL, Matera MG, Pezzuto G, Cazzola M, Rogliani P. Investigational treatments in phase I and II clinical trials: a systematic review in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Expert Opin Investig Drugs. 2020 May 27;1-16.
4. Trofor A. Rolul preparatului Fenspiridă în terapia antiinflamatoare a BPOC: punere la punct. Medicina Internă. 2014;11(1):77-90.
5. Matcovschi S, Botezatu A, Dumitraș T, Nikolenko I. Noțiuni de reabilitare pulmonară. Chișinău; 2011. 49 p.
6. Țerna E., Matcovschi S. Bronhopneumopatia obstructivă cronică. Chișinău, 2013, 34 p.