

Azienda Ospedaliera Niguarda Ca' Granda

LINEE-GUIDA DEL TRATTAMENTO DELLA BPCO RIACUTIZZATA, IN OSPEDALE

Redatta Dicembre 1999, programma revisione Dicembre 2001

GRUPPO DI LAVORO:

Coordinatore: Dr. Enrica Camisasca (Div: Medica Vergani)

Partecipanti: Dr. Raffaella Ansaloni (Div. Medica Bizzozero); Dr. Patrizia Fraioli (Div. Medica Vergani); Dr. Enrico Micallef (Servizio di Fisiopatologia respiratoria); Dr. Ester Mazzola (Laboratorio di Microbiologia); Dr. Marcello Rinaldi (Div. Medica Brera); Dr. Anna Rispoli (Servizio di Radiodiagnostica); Dr. Barbara Spelta (Div. Medica Gatti Castoldi); Sig. Mario Cruciano (C.S.Div. Medica Vergani); Sig. Libera Piemontese (I.P.Div. Medica Vergani); Sig. Sabina Sioli (Fisioterapista); Prof. Gianfranco Rizzato (Div. Medica Vergani).

PREMESSA

Nel nostro Ospedale i ricoveri per riacutizzazione di Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) occupano uno dei primi posti tra tutti i ricoveri per patologie mediche. Da questa considerazione e dall'osservazione che questa patologia non è trattata in modo uniforme nei vari reparti di Medicina e in quello di Pneumologia dell'Ospedale è nata la necessità di produrre linee-guida locali sull'argomento.

Queste linee-guida sono state prodotte utilizzando come riferimento quelle della British Thoracic Society (BTS)(1), completate in alcuni punti da raccomandazioni ricavate dalle linee-guida della American Thoracic Society (ATS) (15) e della European Respiratory Society (ERS) (6), oltre che da ricerche bibliografiche condotte attraverso la banca dati Medline; le raccomandazioni così ricavate sono state adattate alla nostra realtà e alle nostre esigenze locali.

Quando possibile è stata indicata la forza delle raccomandazione in base al grado delle evidenze sulle quali sono basate (tabella 1).

Esse sono rivolte a tutti i Medici, agli Infermieri e ai Fisioterapisti che operano nei reparti di Medicina e di Pneumologia del nostro Ospedale, perché possano venire uniformati i criteri di ammissione al ricovero e le scelte terapeutiche e gestionali di questa patologia.

Tabella 1

RACCOMANDAZIONI	EVIDENZE
A	Concordanza tra vari RCTs Metanalisi o Revisioni sistematiche
B	Singoli RCTs di piccole dimensioni Studi controllati non randomizzati
C	Studi osservazionali Opinione di esperti

RCTs = Studi clinici controllati randomizzati

INTRODUZIONE

CRITERI PER FORMULARE IN MODO APPROPRIATO LA DIAGNOSI DI BPCO

Per BPCO s'intende la malattia polmonare cronica caratterizzata da ostruzione delle vie aeree non reversibile nel tempo. Sebbene non vi sia pieno accordo tra le linee guida della BTS e dell'ATS nella formulazione della diagnosi di BPCO, dall'analisi di entrambi sono stati estrapolati i seguenti criteri:

- ◆ Storia di sintomi cronici e progressivi
- ◆ Ostruzione cronica delle vie respiratorie, confermata da Spirometria ($FEV_1 < 80\%$ del valore teorico e Indice di Tiffenau < 70)
- ◆ Impossibilità ad ottenere la normalizzazione dei parametri spirometrici con la terapia appropriata (contrariamente all'asma che ha caratteri di reversibilità).

Da ricordare che non vi è un quadro radiologico patognomonico di BPCO e quindi non è possibile formulare diagnosi sulla base della radiografia del torace.

Le linee guida proposte dalla BTS indicano inoltre i criteri per classificare la malattia secondo i gradi di severità:

	FEV ₁ (% del teorico)	Sintomi e segni
Lieve	60-80%	Tosse
Moderata	40-59%	Dispnea da sforzo All'esame obiettivo: sibili e riduzione murmure vescicolare
Severa	<40%	Dispnea a riposo All'esame obiettivo: cianosi, sibili, a volte edemi Policitemia

LA DIAGNOSI DI BPCO RIACUTIZZATA

Secondo le linee guida della BTS (1) la riacerbazione acuta della BPCO è caratterizzata dai seguenti segni o sintomi:

- aumento della quantità dell'escreato
- presenza di escreato purulento
- aumento della dispnea
- aumento dei sibili espiratori
- ritenzione idrica

Raccomandazione: la formulazione della diagnosi di BPCO comporta la dimostrazione spirometrica di un quadro ostruttivo irreversibile e non può essere basata solo su criteri clinici o radiologici (C)

LA VALUTAZIONE DELLA BPCO RIACUTIZZATA NEL DIPARTIMENTO DI EMERGENZA E ACCETTAZIONE

CRITERI DI AMMISSIONE IN OSPEDALE

Le raccomandazioni formulate sono basate sull'opinione di esperti, non essendo disponibile evidenza di grado superiore. Dall'analisi delle linee guida ATS (15) e BTS (1) riguardo l'appropriatezza del ricovero, il gruppo di lavoro ritiene raccomandabile il ricovero nelle seguenti condizioni:

1) BPCO riacutizzata (definita come nelle premesse) **associata ad almeno uno dei seguenti criteri:**

- impossibilità a gestire il paziente a domicilio per mancanza di adeguate risorse (es. Ossigeno non prontamente disponibile) o per motivi sociali (mancanza di sostegno familiare)
- dispnea severa (incapacità del paziente di recarsi da una stanza all'altra della propria abitazione)
- comparsa o peggioramento degli edemi, malgrado tentativo di terapia adeguata al domicilio
- sintomi rapidamente ingravescenti
- comparsa di rallentamento psichico
- emogasanalisi arteriosa con $\text{pH} < 7.35$
- riduzione PaO_2 o aumento PaCO_2 rispetto all'emogasanalisi arteriosa di base (se non disponibile si consideri $\text{PaO}_2 < 55$ mmHg e $\text{PaCO}_2 > 48$ mmHg)

2) Indipendentemente dallo stato di riacutizzazione in caso di:

- interventi o procedure che richiedono sedazione
- patologie concomitanti che possono aggravare le condizioni respiratorie (es. miopatia da steroidi, cedimenti vertebrali ecc.)

Se si decide di non ammettere al ricovero un paziente con BPCO riacutizzata, bisogna considerare che (1):

- il paziente deve avere un adeguato supporto sociale ed essere collaborante
- il paziente o chi l'assiste devono essere in grado di capire le prescrizioni ed essere capaci di effettuarle
- al paziente vanno forniti i farmaci necessari fino al controllo del Medico di Base
- il Medico di Base deve poter effettuare un controllo entro 48 ore

Raccomandazione: l'ammissione in Ospedale è opportuna sia in caso di severità dei sintomi sia in caso di impossibilità a gestire la riacutizzazione a domicilio (C)

ESAMI DA ESEGUIRE IN DEA

Le linee guida della BTS (1) raccomandano di eseguire all'ingresso i seguenti esami

- RX Torace
- ECG
- Emogasanalisi arteriosa, da eseguire possibilmente prima della ossigenoterapia (altrimenti segnalare la dose di O_2 somministrato)
- Emocromo, elettroliti, azotemia

- PEF (picco di flusso espiratorio) , che andrà poi monitorato durante la degenza fino alla stabilizzazione.

TRATTAMENTO DELLA DISPNEA DA BPCO IN DEA

Ossigenoterapia

Le line-guida (1,6,15) concordano sui seguenti punti:

- prelevare un campione di sangue arterioso per EGA prima di iniziare la somministrazione di O₂, per valutare il pH e la PaCO₂
- finché non è disponibile l'esito dell'EGA non superare la dose di 2 l/min. con cannula nasale o una FiO₂ del 28% con maschera Venturi (101)
- se l'EGA dimostra acidosi o ipercapnia, riprelevare l'EGA dopo 60' dall'inizio dell'ossigenoterapia per verificare che questi parametri non siano peggiorati
- se pH e PaCO₂ sono normali o stabili la dose di O₂ può essere aumentata fino a raggiungere una PaO₂ di 55 mmHg (100)

Broncodilatatori

- I beta₂ stimolanti somministrati per aerosol (es.: salbutamolo 2.5 mg.) costituiscono il trattamento di prima scelta (15,104,105,106).Durante l'aerosol continuare la somministrazione di O₂ per evitare cadute della PaO₂ (1).Può essere ripetuto dopo 30-60 minuti (15,99). L'uso di spray predosati richiede un grado di collaborazione del paziente non sempre garantita in situazioni di urgenza.
- Nei casi più gravi i beta₂stimolanti possono essere somministrati e.v.
- La teofillina e.v. può essere presa in considerazione come farmaco di seconda scelta quando fallisce la precedente terapia (1,15, 34).
- Evitare l'uso contemporaneo di teofillina e.v. e di beta₂stimolanti e.v. per la sommazione di effetti collaterali cardiaci

Corticosteroidi

Sono indicati solo se vi è una componente asmatica, non essendo dimostrata la loro efficacia nella BPCO (1,6,15,55). Il loro uso può essere giustificato nelle seguenti situazioni:

- precedente dimostrata efficacia di tale terapia in quel paziente
- broncospasmo che non regredisce con i broncodilatatori
- primo episodio di ostruzione bronchiale

Raccomandazioni:

- prelevare sempre un campione di sangue arterioso per EGA prima di iniziare la O₂terapia (C)
 - somministrare come trattamento di prima scelta beta₂agonisti per aerosol (B)
 - teofillina e.v. opp. beta₂agonisti e.v. vanno considerati se fallisce la terapia per aerosol (C)
 - steroidi e.v. sono utili solo se vi è una componente asmatica (C)
-

GLI ESAMI NELLA BPCO RIACUTIZZATA

ESAMI DI ROUTINE: Sono indicati in tutti i casi di ricovero per riacerbazione acuta della BPCO.

RX Torace

Non è necessaria per la diagnosi di BPCO, ma è utile nella fase di riacerbazione acuta *per evidenziare eventuali complicanze* (come una polmonite o un pneumotorace spontaneo) o anche *per diagnosticare un eventuale processo neoplastico*, essendo questa patologia più frequente nei pazienti affetti da BPCO rispetto alla popolazione generale (56). In alcuni casi può evidenziare immagini suggestive per la presenza di enfisema, di bolle o di bronchiectasie o ancora un aumento di calibro dell'arteria polmonare indicativa di ipertensione polmonare (57): questi riscontri possono porre indicazione a esami strumentali di secondo livello.

Esami di funzionalità respiratoria

Essendo la diagnosi di BPCO basata sulla dimostrazione di ostruzione delle vie aeree non reversibile con la terapia, è *indicata in tutti i casi l'esecuzione della **spirometria*** con misurazione del FEV₁ e della FVC. Se la diagnosi di BPCO è già nota, l'esame è comunque utile per la stadiazione (vedi introduzione).

La misurazione del **PEF** (picco di flusso espiratorio), pur essendo scarsamente correlato al FEV₁ nella BPCO (58), *può essere utile per monitorare l'efficacia della terapia*, vista la possibilità di effettuare questa misurazione con semplice e poco costoso dispositivo, utilizzabile dal paziente stesso se in grado di collaborare.

Emogasanalisi arteriosa (EGA)

È indicata in tutti i casi di BPCO riacutizzata all'ingresso, *per porre indicazione alla ossigenoterapia durante la degenza e per evidenziare una eventuale ipercapnia*, con o senza acidosi respiratoria. Se la PaCO₂ e il pH sono normali, può in seguito essere sufficiente monitorare la **SaO₂** se vi è disponibilità di un ossimetro (17).

Se si è resa necessaria l'ossigenoterapia durante il ricovero, la EGA deve essere ripetuta alla dimissione per porre eventuale indicazione alla prescrizione di ossigenoterapia domiciliare a lungo termine.

ECG

È di scarsa utilità per la diagnosi di ipertrofia ventricolare destra (59), ma è indicato per *evidenziare eventuali segni di ischemia miocardica*, correlata all'ipossiemia.

Esame colturale dell'escreato

Non è utile se l'escreato è mucoso (1).

Può essere utile nelle riacutizzazioni gravi, in presenza di escreato purulento, per guidare la scelta dell'antibiotico (1).

Perché l'esame abbia valore è necessario osservare le norme di corretta raccolta dei campioni:

- effettuare la raccolta prima dell'inizio della terapia antibiotica
- inviare rapidamente i campioni al laboratorio
- istruire il paziente sulle modalità di raccolta

Raccomandazioni:

- eseguire PFR + EGA in tutti i ricoverati per BPCO riacutizzata (C)
 - disporre di misuratori di PEF è utile per monitorare la terapia (C)
 - disporre di un ossimetro è utile per monitorare l'ossigenoterapia in modo incruento (C)
 - la coltura dell'escreato ha una utilità limitata e richiede una corretta raccolta dei campioni (C)
-

ESAMI STRUMENTALI DI SECONDO LIVELLO: Non sono utili in tutti i casi di BPCO, hanno indicazione solo in casi particolari.

TICO (transfer lung of CO)

La misura della capacità di diffusione alveolo capillare del CO non sembra dare ulteriori informazioni dal punto di vista terapeutico. Una diffusione del CO ridotta è comune nella grande maggioranza dei pazienti con BPCO ed indice di alterato rapporto ventilazione/perfusione più che di danno interstiziale (11). Inoltre può subire modificazioni parziali dopo rimozione di abbondanti secrezioni bronchiali. Per questi motivi non può essere utilizzato come test di monitoraggio della malattia. *Trova indicazione nella valutazione dei candidati a riduzione chirurgica dell'enfisema (lung volume reduction surgery: LVRS).*

Ecocardiografia.

L'ecocardiografia può dare importanti informazioni sulla funzione ventricolare destra e sinistra e un valore estrapolato abbastanza veritiero della pressione arteriosa polmonare e *può essere utile nel monitoraggio non invasivo della ipertensione polmonare.* Tuttavia la fattibilità dell'esame nei pazienti con BPCO è bassa (56-96%) per la conformazione toracica (12). La mancanza di un rigurgito tricuspide in pazienti con normale o solo moderatamente aumentata pressione arteriosa polmonare può far perdere all'esame sensibilità e specificità.

Fibrobroncoscopia.

La FBS generalmente risulta difficoltosa e rischiosa nei pazienti dispnoici e/o ipossiemicici e il lavaggio bronco-alveolare (BAL) può risultare pericoloso in pazienti con già gravi turbe del rapporto ventilazione/perfusione. Generalmente un esame dell'esperto ben condotto può essere sufficiente alla individuazione dell'agente patogeno. *La presenza di più agenti patogeni nell'escreato può porre indicazione alla FBS con broncoaspirato per un più preciso campionamento.*

Tomografia Computerizzata ad alta risoluzione (TC HR)

Attualmente rappresenta il gold standard di indagine in vivo per lo studio della trama polmonare (61,76,63,66).

Vede le sue indicazioni nelle seguenti situazioni :

- *pazienti di difficile inquadramento diagnostico (dissociazione tra tests di diffusione e PFR, discrepanza tra clinica ed RX torace) (66,90,94)*
- *studio nei pazienti enfisematosi potenzialmente candidati a intervento di bullectomia (69)*
- *PNX recidivanti (69)*
- *studio di pazienti con deficit di alfa₁antitripsina (75,98)*

TC spirale funzionale

Lo studio con TC spirale con scansioni inspiratorie ed espiratorie è indicata per la diagnosi, ricerca e quantificazione di piccole bolle o aree patologiche di intrappolamento aereo (73). Con opportuni programmi software in grado di calcolare il volume di parenchima enfisematoso rispetto al parenchima totale (elaborazione con density mask) è possibile fare un bilancio della gravità dell'enfisema, più attendibile se effettuata con scansioni espiratorie (60,68,78,72).

Risonanza magnetica nucleare

E' attualmente *in fase di studio* il suo impiego per la valutazione dell' ipertensione polmonare secondaria in pazienti con BPCO (108).

Tests ergometrici

Mentre il test del cammino (6 minuts walking test) per la sua semplicità può entrare a far parte dei tests funzionali routinari nei pazienti con BPCO in fase di stabilità clinica, le prove con cicloergometro hanno indicazione in *programmi specifici di riabilitazione* (14) *in particolare nella valutazione della efficacia della FKT nei pazienti da sottoporre a LVRS.*

Scintigrafia polmonare perfusoria o ventilatoria /perfusoria con traccianti radioattivi (Xenon - macroaggregati di albumina e Tc - etc).

I pazienti con BPCO presentano alterazioni del rapporto ventilazione/perfusione più o meno marcati in funzione della severità dell'ostruzione. Deficit perfusori sono pertanto di frequente riscontro nei pazienti con BPCO creando *problemi di interpretazione nel caso di sospetta embolia polmonare.* Una maggiore sensibilità può essere data dallo studio ventilatorio e perfusorio associato in stretto rapporto con i dati radiologici. Lo studio ventilatorio /perfusorio *può trovare indicazione nei candidati a bullectomia o a LVRS.*

Ventricolografia con traccianti radioattivi

Può dare informazioni riguardo la funzione ventricolare destra. Sebbene la pressione arteriosa polmonare non possa essere stimata con questa tecnica, vi è una relazione inversa tra pressione arteriosa polmonare e la frazione di eiezione ventricolare destra (RVEF). In molti pazienti affetti da BPCO con interessamento vascolare polmonare la RVEF è preservata a riposo ma non aumenta in modo adeguato durante esercizio fisico (13). Pazienti nei quali la RVEF è ridotta hanno una severa ipertensione polmonare o segni di scompenso ventricolare destro.

Cateterismo cardiaco destro.

I pazienti con BPCO tendono ad avere una ipertensione polmonare meno severa rispetto ad altre forme di malattie vascolari polmonari. La pressione arteriosa media polmonare raramente eccede 40 mm Hg, anche in pazienti ipossiemicici. In compenso la gittata cardiaca a riposo è sorprendentemente preservata in pazienti con BPCO sebbene la risposta all' esercizio sia alterata. Il cateterismo cardiaco *trova indicazione* nei pazienti con BPCO, *oltre che nella valutazione per trapianto cardiaco o per LVRS, anche nei pazienti con PaO₂ tra 55 e 60 mm Hg e segni ecografici o ecocardiografici di cuore polmonare cronico,* soprattutto se *di età < 60 anni,* e che possono necessitare, oltre alla ossigenoterapia, di una terapia vasodilatatrice (9,10).

Monitoraggio notturno della SaO₂

Può essere utile per evidenziare cadute della SaO₂ durante il sonno, per dosare l'ossigenoterapia nelle ore notturne e per diagnosticare una eventuale sleep apnea syndrome.

Raccomandazione: l'effettuazione di esami strumentali di secondo livello va riservata a pochi casi selezionati in base a precise indicazioni (C)

LA TERAPIA DELLA BPCO RIACUTIZZATA

Premessa.

Scopo della terapia è di ottenere principalmente un miglioramento dell'ossigenazione del sangue e dei sintomi causati dalla ostruzione bronchiale, dalla flogosi delle vie aeree, dall'aumento del volume e della compattezza delle secrezioni bronchiali.

Vanno considerate prima della scelta dei farmaci:

- la terapia di fondo assunta dal paziente ed uso recente di farmaci a domicilio
- l'abilità del paziente ad assumere farmaci per via aerosolica
- le patologie concomitanti
- le possibili cause correlate alle esacerbazioni (es. uso di sedativi, cause infettive)
- possibili diagnosi differenziali quali scompenso cardiaco od embolia polmonare.

Farmaci utilizzati:

- broncodilatatori
- corticosteroidi
- antibiotici
- ossigeno

A. BRONCODILATATORI

- farmaci di prima scelta: Beta₂-agonisti, anticolinergici, associazione tra Beta₂-agonisti e anticolinergici
- farmaci di seconda scelta: teofillinici

Beta₂-agonisti

Possono essere somministrati per via aerosolica o tramite spray predosato (MDI) dotato di distanziatore (99).

Nella fase acuta sono indicati i Beta₂ agonisti short-acting (1-3)

Se si utilizza lo spray predosato, sono possibili somministrazioni ripetute a distanza di 30-60 minuti.

Il dosaggio standard è di 1-2 puff ogni 4-6 ore quando viene usato lo spray predosato.(24)

I farmaci Beta₂ long-acting sono ritenuti allo stato attuale non indicati nella fase acuta delle riacerbazioni di BPCO quando è presente instabilità clinica, ma possono essere una buona alternativa nei giorni successivi, anche in funzione della migliore compliance per il paziente (25,26).

Anticolinergici (Ipratropio bromuro ed oxitropio bromuro)

Possono essere somministrati per via aerosolica o tramite spray predosato dotato di distanziatore.

Rispetto ai beta₂ agonisti short-acting sono più lenti nel raggiungere l'effetto terapeutico (60-90 min) ma la durata d'azione è più lunga (6-8 ore) (27,29,30).

Il dosaggio standard è di 1-2 puff ogni 8 ore quando viene usato lo spray predosato.(28,30)

Associazione tra beta₂-agonisti ed anticolinergici

Possono essere utilizzati in associazione in caso di riacutizzazione di grado severo o comunque se l'effetto dei due farmaci usati separatamente non è soddisfacente (104).

Esiste infatti evidenza scientifica che, se usati in associazione, l'effetto terapeutico è sinergico mentre non aumentano gli effetti collaterali.(31)

Teofillinici

La teofillina per via endovenosa è indicata nelle riacutizzazioni di grado severo quando la risposta terapeutica ad altri farmaci broncodilatatori non è soddisfacente o quando non è possibile utilizzare la terapia aerosolica (32,33,34,35,36,37)

Dosi:

- **carico:** dose singola al dosaggio di 2.5–5 mg / kg da infondere ev nel corso di 30 minuti in 100 ml di soluzione fisiologica.
- **mantenimento:** è possibile l'infusione continua al dosaggio di 0.5 mg/ kg per ora (massimo 1000 mg nelle 24 ore)

I dosaggi proposti sono indicativi e vanno regolati secondo giudizio clinico ed in base ai *livelli di teofillinemia*. Si ritiene che un *effetto terapeutico* possa manifestarsi *a partire da* livelli ematici di *6 microgrammi/ml*. Un intervallo *ottimale* nella maggior parte dei pazienti è rappresentato da livelli *tra 8 e 12 microgrammi/ml*. Sono possibili *effetti tossici e collaterali importanti con valori superiori a 15 microgrammi/ml*.

A miglioramento clinico ottenuto, la teofillina per via venosa può essere sostituita da preparazioni orali che possono essere somministrate ogni 12 ore o in monosomministrazione ogni 24 ore..

Raccomandazioni:

- **beta₂stimolanti e/o anticolinergici per via inalatoria sono la terapia di prima scelta nella BPCO (B)**
 - **disporre di apparecchi per aerosol con mascherina permette di somministrare tali farmaci anche a pazienti poco collaboranti (C)**
 - **la teofillina è farmaco di seconda scelta e necessita il monitoraggio dei livelli ematici (C)**
-

B. CORTICOSTEROIDI

Nelle riacutizzazioni bronchitiche che conducono all'ospedalizzazione, quando sia esclusa la concomitanza con uno scompenso cardiaco o con embolia polmonare, la letteratura internazionale, pur in mancanza di dati scientifici definitivi, prevede l'uso di *steroidi per via generale nei primi giorni* in quanto tale terapia è ritenuta comunque in grado di favorire un *più rapido miglioramento* della insufficienza respiratoria ed un conseguente accorciamento dei tempi di degenza. (39,40,55).

Dosi e somministrazioni:

- es. Metilprednisolone. Dosi iniziali fino a 100-125 mg ev seguite da dosi di 40-80 mg/die ev per le prime 72 ore in somministrazioni refratte ogni 6-8 ore (39).

A giudizio clinico la possibilità di passare in seguito alla somministrazione per os fino al momento della dimissione (es. Prednisone 20-40 mg/die o meno).

Raccomandazioni:

- **la terapia steroidea nelle riacutizzazioni sembra essere in grado di abbreviare la degenza (B)**
 - **la terapia steroidea nella fase stabile non è indicata perché non modifica il declino funzionale (A)**
-

C. ANTIBIOTICI

Premessa:

Alcuni segni e sintomi, se presenti, sono considerati significativi per porre la diagnosi di riacutizzazione in un paziente con BPCO: aumento della tosse, aumento di volume e dei segni di purulenza dell'espettorato, aumento della dispnea.

Le infezioni batteriche rappresentano l'evento causale primitivo in una percentuale variabile tra il 50% ed il 75% dei casi.(41,42,43,44,45,46)

Di solito le infezioni batteriche sono confinate alla mucosa bronchiale e nei pazienti con malattia di grado limitato la guarigione avviene spontaneamente.

Se una riacutizzazione dovuta ad infezione batterica è certamente in grado di causare un importante

deficit della funzione respiratoria, non esiste correlazione tra frequenza delle riacutizzazioni e progressione della malattia. Nei rimanenti casi possono entrare in gioco risposte ad infezioni virali, o risposte a fattori ambientali (allergici, inquinanti, inquinazione atmosferica)

E' consuetudine consolidata prescrivere una terapia antibiotica in corso di riacutizzazione.(45)

Quasi sempre la scelta della molecola avviene su base empirica, spesso per motivi pratici connessi alla difficoltà di raccogliere campioni di espettorato per le analisi microbiologiche.

Patogeni in causa

Dai risultati di numerosi studi clinici, tre specie batteriche risultano predominanti: *H.influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catharralis*.(48,49,50,51). Queste specie batteriche *rappresentano insieme più del 70 % di tutti i batteri isolati*.

Le rimanenti specie batteriche che possono essere causa di riacutizzazione sono rappresentate da:

S. aureus, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *K oxytoca* e altri Enterobatteri.

Occorre tener conto, in caso di possibile eziologia batterica, della *farmaco-resistenza* che *può avere peculiarità locale*, limitata ad aree geografiche ristrette, e diversa rispetto a quella che risulta dai dati nazionali od internazionali.

Scelta dell'antibiotico

Le indagini microbiologiche sull'espettorato supportano la possibilità di infezione batterica (aumento della presenza di neutrofili) e documentano la presenza degli agenti infettivi e la loro sensibilità agli antibiotici.

La terapia antibiotica può fallire il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico nel 13% dei casi.(52,53). Questo comporta la possibilità di recidive con conseguenti costi aggiuntivi sanitari e sociali come nuove visite mediche e accertamenti diagnostici, trattamenti terapeutici, nuove ospedalizzazioni e prolungata assenza dal lavoro.

Nella maggior parte dei casi la terapia antibiotica è iniziata su base empirica. E' quindi utile tener presente che *i pazienti con riacutizzazioni di grado lieve rispondono bene ad antibiotici anche non recenti e di costo contenuto* (es. beta lattamine, macrolidi, tetracicline), *mentre nei casi clinicamente più impegnativi, che riguardano pazienti con malattia in fase avanzata o quando sono presenti malattie croniche concomitanti, sono indicati già in prima battuta antibiotici più recenti* (chinolonici, cefalosporine di 2^a e 3^a generazione, macrolidi di ultima generazione).

Proprio per aiutare nella scelta empirica dell'antibiotico, è stata proposta una stratificazione dei pazienti in categorie a diverso rischio, in rapporto alle condizioni di base ed alle possibili conseguenze di una riacutizzazione infettiva.(54)

PRIMO GRUPPO

Pazienti relativamente giovani (*età < 60 aa*) che presentano *deficit lieve-moderato della funzione respiratoria* e che hanno avuto *meno di quattro riacutizzazioni per anno*.

Le infezioni virali sono spesso l'evento iniziale cui può far seguito una super infezione batterica.

I patogeni più comunemente isolati sono: *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catharralis*.

La terapia prevede l'uso dei beta lattamici o dei macrolidi .

SECONDO GRUPPO

Pazienti più anziani con funzione polmonare deteriorata ($FEV_1 = 50\%$) *o con moderato deficit ventilatorio* (FEV_1 tra il 50% ed il 65%) *ma che hanno co-patologie importanti* (diabete mellito, scompenso cardiaco congestizio, insufficienza renale cronica, epatopatie croniche) *o che vanno incontro a più di quattro riacutizzazioni nel corso dell'anno*.

I patogeni più frequentemente isolati sono anche in questo caso *H. influenzae*, *S. pneumoniae* e la *M. catharralis*.

In questo gruppo ha sicuramente un peso notevole il fallimento terapeutico con il susseguente rischio di recidive, ed è quindi indicato l'uso di antibiotici più moderni e costosi quali i *chinolonici*

(es. Pefloxacina, Ciprofloxacina), Amoxicillina/Ac. Clavulanico o Ampicillina/Sulbactam, le Cefalosporine di 2^a e 3^a generazione, i macrolidi più recenti (es. Azitromicina, Claritromicina).

TERZO GRUPPO

Sono compresi pazienti che sono affetti da *infezioni bronchiali croniche* a rischio di riacutizzazioni frequenti. Questi pazienti tendono ad avere un *decorso cronico e progressivo* e meritano un trattamento più aggressivo.

In aggiunta ai patogeni prima segnalati, altri batteri gram negativi, tra cui gli Enterobatteri e lo *P. aeruginosa*, sono da considerare patogeni potenziali e spesso multiresistenti.

Un *chinolonico* (es. Levofloxacina) è frequentemente indicato in questi pazienti, ma occorre tenere in considerazione gli *antibiotici carbapemici* se lo *Pseudomonas aeruginosa* viene isolato o è stato isolato nel recente passato, o gli antibiotici glicopeptidi (*Teicoplanina*, *Vancomicina*) se risulta in causa lo *Staphylococcus aureus* *meticillino-resistente*.

Raccomandazioni:

- la scelta dell'antibiotico deve tenere presente le caratteristiche cliniche del paziente (C)
 - gli antibiotici più recenti e più costosi vanno riservati ai casi di maggior gravità (C)
 - è auspicabile una vigilanza della farmaco-resistenza peculiare del nostro bacino di utenza (C)
-

D. OSSIGENOTERAPIA

La BPCO è associata comunemente nel corso dell'evoluzione della malattia ad una progressiva ipossiemia con conseguente ipossia tissutale. Nella terapia della esacerbazione della BPCO la correzione della ipossiemia e quindi la salvaguardia degli organi interni assume carattere prioritario. Nella correzione della ipossiemia devono essere tenuti presenti alcuni parametri come la concentrazione di emoglobina (che influisce sul contenuto arterioso di O₂ - CaO₂), la gittata cardiaca, la distribuzione e l'entità della perfusione tissutale.

Scopo della ossigenoterapia nel corso di una esacerbazione di BPCO è quello di riportare la pressione arteriosa di O₂ (*PaO₂*) a valori superiori a 60 mm Hg o la saturazione arteriosa (*SaO₂*) > 90 % (tabella 2). Questi valori corrispondono a una concentrazione arteriosa di O₂ (CaO₂) di circa 18 vol. %. E' questo un valore di relativa sicurezza, infatti a causa della curva di dissociazione dell'emoglobina ulteriori aumenti di PaO₂, oltre 60 mm Hg, modificano relativamente poco CaO₂ aumentando però i rischi di ritenzione di CO₂ (1).

Tabella 2

Dosaggio dell' O₂ in funzione della PaO₂ iniziale per raggiungere una PaO₂ > 60 mm Hg (2,3)

PaO ₂ in AA (mm Hg)	Maschera Venturi (FIO ₂ %)	prongs nasali (l/min.)
50	24	1
45	28	2
40	32	3
35	36	4

Il monitoraggio dell'ossigenoterapia nelle prime ore deve comunque essere frequente ed eseguito mediante emogasanalisi arteriosa al fine di valutare l'entità della ritenzione di CO₂ (dopo 1-3-5 ore). Una volta stabilito il corretto flusso di O₂ ed il sistema di somministrazione si può controllare periodicamente il paziente in modo incruento con la misura di SaO₂ al dito o all'orecchio. Se una adeguata ossigenazione non è ottenibile senza una progressiva acidosi respiratoria bisogna prendere in considerazione un supporto ventilatorio meccanico.

Raccomandazioni:

- non superare la dose di O₂ necessaria ad ottenere una PaO₂>60 mmHg (C)
 - monitorare l'inizio della O₂ terapia con frequenti EGA (C)
-

Metodi di somministrazione dell' O₂:

- **occhiali (prongs nasali)** : è il sistema più confortevole per il paziente, gli permette di parlare e alimentarsi e di continuare l'ossigenoterapia durante il sonno con ridotti problemi di malposizione (102,103). *E' adatta per flussi relativamente bassi di O₂ (1-4 l/min.)*, in quanto per flussi più elevati la frazione inspiratoria di O₂ è incerta e quasi mai superiore al 28 - 30 %.

Il flusso misurato al naso corrisponde a quello effettivo solo se la lunghezza del tubo tra il naso e l'erogatore non supera 1,5 m, oltre la quale le resistenze al flusso non assicurano l'esattezza dell'erogazione. La frazione inspiratoria di O₂ (FIO₂) può essere calcolata con una certa approssimazione dalla formula (2) :

$$FIO_2 = 20\% + (4 \times \text{flusso } O_2)$$

Flussi elevati provocano spesso secchezza del naso e delle fauci anche con umidificatore e quindi cattiva tolleranza.

- **maschera facciale Venturi**: eroga FIO₂ fisse : 24 - 28 - 31 - 35 - 40 % , avendo l'accortezza sempre di *regolare il flussimetro ai litri indicati sulla maschera*. E' meno confortevole della cannula nasale, ma dà la sicurezza di un flusso preciso e costante, necessario soprattutto in caso di ritenzione di CO₂. *E' utile anche in caso di respirazione naso-buccale o prevalentemente buccale*, come nei pazienti anziani o semi-incoscienti.

- **cannula naso-faringea** : è in genere mal tollerata e provoca secchezza del faringe ad alti flussi, ma può essere utile in pazienti poco collaboranti che non tollerano la maschera ed hanno una respirazione naso-buccale.

- **maschere con reservoir e valvola ad una via** possono dare FIO₂ elevate ma in genere non sono indicate nei BPCO in quanto possono aumentare pericolosamente la PaCO₂ sia per ridotto stimolo centrale sia per rebreathing.

Raccomandazioni:

- la scelta del metodo di somministrazione dell'O₂ deve essere basata sulle caratteristiche del paziente(C)
 - devono essere osservate le norme (lunghezza del tubo; regolazione del flussimetro) che permettono di calcolare la FIO₂ effettivamente somministrata al paziente
-

Ossigenoterapia continua domiciliare (LTOT).

Una volta raggiunta la stabilità clinica dopo la esacerbazione, nel paziente affetto da BPCO la PaO₂ può rimanere a valori molto ridotti (<55 mm Hg) tali da richiedere la continuazione della O₂ terapia anche a domicilio dopo le dimissioni dall' Ospedale (4). Tuttavia una percentuale di circa il 30- 35 % dei pazienti ipossiemici dopo esacerbazione , nei 3 mesi successivi al ricovero ritorna a valori tali da non richiedere più l'apporto di O₂ (5). Controlli emogasanalitici devono essere eseguiti 15 -30 -45 gg dopo il ricovero per valutare la necessità di sospendere o iniziare una ossigenoterapia a lungo termine (6).

Indicazioni alla LTOT in caso di BPCO stabile:

- $\text{PaO}_2 < 55$ mm Hg
- $\text{PaO}_2 = 55 - 59$ mm Hg in presenza di cuore polmonare cronico e/o $\text{Ht} > 55\%$

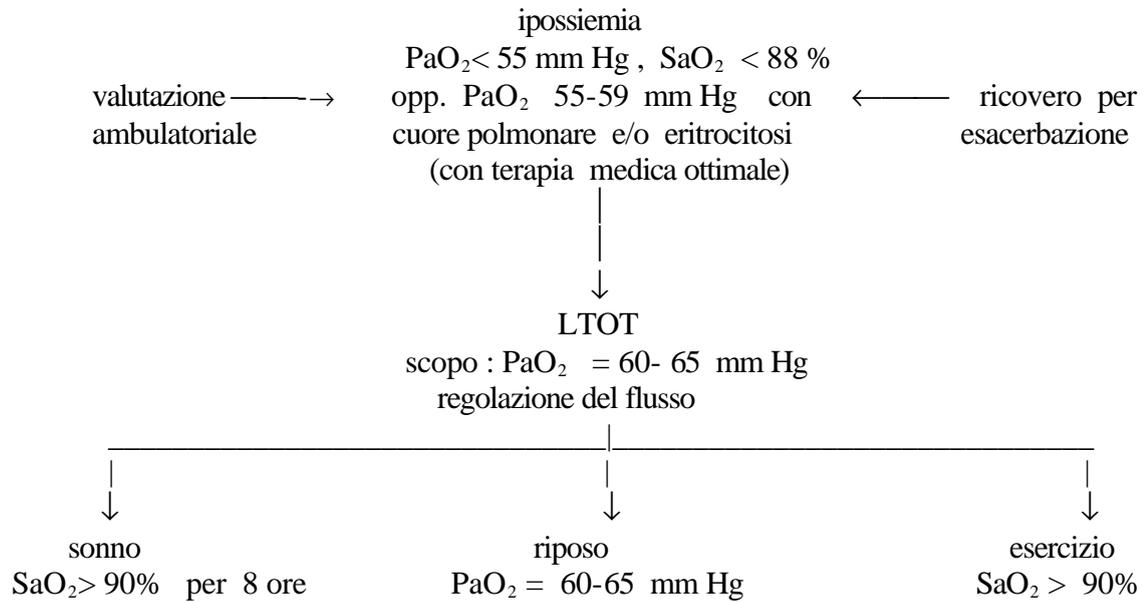
Indicazioni per una O_2 supplementare:

- $\text{PaO}_2 > 60$ mm Hg e desaturazione ($\text{SaO}_2 < 90\%$) durante esercizio fisico o durante il sonno (6).

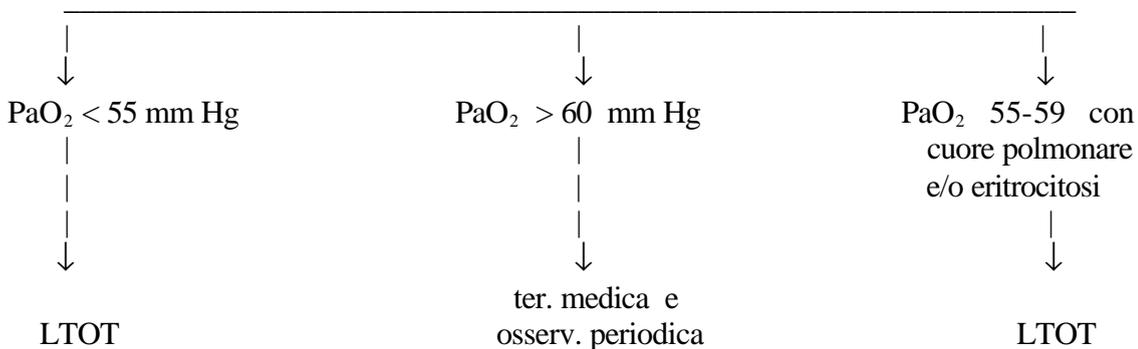
La LTOT per essere efficace deve essere condotta per un periodo di circa 15-18 ore al giorno, un numero minore di ore di LTOT ha un rapporto costo- beneficio troppo elevato (4)

Potenziali benefici della LTOT

- *miglioramento della sopravvivenza*
- *arresto del declino di PaO_2*
- *miglioramento della qualità di vita*
- *migliorata tolleranza allo sforzo*
- *miglioramento dell'ipertensione polmonare*
- *reversione dell'eritrocitosi*

Fig.1 Algoritmo per la prescrizione della LTOT**Fig.2 Indicazione a LTOT dopo ricovero per BPCO riacutizzata**

*Se ipossiemia sviluppata durante esacerbazione di BPCO
controllare emogasanalisi arteriosa a 15-30- 45-60 giorni*



RIABILITAZIONE RESPIRATORIA

Con il termine di **riabilitazione respiratoria** si intende l'applicazione di avanzate modalità diagnostiche e terapeutiche multidisciplinari con lo scopo, oltre che di valutare e monitorare il danno funzionale respiratorio, anche di ridurre il più possibile il danno fisico e psicologico, incrementando la performance fisica e mentale del paziente e favorendo così il suo reinserimento (16).

Durante le riacerbazioni un trattamento riabilitativo ben impostato porta ad una *risoluzione più rapida* della riacutizzazione bronchitica ed una *minore durata della degenza ospedaliera* con evidente riduzione dei costi (14).

Nella fase di stabilità l'intervento della fisioterapia respiratoria è in grado di *favorire l'eliminazione delle secrezioni, di aumentare la tolleranza all'esercizio fisico, di migliorare la qualità di vita* (18) e di *ridurre la necessità di ulteriori ricoveri ospedalieri*.

Tuttavia non è in grado di modificare a lungo termine la meccanica respiratoria o di aumentare la sopravvivenza (19).

Per la corretta impostazione del trattamento riabilitativo, sia in fase di riacutizzazione, sia in fase di stabilità clinica, assumono estrema importanza il riconoscimento del sintomo e l'esatta valutazione della meccanica respiratoria e degli scambi gassosi (20).

Indicazione alla fisioterapia respiratoria

- *Pazienti affetti da BPCO in trattamento medico ottimale che continuano a mostrare sintomi respiratori (dispnea, ipersecrezione)*
- *Pazienti che hanno avuto ricoveri in Terapia Intensiva o numerosi ricoveri ospedalieri/anno*
- *Pazienti che presentano un limitato stato funzionale con importante riduzione dell'attività quotidiana e conseguente peggioramento della qualità di vita.*

Il programma riabilitativo prevede:

- **Educazione del paziente:** è una componente essenziale della riabilitazione respiratoria. Al paziente vengono fornite informazioni sull'anatomia e fisiologia dell'apparato respiratorio e sulla malattia, sulla dieta e nutrizione, sul meccanismo d'azione e gli effetti collaterali dei farmaci broncodilatatori e sull'uso degli spaziatori, sull'importanza degli esercizi fisici e le strategie per l'autocontrollo della dispnea, sulle norme di igiene respiratoria (astensione dal fumo, allontanamento dal fumo passivo, umidificazione degli ambienti domestici) e sui principali test di funzionalità respiratoria.
- **Breathing retraining:** insieme di tecniche che si propongono di diminuire la dispnea ed aumentare l'efficienza degli atti respiratori. I criteri obiettivi di efficacia sono rappresentati dall'aumento dei flussi espiratori, dalla riduzione del lavoro respiratorio, dall'omogenea distribuzione della ventilazione, dal miglioramento dei parametri emogasanalitici e dalla maggiore tolleranza allo sforzo.
- **Fisioterapia toracica:** tecniche volte a rimuovere l'eccesso di secrezioni riducendo così la resistenza al flusso aereo, migliorando gli scambi gassosi e riducendo l'incidenza delle infezioni bronchiali.
- **Allenamento allo sforzo:** la marcata limitazione funzionale ad eseguire attività fisiche è causata dal sintomo della dispnea che provoca un circuito di feedback negativo: i pazienti tendono a evitarla riducendo l'attività fisica quotidiana; a sua volta l'aumento della sedentarietà determina una riduzione della massa muscolare da non uso che porta i pazienti ad essere dispnoici per carichi lavorativi sempre meno elevati. Il miglioramento della tolleranza all'esercizio viene ottenuto sia attraverso le modificazioni di parametri fisiologici che mediante fattori di ordine psicologico.

Raccomandazione: nella BPCO di grado moderato-severo è utile affiancare alla terapia medica anche un programma di riabilitazione respiratoria (C)

INDICAZIONI ALLA VENTILAZIONE MECCANICA

Un supporto ventilatorio meccanico deve essere preso in considerazione in un paziente che risponde in modo insufficiente alla terapia medica e all'ossigenoterapia e mostra un progressivo aumento della PaCO₂ e una acidosi con pH < 7.26 (2).

Lo scopo principale di una ventilazione assistita a pressione positiva nella insufficienza respiratoria acuta (IRA) secondaria a BPCO è il riposo dei muscoli respiratori e il miglioramento degli scambi gassosi riportandoli ad un livello di stabilità (pH > 7.35). Nella fase di IRA i pazienti con BPCO presentano un marcato deficit della pompa ventilatoria rispetto alle necessità metaboliche con fatica dei muscoli respiratori, cioè incapacità da parte del muscolo di sviluppare forza o velocità contrattile in seguito ad aumentato carico di lavoro, reversibile dopo il riposo (7,8).

La ventilazione meccanica può essere effettuata mediante intubazione endotracheale (**ventilazione invasiva a pressione positiva = IPPV**) oppure con supporto ventilatorio collegato a maschera nasale (**ventilazione meccanica non invasiva = NIMV**).

Fattori che incoraggiano l'uso della IPPV (8)

- dimostrazione di una *causa reversibile* del declino funzionale (es: polmonite)
- *primo episodio* di insufficienza respiratoria acuta.
- *precedente qualità di vita* e abituale livello di attività accettabili.

Fattori che possono scoraggiare l'uso della IPPV(8)

- *severa BPCO* documentata *in precedenza* che non risponde a una terapia completa
- *cattiva qualità di vita* (es. paziente obbligato in casa letto-poltrona) nonostante la terapia.
- *patologie concomitanti severe* (es. neoplasie, grave scompenso cardiaco).

L'età o i valori di PaCO₂ non sembrano essere un indice attendibile per predire l'outcome della ventilazione assistita nella IRA dovuta a BPCO. Un PH > 7.26 è un buon indice predittivo della sopravvivenza durante l'episodio acuto.

La ventilazione assistita non invasiva (NIMV)

La ventilazione assistita mediante maschera nasale può offrire una alternativa alla intubazione nei pazienti con BPCO e IRA. In studi randomizzati *la NIMV ha ridotto il numero di pazienti che necessitano di IPPV e ridotto la degenza ospedaliera*. Al di là del vantaggio economico bisogna però rilevare che non sostituisce a tutti gli effetti la ventilazione invasiva, infatti solo circa il 30% dei pazienti che necessitano di ventilazione assistita presentano indicazioni alla NIMV.

Controindicazioni alla ventilazione non invasiva

- *agitazione psicomotoria* con cattiva tolleranza alla maschera.
- *incapacità del paziente a mantenere chiusa la bocca* durante la ventilazione (pazienti edentuli)
- *abbondanti e dense secrezioni bronchiali*, mancanza di un efficace riflesso della tosse.
- *instabilità emodinamica*.

Effetti collaterali da NIMV

- *meteorismo spiccato con ridotta efficienza meccanica del diaframma* nei pazienti con sensorio ridotto o turbe della deglutizione.
- *dolore e/o decubito nasale*.
- *secchezza naso e fauci o rinorrea*.
- *insonnia*.

TRATTAMENTO CHIRURGICO

Riduzione chirurgica dell' enfisema (lung volume reduction surgery : LVRS)

Il trattamento chirurgico di riduzione dell'enfisema è applicabile in un numero minimo di pazienti con BPCO. Il meccanismo attraverso il quale agisce la riduzione di volume è prevalentemente quella di ottenere ,attraverso la riduzione della capacità funzionale residua e l' aumento del recoil elastico del polmone ,una gabbia toracica ed un diaframma che lavorino in modo più vicino al fisiologico e di ottenere un aumento della negatività toracica con miglioramento del ritorno venoso.

La LVRS è indicata nei pazienti con BPCO severa la cui riduzione del flusso espiratorio è causata principalmente da enfisema polmonare. Vanno esclusi i pazienti in condizioni cliniche generali troppo gravi da aumentare in modo eccessivo il rischio operatorio.

Questa tecnica chirurgica è stata proposta per ovviare alla lunga lista d' attesa per trapianto polmonare dei pazienti affetti da enfisema con risultati incoraggianti anche a distanza di tempo. Permette inoltre un miglioramento funzionale anche a quei pazienti esclusi dal trapianto per limiti di età.

Il trapianto di polmone è indicato nei *pazienti giovani con grave enfisema e scarse aspettative di vita* , in modo specifico per l' enfisema da *carezza di alfa₁ antitripsina*.

BIBLIOGRAFIA

- (1) BTS Guidelines for the management of COPD
Thorax, suppl.5 vol.52, 1997.
- (2) D.S. Postma, N.M. Siafakas
Management of COPD
Europ. Resp. Mon., vol.3 mon.7 , 1998.
- (3) Standards for the diagnosis and care of patients with COPD
Am.J. of Resp. and Crit. Care Med., Vol. 152 n. 5 ,1995
- (4) Nocturnal Oxygen Therapy trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease.
Ann. Intern. Med., 1980; 93: 391-396
- (5) Levi Valensi P., Flenley Dc, Paramelle B.: Regles Pratiques d'utilisation del'oxigenotherapie à long terme à domicile. Levi Valensi P. Le traitement ambulatoire des handicapè respiratoires pg. 39. Masson ,Paris, 1982.
- (6) ERS Consensus Statement : Optimal assessment and management of COPD
Eur. Resp. J. 1995 , 8, 1398-1420.
- (7) C.Roussos
Mechanical Ventilation from Intensive Care to Home Care
- (8) S.Nava
La ventilazione non invasiva in terapia intensiva respiratoria.
Midia ed. 1997.
- (9) Rubin LJ, Moser K.: Long term effects of nitrendipine on haemodynamics and oxigen transport in patients with cor pulmonale.
Chest 1986,89: 141-145.
- (10) Weitzenblum E.,Kessler R,Oswald M,Fraisse Ph.
Medical treatment of pulmonary hypertension in chronic lung disease.
Eur. Respir. J. 1994,7:148-152.
- (11) Widimsky J.
Orthostatic changes of lung transfer factor: a non invasive predictor of pulmonary arterial pressure?
WHO : Pulmonary Circulation : the state of the art 1983;75-78
- (12) Himelman RB,Stulberg M,Kircher B et al.: Non invasive evaluation of pulmonary artery pressure during echocardiography in chronic pulmonary disease.
Circulation 1989 ,79;863-871.
- (13) Ellis JH,Kirch D,Steele P.: Right ventricular ejection fraction in severe chronic airway obstruction
Chest 1977, suppl 71 ; 281-282.
- (14) Ambrosino N, Vitacca M, Rampulla C. : Percorsi riabilitativi nelle malattie respiratorie.
Rass. Pat. App. Resp. 1996.
- (15) American Thoracic Society: Standards for the diagnosis and care of patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.
Am.J Respir Crit. Care Med. 1995; vol. 152 ,S77- S120
- (16) NIH Workshop Summary : Pulmonary Rehabilitation Research.
Am J Respir Crit. Care Med. 1994 , 149: 825 -833.
- (17) Rogerts C.M., Bugler J.R., Melchor R., Hetzel M.L., Spiro S.G.: Value of pulse oximetry for long term oxygen therapy requirement.
Eur. Resp. J. 1993;6: 559-562
- (18) Make B, Glenn K, Ikle D. Bucher B.,Tuteur D., Mason U, et al. : Pulmonary rehabilitation improves the quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)
Am. Rev Resp. Dis. 1992; 145: A 767.

- (19) Ries AI, Kaplan RM, Limberg TM, et al.: Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive disease. *Ann. Intern. Med* 1995; 122: 823-32.
- (20) Lissoni A.: Riabilitazione Respiratoria Patologia primitivamente respiratoria e riabilitazione Ed. Ghedini 1981 pag. 141.
- (21) Gross N, Bankwala Z. Effects of anticholinergic bronchodilator on arterial blood gases of patients with COPD. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1091-1097
- (22) Karpel JP, Pesin J, Greenberg D, Gentry E. A comparison of the effect of ipratropium bromide and metaproterenol sulphate in acute exacerbation of COPD. *Chest* 1990; 98:835-839
- (23) Van Schayck CP, Dompeling E, van Herwaarden LA, Falgout H, Verbeek AL, van Der Hoogen HJ. Bronchodilator treatment in moderate asthma or COPD: continuous or on demand. A randomized controlled study. *BMJ* 1991; 303:1426-1431
- (24) Turner MO, Patel A, Ginsburg S, Fitzgerald JM. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. *Arch Intern Med* 1997; 157:1736-44
- (25) Ulrick SC. Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with COPD: a single center randomized double, placebo controlled crossover study. *Thorax* 1995; 50:750-4
- (26) Grove A, Lipworth BJ, Reid P, Smith RP, Ramage L, Ingram CG, et al. Effect of regular salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 1996; 51:689-93
- (27) Gross NJ, Skorodin MS. Role of parasympathetic system in airway obstruction due to emphysema. *N Eng J Med* 1984; 311:421-25
- (28) Brown IG, Chan CS, Kelly CA, Dent AG, Zimmerman PV. Assessment of the clinical usefulness of nebulized ipratropium bromide in patients with COPD *Thorax* 1984; 39:272-76
- (29) Brown SR, McKenzie WN, Copeland C, Knight L, Ellersieck M. A comparison of the effect of ipratropium bromide and albuterol in the treatment of COPD. *Arch Intern Med* 1989; 149:544-7
- (30) Tashkin DP, Ashtosh K, Bleker ER, Britt EJ, Cuzel DW, Cummings JM. Comparison of the anticholinergic bronchodilator ipratropium bromide with metaproterenol in COPD: a multicentre study. *Am J Med* 1986; 81(Suppl 5):61-5
- (31) Bone R, et al. for the Combivent Inhalation Aerosol Study. Combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. *Chest* 1994; 105: 1411-1419
- (32) Guyatt GH, Townsend M, Pugsley SO, et al. Bronchodilators in COPD. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:1069-1074
- (33) Jenne JN. What the role for Theophylline therapy?. *Thorax* 1994; 49:97-100
- (34) Rice KL, Leatherman JW, Diane PG, et al. Aminophylline for acute exacerbations of COPD. *Ann Intern Med* 1987; 107:305-9
- (35) Wrenn K, Slovis LM, Murphey F, Greenberg RS. Aminophylline therapy for acute bronchospastic disease in the emergency room. *Ann Intern Med* 1991; 115:241-47
- (36) McKay SE, Howie AH, Thomson B, Whiting GJ. Value of theophylline treatment in patients handicapped by COPD. *Chest* 1993; 101:160-165
- (37) Thomas P, Pugsley J A, and Stewart J H. Theophylline and salbutamol improve pulmonary function in patients with irreversible COPD. *Chest*; 1992; 101:160-5
- (38) Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Right LW, Anderson P, Morgan LA. For The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Eng J Med* 1999; 340:1941-7
- (39) Albert RK, Martin TR, Lewis SW. Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory insufficiency. *Ann Intern Med* 1980; 92:753-8
- (40) Callahan C, Dittus RS, Katz BP. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic COPD: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 114:216-23
- (41) US Bureau of the Census. Statistical abstract of the United States. 1994. 114th ed Washington DC; US Bureau of the Census 1994; 95
- (42) Woolcock AJ. Epidemiology of chronic airways disease. *Chest* 1989; 96(suppl 3):302s-06S

- (43) Garibaldi RA, Epidemiology of community acquired respiratory tract infection in adults: incidence, etiology and impact. *Am J Med* 1985;78(suppl 6B):32-7
- (44) Verheij TJM, Kamptein AA, Mulder JD, Acute bronchitis: Etiology, symptoms and treatment. *J Fam Prac* 1989;6:66-9
- (45) Tager I, Speizer FE, Role of infection in chronic bronchitis. *N Eng J Med* 1975;292: 563-71
- (46) Fisher M, Akhtar AJ, Calder MA, et al. Pilot study of factors associated with exacerbation of chronic bronchitis *BMJ* 1969;4:187-92
- (47) Medici TC, Chodosh S. The reticuloendothelial system in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1972;105:792-804
- (48) Gump DW, Philips CA, Forsyth BR, et al. Role of infection in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1976;113:465-73
- (49) Chodosh S. Acute bacterial exacerbation in chronic bronchitis and asthma. *Am J Med* 1987;82(sup 44):154-63
- (50) Fagon JV, Chastre J, Trouillet JL; et al. Characterization of the distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1990;142: 1004-8
- (51) Ball P, Harris JM, Lawson D, et al. Acute infective exacerbation of chronic bronchitis. *QJM* 1995;88:61-8
- (52) Mac Forlane JM, Colville A, Guion A, et al. Prospective study of aetiology and outcome of lower respiratory tract infections in the community. *Lancet* 1993;341:511-14
- (53) Grossman RF, Guidelines for the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Chest* 1997;112:310S-313S
- (54) Wilson R, Tillotson G, Ball P, Clinical studies in chronic bronchitis: A need for better definition and classification of severity. *J antimicrobial Chemoth* 1996;37:205-7
- (55) Hudson L.D., Monti C.M.: Rationale of use of corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *Med. Clin. N.Am.* 1990;74:661-690
- (56) Skillrud D.M., Offord K.P., Miller R.D.: Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective matched case-controlled study. *Am. Inter. Med.* 1986; 105:503-507
- (57) Chetti K.G, Brown S.E., Light R.W. Identification of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease from routine chest radiographs. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 126:338-341
- (58) Kelli C.A., Gibson G.J. Relation between FEV1 and peak expiratory flow in patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1988; 43:335-336
- (59) Lethonen J., Sutinen S., Ikaheimo M., Paakko P. Electrocardiographic criteria for the diagnosis of right ventricular hypertrophy verified at autopsy. *Chest* 1988; 93:838-842
- (60) Fotheringham T. Chabat F. Hansell DM. Wells AU. Desai SR. Guckel C. Padley SP. Gibson M. Yang GZ.: A comparison of methods for enhancing the detection of areas of decreased attenuation on CT caused by airways disease. *J Comput. Tomogr.* 23(3):385-9, 1999 May-Jun.
- (61) Mishima M. Itoh H. Sakai H. Nakano Y. Muro S. Hirai T. Takubo Y. Chin K. Ohi M. Nishimura K. Yamaguchi K. Nakamura T.: Optimized scanning conditions of high resolution CT in the follow-up of pulmonary emphysema. *J Comput. Tomogr.* 23(3):380-4, 1999 May-Jun.
- (62) Kemper AC. Steinberg KP. Stern EJ.: Pulmonary interstitial emphysema: CT findings. *AJR.* 172(6):1642, 1999 Jun.
- (63) King GG. Muller NL.: Pare PD. Evaluation of airways in obstructive pulmonary disease using high-resolution computed tomography. [Review] [37 refs] *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine.* 159(3):992-1004, 1999 Mar.

- (64)Guckel C. Wells AU. Taylor DA. Chabat F. Hansell DM.: Mechanism of mosaic attenuation of the lungs on computed tomography in induced bronchospasm. *Journal of Applied Physiology*. 86(2):701-8, 1999 Feb.
- (65)McClean AN. Sproule MW. Cowan MD. Thomson NC.: High resolution computed tomography in asthma. [Review] [52 refs] *Thorax*. 53(4):308-14, 1998 Apr.
- (66)Bonelli FS. Hartman TE. Swensen SJ. Sherrick A.: Accuracy of high-resolution CT in diagnosing lung diseases. *AJR*. 170(6):1507-12, 1998 Jun.
- (67)Tan RT. Kuzo R. Goodman LR. Siegel R. Haasler GB. Presberg KW.: Utility of CT scan evaluation for predicting pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Medical College of Wisconsin Lung Transplant Group. Chest*. 113(5):1250-6, 1998 May.
- (68)Mergo PJ. Williams WF. Gonzalez-Rothi R. Gibson R. Ros PR. Staab EV. Helmberger T.: Three-dimensional volumetric assessment of abnormally low attenuation of the lung from routine helical CT: inspiratory and expiratory quantification. *AJR*. 170(5):1355-60, 1998 May.
- (69)Slone RM. Gierada DS. Yusen RD.: Preoperative and postoperative imaging in the surgical management of pulmonary emphysema. [Review] [167 refs] *Radiologic Clinics of North America*. 36(1):57-89, 1998 Jan.
- (70)Takasugi JE. Godwin JD.: Radiology of chronic obstructive pulmonary disease. [Review] [65 refs] *Radiologic Clinics of North America*. 36(1):29-55, 1998 Jan.
- (71)Arakawa H. Webb WR.: Expiratory high-resolution CT scan. [Review] [106 refs] *Radiologic Clinics of North America*. 36(1):189-209, 1998 Jan.
- (72)Lucidarme O. Coche E. Cluzel P. Mourey-Gerosa I. Howarth N. Grenier P.: Expiratory CT scans for chronic airway disease: correlation with pulmonary function test results. *AJR*. 170(2):301-7, 1998 Feb.
- (73)Johnson JL. Kramer SS. Mahboubi S.: Air trapping in children: evaluation with dynamic lung densitometry with spiral CT. *Radiology*. 206(1):95-101, 1998 Jan.
- (74)Biernacki W. Redpath AT. Best JJ. MacNee W.: Measurement of CT lung density in patients with chronic asthma. *European Respiratory Journal*. 10(11):2455-9, 1997 Nov.
- (75)Dirksen A. Friis M. Olesen KP. Skovgaard LT. Sorensen K.: Progress of emphysema in severe alpha 1-antitrypsin deficiency as assessed by annual CT. *Acta Radiologica*. 38(5):826-32, 1997 Sep.
- (76)Webb WR.: Radiology of obstructive pulmonary disease. [Review] [75 refs] *AJR*. 169(3):637-47, 1997 Sep.
- (77)Zompatori M. Fasano L. Fabbri M. Maraldi F. Carvelli P. Laporta T. Pacilli A.: Assessment of the severity of pulmonary emphysema by computed tomography. [Review] [56 refs] *Monaldi Archives for Chest Disease*. 52(2):147-54, 1997 Apr.
- (78)Zompatori M. Battaglia M. Rimondi MR. Fasano L. Cavina M. Pacilli AM. Guerrieri A. Fabbri M. Vivacqua D. Biscarini M.: [Quantitative assessment of pulmonary emphysema with computerized tomography. Comparison of the visual score and high resolution computerized tomography, expiratory density mask with spiral computerized tomography and respiratory function tests]. [Italian] *Radiologia Medica*. 93(4):374-81, 1997 Apr.

- (79)Eda S. Kubo K. Fujimoto K. Matsuzawa Y. Sekiguchi M. Sakai F.: The relations between expiratory chest CT using helical CT and pulmonary function tests in emphysema. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 155(4):1290-4,1997 Apr.
- (80)Suga K. Nishigauchi K. Kume N. Takano K. Koike S. Shimizu K. Matsunaga N.: Ventilation abnormalities in obstructive airways disorder: detection with pulmonary dynamic densitometry by means of spiral CT versus dynamic Xe-133 SPECT. *Radiology*. 202(3):855-62, 1997 Mar.
- (81)Gevenois PA. De Vuyst P. Sy M. Scillia P. Chaminade L. de Maertelaer V. Zanen J. Yernault JC.: Pulmonary emphysema: quantitative CT during expiration. *Radiology*. 199(3):825-9, 1996 Jun.
- (82)Paganin F. Seneterre E. Chanez P. Daures JP. Bruel JM. Michel FB. Bousquet J.: Computed tomography of the lungs in asthma: influence of disease severity and etiology. *A. J. of Respiratory & Critical Care Medicine*. 153(1):110-4,1996 Jan
- (83)Faldaschi F. Miniati M. Battolla L. Filippi E. Sostman HD. Laiolo E. Pistolesi M. Bartolozzi C.: Quantification of pulmonary emphysema with computerized tomography. Comparison with various methods. *Rad. Med*. 90(1-2):16-23, 1995 Jul-Aug.
- (84)Gevenois PA. Yernault JC.: Can computed tomography quantify pulmonary emphysema?. [Review] [38 refs] *European Respiratory Journal*. 8(5):843-8, 1995 May.
- (85)Miniati M. Filippi E. Faldaschi F. Carrozzi L. Milne EN. Sostman HD. Pistolesi M.: Radiologic evaluation of emphysema in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chest radiography versus high resolution computed tomography. *A. J. of Respiratory & Critical Care Medicine*. 151(5):1359-67,1995 May.
- (86)Paganin F. Vignola AM. Seneterre E. Bruel JM. Chanez P. Bousquet J.: Heterogeneity of airways obstruction in asthmatic patients using high-resolution computed tomography. *Chest*. 107(3 Suppl):145S-146S, 1995 Mar.
- (87)Rimondi MR. Zompatori M. Battaglia M. Barbara C. Fasano L. Canini R.: Use of computerized tomography in asthmatic patients. *Rad. Med*. 88(6):758-64,1994 Dec.
- (88)Thurlbeck WM. Muller NL.: Emphysema: definition, imaging, and quantification. [Review] [61 refs] *AJR*. 163(5):1017-25, 1994 Nov.
- (89)Sakai N. Mishima M. Nishimura K. Itoh H. Kuno K.: An automated method to assess the distribution of low attenuation areas on chest CT scans in chronic pulmonary emphysema patients. *Chest*. 106(5):1319-25, 1994 Nov.
- (90)Grenier P. Beigelman C. Brauner M.: High resolution computed tomography in the study of the respiratory tract. [Review] [96 refs] *Annales de Radiologie*. 37(3):198-215, 1994.
- (91)Naidich DP.: Helical computed tomography of the thorax. Clinical applications. [Review] [37 refs] *Radiologic Clinics of North America*. 32(4):759-74, 1994 Jul.
- (92)Newman KB. Lynch DA. Newman LS. Ellegood D. Newell JD Jr.: Quantitative computed tomography detects air trapping due to asthma. *Chest*. 106(1):105-9, 1994 Jul.
- (93)Webb WR.: High-resolution computed tomography of obstructive lung disease. [Review][63 refs] *Radiologic Clinics of North America*. 32(4):745-57, 1994 Jul.
- (94)Zompatori M. Fasano L. Rimondi MR. Gavelli G. Canini R. Buscaroli A. Battaglia M.: High-resolution computed tomography study (HRCT) in so-called emphysema B. The correlations between the radiogram, the anatomical findings yielded by high-resolution computed tomography and the clinico-functional assessment. *Rad. Med*. 87(4):417-26, 1994 Apr.
- (95)Spouge D. Mayo JR. Cardoso W. Muller NL.: Panacinar emphysema: CT and pathologic findings. *J Comput. Tomogr.* 17(5):710-3, 1993 Sep-Oct.

- (96)Foster WL Jr. Gimenez EI. Roubidoux MA. Sherrier RH. Shannon RH. Roggli VL. Pratt PC.: The emphysemas: radiologic-pathologic correlations. [Review] [28 refs] *Radiographics*. 13(2):311-28, 1993 Mar.
- (97)Bessis L. Callard P. Gotheil C. Biaggi A. Grenier P.: High-resolution CT of parenchymal lung disease: precise correlation with histologic findings. *Radiographics*. 12(1):45-58, 1992 Jan.
- (98)Guest PJ. Hansell DM.: High resolution computed tomography (HRCT) in emphysema associated with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Clinical Radiology*. 45(4):260-6, 1992 Apr.
- (99)British Thoracic Society.Current best practise for nebuliser treatment. *Thorax*. 1997;52(supp.2):S 1-106
- (100)Calverley P.M.A.,Howatson R.,Flenley D.C.,Lamb D.:Clinico-pathological correlation in cor pulmonale. *Thorax* 1992;47:494-498
- (101)Dunn W.F.,Nelson S.B.,Hubmair R.D.:Oxygen induced Hypercarbia in obstructive pulmonary disease *Am.Rev.Resp.Dis*.1991;144:526-530
- (102)Bazuaye E.A.,Stone T.N.,Corris P.A.,Gibson G.J.:Variability in inspired oxygen concentration with nasal cannulae. *Thorax* 1992;47:609-611
- (103)Costello R.W.,Liston R.,McNicholas W.T.: Compliance at night with low flow oxygen therapy: a comparison of nasal cannulae and ventury face masks *Thorax*. 1995;50:405-406
- (104)Shrestha M.,O'Brian T.,Maddox R.,Gourley H.R.,Ried G.: Decreased duration of emergency department treatment of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the addition of ipratropium bromide in acute airflow obstruction.
- (105)O'Driscoll B.R.,Taylor R.J.,Mosley M.G.,Chambers D.J.,Beinstein A.: Nebulized Salbutamol with or without ipratropium bromide in acute airflow obstruction. *Lancet* 1989;i:1418-1420
- (106)Fernandez A.,Munoz J.,De la Calle B.,Alia A.,Izpeleta A., De la Calle M.A.,et al.: Comparison of one versus two bronchodilatory drugs in ventilated COPD patients. *Intensive Care Med*. 1994;20:199-202
- (107).Muller NL, Staples C, Miller R et al. "Density mask". An objective method to quantitate emphysema using. *CT Chest*, 94. 782-787, 1988.
- (108) Geftter WB, Hatabu H, Dinsmore BJ, et al: Pulmonary vascular cine MR imaging. A noninvasive approach to dynamic imaging of the pulmonary circulation. *Radiology* 176: 761, 1990.

