

SEMNIIFICAȚII CLINICE ALE TERAPIEI ANTICOLINERGICE LA PACIENȚII CU BRONHOPNEUMOPATIE CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ

*Eudochia ȚERNA, Sergiu MATCOVSCHI,
Lilia VLASOV, Tatiana DUMITRAȘ, Angela TCACIU*
Departamentul Medicină Internă,
USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Clinical significance of anticholinergic therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

The aim of this study was the evaluation of ipratropium bromide over several links in the chain of COPD. The results of the study in a group of 30 patients with COPD demonstrated a high efficacy of bronchodilator therapy on the evolution of the main clinical symptoms of the disease, improving both bronchial permeability and lung ventilation.

Keywords: *chronic obstructive pulmonary disease, ipratropium bromid, bronchial permeability, pulmonary ventilation*

Резюме

Клиническое значение антихолинергической терапии у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ)

Целью данного исследования являлась оценка влияния ипратропиума бромида на некоторые звенья развития ХОБЛ. Результаты исследования, проведенного на 30 пациентах с ХОБЛ, позволило нам установить высокую эффективность воздействия ипратропиума бромида на разные патогенетические звенья болезни, улучшая не только проводимость бронхов, но и вентиляцию легких.

Ключевые слова: *хроническая обструктивная болезнь легких, ипратропий бромид, проводимость бронхов, вентиляция легких*

Introducere

În ultimele decenii, această formă particulară de patologie complexă – bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPCO) – a canalizat numeroase eforturi de cercetare în ideea unei conduite terapeutice adecvate. Farmacoterapia BPCO vizează mai multe obiective (bronhodilatație, reducerea inflamației, ușurarea expectorației, combaterea infecției) în funcție de severitatea bolii și toleranța la medicamente. Scopul major al tratamentului medicamentos al BPCO este ameliorarea permeabilității bronhiilor și, prin aceasta, a ventilației pulmonare. Pentru atingerea lui, se recurge la preparatele cu acțiune bronhodilatatoare, precum sunt metilxantinele (teofilină, aminofilină), β_2 -adrenomimeticele (salbutamol, clenbuterol,

fenoterol, salmeterol, formoterol, indacaterol) și anticolinergicele (ipratropium bromid, tiotropium bromid) [12].

Toate categoriile de bronhodilatatoare pot ameliora simptomatologia și mări capacitatea de efort chiar și în cazurile când nu produc modificări semnificative în permeabilitatea bronhiilor [1, 2, 3]. Deoarece nu s-a ajuns încă la un consens terapeutic, existând încă multe semne de întrebare în fiecare etapă de constituire și evoluție a BPCO, am considerat că interesele proprii în această problemă nu sunt inutile.

Scopul studiului a fost evaluarea acțiunii bromurii de ipratropium asupra mai multor verigi ale lanțului evolutiv al acestei maladii.

Material și metode

În studiu au fost incluși 30 de pacienți cu BPCO, cărora li s-a administrat tratament cu bromură de ipratropium (atrovent, produs de Firma *Boehringer Ingelheim*, Germania), 2 prafuri de 4 ori pe zi. În structura bolnavilor cu BPCO au predominat pacienții în vârstă aptă de muncă. Vârsta la 2/3 bolnavi era cuprinsă în intervalul de 45-55 de ani. Repartiția pe sexe a relevat predominarea bărbaților, cu 96,6%. Factorul principal de risc, fumatul, a fost prezent la 24 (80,0%) de pacienți, cu un consum cumulativ de $56,6 \pm 5,2$ cutii/an. Durata maladii a constituit $14,3 \pm 0,7$ ani, cu o durată a dispneei de $6,5 \pm 0,5$ ani.

Estimarea cantitativă a simptomaticii BPCO s-a efectuat după scara propusă de B. Lursac și coaut. [5], care variază de la 0 până la 3 puncte, prezentată în tabelul 1. Eficacitatea clinică a tratamentului bronhodilatator a fost apreciată după modificarea simptomelor. Dinamica criteriilor estimate a fost cercetată prin sumarea punctelor la rezultatele obținute.

Tabelul 1

Estimarea cantitativă a simptomaticii BPCO

Criteriu estimat	Puncte
Tusea	0 – lipsa tusei, 1 – tuse rară, 2 – tuse periodică, 3 – tuse permanentă
Expectorația	0 – absentă, 1 – ușoară, 2 – dificilă, 3 – foarte dificilă
Cantitatea de spută expectorată	0 – absentă, 1 – expectorații unice, 2 – până la 50 ml, 3 – mai mult de 50 ml
Aspectul sputei	0 – absentă, 1 – mucoasă, 2 – muco-purulentă, 3 – purulentă
Dispneea	0 – absentă, 1 – la efort fizic mare (mers rapid sau mers în pantă), 2 – la efort fizic mediu (face opriri la mers obișnuit), 3 – la efort fizic minim sau în repaus
Ralurile	0 – absente, 1 – la expir forțat, 2 – unice difuze, 3 – multiple difuze

Explorările ventilației pulmonare, efectuate până la debutul tratamentului, au demonstrat pre-

zența sindromului bronhoobstructiv, cu un grad moderat, pronunțat sau sever de dereglare a permeabilității bronhiilor conform criteriilor GOLD [3].

S-a înregistrat o diminuare a indicilor spiromografici: a volumului expirator maxim într-o secundă (VEMS) – cu o valoare medie de $35,7\% \pm 1,7\%$ din cel prezis; a debitului expirator mediu – între 25% și 75% din capacitatea vitală (V_{25-75}), constituind $26,2\% \pm 2,0$ din cel prezis; a debitului expirator maxim instantaneu – la 50% (V_{50}) și 75% (V_{75}) din capacitatea vitală, fiind la valori medii de $22,8 \pm 1,5\%$ și $23,4 \pm 1,3\%$ din valoarea teoretică. De asemenea, au fost modificate volumele și capacitățile pulmonare dependente de permeabilitatea căilor aeriene: capacitatea vitală (CV) a fost scăzută la $47,4 \pm 2,1\%$ din cea prezisă, pe când valoarea medie a capacității pulmonare totale (CPT) nu depășea limitele normale, constituind $101 \pm 1,7\%$ din valoarea teoretică.

Rezultate și discuții

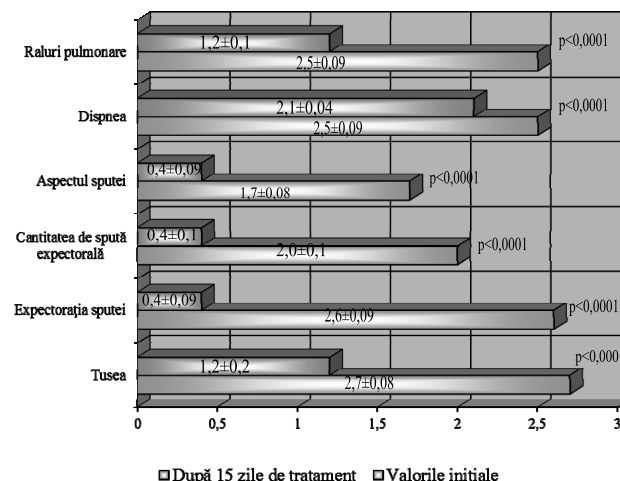
Tratamentul cu bromură de iprotropium timp de două săptămâni a contribuit la o ameliorare considerabilă a simptomaticii. La debutul tratamentului, 22 (73,3%) pacienți prezentau tuse permanentă, iar 8 (26,7%) persoane acuzau tusea periodică. La finele tratamentului, la 10 (33,3%) pacienți tusea a cedat complet, 5 (6,7%) bolnavi prezentau tuse rară, iar tusea periodică s-a constatat la 15 (50,0%). La momentul internării în staționar, toți bolnavii expectorau spută, volumul căreia constituia în medie $38,3 \pm 4,6$ ml în 24 de ore. Prezența sputei muco-purulente a fost constatată la 17 (56,7%) pacienți, expectorația sputei mucoase – la 13 (43,3%). La a 15-a zi de tratament cu bromură de iprotropium expectorațiile au dispărut la 18 (60,0%) pacienți, iar 12 (40,0%) prezentau expectorații unice de spută mucoasă.

Analiza dinamicii ralurilor uscate în pulmoni la debutul tratamentului a pus în evidență prezența ralurilor multiple difuze la 16 (53,3%) pacienți, iar la 14 (46,7%) – raluri unice difuze. Postcurativ am auscultat raluri unice difuze la 14 (46,7%) bolnavi, la 9 (30,0%) se auzeau raluri uscate la expir forțat, pe când la 7 (23,3%) persoane nu se auzeau raluri în pulmoni. Anterior tratamentului, dispnea la efort fizic minim a fost prezentă la 15 (50,0%) pacienți, la alții 15 (50,0%) s-a constatat dispnee la efort fizic mediu. După tratament am relevat prezența dispneii la efort fizic minim la 2 (6,7%) bolnavi și 28 (93,3%) persoane au prezentat dispnee la efort fizic mediu.

Dinamica simptomelor clinice în puncte (vezi figura) la pacienții cu exacerbare de BPCO, aflați sub tratament cu bromură de iprotropium în decurs de 15 zile, a relevat diminuarea tusei cu 62%. Micșorarea cantității de spută de 5 ori a fost însoțită de facilitarea expectorației ei de la $2,0 \pm 0,1$ puncte până la $0,4 \pm 0,1$ puncte. Pasajul de aer prin căile aeriene

s-a îmbunătățit prin micșorarea numărului de raluri uscate în pulmoni de 2,1 ori și a dispneii de 1,2 ori. Suma cumulativă de puncte s-a micșorat cu 59,3% (de la $14,0 \pm 0,2$ până la $5,7 \pm 0,5$).

Dinamica principalelor semne clinice la bolnavii cu BPCO în exacerbare, la terapia cu bromura de iprotropium (în puncte)



Valorile medii ale indicilor ventilației pulmonare până și după două săptămâni de terapie cu acest medicament, prezentate în tabelul 2, demonstrează că bromura de iprotropium a îmbunătățit permeabilitatea bronhiilor, majorând statistic veridic ($p < 0,001$) toate constantele dinamice pulmonare (VEMS, V_{25-75} , V_{50} , V_{75}). VEMS a crescut de la $35,7 \pm 1,7\%$ din valoarea teoretică până la $45,8 \pm 1,9\%$ din valoarea teoretică. V_{25-75} având valoarea medie inițială $26,2 \pm 2,0\%$ din prezis, după 2 săptămâni de tratament se majorează cu $8,7 \pm 1,5\%$, precum se majorează și V_{50} cu 425 ± 61 ml/s, iar V_{75} crește cu 198 ± 33 ml/s.

Tabelul 2

Dinamica parametrilor ventilației pulmonare la pacienții cu BPCO în exacerbare, tratați cu bromură de iprotropium timp de 15 zile

Indicii evaluați	n=30 (M±m)		P
	Valorile inițiale	Valorile după 15 zile de tratament	
CVP, L % din valoarea teoretică	1,98±0,1 47,4±2,1	2,48±0,1 59,4±2,1	<0,001
VEMS, L % din valoarea teoretică	1,17±0,06 35,7±1,7	1,49±0,06 45,8±1,9	<0,001
IT, %	59,1±2,3	60,9±2,0	>0,05
V_{25-75} , L/s % din valoarea teoretică	1,00±0,08 26,2±2,0	1,32±0,08 34,8±2,1	<0,001
V_{50} , L/s % din valoarea teoretică	1,07±0,07 22,8±1,5	1,50±0,08 32,11,5	<0,001
V_{75} , L/s % din valoarea teoretică	0,48±0,02 23,4±1,3	0,68±0,04 33,1±1,9	<0,0001
CPT, L % din valoarea teoretică	6,45±0,1 101±1,7	6,47±0,1 102±1,2	>0,05

Ușurarea pasajului de aer prin căile respiratorii a permis creșterea CV de la $47,4 \pm 2,1\%$ din valoarea teoretică până la $59,4 \pm 2,1\%$ din valoarea teoretică, iar VR s-a diminuat de la $208 \pm 5,3\%$ din valoarea prezisă până la $186 \pm 5,4\%$. Diferența dintre valorile CPT pre- și postcurativ nu a fost concludentă statistic.

Monitorizarea evoluției principalelor simptome clinice ale BPCO sub tratamentul aplicat pacienților ne-a permis să constatăm prestația marcată a terapiei bronholitice. Analiza rezultatelor după cura anticolinergică a pacienților cu BPCO a pus în evidență optimizarea selectivă a unor parametri clinici. Astfel, bromura de iprotropium a avut o influență accentuată asupra tusei și volumului de spută expectorată ($P < 0,0001$). Acțiunea benefică a bromurii de iprotropium se datorează micșorării hipersecreției bronșice ca rezultat al scăderii activității glandulare. Micșorarea secreției bronhiale reduce riscul de suprainfectare și scade obstrucția căilor respiratorii cu secret vâscos [7, 10, 11, 12].

Influența benefică a medicamentului inclus în studiu asupra indicilor ventilației pulmonare este în concordanță cu datele literaturii [6, 8, 9]. Toru Oga și coaut. au cercetat pe un lot de 67 pacienți cu BPCO (VEMS în medie $44,2 \pm 5,5\%$ din cel prezis) efectele salbutamolului și ale bromurii de iprotropium asupra funcției pulmonare. Ei au constatat că, după 30 min de la administrare, ambele medicamente produc creșterea semnificativă a VEMS și a CVP, comparativ cu placebo ($p < 0,001$). Însă, când au comparat efectele acestor două medicamente, salbutamolul a cauzat creșterea superioară a VEMS și a CVP, comparativ cu bromura de iprotropium, dar fără diferență semnificativă statistic ($p = 0,71$) [8].

Concluzii

Bromura de iprotropium este un remediu eficient de tratament al pacienților cu BPCO, ce ameliorează permeabilitatea bronhiilor, ventilația pulmonară și simptomatica maladiei.

Bromura de iprotropium îmbunătățește permeabilitatea bronhiilor atât prin acțiunea bronholitică, cât și prin micșorarea secreției de spută.

Bibliografie

1. Almagro P., Soriano J.B., Cabrera F.J. et al. *Short- and medium-term prognosis in patients hospitalized for COPD exacerbation: the CODEX index*. In: Chest., 2014; nr. 145 (5), p. 972-980.
2. Decramer M., Celli B., Kesten S. et al. *Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial*. In: Lancet, 2009; nr. 374, p. 1171-1178.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2016. www.goldcopd.org/.

4. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. *Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease*. In: N. Engl. J. Med., 2010; nr. 363, p. 1128-1138.
5. Lursac B., Benezet O., Dansin E. et al. *Evaluation du traitement symptomatique des poussées de surinfection de BPCO: étude préliminaire Pneumorel 80 mg versus placebo en association avec une antibiothérapie*. In: Revue de pneum. clinique, 2000; nr. 56, p. 17-24.
6. Mohamed Hoesein F.A., Zanen P., Lammers J.W. *Lower limit of normal or FEV(1)/FVC < 0.70 in diagnosing COPD: An evidence-based review*. In: Respir. Med., 2011; nr. 105, p. 907-915.
7. O'Donnell D.E., Laveneziana P., Ora J. et al. *Evaluation of acute bronchodilator reversibility in patients with symptoms of GOLD stage I COPD*. In: Thorax, 2009; nr. 64, p. 216-223.
8. Toru O., Koichi N., Mitsyhiro T. et al. *A comparison of the effects of salbutamol and ipratropium bromide on exercise endurance in patients with COPD*. In: Chest, 2003; nr. 123(6), p. 1810-1811.
9. Teramoto S. *Effect of inhaled anticholinergic drug on pulmonary function and quality of life in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease*. In: Nippon Ronen Igakkai Zasshi, 2001; nr. 38(4), p. 519-522.
10. Tsukino M., Nishimura K., Ikeda A., et al. *Effects of theophylline and ipratropium bromide on exercise performance in patients with stable chronic obstructive disease*. In: Torax, 1998; nr. 53, p. 269-273.
11. Айсанов З.Р. *Эффективность тиотропиума бромида по влиянию на параметры функции внешнего дыхания: данные клинических исследований*. В: Пульмонология, 2003; № 8, с. 105-110.
12. Клячкина И.Л. *Бронхолитические препараты в терапии болезней органов дыхания*. В: Лечащий врач, 2005; № 8, с. 19-24.

Eudochia Țerna, dr. med, conferențiar universitar,
Departamentul Medicină Internă,
Disciplina Sinteze Clinice,
USMF Nicolae Testemițanu
Tel.: mob. 069167109; e-mail: euterna@mail.ru