

**BRONHOPNEUMOPATIA  
CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ  
(BPOC)**

**GLOBO**

**GHID LOCAL DE  
MANAGEMENT AL BPOC**

**2009**

## Coordonator

Prof. Florin Mihăltan-medic primar pneumologie

Comitet științific: Dr.Andra Bulucea-medic primar medicină de familie  
Prof.Traian Mihăescu-medic primar pneumologie  
Dr. Roxana Nemeș-medic primar pneumologie  
Prof.Monica Pop-medic primar pneumologie  
Dr . Irina Strâmbu-medic primar pneumologie  
Prof. Voicu Tudorache-medic primar pneumologie  
Dr. Ruxandra Ulmeanu-medic primar pneumologie

Revizori externi: Conf. Doina Todea - Cluj  
Conf Mimi Nițu - Craiova

## Cuprins:

|   |    |
|---|----|
| 1. Definiția BPOC   | 3  |
| 2. BPOC - problemă de sănătate publică  | 4  |
| 3. Particularități BPOC în România  | 6  |
| 4. Priorități în managementul BPOC în România                                   | 7  |
| 5. Diagnosticul pozitiv în BPOC   | 10 |
| 6. Evaluarea BPOC stabil  | 12 |
| 7. Managementul BPOC stabil   | 13 |
| 8. Managementul exacerbărilor BPOC  | 16 |
| 9. Educația pacientului cu BPOC   | 16 |
| 10. Implementarea Ghidului Național de Diagnostic și Management BPOC în România | 20 |
| 11. Anexa 1   | 21 |
| 12. Anexa 2   | 26 |

## 1. Definiția BPOC (GOLD 2008)

**Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este caracterizată de obstrucția căilor aeriene.**

Obstrucția căilor aeriene este de regulă progresivă, nu este complet reversibilă și asociază un răspuns inflamator anormal la particulele toxice și gaze la nivel pulmonar.<sup>1</sup>

Obstrucția căilor aeriene se datorează unei combinații de **leziuni inflamatorii ale căilor respiratorii și ale parenchimului pulmonar** (Fig. 1).

Leziunile inflamatorii cronice în BPOC sunt de obicei rezultatul expunerii îndelungate la fumul de țigară.<sup>2</sup>

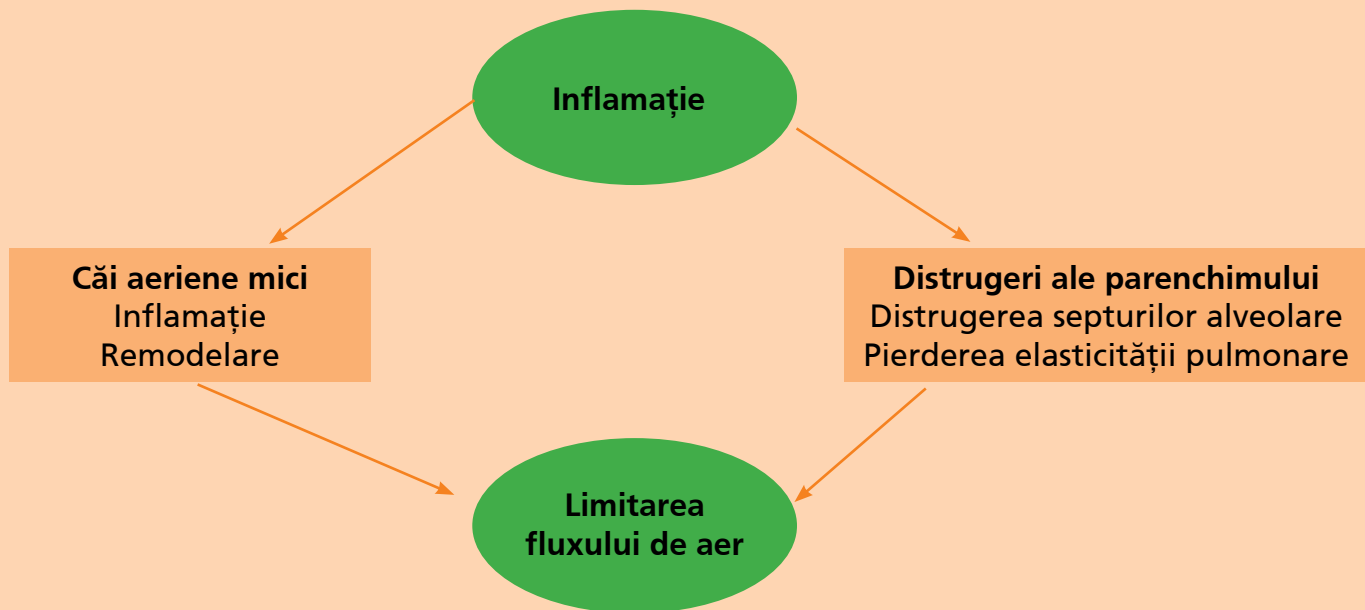


Fig. 1 Mecanismul care stă la baza limitării fluxului de aer în BPOC<sup>3</sup>

*BPOC este considerată de către ghidurile clinice internaționale o patologie care poate fi prevenită și tratată.<sup>1</sup>*

Cercetările ultimilor ani au demonstrat că BPOC este o patologie complexă, cu o componentă pulmonară bine definită dar și cu multiple manifestări extrapulmonare și importante comorbidități, care pot accentua severitatea.

*BPOC trebuie privită ca patologie pulmonară, dar trebuie luate obligatoriu în considerare manifestările extrapulmonare și comorbiditățile.<sup>4,5</sup>*

Această evaluare în ansamblu este extrem de utilă când se face evaluarea pacientului, a gradului de severitate al bolii, pentru instituirea tratamentului adecvat.

**BPOC produce simptome, scăderea toleranței la efort și reducerea calității vieții; acești parametrii pot răspunde la terapia farmacologică.**

BPOC este în prezent termenul preferat pentru afecțiunile pacienților cu obstrucție cronică a căilor aeriene diagnosticați anterior ca având bronșită cronică sau emfizem pulmonar.

**În afară de fumul de țigară, alți factori în special expunerile ocupaționale, pot contribui la apariția BPOC.**

## 2. BPOC - problemă de sănătate publică

BPOC a devenit o problemă îngrijorătoare din punct de vedere social și economic pentru sistemele de sănătate la nivel mondial prin creșterea vertiginoasă atât a prevalenței cât și a morbidității și mortalității.<sup>6,7,8,9</sup>

Astfel o prioritate esențială devine abordarea în mod unitar și structurat a managementului acestei patologii.

*Desi nu este vindecabilă, BPOC poate fi prevenită și tratată eficient, cu importante beneficii atât pentru pacient cât și pentru sistemele de sănătate.*

### Prevalența

La nivel mondial se estimează peste 600 de milioane de pacienți cu BPOC.<sup>10</sup>

La nivel european această patologie afectează în acest moment 2,5% din populația cu vârstă de peste 30 de ani.<sup>11</sup> Prevalența BPOC la nivel global este în continua creștere.<sup>11</sup>

BPOC a fost considerată multă vreme o patologie a vârstnicului.

Date recente arată o prevalență crescută și în rândul adulților tineri (20-44 ani), cu o rată accentuată de creștere în rândul femeilor.<sup>12,13</sup>

### Mortalitatea

*Bronho-pneumopatia obstructivă cronică reprezintă în acest moment a 5-a cauză de mortalitate la nivel mondial și se estimează că va ajunge a 3-a cauză de mortalitate până în 2020.<sup>14</sup>*

Aproximativ 200 000 - 300 000 de persoane mor anual de cauza BPOC în Europa.<sup>15</sup>

Rata mortalității în BPOC reprezintă o problemă îngrijorătoare, în condițiile în care, în cazul altor patologii cronice majore (ex. afecțiuni cardiovasculare), rata mortalității a înregistrat un declin semnificativ în ultimii ani.<sup>16</sup>

România se află pe locul 3 în Europa ca rată a mortalității prin BPOC la bărbați, după Ungaria și Irlanda, cu 60 de decese la 100 000 de locuitori.<sup>17</sup>

### Exacerbările în BPOC

Pe lângă riscul imediat de mortalitate, exacerbările au un impact negativ important și asupra progresiei bolii.<sup>18</sup>

Analize recente arată următoarele valori ale mortalității pentru exacerbările severe (cu spitalizare) în BPOC:

- 11% decese intraspitalicești<sup>19,20</sup>
- 22-40% la 1 an de la externare<sup>18,21,22</sup>
- 47% la 3 ani de la externare<sup>18</sup>

### *Exacerbările au un impact important asupra calității vieții*

O frecvență crescută a exacerbărilor se asociază cu o pierdere accentuată a calității vieții.

Pacienții cu 1-2 exacerbări pe an prezintă un scor al calității vieții semnificativ superior comparativ cu pacienții ce dezvoltă mai mult de 3 exacerbări pe an.<sup>23</sup>

Comorbidițiile pot accentua severitatea bolii și implicit impactul asupra calității vieții.

Majoritatea pacienților cu BPOC începând cu stadiile moderat/sever prezintă cel puțin o comorbidiție.<sup>24</sup>

## Subdiagnosticarea BPOC

**Majoritatea pacienților sunt diagnosticați în stadii avansate de boală.**

Deși simptomatici, doar jumătate din pacienții cu BPOC sever sunt diagnosticați corect.<sup>25</sup>

O analiză desfășurată în Spania, a demonstrat o prevalență a BPOC de 9,1%. Dintre cazurile de BPOC identificate cu ocazia acestei analize, 78% erau nediagnosticate anterior.<sup>26</sup>

## Povara economică a BPOC

*Subdiagnosticarea acestei patologii are astfel un impact deosebit asupra costurilor în sistemele de sănătate. Costurile cele mai importante sunt generate de spitalizările frecvente datorate exacerbărilor și absența tratamentului continuu pentru această afecțiune cronică.*<sup>27,28</sup>

- În Anglia s-au înregistrat peste 100 000 de spitalizări pe an de cauza BPOC, ce au generat peste 1 000 000 de zile de internare anual pentru acești pacienți.<sup>29</sup>
- În Uniunea Europeană, costurile directe totale generate de patologia respiratorie reprezintă aproximativ 6% din bugetul total de sănătate, din care BPOC consumă peste jumătate (56% reprezentând 38,6 miliarde EUR).<sup>30</sup>
- În Olanda costul mediu al unei exacerbări severe este de aproximativ 4000 EUR.<sup>31</sup>
- În România, pacienții cu BPOC prezintă cel puțin 2 exacerbări ce necesită spitalizare pe an. (vezi Cap. 3)<sup>32</sup>
- BPOC este cea mai importantă cauză de absenteism și se estimează că pierderile în productivitate la nivel european cauzate de BPOC ating suma de 28,5 miliarde de EUR anual.<sup>33</sup>
- În Europa, un număr de 66 155 de zile de lucru sunt pierdute la 100 000 de locuitori pe an din cauza patologiilor de tract respirator.  
Cu un procent de 62,4% de zile de lucru pierdute, BPOC se situează pe primul loc în această categorie.<sup>33</sup>
- Comorbiditățile generează creșteri importante ale costurilor și a utilizării resurselor sistemelor de sănătate.<sup>34</sup>
- În România mai mult de 60% din pacienții cu BPOC prezintă patologie cardiovasculară asociată.<sup>32</sup>

## BPOC ușor și moderat - povara importantă asupra societății și sistemelor de sănătate.

- S-a constatat că nu numai formele avansate de boală au un impact major nefavorabil asupra pacienților și societății, dar și *formele de BPOC ușor și moderat pot genera costuri importante.*<sup>35</sup>

**Aceste costuri sunt rezultatul direct al exacerbărilor.**

- **Aceste exacerbări apar cu o frecvență semnificativă și în cazul pacienților cu un VEMS > 50% din prezis.**<sup>36</sup>

## Impactul asupra calității vieții pacienților.

BPOC se asociază cu un impact semnificativ asupra calității vieții pacienților.

Acest aspect a fost identificat chiar și în cazul pacienților cu o funcție pulmonară ce se încadra în stadiul de boală ușoară/moderată.<sup>35</sup>

Peste 80% din pacienții cu BPOC raportează dificultăți la urcatul scărilor. Majoritatea pacienților necesită ajutor în desfășurarea activităților zilnice uzuale.<sup>37</sup>

Analize utilizând chestionare de evaluare a stării de sănătate au demonstrat că *impactul asupra calității vieții cauzată de BPOC este comparabilă cu cea cauzată de cancer sau insuficiență cardiacă congestivă.*<sup>38</sup>

BPOC s-a asociat cu o calitate a vieții mai redusă comparativ cu cea a pacienților cu patologie cardiovasculară.<sup>39</sup>

Impactul asupra calității vieții este mult mai evident pe măsură ce boala avansează în severitate.<sup>40</sup>

BPOC reprezintă o cauză importantă de invaliditate, estimându-se a ocupa al 5-lea loc în cadrul acestei clasificări până în anul 2020.<sup>41</sup>

### Concluzii

*Povara importantă asociată acestei patologii demonstrează importanța implementării unui management unitar și structurat care să îmbunătățească starea de sănătate a pacienților cu BPOC, în același timp reducând utilizarea crescută a resurselor sistemelor de sănătate!<sup>42</sup>*

*Identificarea și diagnosticarea pacienților în faze incipiente de boală și inițierea unui tratament continuu înainte de o pierdere importantă a funcției pulmonare ar putea încetini progresia bolii și ar putea crește calitatea vieții acestor pacienți. Astfel se vor obține importante beneficii economice în sistemul de sănătate al țării respective.<sup>43</sup>*

### 3. Particularități ale BPOC în România

*Comparativ cu alte piețe din Europa piața românească de boli obstructive respiratorii este dominată de xantine și în mod special de aminofiline - cu acțiune de scurtă durată.*

*Un studiu efectuat pe pacienți internați cu BPOC a arătat că ei folosesc în tratament cronic mai ales beta-2-adrenergice cu durată scurtă de acțiune (78,7%) urmate de corticoizi inhalatori (50%), aminofilină și teofilină retard (45 și 46% respectiv). Se constată și utilizarea prednisonului ca terapie cronică de un număr mic de pacienți.<sup>44</sup>*

*Dintr-un chestionar aplicat unei populații neselectate, se constată că pacienții cu boli respiratorii cronice se tratează mai ales cu xantine (55%), 22% cu bronhodilatatoare inhalatorii și numai 12% cu corticoizi inhalatori.<sup>45</sup>*

*La noi în țară medicația inhalatorie de fond nu reprezintă mai mult de 12-14% din totalul medicațiilor utilizate în bolile obstructive respiratorii.<sup>1,46</sup>*

*Un tratament inhalator de fond inițiat precoce la pacienții cu BPOC ar putea încetini progresia bolii și ar reduce semnificativ rata exacerbărilor la acești pacienți, contribuind astfel la o reducere importantă a costurilor generate de exacerbări.*

### **Aderența la tratament în România**

Un studiu din 2006 arată - că majoritatea pacienților cu BPOC fac în medie orice fel de tratament cronic doar 6 luni din an, doar 25% din ei urmând un tratament constant.<sup>44</sup>

### **Monitorizarea în ambulator în România**

În țara noastră, 40% din pacienții cu BPOC nu fac nici un control periodic, prezentările la medic sunt în peste 2/3 din cazuri la medicul de familie, de regulă pentru repetarea prescripției medicale; majoritatea covârșitoare a pacienților care fac controale la specialist este din mediu urban.

### **Exacerbările în România**

Anual se înregistrează peste 80.000 de internări pentru exacerbările BPOC, ele constituind în 2006 1,76% din totalul internărilor (DRG). Numărul exacerbărilor tratate în ambulator în România nu este estimat. Într-un studiu recent bazat pe chestionare la pacienții cu BPOC s-a demonstrat că aceștia au avut în medie 2,3 exacerbări într-un an, din care două treimi au necesitat internare în spital<sup>47</sup>

### **Costuri cu spitalizarile BPOC in Romania**

Un studiu retrospectiv bazat pe analiza foilor de observație ale bolnavilor internați cu exacerbări ale BPOC a demonstrat un cost mediu de 727 euro pentru o internare. Din ansamblul costurilor medicale directe evaluate pentru un an la pacienții cu BPOC moderat și sever, costul exacerbărilor care au necesitat internare s-a ridicat la 83%, reprezentând povara cea mai importantă a managementului bolii.<sup>47</sup>

## **4. Priorități în managementul BPOC în România**

Următoarele recomandări trebuie considerate priorități în managementul BPOC pentru România:

- A. Diagnosticul BPOC**
- B. Renunțarea la fumat**
- C. Tratamentul farmacologic**
- D. Managementul exacerbărilor**
- E. Educația pacienților**
- F. Optimizarea managementului BPOC**

### **A. Diagnosticul BPOC**

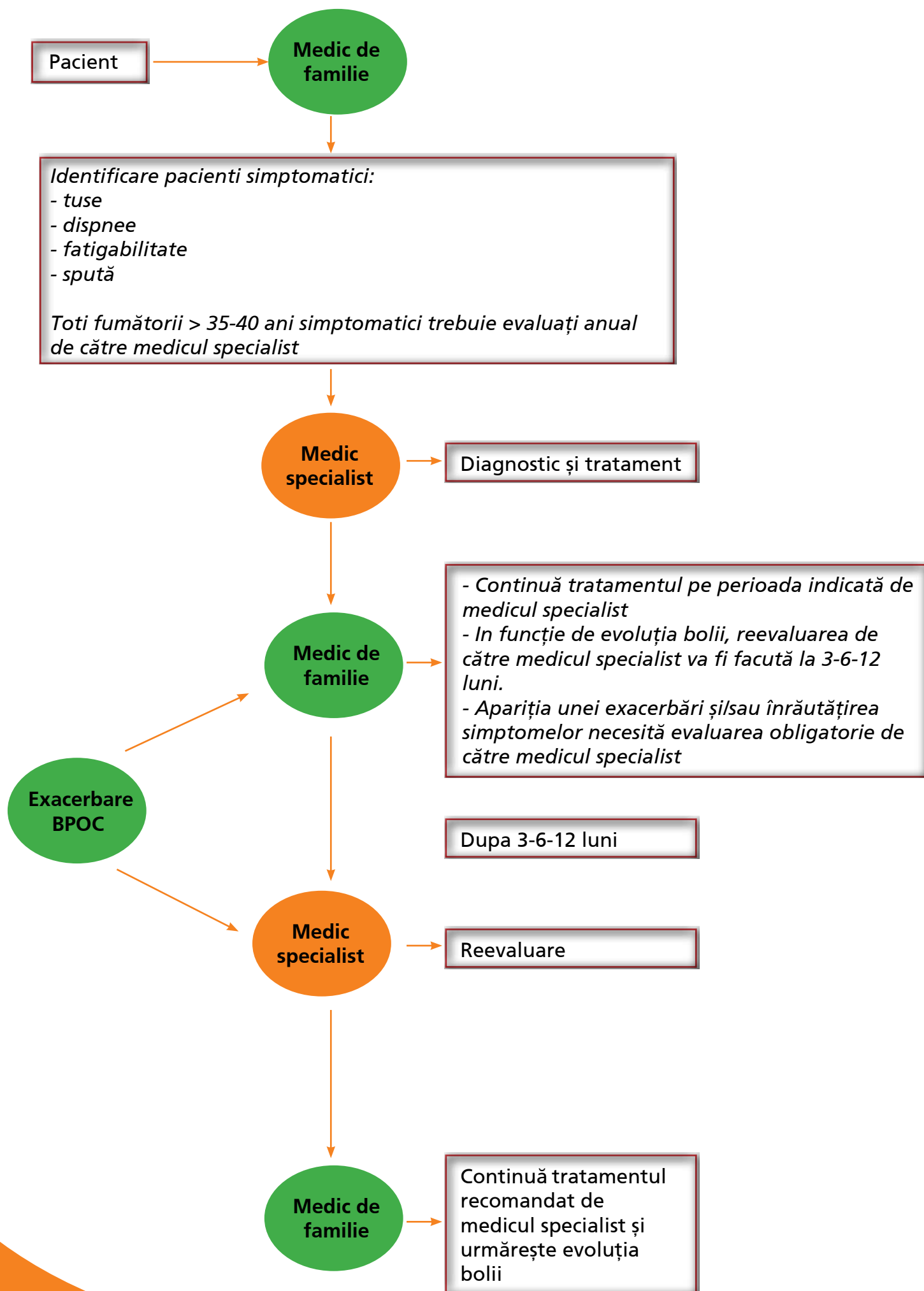
Diagnosticul de BPOC trebuie luat în considerare la pacienți în vârstă peste 35 de ani care au un factor de risc (în general fumatul) și care se prezintă cu dispnee de efort, tuse cronică, producție zilnică de spută, episoade frecvente de "bronșită" sau wheezing.<sup>1,48</sup>

Diagnosticul de BPOC trebuie confirmat obligatoriu prin efectuarea spirometriei.<sup>1,48</sup>

**Medicii specialiști (pneumologie și medicină internă) care tratează pacienți cu BPOC trebuie să aibă acces la spirometrie și competență în interpretarea rezultatelor.**

*Medicii de familie identifică pacienții simptomatici, cu suspiciune de BPOC; ei vor îndruma acești pacienți la medicul specialist (pneumolog sau internist) pentru confirmarea sau infirmarea bolii. (Fig. 2)*

Fig. 2 Circuitul pacientului cu BPOC





Ulterior medicul de familie urmărește evoluția bolii pacientului cu BPOC ce urmează tratamentul cronic, zilnic, prescris de medicul specialist. (Fig. 2)

Reevaluarea pacientului cu BPOC se realizează de către medicul specialist, la un interval de 3-6 luni pentru BPOC sever și foarte sever și la 12 luni pentru BPOC ușor și moderat. (Fig. 2)

Dacă simptomele și calitatea vieții nu se ameliorează semnificativ, reevaluarea de către medicul specialist va fi efectuată la maximum 3 luni. (Fig. 2)

Momentul apariției unei exacerbări presupune obligatoriu evaluarea de către medicul specialist, pentru reajustarea tratamentului. (Fig. 2)

### **B. Renunțarea la fumat**

Trebuie încurajate politici cuprinzătoare de control a tutunului și programe cu mesaje clare consistente și repetitive.

Trebuie promovate legi ce să interzică fumatul în școli, locuri publice și locul de muncă și sfătuiți părinții să nu fumeze acasă.<sup>1</sup>

**C. Tratamentul farmacologic** trebuie inițiat precoce în vederea reducerii ratei exacerbărilor, îmbunătățirii calității vieții și încetirii progresiei bolii.<sup>42,29</sup>

*Tratamentul farmacologic inhalator este preferat în BPOC.<sup>1</sup>*

### **D. Managementul exacerbărilor**

Frecvența exacerbărilor trebuie redusă prin utilizarea adecvată a corticosteroizilor inhalatori și a bronhodilatatoarelor, precum și prin vaccinuri.<sup>1,48</sup>

Impactul exacerbărilor va fi diminuat prin:

- educația pacienților în vederea recunoașterii simptomelor exacerbării
- inițierea tratamentului adecvat cu corticosteroizi orali și/sau antibiotice
- folosirea ventilației non-invazive (VNI) dacă există indicație
- utilizarea cronică a tratamentului zilnic prescris de medicul specialist pentru BPOC stabil în funcție de gradul de severitate al bolii<sup>48</sup>

**E. Educația pacienților** reprezintă o metodă importantă de a îmbunătăți capacitatea acestora de a înțelege aspectele bolii, de a îmbunătăți rata de succes în cazul ședințelor de renunțare la fumat, de a accepta și înțelege aspectele legate de modificările apărute în starea de sănătate și de a face față mai ușor exacerbărilor.<sup>1</sup>

### **F. Optimizarea managementului BPOC**

Existența unui chestionar simplu de evaluare a impactului BPOC asupra calității vieții pacienților permite îmbunătățirea managementului BPOC prin facilitarea dialogului dintre medic și pacientul cu BPOC.

## 5. Diagnosticul pozitiv în BPOC

Suspiciunea de BPOC este ridicată pe baza următorilor parametri:<sup>1</sup>

- a. Vârsta
- b. Simptome în BPOC
- c. Factori de risc pentru BPOC
- d. Examenul fizic

### a. Vârsta > 35-40 ani

### b. Simptome în BPOC

- Tuse
  - cronică: minim trei luni pe an, doi ani consecutiv = diagnostic de bronșită cronică
  - deseori productivă, cu spută mucoasă și uneori mucopurulentă
  - predominant matinală ("toaleta bronșică")
  - poate fi absentă
- Dispnee<sup>50</sup>
  - simptomul central în BPOC
  - apare inițial la eforturi mari: alergat, cărat greutate mari, muncă fizică grea; pacientul nu mai poate face aceleași eforturi ca persoanele de aceeași vârstă cu el
  - ! ATENȚIE:** fumătorii au tendința de a minimaliza simptomele și de a le considera normale pentru un fumător de o anumită vârstă
  - lent progresivă (în ani) de la eforturi mari la eforturi minime (vorbit) și chiar în repaus
  - uneori poate apare și în crize diurne sau nocturne, uneori însoțite de wheezing
  - NU este proporțională cu gradul afectării funcției ventilatorii (spirometrie)

### c. Factori de risc pentru BPOC:

- fumatul de țigarete este principalul factor de risc; este cuantificat în pachete-an<sup>\*+</sup>
- riscul de BPOC apare după un istoric de fumat de peste 20 pachete-an<sup>51</sup>
- expunerea profesională la pulberi sau gaze

### d. Examenul fizic<sup>52,53</sup>

**! ATENȚIE: examenul fizic poate fi normal în formele ușoare de boală**  
**În BPOC se pot întâlni următoarele anomalii:**

- obezitate sau hipoponderalitate
- semne de obstrucție: expir prelungit (durata auscultatorie a expirului este egală sau mai lungă decât a inspirului), raluri sibilante și ronflante, expir cu buzele țuguite
- semne de hiperinflație: torace "în butoi" (diametru anteroposterior mărit), hipersonoritate la percuție, diminuarea murmurului vezicular, atenuarea zgomotelor cardiace
- semne de cord pulmonar cronic: galop drept, edeme gambiere (până la anasarcă), hepatomegalie de stază, jugulare turgescente
- semne de insuficiență respiratorie: cianoză centrală, flapping tremor, alterarea stării de conștiență

<sup>\*+</sup> Pachetul-an (PA) este definit ca un pachet de țigarete (20 țigarete) fumat pe zi timp de un an. Numărul de pachete-an fumate se calculează înmulțind numărul de pachete fumate pe zi cu numărul de ani de fumat. Astfel un pachet pe zi 10 ani (1x10) sau 10 țigarete pe zi 20 de ani (0,5x20) sau 2 pachete pe zi timp de 5 ani (2x5) înseamnă la toți 10 pachete-an.

Tabloul clinic al BPOC (istoric + examen fizic) este relativ nespecific, mai ales în formele ușoare și moderate de boală.

De aceea este necesară confirmarea diagnosticului prin spirometrie, care permite în plus și stadializarea bolii.<sup>54</sup>

În absența spirometriei diagnosticul de BPOC este incert.

## Spirometria<sup>55,56</sup>

Recurgeți la spirometrie în cazul în care suspectați diagnosticul de BPOC

Obstrucția căilor aeriene este definită ca:

- VEMS <80% din valoarea prezisă
- și VEMS/CVF < 70% din valoarea prezisă

VEMS - volum expirator maxim în prima secundă

CVF - capacitate vitală forțată

Un element esențial pentru diagnosticul pozitiv al BPOC este *diagnosticul diferențial cu astmul bronșic*. (Fig. 3)

| Caracteristici  | BPOC                      | Astm           |
|---|---------------------------|----------------|
| Fumător sau fost fumător  | Aproape toți              | Posibil        |
| Simptome apărute înainte de 35 de ani                                   | Rar                       | Frecvent       |
| Tuse productivă cronică   | Frecvent                  | Puțin frecvent |
| Dispnee   | Persistentă și progresivă | Variabil       |
| Episoade de trezire nocturnă cu dispnee și/sau wheezing                 | Puțin frecvent            | Frecvent       |
| Variabilitate semnificativă diurnă sau de la o zi la alta a simptomelor | Puțin frecvent            | Frecvent       |

**Figura 3** Manifestări clinice care stau la baza diagnosticului diferențial între BPOC și astm (NICE 2004)

Dacă nu sunteți sigur de diagnostic, gândiți-vă la următoarele indicii:

- Dacă VEMS și raportul VEMS/CVF se normalizează în urma terapiei medicamentoase nu se confirmă diagnosticul de BPOC
- Astmul poate fi prezent în cazul în care:
  - există un răspuns > 400 ml la bronhodilatatoare
  - măsurătorile repetate cu peak-flowmetrul indică variabilitate semnificativă diurnă sau de la o zi la alta
  - există un răspuns > 400 ml la 30 mg prednisolon zilnic administrat timp de 2 săptămâni

Severitatea BPOC este clasificată în patru stadii în funcție de valoarea procentuală a VEMS (din valoarea prezisă în funcție de vârstă, înălțime și sex). (Fig 4)

| Stadiu            | Criterii*      |  |
|-------------------|----------------|--|
| I. Ușoară         | VEMS/CVF < 70% | VEMS < 80%   |
| II. Moderată      |                | 50% < VEMS < 80%   |
| III. Severă       |                | 30% < VEMS < 50%   |
| IV. Foarte severă |                | VEMS < 30% sau<br>VEMS < 50% + Insuficiență Respiratorie Cronică |

\*VEMS este exprimat procentual din valoarea prezisă pentru vârstă, înălțime și sex

**Fig. 4** Clasificarea BPOC după GOLD\*

\*GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

## 6. Evaluarea BPOC stabil

Evaluarea pacientului cu BPOC se realizează la fiecare vizită de către medicul specialist, la intervale optime de 3-6-12 luni.<sup>57,58,59,60,61</sup>

Se evaluează:

- statusul de fumat: fumător / ex-fumător / nefumător și gradul intoxicației tabagice (în pachete-an)
- gradul de dispnee (gradul de toleranță la efort) - eventual test de mers 6 minute
- simptome asociate (tuse, expectorație)
- funcția ventilatorie prin spirometrie cel puțin anual pentru BPOC ușor și moderat și la 3-6 luni pentru pacienții cu BPOC sever și foarte sever
- apariția complicațiilor (insuficiență respiratorie cronică, cord pulmonar cronic)
- frecvența exacerbărilor, al internărilor în spital și al prezentărilor la camera de gardă

**Medicul de familie trebuie să dispună de anumite criterii de trimitere a pacientului cu BPOC la medicul specialist (pneumolog sau internist):**

- suspiciune BPOC (Fig 1)
- control periodic de specialitate:
  - BPOC ușoară și moderată - anual (include examinare clinică, spirometrie, eventual test de mers 6 minute)
  - BPOC severă și foarte severă - la 6 luni, la 3 luni pentru cei cu exacerbări frecvente și/sau simptome severe (include examinare clinică, spirometrie, gazometrie arterială, ECG, hemoglobină și hematocrit, eventual test de mers 6 minute)
- boală insuficient controlată de tratament:
  - simptome persistente (tuse, expectorație purulentă, dispnee)
  - exacerbări frecvente și/sau severe
  - apariția manifestărilor complicațiilor bolii (insuficiență respiratorie, cord pulmonar, poliglobulie)
  - simptome de apnee în somn: somnolență diurnă, treziri nocturne, apnei observate de partener
- asistență în vederea sevrăjului tabagic

**Criterii pentru îndrumarea la alți medici specialiști și departamente a pacientului cu BPOC confirmat:<sup>48</sup>**

- Fizioterapia - pacienții cu producție excesivă de spută - tehnici respiratorii
- Consiliere nutrițională - pacienții cu un IMC mare, scăzut sau care oscilează în timp
- Medicina muncii - pacienți cu expunere profesională
- Departamentul de servicii sociale - pacienți cu BPOC invalidantă
- Echipe multidisciplinare de îngrijire paliativă - pacienți cu BPOC în stadiu terminal, familiile și îngrijitorii acestora

## 7. Managementul BPOC stabil

Obiectivele managementului BPOC sunt reprezentate de:

- reducerea simptomelor
- prevenirea progresiei bolii
- creșterea toleranței la efort
- creșterea calității vieții
- prevenirea și tratamentul complicațiilor
- prevenirea și tratamentul exacerbărilor
- reducerea mortalității
- prevenirea și reducerea efectelor adverse produse de tratament<sup>1</sup>

Managementul BPOC-ului stabil trebuie bazat pe următoarele principii:<sup>1</sup>

- determinarea severității bolii ținând cont de simptomele pacientului, gradul de obstrucție, frecvența și severitatea exacerbărilor, complicații, prezența insuficienței respiratorii, comorbidități și statusul general al pacientului.
- implementarea unui plan de tratament în trepte care se reflecte evaluarea gradului de severitate.
- alegerea tratamentului adaptat recomandărilor naționale și culturale, preferințelor și îndemnării pacientului și medicației existente la nivel local

Managementul BPOC se face în funcție de stadiul bolii (Fig. 5). (Ghidul GOLD)

Fig 5. Tratamentul BPOC în funcție de treptele de severitate

| Stadiul I - Usor  | Stadiul II - Moderat | Stadiul III - Sever | Stadiul IV - Foarte sever                   |
|---|----------------------|---------------------|---|
| Educația pacientului<br>Evitarea factorilor de risc<br>Vaccinare antigripală<br>Bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune la nevoie |                      |                     |   |
| Unul sau mai multe bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune administrate regulat<br>Reabilitare respiratorie                      |                      |                     |   |
| Corticosteroizi inhalatori dacă prezintă exacerbări repetate  |                      |                     |   |
|   |                      |                     | Oxigenoterapie de lungă durată<br>Chirurgie |

**Oprirea fumatului și evitarea noxelor respiratorii (profesionale sau ambientale) este recomandată tuturor pacienților cu BPOC.** <sup>62,63,64,65,66,67,68</sup>

*Sfatul minimal pentru renunțarea la fumat trebuie acordat de către toți medicii de familie.*  
(PAL 2009)

Chiar și o consultație minimă de 3 minute poate fi eficientă și să determine un fumător să renunțe la fumat.

Aceasta trebuie aplicată fiecărui pacient și susținută de întreg personalul sanitar.  
(GOLD 2008)

Consilierea pentru sevrajul tabagic poate fi acordată de către medicul de familie cu competență în domeniu sau de către medicul specialist pneumolog. (PAL 2009)

Tratamentul farmacologic (terapia de substituție cu nicotină, bupropionul/nortriptilina și/ sau vareniclina) este recomandat atunci când consilierea nu este eficientă.<sup>69,70,71,72,73,74</sup>

**Vaccinarea antigripală anuală** este recomandată tuturor pacienților cu BPOC (Nivel de evidență A). Vaccinarea antipneumococică este recomandată pacienților cu BPOC cu vârsta > 65 ani sau VEMS < 40%.<sup>1</sup> (Nivel de evidență B).

**Tratamentul farmacologic în BPOC** poate controla și preveni simptomele, reduce frecvența și severitatea exacerbărilor, ameliorează calitatea vieții pacientului și toleranța la efort<sup>1</sup>

*Terapia inhalatorie este de preferat pentru tratamentul pe termen lung al BPOC datorită acțiunii topice, locale și datorită efectelor adverse sistemice reduse.*<sup>1</sup>

**A. Bronhodilatatoarele sunt elementul central al tratamentului simptomatic în BPOC.**<sup>1,75,76,77,78</sup> (Nivel de evidență A).

**Bronhodilatatoare cu durată scurtă de acțiune (BADSA)** se administrează la nevoie pentru ameliorarea simptomelor și relativ regulat în exacerbări. (GOLD 2008)

- beta 2-agonist cu acțiune rapidă inhalator: salbutamol, terbutalină, fenoterol; durata de acțiune este de 4-6 ore<sup>79,80</sup>
- anticolinergic inhalator: bromură de ipratropium; durata de acțiune este de 6-8 ore
- se pot administra și combinat în același inhalator

**Bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune (BADLA - anticolinergice și beta2-adrenergice)** se administrează regulat pentru prevenirea simptomelor și a exacerbărilor și ameliorarea calității vieții.<sup>81,82,83</sup> (Nivel de evidență A).

*Tratamentul regulat cu bronhodilatatoare de lungă durată este mai eficient și mai convenabil decât cel cu bronhodilatatoare de scurtă durată.*<sup>81,82,84</sup> (Nivel de evidență A).

- Anticolinergic inhalator cu durată lungă de acțiune: tiotropium 18 μg x 1/zi; durata de acțiune este de 24 de ore<sup>84</sup>
- Beta 2-agonist cu durată lungă de acțiune inhalator (BADLA): salmeterol 50 μg x 2/zi, formoterol 18 μg x 2/zi; durata de acțiune este de 12 ore<sup>85,86,87,88</sup>
- Teofilina retard: 8-10 mg/kgcorp/zi, maxim 600 mg/zi, la 12 ore
- Toxicitatea teofilinelor este direct proporțională cu doza administrată. Indexul terapeutic este scăzut, beneficiile devenind vizibile doar în cazul administrării dozelor mari, apropiate de doză toxică.<sup>89,90</sup> (Nivel de evidență A)
- Deoarece este necesară monitorizarea concentrațiilor plasmatică și a interacțiunilor medicamentoase se recomandă prescrierea teofilinei numai după ce s-a încercat un tratament cu bronhodilatatoare inhalatorii<sup>1</sup>
- Se recomandă precauție la pacienții vârstnici.<sup>1</sup>

**Pot fi necesare asocieri de mai multe tipuri de bronhodilatatoare cu mecanisme de acțiune diferite pentru a obține un grad superior de bronhodilatație. Se reduc astfel efectele secundare comparativ cu creșterea dozei unui singur bronhodilatator.**<sup>91,92,93</sup> (Nivel de evidență A)

## B. Glucocorticoizi

Se recomandă tratament regulat cu *glucocorticoizi inhalatori* la pacienții simptomatici cu BPOC cu VEMS < 50%, care au exacerbări repetate (ex. 3 exacerbări în ultimii 3 ani).<sup>94,95,96,97</sup> (Nivel de evidență A)

Prescrierea acestei medicații la pacientul cu BPOC este apanajul medicului specialist.

Tratamentul pe termen lung, cu *glucocorticoizi orali* nu este recomandat.<sup>98,99</sup> (Nivel de evidență A)

## C. Terapie combinată dintre BADLA și CSI

*Asocierea dintre un bronhodilatator cu durată lungă de acțiune și un glucocorticosteroid inhalator s-a dovedit mai eficientă decât administrarea în monoterapie a componentelor în reducerea exacerbărilor, îmbunătățirea funcției pulmonare și a calității vieții.* <sup>94,96,97,100,101,102</sup> (Nivel de evidență A)

Conform evidențelor recente, combinația dintre salmeterol și fluticazonă propionat, reprezintă una din opțiunile terapeutice pentru pacienții cu BPOC moderat spre sever cu VEMS ≤ 60% din prezis, care rămân simptomatici sub tratament cu bronhodilatatoare și cu istoric de exacerbări.<sup>102</sup>

## D. Antibiotice

Nu sunt recomandate de rutină. Își găsesc utilitatea în cazul exacerbărilor infecțioase sau a altor infecții bacteriene.<sup>103,104</sup> (Nivel de evidență A)

## E. Agenți mucolitici (mucochinetici, mucoregulatori)

*Nu este recomandată utilizarea de rutină și profilactic.*

Pacienții cu spută vâscoasă pot beneficia de mucolitic.

Se continuă terapia dacă simptomele se atenuează la această categorie de pacienți.<sup>105,106</sup> (Nivel de evidență D)

## F. Antitusive

Utilizarea regulată de antitusive este contraindicată la pacienții cu BPOC.<sup>107</sup> (Nivel de evidență D)

### Tratament non-farmacologic

Include:

- reabilitare
- oxigenoterapia
- intervențiile chirurgicale sau endoscopice pentru reducerea volumelor pulmonare

**Reabilitarea pulmonară, oxigenoterapia de lungă durată la domiciliu și indicația chirurgicală** sunt modalități terapeutice speciale care necesită o evaluare complexă a pacientului, costuri ridicate și uneori riscuri. Din aceste motive prescrierea acestor metode terapeutice este apanajul medicului specialist.<sup>1</sup>

## A. Reabilitarea pulmonară

Programele de reabilitare ar trebui să cuprindă un număr minim de elemente: pregătire fizică, consiliere nutrițională și educație.

*Scopul reabilitării este de a reduce simptomele, îmbunătățirea calitatea vieții și creșterea participării pacientului la rutina zilnică.*<sup>108,109,110,111</sup> (Nivel de evidență A)

**B. Oxigenoterapia** de lungă durată (> 15 ore/zi) este recomandată pacienților cu insuficiență respiratorie cronică, cărora le crește supraviețuirea prin îmbunătățirea hemodinamicii și mecanicii pulmonare, a statusului mental și capacității de efort și scăderea policitemiei.<sup>1</sup>

*Scopul oxigenoterapiei de lungă durată este acela de a crește valoarea PaO<sub>2</sub> la cel puțin 60mmHg (8.0kPa) și / sau obținerea unei SaO<sub>2</sub> ≥ 90% care asigură o cantitate suficientă de oxigen necesară conservării funcțiilor vitale.*<sup>112,113,114</sup>

Oxigenoterapia poate fi inițiată la pacienții cu BPOC foarte sever (Stadiu IV) dacă :

- PaO<sub>2</sub> ≤ 55mmHg(7.3kPa) sau SaO<sub>2</sub> ≤ 88% cu sau fără hipercapnie
- PaO<sub>2</sub> între 55mmHg(7.3kPa) și 60mmHg(8.0kPa) sau SaO<sub>2</sub>=88% dacă există semne de hipertensiune pulmonară, edeme periferice în cadrul unei insuficiențe cardiace congestive sau policitemie(hematocrit >55%).<sup>1</sup>

## C. Tratamentul chirurgical sau endoscopic

Bulectomia, transplantul pulmonar, reducerea de volume pulmonare pe cale endoscopica trebuie recomandate, cu atenție, în cazuri selecționate de pacienți cu Stadiu IV de BPOC foarte sever.

Nu există încă dovezi suficiente privind recomandarea de rutină a chirurgiei de reducere pulmonară (LVRS) sau a intervențiilor endoscopice pentru reducerea de volume pulmonare în BPOC.<sup>115</sup>

## 8. Managementul exacerbărilor BPOC

**Exacerbarea BPOC este definită ca fiind orice eveniment apărut în evoluția naturală a bolii caracterizată prin modificarea gradului de dispnee, a tusei și/sau expectorației pacientului, în afara variațiilor zilnice.**

Exacerbarea este un eveniment acut și poate necesita o modificare a medicației pacientului cu BPOC.<sup>116,117</sup>

Cele mai frecvente cauze de exacerbare sunt infecțiile traheobronșice și poluarea atmosferică, dar în aproximativ 1/3 din cazuri acestea nu pot fi precizate.<sup>1</sup>



## **Necesită internare pacientul cu exacerbare?**

Nu există reguli precise și validate pentru decizia de internare sau de tratament în ambulator a pacienților cu exacerbări BPOC, această decizie fiind responsabilitatea medicului care examinează pacientul.

*În caz de dubiu pacientul va fi trimis la UPU pentru a fi evaluat, urmând ca la acest nivel să fie luată decizia de internare, sau din contră de tratament în ambulator.*

**Ca regulă generală vor fi trimiși la UPU pentru a fi evaluați și eventual internați pacienții cu exacerbare severă<sup>1</sup>:**

- dispnee importantă de repaus
- tulburări de conștiință (scăderea vigilenței până la somnolență)
- cianoză agravată sau nou instalată
- folosirea mușchilor accesori
- mișcări paradoxale abdominale
- semne de insuficiență cardiacă dreaptă (edeme gambiere, hepatomegalie, turgescență jugulară)
- instabilitate hemodinamică
  - FR > 25 / min
  - AV > 110 / min
  - SaO<sub>2</sub> \* < 90%

**De asemenea, vor fi trimisi la UPU pentru a fi evaluați și eventual internați și pacienții cu:**  
(PAL 2009)

- vârstă înaintată
- boală severă de fond (stadiul IV)
- comorbidități semnificative
- lipsa suportului la domiciliu
- diagnostic incert
- opțiunea pacientului

## **A. Managementul exacerbării BPOC în spital (vezi anexa 2, pag. 26 )**

### **Investigații:**

- radiografie toracică
- SaO<sub>2</sub> (de explicat prescurtarea și definiția)
- gazometrie - dacă este posibil
- ECG
- hemoleucograma, uree, electroliți
- determinare teofilinemie (dacă este accesibilă) dacă pacientul era în tratament cu teofilina la internare
- examen microscopic (frotiu gram) din spută și cultură din spută dacă aceasta este purulentă

\*SaO<sub>2</sub> - saturația în oxigen

## Tratament non-farmacologic:

- se administrează oxigeno-terapie pentru a menține  $\text{SaO}_2 > 90\%$  (se repetă gazometria la 30-60 min)<sup>115</sup>
- se evaluează necesitatea ventilației non-invazive (VNI) - dacă este accesibilă
  - VNI trebuie folosită ca tratament de elecție pentru insuficiența ventilatorie persistent hipercapnică din timpul exacerbărilor care nu răspund la tratament medicamentos, ori de câte ori este posibil<sup>118,119,120,121</sup> (Nivel de evidență A)
  - trebuie efectuată de personal calificat

## Tratament farmacologic:

### Bronhodilatatoare

- se preferă BADSA (salbutamol)<sup>105,115</sup> (Nivel de evidență A)
- se cresc dozele și/sau frecvența administrărilor
- se pot combina beta 2 agonști cu anticolinergice
- se recomandă utilizarea spacerelor sau nebulizatoarelor
- se poate încerca administrarea de teofiline în cazul unui răspuns insuficient sau inadecvat la BADSA; deși sunt utilizate pe scara largă rolul teofilinelor în tratamentul exacerbărilor din BPOC rămâne controversat<sup>122,123</sup>

### Glucocorticosteroizi

- se administrează oral sau IV ca terapie asociată la bronhodilatatoare<sup>124,125</sup> (Nivel de evidență A)
  - 30-40 mg/zi echivalent prednisolon oral pe o durata de 7-10 zile

### Antibiotice:

- se recomandă în caz de:<sup>115</sup> (Nivel de evidență B)
  - agravarea dispneei
  - intensificare volumului sputei
  - creșterea purulenței sputei
- administrarea pe cale orală și IV depinde de pacient și de farmacologia antibioticului
  - administrarea orală este preferată; dacă este necesară administrarea IV se recomandă trecerea la administrarea orală imediat ce pacientul este stabilizat
- uzual terapia antibiotică în exacerbările BPOC se recomandă empiric
- cultura și antibiograma din spută sau/și din aspiratul bronșic este recomandată numai în cazurile cu exacerbări severe sau dacă terapia antibiotică inițială recomandată empiric nu a dat rezultate
- antibiotice recomandate empiric:<sup>115,126,127</sup>
  - exacerbări ușoare
    - beta-lactamine, tetraciline, biseptol
  - exacerbări moderate
    - beta-lactamine, tetraciline, biseptol / (amoxicilina+acid clavulanic)
  - exacerbări severe
    - beta-lactamine, tetraciline, biseptol / (amoxicilina+acid clavulanic) / cefalosporine generația II și III / fluorochinolone

### Alte recomandări:

- se monitorizează echilibrul hidro-electrolitic și starea de nutriție a pacientului
- se ia în considerare administrarea subcutanată de heparine cu greutate moleculară mică
- se identifică și se tratează comorbiditățile asociate (insuficiența cardiacă, aritmii)
- se monitorizează atent evoluția bolii pe toată perioada internării
- se stabilesc recomandările și schema de tratament de urmat la domiciliu
- se are în vedere consult multidisciplinar dacă este cazul

## B. Tratamentul exacerbării BPOC în ambulator

O proporție considerabilă a pacienților cu BPOC și exacerbari pot fi tratați la domiciliu.

**Reperetele pentru tratamentul în ambulator al unei exacerbari BPOC sunt următoarele:**

- Începerea sau intensificarea tratamentului bronhodilatator
- Antibiotic
- Evaluarea răspunsului la tratament
- Corticosteroid oral

a) Începerea sau intensificarea tratamentului bronhodilatator:<sup>128,129</sup> (Nivel de evidență A)

- salbutamol inhalator la 4-6 ore (prima doză în cabinet)
  - 2 pufuri prin cameră de inhalare
  - sau nebulizare 2,5mg în 2 mL (dacă pacientul are nebulizator personal)
- asociere bromura de ipratropium 2-6 pufuri la 6 ore

b) Antibiotic<sup>115</sup> (Nivel de evidență B)

- indicație: spută purulentă plus accentuarea dispneei și/sau creșterea volumului sputei.
- cale administrare: per os; administrare parenterală de excepție la cei cu intoleranță digestivă
- fără factori de risc pentru germeni rezistenți:
  - de primă intenție: amoxicilină 1g x 3/zi per os
  - alternativă: amoxicilină+acid clavulanic 1g x 2/zi; cefuroxim axetil 500 mg x 2/zi; macrolide de generație nouă: claritromicină 500mg x 2/zi
- cu factori de risc pentru germeni rezistenți (comorbidități, BPOC severă, > 3 exacerbari/an, tratament antibiotic în ultimile 3 luni):
  - de primă intenție: (amoxicilină+acid clavulanic) cu eliberare prelungită/SR 2g x 2/zi
  - alternativă: cefuroxim axetil 500 mg x 2/zi,
  - fluorochinolone respiratorii (levofloxacină 500mg/zi sau moxifloxacină 400mg/zi) în alergia la penicilină
- durata tratamentului: 5-7 zile

c) Evaluarea răspunsului la tratament

- la interval de 24-48h, la cabinet sau domiciliu, în funcție de context
- ameliorarea simptomelor (dispnee, tuse, expectorație), continuă tratamentul, reevaluare peste 7 zile
- fără ameliorarea simptomelor, corticosteroid oral sau dacă a luat deja corticosteroid oral trimitere UPU
- semne de severitate (vezi 8), - trimitere UPU

d) Corticosteroid oral<sup>130,131</sup> (Nivel de evidență A)

- cale de administrare: per os; prin excepție parenteral la cei cu intoleranță digestivă
- doză: 30-40 mg prednison sau 24-32 mg metilprednisolon în doză zilnică unică dimineața
- durată: 7-10 zile
- se asociază pe perioada administrării regim hiposodat și eventual omeprazol 40 mg seara la cei cu antecedente recente de ulcer gastroduodenal
- principalul efect advers: creșterea glicemiei

## 9. Educația pacientului cu BPOC

Educația pacientului ajută la îmbunătățirea modului de înțelegere a bolii, a abilității de a se împăca cu boala.

Educația principală modalitate de susținere a renunțării la fumat, inițiere de discuții, aprofundare a recomandărilor și în final un management mai bun al exacerbărilor.<sup>1</sup>

Educația pacientului cuprinde mai multe elemente:

- răspunsuri la întrebările pacientului (și ale familiei) despre boală, restricții și medicație (efecte terapeutice, posibile efecte adverse)
- informații și sfaturi pentru evitarea factorilor de risc
- instruirea tehnicii de administrare inhalatorie a medicației (anexa 1, pag. 21)
- asigurarea că pacientul are un plan scris de management al bolii
- recunoașterea exacerbărilor și tratamentul acestora
- stimularea activității fizice

## 10. Implementarea Ghidurilor Naționale de Diagnostic și Management al bolilor respiratorii cronice în România

Ghidurile de practică clinică reprezintă un instrument important în luarea deciziilor esențiale pentru îmbunătățirea calității serviciilor de sănătate și a stării de sănătate a populației în general.

Implementarea acestor ghiduri realizează creșterea eficienței serviciilor de sănătate și de reducerea a costurilor serviciilor medicale.

Eficiența ghidurilor se datorează standardului științific medical înalt, capacității de a acoperi toate aspectele cu implicații sociale, legale și etice și modului de implementare al acestora.

Investiția în realizarea ghidurilor de practică medicală fără o implementare eficientă și susținută a acestora în teren este fără utilitate.

### Metode de implementare:

- ghidurile de practică elaborate trebuie afișate pe site-urile forurilor ce guvernează aceste activități (Ministerul Sănătății, Colegiul Medicilor, Societăți de Specialitate)
- forurile abilitate trebuie să contribuie la introducerea informațiilor din aceste ghiduri de practică, în sistemul de învățământ universitar dar și în cel de pregătire profesională continuă
- ghidurile trebuie să fie puse la dispoziția clinicianului în formate variate: tipărite, electronic
- ghidurile trebuie să fie concepute și în variante scurte, de buzunar, pentru a fi accesibile
- reprezentări schematice ce descriu algoritmi esențiale trebuie reproduse și puse la dispoziția clinicianului
- materiale informative pentru pacienți trebuie elaborate odată cu ghidurile de practică și trebuie puse la dispoziția clinicianului pentru a fi popularizate

## DISPOZITIVE DE ADMINISTRARE TERAPIE INHALATORIE

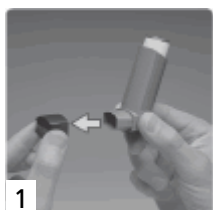
### 1. Inhalatoare<sup>48</sup>

- Majoritatea pacienților, indiferent de vârstă, pot învăța modalitatea de folosire a inhalatoarelor cu excepția cazurilor în care au disfuncție cognitivă semnificativă.
- Dispozitivele portabile sunt de regulă cele mai bune; dacă este cazul, se va folosi un spacer (vezi capitolul Spacer).
- Dacă un pacient nu poate folosi un dispozitiv, se va încerca altul.
- Instruiți pacientul cu privire la tehnica de utilizare înainte de a-i prescrie un inhalator și verificați regulat cum o aplică.

### A. Cum să utilizezi corect un pMDI (aerosol presurizat "spray")?



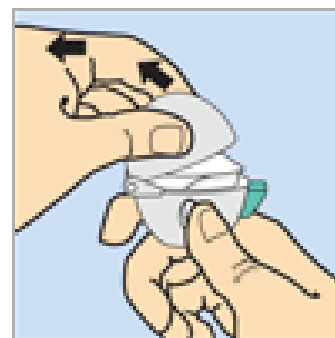
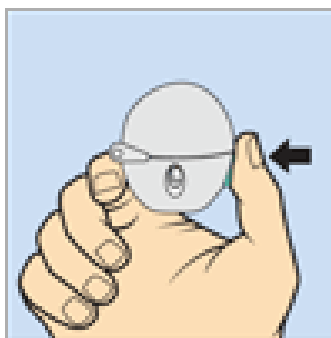
pMDI (pressured metered dose inhaler)



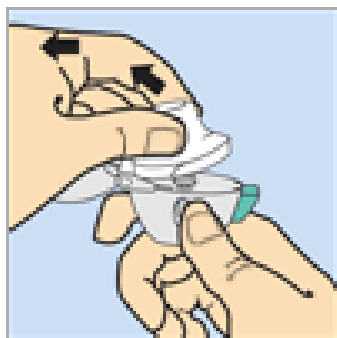
1. Se îndepărtează capacul piesei bucale.
2. Se controlează inhaler-ul și piesa bucală în interior și exterior pentru a depista prezenta unor eventuale obiecte libere în aceste spații.
3. Se agită energic flaconul.
4. Se ține flaconul în poziție verticală. Se expiră cât mai mult, dar fără a forța.
5. Se plasează piesa bucală în cavitatea bucală între dinți și se strâng buzele în jurul ei.
6. Imediat după ce pacientul începe să inspire pe gură, se apasă pe capătul superior al flaconului pentru a elibera doza în timp ce inspiră calm și profund.
7. Pacientul își ține respirația, scoate flaconul din cavitatea bucală. Pacientul trebuie să continue să își țină respirația atât timp cât poate, fără a forța.

Pentru a administra un al doilea puf, se păstrează flaconul în poziție verticală și se așteaptă aproximativ o jumătate de minut înainte de a repeta etapele de la 3 la 7. După utilizare atașați întotdeauna capacul piesei bucale, prin apăsare fermă, până când se aude un mic zgomot.

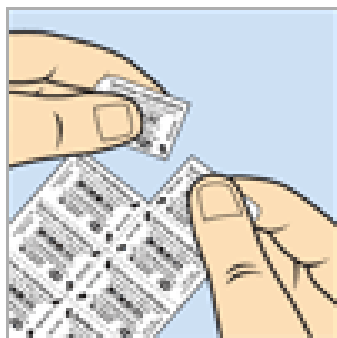
## B. Cum sa utilizezi corect dispozitivul HandiHaler?



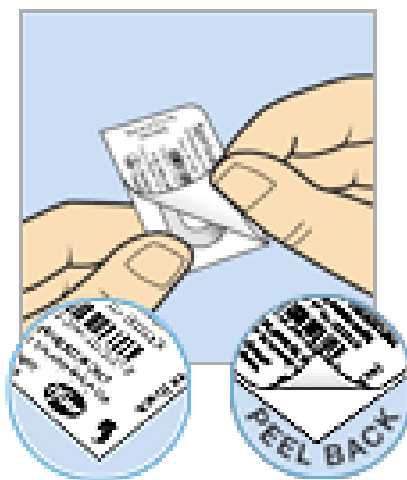
1,2 se deschide dispozitivul



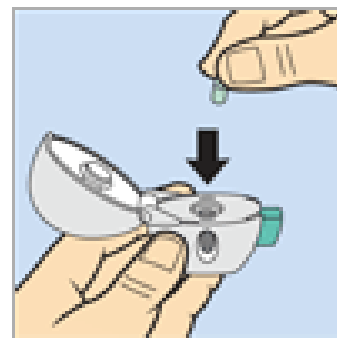
3. Ridicati piesa bucală



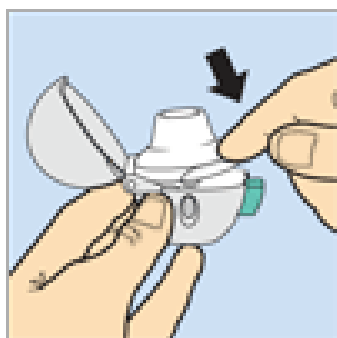
4. Luați o capsulă din folie



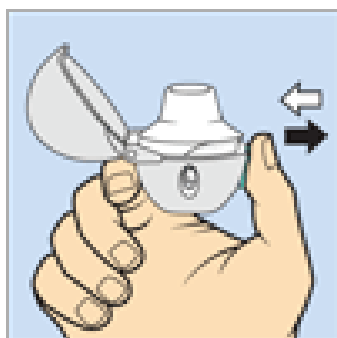
5. Desfaceti folia de protecție



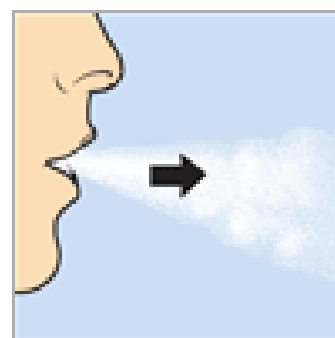
6. Introduceți capsula în dispozitiv



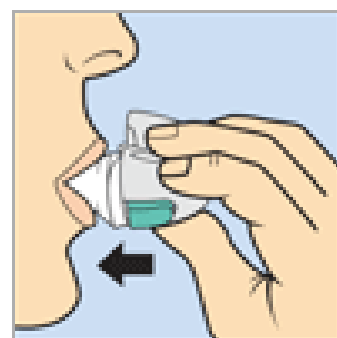
7. Închideți coborând piesa bucală



8. Apăsați pe butonul lateral până se perforază capsula



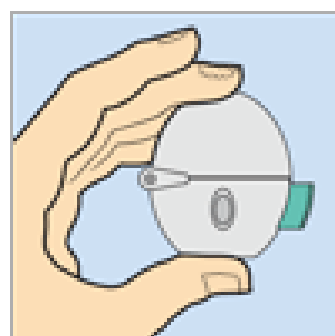
9. Expirați



10. Inhalați profund

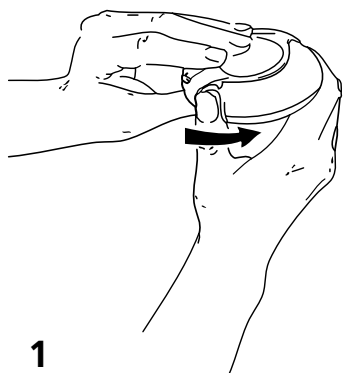


11. Aruncați capsula

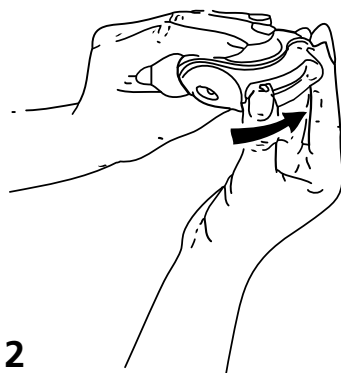


12. Închideți dispozitivul

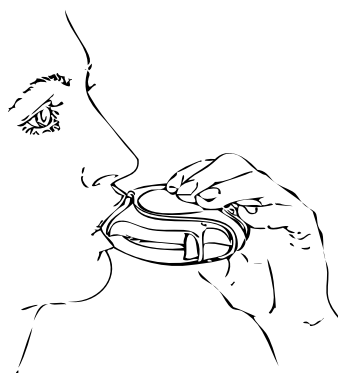
## C. Cum sa utilizezi corect dispozitivul Diskus?



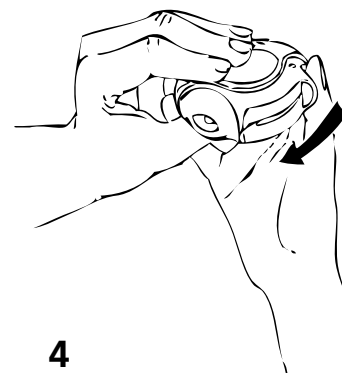
1



2



3



4

### 1. Deschidere

Tineți carcasa într-o mână și apăsați cu degetul mare al celeilalte mâini pe locul special pentru deget. Rotiți piesa cu degetul atât cât este posibil.

### 2. Încărcare doză

țineți dispozitivul cu piesa bucală spre dumneavoastră. Culisați pârghia (cursorul) spre în afară până se aude un clic. Diskus este acum gata de utilizare. De fiecare dată când pârghia este împinsă înapoi, se pregătește o doză pentru inhalare. Acest lucru este arătat de indicatorul de doze. Nu vă jucați cu pârghia, deoarece se pierd doze.

### 3. Inhalare

- înainte de a începe să inhalați doza, citiți cu atenție această etapă.  
- țineți Diskusul departe de gură.  
Expirați cât de mult puteți. Nu uitați, nu expirați niciodată în Diskus.  
- puneți piesa bucală între buze. Inspirați adânc prin Diskus, nu prin nas.  
- îndepărtați Diskusul de gură.  
- țineți-vă respirația timp de aproximativ 10 secunde sau atât timp cât puteți.  
Apoi expirați încet.

### 4. Închidere

Pentru a închide Seretide Diskus puneți degetul mare în locul special pentru deget și rotiți către dumneavoastră atât cât este posibil.

Când închideți Diskusul se aude un clic. Pârghia revine automat la poziția inițială. Seretide Diskus este acum gata de reutilizare.

## NU UITAȚI

- ✓ Mențineți Diskusul uscat.
- ✓ Țineți-l închis când nu este folosit.
- ✓ Nu expirați niciodată în Diskus.
- ✓ Acționați pârghia de încărcare când sunteți pregătiți să inhalați o doză.

## D Cum sa utilizezi corect dispozitivul Turbuhaler?



Desfaceți și înlăturați sigiliul de protecție.



Țineți dispozitivul în poziție verticală. Rotiți mineral cât este posibil, într-o direcție și apoi în sens invers. În timpul acestei manevre veți auzi un clic.



Expirați. Nu expirați prin piesa bucală.



Introduceți piesa bucală între dinți, strângeți buzele și inspirați adânc și cu putere prin piesa bucală.



Scoateți dispozitivul din gură înainte de a expira



Puneți la loc capacul prin înșurubare strânsă.

## 2.Spacer (cameră de inhalație)

Spacerul se atașează spray-urilor și funcționează ca un rezervor din care poate fi inhalat medicamentul

Asigurați-vă că este compatibil cu inhalatorul utilizat de pacient.

Avantajele utilizării spacerului

- îmbunătățește considerabil distribuția medicației inhalatorii cortizonice sau bronhodilatatoare
- reduce impactul cu peretele faringelui și absorbția bucală, reducând astfel efectele sistemice
- elimină cantitatea de pulbere pierdută prin necoordonarea inspirului cu activarea aerosolului dozat ( spray-ului)
- nu mai este necesară coordonarea inspirului cu declanșarea dispozitivului inhalator

Pacienții trebuie să acționeze o singură dată inhalatorul, eliberând câte un puf în spacer, apoi trebuie să inhaleze imediat, repetând acțiunea ori de câte ori este necesar. Respirația profundă este la fel de eficientă ca un singur inspir.



## Tipuri de spacer:



**Nebu Chamber cu mască facială**



**Spacer (volumatic)**

**OptiChamber**



**Baby-haler**

## 3. Nebulizatoare

- Se va avea vedere un nebulizator pentru pacienții cu dispnee supărătoare sau invalidantă în pofida tratamentului inhalator maximal.
- Evaluați capacitatea pacientului și/sau îngrijitorului de a folosi un nebulizator înainte de a prescrie folosirea acestuia și luați măsurile necesare pentru accesul la echipamente, service, consiliere și suport.
- Permiteți pacientului să aleagă între masca facială și piesa bucală, cu excepția cazurilor în care s-a instituit un tratament medicamentos care necesită piesă bucală.
- Continuați tratamentul cu aerosoli doar dacă se obține o atenuare a simptomelor sau o îmbunătățire a capacității de efectuare a activităților zilnice, a capacității de efort sau a funcției pulmonare.

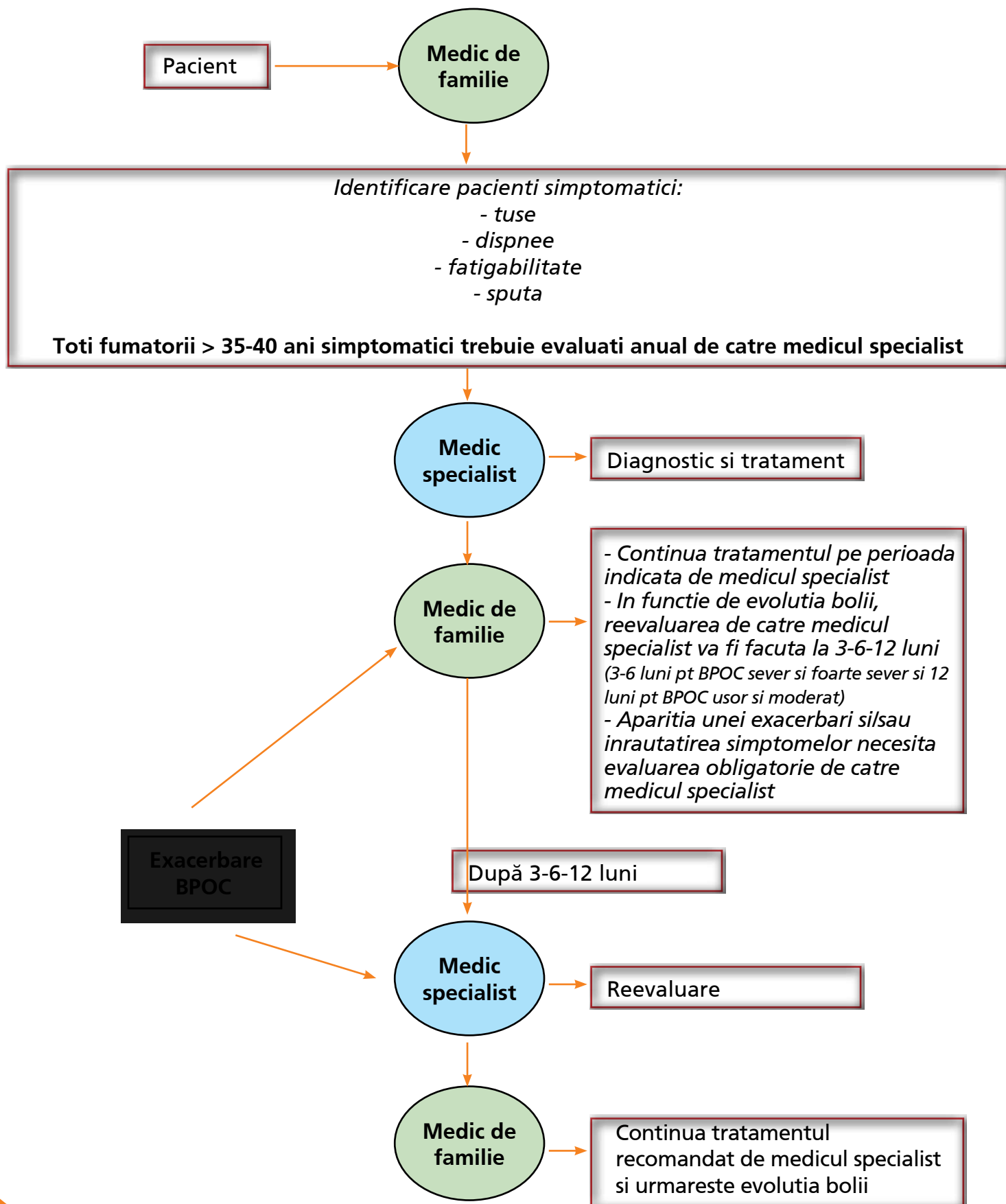


Cantitatea de medicament ce poate fi nebulizată:  
2 ml (cc) minim - 7 ml (cc) maxim.

Soluții care pot fi nebulizate (la adult):

- Salbutamol soluție : 5mg/1ml
- Fluticazonă propionat nebulizate : 0,5mg/2ml - la copil  
2mg/2ml - la adult

# 1. CIRCUITUL PACIENTULUI CU BPOC



## 2. DIAGNOSTICUL BPOC

### Definiția BPOC

BPOC se caracterizează prin obstrucția căilor aeriene.

Obstrucția căilor aeriene este de regulă progresivă, nu este complet reversibilă și nu se modifică marcat în decursul mai multor luni.

Boala este cauzată în principal de fumat.

**Gândiți-vă la diagnosticul de BPOC la pacienții care:**

- Au peste 35-40 de ani
- Sunt fumători sau foști fumători
- Au oricare dintre simptomele următoare:
  - dispnee de efort
  - tuse cronică
  - producție regulată de spută
  - episoade frecvente de "bronșită" în sezonul rece
  - wheezing
- Nu au manifestări clinice sugestive pentru astm (vezi tabelul de mai jos)

**Recurgeți la spirometrie în cazul în care suspectați diagnosticul de BPOC**

Obstrucția căilor aeriene este definită ca:

- **VEMS <80% din valoarea prezisă**
- **și VEMS/CVF < 70% din valoarea prezisă**

*VEMS - volum expirator maxim în prima secunda; CVF - capacitate vitală forțată*

Testul de reversibilitate la spirometrie nu este de obicei necesar ca parte a procesului diagnostic sau pentru planificarea terapiei inițiale

**Dacă nu sunteți sigur de diagnostic, gândiți-vă la următoarele indicii:**

- BPOC semnificativă clinic nu este prezentă în cazul în care VEMS și raportul VEMS/CVF se normalizează în urma terapiei medicamentoase
- Astmul poate fi prezent în cazul în care:
  - există un răspuns > 400 ml la bronhodilatatoare
  - măsurătorile repetate cu peak-flowmetrul indică variabilitate semnificativă diurnă sau de la o zi la alta
  - există un răspuns > 400 ml la 30-40 mg prednisolon zilnic administrat timp de 7-10 zile

**Dacă aveți încă îndoieli, formulați un diagnostic provizoriu și inițiați tratamentul empiric**

**Dacă nu aveți îndoieli, formulați diagnosticul de BPOC și inițiați tratamentul**

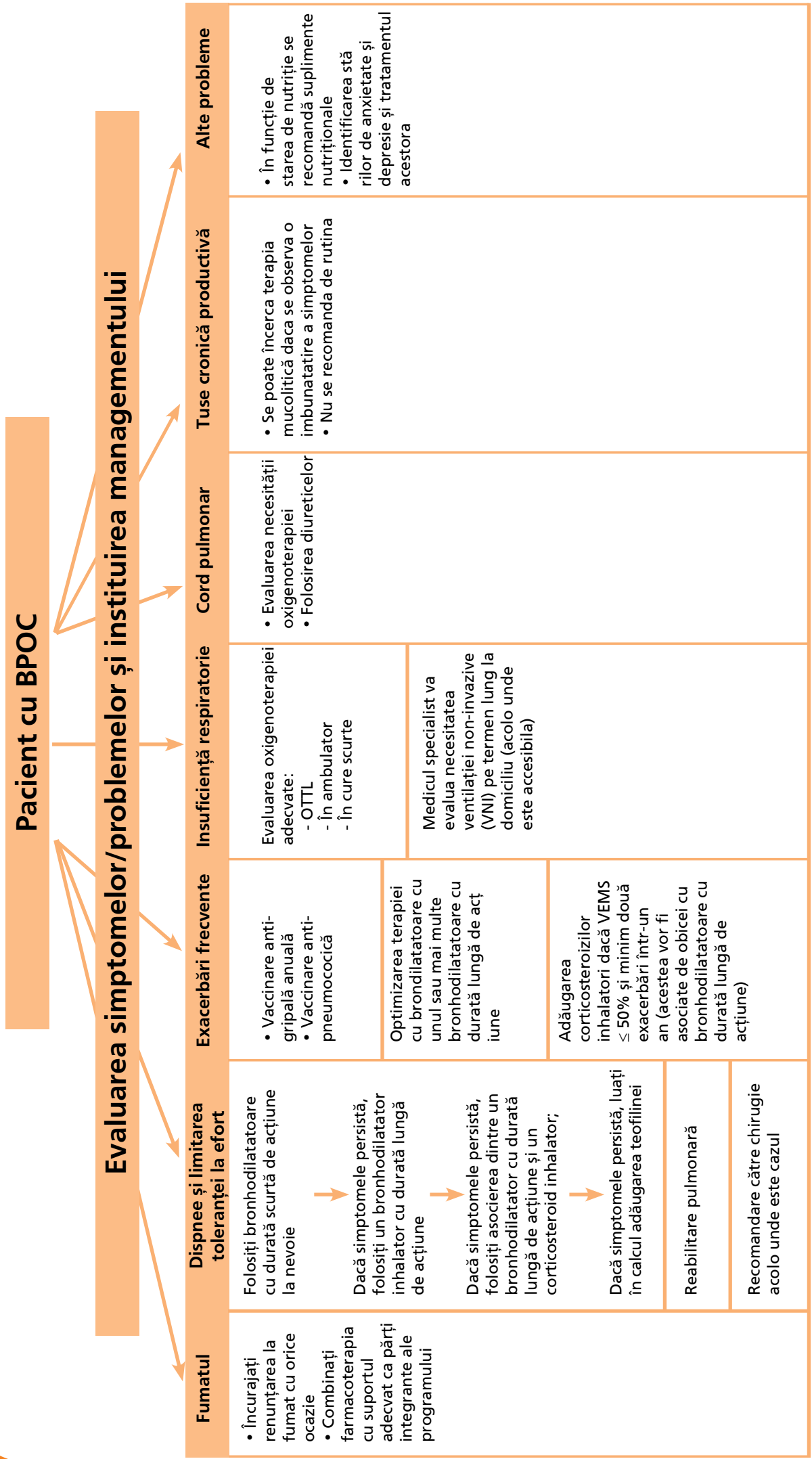
**În urma răspunsului la tratament, reevaluați diagnosticul**

**Manifestări clinice care stau la baza diagnosticului diferențial între BPOC și astm**

|   | BPOC                      | Astm           |
|---|---------------------------|----------------|
| Fumător sau fost fumător  | Aproape toți              | Posibil        |
| Simptome apărute înainte de 35 de ani                                   | Rar                       | Frecvent       |
| Tuse productivă cronică   | Frecvent                  | Puțin frecvent |
| Dispnee   | Persistentă și progresivă | Variabil       |
| Episoade de trezire nocturnă cu dispnee și/sau wheezing                 | Puțin frecvent            | Frecvent       |
| Variabilitate semnificativă diurnă sau de la o zi la alta a simptomelor | Puțin frecvent            | Frecvent       |

### 3. MANAGEMENTUL BPOC STABIL

Managementul pacientului cu BPOC stabil trebuie sa fie rezultatul activitatii unei echipe multidisciplinare



# 4. MANAGEMENTUL EXACERBĂRILOR BPOC

Exacerbările BPOC se pot asocia cu:

- agravarea dispneei
- creșterea purulenței sputei
- creșterea cantității sputei

## Management inițial

- Creșterea frecvenței utilizării bronhodilatatoarelor
- Antibioterapie orală dacă sputa este purulentă
- Prednisolon 30-40 mg timp de 7-10 zile - pentru toți pacienții cu agravare semnificativă a dispneei și toți pacienții internați în spital, cu excepția contraindicațiilor

Ambulator

- Inițierea sau intensificarea terapiei bronhodilatatoare
- Se ia în considerare tratamentul antibiotic

Reevaluare în 24-48 ore

Dispariția sau îmbunătățirea semnelor și simptomelor

Se continuă managementul și se reevaluează în 7 zile

Se reevaluează managementul pe termen lung

Fără semne de îmbunătățire

Se adaugă glucocorticoizi orali

Reevaluare în 24-48 de ore

Înrăutățirea semnelor și simptomelor

Internare

Decideți unde se efectuează managementul

Spital

## Factori care trebuie luați în vedere în luarea deciziei de spitalizare

| Factor   | În favoarea tratamentului în spital                     | În favoarea tratamentului la domiciliu |
|--|---|--|
| Se poate descurca la domiciliu   | Nu  | Da                                     |
| Dispnee  | Severă  | Ușoară                                 |
| Stare generală   | Proastă/ agravare                                       | Bună                                   |
| Nivel activitate   | Scăzut/nu se poate ridica din pat                       | Bună                                   |
| Cianoză  | Da  | Nu                                     |
| Agravarea edemelor periferice  | Da  | Nu                                     |
| Stare de conștiență  | Alterată  | Normală                                |
| Deja tratat cu OTTL  | Da  | Nu                                     |
| Circumstanțe sociale   | Pacientul locuiește singur/ nu poate avea grijă de sine | Adecvate                               |
| Confuzie acută   | Da  | Nu                                     |
| Debut rapid  | Da  | Nu                                     |
| Comorbidități semnificative (mai ales boli cardiovasculare și diabet zaharat insulino-dependent) | Da  | Nu                                     |
| SaO <sub>2</sub> < 90%   | Da  | Nu                                     |
| Modificări ale radiografiei toracice   | Prezentă  | Nu                                     |
| Nivelul pH-ului arterial   | < 7,35  | ≥ 7,35                                 |
| PaO <sub>2</sub> arterial  | < 7 kPa   | ≥ 7kPa                                 |

## Investigații

- Radiografie toracică
- Saturația în oxigen (SaO<sub>2</sub>)
- Gazometrie (dacă este posibil)
- ECG
- Hemoleucograma completă, urée și electroliți
- Determinare teofilinemie (dacă este accesibilă) dacă pacientul era în tratament cu teofilină la internare
- Examen microscopic (frotiu gram) din spută și cultură din spută dacă este purulentă

## Tratament non-farmacologic

- Oxigeno-terapie
- Ventilație non-invasivă (dacă este accesibilă)

## Tratament farmacologic

- Salbutamol; se cresc dozele și/sau frecvența administrărilor
- Teofiline în cazul unui răspuns insuficient sau inadecvat la salbutamol
- 30-40 mg/zi prednisolon oral pe o durată de 7-10 zile
- În caz de spută purulentă, antibiotice pe cale orală sau intravenoasă (beta-lactamine, tetracicline, bisepto), amoxicilină+acid clavulanic, cefalosporine generația II și III, fluorochinolone)

## Alte recomandări

- Monitorizare echilibrului hidro-electrolitic și a stării de nutriție a pacientului
- Administrarea subcutanată de heparine cu greutate moleculară mică
- Identificarea și tratarea comorbidităților asociate
- Stabilirea recomandărilor și a schemei de tratament de urmat la domiciliu
- Consult multidisciplinar dacă este cazul

| ANEXA 3   |                        |                                   |                              |                            |                         |
|---|------------------------|-----------------------------------|------------------------------|----------------------------|-------------------------|
| Terapii utilizate frecvent in BPOC  |                        |                                   |                              |                            |                         |
| Medicament  | Inhalator (µg)         | Solutie pentru nebulizare (mg/ml) | Oral                         | fiole pentru injectie (mg) | Durata de actiune (ore) |
| <b>β2-agonisti</b>  |                        |                                   |                              |                            |                         |
| <u>Durata scurta de actiune</u>   |                        |                                   |                              |                            |                         |
| Fenoterol   | 100 (MDI)              | 1                                 | 0.05% (sirop)<br>5 mg, sirop |                            | 4-6                     |
| Salbutamol (albuterol)  | 100-200 (MDI & DPI)    | 5                                 | 0.024%                       | 0.1, 0.5                   | 4-6                     |
| <u>Durata lunga de actiune</u>  |                        |                                   |                              |                            |                         |
| Formoterol  | 12 (DPI)               |                                   |                              |                            | 12+                     |
| <u>Anticolinergice</u>  |                        |                                   |                              |                            |                         |
| <u>Durata scurta de actiune</u>   |                        |                                   |                              |                            |                         |
| Bromura de ipatropium   | 20 (MDI)               |                                   |                              |                            | 6-8                     |
| <u>Durata lunga de actiune</u>  |                        |                                   |                              |                            |                         |
| Tiotropium  | 18 (DPI)               |                                   |                              |                            | 24+                     |
| <u>Combinatii β2-agonisti cu durata scurta de actiune + anticolinergice (in acelasi dispozitiv)</u> |                        |                                   |                              |                            |                         |
| Fenoterol/ipatropium  |                        | 1.25 / 0.5                        |                              |                            | 6-8                     |
| <u>Metilxantine</u>   |                        |                                   |                              |                            |                         |
| Aminofilina   |                        |                                   | 200-600 mg (cpr)             | 240 mg                     | variabil, pana la 24    |
| Teofilina (SR)  |                        |                                   | 100-600 mg (cpr)             |                            | variabil, pana la 24    |
| <u>Glucocorticoizi inhalatori</u>   |                        |                                   |                              |                            |                         |
| Budesonid   | 100, 200, 400 (DPI)    |                                   |                              |                            |                         |
| Fluticazona   | 50-500 (MDI&DPI)       | 0.25, 1                           |                              |                            |                         |
| Ciclesonid  | 80, 160 (MDI)          |                                   |                              |                            |                         |
| Mometazona  | 200, 400 (MDI)         |                                   |                              |                            |                         |
| <u>Combinatii β2-agonisti cu durata lunga de actiune + glucocorticoizi (in acelasi dispozitiv)</u>  |                        |                                   |                              |                            |                         |
| Formoterol/budesonid  | 4.5/160, 9/320 (DPI)   |                                   |                              |                            |                         |
| Salmeterol/Fluticazona  | 50/100, 250, 500 (DPI) |                                   |                              |                            |                         |
|   | 25/50, 125, 250 (MDI)  |                                   |                              |                            |                         |
| <u>Glucocorticoizi sistemici</u>  |                        |                                   |                              |                            |                         |
| Prednison   |                        |                                   | 5-60 mg (cpr)                |                            |                         |
| Metil-prednisolon   |                        |                                   | 4, 8, 16 mg (cpr)            |                            |                         |

## Bibliografie:

1. GOLD-Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic obstructive Pulmonary Disease - updated version 2008; [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)
2. Barnes PJ, *Eur Resp J*, 2003, 22(4):672-688
3. Hogg JC, *Lancet* 2004, 364(9435):709-721
4. Soriano JB, *Chest* 2005. 128(4):2099-2107
5. Agusti AG, *Proc Am Thorac Soc* 2005, 2(4):367-370
6. Halbert RJ, *Chest* 2003, 123(5):1684-1692
7. Van den Broom G, *Am J Resp Crit Care Med*, 1998, 158(6):1730-1738
8. Menezes AM, *Lancet* 2005, 366(9500):1875-1881
9. Chapman KR, *Eur Resp J* 2006, 27(1):188-207
10. World Health Organization. World Health Report 2004. Statistical Annex. Annex table 2 and 3: 120-131.
11. Lopez AD et al. *Eur Respir J* 2006; 27:397-412
12. De Marco R et al. *Thorax* 2004; 59(2):89-90
13. Soriano JB et al. *Thorax* 2000; 55(9):789-794
14. Murray CJL, *Lancet*. 1997 May 24;349(9064):1498-504.
15. [http://dev.ersnet.org/uploads/Document/c7/WEB\\_CHEMIN\\_893\\_1165842750.pdf](http://dev.ersnet.org/uploads/Document/c7/WEB_CHEMIN_893_1165842750.pdf)
16. Pauwels RA, Rabe KF. *Lancet* 2004; 364: 613-20
17. [http://www.european-lung-foundation.org/uploads/Document/WEB\\_CHEMIN\\_80\\_1135091449.jpg](http://www.european-lung-foundation.org/uploads/Document/WEB_CHEMIN_80_1135091449.jpg)
18. Almagro P et al. *Chest* 2002; 121: 1441-1448
19. Anto JM et al. *Eur Respir J* 2001; 17: 982-994
20. Stoller JK, *New Eng J Med* 2002; 346: 988-994
21. Fuso et al. *Am J Med* 1995; 98: 722-727
22. Wildman et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165 (2pt2): A272.
23. Seemungal et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1418-1422
24. Niewoehner DE, *Am J Med*. 2004 Dec 20;117 Suppl 12A:41S-48S. Review
25. Lindberg A et al. *Respir Med* 2006; 100(2):264-272
26. Pena VS et al. *Chest* 2000; 118(4):981-989
27. Riedel A et al. *ACCP, Chest* 2005; 132S
28. Izquierdo JL. *Respir Med*. 2003 ;97 Suppl C:S61-9.
29. UK Department of Health, Hospital Episode Statistics 2000-2001
30. GOLD Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic obstructive Pulmonary Disease - updated version 2007 - Guidelines and resources; [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)
31. Oostanbrink JB et al. *Respir Med*. 2004 Sep;98(9):883-91
32. GFK 2008
33. European lung fundation <http://www.european-lung-foundation.org/index.php?id=155>
34. Ayres JG et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(7): A605
35. O'Reilly JF et al. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2(Abs): A646
36. O'Reilly JF et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(7): A590
37. Morgan 2001
38. Walke LM et al. *Arch Intern Med*. 2004 Nov 22;164(21):2321-4.
39. Jones PW et al. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2(Abs): A643
40. Ferrer M et al. *Ann Intern Med*. 1997 15;127(12):1072-9
41. Murray CJ, Lopez AD. *Lancet* 1997 24;349(9064):1498-504
42. Hanania NA, *Clin Ther* 2007; 29:2121-33
43. Piperno D, *Respir Med* 2003 Mar;97 Suppl C:S33-42.
44. Strâmbu I, Bucșa S, Anghel L, Ciolan G, Mocanu A, Stoicescu IP Managementul cronic al BPOC - rezultatele unui chestionar pentru pacienții cu BPOC *Pneumologia*. 2006 Jan-Mar;55(1):7-12
45. Ancheta - Romania 2008
46. Cegecim data 2008
47. Strambu I, Teza de Doctorat, 2006

48. National Institute for Clinical Excellence "Chronic obstructive pulmonary disease - Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care" Thorax 2004, 59, suppl 1:1-232
49. Jenkins CR et al. Med J Aust. 2005 Jul 4;183(1 Suppl):S35-7.
50. Simon PM, Am Rev Respir Dis 1990, 142(5):1009-1014
51. Sundblad BM, Larsson K, Nathell L, Division of Physiology, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden
52. Kesten S, Chest 1993, 104(1):254-258
53. Loveridge B, Am Rev Respir Dis 1986, 134(5):930-934
54. Manino DM, Am J Med 2003, 114(9):758-782
55. Pellegrino R, Eur Resp J, 2005, 26(5):948-968
56. Ferguson GT, Chest 2000, 117(4):1146-1161
57. Kanner RE, Am J Med 1999, 106(4):410-416
58. Lofdahl CG, Respir Med 1998, 92(3):467-472
59. JonesPW, Thorax 2001, 56(11):880-887
60. Pinto-Plata VM, Eur Resp J 2004, 23(1):28-33
61. Oga T, Am J Resp Crit Care Med 2003, 167(4):544-549
62. The tobacco use and dependence clinical practice guidelinepanel, staff, and consortium representatives. JAMA 2000, 28:3244-3254
63. American Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of nicotine dependence; Washington DC, MAM 1994
64. Glynn TJ, Prog Clin Biol Res 1990, 339:11-25
65. Baillie AJ, Drug and Alcohol Review 1994, 13:157-170
66. Wilson DH, Med J Aust 1990, 152(10):518-521
67. Britton J, Thorax 1999, 54(1):1-2
68. Katz DA, J Natl Cancer Institute 2004, 96(8):594-603
69. Fiore MC, US Dpt of Health and Human Sevices, CDC, 1996
70. Lancaster T, BMJ 2000, 321(7257):355-358
71. Jorenby DE, N Engl J Med 1999, 340(9):685-691
72. Jorenby DE, JAMA 2006, 296(1):56-63
73. Nides M, Arch Intern Med 2006, 166(15):1561-1568
74. Tonstad S, JAMA 2006, 296(1):64-71
75. Vathenen AS, Am Rev Respir Dis 1988, 138(4):850-855
76. Gross NJ, Am Rev Respir Dis 1989, 139(5):1188-1191
77. Chrystyn H, BMJ 1988, 297(6662):1506-1510
78. Higgins BG, Eur Resp J 1991, 4(4):415-420
79. Shim CS, Am J Med 1983, 75(4):697-701
80. Datta D, Chest 2003, 124(3):844-849
81. Mahler DA, Chest 1999, 115(4):957-965
82. Dahl R, Am J Resp Crit Care Med 2001, 164(5):778-784
83. Niewoehener DE, Ann Int Med 2005, 143(5):317-326
84. Vincken N, Eur Resp J 2002, 19(2):209-216
85. Ulrik CS, Thorax 1995, 50(7):750-754
86. Boyd G, Eur Resp J 1997, 10(4):815-821
87. Cazzola, Respir Med 1995, 89(5):357-362
88. Rossi, Chest 2002, 121(4):1058-1069
89. Murciano D, N Engl J Med 1989, 320(23):1521-1525
90. McKay SE, Thorax 1993, 48(3):227-232
91. Taylor DR, Am Rev Respir Dis 1985, 131(5):747-751
92. COMBIVENT ISSG, Chest 1997, 112(6):1514-1521
93. Gross N, Respiration 1998, 65(5):354-362
94. Mahler DA, Am J Respir Crit Care Med 2002, 16(8):1084-1091
95. Jones PW, Eur Resp J 2003, 21(1):68-73
96. Calverley P, Lancet 2003, 361(9356):449-456
97. Szafranski W, Eur Resp J 2003, 21(1):74-81
98. Renkema TE, Chest 1996, 109(5):1156-1162



99. Decramer M, Am Rev Respir Dis 1992, 146(3):800-802
100. Hanania NA, Chest 2003, 124(3):834-843
101. Calverley PM, Eur Resp J 2003, 22(9):912-919
102. Calverley PMA et al. New Engl J Med 2007; 356(8): 775-789
103. Isada CM, Respiratory Infections - a scientific basis for management, London, WB Saunders, 1994:621-633
104. Siafakas NM, Sheffield ERS Monograph, 1998:264-277
105. Siafakas NM, Eur Resp J 1995, 8(8):1398-1420
106. ATS - Standards in asthma and COPD, Am Rev Respir Dis 1987, 136(1):225-244
107. Irwin RS, Chest 1998, 114(suppl 2): 133s-181s
108. Ries AL, Chest 2007, 131(suppl 5):4s-42s
109. Lacasse Y, Lancet 1996, 348(9035):1115-1119
110. Goldstein RS, Lancet 1994, 344(8934):1394-1397
111. Wijkstra PJ, Eur Resp J 1994, 7(2):269-273
112. Nosturnal Oxygen Therapy trial group: Ann Internal Med 1980, 93(3):391-398
113. MRC Report, Lancet 1981, 1(8222):681-686
114. Tarry SP, N Engl J Med 1995, 333(11):710-714
115. Celli BR, Eur Resp J 2004, 23(6):932-946
116. Rodrigues-Roisin R, Chest 2000, 117(suppl 2):398s-401s
117. Burge S, Eur Resp J, 2003, suppl 41:46s-53s
118. NIPPV in COPD, Chest 1999, 116(2):521-534
119. Lightowler JV, BMJ 2003, 326(7382):185
120. Meyer TJ, Ann Internal Med, 1994, 120(9):760-770
121. Brochard L, N Engl J Med 1995, 333(13):817-822
122. Lloberes P, Eur Resp J 1988, 1(6):536-539
123. Emerman CL, Am J Emerg Med 1990, 8(4):289-292
124. Davies L, Lancet 1999, 354(9177):456-460
125. Niewoehner DE, N Engl J Med 1999, 340(25):1941-1947
126. Woodhead M, Eur Resp J 2005, 26(6):1138-1180
127. Sethi S, N Engl J Med 2002, 347(7):465-471
128. Rebuck AS, Am J Med 1987, 82(1):59-64
129. Moayyedi P, Thorax 1995, 50(8):834-837
130. Thompson WH, Am J Respir Crit Care Med 1996, 154:407-412
131. Aaron SD, N Engl J Med 2003, 348(26):2618-2625