

KOAH'TA NEBÜLİZATÖR İLE TEDAVİ

Arzu MİRİCİ*

ÖZET

KOAH tedavisinde inhalasyon yoluyla ilaç kullanmak hızlı etki, düşük dozda ilaç kullanımı ve yan etki azlığı gibi avantajlar sağlar. Özellikle akut ataklar sırasında yüksek dozda ilaç gereksinimi, hastaların inhaler cihazları iyi kullanamaması halinde nebülizatörlerde kullanılabilir. Sürekli yüksek dozda ilaç kullanmayı gerektiren ve inhalasyon tekniği iyi olmayan hastalar evde de nebülizatör kullanabilirler. Ancak nebülizatör kullanımı faydalarının yanısıra artmış enfeksiyon riskini de beraberinde getirir. Ayrıca yüksek dozda ilaç kullanımı nedeniyle bazı ilaç yan etkilerinin dikkatle izlenmesi gereklidir.

SUMMARY

NEBULIZER THERAPY IN COPD

Bronchodilator therapy is an important component of COPD management. The inhaler route have some advantages as fast effectiveness, low dose medication and low incidence of side effects. Especially during acute attacks, since necessary of larger doses and inadequately inhaled technique, nebulizers could be used. If the patient needs continuously high doses medication and he/she was very ill, nebulizers could be advised domiciliary. But nebulizers have some disadvantages, as increased infection risk, and high incidence of side effects (hyperpotasemia, urine retention etc)

* Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ERZURUM.

Yazışma adresi:

Doç.Dr.N.Arzu Mirici. Aziziye Araştırma Hastanesi Yenişehir/ ERZURUM.

Tel: 0 442 316 63 33 –2031

0 532 434 07 64

e-posta:amirici@superonline.com

Toraks-2000 Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresinde 'Nebülizatör ile tedavi' Panelinde sunulmuştur.

KOAH, kronik bronşit ve amfizeme bağlı olarak gelişen progressif dispne ile karakterize bir hastalıktır (1). Bu kronik, irreversibl ve yavaş seyirli hastalıkta bugünkü bilgilerimizle tedavinin temelini bronkodilatör yaklaşım oluşturmaktadır.

Bronkodilatörlerin inhalasyon yoluyla kullanımı yaygın kabul görmektedir. Ancak inhalasyon için hangi cihazın seçileceği; hastaya, hastalığın ağırlığına ve verilecek ilacın dozuna göre değişmektedir.

Nebülizatörler, inhalasyon yoluyla tedavi için kullanılan yardımcı cihazlardır. Ancak KOAH'ta nebülizatör kullanımı çok sayıda karşılaştırmalı çalışmadan ziyade her kliniğin yada hekimin kendi ampirik gözlemlerine dayanmaktadır (2).

İnhalasyon yoluyla ilaç kullanmak için yaygın olarak kabul gören 'el-tipi' inhalatörler, tek doz ilaç sağlayan ve hasta-cihaz koordinasyonunun çok önemli olduğu aygıtlardır. Farklı çaplardaki partiküllerden oluşan aerosol bulutu oluşturan inhaler cihazlarda etkilenecek akciğer kompartmanını seçme olanağı sınırlıdır. Nebülizatörler ise belli bir partikül çapında üretim yaparlar. Günümüzde hemen her ilacın nebülizatör ile verilmesi uygundur. İnhaler cihazlarla verilebilecek ilaçlar sınırlıdır. Nebülizatörler genellikle yüksek doz ilaç uygulamak için kullanılırlar ancak nebülizatör kullanımı için kesin endikasyonlar, kullanılacak ilacın inhaler formunun bulunmaması (rh-DNAase, antibiyotikler v.b.), akciğerin daha çok terminal ünitelerine ulaşımın istenmesi ve hastanın 'el-tipi' inhalatörleri kullanamayacak kadar düşük olmasıdır. Yüksek doz gereksinimi yada hastanın uyumu hastaya göre değerlendirilebilecek göreceli endikasyonlardır(3,4).

KOAH , akut ataklarla seyreden bir hastalıktır. Hastaların yılda 1-4 kez atak nedeniyle başvurdukları bilinmektedir. KOAH akut alevlenmelerinde nebülizatör tedavinin yararlı olduğu gösterilmiştir (5). Ancak bu çalışmalar cihaza olan gereksinmeden çok hastanın yüksek ilaç dozuna olan gereksinimini ortaya koymaktadır. Rebuck ve arkadaşları 51 KOAHLı olguda nebülizer tedavi ile %36'lık, O'Driscoll ve arkadaşları ise %19'luk PEF artışı bildirmişlerdir (5,6).

Akut atak sırasında gerekli olan (yüksek) dozun hangi inhalasyon yoluyla verilmesi gerektiğini ortaya koymak amacıyla karşılaştırmalı çalışmalar yapılmıştır (2). Morley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kronik hava akımı obstrüksiyonu olan olgularda nebülizatör ile tedavinin inhaler forma göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (7). 1980'li yıllarda aynı şekilde nebülizer tedavinin üstünlüğünü gösteren başka çalışmalarda yapılmıştır (8,9). Ancak aynı yıllarda 'el-tipi' inhalatörler özellikle spacer aracılığı ile kullanıldığında, nebülizatör ile yapılabilecek eşit bir tedavi etkinliğinin sağlandığı da ortaya konmuştur

(10-12). Bu alanda yapılan çalışmalarda farklı inhaler cihazlar yada nebulizatörler kullanıldığından ve farklı hasta popülasyonları ele alındığından, karşılaştırma yapmak mümkün değildir.

Bronkodilatör etki ilacın verilmiş yolundan ziyade ilacın dozuna bağlı olarak gelişir. Her iki yolla aynı dozda ilacın uygulanabilmesi halinde eşit etki görülmesi beklenen bir sonuçtur. Asıl sorun yöntemin (hasta uyumu açısından) uygulanabilirliği ve maliyet-fayda ilişkisinin değerlendirilmesidir.

KOAH akut atağı sırasında β_2 -agonist, antikolinergik yada kombine inhaler tedavi önerilmektedir. Tablo I'de hafif, orta ve ağır havayolu obstrüksiyonu halinde önerilen bronkodilatör dozları ile puff sayıları görülmektedir. Örneğin ağır bir atakta 2,5 mg Salbutamol kullanmak gerekiyorsa; bunu sağlamak için 25 puff inhaler kullanım gerekmektedir. Aynı şekilde 500 μ g Ipratropium Bromür (IB) kullanmak için 25 puff, 5 mg Terbutalin kullanmak için kuru toz inhaler (KTİ) ile 10 kez uygulama gerekmektedir. Ağır bir atakta böyle sık uygulama hasta uyumu açısından sıkıntı yaratmaktadır.

Ayrıca ağır atakta inhaler ilaç kullanımı bir yardımcı gerektirir ve solunum paterninden etkilenir. Dispneik hasta etkin bir inhalasyon yapamazsa ilacın uygun akciğer kompartmanında birikmesi sağlanamaz. Nebulizatör ile tedavinin ekspektorasyon üzerine olumlu etkileri olabileceği, bronşektazili hastalarda balgam viskozitesinin azaldığı bildirilmiştir. Ancak KOAH'ta böyle bir etki gösterilmemiştir (13).

Tablo I: Hafif, orta ve ağır havayolu obstrüksiyonunda önerilen dozlar.

İnhaler ilaç		Hafif obstrüksiyon	Orta obstrüksiyon	Ağır obstrüksiyon
β_2 -(Salbutamol) ÖDİ*	Doz Puff	100-200 μ g 1-2	400-800 μ g 4-8	2.5-5mg 25-50
β_2 -(Terbutalin) KTİ**	Doz Puff	500 μ g 1	1-2mg 2-4	5-10mg 10-20
Ipratropium Bromür ÖDİ	Doz Puff	40-80 μ g 2-4	160-320 μ g 8-16	500 μ g 25

* ÖDİ-Ölçülü doz inhaler

** KTİ-Kuru toz inhaler

Son olarak, nebulizatörün psikolojik etkileri olabilir. Bazı hastalar, kronik hastalığa bağlı motivasyon eksikliği, kendisinin başarması yerine bakımının başkası tarafından üstlenilmesi isteği ve iyileşememe korkusu gibi duygularla nebulizatör tedavisini tercih etmektedir. Aslen inhaler tekniklerinin öğrenilmesi ve devamlı kullanımının gerektiği hastalara anlatılmalı ve hastalar ikna edilmelidir. Ancak, akut atak dönemi, bu ikna çabası için uygun bir zaman değildir. Böyle motivasyon eksikliği olan hastalara hiç değilse semptomlarda kısmen düzelme sağlanıncaya

kadar nebulizatör ile tedavi uygun olabilir. Atak sırasında, nebulizatörün ne kadar süre ile kullanılacağı belirlenmemiştir. Klinik uygulama ve deneyimlerden yola çıkarak, British Thoracic Society (BTS) 24-48 saat sonra yada hasta klinik olarak stabil hale gelince nebulizatör ile tedavi kesilerek inhaler formlara geçilmesini önermektedir. Kuşkusuz bu geçiş sırasında hastanın ölçülü doz inhaler (ÖDİ) yada KTİ tekniği denetlenmelidir (2).

Stabil KOAH'ta Nebulizatör Uygulaması

İnhalasyon cihazlarının yeterince doğru kullanılmaması nebulizatörün geçtiğimiz son on yılda ülkemizde de popüler olmasına yol açmıştır. Ancak KTİ ve spacer cihazların geliştirilmesi nebulizatörlere olan gereksinimi azaltmıştır. KOAH'lı hastaların çoğu standart dozda bronkodilatör tedaviye optimum yanıt verirler. Terbutalinin 40 mg'a varan dozlarında bile yanıtın artması ilgi çekicidir. Ancak Terbutalinin 5-10mg'dan daha yüksek dozları yan etkiler açısından tolere edilemez. IB'in ise 0,4-0,6 μ g dozunda optimum etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (14). Bu nedenle maksimum bronkodilatör yanıt için gerekli doz hastaya ve ilaca göre ayarlanmalıdır. Ancak nebulizatör kullanımı gerektirecek kadar yüksek dozlara az hastada ihtiyaç duyulur. İnhaler ve nebulizer formların farklı çaplarda partiküller üretebilmesi ve akciğerdeki dağılımı nedeniyle etkileri kişiler arasında fark gösterebilir. Evde nebulizatör ile ilaç kullanımının ÖDİlere göre daha etkin olduğunu gösteren çalışmalar (15,16) yanında eşit etkinlik saptayan çalışmalarda yayınlanmıştır (17). BTS'nin bu konuda yayınlanmış yönergesine göre optimum tedavi planlanmış olgularda, oral steroid kürü denendikten sonra ikişer hafta inhaler ve nebulizer formda tedavi uygulanmalıdır. Her bir tedavi periyodu semptomlar, spirometrik değerler ve hasta uyumu açısından değerlendirilmeli, daha sonra maliyette gözönünde bulundurularak karar verilmelidir. Tablo II' de BTS' nin stabil KOAH'ta nebulizatör kullanımına kara vermek için önerdiği yönerge yer almaktadır.

Tablo II: Stabil KOAH'da nebulizatör kullanımı için hasta değerlendirilmesi.

1 Tanıyı doğrulad Optimum tedavi yaklaşımı Hasta-inhaler teknik uyumunu denetle
2 İnhaler tedavi kullanırken evde günde 2 kez PEF ölçümü
3 Oral steroid kürü
4 İnhaler yüksek doz kullanımı periyodu. Örnek olarak 4x4 Salbutamol (400 μ g)+ Ipratropium Bromür (160 μ g)
5 Nebulizer form kullanım periyodu. 2.5-5mg Salbutamol +0.25-0.5mg Ipratropium Bromür (günde 4 kez).
6 Her iki tedavi periyodu semptom, spirometrik analiz açısından karşılaştırılmalı.
7 Karar; hasta ile birlikte uyum-maliyet gözönünde tutularak verilmeli.

Ülkemizde pazarlanan β 2-agonist ve IB kombine preparat baz alındığında;

Inhaleler form 4.8000.000 TL / 300puff	Nebulizeler form 7.400.000 TL / 20 flakon
1 puff	1 flakon
100 μ g Salbutamol ve 20 μ g IB = 16.000 TL	2.5mg Salbutamol ve 500 μ g IB = 370.000 TL
16.000 x 25 = 400.000 TL	1 flakon 25 puff içeriyor.

Yüksek dozda ilaç kullanıldığında ilaç maliyeti eşit gibi görünüyor. Ancak nebulizatör 70-100 milyon TL. arasında alıcıya ulaşıyor. Bu denli yüksek dozda ilaç kullanımı stabil dönemde az sayıda hasta için gerekli olmaktadır. İnhaler-nebulizer form seçimi yapılacaksa maliyet gözönüne alınmalı ve hasta uyumu belirgin şekilde nebulizer formda daha üstün ise seçilmelidir.

Nebulizatör İle Tedavide Sorunlar

Nebulizatör özellikle evde kullanılacaksa; hasta ve/veya bakımı üstlenecek kişi bilgilendirilmelidir. Cihazın kullanılmasına ve temizlenmesine ait bilgilerin yalnızca satıcı firma tarafından verilmesi beklenemez. Mümkünse nebulizatör öneren sağlık kuruluşu ile satıcı firmanın ortaklaşa hazırladığı matbu bir doküman sorunu çözebilir. Böyle bir işbirliği halinde bile cihazın kullanımı ve temizliği konusunda asıl söz sahibi sağlık kurumu çalışanları olmalıdır.

Nebulizatör kullanımında karşılaşılabilecek sorunlardan biri enfeksiyondur. Kronik hava yolu hastalığı, solunum yolu aracılığıyla kullanılan aygıtlar ile kontamine olma eğilimindedir. Yabancı literatürde nebulizatörlerin özellikle gram negatif mikroorganizmalarla kontaminasyonda önemli bir kaynak oluşturduğuna dair çalışmalar vardır (18). Ülkemizde hekimlerin nebulizatör kullanımı ile tutumlarını araştıran anket çalışmasında (19) hastane kullanımında %35.2 oranında enfeksiyonun sorun olduğu bildirilmişse de, nebulizatörlere bağlı enfeksiyonları konu alan yayınlar yoktur. Evde nebulizatör kullanımında ise bu sorunun daha az (%4.8) oranda yaşandığı saptanmıştır. Gerçekte ev tipi nebulizatörlerin kişisel kullanıma özgü oluşu sorunu azaltmaktadır.

Yüksek doz β 2-agonist kullanımı halinde bazı kardiyak yan etkilerin ortaya çıkması beklenebilir. Kardiyak hastalığı olduğu bilinen hastalarda dikkatli olunmalı, mümkünse ilk doz gözetim altında uygulanmalıdır. Hastaların evde kullanması önerilen dozlarda direkt yada indirekt kardiyak yan etkilerin sıklıkla ortaya çıkmadığı gözlenmiştir. Ancak akut bronkodilatör etki nedeniyle; düzenli kullanım yerine semptom geliştiğinde birden fazla doz uygulanması yan etkilere neden olabilir (2).

IB kullanımı sırasında da glokom öyküsü yada prostatizm

yakınması olanlar dikkatle izlenmesi gereken olgulardır. IB dozunun azaltılması akut idrar retansiyonu ihtimalini azaltır. Prostatizm yakınması olmadığı halde IB uygulaması sırasında idrar retansiyonu gelişen olguların ürolojik muayenelerinde prostat patolojisi saptanmaktadır. Glokom öyküsü varsa; nebulizasyon sırasında aerosolün göze kaçması engellenmeli, yüz maskesi yerine ağızlık parçası kullanılmalıdır. Göz kapaklarının kapatılması da gözleri ilaç etkisinden koruyabilecek bir yöntemdir (2). Yüksek dozda evde kullanımda sık rastlanamayan bir başka sorunda oksijen ile nebulizasyon yapıldığında Tip II solunum yetmezliğinde karbondioksit retansiyonunun artmasıdır. Daha çok hastanede yatış sırasında yapılan uygulamalarda böyle bir tehlike vardır. Uzun ve sık nebulizasyon gereken olgularda arteriyel kan gazı analizi ile takip yerinde olacaktır.

Sonuç olarak nebulizatör kullanımı, yüksek doz ilaç kullanımına imkan veren, göreceli olarak kolay uygulanabilen ancak pahalı bir yöntemdir. İnhaler kullanım ise her türlü ilacın verilmesi mümkün olmayan, kolay uygulanabilen ancak etkinliğinde kullanım tekniğinin çok önemli olduğu oransal olarak ucuz bir yöntemdir. İnhalasyon yoluyla ilaç verilirse seçilecek yol hasta için en uygun olan yol olmalıdır. Mümkün olduğunca inhale tekniklerin kullanılmaya çalışılması sağlanmalıdır. Ancak nebulizatör ile ilaç kullanımının tedavide yeri olabilir.

KAYNAKLAR

1. American Thoracic Society. Standarts for diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Official statement of the American Thoracic Society. Am J Resp Crit. Care Med 1995;152:78-83.
2. O' Driscoll BR. Nebulisers for chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1997;52 (Suppl 2) 49-52.
3. Muers MF. Overview of nebuliser treatment. Thorax 1997;52 (Suppl 2) 25-30.
4. Muers MF. The rational use of nebulisers in clinical practice. Eur Res Rev 1997;7:44 189-197
5. O'Driscoll BR, Taylor RJ, Horsley MG, Chambers DK, Bernstein A. Nebulised salbutamol with and without ipratropium bromide in acute airflow obstruction. Lancet 1989;i:1418-1420.
6. Rebeck AS, Chapman KR, Abbound R, Pare PD, Kreisman H, Wolkove N, et al. Nebulised anticholinergic and sympathomimetic treatment of obstructive airways disease in the emergency room. Am J

- Med 1987;82:59-64.
7. Morley TF, Marozsam E, Zapposodi Sj, Gordon R, Griesback R, Giudice JC. Comparison of beta-adrenergic agents delivered by nebuliser vs metered dose inhaler with InspirEase in hospitalised asthmatic patients. *Chest* 1988;94:1205-10
 8. Moss K, McDonald A, Ferrara L, Myles D, Brischetto M. Metered dose inhaler vs compressor driven nebuliser in the delivery of metaproterenol. *Chest* 1985;88:53s.
 9. Madsen EB, Bungaard A, Hidinger KG, Cumulative dose-response study comparing terbutaline pressurised aerosol administered via a pear sheaped spacer and terbutaline in a nebulised solution. *Eur J Clin Pharmacol* 1982;23:27-30.
 10. Tumer JR, Corkery KJ, Eckman DE, Gelb Lipavsky A, Sheppard D. Equivalence of continuous flow nebuliser and metered dose inhaler with reservoir bag for treatment of acute airflow obstruction. *Chest* 1988;93:476-81.
 11. Berenberg MJ, Baigelman W, Cupples LA, Pearce L. Comparison of metered dose inhaler attached to Aerochamber with updraft nebuliser for administration of metaproterenol in hospitalised patients. *J Asthma* 1985;22:87-92.
 12. Jasper AC, Mohsenifar Z, Kahan S, Goldberger HS, Koerner SK. Cost benefit comparison of aerosol bronchodilator delivery methods in hospitalised patients. *Chest* 1987;91:614-18.
 13. Sutton PP, Gemmell HG, Innes N, Davidson J, Smith FW, Legge JS, et al. Use of nebulised saline and nebulised terbutaline as an adjunct to chest physiotherapy. *Thorax* 1988;43:57-60.
 14. Gross, NJ, Petty TL, Friedman M, Skorodin MS, Silver GW, Donoghue JF. Dose response to ipratropium as a nebulised solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1188-91.
 15. O'Driscoll BR, Kay EA, Taylor RJ, Weatherby H, Chetty MCP, Bernstein A. A long-term prospective assessment of home nebuliser treatment. *Respir Med* 1992;86:317-25
 16. Morrison JFJ, Jones PC, Muers MF. Assessing physiological benefit from domiciliary nebulised bronchodilators in severe airflow limitation. *Eur Respir J* 1992;5:424-9.
 17. Jenkins, SC, Heathon RW, Fulton TJ, Moxham J. Comparison of domiciliary nebulised salbutamol and salbutamol from a metered dose inhaler in stable chronic airflow limitation. *Chest* 1987;91:804-7.
 18. Hutchinson GR, et al. Home-use nebulizers: a potential primary source of Burkholderia cepacia and other colistin-resistant, gram-negative bacteria in patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 1996 Mar; 34 (3):584-7.
 19. Mirici A, Akgün M. Nebülizatör kullanımı konusunda hekimlerin bilgi ve tutumlarını araştıran bir anket çalışması. *Toraks Dergisi* 2000;1/1:67-71