

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA**  
**ȘCOALA DOCTORALĂ**



**PARTICULARITĂȚI ALE TRATAMENTULUI**  
**BRONHODILATATOR LA PACIENȚII VÂRSTNICI CU**  
**OBSTRUCȚIE BRONȘICĂ**

**REZUMAT TEZĂ**

**CONDUCĂTOR DE DOCTORAT**

**Prof. Univ. Dr. Florica POPESCU**

**STUDENT DOCTORAND**

**Sorin BERBECARU-IOVAN**

**CRAIOVA**

**2014**

## Cuprins

<b>Lista de abrevieri</b>	3
<b>Introducere</b>	4
	4
<b>STADIUL CUNOAȘTERII</b>	
<b>Capitolul I. Probleme speciale de farmacologie la vârstnici</b>	4
<b>Capitolul II. Modificări ce apar la nivelul aparatului respirator legate de înaintarea în vârstă</b>	5
<b>Capitolul III. Aspecte particulare ale Bronhopneumopatiei Cronice Obstructive (BPOC) la vârstnici</b>	5
<b>Capitolul IV. Medicația bronhodilatatoare</b>	6
<b>CONTRIBUȚII PERSONALE</b>	
<b>Capitolul V. Aderența la tratamentul inhalator a pacienților vârstnici cu boală obstructivă bronșică</b>	7
<b>Introducere</b>	7
<b>Obiectivele studiului</b>	8
<b>Material și metodă</b>	8
<b>Analiza statistică</b>	9
<b>Rezultate</b>	9
<b>Discuții</b>	13
<b>Concluzii</b>	13
<b>Capitolul VI. Eficiența bronhodilatatoarelor moderne la pacienții vârstnici cu boală obstructivă bronșică</b>	14
<b>Introducere</b>	14
<b>Obiectivele studiului</b>	15
<b>Material și metodă</b>	15
<b>Analiza statistică</b>	16
<b>Rezultate</b>	16
<b>Discuții</b>	19
<b>Concluzii</b>	21
<b>Bibliografie selectivă</b>	22

## Lista de abrevieri

ATS – *American Thoracic Society*  
BADLA – *beta-2 agoniști cu durată lungă de acțiune*  
BADSA – *beta-2 agoniști cu durată scurtă de acțiune*  
BODE Index – **B**ody-mass index, **O**airflow **O**bstruction, **D**ispnea, **E**xercise  
BPOC – *Bronhopneumopatie cronică obstructivă*  
CAT – *testul de evaluare al BPOC (COPD assesment test)*  
CPT – *capacitatea pulmonară totală*  
CRF – *capacitatea reziduală funcțională*  
C.V. – *coeficient de variație*  
CVF – *capacitatea vitală forțată*  
DPI – *dispozitiv inhalator cu pulbere uscată (dry powder inhaler)*  
ERS – *European Respiratory Society*  
eNANC – *fibre nonadrenergice-noncolinergice excitatorii*  
FEF 25-75% – *fluxul maximal între 25-75% din CV*  
GOLD – *Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease*  
IMC – *indicele de masă coporală*  
iNANC – *fibre nonadrenergice-noncolinergice inhibitorii*  
IP<sub>3</sub> – *inozitoltrifosfat*  
MDI – *dispozitiv inhalator presurizat cu eliberare controlată (metered dose inhaler)*  
mMRC – *scala dispneei (după modified Medical Research Council)*  
PaCO<sub>2</sub> – *presiunea parțială a dioxidului de carbon în sângele arterial*  
PaO<sub>2</sub> – *presiunea parțială a oxigenului în sângele arterial*  
PEF – *fluxul expirator de vârf*  
PIF – *fluxul inspirator de vârf*  
PFV – *probe funcționale ventilatorii*  
PI<sub>max</sub> – *presiunea inspiratorie maximă*  
PKA – *proteinkinaza A*  
Receptori M – *receptori colinergici muscarinici*  
Receptor α – *receptor adrenergic alfa*  
Receptor β – *receptor adrenergic beta*  
SaO<sub>2</sub> – *saturația în oxigen a sângelui arterial*  
TM6 – *testul de mers în 6 minute*  
TNF-α – *factorul de necroză tumorală*  
Tl/2 – *timp de înjumătățire*  
VA/Q – *raportul ventilație/perfuzie*  
VEMS – *volumul expirator maxim pe secundă*  
VI – *volumul de închidere*  
VR – *volumul rezidual*

## Introducere

Media de vârstă a populației crește la nivel mondial. În consecință, va crește proporțional numărul de pacienți vârstnici cu patologie multiplă în condițiile restrângerii resurselor de susținere datorită scăderii numărului persoanelor apte de muncă.

În ceea ce privește patologia obstructivă respiratorie a vârstnicului, prima problemă care se pune este dacă există anumiți factori care să acționeze, mai mult sau mai puțin specific, asupra involuției pulmonare. Modificările produse la nivelul aparatului respirator odată cu înaintarea în vârstă se datorează deteriorării progresive a țesutului pulmonar, creșterii rigidității cutiei toracice și reducerii elasticității musculaturii respiratorii. Pe lângă aceste modificări intervin o serie de factori favorizanți precum expunerea pe termen lung la atmosfera poluată (praf, gaze industriale, vapori, tutun) sau modificări structurale datorate bolilor pulmonare care evoluează fără „*restitutio in integrum*“. Fumatul reprezintă cauza cea mai importantă a dezvoltării bronhopneumopatiei obstructive cronice (BPOC) prin leziunile distructive pe care le produce la nivel pulmonar datorită acțiunii sale iritative pe termen lung.

Teza de doctorat cuprinde două părți principale: partea generală care trece în revistă noțiuni cunoscute despre farmacologia vârstnicului, modificările la nivelul aparatului respirator legate de înaintarea în vârstă, aspectele particulare ale BPOC la pacientul geriatric, precum și o actualizare a noțiunilor referitoare la medicamentele bronhodilatatoare; a doua parte a tezei de doctorat cuprinde cercetarea factorilor care contribuie la creșterea aderenței la tratamentul bronhodilatator și evaluarea eficienței unor bronhodilatatoare moderne, cu durată lungă și ultralungă de acțiune, la pacienții vârstnici cu obstrucție bronșică.

**Cuvinte cheie:** bronhopneumopatie obstructivă cronică, vârstnici, aderența la tratament, bronhodilatatoare moderne

## STADIUL CUNOAȘTERII

### Capitolul I. Probleme speciale de farmacologie la vârstnici

La pacienții vârstnici, datorită modificărilor parametrilor fiziologici comparativ cu adultul tânăr, apar modificări farmacocinetice și, indirect, sunt antrenate modificări ale răspunsului farmacoterapeutic și farmacotoxicologic [1].

Ca o consecință a profilului farmacocinetic diferit la vârstnic comparativ cu adultul tânăr, apar modificări ale parametrilor definerii pentru acțiunea farmacodinamică: latența, durata, eficacitatea maximă, fiind influențate, de asemenea și frecvența și intensitatea reacțiilor adverse [2].

Deoarece etapa de eliminare renală este cea mai influențată de înaintarea în vârstă, este necesară modificarea farmacografiei prin reducerea dozelor sau creșterea intervalului între administrări pentru medicamentele care sunt eliminate renal nemetabolizate și care au un indice terapeutic mic [3].

## **Capitolul II. Modificări ce apar la nivelul aparatului respirator legate de înaintarea în vârstă**

Lărgirea unităților terminale respiratorii produsă de înaintarea în vârstă alături de scăderea volumului de aer alveolar (suprafața alveolară scăzând cu 15% la 70 de ani) are drept consecință dezvoltarea „emfizemului senil“ [4].

Studiul populației sănătoase de vârste diferite relevă diminuarea forței și a rezistenței musculaturii respiratorii odată cu înaintarea în vârstă.

Scăderea complianței peretelui toracic la bătrâni duce la suprasolicitarea musculaturii respiratorii. Scăderea masei musculare la vârstnici este asociată cu scăderea perfuziei și a activității oxidative la nivel muscular. Forța musculară scade cu aproximativ 2% pe an între 20 și 70 de ani [5].

## **Capitolul III. Aspecte particulare ale Bronhopneumopatiei Cronice Obstructive (BPOC) la vârstnici**

BPOC este o afecțiune asociată cu mortalitate și morbiditate importantă la pacienții vârstnici. Vârsta afectează structura, funcția și controlul aparatului respirator. Atât parenchimul pulmonar cât și cutia toracică, inclusiv musculatura respiratorie suferă modificări care afectează funcția respiratorie [6].

Dezechilibrul sistemului imunitar înnăscut și dobândit a fost descris în patogenia BPOC similar imunosenescenței legate de vârstă. Înaintarea în vârstă și BPOC sunt caracterizate de creșterea unor citokine proinflamatorii precum interleukina (IL)-6 și factorul de necroză tumorală (TNF)- $\alpha$  care sunt implicate în bolile inflamatorii legate de vârsta avansată, dar care se corelează și cu gradul de obstrucție în BPOC [7].

Simptomatologia BPOC la vârstnici este nespecifică, fiind adesea mai dificil de recunoscut și diagnosticat cu întârziere. Diagnosticul BPOC trebuie să se bazeze atât pe prezența simptomelor cât și pe rezultatele testelor spirometrice [8].

BPOC este frecvent asociată cu prezența altor afecțiuni sistemice, mai ales la pacienții vârstnici, legate de expunerea îndelungată la fumat sau de sindromul inflamator sistemic comun acestor pacienți. Sunt asociate afecțiuni cardiovasculare, musculoscheletale (disfuncția musculară, osteoporoza, cașexia) sau psihologice (anxietate și depresie) care complică evoluția BPOC [9].

Exacerbările BPOC influențează istoria naturală a bolii afectând, pe termen scurt, calitatea vieții și, pe termen lung, funcția pulmonară. Pacienții cu exacerbări frecvente au șanse mai mici de supraviețuire pe termen lung, iar vârsta înaintată reprezintă un factor de risc pentru creșterea frecvenței exacerbărilor [10].

#### **Capitolul IV. Medicația bronhodilatatoare**

Bronhodilatatoarele reprezintă tratamentul de bază al simptomatologiei determinată de obstrucția fluxului de aer în cadrul afecțiunilor pulmonare obstructive conice [11].

Bronhodilatatoarele, fiind medicație centrată pe simptome, se administrează atât „la nevoie“, ca medicație de salvare, pentru combaterea simptomelor intermitente sau accentuate cât și „regulat“ pentru prevenirea și combaterea simptomelor persistente [12].

Bronhodilatatoarele relaxează musculatura netedă bronșică fiind clasificate în funcție de mecanismul de acțiune în: adrenomimetice, parasimpatolitice și musculotrope, putând fi utilizate ca monoterapie sau în asociere [2].

Calea inhalatorie este de preferat deoarece conferă bronhoselectivitate și eficacitate mărită și prezintă avantajul administrării dozelor mai mici și mai bine tolerate, precum și al efectelor adverse sistemice reduse comparativ cu celalalte căi de administrare (oral sau injectabil). Formele de administrarea inhalatorie sunt aerosoli sau pulbere, iar sistemele dozatoare care asigură un dozaj exact la o administrare (un puf) trebuie corect manevrate. Există flacoane presurizate cu valvă care necesită sincronizare între inspirul profund și emiterea unui puf de aerosoli. Dispozitivele MDI se utilizează cu spacer (cameră de inhalare), iar dispozitivele cu pulbere și cele cu nebulizare umedă sunt de preferat la

pacienții cu dificultăți de atenție sau coordonare motorie (copii mici, vârstnici sau pacienți cu afecțiuni psihice, reumatismale) [13].

Alegerea tipului de bronhodilatator sau a terapiei asociate (asociere de bronhodilatatoare cu mecanism diferit de acțiune sau asociere de tip bronhodilatator-corticosteroizi) depinde de disponibilitatea medicamentului respectiv și mai ales de răspunsul individual după monitorizarea gradului de reducere a simptomelor și apariția reacțiilor adverse.

Un rol important în managementul astmului și BPOC îl poate avea obținerea controlului simptomatologiei cu o singură administrare pe zi a medicației, asigurându-se astfel creșterea aderenței pacientului la tratament și creșterea calității vieții. Indacaterol, olodaterol sau vilanterol sunt adrenomimetice beta-2 selective cu durată ultralungă de acțiune care pot fi administrate pe cale inhalatorie o dată pe zi în BPOC. Există sau sunt actualmente în studiu și bronhodilatatoare muscarincolinolitice cu durată lungă de acțiune care s-au dovedit eficiente în farmacoterapia de fond: tiotropium, aclidiniu, umeclidiniu (GSK573719), glicopirioniu (NVA-237) [11].

Prin combinații eficiente ale diverselor clase de bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune se încearcă simplificarea cât mai mult posibil a schemei de tratament, parte importantă a strategiei pentru a îmbunătăți aderența pacientului la tratament și un deziderat important în managementul BPOC și astmului și anume controlul bolii cu o medicație zilnică redusă la minimum necesar ca frecvență și doză.

## **CONTRIBUȚII PERSONALE**

### **CAPITOLUL V. Aderența la tratamentul inhalator a pacienților vârstnici cu boală obstructivă bronșică**

#### **Introducere**

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) reprezintă cea de a patra cauză de deces la nivel mondial, cu o prevalență, la pacienții peste 40 de ani, estimată între 5% și 16%, în funcție de țară [14].

Diagnosticul de BPOC trebuie luat în considerare la toți pacienții cu istoric de expunere la fum de țigară sau la factori ocupaționali poluanți care prezintă tuse cronică, expectorație sau dispnee [15]. Dispneea, la pacienții vârstnici, poate fi atribuită altor comorbidități precum insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială și unele afecțiuni neurologice sau ca simptom fiziologic legat de vârsta înaintată [16].

Probele funcționale ventilatorii (PFV) reprezintă standardul de aur în diagnosticul BPOC. Volumele pulmonare scad odată cu vârsta chiar și la persoanele fără afecțiuni respiratorii, ceea ce duce la interpretarea dificilă a PFV la pacienții vârstnici.

### **Obiectivele studiului**

Scopul acestui studiu este de a identifica factorii care contribuie la creșterea aderenței la tratamentul inhalator și de a demonstra corelația dintre acești factori, evoluția obstrucției pulmonare și ameliorarea calității vieții, exprimată prin testul de evaluare CAT, la pacienții vârstnici cu BPOC stabilă.

### **Material și metodă**

Am alcătuit un lot de 36 de pacienți cu diagnostic confirmat de BPOC internați în Clinica Medicală II, Spitalul Clinic Municipal „Filantropia” Craiova între septembrie 2011 și septembrie 2012. Pentru includerea în studiu, pacienții au îndeplinit următoarele criterii: (1) vârsta peste 65 de ani; (2) pacienți confirmați în prealabil cu diagnostic de BPOC; (3) status de actual fumător, fost fumător sau nefumător; (4) pacienți capabili să efectueze spirometrii valide; (5) tratament inhalator, inițiat de cel puțin 12 luni, cu beta-2 agonist, corticosteroid inhalator sau antagonist muscarinic, fără modificări ale terapiei în ultimele 3 luni; (6) acceptarea de către pacienți a includerii în studiu, cu semnarea fișei de consimțământ informat și avizul Comisiei de Etică a UMF Craiova privind protejarea drepturilor participanților la studiu;

În studiu au fost înrolați 36 de pacienți în vârstă de peste 65 de ani, 11 pacienți de sex feminin și 25 de pacienți de sex masculin, 31 actual fumători sau foști fumători, în tratament inhalator de cel puțin 12 luni.

Pacienții utilizau dispozitive inhalatorii cu pulbere uscată (DPI) de tip Turbuhaler (cu asocierea beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune și corticosteroid – formoterol fumarat/budesonidă), Diskhaler (cu asocierea beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune și corticosteroid – salmeterol/propionat de fluticazonă) sau HandiHaler (cu antagonist muscarinic cu durată lungă de acțiune – Tiotropium), precum și dispozitive presurizate cu eliberare controlată (MDI) cu beta-2 agonist cu durată scurtă de acțiune (Salbutamol).

La 19 dintre cei 36 de pacienți (52,7%) au fost prezentate instrucțiuni referitoare la tehnica inhalatorie precum și reguli de utilizare ale dispozitivelor inhalatorii. Tuturor celor 19 pacienți le-au fost verificate abilitățile tehnicii inhalatorii și au fost instruiți să inhaleze corect în funcție de caracteristicile specifice fiecărui dispozitiv inhalator în parte. S-au



prezentat atât instrucțiuni verbale cât și demonstrații practice ale tehnicii inhalatorii. Nici un pacient nu a beneficiat de instrucțiuni scrise în afara celor care sunt în mod obișnuit livrate din farmacia împreună cu medicamentul și cu dispozitivul de inhalat.

### Analiza statistică

Pentru prelucrarea datelor s-au folosit programul Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA), împreună cu suita XLSTAT pentru MS Excel (Addinsoft SARL, Paris, Franța) și programul IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

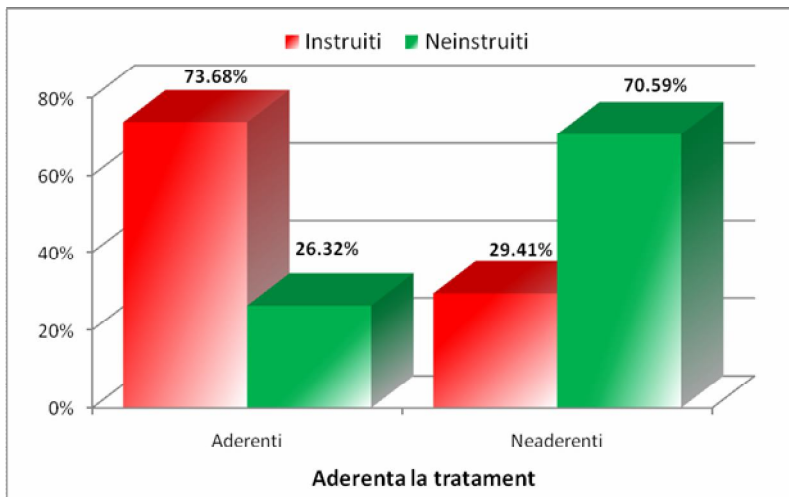
### Rezultate

#### ▪ Scorul aderenței la tratament

**Tabel 1:** Evaluare la 8 săptămâni - sumar

		Total	Aderența la tratament	
			Bună	Slabă
Numărul pacienților		36	19	17
Vârsta (ani)		71	72	69
Sex (masculin)		25	15	10
Actual fumători		6	5	1
Perioada de utilizare a dispozitivelor inhalatorii (ani)		3	3	3
Frecvența de utilizare a dispozitivelor inhalatorii (pe zi)		2.36±1.02	2.53±1.07	2.18±0.95
Tipul dispozitivului inhalator	DPI	13	7	6
	MDI	11	6	5
	DPI + MDI	12	6	6
Instrucțiuni primite despre tehnica inhalatorie		19	14	5
Stadiul GOLD	I	9	4	5
	II	20	11	9
	III	5	3	2
	IV	2	1	1
Scor CAT – inițial		16.94±6.11	17.74±6.33	16.06±5.92
Scor CAT după instrucțiuni		15.86±5.85	15.47±5.70	16.29±6.16
VEMS (% din valoarea prezisă) – medie		61.64±13.03	59.95±12.86	63.53±13.35
VEMS (% din valoarea prezisă) final		62.92±13.05	62.32±12.91	63.59±13.58
VEMS/CVF – % - medie		59.89±6.16	59.63±6.54	60.18±5.90
VEMS/CVF – % - final		60.61 ± 6.01	60.68±6.33	60.53±5.81
Media scorului de aderență		3.99±0.70	4.61± 0.30	3.31± 0.19

Media generală a scorului de aderență a fost de 3.99 (**Tabel 1**). Din totalul de 36 de pacienți, 19 (52.7%) s-a considerat că au prezentat o aderență bună la terapia inhalatorie (scor cel puțin 4), pe când 17 pacienți (47,3%) au prezentat diferite niveluri de aderență slabă la tratament (cu un scor mai mic de 4).



Nivel de aderență	Instruiți	Neinstruiți	Total
Aderenți	14	5	19
Neaderenți	5	12	17
Total	19	17	36

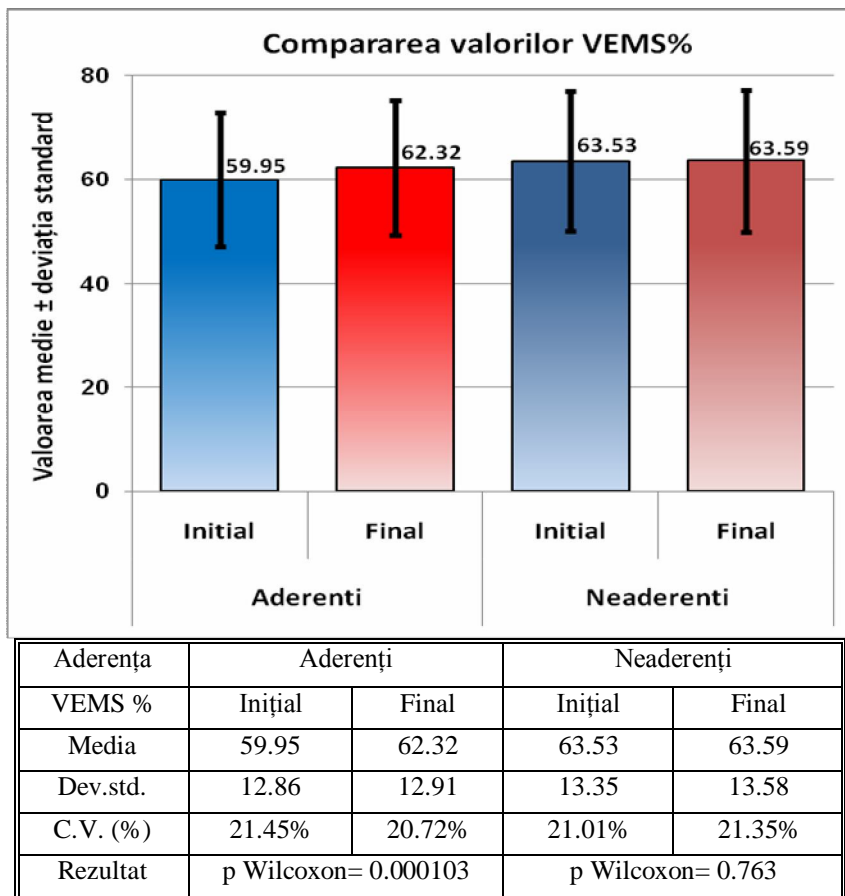
p Fisher exact	0.009522	- S
OR	6.72	- S
I.încredere	1.560856	28.93182

**Figura 1:** Aderența la tratament în funcție de instrucțiuni

Există o legătură puternică între instruirea pacienților și aderența lor la tratament, peste 70% dintre pacienții instruiți fiind aderenți și doar sub 30% dintre cei neinstruiți dovedindu-se aderenți la tratamentul inhalator ( $p$  test Fisher exact = 0,0095 < 0,05). Acest lucru este susținut și de rezultatul calculat prin raportul șanselor, OR=6,72 (interval de încredere de 95% = 1,56-28,93 - semnificativ statistic, deoarece nu include valoarea

1, care ar indica lipsa unei legături), deci probabilitatea ca un pacient instruit sa fie aderent este de 6,72 de ori mai mare față de un pacient neinstruit (**Figura 1**).

▪ **Evoluția VEMS în funcție de aderența la tratament**

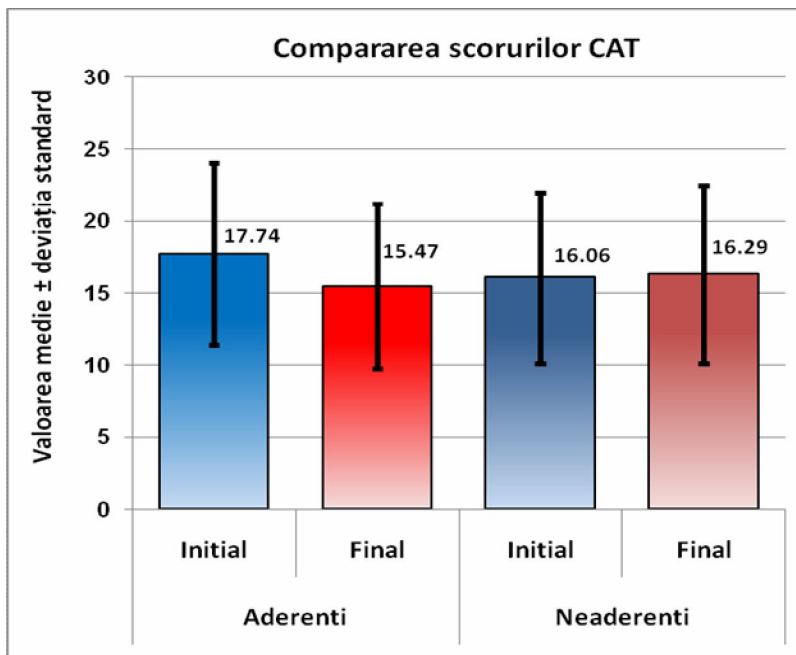


**Figura 2:** Evoluția VEMS în funcție de aderența la tratament

Comparația inițială a celor două loturi arată că pacienții care au fost aderenți au avut inițial valori semnificativ mai mici ale VEMS față de pacienții neaderenți (p Mann-Whitney = 0.0274 < 0,05), însă, la final, diferențele au fost minime, nesemnificative statistic (p Mann-Whitney = 0.657 > 0,05). Îmbunătățirea aderenței la tratamentul inhalator a dus la

creșterea valorilor medii ale VEMS la lotul aderent cu peste două procente (Figura 2).

▪ **Evoluția scorului CAT în funcție de aderența la tratament**



Aderența	Aderenți		Neaderenți	
Scor CAT	Inițial	Final	Inițial	Final
Media	17.74	15.47	16.06	16.29
Dev.std.	6.33	5.70	5.92	6.16
C.V. (%)	35.70%	36.83%	36.87%	37.82%
Rezultat	p Wilcoxon = 0.000139		p Wilcoxon = 0.437	

**Figura 3:** Evoluția scorului CAT în funcție de aderența la tratament

Inițial, lotul pacienților aderenți are un scor CAT ceva mai mare comparativ cu lotul pacienților neaderenți, însă, în final, lucrurile se inversează, cei aderenți înregistrând scoruri ale CAT mai scăzute decât

ceilalți. Diferențele nu sunt semnificative din punct de vedere statistic nici la început ( $p$  Mann-Whitney = 0.219 > 0,05), nici la final ( $p$  Mann-Whitney = 0.588 > 0,05) comparând cele două loturi (**Figura 3**).

### **Discuții**

BPOC este o afecțiune progresivă și ireversibilă, a cărei evoluție depinde de declinul anual al VEMS, de rata exacerbărilor, de renunțarea la fumat și de aderența corespunzătoare la tratament. Asukai, în 2013, concepe un model predictiv prin care afirmă că pacienții care prezintă disfuncționalități în administrarea tratamentului vor avea valori ale VEMS mai mici decât cele prevăzute, similare cu cele ale pacienților care nu beneficiază de tratament inhalator [17].

Analizând datele a 4951 de pacienți din 28 de țări, Jones și colaboratorii afirmă că tratamentul corect al BPOC îmbunătățește semnificativ calitatea vieții evaluată cu ajutorul chestionarului St' George la nivelul tuturor celor 3 scoruri: simptome, activitate și impact. Calitatea vieții se deteriorează mai rapid la pacienții în stadiile III și IV GOLD față de cei aflați în stadiul II. O deteriorare rapidă a scorului total al chestionarului St' George a fost remarcată la pacienții vârstnici (peste 65 de ani) independent de modificările VEMS [18].

Într-un studiu din 2011 au fost analizate răspunsurile a 1817 pacienți la cele 8 domenii CAT, iar media scorurilor CAT a arătat că deprecierea stării de sănătate este legată de severitatea obstrucției aeriene și că fiecare stadiu GOLD este corelat cu o valoare a scorului CAT (stadiul I: 16.2±8.8; stadiul II: 16.3±7.9; stadiul III: 19.3±8.2; stadiul IV: 22.3±8.7). De asemenea, scorurile au fost semnificativ mai bune la pacienții cu boală stabilă (17.2±8.3) decât la pacienții cu exacerbare actuală (21.3±8.4). Prezența a trei sau mai multe comorbidități a fost asociată cu o stare de sănătate semnificativ mai precară, cu un scor CAT mai înalt comparativ cu pacienții cu mai puține comorbidități [19]. CAT și VEMS sunt complementare atât în evaluarea și managementul BPOC, cât și în evaluarea răspunsului la tratament și în aprecierea progresiei severității bolii.

### **Concluzii**

1. Cercetarea noastră demonstrează legătura existentă între primirea instrucțiunilor referitoare la tratamentul inhalator, aderența la tratamentul inhalator și calitatea vieții la pacienții vârstnici cu BPOC.

2. Identificarea și managementul factorilor legați de aderența la tratament ameliorează starea de sănătate a pacienților cu BPOC.

3. Există o legătură puternică între instruirea pacienților și aderența lor la tratament, peste 70% dintre pacienții instruiți dovedind aderență bună, pe când mai puțin de 30% dintre cei neinstruiți dovedindu-se aderenți la tratamentul inhalator.

4. Pacienții care folosesc dispozitive inhalatorii de mai puțin timp, sub 2 ani, tind să adere la tratamentul inhalator în mai mare măsură față de pacienții aflați în tratament inhalator de o perioadă mai lungă de timp.

5. În cazul pacienților aderenți, am constatat o îmbunătățire înalt semnificativă a VEMS între valorile inițiale și cele finale, demonstrând importanța aderenței la tratament. În cazul pacienților neaderenți la tratament diferențele valorilor VEMS au fost aproape nule.

6. Pentru raportul VEMS/CVF am identificat o diferență semnificativă între inițial și final, la pacienții aderenți. Prin urmare, deși diferențele au fost mai mici, creșterea cu puțin peste 1% este semnificativă din punct de vedere statistic, pentru că s-au înregistrat creșteri ale raportului VEMS/CVF la toți cei 19 pacienți aderenți la tratamentul inhalator.

7. Scăderea cu mai mult de 2 unități a scorului CAT la pacienții aderenți se dovedește a fi înalt semnificativă din punct de vedere statistic, dovedind că pacienții care prezintă aderență la tratament au o calitate a vieții ameliorată. Dimpotrivă, la pacienții neaderenți la tratament, scorul CAT a crescut, chiar dacă ne semnificativ din punct de vedere statistic.

8. Însușirea unei tehnici inhalatorii corecte crește aderența la tratamentul inhalator, ameliorând semnificativ calitatea vieții pacienților vârstnici cu BPOC.

## **Capitolul VI. Eficiența bronhodilatatoarelor moderne la pacienții vârstnici cu boală obstructivă bronșică**

### **Introducere**

Medicația bronhodilatatoare reprezintă principala linie de tratament a bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC) [20]. Doar pacienții din stadiul I GOLD, cu simptomatologie ușoară și risc scăzut de exacerbare, beneficiază de tratament inhalator cu bronhodilatatoare cu durată scurtă de acțiune [21]. Pentru pacienții cu BPOC aflați în stadii mai avansate de boală, se preferă utilizarea bronhodilatatoarelor cu durată lungă de acțiune (BADLA).

Actual sunt disponibile două clase de bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune cu administrare inhalatorie: beta2-agoniști cu durată lungă de acțiune și antagoniști muscarinici cu durată lungă de acțiune. În timp ce beta2-agoniștii cu durată lungă de acțiune induc bronhodilatația direct, producând relaxarea musculaturii netede a căilor aeriene prin stimularea beta-2 adrenoreceptorilor, antagoniștii muscarinici cu durată lungă de acțiune previn bronhoconstricția prin antagonism competitiv la nivelul receptorilor muscarinici [11].

Datorită rolului central al BADLA în tratamentul BPOC, în ultima perioadă a crescut interesul cercetătorilor pentru descoperirea unor agenți bronhodilatatori cu administrare singulară pe zi în vederea simplificării tratamentului la pacienții cu BPOC moderat-sever. Se știe că un rol important în simplificarea managementului BPOC și în îmbunătățirea aderenței la tratament îl constituie reducerea frecvenței administrării dozelor. Indacaterolul este primul beta-2 agonist cu durată ultra lungă de acțiune care are un efect bronhodilatator de 24 de ore, cu administrare într-o singură doză zilnică [22], recent apărut în România, iar comparația cu Tiotropium, un bronhodilatator cu durată lungă de acțiune consacrat, poate arăta exact locul Indacaterolului în tratamentul actual al BPOC.

### **Obiectivele studiului**

În studiul de față am urmărit evaluarea eficienței bronhodilatatoarelor moderne, cu durată lungă și ultralungă de acțiune administrate într-o singură doză zilnică, asupra funcției pulmonare, a scorului CAT, a scalei mMRC a dispneei și asupra indexului BODE la pacienții vârstnici cu boală pulmonară obstructivă cronică.

### **Material și metodă**

**Protocolul studiului:** studiul a fost inițiat pe un grup de 24 de pacienți cu vârsta peste 65 de ani, internați în Clinica Medicală II, Spitalul Clinic Municipal „Filantropia“ Craiova, în perioada mai 2013 – iulie 2014, cu diagnostic de BPOC stabil, tratați în prealabil astfel:

- 8 (opt) pacienți urmau tratament cu tiotropium, capsule cu 18 µg pulbere de inhalat prin intermediul dispozitivului HandiHaler;
- 11 (unsprezece) pacienți urmau tratament cu combinația budesonid/formoterol în doză de 320/9 µg pulbere inhalatorie administrată prin dispozitivul Turbuhaler;
- 5 (cinci) pacienți urmau tratament cu combinația fluticazonă/salmeterol în doză de 50/500 µg pulbere inhalatorie administrată prin intermediul dispozitivului Diskus.

După evaluarea inițială, pacienții au fost repartizați în trei loturi:

- cei 8 pacienți care primeau deja tiotropium au devenit grupul III (martor);
- ceilalți 16 pacienți au fost împărțiți aleator în două grupuri a câte 8 pacienți:

- primul grup a primit tratament de novo cu indacaterol capsule cu administrare inhalatorie de 150 µg, o doză pe zi, utilizând dispozitivul Breezhaler, numit în continuare grupul I (indacaterol);
- al doilea grup a primit tiotropium de novo, 18 µg, o doză pe zi, administrat cu dispozitivul de inhalat HandiHaler, numit în continuare grupul II (tiotropium).

Cele 3 grupuri au fost reevaluate după 60 de zile.

### Analiza statistică

Pentru prelucrarea datelor s-au folosit programul Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA), împreună cu suita XLSTAT pentru MS Excel (Addinsoft SARL, Paris, Franța) și programul IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

### Rezultate

- **Evaluarea comparativă a parametrilor lotului I**

**Tabel 2:** Caracteristicile pacienților lotului I (Indacaterol)

Caracteristici	Lot I inițial	După Indacaterol	p-value
Număr pacienți	8		
Vârsta medie	74.625±4.78		
Sex masculin	6		
IMC kg/m <sup>2</sup>	31.37±3.96		
Stadiu GOLD			
II	5		
III	3		
Previous medication			
Budesonid-Formoterol	4		
Fluticasone-Salmeterol	4		
VEMS %	52.375±5.63	55.25±6.63	0.016
VEMS/CVF %	59.50±5.21	60.75±5.70	0.037
SaO <sub>2</sub> %	94.875±1.46	96.25±0.89	0.022
mMRC	2.625±0.52	2.375±0.52	0.187
Index BODE	4.75±1.04	3.75±1.04	0.021
Medicație de salvare – la nevoie	1.25±1.04	0.625±0.74	0.057

După 60 de zile de tratament de novo cu indacaterol, capsule de 150 µg, administrate inhalator prin dispozitivul Breezhaler într-o singură



doză zilnică, s-au remarcat: aprecierea semnificativă a valorilor medii ale VEMS, care ajung până la  $55.25 \pm 6.63\%$  din valoarea ideală (p Wilcoxon=0,016<0,05), aprecierea semnificativă a valorilor medii ale raportului VEMS/CVF care ating  $60.75 \pm 5.70\%$  (p Wilcoxon=0,037<0,05), aprecierea semnificativă a  $SaO_2$  până la  $96.25 \pm 0.89\%$  (p Wilcoxon=0,022<0,05), scorul mMRC al dispneei se ameliorează până la  $2.375 \pm 0.52$  chiar dacă nesemnificativ (p Wilcoxon=0,187>0,05), indexul BODE se ameliorează semnificativ până la  $3.75 \pm 1.04$  (p Wilcoxon=0,021<0,05), iar necesarul de doze de Salbutamol scade până la o medie de  $0.625 \pm 0.74$ , chiar dacă nu semnificativ (p Wilcoxon=0,057>0,05). Se constată îmbunătățirea tuturor parametrilor de monitorizare la pacienții vârstnici cu BPOC care au primit tratament inhalator de novo cu beta-2 agonist cu durată ultralungă de acțiune (indacaterol) în locul combinațiilor de beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune și corticoid inhalator (**Tabel 2**).

▪ **Evaluarea comparativă a parametrilor lotului II**

**Tabel 3:** Caracteristicile pacienților lotului II (Tiotropium)

Caracteristici	Lot II inițial	După Tiotropium	p-value
Număr pacienți	8		
Vârsta medie	$73.125 \pm 7.39$		
Sex masculin	5		
IMC $kg/m^2$	$27.125 \pm 4.85$		
Stadiul GOLD			
II	5		
III	3		
Previous medication			
Budesonid-Formoterol	7		
Fluticasone-Salmeterol	1		
VEMS %	$50.75 \pm 9.53$	$53.125 \pm 8.13$	0.029
VEMS/CVF %	$56.5 \pm 9.47$	$57.75 \pm 8.28$	0.136
$SaO_2$ %	$95.875 \pm 2.03$	$96.75 \pm 1.49$	0.036
mMRC	$2.375 \pm 0.74$	$2.25 \pm 0.71$	0.382
Index BODE	$4.625 \pm 2.13$	$4.00 \pm 1.77$	0.031
Medicație de salvare – la nevoie	$2.00 \pm 1.07$	$1.00 \pm 0.93$	0.021

După 60 de zile de tratament de novo cu Tiotropium capsule de 18  $\mu g$ , administrate inhalator prin dispozitivul HandiHaler, într-o singură doză zilnică, s-au remarcat: aprecierea semnificativă a valorilor medii ale

VEMS, care ajung până la  $53.125 \pm 8.13\%$  din valoarea ideală (p Wilcoxon=0,029<0,05), aprecierea nesemnificativă a valorilor medii ale raportului VEMS/CVF care ating  $57.75 \pm 8.28\%$  (p Wilcoxon=0,136>0,05), dar care depășește totuși 1%, aprecierea semnificativă a SaO<sub>2</sub> până la  $96.75 \pm 1.49\%$  (p Wilcoxon=0,036<0,05), scorul mMRC al dispneei se ameliorează până la  $2.25 \pm 0.71$  chiar dacă nesemnificativ (p Wilcoxon=0,382>0,05), indexul BODE se ameliorează semnificativ până la  $4.00 \pm 1.77$  (p Wilcoxon=0,031<0,05), iar necesarul de doze de Salbutamol scade semnificativ până la o medie de  $1.00 \pm 0.93$  (p=0,021<0,05). Se constată îmbunătățirea tuturor parametrilor de monitorizare la pacienții vârstnici cu BPOC care au primit tratament inhalator de novo cu un antagonist colinergic cu durată lungă de acțiune (Tiotropium) și administrare într-o singură doză zilnică în locul combinațiilor de beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune și corticoid inhalator (**Tabel 3**).

▪ **Evaluarea comparativă a parametrilor lotului III**

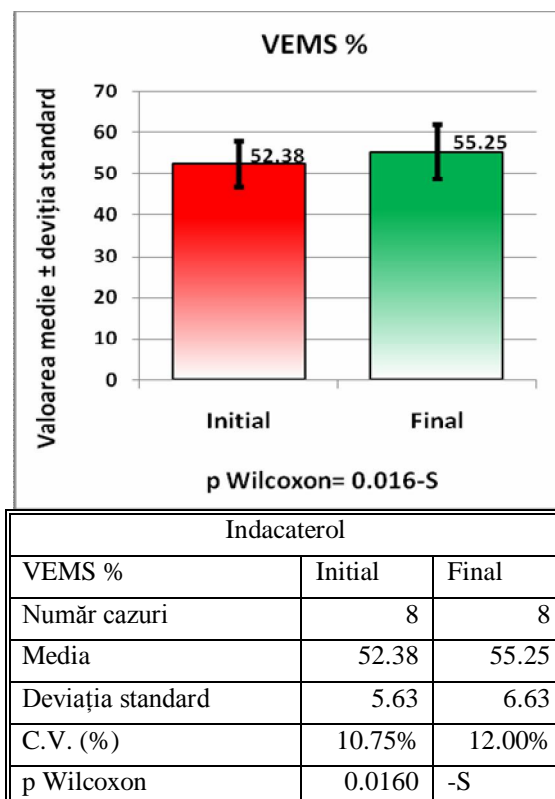
**Tabel 4:** Caracteristicile pacienților lotului martor

Număr pacienți	8	8
Vârsta medie	71.00±7.52	71.00±7.52
Sex masculin	5	5
IMC kg/m <sup>2</sup>	26.5±5.18	26.5±5.18
Stadiul GOLD		
II	5	
III	3	
VEMS %	54.375±13.64	54.75±12.84
VEMS/CVF %	57.75±6.16	57.875±5.74
SaO <sub>2</sub> %	95.75±2.60	96.375±1.85
mMRC	2.125±0.64	2.125±0.64
Index BODE	4.00±2.56	4.00±2.39
Medicație de salvare – la nevoie	1.75±1.28	1.75±1.28

După 60 de zile de tratament cu Tiotropium capsule de 18 μg, administrate inhalator s-a remarcat constanța tuturor parametrilor: creșterea nesemnificativă a valorilor medii ale VEMS, care ajung până la  $54.75 \pm 12.84\%$  din valoarea ideală (p Wilcoxon=0,442>0,05), aprecierea nesemnificativă a valorilor medii ale raportului VEMS/CVF care ating  $57.875 \pm 5.74\%$  (p Wilcoxon=0,732>0,05), aprecierea nesemnificativă a SaO<sub>2</sub> până la  $96.375 \pm 1.85\%$  (p Wilcoxon=0,180>0,05), scorul mMRC al

dispneei rămâne nemodificat la  $2.125 \pm 0.64$ , indexul BODE rămâne nemodificat la  $4.00 \pm 2.39$ , la fel ca și necesarul de doze de Salbutamol utilizat ca medicație de salvare ( $1.75 \pm 1.28$ ). Se remarcă aceleași valori ale parametrilor de monitorizare la pacienții vârstnici cu BPOC care au continuat tratamentul inhalator cu un antagonist colinergic cu durată lungă de acțiune (Tiotropium) și cu administrare într-o singură doză zilnică (Tabel 4).

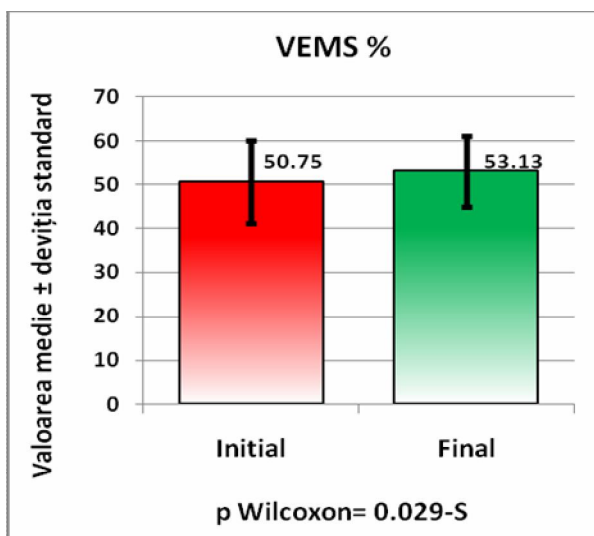
## Discuții



**Figura 4:** Compararea valorilor VEMS la lotul I (Indacaterol)

Pentru pacienții tratați cu indacaterol de novo am observat o diferență semnificativă ( $p \text{ Wilcoxon} = 0,016 < 0,05$ ) între măsurătorile VEMS inițiale și finale (Figura 4).

Majoritatea pacienților cu BPOC, mai ales cei care continuă să fumeze, suferă un declin accelerat al funcției pulmonare în comparație cu indivizii fără obstrucție bronșică. Datorită modului facil de măsurare, precum și prin reproductibilitate, VEMS reprezintă parametrul cel mai utilizat pentru aprecierea declinului funcției pulmonare și pentru monitorizarea managementului adecvat al pacienților cu BPOC [23]. Într-un studiu randomizat pe 52 de săptămâni, toți cei 366 pacienți care au primit indacaterol o dată pe zi, 150 μg sau 300 μg, au avut creșteri semnificative ale VEMS de cel puțin 170 ml, înalt semnificativ comparativ cu placebo [24]. O altă cercetare, efectuată pe 90 de pacienți tratați cu 300 μg indacaterol o dată pe zi timp de 3 săptămâni, demonstrează o creștere a VEMS de 250 ml, înalt semnificativ comparativ cu placebo [25].



Tiotropium 1		
VEMS %	Inițial	Final
Număr cazuri	8	8
Media	50.75	53.13
Deviația standard	9.53	8.13
C.V. (%)	18.77%	15.31%
p Wilcoxon	0.0290	-S

**Figura 5:** Compararea valorilor VEMS la lotul II (Tiotropium de novo)

În cazul pacienților care au primit tratament de novo cu tiotropium s-a constatat ameliorarea semnificativă ( $p$  Wilcoxon=0,029<0,05) a valorilor VEMS după 8 săptămâni de tratament (**Figura 5**).

Un studiu efectuat pe 311 pacienți cu BPOC, fumători, tratați cu tiotropium 18  $\mu$ g sau placebo, cu valori medii ale VEMS de 1.11 l (la grupul tiotropium) și 1.13 l (la grupul placebo), a demonstrat, după 12 săptămâni de tratament, că media VEMS la pacienții tratați cu tiotropium a crescut semnificativ, cu 102 ml, față de grupul placebo. Mai mult, la actualii fumători, media VEMS a crescut cu 138 ml, iar la foștii fumători cu 66 ml, ceea ce arată că tiotropium ameliorează funcția pulmonară indiferent de statutul de fumător [26]. Într-un studiu efectuat pe 244 de pacienți cu BPOC moderat desfășurat timp de 12 săptămâni, tratați cu tiotropium sau placebo, s-au obținut creșteri de 166 ml ale mediei valorilor VEMS ale grupului tiotropium față de grupul placebo, cu o rată de apariție a efectelor adverse similară [27].

## **Concluzii**

1. Vârsta avansată reprezintă un factor predictiv semnificativ pentru slaba aderență la terapia farmacologică, la acest lucru contribuind complexitatea schemei terapeutice cuplată cu pierderile de memorie și cu tulburările cognitive.

2. Actual sunt disponibile două clase de bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune administrate inhalator: beta2-agoniștii, care induc bronhodilatația direct, producând relaxarea musculaturii netede a căilor aeriene prin stimularea beta-2 adrenoreceptorilor și antagoniștii muscarinici care previn bronhoconstricția prin antagonism competitiv la nivelul receptorilor muscarinici.

3. Tratamentul bronhodilatator în BPOC urmărește ameliorarea calității vieții, creșterea toleranței la efort, îmbunătățirea funcției pulmonare și prevenirea exacerbărilor. În ultima perioadă a crescut interesul pentru utilizarea unor agenți bronhodilatatori cu administrare într-o singură doză zilnică în vederea simplificării tratamentului și pentru creșterea aderenței la tratament a pacienților cu BPOC moderat-sever.

4. Indacaterolul este primul beta-2 agonist cu durata ultra-lungă de acțiune care are un efect bronhodilatator de 24 de ore, cu administrare într-o singură doză zilnică. Tiotropium este un antagonist al receptorilor muscarinici ce conține un amoniu cuaternar, fiind asociat cu un grad redus de absorbție sistemică, cu o durată lungă de acțiune și fără să penetreze bariera hemato-encefalică.

5. Se constată îmbunătățirea tuturor parametrilor de monitorizare la pacienții vârstnici cu BPOC care au primit tratament inhalator de novo cu indacaterol în locul combinațiilor de beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune și corticoid inhalator: diferența semnificativă între valorile VEMS inițiale și finale; diferența semnificativă între valorile VEMS/CVF inițiale și finale; diferența semnificativă între SaO<sub>2</sub> inițială și cea finală; valorile mMRC s-au ameliorat, dar ne semnificativ; diferența semnificativă între valorile scorului BODE inițiale și finale; scăderea ne semnificativă a numărului de utilizări zilnice ale medicației de salvare.

6. Se constată îmbunătățirea tuturor parametrilor de monitorizare la pacienții vârstnici cu BPOC care au primit tratament inhalator de novo cu tiotropium în locul combinațiilor de beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune și corticoid inhalator: diferența semnificativă între valorile VEMS inițiale și finale; ameliorarea ne semnificativă a valorilor VEMS/CVF cu peste 1%; diferența semnificativă între SaO<sub>2</sub> inițială și cea finală; valorile mMRC s-au ameliorat ne semnificativ; diferența semnificativă între valorile scorului BODE inițiale și finale; scăderea semnificativă a numărului de utilizări zilnice ale medicației de salvare.

7. Nu s-au remarcat modificări ale parametrilor de monitorizare la pacienții lotului martor.

8. În studiul nostru putem afirma că, prin utilizarea bronhodilatatoarelor cu durată lungă de acțiune, cu administrare într-o singură doză zilnică, am obținut ameliorarea funcției pulmonare, ameliorarea toleranței la efort și ameliorarea calității vieții la pacienții vârstnici cu boală obstructivă bronșică.

### **Bibliografie selectivă**

1. Hurjui I. Geriatrie selectivă, Edict, Iași;2009.
2. Cristea A.N. Farmacologie generală, ed a II-a. Editura didactică și pedagogică, București;2009.
3. Brunton L., Parker K., Blumenthal D., Buxton I. Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics, McGraw-Hill, New York; 2008, p. 1-43.
4. Fillit H.M., Rockwood K., Woodhouse K. Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology, 7th Ed, Saunders Elsevier, Philadelphia; 2010, p. 97-100; 138-144; 362-375; 880-885.
5. Knudson R.J. Physiology of the aging lung. In Crystal R.G., West J.B. The lung; Scientific foundation. New York; Raven 1991:1749-1760.

6. Hanania N.A., Gulshan Sharma M.S., Sharafkhanek A. COPD in the elderly patient. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:596-606.
7. Sharma G., Hanania N.A., Shim Y.M. The aging immune system and its relationship to the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:573-580.
8. Hardie J.A., Vollmer W.M., Buist A.S., Bakke P., Morkve O. Respiratory symptoms and obstructive pulmonary disease in a population aged over 70 years. *Respir Med* 2005;99:186-195.
9. Coultas D.B., Davis K. Hidden realities of COPD among the very old. *Eur Respir Mon* 2009;43:77-89.
10. McGhan R., Radcliff T., Fish R., Welsh C., Make B. Predictors of rehospitalization and death after a severe exacerbation of COPD. *Chest* 2007;132:1748-1755.
11. Cazzola M., Page C.P., Calzetta L., Matera M.G. Pharmacology and Therapeutics of Bronchodilators. *Pharmacol Rev* 2012;64:450-504.
12. Cristea A. sub red. *Tratat de Farmacologie*. Ed Medicală, București 2005.
13. Page C., Curtis M., Walker M., Hoffman B.: *Integrated Pharmacology*, 3<sup>rd</sup> edition, Mosby Elsevier 2006; p. 438–441.
14. National Institute of Health. NHLBI/WHO Workshop Report: National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, Update 2008. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Bethesda, MD: National Institute of Health 2008.
15. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(5):1256-1276.
16. Yeo J, Karimova G, Bansal S. Co-morbidity in older patients with COPD - its impact on health service utilization and quality of life, a community study. *Age Aging* 2006;35(1):33-37.
17. Asukai Y., Baldwin M., Fonseca T., Gray A., Mungapen L. Improving Clinical Reality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Economic Modelling. *PharmcoEconomics* 2013;31:151-161.
18. Jones P.W., Anderson J.A., Calverley P.M., Celli B.R., Ferguson G.T. Health status in TORCH study of COPD: treatment efficacy and other determinants of change. *Respir Res* 2011;12:71-79.

19. Jones P.W., Brusseau G., DalNegro R.W., Ferrer M., Kardos T, Levy M.L. Properties of the COPD assessment test in a cross-sectional European study. *Eur Respir J* 2011;38:29-35.
20. O'Reilly J, Jones M.M., Parnham J., Lovibond K., Rudolf M. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2010;340:c3134.
21. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2014](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014).
22. Cazzola M., Proietto A., Matera M.G. Indacaterol for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Drugs Today (Barc)* 2010;46:139-150.
23. Westwood M., Bourbeau J., Jones P.W., Cerulli A., Capkun-Niggli G. Relationship between FEV1 change and patient-reported outcomes in randomised trials of inhaled bronchodilators for stable COPD: a systematic review. *Respir Res* 2011;12:40-49.
24. Chapman K.R., Rennard S.I., Dogra A., Owen R., Lassen C., Kramer B. Long-term safety and efficacy of indacaterol, a long-acting beta-2 agonist, in subjects with COPD: a randomized, placebo-controlled study. *Chest* 2011;140:68-75.
25. O'Donnell D.E., Casaburi R., Vinken W. Effect of indacaterol on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD. *Respir Med* 2011;105:1030-1036.
26. Moita J., Barbara C., Cardoso J., Costa R, Sousa M., Ruiz J. Tiotropium improves FEV1 in patients with COPD irrespective of smoking status. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21(1):146-151.
27. Gunnar J., Lindberg A., Romberg K, Nordstrom L, Gerken F., Roquet A. Bronchodilator efficacy of tiotropium in patients with mild to moderate COPD. *Prim Care Respir J* 2008;17(3):169-175.