



ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ  
ΕΤΑΙΡΕΙΑ

## ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΣΤΗ ΧΑΠ

19-20 Νοεμβρίου 2011

Αμφιθέατρο ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»

# Θεραπεία ΧΑΠ σταδίου III Οδηγίες - Κλινικά παραδείγματα

Γεώργιος Χειλάς  
Πνευμονολόγος

# Ορισμός

---



- Η ΧΑΠ είναι μια πνευμονική νόσος που χαρακτηρίζεται από χρόνια απόφραξη των αεραγωγών (μερικώς αναστρέψιμη) καθώς και από σημαντικές εξωπνευμονικές εκδηλώσεις
- Είναι νόσος που μπορεί να προληφθεί και να θεραπευτεί
- Η απόφραξη των αεραγωγών είναι προοδευτικά επιδεινούμενη και σχετίζεται με φλεγμονώδη αντίδραση των πνευμόνων σε βλαβερά σωματίδια ή αέρια

GOLD 2010

# Σταδιοποίηση ΧΑΠ (FEV<sub>1</sub> μετά βρογχοδιαστολή)



- Στάδιο I: ΗΠΙΑ  $FEV_1/FVC < 0.70$   
 $FEV_1 \geq 80\%$  του προβλεπόμενου
- Στάδιο II: ΜΕΤΡΙΑ  $FEV_1/FVC < 0.70$   
 $50\% \leq FEV_1 < 80\%$  του προβλεπόμενου
- Στάδιο III: ΣΟΒΑΡΗ  $FEV_1/FVC < 0.70$   
 $30\% \leq FEV_1 < 50\%$  του προβλεπόμενου
- Στάδιο IV: ΠΟΛΥ ΣΟΒΑΡΗ  $FEV_1/FVC < 0.70$   
 $FEV_1 < 30\%$  του προβλεπόμενου ή  
 $FEV_1 < 50\%$  του προβλεπόμενου με  
συνοδό χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια



# Στάδιο III: Σοβαρή ΧΑΠ

Χαρακτηρίζεται από:

- Επιδείνωση απόφραξης αεραγωγών
- Σοβαρότερη δύσπνοια
- ↓ Ικανότητα για άσκηση
- Μυϊκή αδυναμία
- Επανειλημμένες παροξύνσεις

GOLD 2010



# Στόχοι Θεραπείας

- Ανακούφιση συμπτωμάτων
- Παρεμπόδιση εξέλιξης της νόσου
- Βελτίωση ικανότητας για άσκηση
- Βελτίωση γενικής κατάστασης υγείας
- Πρόληψη και θεραπεία επιπλοκών
- Πρόληψη και θεραπεία παροξύνσεων
- Μείωση θνητότητας

GOLD 2010

# Θεραπευτική αντιμετώπιση ανάλογα με το στάδιο της ΧΑΠ



0 "σε κίνδυνο"	I Ήπια	II Μέτρια	III Σοβαρή	IV Πολύ σοβαρή
Σπιρομέτρηση κ.φ. Χρόνια συμπτώματα (βήχας, απόχρεμψη)	FEV <sub>1</sub> /FVC < 70 % FEV <sub>1</sub> ≥ 80% συμπτώματα	FEV <sub>1</sub> /FVC < 70 % FEV <sub>1</sub> 50-80% συμπτώματα	FEV <sub>1</sub> /FVC < 70% FEV <sub>1</sub> 30-50% συμπτώματα	FEV <sub>1</sub> /FVC < 70% FEV <sub>1</sub> < 30% <b>ή</b> FEV <sub>1</sub> < 50% + ΧΑΑ (ή ΧΠΚ)

## Αποφυγή παραγόντων κινδύνου - Αντιγριππικός εμβολιασμός

Βρογχοδιασταλτικά βραχείας δράσης κατ' επίκληση

Βρογχοδιασταλτικά μακράς δράσης

Αποκατάσταση (Rehabilitation)

Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή  
(σε συχνές παροξύνσεις)

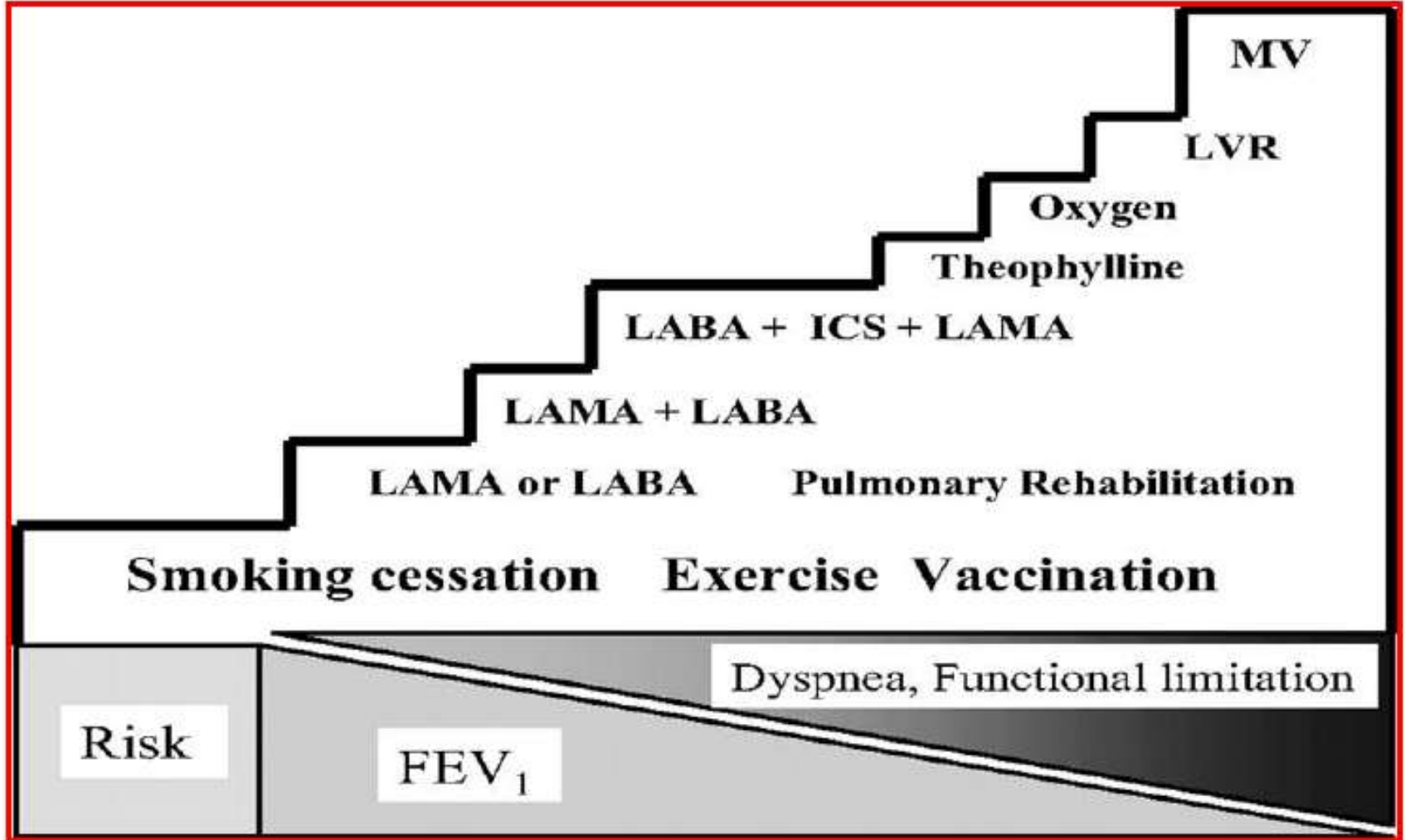
LTOT

Χειρουργικές  
επεμβάσεις

Ροφλουμιλάστη

επί συχνών παροξύνσεων  
σε χρόνια βρογχίτιδα

# Αλγόριθμος θεραπείας



# Θεραπεία ΧΑΠ σταδίου III

- Διακοπή καπνίσματος
- Αντιγριπικός εμβολιασμός
- Πνευμονική αποκατάσταση
- Φαρμακευτική αγωγή
  - βρογχοδιασταλτικά μακράς διάρκειας δράσης
  - κατ'επίκληση βρογχοδιασταλτικά βραχείας δράσης
  - εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή
  - αναστολέας PDE-4



# Διακοπή καπνίσματος

- ↑ επιβίωσης
- ↓ των παροξύνσεων
- Επιβράδυνση εξέλιξης της νόσου

*J Gen Intern Med 2009*



# Φάρμακα για τη διακοπή καπνίσματος

- Ρυθμιστικά
  - Επιθέματα νικοτίνης (12 εβδομάδες)
  - Υδροχλωρική βουπροπιόνη – Zyban (7-9 εβδομάδες)
  - Βαρενικλίνη – Champix (12 εβδομάδες)
- Ανακουφιστικά
  - Εισπνεόμενη νικοτίνη
  - Υπογλώσσια δισκία νικοτίνης
  - Τσίχλες νικοτίνης

# Αντιγριππικός εμβολιασμός

- Αποτελεί παράγοντα μείωσης των παροξύνσεων της νόσου που οφείλονται στον ιό της γρίπης κατά 76%
- Μειώνει το κίνδυνο θανάτου στους ασθενείς με ΧΑΠ κατά 50%

GOLD 2010

# Αντιπνευμονιοκοκκικό εμβόλιο;

- Το αντιπνευμονιοκοκκικό εμβόλιο συνιστάται σε ασθενείς με ΧΑΠ:
  - > 65 ετών
  - < 65 ετών και  $FEV_1 < 40\%$  PRED

# Πνευμονική αποκατάσταση

- ↑ την ικανότητα άσκησης
- ↓ το ποσοστό των παροξύνσεων και τη διάρκεια νοσηλείας σε περίπτωση παρόξυνσης
- ↓ το αίσθημα δύσπνοιας
- ↓ τα ποσοστά κατάθλιψης
- Βελτιώνει την ποιότητα ζωής

GOLD 2010

# Πνευμονική αποκατάσταση

**Recommendation 6:** ACP, ACCP, ATS, and ERS recommend that clinicians should prescribe pulmonary rehabilitation for symptomatic patients with an FEV<sub>1</sub> <50% predicted (Grade: strong recommendation, moderate-quality evidence). Clinicians may consider pulmonary rehabilitation for symptomatic or exercise-limited patients with an FEV<sub>1</sub> >50% predicted. (Grade: weak recommendation, moderate-quality evidence).

*Ann Intern Med.* 2011;155:179-191.

# Φαρμακευτική αγωγή

- Κατ' επίκληση βραχείας διάρκειας δράσης βρογχοδιασταλτικά
- Μακράς διάρκειας δράσης βρογχοδιασταλτικά  
**Αντιχολινεργικά (LAMA) :** Τιοτρόπιο  
**B<sub>2</sub> Διεγέρτες (LABA):** Σαλμετερόλη, Φορμετερόλη, Ινδακατερόλη
- Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (ICS) επί συχνών παροξύνσεων
- Αναστολέας PDE-4 (Ροφλουμιλάστη) επί συχνών παροξύνσεων

# Ινδακατερόλη

- Μακράς δράσης  $\beta_2$  αδρενεργικός διεγέρτης
- Ταχείας έναρξης και 24ωρης δράσης
- Στατιστικά σημαντική  $\uparrow$  του FEV<sub>1</sub> σε σχέση με χρήση φορμοτερόλης ή σαλμετερόλης ανά 12ωρο
- Είναι τουλάχιστον τόσο αποτελεσματικό όσο και η χρήση ιπρατροπίου ανά 24ωρο στη μείωση εμφάνισης συμπτωμάτων της νόσου, καθώς και των παροξύνσεων
- 150  $\mu$ g μια φορά την ημέρα

*Bleecker, Intern J of COPD, 2011*

*Pneumonologia, 2011*

*Dahl R, Thorax, 2010*



# Αναστολέας φωσφοδιεστεράσης 4 (Ροφλουμιλάστη)

- Ενδείξεις: θεραπεία συντήρησης της σοβαρής και πολύ σοβαρής ΧΑΠ (III και IV) που σχετίζεται με χρόνια βρογχίτιδα σε ασθενείς με ιστορικό συχνών παροξύνσεων επιπρόσθετα προς τη θεραπεία με βρογχοδιασταλτικά φάρμακα

# Αναστολέας φωσφοδιεστεράσης 4 (Ροφλουμιλάστη)

- Μείωση των παροξύνσεων
- Βελτίωση των τιμών του FEV<sub>1</sub> προ και μετά βρογχοδιαστολής

*Lancet* 2009

GOLD 2010

# Αναστολέας φωσφοδιεστεράσης 4 (Ροφλουμιλάστη)

- ↑ των επιπέδων του ενδοκυττάρριου cAMP  
(↓ της φλεγμονής των αεραγωγών)
- ↓ του ποσοστού των ουδετερόφιλων και των ηωσινόφιλων στα πτύελα κατά 35,5%
- ↓ της έκκρισης TNF-α από τα μακροφάγα

# Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Ναυτία
- Ανορεξία
- Κοιλιακό άλγος
- Διάρροια
- Απώλεια βάρους
- Διαταραχές ύπνου
- Κεφαλαλγία

GOLD 2010  
*Drugs, 2010*

# Αναστολέας φωσφοδιεστεράσης 4 (Ροφλουμιλάστη)

- Θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος (τακτική παρακολούθηση βάρους κατά τη διάρκεια της αγωγής)
- Προσοχή σε ασθενείς με κατάθλιψη
- ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ: 0,5 mg την ημέρα per os

*Lancet* 2009

GOLD 2010

# Βρογχοδιασταλτικά στη σταθερή ΧΑΠ

- Αποτελούν βασικό τρόπο αντιμετώπισης των συμπτωμάτων
- Προτιμώνται τα εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά
- Η επιλογή μεταξύ  $\beta_2$  διεγερτών, αντιχολινεργικών, θεοφυλλίνης και συνδυασμών αυτών εξαρτάται από την διαθεσιμότητά τους, την ανταπόκριση του ασθενούς και τις ανεπιθύμητες ενέργειες τους
- Χορηγούνται είτε συστηματικά, είτε κατ'επίκληση για την αντιμετώπιση ή την μείωση των συμπτωμάτων

# Βρογχοδιασταλτικά στη σταθερή ΧΑΠ

- Τα βρογχοδιασταλτικά μακράς δράσης είναι αποτελεσματικότερα και πιο βολικά στη χρήση
- Ο συνδυασμός βρογχοδιασταλτικών διαφορετικής φαρμακολογικής τάξης βελτιώνει την αποτελεσματικότητά τους και μειώνει την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών σε σχέση με την αύξηση της δόσης ενός μόνο βρογχοδιασταλτικού

GOLD 2010

# Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή στη σταθερή ΧΑΠ III, IV

- ↓ της συχνότητας των παροξύνσεων σε συμπτωματικούς ασθενείς
- Δεν μειώνουν τη θνητότητα
- Αυξάνουν το κίνδυνο πνευμονίας

GOLD 2010



# Συνδυασμός LABA + ICS

- Ο συνδυασμός LABA + ICS είναι αποτελεσματικότερος στη μείωση των παροξύνσεων, τη βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας και της γενικής κατάστασης υγείας (σε σχέση με τη χρήση LABA ή ICS ξεχωριστά)
- Η προσθήκη συνδυασμού LABA + ICS σε θεραπεία με τιοτρόπιο φαίνεται να παρέχει επιπρόσθετα οφέλη

GOLD 2010

# Νεφελοποιητές;

- Πιθανώς να παρουσιάζουν κάποια θεωρητικά πλεονεκτήματα σε ασθενείς με πολύ χαμηλή εισπνευστική ροή
- Δεν υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις από τυχαιοποιημένες μελέτες για την υπεροχή τους
- Η επιλογή τους κυρίως στηρίζεται σε τοπικές προτιμήσεις, στη διαθεσιμότητα και στο κόστος της θεραπείας
- Η χρήση τους πρέπει να παρατείνεται μόνο όταν οι ασθενείς αναφέρουν ξεκάθαρη βελτίωση των συμπτωμάτων

# Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society

Amlr Qaseem, MD, PhD, MHA; Timothy J. Wilt, MD, MPH; Steven E. Weinberger, MD; Nicola A. Hanania, MD, MS; Gerard Criner, MD; Thys van der Molen, PhD; Darcy D. Marciniuk, MD; Tom Denberg, MD, PhD; Holger Schünemann, MD, PhD, MSc; Wisla Wedzicha, PhD; Roderick MacDonald, MS; and Paul Shekelle, MD, PhD, for the American College of Physicians, the American College of Chest Physicians, the American Thoracic Society, and the European Respiratory Society\*

*Ann Intern Med.* 2011;155:179-191.

*Recommendation 3: For stable COPD patients with respiratory symptoms and FEV<sub>1</sub> <60% predicted, ACP, ACCP, ATS, and ERS recommend treatment with inhaled bronchodilators (Grade: strong recommendation, moderate-quality evidence).*

Patients who benefit the most from inhaled bronchodilators (anticholinergics or long-acting  $\beta$ -agonists) seem to be those who have respiratory symptoms and airflow obstruction with an FEV<sub>1</sub> less than 60% predicted. The mean FEV<sub>1</sub> was less than 60% predicted in the majority of the trials that evaluated the management of COPD.

This recommendation does not address the occasional use of short-acting inhaled bronchodilators for acute symptom relief.



**Recommendation 4:** ACP, ACCP, ATS, and ERS recommend that clinicians prescribe monotherapy using either long-acting inhaled anticholinergics or long-acting inhaled  $\beta$ -agonists for symptomatic patients with COPD and FEV<sub>1</sub> <60% predicted. (Grade: strong recommendation, moderate-quality evidence). Clinicians should base the choice of specific monotherapy on patient preference, cost, and adverse effect profile.

our recommendation that inhaled corticosteroids are not a preferred monotherapy for patients with stable COPD.

*Ann Intern Med.* 2011;155:179-191.

**Recommendation 5:** ACP, ACCP, ATS, and ERS suggest that clinicians may administer combination inhaled therapies (long-acting inhaled anticholinergics, long-acting inhaled  $\beta$ -agonists, or inhaled corticosteroids) for symptomatic patients with stable COPD and  $FEV_1 < 60\%$  predicted (Grade: weak recommendation, moderate-quality evidence).

*Ann Intern Med.* 2011;155:179-191.

Many symptomatic patients with stable COPD and an  $FEV_1$  less than 60% predicted may benefit from combination therapy, but when to use combination therapy instead of monotherapy has not been clearly established. The long-term benefit of combination therapy compared to monotherapy in 2 recent large clinical trials (TORCH and UPLIFT) was moderate for COPD exacerbations and of borderline statistical significance for mortality, but was not consistently seen in earlier trials. In some studies, combination therapy has been associated with a modest increase in the risk for adverse events, whereas other studies have not found this. Thus, the evidence is insufficient to support a strong recommendation for the broad use of combination therapy, and clinicians will need to weigh the potential benefits and harms of combination therapy on a case-by-case basis. The combination therapy that has been most studied to date is long-acting inhaled  $\beta$ -agonists plus inhaled corticosteroids.

# Πνευμονική υπέρταση σε ασθενείς με ΧΑΠ

- Πιο συχνή σε ασθενείς σταδίου III και σταδίου IV που παρουσιάζουν αναπνευστική ανεπάρκεια
- Ο επιπολασμός της ΠΥ είναι περίπου 10-30% σε ασθενείς που έχουν νοσηλευθεί τουλάχιστον μια φορά λόγω παρόξυνσης
- Ο επιπολασμός της ΠΥ στο στάδιο IV φτάνει έως και 50%
- Συνήθως είναι μέτριας βαρύτητας

Burger CD, *COPD* 2009

Weitzenblum, *Chronic Resp Dis* 2009

# Θεραπεία ΠΥ στη ΧΑΠ

- Οξυγονοθεραπεία >16 ώρες την ημέρα
- Διουρητικά
- Μέγιστη θεραπεία κατά GOLD
- Θεραπεία συνοδών νοσημάτων (CPAP σε ασθενείς με υπνοαπνοϊκό σύνδρομο)

*Burger CD, COPD 2009*



# Περίπτωση 1

- Άνδρας 57 ετών
- Ενεργός καπνιστής (50 py)
- Αναφέρει δύσπνοια προοδευτικά επιδεινούμενη το τελευταίο 6μηνο

(Δυσπνοεί όταν βαδίζει βιαστικά σε επίπεδη επιφάνεια ή σε έδαφος με ελαφρά κλίση = MRC 2)

- Αναφέρει βήχα παραγωγικό με λευκωπή απόχρεμψη
- Χωρίς συχνές λοιμώξεις αναπνευστικού

# Κλινική εξέταση

Ακρόαση πνεύμονα: ήπια ελάττωση ΑΨ

SatO<sub>2</sub> = 94% (FiO<sub>2</sub> = 21%)

BP = 135/70 mmHg

HR = 82/min

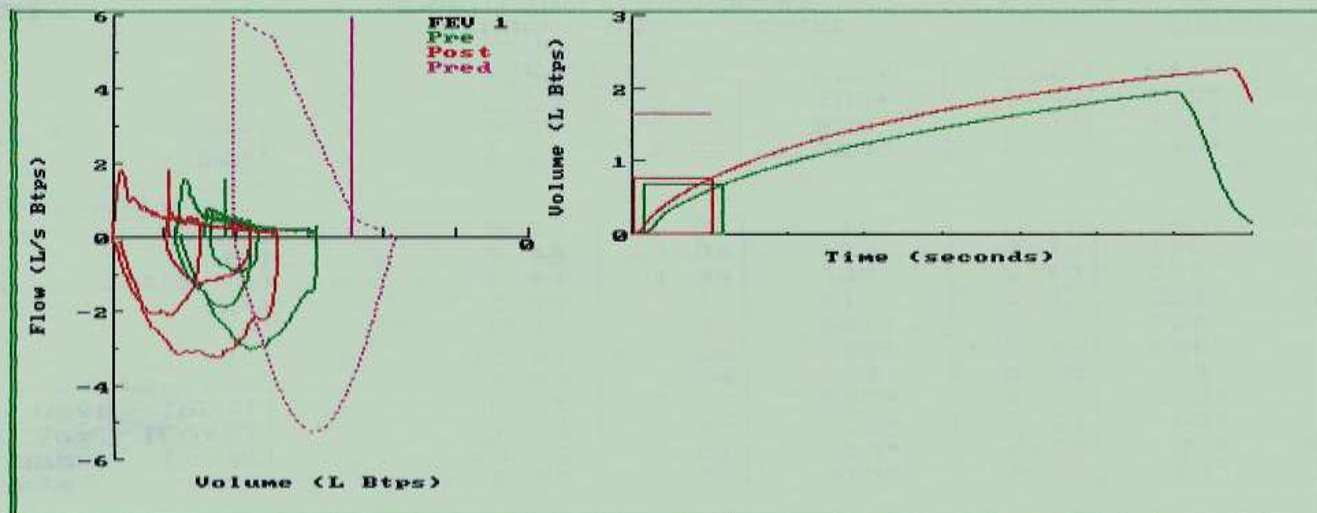
S1, S2, ρυθμικοί, ευκρινείς

ΗΚΓ: φλεβοκομβικός ρυθμός

Οιδήματα κάτω άκρων: (-)

Name :  
Date :

File : 91548  
Page : 2



**SPIROMETRY**

		PREDICTED VALUE	OBSERVED PRE	OBSERVED %PRED	OBSERVED POST	OBSERVED %PRED
FVC	(L)	2.22	1.94	87	2.26	101
FEV 0.5	(L)	1.44	0.43	29	0.48	32
FEV1	(L)	1.64	0.68	41*	0.77	46*
FEV3	(L)	2.02	1.27	62*	1.46	72*
FEV1/FEVC	(%)	72.81	34.79	47*	33.97	46*
FEV3/FEVC	(%)	91.08	65.41	71*	64.83	71*
FEF25-75	(L/sec)	1.26	0.30	23	0.34	26
PEFR	(L/sec)	5.92	1.54	26*	1.80	30*
FEF 25	(L/sec)	5.40	0.49	9*	0.56	10*
FEF 50	(L/sec)	2.86	0.30	10*	0.37	12*
FEF 75	(L/sec)	0.50	0.19	38	0.20	41
FIVC	(L)	2.22	1.84	83	2.26	101
PIFR	(L/sec)	5.70	3.03	53*	3.26	57*
FIF 50	(L/sec)	5.13	3.03	58*	3.09	60*
MVV	(L/min)	78.80				

**LUNG VOLUMES**

IC	(L)	1.57	1.13	71	1.87	118
ERV	(L)	0.65	0.81	125	0.39	59
FRC	! (L)	2.48	3.71	149	3.82	154
RV	! (L)	1.83	2.89	158*	3.43	187*
TLC	! (L)	4.05	4.83	119	5.69	140
RV/TLC	! (%)	45.16	59.88	132*	60.34	133*

# Διάγνωση

- $FEV_1/FVC < 70$
- $FEV_1 < 50\% \text{ PRED}$
- ΧΑΠ σταδίου III

# Κλειδιά για τη θεραπεία

- Ο ασθενής είναι ενεργός καπνιστής
- Δεν έχει λάβει ποτέ θεραπεία
- Εμφανίζει ήπια συμπτώματα
- Δεν έχει συχνές παροξύνσεις

# Θεραπεία – Γενικά μέτρα

- Διακοπή καπνίσματος
- Αντιγριπτικός εμβολιασμός
- Ηλικία < 65 έτη, και  $FEV_1 > 40\%$  (δεν είναι απαραίτητος ο αντιπνευμονιοκοκκικός εμβολιασμός)
- Πνευμονική αποκατάσταση

# Φαρμακοθεραπεία

- Έναρξη μονοθεραπείας με Τιοτρόπιο ή LABA
- Μπορεί να λάβει και βρογχοδιασταλτικά βραχείας διάρκειας δράσης κατ' επίκληση
- Θα μπορούσε να χορηγηθεί και συνδυασμός μακράς διάρκειας δράσης αντιχολινεργικού, LABA ή ICS
- Απουσία συχνών παροξύνσεων: Δεν είναι απαραίτητη ή χρήση ICS και δεν έχει ένδειξη χορήγησης ροφλουμιλάστης

## Περίπτωση 2

- Άνδρας 56 ετών, αγρότης
- Ενεργός καπνιστής (48 py)
- Προσέρχεται σε τακτικά πνευμονολογικά ιατρεία μετά από επανειλημμένα επεισόδια λοιμώξεων αναπνευστικού την τελευταία 3ετία, αναφέροντας έντονη δύσπνοια κοπώσεως και παραγωγικό βήχα καθημερινά ιδίως τις πρωινές ώρες
- Λαμβάνει από ιδιώτη ιατρό σαλβουταμόλη κατ' επίκληση και συστηματικά ICS
- Δεν έχει κάνει ποτέ σπιρομέτρηση
- BMI = 32 Kg/m<sup>2</sup>



# Κλινική εξέταση

Ακρόαση πνεύμονα: Παχείς μη μουσικοί ρόγχοι,  
μεταβαλλόμενοι με το βήχα

Βαθμός δύσπνοιας = 3 κατά MRC

SatO<sub>2</sub> = 93% (FiO<sub>2</sub> = 21%)

BP = 130/80 mmHg

HR = 70/min

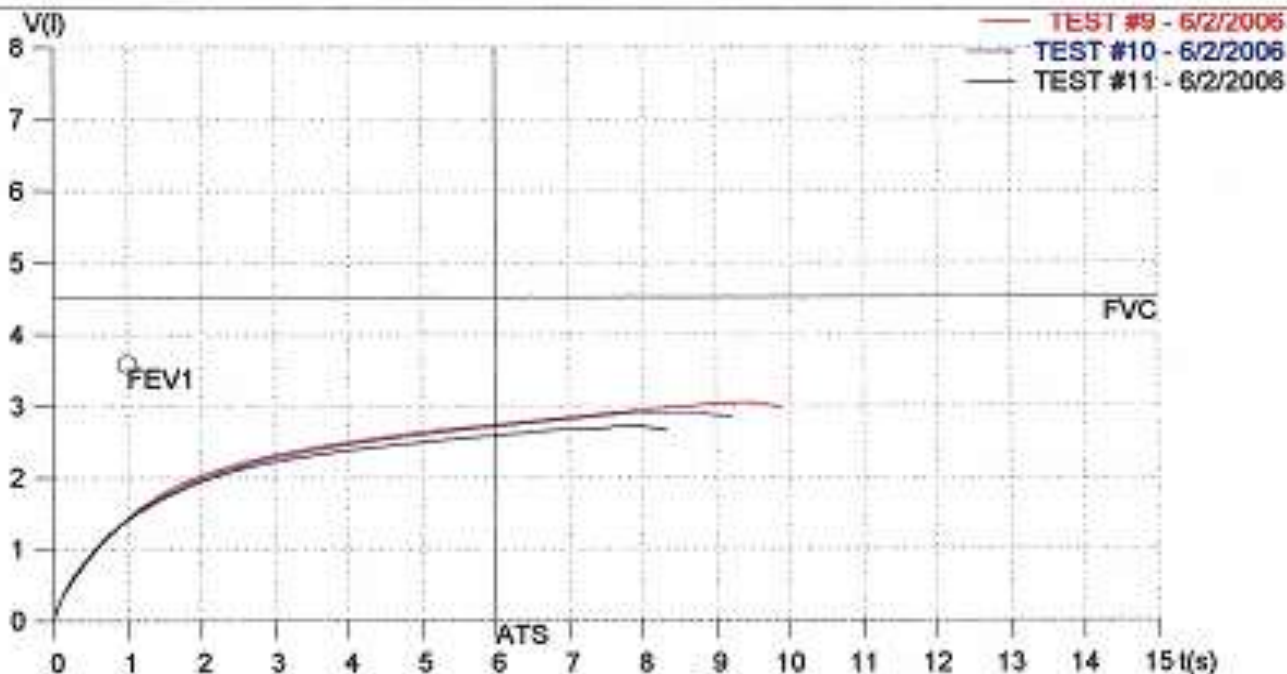
S1, S2, ρυθμικοί, ευκρινείς

ΗΚΓ: φλεβοκομβικός ρυθμός

Οιδήματα κάτω άκρων: (-)

Date of Birth: 16/12/1949  
 Sex: Male  
 Ethnic Corr.: Caucasian  
 Smoke: **48py**

Age: 56  
 Weight (Kg): 90.0  
 Height (cm): 179.0  
 BSA (m<sup>2</sup>): 2.1



Parameter	UM	Description	Pred.	TEST#9	%Pred.	TEST#10	%Pred.	TEST#11	%Pred.
FVC	l(btps)	Forced Vital Capacity	4.51	3.06	67.7	2.91	64.5	2.71	60.0
FEV1	l(btps)	Forced Exp Volume in 1 sec	3.58	1.43	39.9	1.42	39.6	1.38	38.5
FEV1/FVC%	%	FEV1 as % of FVC	77.1	46.7	60.6	48.7	63.2	50.9	66.0

# Διάγνωση

- $FEV_1/FVC < 70$
- $FEV_1 < 50\% \text{ PRED}$
- ΧΑΠ σταδίου III

# Κλειδιά για τη θεραπεία

- Ο ασθενής είναι ενεργός καπνιστής
- Λαμβάνει θεραπεία με SABA κατ' επίκληση και ICS
- Εμφανίζει έντονα συμπτώματα
- Εμφανίζει συχνές παροξύνσεις

# Θεραπεία – Γενικά μέτρα

- Διακοπή καπνίσματος
- Αντιγριπτικός εμβολιασμός
- Αντιπνευμονιοκοκκικός εμβολιασμός (ηλικία < 65 έτη,  $FEV_1 < 40\%$  PRED)
- Πνευμονική αποκατάσταση

# Φαρμακοθεραπεία

- Έναρξη θεραπείας με συνδυασμό LAMA ή LABA + ICS
- Θα μπορούσε να χορηγηθεί και LAMA + LABA + ICS
- Συχνές παροξύνσεις: Σωστή η χρήση ICS
- Συχνές παροξύνσεις + χρόνια βρογχίτιδα: ένδειξη χορήγησης ροφλουμιλάστης

# Περιμένοντας τον ιδανικό συνδυασμό στη σοβαρή ΧΑΠ



LAMA

+



LABA

+



ICS



LAMA + LABA + ICS = 3 σε 1

