

KOAH'TA SALBUTAMOL, İPRATROPIUM BROMÜR VE SALBUTAMOL + İPRATROPIUM BROMÜR KOMBİNASYONUNUN ERKEN REVERSİBİLİTEYE ETKİLERİ

Tunçalp DEMİR*, Tansu CENGİZ*, Gonca VARDAR*, Günseli KILINÇ*

* İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

KOAH'ta bronkodilatörlerin erken reversibiliteye etkilerini incelemek amacıyla, 15 KOAH'lı olguda salbutamol (2x100 mcg), ipratropium bromür (İB) (2x 20mcg), salbutamol ile ipratropium bromür kombinasyonu (2x100mcg + 2x20mcg) ve plasebo ile değişik günlerde reversibilite testi yapılmıştır. Son 12 saattir inhale ya da oral bronkodilatör, son 24 saattir uzun etkili teofilin tedavisi almayan ve stabil dönemdeki KOAH'lı hastalara yapılan reversibilite testlerinde bronkodilatör ve plasebo sonrası 20. ve 60. dakikalarda FEV₁ düzeyleri incelenmiş ve reversibilite düzeyleri FEV₁'de mutlak değişim (Δ abs), inisiyal döneme göre değişim (Δ %ini) ve predikte değere göre değişim (Δ %pred) değerlendirilmiştir.

Olgularda en yüksek reversibilite salbutamol ile İB kombinasyonu sonrası 60. dakikada saptanmıştır (140±109 mL). Yirminci ve 60. dakikalar arasında tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına karşın İB ve salbutamol ile İB kombinasyonu sonrası 60. dakikada reversibilite düzeyleri (109±138mL, 140±109mL) 20. dakikaya göre (98.4±119mL, 132±96mL) daha yüksek bulunmuştur. Yine istatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşın İB ve salbutamol ile birlikte İB sonrası reversibilite düzeyleri tek başına salbutamolden (71±99mL, 62.1±102mL) daha yüksek saptandı.

Anahtar kelimeler: Erken reversibilite, salbutamol, ipratropium bromür.

(Solunum 2002;4:15-18)

SUMMARY

THE ROLE OF VARIOUS BRONCHODILATORS IN THE ASSESSMENT OF EARLY REVERSIBILITY IN COPD

To evaluate the early reversibility effects of inhaled bronchodilators, 15 COPD patients were given salbutamol (SB) (2x100mcg), ipratropium bromide (IB) (2x20mcg), SB+IB (200mcg+ 40mcg) and placebo on different study days. Stable COPD patients included in the study refrained from inhaled steroids, theophylline and bronchodilators for at least 12 hr before the study. FEV₁ was measured at 20 and 60 min after inhalation of bronchodilators and placebo. Reversibility was expressed as absolute change (abs), %of initial FEV₁ (%ini), and % of predicted (%pred).

The maximum reversibility was with salbutamol and IB combination at the 60 min(140±109 mL) with all 3 means of assessment. Although the 20 and 60 min evaluations in the groups did not disclose any statistically significant differences, 60 min reversibility tests with IB and salbutamol and IB combination (109±138mL, 140±109mL) were higher compared to the 20 min results (98.4±119mL, 132±96mL). Again IB and salbutamol and IB combination yielded the highest reversibility compared to salbutamol (71±99mL, 62.1±102mL) alone.

Key words: Early reversibility, salbutamol, ipratropium bromide.

(Solunum 2002;4:15-18)

GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kronik, irreversibl hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize bir hastalıktır. Progresif seyreden hava yolu obstrüksiyonun kısmen reversibl olabileceği de kabul edilmektedir. KOAH'lı olgularda reversibilitenin saptanması astımla ayırıcı tanının yanında, hastanın en iyi fonksiyonel durumunu görmek ve potansiyel tedavi yanıtını saptamak için de önemlidir. (1) Reversibilite testlerinde genellikle kısa etkili beta-2 agonistleri kullanılsa da, KOAH'ta oldukça etkili bir ilaç olan ipratropium bromür (İB) de kullanılabilir. Ancak İB'ün maksimum etki süresi kısa etkili beta-2 agonistlerinden daha uzundur. Çalışmamız stabil KOAH'lı olgularda salbutamol, İB ve salbutamol ile İB kombinasyonunun erken reversibilite üzerine 20. ve 60. dakikalardaki etkilerini görmek amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kliniğimiz KOAH polikliniğinde izlenmekte olan ve ERS kriterlerine göre KOAH tanısı almış olan 15 olgu çalışmaya alınmıştır (2). Klinik ve fonksiyonel olarak en az 3 haftadır stabil dönemdeki, son 12 saattir inhale ya da oral bronkodilatör ve kortikosteroid, son 24 saattir uzun etkili teofilin tedavisi almayan olgulara değişik günlerde plasebo, salbutamol, İB ve salbutamol ile birlikte İB kombinasyonu ölçülü doz inhalatör ile verilerek 20. ve 60. dakikalarda reversibilite ölçümleri yapılmıştır. Salbutamol 2 kez 100mcg, İB 2 kez 20 mcg ve kombine olarak ta 2 kez 100 mcg salbutamol ve 20. mcg İB uygulanmıştır. Reversibilite düzeyleri uygulanan her ilaç için FEV₁'de mutlak değişim (Δ abs), başlangıç değerine göre değişim (Δ %init) ve predikte değere göre değişim (Δ % pred) olarak değerlendirilmiştir.

İstatistik yöntem: Veriler SPSS 6.0 paket programı ile değerlendirildi. Friedmann iki yönlü varyans analizi yapıldıktan sonra posthoc test olarak anlamlılık düzeyi düşürülerek Wilcoxon testi uygulandı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 15 olgunun genel özellikleri Tablo I'de verilmiştir. Beklenileceği gibi erkeklerin çoğunlukta olduğu olgularımızın tümünde sigara

anamnezi pozitif.

Tablo I: Olguların genel özellikleri.

Olgu sayısı	15
Yaş (yıl)	61.06±7.7
Cinsiyet	13E,2K
Sigara (paketxyıl)	25.2±7.6
Hastalık süresi (yıl)	9.2±5.3

Olguların başlangıç solunum fonksiyon testlerine baktığımızda çoğunun orta derecede KOAH'lı olgular olduğu görülmektedir (Tablo II)

Tablo II: Olguların solunum fonksiyonları.

FVC (mL)	2576±905
FVC (%)	75.9±20.4
FEV ₁ (mL)	1432±601
FEV ₁ (%)	50.4±24
FEV ₁ /FVC	55.2±12.6
FEF ₂₅₋₇₅ (L/sa)	0.72±0.44
FEF ₂₅₋₇₅ (%)	23.4±14.5

Reversibilitesi pozitif olgulara baktığımızda kullandığımız her üç bronkodilatör ile mutlak (>200mL) ve başlangıç değerine göre %15 artış üzerinden reversibilitesi pozitif olgu sayısının benzer olduğu, beklenen değer üzerinden ise daha az sayıda olguda pozitiflik saptandığı görüldü (Tablo III).

Tablo III: Reversibilitesi (+) olgu sayıları (20. ve [60.] dak).

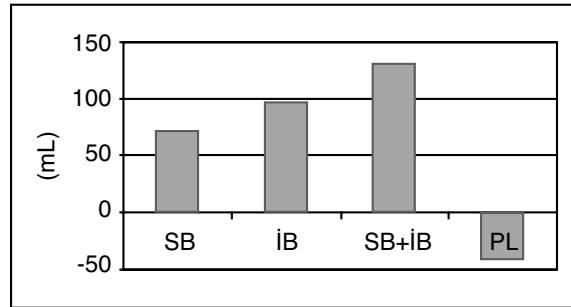
	Mutlak (>200mL)	Bazal (>%15)	Beklenen (>%12)
Salbutamol	3[3]	3[3]	1[1]
İpratropium	2[3]	2[3]	2[2]
SB+İB	3[3]	4[3]	2[2]

20. dakikadaki FEV₁ değişiminin en çok salbutamol ile İB kombinasyonu ile olduğu görülmüştür (Tablo IV). Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

Tablo IV: Olguların 20. dakikadaki FEV₁ değişimleri.

	Mutlak (mL)	Bazal (%)	Beklenen (%)
Salbutamol	71.4±99*	5.7±7.2	2.5±3.8
İpratropium	98.4±119*	6.8±8.	3.3±3.8
SB+İB	132±96*	10.4±4	5.6±4
Plasebo	-44±69	-1.7±5.1	-1.4±2.5

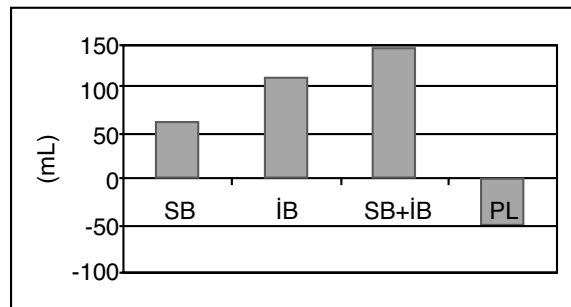
*p>0.05

**Şekil 1:** 20 dakika sonra FEV₁ değişiklikleri.

60.dakikadaki FEV₁ değişimlerine baktığımızda yine en yüksek değişim salbutamol + İB kombinasyonu ile olmuştur. 20. dakikaya göre İB ve salbutamol ile İB kombinasyonu ile olan FEV₁ değişiminde hafif artış görülürken, salbutamol ile hafif bir azalma olmuştur (p>0.05) (Tablo V).

Tablo V: Olguların 60. dakikadaki FEV₁ değişimleri.

	Mutlak (mL)	Bazal (%)	Beklenen (%)
Salbutamol	62.1±102	5.1±8.1	2.4±3.6
İpratropium	109±138	6.7±7.4	3.7±4.9
SB+İB	140±109	11.3±6.1	5.5±3.9
Plasebo	-50±85	-3.4±2.5	-2.1±4.1

**Şekil 2:** 60 dakika sonra FEV₁ değişiklikleri.

TARTIŞMA

Çalışmamızda salbutamol ve ipratropium bromür kombinasyonu ile yapılan reversibilite testinde sonuçların tek başına salbutamol ve ipratropium bromürden daha iyi olduğu görülmüştür. Her ne kadar aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da salbutamole göre yaklaşık iki kat daha fazla artış sağlanmış olması dikkat çekicidir. İstatistiksel olarak anlamsızlığın olgu sayısının azlığından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Yine salbutamol ile en iyi yanıt 20. dakikada alınırken, ipratropium bromür ve salbutamol + ipratropium bromür kombinasyonunda en iyi yanıt 60. dakikada alınmıştır.

Daha önceleri irreversibl hava yolu obstrüksiyonu olarak tanımlanan KOAH'ın son yıllarda kısmen reversibl olabileceği kabul edilmektedir. KOAH'lı olguların yaklaşık %10-30'unda reversibilitenin pozitif bulunabileceği ileri sürülmektedir. En son GOLD raporunda da reversibilite testinin KOAH'lılarda tanı sırasında yapılmasının yararlı olacağı bildirilmiştir (1). Astımdaki kullanımına paralel olarak KOAH'ta da reversibilite testinde sıklıkla beta-2 agonistleri kullanılmaktadır. 1995'teki ATS'nin KOAH kılavuzunda reversibilite testinde yalnızca beta-2 agonistlerden sözedilmektedir (3). ERS'nin KOAH konsensus raporunda reversibilite testi olarak hem beta-2 agonistlerin hem de antikolinerjiklerin kullanılabilirliği belirtilmektedir (2). 1997'de yayınlanan BTS'nin KOAH kılavuzunda salbutamol, ipratropium bromür ya da ikisinin kombinasyonu önerilmiştir. Bu kılavuzda ipratropium bromür kullanımında reversibilitenin salbutamolün aksine 15 dakika yerine 30 dakikada bakılması belirtilmiştir (4). Toraks Derneği'nin KOAH tanı ve tedavi rehberinde semptomimetik ve antikolinerjik ilaçların inhalasyonu önerilmekte, ancak örnek olarak salbutamol anlatılmaktadır (5). GOLD raporunda da salbutamol, ipratropium bromür ya da ikisinin kombinasyonundan söz edilmektedir (1). Ancak yine de pratikte ve bir çok çalışmada reversibilite testi olarak yalnızca salbutamol kullanıldığı görülmektedir.

Kolinerjik yol hava yollarında bronkokonstriksiyonu sağlayan ana mekanizmadır. Parasempatik sinirler ağırlıklı olarak büyük hava yollarında ve daha az olarak küçük hava yollarında bulunurlar. Hava yollarındaki duyuşal sinirlerin stimülasyonu ile oluşan bronkokonstriksiyon da kolinerjik yolla olur (6). KOAH'daki hava yolu obstrüksiyonunda kolinerjik mekanizmaların astıma göre daha baskın olmasından dolayı, antikolinerjik ilaçlar KOAH'ta daha etkin bronkodilatasyon sağlamaktadır (7).

Yine bir antikolinergik ajan olan oxitropium ile fenoterolün kombine kullanımının tek başlarına kullanımdan daha etkili bronkodilatasyona yol açtığı gösterilmiştir (8).

Polatlı ve arkadaşları KOAH'ta ipratropium bromürün salbutamole oranla daha fazla ve daha uzun süreli bronkodilatör etki yaptığını göstermişlerdir (9). İkedâ'nın çalışmasında ise 26 KOAH'lı olguda 40 mcg ipratropium dozunun iki katına çıkarılması ek bir etki sağlamazken, 200mcg salbutamol eklenmesi bronkodilatör etkiyi arttırmıştır. En iyi yanıt ise 80 mcg ipratropium ile birlikte 400 mcg salbutamol kullanımı ile elde edilmiştir (10). Dorinsky ve arkadaşlarının çalışmasında da KOAH'lı hastalardaki bronkodilatör yanıtının salbutamol ve ipratropiumun birlikte kullanılmasında bu ajanların tek, tek kullanılmasından daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada iki ajanın birlikte kullanımının bronkodilatör yanıtının tekrarlanabilirliğini arttırdığı görülmüştür (11). İnhaler ve nebulizer formların kullanıldığı iki farklı çalışmada da salbutamol ile ipratropiumun birlikte kullanılmasının daha fazla bronkodilatör etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (12,13). Çalışmamızda da en iyi sonuçların ipratropium ve salbutamol kombinasyonu ile alınmış olması yukarıdaki literatür bulguları ile uyumludur. Harmancı ve arkadaşlarının çalışmasında ise ipratropium ile salbutamolün erken bronkodilatör cevaba etkilerinin farklı olmadığı gösterilmiştir (14).

Antikolinergik ajanlar, beta-2 agonistlere oranla maksimum etkilerini daha yavaş gösterirler. İpratropium bromürün efektif dozları 40 – 80mcg, maksimum etkiye ulaşma süresi ise 30- 90 dakikadır (15,16). Dorinsky'nin çalışmasında da iki ajanın birlikte kullanılmasında reversibilite testinin yaklaşık 30 dakika sonra yapılması önerilmiştir (11). Çalışmamızda da en iyi sonuçlar 40 mcg ipratropium kullanımından 60 dakika sonra alınmıştır.

Sonuç olarak KOAH'ta reversibilite incelemesi yapılırken ipratropium ile salbutamol'ün birlikte kullanılması ve değerlendirmenin salbutamolle olduğu gibi 15-20 dakika yerine 60 dakika gibi daha uzun bir sürede yapılması yanlış negatiflikleri önlemek açısından yararlı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute 2001. Publication Number:2701.
2. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). ERS- Consensus Statement. Eur Respir J 1995;8:1398-1420.
3. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Am J Respir Crit Care Med 1995;152:s77-120.
4. BTS Guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. The COPD guidelines group of the standards of care committee of the BTS. Thorax 1997;52:1-26.
5. Toraks Derneği. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Dergisi 2000;1(Ek 2):1-25.
6. Rees PJ. Bronchodilators in the therapy of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir Mon 1998;7:135-149.
7. Rennard SI, Serby CW, Ghafouri M et al. Extended therapy with ipratropium is associated with improved lung function in patients with COPD. A retrospective analysis of data from seven clinical trials. Chest 1996;110:62-70.
8. Koyama H, Nishimura K, Ikeda A, Izumi T. A comparison of the bronchodilating effects of oxitropium bromide and fenoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chest 1993;104:1743-1747.
9. Polatlı M, Karadağ F, Çildağ O. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında ipratropium bromür ve salbutamolün bronkodilatör etkinliği. Toraks Dergisi 2001;1:6-10.
10. İkedâ A, Nishimura K, Koyama H, İzumi T. Bronchodilating effects of combined therapy with clinical dosages of ipratropium bromide and salbutamol for stable COPD: comparison with ipratropium bromide alone. Chest 1995;107:401-405.
11. Dorinsky PM, Reisner C, Ferguson GT, Menjoge SS, Serby CW, Witek TJ. The combination of ipratropium and albuterol optimizes pulmonary function reversibility testing in patients with COPD. Chest 1999;115:966-971.
12. Combivent Inhalatin Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. Chest 1994;105:1411-1419.
13. Combivent Inhalatin Solution Study Group. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. Chest 1997;112:1514-1521.
14. Harmancı E, Erginel S, Elbek O, Alataş F, Metintaş M. Stabil KOAH'lı hastalarda ipratropium bromid ve salbutamolün konvansiyonel dozlarının erken bronkodilatasyona etkilerinin karşılaştırılması. Solunum 2001;3:14-18.
15. Karpel JP. Bronchodilator responses to anticholinergic and beta-adrenergic agents in acute and stable COPD. Chest 1991;99:871-876.
16. İkedâ A, Nishimura K, Koyama H, Tsukino M, Mishima M, İzumi T. Dose response study of ipratropium bromide aerosol on maximum exercise performance in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1996;51:48-53.