

STABİL KOAH'LI HASTALARDA ÖLÇÜLÜ DOZ İNHALER VEYA NEBÜLİZER YOLLA VERİLEN İPRATROPYUM BROMÜR'ÜN BRONKODİLATÖR ETKİNLİĞİ

Mehmet POLATLI*
Orhan ÇILDAĞ*
Murat ÇAM*

ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH) semptomların sürekli olduğu durumlarda antikolinerjikler öncelikle tercih edilen ilaçlardır ve ölçülü doz inhaler (ÖDİ) veya nebulizer solüsyon (NS) formunda uygulanırlar. Bu çalışmada biz, stabil KOAH'lı hastalardaki ÖDİ ve NS formundaki ipratropiyum bromür'ün bronkodilatör etkisini karşılaştırmayı amaçladık. Çalışmaya 61.83±7.78 yaş, 46.75±17.08 paket yıl sigara öyküsü olan 24 stabil KOAH'lı hasta alındı. Olguların önce bazal solunum fonksiyon testleri (SFT) yapıldıktan sonra 1. gün ilaçsız, 2. gün ipratropiyum bromür inhaler (40 mcg) ve 3. gün ipratropiyum bromür (250 mcg) inhalasyon solüsyonu verildikten sonraki 15. dakikada, 2. ve 4. saatlerde SFT'leri tekrarlandı. Bazal değere göre ÖDİ ile FEV₁'de meydana gelen artış 15. dakikada %17.82±13.57, 2. saatte %25.52±16.01 ve 4. saatte %14.03±11.97 iken, NS ile 15. dakikada %25.11±22.39, 2. saatte %26.74±18.89 ve 4. saatte %17.96±16.49 olarak bulundu (p<0.01). İnhaler ve nebulizer formlar karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark yoktu (p>0.05). Sonuç olarak, ipratropiyum bromür stabil KOAH'da solunum fonksiyonlarında anlamlı artış sağlamaktadır. ÖDİ veya NS formlarının bronkodilatör etkinlik açısından benzer

* Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, AYDIN

Yazışma adresi:

Yrd.Doç.Dr. Mehmet Polatlı. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı 09010- AYDIN

Tel: 0 256 2124078

Fax: 0 256 2120146

E-Mail: mpolatli@ttnet.net.tr

Bu çalışma Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi'nde (9-13 Nisan 2000) sunulmuştur.

oldukları düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: KOAH, bronkodilatör tedavi, ölçülü doz inhaler, nebulizer

SUMMARY

BRONCHODILATOR EFFECT OF IPRATROPIUM BROMIDE DELIVERED VIA METERED DOSE INHALER OR NEBULIZER IN STABIL COPD PATIENTS

In COPD, anticholinergic drugs are preferable when the patients have continuing symptoms and these agents are available in nebulized solution (NS) and metered dose inhaler (MDI) forms. In this study, we aimed to compare the bronchodilator effect of MDI and NS of ipratropium bromide (IB) in stabil COPD patients. Twenty-four stabil COPD patients (mean age 61.83±7.78 years and 46.75±17.08 pack-years smoking history) were included to study. After baseline pulmonary function test (PFT) was performed, spirometric tests were repeated after 15 and 120 minutes and then 4 hours following medication ie. First day placebo, the second day with 40 mcg IB MDI and the third day with NS of 250 mcg IB was inhaled for testing reversibility. The significance of FEV₁ change from baseline continued for 4 hours in both delivery methods (p<0.01). FEV₁ change from baseline after MDI inhalation was found to be 17.82±13.57 % at 15 minutes, 25.52±16.01 % at 2nd hour and 14.03±11.97 % at 4th hour whereas that was for NS as 25.11±22.39% after 15 minutes, and 26.74±18.89% at 2th hour, and 17.96±16.49% at 4th (p<0.01). FEV₁ improvement was not different between the delivery methods (p>0.05). We conclude that, although ipratropium bromide elicit significant pulmonary function improvement in stabil COPD patients, the MDI and NS delivery methods have similar bronchodilator effects.

Key words: COPD, bronchodilator therapy, metered dose inhaler, nebulizer

GİRİŞ

Bronkodilatörler kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH) semptomların azaltılmasında rol oynayan temel ilaçlardır. İnhalasyon yolu ile verilen ilaçlar daha düşük dozda maksimum etkiyi sağlamakla beraber bu ilaçlar hastaya verilirken hastanın alabileceği uygun formunun seçilmesi önemlidir. Ölçülü doz inhaler (ÖDİ) ve kuru toz inhalerler (KTİ) bu amaçla en sık kullanılan ilaçlardır.

Diğer taraftan, nebulizer formunda olan ilaçlar özellikle akut astma ataklarında, ileri düzeyde havayolu obstrüksiyonunun olduğu ağır KOAH'lı hastalarda, diğer inhalasyon araçlarının kullanılmadığı bebek veya çocuklarda, lokal anestezi ve antibiyotiklerin havayoluna verilmesinin istendiği durumlarda tercih edilirler (1,2). İpratropiyum bromür'ün bronkodilatör etkisini beta 2 agonist ilaçlarla karşılaştıran veya beta 2 agonistlerin ÖDİ ve nebulizer solüsyon (NS) formlarını karşılaştıran bir çok çalışma olmasına rağmen, ipratropiyum bromür'ün ÖDİ ve NS formlarının etkinliğini karşılaştıran literatür bilginiz kısıtlıdır (3-11). Bu çalışmada biz, stabil KOAH'lı hastalardaki ÖDİ ve NS formundaki ipratropiyum bromür'ün bronkodilatör etkisini karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

ADÜ Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğinde Temmuz 1999-Aralık 1999 tarihleri arasında KOAH tanısı ile izlenen hastalarımızdan çalışma protokolünü kabul eden ortalama yaş 61.83 ± 7.78 (44-73 yaş), sigara yükü 46.75 ± 17.08 paket-yıl (20-80 paket-yıl) bulunan 24 stabil KOAH'lı erkek hasta çalışmaya alındı. Olgular ulusal tanı ve tedavi rehberine göre fonksiyonel yönden 4'ü hafif, 3'ü orta, 7'si ileri, 10'u çok ileri KOAH olarak sınıflandırıldı (12). Kadın KOAH'lı olgularımızın az olması, onların da çalışmaya girmek istememesi nedeniyle çalışma grubumuzun hepsi erkek hastalardan oluştu. Olguların ayrıntılı anamnez, fizik muayene, P-A akciğer grafileri ve biyokimyasal tetkikleri (hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı, SGOT, SGPT, üre, kreatinin) ile değerlendirilerek solunum fonksiyon testleri (SFT) Minato AutospiroPal kuru spirometri cihazı ile yapıldı. Olguların tümünde spirometrik incelemeden en az 8 saat önce almakta oldukları inhaler bronkodilatör ilaçları ve test süresince oral teofilin preparatları kesildi. Diabetes mellitus, konjestif kalp yetmezliği gibi sistemik hastalık nedeniyle ek ilaç alan hastalar ile atopi öyküsü olanlar ve 8 saat ilaçsız takibi tolere edemeyen, semptomları nedeniyle ilaç kullanmak zorunda kalan hastalar çalışmaya alınmadı. Solunum fonksiyon testi ile bulunan değerlerin beklenen değerlere göre yüzdesi "Europa referans sistemine" göre hesaplandı. Olguların sabah saat 08:30'da önce bazal SFT'leri yapıldıktan sonra 1. gün ilaçsız, 2. gün ipratropiyum bromür (40 mcg) ÖDİ, 3. gün ipratropiyum bromür (250 mcg) NS inhalasyonundan sonraki 15. dakika, 2 ve 4. saatlerde SFT'leri tekrarlandı. Bulunan değerlerin beklenen değerlere göre yüzdesi "Europa referans sistemine"

göre hesaplandı. FVC, FEV₁ ve FEF₂₅₋₇₅ parametrelerinde bazal değere göre meydana gelen değişiklikler SPSS istatistik programı kullanılarak Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi yöntemi ile değerlendirildi ve p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

İpratropiyum bromür'ün hem ÖDİ, hem de NS formunun inhalasyonu ile yapılan reversibilite testlerinde, solunum fonksiyon parametrelerinde anlamlı bir artış olduğu görüldü (Tablo I ve Tablo II).

Tablo I: İpratropiyum bromür ÖDİ formu ile reversibilite sonuçları.

SFT	Bazal değerler	% Beklenen	inhaler İB'den 15dak sonra	Bazal değere göre % değişim	P
FVC (L)	2.54±0.74	67.70±18.71	2.93±0.76	17.06±14.54	0.0001
FEV ₁ (L)	1.33±0.62	44.23±20.12	1.53±0.65	17.82±13.57	0.0001
FEV ₁ /VC (%)	50.20±43.19	54.95±18.29	48.94±14.61	15.05±25.15	0.0001
FEF (L/sn)	3.56±1.76	45.28±22.37	4.18±2.09	17.95±25.25	0.001
FEF ₂₅₋₇₅ (L/sn)	0.64±0.46	18.27±13.12	0.74±0.53	20.24±20.57	0.001
MEF ₇₅ (L/sn)	1.81±1.55	25.14±22.53	2.07±1.65	22.07±23.66	0.0001
MEF ₅₀ (L/sn)	0.82±0.65	18.37±14.32	0.94±0.72	19.00±19.44	0.002
MEF ₂₅ (L/sn)	0.28±0.18	21.28±14.56	0.33±0.21	25.23±33.92	0.004

Tablo II: İpratropiyum bromür NS formu ile reversibilite sonuçları.

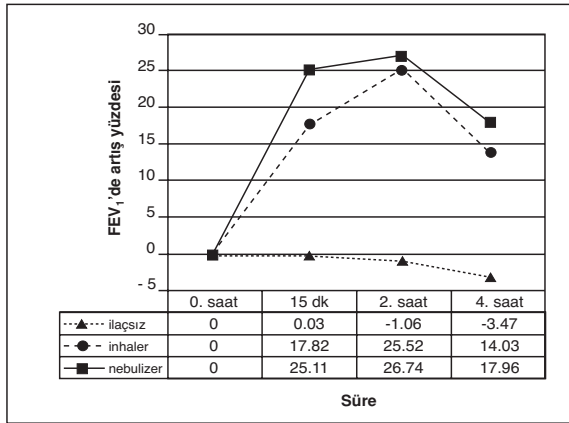
SFT	Bazal değerler	% Beklenen	İB NS'dan 15dk sonra	Bazal değere göre % değişim	P
FVC (L)	2.54±0.74	67.70±18.23	2.94±0.71	17.93±19.26	0.0001
FEV ₁ (L)	1.27±0.58	42.52±19.15	1.54±0.62	25.11±22.39	0.0001
FEV ₁ /VC (%)	42.22±13.71	54.88±17.25	50.91±14.09	22.65±15.01	0.0001
FEF (L/sn)	3.49±1.73	45.53±22.09	4.08±1.81	21.02±19.80	0.0001
FEF ₂₅₋₇₅ (L/sn)	0.60±0.42	25.72±39.63	0.75±0.54	24.57±19.32	0.0001
MEF ₇₅ (L/sn)	1.62±1.41	23.49±21.17	2.10±1.59	34.17±27.34	0.0001
MEF ₅₀ (L/sn)	0.75±0.57	17.61±13.47	0.97±0.79	28.87±23.91	0.0001
MEF ₂₅ (L/sn)	0.28±0.20	18.55±13.03	0.31±0.20	16.09±18.23	0.007

Bazal değere göre FEV₁'de görülen artış 15. dakikada ÖDİ ve NS grubunda sırasıyla 17.82 ± 13.57 ve 25.11 ± 22.39 , 2. saatte 25.52 ± 16.01 ve

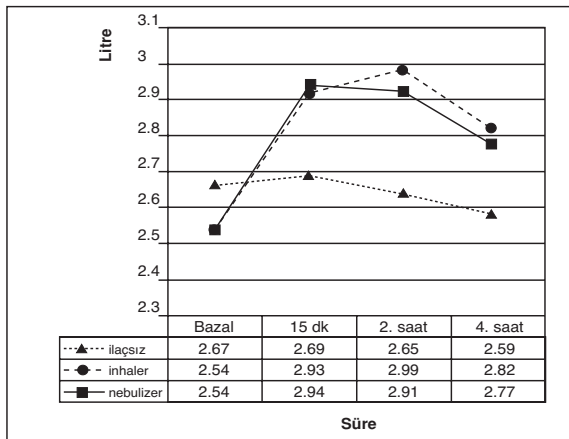
%26,74±18,89, 4.saatte %14.03±11.97 ve %17,96±16,49 düzeyinde bulundu (p<0.01) (Şekil 1). İnhaler ve nebülizer formlar FEV₁ artışı yönünden karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark görülmedi (p>0.05) (Tablo III). Dört saatlik takip sırasında solunum fonksiyon parametrelerinde hem ÖDİ hem de NS formunda bazal değerlere göre anlamlı artış saptandı (p<0.05) (Şekil 2,3,4).

Tablo II: İpratropiyum bromür NS formu ile reversibilite sonuçları.

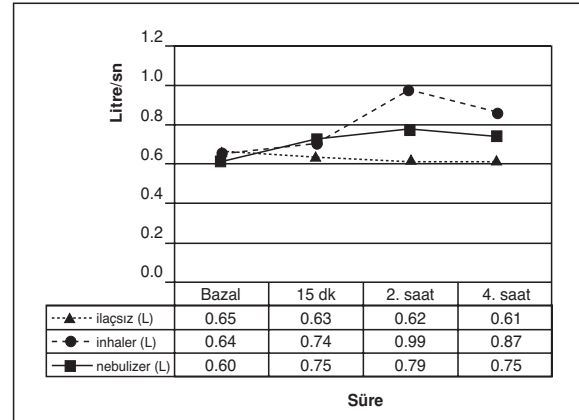
	Ödİ	Nebülizer	p
15. dakika	%17.82±13.57	%25.11±22.39	0.2
2. saat	%25.52±16.01	%26.74±18.89	0.8
4. saat	%14.03±11.97	%17.96±16.49	0.4



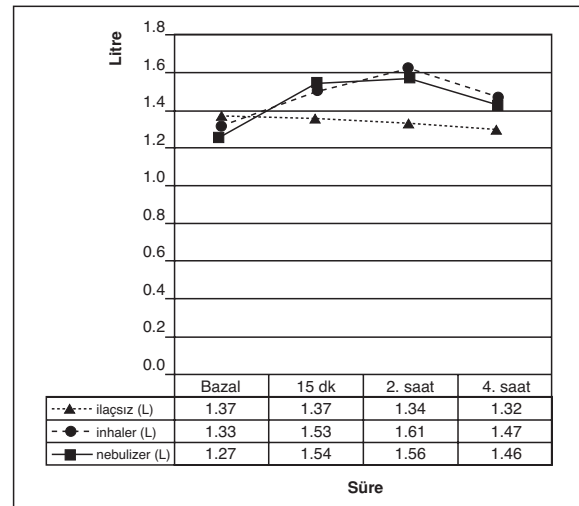
Şekil 1: Olgularda bazal değere göre FEV₁'de meydana gelen artış yüzdesi.



Şekil 2: Olgularda ilaçsız, inhale ve nebülizer ipratropiyum bromür kullanımından sonraki 4 saatte meydana gelen ortalama FVC değişiklikleri.



Şekil 3: Olgularda ilaçsız, inhale ve nebülizer ipratropiyum bromür kullanımından sonraki 4 saatte meydana gelen ortalama FEV₁ değişiklikleri.



Şekil 4: Olgularda ilaçsız, inhale ve nebülizer ipratropiyum bromür kullanımından sonraki 4 saatte meydana gelen ortalama FEF₂₅₋₇₅ değişiklikleri.

TARTIŞMA

KOAH'da sınırlı reversibiliteye karşın, tedavide bronkodilatör ilaçların kullanımı esastır. İlacın doğrudan hava yollarına verilebilmesi, sistemik yan etkilere yol açmaması ya da çok az yan etkiye neden olması bakımından, inhalasyon yoluyla kullanım tercih edilmektedir. Kısa etkili beta 2 agonistler dakikalar içinde etki gösterip 15-30 dakikada maksimum etkiye ulaşırken, antikolinergiklerin etkisinin başlama süresi 3-30 dakikadır ve zirve etkileri 30-90 dakikada görülür (13). Başlangıç tedavisinde ipratropiyum bromür ve beta agonist ilaç tercihi konusunda farklı görüşler olmakla beraber, yan etkisinin daha az olması, beta agonist

ilaçlardan daha fazla düzeyde bronkodilatasyon oluşturması (3-5), viskoziteyi değiştirmeden balgam miktarını azaltması nedeniyle KOAH'ın ilk basamak tedavisinde ipratropiyum bromür tercih edilmektedir (1). Amerikan Toraks Derneği (ATS) aralıklı semptomları bulunan hastalarda çabuk etkisi nedeniyle "gerektiğinde" kısa etkili bir beta 2 agonistin verilmesini, semptomların süreklilik kazandığı durumlarda antikolinergiklerin kullanılmasını önermektedir (14). Çalışmamızda ipratropiyum bromürün hem ÖDİ hem de NS formlarının inhalasyonundan sonra yapılan solunum fonksiyon testlerinde 15. dakikadan itibaren anlamlı artış görülmüştür.

ÖDİ formunda ilaçların hızlı tedavi edici etkileri olmasına rağmen ilacın çoğu orofarenkste depolandığı için ancak % 10'u akciğere ulaşmaktadır (15). Kocabaş ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ÖDİ kullanan hastaların yaklaşık dörtte üçünün cihazı yanlış kullandıkları, aletin çalıştırılması ile inspirasyon arasındaki uyumsuzluğun hatalı ÖDİ kullanımının en büyük nedeni olduğu, bu nedenle bu tür hastalarda alternatif inhalasyon cihazlarının önerilmesi ileri sürülmüştür (16). Akut astma atağı tedavisinde spacer ile kullanılan ÖDİ beta agonist ilaçların hem çocuklarda, hem de erişkinlerde nebulizer form ilaçlar kadar etkili olduğu belirtilmektedir (6-11). Stabil KOAH'lı hastalarda salbutamolün KTİ, ÖDİ ve NS formlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada da düşük dozda en fazla etki KTİ form ile elde edilmiştir (17). Çoğu hasta kullanılan standard dozlardaki inhale ilaçlardan yarar görseler de, beta agonist ve antikolinergiklerle maksimum etkinin görülebilmesi için yüksek dozlara ihtiyaç vardır. Bu durumda nebulizer formda ilacın verilmesi ile hem hastanın tidal solunumu sırasında da ilaç alınabilmekte hem de beta agonist ve/veya antikolinergik ilaçların havayollarına daha yüksek dozlarda ulaşmalarına imkan sağlanmaktadır (1). Bazı hastalar ise nebulizasyon ile uygulanan tedaviyi objektif olarak belirgin yarar görmeseler bile tercih etmektedirler (18). Çalışmamızda stabil KOAH'lı hastalarda ÖDİ ve NS formlarının eşit etkiye sahip olduğunu bulduk. FEV₁'de meydana gelen artış yüzdesi NS formunda ÖDİ'e kıyasla daha fazla ve uzun süreli olmakla beraber, iki uygulama şekli arasındaki fark anlamlı değildi. Literatürde yer alan çalışmaların çoğu bronş astması veya KOAH atağı nedeniyle acil servise başvuran hastalarda beta agonist ilaçlarla yapılan çalışmalardır (6-11). Bu çalışmalarda da uygulama şekilleri arasında etkinlik açısından fark bulunmamakla beraber ilacın alınmasında kooperasyon yetersizliği, tedavi maliyeti gibi konuların göz önüne alınması vurgulanmaktadır. Spacer ile verilen ÖDİ ve NS formundaki salbutamolün acil servise başvuran

KOAH ve astımlı hastalardaki etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, etki düzeyleri benzer bulunmasına karşın tedavi maliyeti gözönüne alındığında ÖDİ kullanımının daha avantajlı olduğu ileri sürülmüştür (10). Çalışmamızda yer alan hastaların stabil dönemde olması ve ÖDİ ilaçların inhalasyonunun sağlık personeli tarafından spacer ile hastalara uygulanması ilacın etkinliğini arttıran bir faktör olabilir. Burada ÖDİ kullanımında hasta eğitimi ve spacer kullanımının önemini bir kez daha vurgulamak istiyoruz. Sonuç olarak, stabil KOAH'lı hastalarda ipratropiyum bromür'ün hem ÖDİ hem de NS formlarının solunum fonksiyonlarında anlamlı artış sağladığı görülmüştür. ÖDİ ve NS formları arasında fonksiyonel artış açısından anlamlı fark bulunmaması nedeniyle, KOAH'lı hastalarda ilaç formunun belirlenmesinde hasta uyumunun, tedavi maliyetinin ve uygulama kolaylığının dikkate alınması gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Barnes PJ. Respiratory Pharmacology. In: Murray JF, Nadel JA, eds. Textbook of respiratory medicine. Third edition. WB Saunders Company, USA 2000: (1,11)267-306.
2. Muers MF. The rational use of nebulizers in clinical practice. Eur Respir Rev 1997; 7: 189-197.
3. Rees PJ. Bronchodilators in the therapy of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir Mon 1998; 7: 135-149.
4. Bartu S, Karabıyıköğlü G, Enacar N. Kronik bronşitte uygulanan bronkodilatörlerin (İpratropium bromide ve salbutamol) etkilerinin karşılaştırılması. Tüberküloz ve Toraks 1989; 37: 183-193.
5. Polatlı M, Karadağ F, Çildağ O. Bronchodilator response in chronic obstructive pulmonary disease. The European Respiratory Journal 1998;10, Suppl. 28:39s.
6. Lin YZ, Hsieh KH. Metered dose inhaler and nebulizer in acute asthma. Arch Dis Child 1995; 72:214-218.
7. Chou KJ, Cunningham SJ, Crain EF. Metered-dose inhalers with spacers vs nebulizers for pediatric asthma. Arch Pediatr Adolesc Med 1995;149:201-205.
8. Parkin PC, Saunders NR, Diamond SA, Winders PM, Macarthur C. Randomized trial spacer vs nebulizer for acute asthma. Arch Dis Child 1995;72 :239-240.
9. Levitt MA, Gambrioli EF, Fink JB. Comparative trial of continuous nebulization versus metered-dose

- inhaler in the treatment of acute bronchospasm. *Annals of Emergency Medicine* 1995;26:273-277.
10. Mandelberg A, Chen E, Noviski N, Priel IE. Nebulized wet aerosol treatment in emergency department - is it essential? *Chest* 1997;112:1501-1505.
 11. Raimondi AC, Schottlender J, Lombardi D, Molino NA. Treatment of acute severe asthma with inhaled albuterol delivered via jet nebulizer, metered dose inhaler with spacer or dry powder. *Chest* 1997; 112: 24-28.
 12. Saryal SB. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında tanı yöntemleri. In: Umut S, Erdiñ E, eds. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Toraks Kitapları 2000:63-82.
 13. Yılmaz V. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında bronkodilatörler. In: Umut S, Erdiñ E, eds. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Toraks Kitapları 2000: 94-104.
 14. Ferguson GT. Recommendations for the management of COPD. *Chest* 2000; 117:23s-28s.
 15. Dolovich M, Ruffin RE, Roberts R, Newhouse MT. Optimal delivery of aerosols from metered dose inhalers. *Chest* 1981;80:s911-s915.
 16. Kocabaş A, Tetiker T, Şahin B, Burgut R. Ölçülü doz inhaler kullanımında sorunlar. *Solunum Hastalıkları* 1994; 5:387-397.
 17. Ikeda A, Nishimura K, Koyama H, ve ark. Comparison of the bronchodilator effects of salbutamol delivered via a Metered-Dose Inhaler with Spacer, a dry-powder inhaler, and a Jet nebulizer in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration* 1999; 66:119-123.
 18. O'Driscoll BR, Kay EA, Taylor RJ, ve ark. A long-term prospective assessment of home nebulizer treatment. *Respir Med* 1992; 86: 317-325.