

TERAPIA CU ANTICOLINERGICE (ATROVENT - BOEHRINGER INGELHEIM) ÎN FORMELE SEVERE DE BPOC

Nicoleta Bâscă, I.P. Stoicescu*

REZUMAT

Rolul drogurilor anticolinergice în tratamentul bronhopneumopatiei obstructive cronice (BPOC) poate fi evaluat prin analiza efectelor bronhodilatatoare asupra tabloului clinic și funcțional al bolii. Răspunsul obiectiv la tratament se apreciază prin creșterea toleranței la efort și prin evoluția valorilor VEMS ale pacientului, raportate la valorile de referință sau la valorile inițiale.

Au fost incluși în studiu 20 pacienți în vârstă de 40 - 70 ani cu BPOC sever, definit de valorile scăzute ale VEMS. La acești bolnavi s-a măsurat funcția pulmonară (volum și debite pulmonare, rezistența la flux în conductele aerifere) și testul de efort (distanța în metri parcursă în 6 minute) la începutul studiului și după 4 și 8 săptămâni de tratament cu 40 μg de ipratropium bromide **Atrovent Boehringer Ingelheim** - (2 puff x 3/zi).

Rezultatele au arătat ameliorarea clinică și funcțională în 75% din cazuri după 4 săptămâni de tratament cu Atrovent. Testul la efort s-a îmbunătățit în 85% din cazuri. Aceste aspecte sugerează că drogurile anticolinergice au efecte bronhodilatatoare considerabile, conducând la ameliorarea severității clinice și funcționale în BPOC sever.

Cuvinte cheie: adult, BPOC, anticolinergice.

ABSTRACT

Anticholinergic therapy (Atrovent - Boehringer Ingelheim) in severe chronic obstructive pulmonary disease

The role of anticholinergic drugs in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) may be estimated by analysing the clinical and functional bronhodilator effects. For assessing the objective response to the treatment with anticholinergic agents, we had in view the improvement of exercise performance and FEV₁ values in relation with reference values and/or baseline FEV₁ values. Twenty patients aged between 40 - 70 years old with severe COPD assessed by the FEV₁ values, were submitted to the lung function tests (pulmonary volumes, maximal expiratory flows, airways resistance) and to the walking test (6 min. walk) before and after four and eight weeks of treatment with 40 μg ipratropium bromide (Atrovent - Boehringer Ingelheim), three times a day.

The results showed a clinical and functional improvement in 75% of cases after 4 weeks of treatment with ipratropium bromide, improvement of exercise performance at 85% of cases. Anticholinergic drugs may have a considerable bronhodilator effects, leading to the decrease of COPD severity.

Key words: adult, COPD, anticholinergics.

Introducere

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) reprezintă una din cauzele majore de morbiditate și mortalitate la adulți. În țările din Europa, BPOC, astmul și pneumonia constituie împreună a treia cauză de deces, iar în America de Nord această afecțiune ocupă locul 4. În prezent rata de mortalitate și prevalența BPOC sunt în creștere.

Conform unei definiții unanim acceptate BPOC este o stare de boală caracterizată prin prezența obstrucției aerifere datorată bronșitei sau emfizemului. Obstrucția conductelor aerifere este progresivă, poate fi însoțită de hiperreactivitate bronșică, poate fi parțial reversibilă sau poate evolua spre procese ireversibile cu alterarea profundă a calității vieții bolnavului.

Bronhopneumopatia obstructivă cronică este diagnosticată deseori târziu, chiar în stadii în care s-au instalat alterări structurale și funcționale ireversibile; aceasta deoarece simptomele nu sunt totdeauna evidente, corect percepute de pacient sau medic și pot fi greșit interpretate, ca manifestări ale unor pusee acute.

De aceea tratamentul este inadecvat, chiar în condițiile în care manifestările clinice (dispnee, tuse productivă) sunt persistente și însoțite de valori joase ale volumului expirator maxim pe secundă (VEMS).

De altfel, testele funcționale pulmonare sunt absolut indispensabile în diagnosticul BPOC ca și pentru evaluarea severității, a progresiei bolii și a prognosticului ei. Prezența limitării fluxului de aer întâlnită în BPOC este relevantă obiectiv de scăderea VEMS și a raportului VEMS/CV; în formele moderate și severe obstrucția este mai bine evaluată de valorile VEMS raportate la valorile de referință. Același parametru este folosit și pentru evaluarea obiectivă a răspunsului la tratamentul administrat.

Scopul terapiei în BPOC este să prevină simptomele și exacerbările recurente, să mențină funcția pulmonară la parametrii optimați, deci să evite degradarea progresivă a funcției pulmonare, permițând bolnavilor desfășurarea unei vieți normale și chiar ameliorarea calității vieții acestora.

În ultimii ani numeroase studii s-au concentrat asupra problemelor complexe ridicate de BPOC. Există în prezent un consens internațional privind o standardizare a metodelor de diagnostic și a mijloacelor optime de tratament și de evaluare a acestor afecțiuni. Recent au fost publicate studii terapeutice controlate care propun diferite scheme de tratament în vederea obținerii unui control mai eficient. Printre mijloacele de tratament folosite în BPOC, bronhodilatatoarele ocupă un rol esențial.

Ele relaxează musculatura netedă a conductelor aerifere chiar dacă răspunsul bronhomotor evaluat prin măsurarea spirografică a VEMS nu pare a fi spectaculos prin amploare,

*Dr. Nicoleta Bâscă, Prof. Dr. I.P. Stoicescu - Institutul de Pneumofiziologie „Marius Nasta”

ameliorarea simptomelor și a capacității de efort sunt evidente.

Dintre drogurile bronhodilatatoare des folosite în tratamentul BPOC menționăm 3 grupe: beta agoniști, anticolinergice și metilxantine.

Studiul recent arată că în BPOC anticolinergicele produc o bronhodilatatie asemănătoare sau chiar mai importantă decât a beta 2 agoniștilor, ceea ce sugerează că drogurile anticolinergice pot avea efect adițional asupra musculaturii conductelor aerifere. Dar ele acționează și prin **reducerea secreției de mucus** din conductele aerifere periferice, fiind astfel eficiente în exacerbările BPOC.

Un avantaj special al anticolinergicilor îl reprezintă **durata lungă de acțiune**; deoarece alterarea funcției pulmonare se produce în special în timpul nopții la pacienții cu BPOC, aceasta poate fi evitată prin doze mari de anticolinergice, știindu-se faptul că accentuarea bronhoconstricției nocturne se datorează tonusului vagal colinergic crescut.

Prin urmare drogurile anticolinergice par să fie cele mai eficiente pentru tratamentul bronhoconstricției la pacienții cu BPOC.

Ipratropium bromide, unul dintre cei mai potenți compuși quaternari de amoniu, este singurul agent anticolinergic care se administrează sub formă inhalatorie (ATROVENT Boehringer Ingelheim). El poate fi folosit în tratamentul BPOC stabil dar și în exacerbările acute și pare a avea efecte clinice și funcționale benefice.

Studiul prezent își propune să evalueze rolul drogurilor anticolinergice în BPOC prin analiza impactului acestora asupra stării clinice și funcționale în formele severe de BPOC.

Subiecți și metode

Au fost incluși în studiu 20 bolnavi cu BPOC, 9 bărbați și 11 femei, a căror vârstă medie a fost de 51.4 ± 10.5 ani.

În funcție de valoarea inițială a VEMS, 4 cazuri au avut formă moderată de boală (VEMS = 65 - 50% din prezis) și 16 cazuri, formă severă (VEMS <50% din prezis). Tratamentul cu Atrovent (3 x 2 puff a 0,02 mg ipratropium bromide), a fost administrat ambulatoriu la toți pacienții, respectându-se criteriile de includere ale protocolului de studiu.

Din cauza severității bolii, terapia bronhodilatatoare a fost completată cu corticoizi inhalatori (3 x 2 puff a 0,25 mg beclomethasona dipropionat) și simptomatice (secretolitice etc.).

Criteriile de eliminare din studiu au fost următoarele:

- asocierea BPOC cu alte boli severe;
- diagnostic de astm bronșic (crize de dispnee

- paroxistică în antecedente);
- folosirea altor bronhodilatatoare în timpul studiului cu excepția medicației de urgență;
- abuz de droguri, alcool;
- pacienți necooperanți.

Criteriile de evaluare a eficienței ipratropium bromide

(Atrovent) au fost:

- subiective:
 - ameliorare clinică (reducerea gradului de severitate a dispneei)
 - creșterea toleranței la efort
 - obiective:
 - ameliorarea testului la efort (distanța de mers/timp)
 - evoluția parametrilor funcționali
 - valorile VEMS după 4 și 8 săptămâni de tratament, comparate cu valorile prezise și inițiale ale VEMS.
- $\Delta VEMS > 0,21$
 $> 10\%$ prezis
 $> 15\%$ inițial

Examenul funcțional pulmonar a inclus metodele de spirografie, pletismografie, pneumotahografie, prin care s-au măsurat următorii parametri funcționali pulmonari:

- volume pulmonare:
 - volumul rezidual (VR)
 - capacitatea vitală (CV)
- rezistența la flux (Raw)
- volumul expirator maxim pe secundă (VEMS)
- debite expiratorii maxime instantanee:
 - debitul expirator maxim instantaneu de vârf (PEF)
 - debitul expirator maxim la 50% din capacitatea vitală (MEF₅₀)

Testul la efort a fost efectuat prin măsurarea distanței în metri parcursă de pacient în timp de 6 minute prin mers obișnuit; dacă dispneea la mers a apărut mai devreme, s-a întrerupt testul și s-a notat timpul în care a fost posibilă distanța parcursă fără oprire.

Testul farmacodinamic s-a administrat pacientului la testarea complexă inițială Atrovent (2 puff) și s-a măsurat funcția pulmonară la 15' după administrare pentru a se evalua răspunsul bronhomotor la începutul studiului, dar și după 4 și 8 săptămâni de tratament.

Rezultate și discuții

Tabloul funcțional inițial al pacienților incluși în studiu a demonstrat severitatea formei clinico-funcționale de BPOC, nu numai prin valorile sever alterate ale VEMS (valoarea medie procentuală inițială a VEMS a fost de $40,2 \pm 10,1$) dar și ale celorlalți parametri funcționali pulmonari (tabel I)

Tabelul I Valorile medii procentuale ale parametrilor funcționali pulmonari inițial, la 4 săptămâni și la 8 săptămâni de tratament cu Atrovent

Parametru	Inițial	4 săptămâni	8 săptămâni
CV (% pr)	$58,6 \pm 14,5$	$67,5 \pm 15,7$	$70,2 \pm 18,3$
VEMS (% pr)	$40,2 \pm 10,1$	$48,5 \pm 19,1$	$48,3 \pm 19,8$
VEMS/CV (% pr)	$55,9 \pm 12,1$	$57,5 \pm 12,1$	$55,8 \pm 15,4$
PEF (% pr)	$38,3 \pm 11,3$	$47,0 \pm 19,3$	$45,0 \pm 19,0$
MEF ₅₀ (% pr)	$16,3 \pm 7,1$	$19,9 \pm 8,8$	$23,6 \pm 21,6$
MEF ₂₅ (% pr)	$21,1 \pm 9,7$	$26,8 \pm 19,7$	$25,1 \pm 21,1$
Raw (kPa. l ¹ . s ⁻¹)	$1,05 \pm 0,47$	$0,79 \pm 0,34$	$0,84 \pm 0,48$

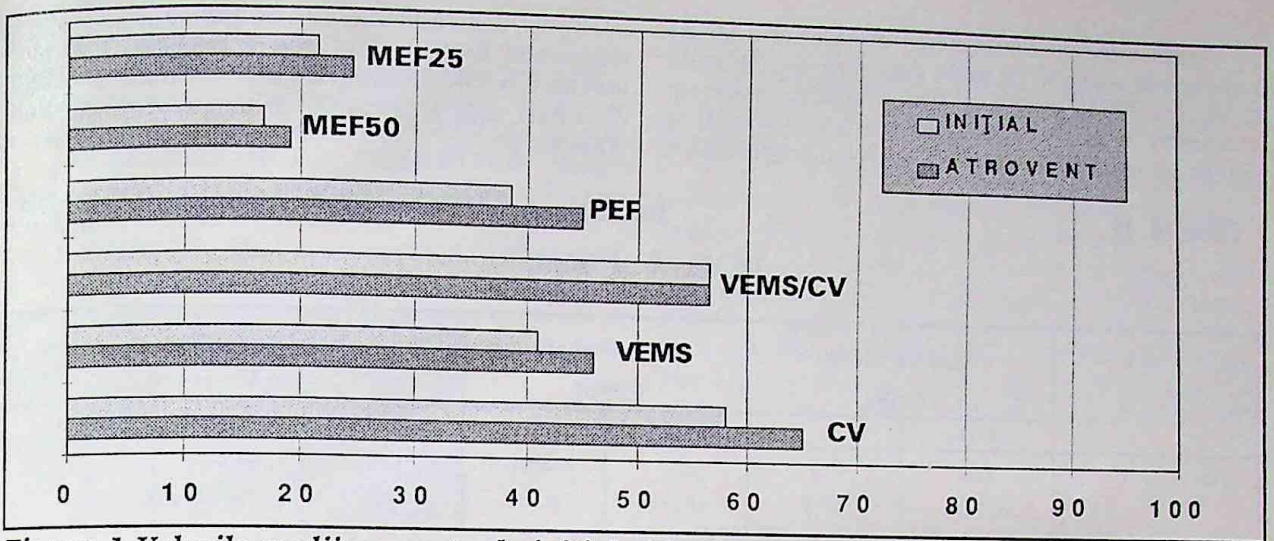


Figura 1 Valori medii procentuale inițial și la 15 minute după Atrovent

Se remarcă scăderea severă a debitelor expiratorii maxime instantanee (PEF, MEF₅₀, MEF₂₅) la valori mult sub 40% față de prezis, ca și o creștere excesivă a Raw (1,05 ± 0,47 kPa. l¹. s⁻¹ față de valoarea prezisă care trebuie să fie mai mică de 0,2 kPa. l¹. s⁻¹). Aceeași gravitate a bolii o sugerează și lipsa completă a reversibilității la 15 min. după administrarea a 2 puff de Atrovent (Figura 1).

Rezultatele clinice la 4 și mai ales la 8 săptămâni după tratamentul cu Atrovent a arătat o ameliorare a simptomatologiei clinice afirmată de 18 dintre cei 20 de pacienți examinați în special reducerea gradului de dispnee și îmbunătățirea toleranței la efort.

Evaluarea obiectivă a condiției clinico-funcționale a bolnavilor prin măsurarea parametrilor funcționali pulmonari a arătat de asemenea o dinamică favorabilă, deși mai puțin spectaculoasă, a tabloului funcțional.

Ameliorarea modestă, cu un grad de semnificație mai redus a valorilor parametrilor funcționali CV, Raw, PEF și cel mai puțin a debitelor maxime instantanee MEF₅₀ și MEF₂₅, este explicabilă prin vechimea bolii, severitatea deosebită a formei de BPOC, reversibilitatea redusă a obstrucției bronșice după administrarea terapiei bronhodilatatoare (Figura 2, 3, 4).

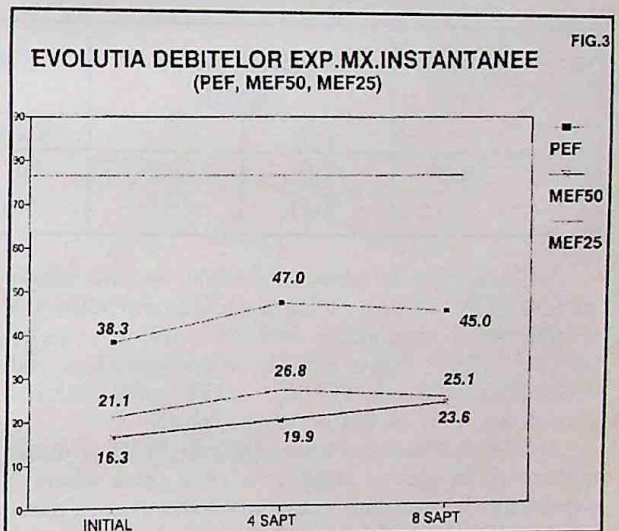


Figura 3 - Evoluția debitelor EXP. MX. instantanee (PEF, MEF₅₀, MEF₂₅)

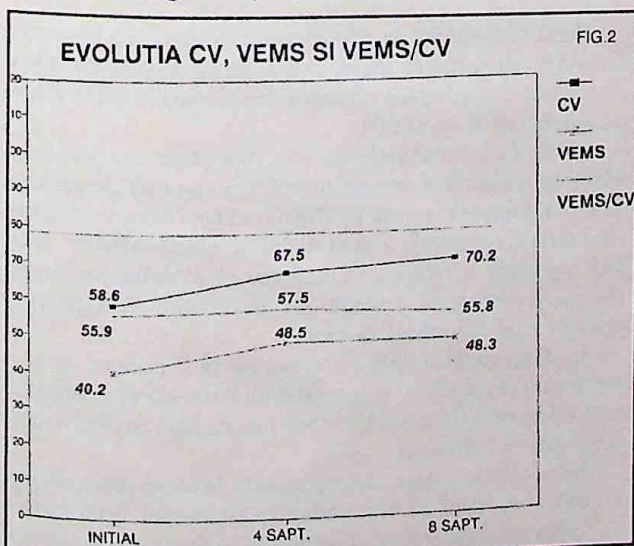


Figura 2 - Evoluția CV, VEMS ȘI VEMS/CV

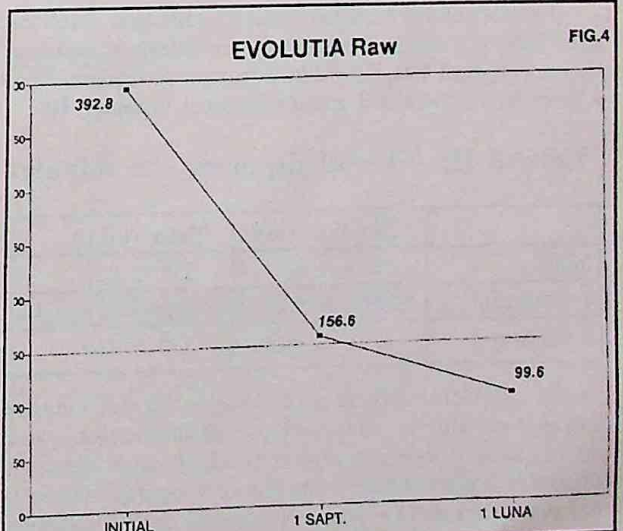


Figura 4 - Evoluția Raw

Totuși luând în considerare criteriile de evaluare stabilite prin protocolul de studiu (ameliorarea în dinamică a valorilor VEMS după 4 și 8 săptămâni de tratament comparativ cu valorile inițiale ale acestui parametru) și potrivit cu criteriile de apreciere a evoluției favorabile a

BPOC din Consensul internațional privind diagnosticul și tratamentul BPOC al ERS, putem considera o evoluție favorabilă la 75% din cazuri după 4 săptămâni și la 82,3% din cazuri după 8 săptămâni de tratament cu Atrovent. (Tabelul II)

Tabelul II

Evoluție favorabilă după Atrovent (Δ VEMS)VEMS \uparrow 4 săpt.

Nr.	%	Valoare medie inițial		Valoare medie 4 săpt.		Δ VEMS (4 - i)		
		a (I)	%	a (I)	%	a (I)	% pr.	% iniț.
15/20	75	1,13 $\pm 0,24$	40,2 $\pm 10,1$	1,52 $\pm 0,59$	53,6 $\pm 19,5$	0,39 $\pm 0,52$	13,5 $\pm 17,1$	37,8 $\pm 51,2$

VEMS \uparrow 8 săpt.

Nr.	%	Valoare medie inițial		Valoare medie 8 săpt.		Δ VEMS (8 - i)		
		a (I)	%	a (I)	%	a (I)	% pr.	% iniț.
14/17	82,3	1,13 $\pm 0,27$	40,3 $\pm 11,0$	1,47 $\pm 0,60$	52,1 $\pm 20,1$	0,34 $\pm 0,53$	11,7 $\pm 17,6$	31,8 $\pm 46,6$

Astfel, plecând la începutul studiului de la o valoare medie a VEMS de 1,131 (40,2% față de valoarea prezisă), la 4 săptămâni de tratament cu Atrovent se obține o creștere cu 0,391 a VEMS, ceea ce reprezintă o ameliorare a valorilor medii procentuale ale VEMS cu 13,5% față de valoarea prezisă sau cu 37,8% față de valorile inițiale.

După 8 săptămâni de tratament valorile VEMS se mențin aproximativ în aceleași limite, ceea ce ar putea sugera că ameliorarea propusă după terapia bronhodilatatoare și-a atins limita posibilă, dată fiind severitatea bolii, sau că în unele cazuri pacienții și-au abandonat sau eliminat dozele prescrise, tocmai datorită ameliorării simptomatologiei; aceasta a dus la o plafonare a tabloului funcțional, fără a se înregistra însă, cel puțin deocamdată, o alterare a valorilor măsurate.

Obiectivarea creșterii toleranței la efort prin testul de mers timp de 6 minute a arătat o sporire a distanței parcurse de pacienți după 4 săptămâni de tratament și o îmbunătățire a timpului de mers fără apariția dispneei (Tabelul III).

Tabelul III - Testul de mers - 6 minute

	Distanța (m)	Timp (min.)
Inițial	252,6 \pm 65,7	5,15 \pm 1,22
4 săptămâni	290,0 \pm 53,0	5,65 \pm 0,74
8 săptămâni	294,0 \pm 60,6	5,70 \pm 0,58

S-a putut deci aprecia după 4 săptămâni de studiu că numai 2 pacienți au avut o evoluție nesatisfăcătoare; lipsa de răspuns la terapia administrată și chiar continua degradare a stării clinice și funcționale a confirmat în aceste cazuri evoluția gravă a unor forme severe de BPOC, ajunse în stadii ireversibile de boală. (Tabelul IV)

Tabelul IV - Evoluția clinico-funcțională

	4 săpt.	8 săpt.
Ameliorare	75,0%	82,3%
Staționar	15,0%	11,7%
Agravare	10,0%	6,0%

Nu s-au înregistrat pe durata studiului efecte secundare (palpitații, tremurături) la nici un pacient, ceea ce demonstrează toleranța bună a ipratropium bromide (Atrovent - Boehringer Ingelheim)

Concluzii

După 8 săptămâni de administrare a ipratropium bromide Atrovent - Boehringer Ingelheim în forme severe de BPOC s-a obținut o ameliorare clinică și funcțională la 82,3% dintre pacienții incluși în studiu.

Chiar dacă rezultatele au fost mai puțin spectaculoase (datorită vechimii și severității bolii) acestea au demonstrat faptul că și formele severe de BPOC pot beneficia, în condițiile unei terapii complexe și controlate, de o îmbunătățire, fie și mai modestă, a tabloului funcțional și a simptomatologiei clinice (reducerea gradului de severitate a dispneei și creșterea performanței la efort).

Evoluția nefavorabilă s-a observat la 2 pacienți după 4 săptămâni de studiu, dar la unul dintre aceștia s-a înregistrat o stabilizare a condiției clinico-funcționale la încheierea perioadei de urmărire.

Se poate considera că ipratropium bromide este eficient în BPOC și deci că tratamentul obstrucției bronșice cu anticolinergice ar trebui să reprezinte o medicație de „primă linie” pentru diminuarea bronhoconstricției la pacienții cu bronhopneumopatii obstructive cronice.

BIBLIOGRAFIE

1. **Canadian Thoracic Workshop Group:** Guidelines for the Assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease; *Can. Med. Assoc. Y.* 1992 - 3; 147 (4)
2. **FERGUSON G.T., CHERMIACK R.M.:** Management of chronic obstructive pulmonary disease. *New Engl. Y. of Med.* 1993, 328
3. **BARNES P.J.:** Theoretical aspects of anticholinergic treatment. *Anticholinergic awarness programme.*
4. **BAUER R., BANHOLZER R.:** Pharmacology of quaternary anticholinergic drugs. *Anticholinergic awarness programme.*
5. **GROSS N.Y.:** Safety and side - effects of anticholinergic bronhodilators. *Anticholinergic awarness programme.*
6. **CALVERLEY P.M.A.:** Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Anticholinergic awarness programme.*
7. **HERDEGEN Y.J., BONE R.C.:** The role of anticholinergic drugs in chronic obstructive pulmonary disease. *Anticholinergic awarness programme.*
8. **SIAPAKAS N.M.:** Optional assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *A consens statement of ERS - Eur. Resp. J.* 1995, 8
9. **AMERICAN THORACIC SOCIETY:** Standards for diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 152, 1995