

616.23

B 87

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII REPUBLICA MOLDOVA  
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
"N. TESTEMIȚANU"

***BRONȘITA CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ:  
DIAGNOSTICUL, PRINCIPIILE MODERNE  
DE TRATAMENT, PROFILAXIA***

**Recomandări metodice**

Chișinău 2003

## **Bronșita cronică obstructivă: diagnosticul, principiile moderne de tratament, profilaxia.**

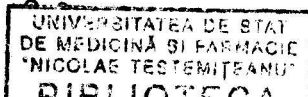
Bolile pulmonare cronice obstructive (BPCO) fac parte din cele mai răspândite patologii ale omului. În structura morbidității ele ocupă una din primele poziții după zilele de incapacitate de muncă, cauze de invalidizare și se plasează pe locul IV al cauzelor de deces. Ele cauzează pagubă economică substanțială, ultima fiind cauzată de incapacitatea temporară și permanentă de muncă a celei mai active părți din populație. Morbiditatea prin bronșită cronică este destul de înaltă: în structura BPCO partea bronșitei cronice obstructive (BCO) constituie mai mult de 70%.

BCO prezintă o afecțiune difuză a arborelui bronșic de origine inflamatorie cu evoluție trenantă, produsă în consecința iritării de lungă durată a bronhiilor de către poluanți (preponderent fumul de tutun) la persoane cu predispunere ereditară, caracterizată prin lezarea producției de mucus, și a funcției de drenare a arborelui bronșic ce se manifestă prin tuse, eliminare de spută și dispnee cu dezvoltarea inevitabilă a complicațiilor – emfizemului obstructiv pulmonar și a cordului pulmonar cronic. Unul din elementele esențiale ale BCO este inflamația, care joacă un rol primordial în dezvoltarea întregului complex de modificări patologice. Dereglările de ventilație în BCO, predominant obstructive se manifestă prin dispnee expiratorie și scăderea VEF1- indicatorului integral, care reflectă gradul de obstrucție bronșică. Progresarea maladiei, fiind un semn obligatoriu al BCO se manifestă prin scăderea anuală a VEF1 cu 50 ml și mai mult.

### **Clasificarea bronșitei cronice** (Paleev N.R., Ilicenco V.A., Țaricova L.N. 1990,1991)

1. Caracterul procesului inflamator în bronhii.
  - 1.1 Bronșita simplă (catarală)
  - 1.2 Bronșita purulentă (cu eliminarea sputei purulente)
  - 1.3 Bronșita muco-purulentă (cu eliminarea sputei muco-purulente)
  - 1.4 Forme speciale
    - 1.4.1 Bronșita hemoragică cu eliminarea sputei cu amestec de sânge
    - 1.4.2 Bronșita fibrinoasă cu eliminarea sputei foarte viscoase, bogată în fibrină în formă de dop din bronhii mici.
2. Prezența sau lipsa sindromului de obstrucție
  - 2.1 Bronșita neobstructivă
  - 2.2 Bronșita obstructivă
3. Nivelul de afectare a arborelui bronșic
  - 3.1 Cu afectarea preponderentă a bronhiilor mari (proximali)
  - 3.2 Cu afectarea preponderentă a bronhiilor mici și bronhiolilor.
4. Evoluția
  - 4.1 Latentă
  - 4.2 Cu acutizări rare
  - 4.3 Cu acutizări frecvente

B 8254



#### 4.4 Recidivantă

#### 5. Faza

##### 5.1 Acutizare

##### 5.2 Remisie

#### 6. Complicații

##### 6.1 Emfizem pulmonar

##### 6.2 Hemoptizia

##### 6.3 Insuficiența respiratorie

###### 6.3.1 acută

###### 6.3.2 cronică

###### 6.3.3 acută pe fondal de cronică

Gradarea insuficienței cronice respiratorii:

Gradul I- dereglări obstructive de ventilație fără hipoxemie arterială

Gradul II- hipoxemie arterială moderată ( $\text{PaO}_2$  79-55 mm Hg)

Gradul III- hipoxemie arterială pronunțată  $\text{PaO}_2 < 55$  mm Hg; sau hipercapnie  $\text{PaCO}_2 > 45$  mm Hg

##### 6.4 Hipertensiune pulmonară secundară

###### 6.4.1 Stadiul tranzitoriu

###### 6.4.2 Stadiul stabil, fără insuficiență circulatorie

###### 6.4.3 Stadiul stabil cu insuficiență circulatorie.

### **Criteriile de bază pentru stabilirea diagnosticului BCO**

Diagnosticarea BCO se bazează pe datele anamnestice, manifestările clinice și rezultatele evaluării funcției de ventilație pulmonară. Maladia de regulă debutează în vârsta medie și progresează lent. Factorii de risc sunt:

- Fumatul
- Noxele profesionale
- Poluanții atmosferici
- Fumul de la aparatele casnice de încălzire
- Fumul de bucătărie
- Substanțe chimice iritante.

Principalele manifestări clinice le constituie tusea cu expectorații și dispneea. Dispneea poartă un caracter expirator, inițial apare la eforturi fizice în perioada de acutizare a bronșitei cronice, în condiții climaterice umede, la scăderea presiunii atmosferice progresând ulterior. Gradul de manifestare a simptomelor depinde de stadiul bolii, viteza ei de progresare și nivelul predominant de afectare a arborelui bronșic. Intensitatea ei poate varia considerabil: de la senzație de insuficiență de aer la eforturi fizice moderate până la insuficiența respiratorie pronunțată. Fiind mai mult manifestată dimineața dispneea se micșorează după expectorarea sputei. La pacienții cu BCO dispneea prezintă cauza principală de degradare a calității vieții. Tusea și eliminările de spută în cantități mici pot fi manifestate numai în orele de dimineață. În mod obișnuit tusea se înregistrează pe parcursul zilei, mai rar numai în orele nocturne. Cantitatea de spută, de regulă, nu

este mare, rar depășind 60 ml pe zi, în perioadele de remisie ea poartă un caracter mucos, des fiind eliminată după perioade îndelungate de tuse. Acutizările de natură infecțioasă se manifestă prin agravarea tuturor semnelor a bolii, apariția sputei purulente și sporirii cantității acesteia. Rezultatul examenului obiectiv la pacienții cu BCO depind de gradul de obstrucție a bronhiilor și al emfizemului. Pe măsura progresării lor diametrul antero-posterior al cutiei toracice se mărește. În emfizem pronunțat se schimbă și aspectul pacientului, cutia toracică capătă forma de butoi (majorarea diametrului antero-posterior). Din cauza dilatării cutiei toracice și deplasării claviculelor în sus gâtul pare să fie scurt și îngroșat, fosele supraclaviculare devin bombate (suplinite cu vârfurile pulmonare dilatate). În cazul dezvoltării insuficienței respiratorii cronice și a hipoxemiei arteriale apare cianoza difuză caldă a pielii și a mucoaselor vizibile cu apariția insuficienței circulatorii se constată acrocianoza, edeme ale membrelor inferioare, turgescența venelor jugulare, pulsația epigastrală. Prin percuție se detestă un sunet de cutie, limitele pulmonare inferioare sânt deplasate în jos, mobilitatea lor respiratorie este limitată. Din aceste cauze de sub rebordul costal poate proemina marginea indoloră a ficatului, dimensiunile lui rămânând în limitele normei. La auscultația plămânilor se constată raluri uscate difuze de timbru diferit, care sânt mai bine auzite la un expir forțat. Printre semnele clasice pot fi menționate expirația șuierătoare și alungirea expirului forțat mai mult de 5 secunde, care mărturisesc despre obstrucția bronșică.

Astfel obstrucția bronșică este caracterizată prin trăsăturile următoare:

1. Dispnee la efort fizic
2. Tuse chinuitoare puțin productivă, în care eliminarea unei cantități mici de spută cere eforturi mari, șocul expectorant fiind slab.
3. Alungirea fazei de expir în respirație obișnuită și în special în cea forțată.
4. Raluri uscate sibilante la expir, semn al afectării bronhiilor mici.
5. Simptoame de emfizem pulmonar obstructiv.

**Criteriile obstrucției bronșice.** Despre dereglarea permeabilității bronșice semnaleză diminuarea capacității vitale pulmonare forțate și volumului expirului forțat în prima secundă până la nivelul mai mic de 80% de la cele normale. Obstrucția bronșică se consideră cronică, dacă poate fi înregistrată prin teste repetate spirometrice cel puțin de trei ori pe parcursul unui an în pofida terapiei administrate. Determinarea următorilor indici de volum și viteză se consideră obligatorie. Capacitatea vitală pulmonară forțată, volumul expirului forțat în prima secundă, viteza maximală a expirului la nivelul 75; 50 și 25% a capacității vitale pulmonare forțate. Analiza vitezelor maximale de volum în perioade diferite ale capacității vitale pulmonare forțate permite evaluarea nivelului predominant de obstrucție bronșică.

Pentru evaluarea reversibilității dereglărilor obstructive de ventilație se aplică probele farmacologice. În calitate de preparate bronhodilatatoare în astfel de teste la maturi se recomandă:  $\beta_2$ -agoniștii cu acțiune de scurtă durată (începând cu doza minimală până la maximal admisibilă: FENOTEROL 100-800 mkg, SALBUTAMOL 200-800 mkg, TERBUTALIN 250-1000 mkg) cu evaluarea



răspunsului bronhodilatator peste 15 minute; preparate anticolinergice - în calitate de standard se recomandă folosirea bromurei de ipratropium (începând cu doze minimale 40 mkg până la maximal posibile - 80 mkg) cu evaluarea răspunsului bronhodilatator peste 30-40 min. În scopul evitării rezultatelor greșite și pentru efectuarea corectă a testului bronhodilatator este necesar de contramandat terapia de rutină în dependență de proprietățile farmacocinetice a preparatului administrat ( $\beta_2$ -agoniștii cu acțiune de scurtă durată - cu 6 ore până la inițierea testului,  $\beta_2$ -agoniștii cu durată lungă de acțiune - cu 12 ore, iar teofilinile prolongate - cu 24 de ore). Sporirea volumului expirului forțat în prima secundă cu 15 % și mai mult, sau cu 200 ml și mai mult mărturisește despre reversibilitatea obstrucției bronșice - diminuarea acestui indicator cu mai mult de 50 ml pe an indică progresarea maladiei - volumul expirului forțat în prima secundă (VEF1) servește drept indicator pentru aprecierea gradului de obstrucție în BPCO. În baza acestui indicator se determină și gradul de gravitate a BCO: forma ușoară – VEF1 mai mult de 70% de la valorile necesare; gravitate medie 50-69% de la valorile necesare și forma gravă - mai puțin de 50%.

Gradația aceasta este recomandată de Societatea Europeană Respiratorie (1999)

### Clasificația BPCO după gravitate

Tab.1

Gradul	Semnele clinice de bază	Indicii funcționali
Ușoară	Tuse periodică, dispnee numai la efort fizic intens, sau lipsește	VEF > 70%. Indicii de volum normali
Medie	Tuse permanentă, mai pronunțată dimineața, cantități mici de spută, dispnee la efort fizic moderat, raluri uscate difuze.	VEF- 50-69% de la valori necesare, sporirea volumului rezidual pulmonar, episoade tranzitorii de hipoxie după efort fizic. Semne electrocardiografice de suprasolicitare a compartimentelor drepte ale cordului.
Gravă	Tuse permanentă, dispnee în repaus, cianoza, participarea musculaturii axilare la distanță. Semne de insuficiență ventriculară dreaptă.	VEF < 50% de la valori necesare, hipoxie, hipercapnie, semne ECG de cord pulmonar extenuarea musculaturii respiratorii. Eritrocitoză.

O însemnătate mare în diagnostica bronșitei cronice are examinarea sputei, care permite evaluarea activității procesului inflamator și aprecierea etiologiei microbiene a acutizării. Hemograma. În evoluția stabilă a BPCO nu se detestă schimbări esențiale a leucocitelor în sângele periferic. În acutizări mai des poate fi observată leucocitoza neutrofilică cu devierea formulei în stânga și accelerarea VSH, însă aceste schimbări se observă nu în toate cazurile. Cu instalarea hipoxemiei la pacienții cu BPCO apare sindromul policitemic pentru care sînt

caracteristice sporirea hematocritului ( $Ht > 47\%$  la femei, și  $> 52\%$  la bărbați), majorarea cantității de eritrocite, sporirea concentrației de hemoglobină, VSH scăzută, viscozitatea sângelui sporită.

Pentru determinarea gradului de insuficiență respiratorie se evaluează componența gazelor a sângelui arterial și capilar, care are o însemnătate majoră la pacienții cu obstrucția bronșică pronunțată, la instalarea insuficienței respiratorii acute și la aprecierea eficacității oxigenoterapiei. Complicația de bază o prezintă insuficiența respiratorie acută, condiționată de sporirea cantității de spută, sau sporirea viscozității ei pe fondal de infecție bronhopulmonară. Insuficiența respiratorie acută (IRA) se poate produce în pneumonie, insuficiență ventriculară stângă, tromboembolie a arterelor pulmonare. Drept simptome de eminență a IRA la pacienții cu BCO se consideră scăderea presiunii parțiale a oxigenului ( $PaO_2$ ) cu 10-15 mm Hg, sau scăderea  $PaO_2$  mai jos de 55 mm Hg progresată pe parcursul câtorva ore sau zile și sporirea  $PaCO_2$  mai sus de 50 mm Hg, precum și scăderea PH mai jos de 7,3. Dinamica ultimului indicator reflectă dezvoltarea acidozei metabolice pe fondal de hipercapnie (spre deosebire de hipercapnia cronică, compensată prin alcaloză metabolică). Despre hipoxemie cronică semnalează instalarea eritrocitozei secundare și poliglobuliei.

Pulsoximetria se aplică pentru măsurare și monitorizare a saturației sângelui cu  $O_2$ , însă ea poate înregistra doar gradul de oxigenare și nu permite monitorizarea  $PaCO_2$ . Dacă  $SaO_2$  constituie 94% este indicată aprecierea gazelor sanguine. În ultima se constată diminuarea presiunii parțiale a oxigenului  $PaO_2$  și sporirea  $PaCO_2$  în sânge.

Determinarea gazelor în sânge este indicată tuturor pacienților cu VEF1 mai mic de 50% de la valorile necesare. Factori de prognostic pentru supraviețuire joasă a pacienților cu BCO sunt VEF1 mai mic de 1 l/min,  $PaO_2 < 50$  mm Hg și semne clinice de cord pulmonar decompensat.

La examinarea ECG pot fi observate schimbările cauzate de dezvoltarea emfizemului pulmonar și hipertensiunii pulmonare: devierea axei electrice a cordului spre dreapta, apariția undei P *pulmonale* în derivațiile II, III, aVF,  $V_1$ ,  $V_2$ , rotația cordului în jurul axei longitudinale cu ventriculul drept înainte.

Radiografia pulmonară relevă sporirea sau deformația reculară a desenului pulmonar, precum și semnele de emfizem: poziția joasă a cupolei diafragmului și limitarea mobilității acesteia, sporirea transparenței a câmpurilor pulmonare. În hipertensiune pulmonară se constată micșorarea calibrului vaselor pulmonare periferice și dilatarea ramurilor mari ale arterei pulmonare. Semnul de hipertrofie ventriculară dreaptă este: proeminarea arcului II al conturului stâng al cordului (conul arterei pulmonare). Majorarea dimensiunilor trunchiului arterei pulmonare se detectă la 95% a pacienților cu BCO la instalarea cordului pulmonar. Un semn tipic pentru hipertensiunea pulmonară o prezintă dilatarea porțiunii descendente a arterei pulmonare cu majorarea diametrului  $> 20$  mm. Dilatația ventriculului drept se manifestă radiologic prin reducerea spațiului retrosternal.

Examenul Doppler-EcoCG al ventriculului drept și valvei tricuspidiene precum și al regurgitației tricuspidiene prezintă o metodă perfectă neinvazivă de evaluare a presiunii în artera pulmonară. La normal, presiunea în artera pulmonară

constituie: sistolică - 25-30 mm Hg, diastolică 12-15 mm Hg, medie - 20 mm Hg. Hipertensiune pulmonară este considerată sporirea presiunii sistolice în artera pulmonară > 30 mm Hg.

Examenul bronhologic include:

- Vizualizarea mucoasei bronhiilor;
- Examinarea culturii bacteriologice a conținutului bronhiilor;
- Lavajul bronhoalveolar cu determinarea componenței celulare în scopul precizării caracterului de inflamație;
- Biopsia mucoasei bronhiilor.

**Formularea diagnosticului clinic în BPCO trebuie să includă:**

- ✓ Formularea diagnosticului clinic al BPCO în cazul când ea poate fi strict delimitată, sau enumerarea grupului de boli cronice obstructive prezente la pacient în mod cronic de apariție ale lor. Fiecare din formele nozologice ale BPCO cere descrierea particularităților acesteia, de exemplu în stabilirea diagnozei de emfizem pulmonar este necesară indicarea localizării preponderente și a formei anatomice (panacinară, centroacinară, distală, buloasă, boala buloasă a plămânilor, pneumotorax, pneumotorax recidivant).
- ✓ Determinarea gradului de gravitate a formei specifice de BPCO, considerând criteriile expuse mai sus.
- ✓ Faza bolii: remisie sau acutizare.
- ✓ Complicațiile: insuficiența respiratorie cronică (cu indicarea gradului), cord pulmonar (compensat, decompensat), aritmiile cardiace, policitemia.
- ✓ Factorii de risc pentru dezvoltarea BPCO: indexul fumătorului, poluanții profesionali și casnici, fenotipul în caz de patologie genetic determinată, atopia, afecțiuni frecvente ale căilor respiratorii, cauzate de receală.

### **Tratamentul BCO**

Datorită faptului, că emfizemul pulmonar este caracterizat prin schimbări morfologice ireversibile a țesutului pulmonar măsurile curative de bază în BPCO sînt axate pe prevenirea progresării maladiei și profilaxia recidivelor de insuficiență respiratorie acută. Scopurile tratamentului sînt următoarele:

- Scăderea ratei de progresare a afecțiunii difuze a bronhiilor
- Prevenirea deteriorării ulterioare a funcției bronho-pulmonare
- Diminuarea frecvenței și duratei a acutizărilor și menținerea remisiilor
- Sporirea toleranței la efort fizic și îmbunătățirea calității vieții
- Prevenirea și tratamentul complicațiilor

Terapia BCO se efectuează în două etape: tratamentul de susținere (în afara acutizării) cu masuri de reabilitare și obținerea remisiei stabile. În general terapia necesită o abordare complexă. În tratamentul pacienților cu BCO este necesar da considerat prezența frecventă a maladiilor concomitente: diabet zaharat, cardiopatie ischemică, precum și abuzul de alcool, fumatul, vârsta.

Tactica de tratament:

- Instruirea pacienților

- Abandonarea fumatului
- Terapia mucoreglatoare
- Terapia cu glucocorticoizi
- Corecția insuficienței respiratorii
- Terapia antibacteriană
- Terapia de recuperare

Indicații pentru spitalizarea pacienților cu BCO sînt acutizarea maladiei în prezența unei sau a câtorva condiții asociate:

- Ineficacitatea tratamentului ambulator
- Progresarea hipoxemiei
- Apariția sau progresarea hipercapniei
- Apariția sau dacompensarea cordului pulmonar
- Incompliance la tratamentul ambulator
- Prezența bolilor concomitente grave pulmonare sau extrapulmonare (ex. Pneumonia secundară).

### **Instruirea pacienților.**

Scopul programului de instruire a pacienților este furnizarea informației despre evoluția bolii și tratamentul ei, precum și modificarea comportamentului pacientului și în final îmbunătățirea calității vieții. Relațiile de parteneriat, ce presupun colaborarea activă a pacienților și a familiilor lor cu personalul medical trebuie să fie încurajate.

### ***Abandonarea fumatului.***

Sistarea fumatului prezintă un factor de importanță majorată care face pronosticul bolii mai benefic. Ea trebuie să ocupe primul loc în tratamentul maladiei în cauză. Tusea și hiperproducția de spută se pot diminua considerabil sau dispărea timp de câteva luni după sistarea fumatului. Suplimentar, abandonarea fumatului reduce dramatic rata anuală de scădere a VEF1, iar la pacienții cu forma ușoară a BPCO poate opri progresarea maladiei. În stadiile tardive a BPCO măsura acesta are un efect mai redus. Pentru combaterea dependenței nicotinică sînt utilizate gumele de mestecat și aplicatorii cu nicotină. Este posibilă aplicarea psihoterapiei și acupuncturii.

### ***Terapia bronhodilatatoare.***

Conform concepțiilor contemporane despre esența BPCO, obstrucția bronșică prezintă sursa principală a tuturor evenimentelor patologice se au loc în avansarea bolii și duc la insuficiența respiratorie.

La influențarea asupra permeabilității bronșice este necesar de ținut cont de faptul, că mecanismele principale ale obstrucției bronșice le constituie:

- Tumifierea inflamatoare a mucoasei bronhiilor
- Acumularea în lumenul bronhiilor a secretului viscos
- Contractia mușchilor netezi ale bronhiilor (bronhospasmul)
- Pierderea tracției elastice a țesutului pulmonar, care menține lumenul bronhiilor.

Primele trei mecanisme reprezintă componentul reversibil al obstrucției bronșice, iar ultimul – ireversibil. Destrucția carcasului elastic colagenos, fibroza și obliterația bronhiolilor prezintă substratul morfologic al emfizemului, care duce la pierderea tracției elastice pulmonare. În multe cazuri de BCO, în special la pacienții de vârstă avansată determinarea aportului componentului reversibil și celui ireversibil în dezvoltarea obstrucției bronșice este foarte dificilă. Anume din această cauză bronșita cronică și emfizemul pulmonar sînt unite într-o singură noțiune “bronhopneumopatie obstructivă”. În pofida faptului că la baza obstrucției bronșice în BCO se află mecanisme diferite, iar ponderea bronhospasmului este neînsemnată (predomină obstrucția bronșică ireversibilă) o sporire neînsemnată a indicilor de conductibilitate bronșică la administrarea bronhodilatatoarelor poate ameliora considerabil starea pacienților. Acest efect este condiționat de micșorarea efortului pentru depășirea rezistenței bronșice la expir, și prin urmare, de diminuarea gradului de surmenare a musculaturii respiratorii. Independent de cauzele ce produc și/sau agravează obstrucția bronșică, este necesară compensarea ei cu remediile, care influențează mecanismele de reglare a lumenului arborelui bronșic, în special la nivel distal.

Sînt preferabile formele inhalate de bronholitice. Calea inhalatoare de administrare a preparatelor facilitează pătrunderea mai rapidă a substanței terapeutice în bronhii și este mai eficientă. Concomitent riscul dezvoltării efectelor adverse sistemice se reduce considerabil. Aplicarea *spacer*-ului (dispozitivului special de volum) permite ușurarea procedurii, sporirea eficacității și diminuarea riscului efectelor adverse locale și celor sistemice.

Printre cele mai eficiente bronhodilatatoare aplicate în cazul bronșitei obstructive în prezent se consideră preparatele din trei grupe de baza:

1. Anticolinergice (M-colinolitice)
2. Stimulatorii receptorilor  $\beta_2$  adrenergice ( $\beta_2$  agonștii)
3. Metilxantinele (miolitice)

Consecutivitatea administrării acestor substanțe depinde de gravitatea maladiei și de particularitățile individuale de evoluție a bolii. Preparatele de rîndul întâi sînt considerate M-colinoliticele. Administrarea lor pe calea inhalatoare este obligatorie în toate gradele de gravitate a maladiei.

### **Preparatele anticolinergice: M-colinolitice.**

Mecanismul de bază al bronhoobstrucției în BPCO este considerată bronhoconstricția colinergică, care poate fi suprimată de către preparatele anticolinergice (ACE). Substanțele anticolinergice sînt inhibitori de concurență ai acetilcolinei pentru receptorii membranelor postsinaptice a musculaturii netede și glandelor mucoase. Ele blochează acțiunea muscarinică a acetilcolinei astfel inhibînd răspunsul produs de activația parasimpatică postganglionară a vagusului. Prin acest mecanism se produce blocada receptorilor muscarinici musculaturii netede a arborelui bronșic și se suprimă bronhoconstricția reflectorie. Substanțele anticolinergice previn stimularea fibrelor sensibile a nervului vag mediată de către acetilcolină la acțiunea diferitor factori și diminuează secreția mucusului. Administrarea anticolinergicilor este argumentată patogenetic, deoarece tonusul

vagal bronhomotor sporit prezintă practic unicul component reversibil al bronhoconstricției în BCO. Din această cauză colinoliticele sînt preparate de prima alegere în tratamentul BCO. În studii numeroase a fost arătat faptul că colinoliticele sînt mai eficiente decît  $\beta_2$  agoniștii în tratamentul BCO.

La momentul actual în tratamentul BCO sînt folosite preparatele anticolinergice inhalatorii – derivatele cuaternare ale amoniului. O răspîndire mai largă a căpătat ATROVENTUL (ipratropium bromură). Preparatul se produce în balonașe de aerosol ce conțin 300 doze unice a câte 20 mkg. Acțiunea bronholitică se dezvoltă lent, atingând maximum peste 30-60 min. și se menține în mediu 5-6 ore. Preparatul se administrează în formă de aerosol dozat a câte 2 doze 3-4 prize pe zi. Efectul terapeutic deplin se dezvoltă spre sfîrșitul săptămînii a doua de administrare a preparatului. Datorită absorbției extrem de mici de pe mucoasa bronhiilor colinoliticele inhalatorii nu provoacă efecte adverse sistemice. Unele din efectele adverse rare ale ipratropiumului sînt uscăciunea în gură și gustul metalic. La nimerirea accidentală a preparatului în ochi este posibilă acutizarea glaucomului. Atroventul micșorează secreția glandelor mucoasei nazale și a bronhiilor. Clearance-ul mucociliar nu se deteriorează la acțiunea colinoliticele inhalatorii. Acest preparat are avantaje în comparație cu  $\beta_2$ -agoniștii: durata mai lungă de acțiune 5-6 ore (în pofida instalării mai tardive a efectului, peste 30-40 min.) și mai puține efecte adverse. Atroventul este eficient la pacienții de vîrsta avansată (în special la cei care suportă rău  $\beta_2$ -agoniștii). Deoarece sensibilitatea M-colinoreceptorilor bronhiilor nu scade cu vîrsta la administrarea preparatului de lungă durată (ani) tahifilaxia la el nu se dezvoltă. Încă un avantaj al colinoliticele îl prezintă lipsa efectelor cardiotoxice, fapt care face posibilă administrarea lor și pacienților cu dereglări cardiace și circulatorii. Spre deosebire de  $\beta_2$ -agoniștii colinoliticele nu produc vazodilație și astfel nu cauzează scăderea  $\text{PaO}_2$ .

TROVENTOLUL este analogic atroventului; este produsul cuaternar selectiv al acetilcolinei. Troventolul se administrează în formă de aerosol dozat pentru inhalații în baloane ce conțin 12,5 și 25 mg de preparat (300 doze unice într-un balon); o doză (un inspir) 40 și 80 mkg respectiv. Se prescrie a câte 1-2 doze 3-4 ori pe zi.

OXIVENT (oxitropium bromură) este similar atroventului, acționează mai îndelungat, se administrează câte 1-2 doze (100-200 mkg) de 2 ori pe zi dimineața și seara, iar în lipsa efectului de 3 ori pe zi (600 mkg). În BCO ușoară de regulă este suficientă administrarea preparatelor anticolinergice. Ele se aplică predominant în perioadele de agravare. Durata administrării nu trebuie să fie mai puțin de 3 săptămîni.

În BCO de gravitate medie și gravă colinoliticele se administrează în mod permanent. Se recomandă evaluarea eficacității preparatului după 3 săptămîni de administrare, deoarece rezultatele testului acut de bronhodilație cu colinolitice pot fi insuficient informative. Ameliorarea simptoamelor clinice și sporirea VEF1 cu 15% și mai mult după 3 săptămîni caracterizează eficiența administrării. La pacienții cu BCO de gravitate medie și gravă este posibilă majorarea dozei de colinolitice inhalate, însă în asemenea cazuri nu întotdeauna se reușește atingerea

controlului suficient asupra obstrucției bronșice prin monoterapie cu colinolitice. La pacienții din această categorie, de regulă, este eficientă combinația colinolitice cu  $\beta_2$ -agoniști.

### **Simpatomimeticele.**

În tratamentul BCO cu gradul de gravitate 2 și 3 se aplică:

- $\beta_2$ -agoniștii cu durată scurtă de acțiune: SALBUTAMOL (ventolin, ventodisc), FENOTEROL (berotec), TERBUTALIN (bricanil)
- $\beta_2$ -agoniștii cu acțiune prelungită: SALBUTAMOL SR (saltos, volmax), FORMOTEROL, SALMETEROL (servent)

Calea inhalatoare de administrare este preferabilă. Se recomandă folosirea *spacer*-ului care facilitează pătrunderea aerosolului în bronhiile mici și diminuează efectele adverse prin reducerea cantității absorbate din cavitatea bucală în sânge.  $\beta_2$ -agoniștii posedă o acțiune rapidă asupra obstrucției bronșice (în cazul păstrării componentului ei reversibil). Efectul bronhodilatator este cu atât mai pronunțat cu cât mai distal este dereglată permeabilitatea bronșică (densitatea maximală a bronhodrenoreceptorilor se determină la nivelul bronhiilor mici și medii). Acțiunea preparatelor se începe pe parcursul câtorva minute, atingând maximul la 15-20 minute. Efectul durează în dependență de doză de la 6 ore pentru  $\beta_2$ -agoniștii cu durată scurtă de acțiune, fapt ce determină administrarea preparatului de 4 ori pe zi a câte 1-2 doze. Durata efectului bronhodilatator la preparatele cu acțiune prelungită constituie 12 ore.  $\beta_2$ -agoniștii necesită precauții la administrarea lor pacienților de vârstă avansată cu patologii asociate (în special cardiopatia ischemică și hipertensiunea arterială), deoarece preparatele acestea, în deosebi fiind administrate concomitent cu diuretice, pot produce hipocaliemia tranzitorie, și, prin urmare, dereglarea ritmului cardiac. La administrarea lor de lungă durată sau la supradozare se dezvoltă rezistența la preparat, se deteriorează permeabilitatea bronșică – efectul de tahifilaxie. În afară de reacțiile adverse menționate mai des (tahicardia, tremorul, cefalea), la pacienții cu insuficiență respiratorie  $\beta_2$ -agoniștii pot provoca hipoxemia, care se dezvoltă din cauza vazodilatației în circulația mică (în regiunile pulmonare mai puțin ventilate) și avansării dezechilibrului de ventilație-perfuzie. Nu se recomandă administrarea  $\beta_2$ -agoniștilor în calitate de monoterapie, iar adăugarea lor la M-holinolitice se consideră optimală.

În tratamentul BPCO cu evoluție medie și gravă combinarea  $\beta_2$ -agoniștilor cu colinoliticele permite potențierea efectului bronhodilatator și diminuarea considerabilă a dozei sumare de  $\beta_2$ -agoniști, reducând astfel riscul efectelor adverse ale lor. Avantajele acestei combinații sînt la fel acțiunea asupra două mecanisme de bronhoobstrucție și instalarea rapidă a acțiunii bronholitice.

În acest scop sînt folosite preparatele combinate:

- BERODUAL (ipratropium bromură 20 mkg + fenoterol 50 mkg)
- COMBIVENT (ipratropium bromură 20 mkg + salbutamol 100 mkg )
- DUAVENT (ipratropium bromură 80 mkg + fenoterol 20 mkg)

În locul acestor preparate pot fi utilizate combinațiile de atrovent și salbutamol, sau troventol și salbutamol. În ultimii ani se acumulează experiența pozitivă de folosire a colinoliticele în combinație cu  $\beta_2$ -agoniștii cu acțiune prelungită (de exemplu cu salmeterol).

### **Metilxantine**

În cazul eficacității insuficiente a colinoliticele și  $\beta_2$ -agoniștilor este necesar de adăugat preparatele din grupul metilxantinei (TEOFILINA). Mecanismul lor de acțiune nu este studiat definitiv, însă este cunoscut faptul, că ele posedă o acțiune complexă: inhibă fosfodiesteraza. Prin urmare, se diminuează catabolismul și are loc acumularea de AMP ciclic în musculatura netedă a bronhiilor. Aceasta facilitează transportul ionilor de  $Ca^{++}$  din miofibrile în reticulul sarcoplasmatic, din care cauză se îngreuează interacțiunea dintre actină și miozină și bronhia se relaxează. Metilxantinele inhibă transportul ionilor de  $Ca^{++}$  prin canalele lente ale membranelor celulare și blochează receptorii adenozinici și purinici ai bronhiilor. Efectul lor bronhodilatator este mai puțin pronunțat decât la  $\beta_2$ -agoniștii și colinolitice, însă ele posedă un șir de efecte suplimentare: sporesc debitul cardiac, micșorează hipertensiunea pulmonară, diminuează dispneea, stimulează centrul respirator, sporesc transportul mucociliar (lucrul aparatului ciliar, modifică calitatea mucusului bronșic) și contractibilitatea mușchilor respiratorii, majorează fluxul sanguin renal, produc un efect slab antiinflamator și potențiază acțiunea salbutamolului și atroventului.

O problemă majoră în administrarea preparatelor teofilinei o constituie menținerea concentrației preparatului la un nivel anumit constant între 10 și 20 mkg/ml, ce asigură bronhodilatarea cu efecte adverse minime. În concentrații mai mici acțiunea teofilinei nu este sigură, iar la concentrațiile mai mari de 20 mkg/ml sporește pericolul de reacții adverse din partea tractului digestiv (greață, anorexie, vomă, diaree), din partea sistemului cardiovascular (tahicardie, aritmie, hipotensiune diastolică), din partea sistemului nervos central (tremor, insomnie, crampe). Incidența reacțiilor adverse sporește considerabil la concentrațiile de teofilină în sânge mai mari de 35 mkg/ml. Metabolismul și excreția teofilinei din organism sînt influențate de mai mulți factori. De exemplu, fumatul, alcoolul, preparatele anticonvulsive și rifampicina reduc timpul de eliminare a preparatului. Vârsta avansată, febra, insuficiența circulatorie și renală, precum și unele preparate medicamentoase (cimetidina, ciprofloxacina, eritromicina, propranololul, citostaticele și contraceptivele orale) din potrivă extind timpul de eliminare, sporind concentrația metilxantinelor în sânge. Factorii menționați mai sus trebuie să fie luați în considerație la administrarea teofilinei pacienților cu BCO. În cazurile când determinarea concentrației teofilinei în sânge nu este posibilă se recomandă următoarele doze de preparat:

- Nefumători tineri – 10 mg/kg în zi
- Fumători – 15 mg/kg în zi
- Pacienții de vîrsta a treia și cu patologie cardiacă – 2-4 mg/kg



În tratamentul BCO este rațională folosirea preparatelor teofilinei cu durată de acțiune prelungită. Ele se împart în 2 grupe:

□ **Preparate de generația I**

TEOPEC, TEOTARD, DUROFILIN, TEOBILONG, TEODUR, SABITAL și altele – cu durată de acțiune 12 ore și se administrează de 2 ori în zi

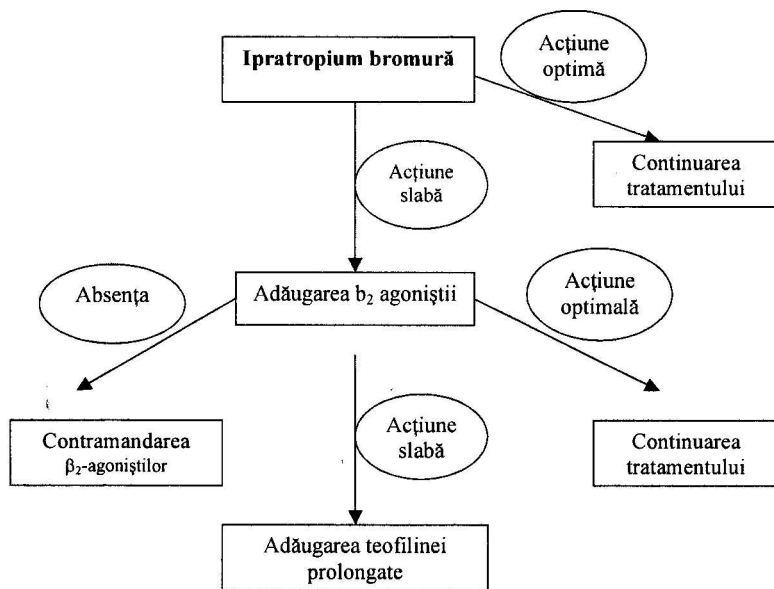
□ **Preparatele de generația a doua**

TEODUR-24, UNIFIL, DILATRAN, EUFILONG- cu durată de acțiune 24 ore, administrate odată în zi.

La administrarea metilxantinelor (cu durată scurtă și prelungită de acțiune) se recomandă determinarea concentrației de teofilină în sânge la începutul tratamentului fiecare 6-12 luni și după modificarea dozelor și schimbarea preparatelor. Intensificarea bronhodilației se atinge atât prin majorarea dozelor cât și prin modificarea căilor de administrare: utilizarea *spaser*-ilor, *nebulizer*-ilor, iar în obstrucție gravă și căii intravenoase de administrare.

În general, tactica de alegere a terapiei bronhodilatatoare poate fi prezentată în felul următor:

**Algoritmul de alcătuire a terapiei bronhodilatatoare de bază**



**Terapia cu glucocorticoizi**

Glucocorticoizii sînt preparate de rezervă în tratamentul BCPO. Drept indicație pentru administrarea lor în BCO este evoluția gravă pronunțată și acutizări frecvente, la ineficacitatea dozelor maxime a terapiei de bază - remediilor bronhodilatatoare. Ele posedă o acțiune antiinflamatoare puternică și diminuează

obstrucția bronhiilor, împiedică dezvoltarea hipoxemiei legate cu sporirea rezistenței pulmonare, cauzate de leucotriene. Fenomenele de inflamație în bronhii servesc drept fon pentru dezvoltarea hiperreactivității. În legătura cu aceasta se consideră rațională administrarea preparatelor antiinflamatorii. Eficacitatea corticosteroizilor la pacienții cu BCO este diferită. Doar la 10-30% din pacienții la administrarea lor se ameliorează permeabilitatea bronhiilor. Pentru luarea deciziei referitor la necesitatea administrării corticosteroizilor în mod sistematic este necesară o cură perorală de testare: 20-30 mg/zi (0,4-0,6 mg/kg de prednisolonă) pe parcursul a 3 săptămâni. Sporirea efectului bronholiticelor în testul de bronhodilatare cu 10% de la valorile necesare ale VEF1 sau sporirea VEF1 cu cel puțin 200 ml în perioada aceasta mărturisesc despre efectul pozitiv al corticosteroizilor asupra permeabilității bronșice și pot servi argument pentru administrarea lor de lungă durată. La atingerea efectului scontat doza lor se reduce treptat.

Administrarea sistemică a corticosteroizilor este însoțită de un spectru larg de efecte adverse, printre care un loc deosebit îi revine miopatiei steroidiene generalizate (inclusiv și a musculaturii respiratorii). La administrarea lor pe cale inhalatoare complicațiile sunt întâlnite mult mai rar, însă efectul curativ la fel se instalează mai tardiv. Se folosesc preparatele INGACORT sau BECOTID - un inspir (50 mkg de beclometazon) 3-4 ori în zi, doza maximală constituie 800 mkg.

La momentul actual nu există un punct de vedere comun referitor la tactica de administrare a corticosteroizilor sistemice și inhalatorii în BCO. În unele programe de tratament este subliniată atitudinea negativă față de administrarea de lungă durată a glucocorticosteroizilor sistemice.

### **Remediile mucoreglatoare**

În scopul ameliorării permeabilității bronșice se administrează preparatele mucolitice și mucoreglatoare.

ACETILCISTEIN se administrează per oral în doza nictimerală de 600-1200 mg, sau pe cale inhalatoare cu ajutorul *nebulaizer*-ului. Grupele sulfhidrice descompun legăturile bisulfide a mucopolisaharidelor sputei. Stimularea celulelor mucoasei la fel duce la lichefierea sputei. Un avantaj considerabil al acetilcisteinei este proprietatea lui antioxidantă, deoarece preparatul este precursorul glutationului unui din componentele importante de defensivă antioxidantă a organismului, fapt de importanță la pacienții de vârstă a treia pentru care este caracteristică activarea proceselor de oxidare și diminuarea activității antioxidante a serului.

BROMHEXINA se administrează per oral în doza zilnică 32-48 mg și intravenos câte 2 fiole (16 mg) 2-3 ori pe zi. Preparatul BRNHOSAN conține bromhexina în combinație cu diferite fitopreparate. Se administrează pe cale perorală în picături și pe cale inhalatoare.

ANBRAXOLUL prezintă un metabolit activ al bromhexinei. O dată cu acțiunea mucoreglatoare preparatul posedă proprietăți antioxidante și antiinflamatoare, însă un avantaj major al lui este acțiunea stimuloare asupra alveolocitelor de tip II, care duce la producerea sporită a surfactantului. Preparatul este folosit în diferite forme medicamentoase (comprimate, sirop, soluție pentru administrare perorală, injecții intravenoase și inhalatii). Doza perorală nictimerală

de ambraxol constituie 60-120 mg. În prezența insuficienței renale perioada de semieliminare a bromhexinei și ambraxolului se mărește, fapt care trebuie considerat la administrarea acestor preparate pacienților cu patologia menționată. La administrarea în combinație cu antibiotice ambraxolul facilitează pătrunderea lor în secretul bronhial, astfel sporind eficacitatea terapiei antibacteriene și reducând durata ei. Administrarea preparatului în cure de lungă durată micșorează substanțial frecvența și gravitatea acutizărilor BCO.

Preparatele fermentative nu se recomandă în calitate de mucolitice în BCO, ținând cont de sporirea activității proteolitice și diminuarea activității antiproteazice a secretului bronșic în acutizările maladiei. La administrarea fermenților proteolitici este înalt riscul efectelor adverse - hemoptiziei, alergiei, bronhoconstricției. În scopul terapiei mucoreglatoare de susținere în starea stabilă pe lângă preparatele mucolitice menționate mai sus este benefică administrarea diferitor fitopreparate. Argument pentru administrarea de lungă durată a mucoliticilor în BCO se consideră micșorarea frecvenței și diminuarea duratei de acutizare a bolii, însă terapia mucolitică nu influențează cel mai important indicator prognostic în BCO – valoarea VEF1.

Pentru mobilizarea și evacuarea sputei se folosește tehnica expectorantă: tehnica expirului forțat – 1-2 expiruri forțate și “tuse controlată” ce constă din inspir lent maxim, reținerea respirației pentru câteva secunde și două-trei mișcări tusive, care permite evitarea colapsului bronhiilor mici la expir. Metoda aceasta se recomandă pacienților cu tuse ineficace.

### **Corecția insuficienței respiratorii**

Corecția insuficienței respiratorii se atinge datorita folosirii oxigenoterapiei, antrenarea musculaturii respiratorii. Trebuie de subliniat, că intensitatea, volumul și terapia medicamentoasă depind de gravitatea stării și ponderea componentelor reversibil și ireversibil ale obstrucției bronșice. La epuizarea componentului reversibil caracterul terapiei se schimbă. Pe primul plan iese metodele axate spre corecția insuficienței respiratorii. Totodată volumul și intensitatea terapiei de bază rămân nemodificate.

La etapele tardive de evoluție a BCO și de formare a hipertensiunii pulmonare oxigenoterapia de durată este o componentă obligatorie a tratamentului, care ameliorează considerabil starea pacienților reducând hipoxemia, micșorând presiunea în circulația pulmonară și diminuând lezarea țesuturilor prin hipoxemie (inclusiv miocardului și mușchilor respiratorii). Ea are ca scop diminuarea hipertensiunii pulmonare (cauzate de vasoconstricția hipoxică) prin sporirea PaO<sub>2</sub> mai mult de 60 mm Hg, saturarea sângelui arterial (SaO<sub>2</sub>) >90%, conținutului de oxigen în sângele arterial (CaO<sub>2</sub>) >18 vol.%. Indicații pentru oxigenoterapie sistemică sunt scăderea PaO<sub>2</sub> în sânge până la 60 mm Hg, scăderea SaO<sub>2</sub> < 85% în proba standard la 6 min. mers și < 88% în repaus. Preferință i se dă oxigenoterapiei de durată (18 ore în zi) de flux mic (2-5 l/min) în condiții de staționar și la domiciliu sub controlul echilibrului acido-bazic. Curba de disociație a oxigemoglobinei are forma sinusoidă și sporirea PaO<sub>2</sub> mai mult 60 mm Hg produce sporirea SaO<sub>2</sub> și a CaO<sub>2</sub> neînsemnată (1-2 vol.%), însă poate provoca

retenția bioxidului de carbon. Din cauza aceasta, la posibilitate, în afara indicelor  $\text{SaO}_2$  (monitorizarea este foarte comodă și accesibilă prin intermediul pulsoximetrului) și  $\text{PaO}_2$  este de dorit să fie monitorizate și indicii  $\text{PaCO}_2$ , precum și pH. În mod ideal pacienții trebuie să primească oxigenul ce va spori nivelul  $\text{PaO}_2$  până la 60 mm Hg și nu va provoca reținerea  $\text{CO}_2$  și acidoza respiratorie acută. Chiar dacă are loc sporirea  $\text{PaCO}_2$ , ea nu trebuie să depășească 10 mm Hg și nu trebuie să provoace apariția sau progresarea acidozei respiratorii (scăderea pH nu mai mult de 0,1). Există câteva sisteme pentru livrarea oxigenului în căile respiratorii a pacientului. Mai des sînt folosite canulele nazale. Ele sînt comode, ieftine și bine suportate de majoritatea pacienților. Canulele permit formarea amestecului oxigeno-aerian cu conținutul de oxigen ( $\text{FiO}_2$ ) până la 24-40% cu volumul fluxului de  $\text{O}_2$  5 litri/min. Însă fracția reală de oxigen inspirat în afară de fluxul de  $\text{O}_2$  depinde de mai mulți factori: de geometria nazofaringelui, respirația orală, ventilația, *pattern*-ul respirator. Diminuarea volumului respirator și ventilației pe minut cauzează sporirea  $\text{FiO}_2$ . Această circumstanță face preferabilă aplicarea canulelor nazale în condiții de apariție a hipoventilației alveolare și împiedică instalarea hipoxemiei.  $\text{FiO}_2$  aproximativ la folosirea canulilor se calculează după formula:  $\text{FiO}_2 = 20\% + 4 \cdot \text{flux de } \text{O}_2$ . Pentru majoritatea pacienților în faza de acutizare a BPCO este suficient fluxul de  $\text{O}_2$  1-2 l/min. O mască facială simplă permite obținerea  $\text{FiO}_2$  de 35-55% cu fluxul de oxigen 6-10 l/min. Pentru asigurarea "eluării" de  $\text{CO}_2$  se recomandă fluxul de  $\text{O}_2$  mai mult de 5 l/min. Maska se aplică la pacienții care respiră preponderent cu gura precum și la cei cu iritabilitatea sporită a mucoasei nazale sau cu predispunere către epistaxis. Printre neajunsurile măștii pot fi menționate incomoditatea ei, dificultățile create la vorbire, la alimentare, la tuse și la expectorația sputei. Maska Venturi este un alt tip de mască care are ca avantaj posibilitatea asigurării valorilor relativ precise de  $\text{FiO}_2$ , care nu depind de volumul ventilației pe minut și fluxului inspirator. Se produc măștii standard pentru obținerea  $\text{FiO}_2$  24, 28, 31, 40%. În situațiile când este necesar  $\text{FiO}_2 > 40\%$  de regulă se aplică fluxul de oxigen 8-10 l/min. La ajustarea strânsă a măștii la față  $\text{FiO}_2$  poate atinge 90%, însă astfel de aplicare este incomodă și se suportă cu greu. De regulă se folosește 25-33% amestec aer-oxigen. În insuficiența respiratorie gravă se folosesc amestecuri de heliu cu oxigen. Pentru oxigenoterapia la domiciliu se folosesc concentratorii de oxigen precum și dispozitivele pentru ventilare pulmonară neinvazivă cu presiune pozitivă și negativă la expir și inspir. Oxigenoterapia sporește durata de supraviețuire a pacienților cu insuficiență respiratorie cronică. La folosirea oxigenoterapiei pe parcursul a 5 ani letalitatea pacienților scade de 2 ori în comparație cu grupul martor.

Îmbunătățirea funcției mușchilor respiratorii este un complement prețios la tratament. Diafragma asigură actul de inspir cu 80% (2/3 din capacitatea vitală a plămânilor) și facilitează aflusul de sânge la inimă. Pe fondal de insuficiență respiratorie de lungă durată și insuficiență circulatorie congestivă la pacienții cu BCO se dezvoltă atrofia musculară (masa diafragmului diminuează uneori mai mult decât de 2 ori) și fatigabilitatea mușchilor respiratorii. Antrenamentul musculaturii respiratorii se obține prin gimnastica respiratorie ajustată individual. Este posibilă aplicarea electrostimulării transcutane a diafragmului. Deoarece

pacienții cu BCO pronunțată, complicată cu cord pulmonar decompensat, respiră des și ineficient, este necesar de ai învăța să respire lent și adânc. Aceasta se obține prin instruirea pacienților în respirație diafragmală, expirului prin buzele închise și reținere voluntară a expirului. Astfel în expirul lent se îmbunătățește sincronizarea respiratorie a musculaturii abdominale și toracice, bronhiolile mai mult timp rămân neocolabate și mai mult aer se expiră. Prin urmare, respirul ulterior va fi mai adânc.

În policitemie pronunțată ( $Hb > 155 \text{ g/l}$ ) se recomandă eritrocitaferiza cu înlăturarea a 500-600 ml de masă eritrocitară deplasată. În cazurile când eritrocitaferiza este tehnic imposibilă se admite exfuzia de sânge în volum de 800 ml cu înlocuirea adecvată prin ser fiziologic.

Unul din remediile eficiente în tratamentul BCO este heparina. Indicațiile pentru administrarea ei sânt: prezența componentului reversibil de obstrucție bronșică; insuficiența respiratorie și hipertensiunea pulmonară cu sau fără insuficiența respiratorie; activarea intravasulară a sistemului de coagulare; discrinia; procesul activ inflamator. Mecanismul de acțiune al preparatului este legarea anticomplementară a ionilor de calciu, stabilizarea membranelor lizosomale, prevenirea degranulării a labrocitelor de către fenilalkilamină 48/80; acțiunea antihipoxică, antiserotinică, antialdosteronică, diuretică, inhibarea hemotaxisului neutrofilelor, sporirea activității macrofagilor alveolari, inactivarea histaminei, facilitarea acțiunii antibacteriene a substanțelor chimioterapeutice și reducerea efectului lor toxic. Preparatul se administrează în doză 5000 U de 4 ori în zi subcutanat. Durata curei de tratament cu heparină de regulă constituie 3-4 săptămâni cu micșorarea ulterioară a dozei în fiecare priză până la contramandarea preparatului.

### **Terapia antibacteriană**

În perioada stabilă de evoluție a BPCO terapia antibacteriană nu se aplică. La administrarea antibioticelor se recurge în acutizări pronunțate a bronșitei cronice cu semne de proces infecțios pe fond de bronhoobstrucție. Semnele clinice de bază a acutizării bronșitei cronice sânt următoarele:

- Agravarea tusei
- Sporirea cantității de spută eliminată
- Schimbarea caracterului sputei (aparitia sputei purulente)
- Agravarea dispneei
- Agravarea semnelor clinice de obstrucție
- Decompensația patologiei asociate

În mod obișnuit antibioticele sânt administrate empiric în combinație cu terapia bronhodilatatoare intensă. Criteriul pentru alegerea antibioticului sunt datele despre sensibilitatea *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* și *Moraxella catarrhalis*, care prezintă cea mai frecventă cauză a acutizărilor de origine infecțioasă. Alegerea antibioticului conform sensibilității florii determinate *in vitro* se face doar în cazuri când antibioticoterapia empirică este ineficientă. Antibioticele nu se administrează pe cale inhalatoare. Administrarea antibioticelor cu scop profilactic nu se recomandă, deoarece aceasta nu modifică frecvența și

gravitatea acuzărilor și duce la formarea rezistenței medicamentoase a florei și la alergie.

### **Proprietățile optime farmacocinetice a unui antibiotic:**

- *Pătrunderea bună în spută și în secretul bronhiilor.*  
Pătrunderea bună a fluorochinolonelelor în sputa și concentrația lor sporită în mucoasa bronhiilor prezintă factori de eficiență înaltă a acestui grup de preparate antimicrobiene.
- *Bioaccesibilitatea bună a preparatului.*  
Bioaccesibilitatea mai mare a amoxicilinei în comparație cu ampicilina face alegerea primei mai preferabilă.
- *Perioada îndelungată de semieliminare.*  
Preparatele antimicrobiene cu perioada mai mare de semieliminare permit asigurarea mai lesne a dozaajului necesar. În acest context un avantaj evident îl au preparatele, care pot fi administrate de 1-2 ori în zi (levofloxacină, moxifloxacină, ciprofloxacina, azitromicina, cefuroximul).
- *Lipsa interacțiunilor cu alte medicamente.*

Deoarece practic toți pacienții cu BCO primesc terapie diversă medicamentoasă a bolii de bază sau a maladiilor concomitente este necesar de luat în considerație posibilitatea interacțiunii antibioticului ales cu alte medicamente (majorarea concentrației de teofilină în sânge la administrarea unor fluorochinolone și macrolidelor, dereglarea absorbției preparatelor de Fe la administrarea tetraciclinelor, etc.).

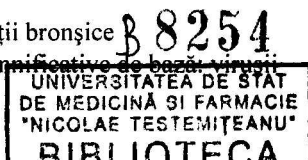
Factorii de risc al răspunsului insuficient la tratament antibacterian în acutizarea bronșitei cronice.

- Vârsta avansată (presenilă și senilă)
- Dereglări pronunțate a permeabilității bronșice
- Instalarea insuficienței respiratorii acute
- Patologia asociată
- Caracterul agentului cauzant (infecția virală, sușe antibioticorezistente, *P. aeruginosa*)

**Variantele principale de acutizare a bronșitei și tactica terapiei antibacteriene propuse de către grupul internațional de specialiști în boli infecțioase pulmonare în 1997.**

### **Traheobronșita acută (primul grup de pacienți)**

- Simptomata respiratorie apărută acut (tuse, spută eliminată cu dificultate)
- Lipsa anamneșticului pulmonar
- Lipsa patologiei de fond
- Lipsa dereglărilor permeabilității bronșice
- Microorganismele etiologic semnificative de bază: virusii



**Terapia antibacteriană nu se indică.** Eficiența administrării antibioticelor pentru prevenirea infecției bacteriene la momentul actual nu este dovedită.

### **Bronșită cronică simplă ( grupul 2 de pacienți)**

- Vârsta pacienților până la 65 ani
- Frecvența acutizărilor mai mică de 4 pe an
- Sporirea volumului și purulenței a sputei la acutizări
- VEF1 mai mare de 50% de la valori necesare
- Microorganismele etiologic semnificative de bază: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* și *Moraxella catarrhalis*.

Cele mai eficiente sânt considerate antibioticele:

- AMOXACILINA/ACID CLAVULONIC 0,625 x 3 ori în zi *per os*;
- Ftorhinoloanele respiratorii (LEVOFLOXACINA 0,5 o dată în zi *per os*, MOXIFLOXACINA 0,4 o dată în zi *per os*);

De asemenea în această variantă sânt eficiente:

- Aminopenicilinile (AMOXACILINA 0,5-1,0 g x 3 ori în zi *per os*, AMPICILINA 1,0 g x 2 ori în zi *peroral*);
- Macrolidele (AZITROMICINA 0,5 g în prima zi și 0,25 g în zi ulterioarele 5 zile, CLARITROMICINA 0,5 g x 2 ori în zi *per os*);
- Tetracilinile (DOXICICLINA 0,1 g x 2 ori în zi *per os*)

### **Bronșita cronică complicată (grupul 3 de pacienți)**

- Vârsta mai mare de 65 ani
- Frecvența acutizărilor mai mare de 4 pe an
- Sporirea volumului și purulenței sputei în acutizări
- VEF1 < 50% de cel necesar
- Patologia asociată frecventă
- Simptomele de acutizare mai pronunțate
- Microorganismele principale semnificative etiologic aceiași ca și în grupul 2 + *S. aureus* + flora gram-negativă (*K. pneumoniae*)

Antibioticele de rândul I sânt:

- Penicilinele protejate (AMOXACILINA CLAVULONAT 0,625 g x fiecare 8 ore *peroral*);
- Cefalosporinele de generația II (CEFUROXIM AXETIL fiecare 12 ore *peroral*);
- Ftorhinoloanele de generația II cu activitatea antipneumococică (MOFLOXACINA 0,4 g în zi *peroral*, LEVOFLOXACINA 0,5 g în zi *peroral*)

În calitate de antibiotice de alternativă se recomandă:

- Cefalosporinele de generația III (CEFALEXIM 1-2 gr de 3 ori în zi, CEFTRIAXON 1-2 gr o dată în zi *intravenos*)

### **Infecția bronșică (grupul 4 de pacienți)**

- Pacienții de orice vârstă
- Eliminarea permanentă de spută purulentă

- Patologia asociată frecvent întâlnită
- Bronșectaziile prezente frecvent
- VEF1 <50%
- Simptomatologia gravă a acutizării, deseori cu instalarea insuficienței respiratorii acute
- Microorganismele de bază clinic semnificative același ca și în grupul III+ *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*

Antibioticele de rândul I:

- Cefalosporinele de generația III (CEFOTAXIM, 2 g x 3 ori în zi intravenos, CEFTAZIDIM 2 gr x 2-3 ori în zi intravenos, CEFTRIAXON 2 gr o dată în zi *per os*);
- Ftorhinolonele de generația II (LEVOFLOXACINA 0,5g o dată în zi *per os* sau intravenos, MOXIFLOXACINA 0,4 g o dată în zi *per os*)

Antibioticele de alternativa:

- Ftorhinoloanele de generația I (CIPROFLOXACINA 0,5 g x 2 ori în zi peoral sau 400 mg intravenos x 2 ori în zi, OFLOXACINA intravenos sau enteral 400 mg x 2 ori în zi);
- Cefalosporinele de generația IV (CEFEPIM 2 g x 2 ori în zi intravenos);
- Penicilinele antiopiocianice (PIPERACILINA/TAZOBACTAM 2,5 g x 3 ori în zi intravenos, TICARCILIN/CLAVULANAT 3,2 g x 3 ori în zi intravenos);
- IMPENEM 0,5 g x 3 ori în zi intravenos
- Meropenem 0,5 g x 3 ori în zi intravenos

În majoritatea cazurilor de acutizare a bronșitei cronice antibioticele urmează să fie administrate peroral. Indicațiile pentru administrarea parenterală a antibioticelor sânt:

- Dereglările din partea tractului digestiv
- Acutizarea gravă a maladiei
- Ventilație pulmonară artificială
- Complanța insuficientă a pacienților

Durata terapiei antibacteriene în acutizările bronșitei cronice constituie 7-10 zile (cu excepția azitromicinei, levofloxacinei și moxifloxacinei în care durata curelor este 5 zile).

Pentru alte antibiotice avantajele curelor mai scurte la momentul actual nu sânt dovedite. Terapia antibacteriană empirică a acutizărilor bronșitei cronice este eficientă la 74% de pacienți în condiții de ambulator și 73% de pacienți internați în staționar.

**Situațiile speciale la pacienții cu BCO, care necesită soluționarea problemei referitor la administrarea antibioticelor.**

- Cazurile de acutizare a BCO în lipsa infecției dovedite
- Infecția respiratorie virală
- Terapia cu imunodepresante din cauza patologiei asociate
- Operațiile de plan și de urgență la pacienții cu BCO



La un șir de pacienți cu acutizarea BCO nu întotdeauna este ușor de stabilit cauza acutizării, în particular de confirmat rolul infecției bronho-pulmonare. În activitatea practică medicii sânt predispuși către administrarea terapiei antibacteriene majorității pacienților cu BCO în acutizare. În legătura cu aceasta este necesar de ținut cont de faptul, că acutizările BCO cauzate de flora bacteriană se dezvoltă doar la 50-60% din pacienți. La acești pacienți se va aștepta un efect pozitiv de la administrarea antibioticelor, atunci când în alte situații, inclusiv și în infecții virale administrarea preparatelor antibacteriene nu este indicată. Totodată după cum sa menționat mai sus, infecția virală respiratorie desechilibrează componentele diferite de protecție pulmonară locală, contribuie la colonizarea bacteriană sporită a mucoaselor și prin aceasta majorează riscul infecției bacteriene. Acest fapt ar putea servi argument pentru administrarea antibioticelor în acutizările BCO cauzate de infecția virală. Însă la momentul actual nu este dovedit avantajul administrării antibioticelor pentru prevenirea infecțiilor bacteriene în astfel de situații. Prezența la pacienți cu BCO fără semne de acutizare infecțioasă a diferitor stări concomitente care cauzează imunodepresia (terapia cu glucocorticoizi, diabetul zaharat, intoxicația alcoolică cronică, etc.) la fel nu este indicație pentru administrarea antibioticelor.

În toate intervențiile chirurgicale conform recomandărilor contemporane este indicată administrarea antibioticului cu o oră înainte de operație. În perioada postoperatorie administrarea antibioticelor ulterioară "cu scop profilactic" nu este necesară.

### **Evaluarea eficienței terapiei antibacteriene în acutizările bronșitei cronice.**

#### **Efectele nemijlocite:**

- Gradul și rata de regresie a manifestărilor clinice;
- Dinamica indicilor dereglării permeabilității bronșice (VEF1);
- Prevenirea spitalizării;
- Prevenirea progresării procesului și dezvoltării a pneumoniei;
- Eficiența bacteriologică (gradul și termenii de eradicare a microorganismului etiologic semnificativ).

#### **Efectele de lungă durată:**

- Durata perioadei fără recidive;
- Frecvența acutizărilor ulterioare.

### **Profilaxia acutizărilor infecțioase a BCO**

Un moment important în tratamentul pacienților cu acutizări frecvente a bronșitei cronice prezintă imunizarea lor și aplicarea preparatelor antivirale care fortifică sistemul imun și accelerează instalarea remisiei. De obicei acutizarea bronșitei cronice se dezvoltă după infecții respiratorii acute și gripă. Din cauza aceasta vaccinarea contra lor diminuează frecvența acutizărilor bronșitei cronice ce permite reducerea numărului de acutizări, gravitatea lor și, prin urmare, ameliorarea indicilor de permeabilitate bronșică și reducerea termenilor de

incapacitate temporară de muncă. La pacienții de vârstă avansată efectul protector al vaccinărilor este mai jos, însă frecvența acutizărilor grave și pneumoniilor la fel ca și durata spitalizării și mortalitatea acestor pacienți în perioadele epidemiilor de gripă se reduc aproape cu 50%.

Se recomandă vaccinarea profilactică anuală a pacienților cu BPCO cu forma ușoară și de gravitate medie și cu frecvența recidivelor infecțioase mai mult de 2 ori în an. În BPCO cu evoluție gravă date veridice referitor la efectul profilactic al vaccinelor nu au fost obținute. În perioada de remisie se administrează INTERFERONUL (picături nazale) și INTERLOCUL. Mai preferabile sunt vaccinele bacteriene polivalente ce conțin lizate de bacterii a pneumococului, *Haemophilus influenzae*, *Clebsiella*, administrate peroral (RIBOMUNIL, BRONHOMUNAL, BRONHOVAXOM) sau local (IRS).

IRS-19 este o vaccină locală în formă de aerosol intranasal. Ea conține antigenele a 19 tulpine de microorganisme ale celor mai frecvenți agenți în infecțiile respiratorii inclusiv *Moraxella*, *Pneumococcus*, *Haemophilus influenzae*. Pentru profilaxia acutizărilor infecțioase IRS-19 se administrează câte 2 doze pe zi în fiecare canal nazal pe parcursul a 2-4 săptămâni.

Vaccinoterapia reduce riscul de recidive a infecției și respectiv necesitatea în antibiotice. Însă vaccinoterapia este contraindicată în perioada acutizării a bronșitei cronice deoarece poate activa procesul infecțios.

### **Terapia imunomodulatoare**

Aplicarea terapiei imunomodulatoare prezintă una din direcțiile de perspectivă în tratamentul complex al BCO. Ea normalizează funcțiile imune generale și locale (sistemului bronho-pulmonar de protecție imună).

Este rațional de aplicat această terapie după evaluarea preventivă a statutului imun, fagocitozei, stării sistemului de protecție locală bronho-pulmonar. Acutizările trenante, formele recidivante și purulente ale bronșitei cronice prezintă indicații pentru aplicarea terapiei de imunocorecție. În acest scop se folosesc așa preparate ca T-ACTIVIN (100 mkg subcutanat o dată în zi 3-4 zile), care fortifică funcția T-limfocitelor, fagocitoza, producția interferonului, stimulează funcția T-kilerilor; TIMALINA 10 mg în zi, intramuscular 5-7 zile; NUCLEINAT DE SODIU - stimulează imunitatea celulară și umorală, activitatea fagocitară a macrofagilor (0,2 x 3 ori în zi 2-4 săptămâni); IMUNOFAN 1,0 i/m 2 ori în săptămână Nr. 10; LEVAMIZOL (DECARIS) - normalizează imunitatea celulară, stimulează sistemul fagocitar (100-150 mg în zi în 2-3 prize după mese 2-3 zile la rând cu întrerupere ulterioară de 4-5 zile pe parcursul a 10-12 săptămâni). La fel proprietăți imunocorijante le posedă plasmafereza, iradierea sângelui cu raze ultraviolete și iradierea sângelui cu raze laser.

În ultimul timp pe piața farmaceutică au apărut preparate imunomodulatoare noi. LICOPID - preparatul posedă proprietăți imunomodulatoare. Ținta principală a lui în organism sînt celulele verigii monocitar-macrofagale a sistemului imun. Datorită licopidului se activează ingerarea și *kiling*-ul microorganismelor, se stimulează proprietățile citotoxice ale macrofagilor în privința celulelor bacteriene și celor infectate cu viruși, sporește sinteza citokinelor, care la rândul său

stimulează producția anticorpilor și proliferarea T- și B-limfocitelor. Administrarea licozidului în terapia complexă permite a spori substanțial eficiența terapiei antibacteriene, antifungice, antivirale, a reduce durata tratamentului și a diminua substanțial doza preparatelor chimioterapeutice. În acutizări infecțioase a BCO licozidul se administrează câte 1-2 mg sublingual o dată în zi pe parcursul a 10 zile. Pentru profilaxia acutizărilor BCO cu evoluție trenantă și recidive frecvente licozidul se administrează câte 5-10 mg per oral cu durata curei de 10 zile.

POLIOXIDONIU posedă activitatea imunomodulatoare pronunțată. El influențează preponderent factorii de rezistență naturală: celulele sistemului monocitar-macrofagal, neutrofilele, NK-celulele, producând sporirea activității lor funcționale în stări cu indicii subdenvelați inițial. Sub acțiunea lui se produce sporirea eliberării citokinelor predominant de către celulele sistemului monocitar-macrofagal. Este important de menționat faptul, că polioxidoniu activează sinteza citokinelor numai când nivelele inițiale sînt diminuate sau medii. În nivelele lor sporite inițial el ori nu influențează, ori reduce puțin producția citokinelor. Polioxidoniu posedă unele avantaje față de alte preparate: detoxicante, antioxidante și membranostabilizante – calitățile, care îl fac remediul ideal pentru tratamentul și profilaxia proceselor cronice infecțioase. Imunomoduloarele de tipul polioxidoniului se recomandă de a fi administrate concomitent cu preparatele antimicrobiene. În acest caz se produce o lovitură dublă asupra germenului: antibioticul sau alt remediu chimioterapeutic diminuează activitatea funcțională a microbului, iar imunomodulatorul sporește activitatea funcțională a fagocitelor, din care cauză se atinge eliminarea mai eficientă a germenului din organism.

Conform cercetărilor eradicarea florii bacteriene patogene la pacienții, tratați cu chimiopreparate în combinație cu polioxidoniu, a fost înregistrată în 80% cazuri, iar la pacienții tratați numai cu chimiopreparate - la 40%. Administrarea polioxidoniului ameliora semnificativ starea generală a pacienților, temperatura mai rapid revenea la normal, dispărea intoxicația, se diminua obstrucția bronșică. Preparatul se administrează câte 6 mg peste o zi (5 injecții), ulterior de 2 ori pe săptămână (cura din 10 injecții).

În general, principiile de bază de conduită a pacienților cu BCO cu evoluție stabilă recomandate de OMS în 2001 sînt următoarele:

- Majorarea graduală a volumului terapeutic în dependență de gravitatea evoluției;
- Instruirea pacienților și excluderea factorilor de risc;
- Folosirea farmacoterapiei pentru ameliorarea simptomelor și/sau reducerea complicațiilor;
- Bronhodilatatoarele ocupă poziția centrală în terapia BPCO;
- Glucocorticosterozii se aplică numai la pacienții cu răspunsul clinic sau spirometric confirmat, sau la VEF1 < 50% de la necesar și în acutizări repetate;
- Administrarea de lungă durată a corticosteroizilor sistemice nu se recomandă;
- Tuturor pacienților sînt indicate programe de chinetoterapie;
- Pentru prevenirea acutizărilor infecțioase este indicată vaccinoterapia
- În insuficiență respiratorie gravă se indică oxigenoterapia

## **Terapia de recuperare**

Terapia de recuperare se indică în BPCO de gravitate diferită. Medicul determină programul individual de recuperare pentru fiecare pacient. În dependență de compensare a funcției respiratorii și a sistemului cardio-vascular, programa include regimul, chinetoterapia, procedurile fizioterapice, tratamentul balnear. Tratamentul fizioterapic se adaugă la terapia medicamentoasă începând cu ziua a treia a acutizării. De obicei sunt aplicate razele ultraviolete în câmpuri pe suprafața cutiei toracice, curenți de frecvență înaltă, câmpul magnetic variabil sau electroforeza ionilor de calciu (cupru, eufilină, heparină), masajul de vibrație a cutiei toracice. La pacienții cu insuficiență respiratorie moderată și fără semne de insuficiență circulatorie de gradul II poate fi aplicată saunoterpia. Ea sporește eficiența tratamentului fizioterapic din cauza acțiunii aerului fierbinte asupra căilor respiratorii (sporește permeabilitatea bronhiilor și se facilitează eliminarea sputei).

Pacienții cu BPCO și insuficiența respiratorie pronunțată de obicei evadează activitatea fizică și duc modul de viață preponderent sedentar. Din această cauză la ei se dezvoltă secundar efectul deconșionant al sistemelor cardio-vascular și muscular. Acești pacienți necesită administrarea exercițiilor aerobice (mers dozat) în special în orele matinale. Gimnastica aerobică majorează oxigenarea sângelui, nivelul de livrare a oxigenului la creier, viteza vorbirii, toleranța la eforturi fizice, mediat ameliorează starea pacientului și calitatea vieții. Ca rezultat, având funcția pulmonară modificată și accese repetate de dispnee, acești pacienți îndeplinesc exerciții și devin mai puternici și rezistenți. Pacientul cu BCO necesită să însușească metoda de respirație (expir) diafragmală lentă. El trebuie să facă expirații lente prin buzele închise sau prin pumn cu presiunea pozitivă la expir. Toate acestea deplasează punctul de presiune egală mai proximal în bronhiile mici, prevenind colaborarea lor precoce, ce ameliorează ventilarea și schimbul de gaze producând ameliorarea dispneei și majorând rezistența la eforturi fizice.