

EFEKTI I BRONKODILATORËVE NE TË SËMURËT ME BRONKOPNEUMONI KRONIKE OBSTRUKTIVE

YLLI VAKËFLIU*

Summary

EFFECT OF BRONCHODILATORS IN PATIENTS SUFFERING FROM COPD

The aim of this study was to compare the effects of beta-2 stimulant adrenergic broncho-dilators, salbutamol (S) and atropinic bronchodilators, ipratropium bromide (I). The drugs were administered by aerosol, alone or in combination. 26 patients with stable COPD were randomised in two groups G1 and G2 and respiratory function tests were done on each group in two sequences, S1 and S2 with 24 hours between. The sequence S1 consisted of three spirometric measurements; an initial control measurement (C) preceding the inhalation of two puffs of 100 mcg of S with a repeat spirometry 15 minutes later followed by the inhalation of two puffs of 100 mcg of I followed by a final spirometry 45 minutes later, one hour after beginning the test. The protocol S2 was similar but the order of drugs was reversed (I then S). The subjects were subjected successively to regimes S1 and S2 for group 1 and inversely for group 2 according to the standard procedure for a crossover trial. The forced expired volume (FEV1) was expected as a percentage of the predicted values and absolute values. This only the first dose of inhaled broncho-dilator increased slightly but significantly the FEV1. In effect, the administration of the second product led to no supplementary significantly broncho-dilator effect. The patients were classified as responders or not responders for different thresholds of improvement of FEV1 of 10, 15 and 20%. The number of non responders to the 2 classes of drugs was much greater when the threshold of improvement was raised to 20%. Without reversibility tests it is not possible to predict the response to atropine from the response to beta-2-mimetics.

Dihet që tonusi bazal fiziologjik i muskulaturës së lëmuar bronkiale (tonusi bronkomotor) mbahet kryesisht nga vagusi nëpërmjet një mekanizmi refleks, domethënë të përbërë nga një rrugë aferente dhe një rrugë eferente.

Rrugat aferente niset nga receptorët ndiesore (kryesisht intraepiteliale dhe të vendosur në rrugët bronkiale qendrore dhe të quajtura "irritative") dhe arrin deri në bërthamat qendrore të vagusit në nivelin e strukturave kortikale.

Rrugët eferente përbëhen nga neuronet paraganglionare, që ndodhen në të njëjtat bërthama dhe përfundojnë në neuronet postganglionare të vendosura pranë organeve efektore viscerale ku çlirohet transmetuesi kimik vagal: acetilkolina, që duke vepruar në nivelin e receptorëve muskarinike shkakton një transformim të GTP në GMP-ciklike (nga veprimi i guanilciklazës) e cila, nga ana e saj, shkakton çlirimin e Ca^{2+} nga sarkoplazma, dhe pra aktivizimin e troponinës që, duke aktivizuar kompleksin aktine-miozine, shkakton kontraktimin e qelizës muskulare të lëmuar të bronkut.

Ndërsa nuk egzistojnë dyshime përse i përket inervimit vagal të muskulatores së lëmuar bronkiale. Jo e njëjta gjë mund të thuhet për sistemin simpatik edhe pse pavarësisht nga efektet muskulare, aktiviteti i simpatikut zhvillohet edhe në nivelin e receptorëve

irritues të mastociteve dhe të gjendrave bronkiale. Simpatiku mund të kontrollojë aktivitetin bronkial, qoftë nëpërmjet çlirimit të noradrenalinës nga mbaresat nervore postganglionare, qoftë nëpërmjet adrenalinës që vjen me rrugën e gjakut nga medularia e gjendrave mbiveshkore. Adrenalina duke vepruar mbi receptorët adrenergjikë aktivizon adenilciklazën që kthen ATP në AMP-ciklik, i cili favorizon hyrjen e Ca^{2+} në sarkoplazmë, duke frenuar pra aktivitetin e adenozinetrifosfatazës, ferment që duke katabolizuar ATP në AMP, çliron energji të nevojshme për tkurien muskulare.

Amoniumet kuaternare më mirë të tolerueshme dhe më shumë të përdorëshme se sa atropina (1,2), janë të paisur me një veprim bronkozgjërues më të lartë se ai i beta-stimuluesve adrenergjikë në bronkopneumopatinë kronike obstruktive (3).

Megjithatë kjo është e diskutueshme, ashtu si dhe dozat optimale të këtyre dy klasave medikamentozë (4,5) edhe pse disa autorë këmbëngulin në përdorimin e dozave të larta (5,6).

Qëllimi i këtij punimi është që të vlerësohen efektet mbi obstrukcionin bronkial të matur gjatë një prove të kthyeshmërisë të këtyre dy klasave terapeutike të përdorura me aerosol dozues, me doza konvencionale tek pacientët bronkopneumatitë kronikë dhe, të vlerësohet interesi i mundshëm i shoqërimit të tyre.

* Dërguar në Redaksi më 23 Prill 1995, miratuar për botim më 21 Dhjetor 1995.

Nga Spitali i Ftizio-Pneumologjisë, Tiranë (Y.V.).

Adresa për letërkëmbim: Y. Vakëfliu: Spitali i Ftizio-Pneumologjisë, Tiranë

Materiali dhe metodat

Njëzet e gjashtë të sëmurë, 20 meshkuj dhe 6 femra, moshë mesatare 50, 65 vjeç (ekstremet 23 – 68) janë marrë në studim pas pëlqimit të tyre. Të gjithë ishin të sëmurë nga bronkopneumopatia kronike obstruktive sipas kriterëve diagnostike të American Thoracic Society (7). Gjendja e tyre klinike ishte e qëndrueshme, pa shenja të infeksionit bronkopulmonar as të dekompsimit të frymëmarrjes ose të zemrës së djathtë që prej të paktën dy muajsh. Volumi i tyre eksplorator maksimal në sekondë (FEV1) ishte më i ulët se 75% e mesatares së parathënë. Karakteristikat e pacientëve janë paraqitur në tabelën nr.1.

Subjektet që kishin një histori klinike domethënëse për azmë (7) u përjashtuan nga studimi. Trajtimet me teofilinë retard dhe me bronkozgjerues të inhaluar u ndaluan respektivisht prej të paktën 48 dhe 12 orë para fillimit të studimit.

Spirometritë janë realizuar me ndihmën e spirometrit COSMED ALTAIR 4000. Është marrë në konsideratë vlera më e mirë nga tre kurba të realizuara në mënyrë korrekte.

Subjektet janë ndarë në dy grupe G1 dhe G2 sipas procedurës së një prove të kryqëzuar brenda – individuale. Të dy grupet janë eksploruar sipas dy sekuencave (S) me 24 orë interval. Pacientët e grupit 1 i janë nënështuar S1 pastaj S2, ata të grupit 2 i janë nënështuar S2 pastaj S1. Këto sekuenca terapeutike kanë qenë si më mëposhtë:

Sekuena S1: një matie spirometrike kontrolli (C), pastaj thithja e dy bufeve prej 100 mcg të salbutamolit (S) me një spirometri të re 15 minuta më vonë dhe së fundi thithja e dy bufeve prej 100 mcg të bromurit të ipratropiumit (I) me një spirometri të tretë 45 minuta më vonë ose në minutën e 60-të.

Sekuena S2: pas maties spirometrike fillestare, të njëjtat produkte përdoren në rend të kundërt: thithja e 200 mcg të I, spirometri e re 15 minuta më vonë e ndjekur nga thithja e 200 mcg të S me kontrollin e fundit në minutën e 60-të.

Asnjë subjekt nuk ka marrë tjetër terapi përveç salbutamolit dhe bromurit të ipratropiumit në aerosol gjatë eksplorimeve. FEV1 është shprehur në vlerë absolute dhe në përqindje të vlerës së parathënë.

Efekti i aerozoleve është studiuar për çdo sekunecë, duke përdorur një analizë të variancës me 2 faktorë të kontrolluar dhe testin e Fisher Studentit.

Rezultatet

Të sëmurët e studiuar paraqitnin një obstrukcion bronkial me një FEV1 mesatar prej 47% (17% - 73%) të vlerës teorike ose 1,35 litra (0,49 – 2,35 litra) (Tabela nr.1).

Në fillim të studimit nuk egzistonte asnjë dallim midis të dy grupeve për tërësinë e të dhënave biometrike dhe funksionale.

Krahasimi brendagrup i vlerave të kontrollit të FEV1 dhe të CV në 2 ditët e testit dhe ndërgrup çdo ditë të testit, nuk ka nxirrë dallime domethënëse.

Krahasimi i mesatareve gjatë 2 sekuencave tregon

që vetëm aerosoli i parë, kushdo qoftë ai, e përmirëson në mënyrë modeste por domethënëse FEV1, qoftë ky i fundit i shprehur në vlerë absolute ose në përqindje të vlerës së parathënë (Tabela nr.2). Përgjigjet mesatare ndaj S nuk paraqesin dallime domethënëse. Thithja e agjentit të 2-të nuk sjell përmirësimi shtesë domethënëse. Shprehja e vlerave individuale (ndryshimi i FEV1 i shprehur në përqindje të vlerës teorike) tregon një shpërndarje të madhe të përgjigjeve ndaj të dy klasave terapeutike. Ndarja e subjekteve në “responders” dhe “non-responders” ndryshon sipas pragut të zgjedhur (përmirësim prej 10, 15 dhe 20% të FEV1 fillestar): me një prag prej 10 %, asnjë i sëmurë nuk përgjigjet ndaj të dy medikamenteve, 1 vetëm ndaj ipratropiumit dhe 5 ndaj salbutamolit; me një prag prej 15%, asnjë i sëmurë nuk i përgjigjet ndaj S dhe I, asnjë ndaj I dhe vetëm 1 ndaj S; me një prag prej 20%, asnjë i sëmurë nuk i përgjigjet ndaj S dhe I, asnjë nuk i përgjigjet vetëm ndaj I dhe vetëm ndaj S.

Diskutim

Antikolinergjikët në formën e aerozoleve të dozuar, si bromuri i ipratropiumit dhe i oksitropiumit, janë provuar si bronkozgjerues të mirë, të përdorshëm mirë, me zgjatje veprimi më të madhe se i atropinës, pa efekte të padëshirueshme (2).

Ato përbëjnë një alternativë të beta-2-mimetikëve ose plotësojnë efektin e tyre terapeutik në obstrukcionin bronkial. Megjithatë, indikacioni i tyre në sindromet obstruktive pak ose jo reveisibel, bronkitin kronik të rreptë dhe emfizemë është i diskutueshëm.

Superioriteti i mjekimit atropinik është raportuar nga Lefcoe e bp.(3) tek asmatikët dhe tek bronkitikët kronikë, kur thithja e këtyre produkteve pason marrjen nga goja të beta-2-mimetikëve. Një përmirësim i njëjtë është gjetur për një mjekim vetëm me rrugën e thithjes nga Gross dhe Skorodin (4), që konstatuan që thithja e parë e antikolinergjikëve shkakton një bronkozgjerim më të madh se ai i arritur vetëm me anë të adrenergjikëve; nëse bronkozgjerimi i shkaktuar me anë të vagolitikëve nuk ndryshon nga shtesa e beta-2-mimetikëve, përkundrazi, efekti i këtyre të fundit zmadhohen nga shtimi i atropinikëve.

Këto të dhëna nuk janë vërtetuar gjithmonë dhe për Easton dhe bp.(8), vetëm bronkozgjeruesi i përdorur fillimisht përmirëson FEV1 në raport me vlerën e tij fillestare, por asnjë dallim domethënëse nuk është gjetur midis të dy produkteve; asnjë përmirësim shtesë nuk është parë gjatë përdorimit të produktit të dytë kushdo qoftë ai. Rezultatet tona përputhen me këto konkluzionet e fundit, me FEV1 të shprehur në vlerë absolute ose në përqindje të vlerës së parathënë.

Posologjitë e aerozoleve të dozuar të përdorura në punimin tonë janë ato të përshkruara zakonisht pacientëve në trajtimet ambulatorë. Në literaturë, posologjitë e përdorimit janë pak të ndryshme më të larta (4,8) se ato të përdorura nga ne. Për ipratropiumin shumë autorë tregojnë që dozat e përfshira midis 40 dhe 80 mcg lejojnë të arrihet një përmirësim domethënëse i treguesve të obstrukcionit bronkial (9,10). Ky i fundit

megjithatë mund të shtohet akoma me 125 mcg, pa fitim shtesë me një dozë prej 500 mcg. Përsa u përket beta-2 – mimetikëve thithja e 200 mcg i mburrur zakonisht (4,5) është shtuar nga disa me një përmirësim domethënës (8,6).

Kriteret e kthyeshmërisë së obstruksionit të bronkit kronik gjithashtu janë diskutuar, duke shpieguar pjesërisht ndryshimet midis rezultateve (11,12), pasi një bronkozgjerim statikisht domethënës nuk është gjithmonë sinonim i përmirësimit klinik. Pragu i përmirësimit të FEV1 sipas Eliasson dhe Degraff (13) është prej 15% në raport me vlerën fillestare. Arritja e një përgjigjeje bronkozgjëruese për një prag më të lartë e pakëson në mënyrë të konsiderueshme numrin e subjekteve që përgjigjen në një raport prej 6/1. Në studimin tonë, janë marrë parasysh 3 pragje: shtimi i

pragut prej 10 deri 20% të vlerës fillestare pakëson numrin e subjekteve që përgjigjen në një proporcion të njëjtë me atë të raportuar nga Eliasson dhe Degraff.

Konkluzion

Derivatet sintetike të atropinës mund të përbëjnë një alternativë të beta-2-mimetikëve në trajtimin e obstruksionit bronkial. Rezultatet e arritura vërtetojnë që shoqërimi i dy klasave medikamentozë nuk sjell përmirësim në kuptimin e provës së bronkozgjerimit. Një test i tillë i kryer me vetëm një nga të dy drogat nuk zbulon një kthyeshmëri bronkiale tek disa të sëmurë.

Megjithatë këto teste nuk lejojnë të paragjykohet përmirësimi për kohë të gjatë me një trajtim të tillë. Pra duhet të vërtetohet efikasiteti klinik dhe funksional në marrje të vazhdueshme.

Tabela nr. 1.

Karakteristikat e 26 të sëmurëve me bronkopneumopati kronike obstruktive kur janë marrë në studim

	Mesataret
Mosha (vjet)	50,65+13,23
Seksi	20 M, 6 F
Duhani (paketa-vite)	23,11+24,78
FEV1 (%e teorikut)	47,23+15,24 (17-73)
FEV1 (litra)	1,35+0,49 (0,49-2,35)
FEV1/FVC (%)	46,45+11,41 (22,7-67,6)

Tabela nr. 2

Efekti i sabutamolit dhe i bromurit të ipratropiumit

S1	kontroll	salbutamol	S/C	impratropium	S/I
%	44,1+15,5	48,8+16,9	p<0,001	50,3+17,1	JD
abs	1m27+0,92	1,41+0,58	p<0,01	1,45+0,59	JD
S2	kontroll	ipratropium	I/C	salbutamol	I/S
(%)	47,2+16,2	50,4+17,6	p<0,05	53,0+18,7	JD
abs	1m35+0,52	1,44+0,57	p<0,01	1,54+0,66	JD

BIBLIOGRAFIA

1. Gandevia B.: Historical view of the use of parasympathologic agents in the treatment of respiratory disorders. *Postgrad med J* 1975;7:13-20.
2. Gross NJ, Skorodin MS: Anticholinergic, antimuscarinic bronchodilators, *Am Rev Respir Dis* 1984;129: 856-870.
3. Lefcoe NM., Toogood JH., Blennerhassett G., Baskerville J., Paterson NAM.: The addition of an aerosol anticholinergic to an oral beta agonist plus theophylline in asthma and bronchitis: a double-blind single dose study. *Chest* 1982; 82: 300-305.
4. Gross NJ., Skorodin MS.: Role of the parasympathetic system in airway obstruction due to emphysema. *N.Engl J Med* 1984; 311:141-425.
5. Pirce RJ., Allen CJ., Campbell AH.: A comparative study of atropine methontrate, salbutamol and their combination in airways obstruction. *Thorax* 1979; 94: 45-50.
6. Matran R., Regnard J., Berriau T., Lokrart A., Marsac J.: Comparative effects of inhaled anticholinergic agents and beta-2-agonists on the bronchial obstruction in COPD patients. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: A276.
7. Meneely GR., Renzetti AD., Steele JD., Wyatt JP., Harris HW.: Definitions and classifications of chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85: 762-2.
8. Easton PA., Jadue C., Dhingra S., Anthonisen NR.: A comparison of the bronchodilating effects of beta-2 adrenergic agent (albuterol) and an anticholinergic agent (Ipratropium bromide), given by aerosol alone or in sequence. *N Engl J Med* 1986; 315: 735-9.
9. Gross NJ.: Sch 1000. A new anticholinergic bronchodilator. *Am Rev Respir Dis* 1975; 112:823-8.
10. Storms WW., Dopico GA., Reed CE.: Aerosol Sch 1000. An anticholinergic bronchodilator. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111: 419-22.
11. Pennock BE., Rogers RM., Mc Caffree DR.: Changes in measured spirometric indices. What is significant? *Chest* 1981; 80: 97-9.
12. Dales RE., Spitzer WO., Tousignant P., Schechter M., Suissa S.: Clinical interpretation of airway response to a bronchodilator. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 317-20.
13. Eliason O., Degraff AC.: The use of criteria for reversibility and obstruction to define patients groups for bronchodilator trials. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 858-64.