

Değişik Bronkodilatör İlaçların Stabil Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Olan Olgulardaki Uzun Süreli Etkilerin Araştırılması

THE LONG-TERM EFFECTS OF DIFFERENT BRONCHODILATATORS IN PATIENTS WITH STABLE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Günnur ÖZBAKIŞ*, A. Metin GÖRGÜNER**, İlnur GÖRGÜNER***, Z. Nur BANOĞLU****

* Dr. Erzurum Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi,

*** Uzm.Dr. Erzurum Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi,

** Yard.Doç.Dr. Atatürk Ü.T.F. Göğüs Hastalıkları ABD;

**** Prof.Dr. Atatürk Ü.T.F. Farmakoloji ABD, ERZURUM

ÖZET

Bu çalışmada bir sempatomimetik olan salbutamol ile bir antikolinergik olan ipratropium bromidin ve bunların kombinasyonlarının stabil kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan olgular üzerindeki uzun süreli etkilerini ve teofilin ilavesinin sonuca bir katkısı olup olmadığını karşılaştırmalı olarak araştırdık. 15 olguda salbutamol, 15 olguda inhalasyon tedavisi uygulandı. Tüm olgulara ikinci haftadan itibaren oral yoldan uzun etkili bir teofilin preparatı eklendi. Toplam 2 haftalık çalışma süresince olguların günlük semptom skorları elde edildi, yan etkiler varsa kaydedildi. Çalışmayı başarıyla tamamlayabilen 40 olguda birinci ve ikinci hafta sonunda solunum fonksiyon testleri ayrı ayrı tekrarlanarak aynı parametreler değerlendirmeye alındı. Tek başına ipratropium uygulanan grupta birinci hafta sonundaki zorlu vital kapasite ile birinci ve ikinci hafta sonundaki 1.saniye zorlu ekspiratuar volüm değerlerindeki artışlar dışındaki tüm artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu anlamlılık özellikle kombine tedavi verilen grupta çok daha belirgindi. Öksürük, balgam ve nefes darlığı septomları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı farklılık gözlenmedi. Sonuç olarak, hem salbutamolun hem de ipratropium bromidin stabil KOAH'lı hastaların tedavisinde inhalasyon yoluyla rahatlıkla kullanılabileceğini, ilaçların tek tek verilmesi yerine kombine bir şekilde uygulamanın solunum fonksiyonları üzerinde çok daha fazla olumlu etkisi olduğunu ve son olarak tedaviye eklenen oral teofilin preparatının bronkodilatasyonun artmasına katkıda bulunmasına rağmen semptomlarda anlamlı bir düzelme sağlamadığını düşünüyörüz.

Anahtar Kelimeler: Salbutamol, ipratropium bromid, teofilin, solunum fonksiyon testi, KOAH

Türkiye Klinikleri J Med Sci 1996, 16:251-257

Geliş Tarihi: 28.02.1996

Yazışma Adresi: A. Metin GÖRGÜNER
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları ABD, ERZURUM

Türkiye Klinikleri J Med Sci 1996,16

SUMMARY

In this study, we investigated that the long-term effects of salbutamol which is a sympathomimetic agent, ipratropium bromide which is an anticholinergic agent and combination of these drugs, and whether theophylline addition contributes to outcome in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. The study was planned with salbutamol inhalation to 15 patients, ipratropium bromide inhalation to 15 patients and salbutamol + ipratropium bromide inhalation to 15 patients during two weeks. At the beginning of second week, a long-acting theophylline preparation was orally added to the treatment. In the course of study, the daily symptoms scores and side effects were noticed. The pulmonary function test of patients who had completed the study, were separately repeated at the end of the first and second weeks, and the same spirometric parameters were obtained. All of the rises were found statistically significant except that increase of FVC at the end of the first week, and increases of FEV1 at the end of both the first and second weeks in the group who administered ipratropium bromide alone. It was especially more significant in the combined therapy. There was no statistically significant difference among the groups for cough, dyspnea and sputum production symptoms. In conclusion, we thought that both salbutamol and ipratropium bromide can be reliably used by inhalation in treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. In addition, the combined therapy is more effective on respiratory function than one drug usage. Finally, although the addition of oral theophylline contributes to increase of bronchodilatation, it appeared not to play a part on the relief of patient's symptoms.

Key Words: Salbutamol, ipratropium, bromide, theophylline, pulmonary function test, COPD

Günümüzde ilerleyen teknoloji ile birlikte tedavi yaklaşımlarının gelişmesi kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalar için ümit vericidir. KOAH tedavisinde halen bronkodilatör grubu ilaçlar ilk seçenek olarak

yaygın bir şekilde tercih edilmektedir. Bu grupta sempatomimetikler ve teofilin sıklıkla kullanılırken, antikolinerjiklerin de yararlı olduğu görülmüştür (1-3). Son yıllarda ipratropium bromid, flutropium bromid ve oksitropium bromid gibi yeni antikolinerjik ajanların özellikle uzun vadede oldukça etkili oldukları, hatta kombine uygulamalarla bu etkinin daha da arttığı iddia edilmektedir (4-10).

Literatürde uzun süreli uygulamaların yapıldığı karşılaştırmalı çalışmalar az sayıdadır. Bu yayınların bazılarında kombine ilaç kullanımının daha üstün bir bronkodilatasyon sağladığı bildirilirken (9,11-13), bazılarında ikinci bir ilaç ekleniminin ilave etki sağlamadığı görüşü bulunmaktadır (4,14).

Bir diğer önemli nokta da oral teofilin ilavesinin sonuca katkısının ne olacağı ile ilgilidir. Bilindiği gibi tek başına oral teofilinin bronkodilatasyon yapıcı etkisi inhalasyon yoluyla verilen diğer bronkodilatörlere göre daha düşük olduğundan bugün KOAH tedavisinde daha geri plana düşmüştür. Bununla birlikte oral teofilinin tedaviye eklenmesinin ilave bir fayda sağlayacağı yolundaki iddiaların yanında (15-19), katkısının sınırlı olduğunu veya hiç olmadığını savunanlar da vardır (20-25). Bütün bunlardan anlaşılacağı gibi henüz bu konuda yerleşmiş bir fikir birliği bulunmamakta ve tartışmalar devam etmektedir. Biz de bu çalışmamızda bir sempatomimetik olan salbutamol ile bir antikolinerjik olan ipratropium bromidin ve bunların kombinasyonlarının, stabil KOAH'lı hastalar üzerindeki uzun süreli etkilerini, ayrıca tedaviye oral teofilin eklemenin sonuca bir katkısı olup olmadığını karşılaştırmalı olarak araştırmak istedik.

MATERYAL VE METOD

Çalışma, Nisan 1994 ile Mayıs 1995 arasındaki süre içerisinde merkezimizde yatırılan hastalar arasından rastgele seçilen stabil KOAH'lı olgular üzerinde gerçekleştirildi. Olguların seçimi Amerikan Toraks Cemiyetinin (ATS) tanımladığı kriterlere göre yapıldı (26). Bu kriterler başlıca; 40 yaşın üzerinde olma, ortalama 20 paket/yıl üzerinde sigara içme hikayesi, KOAH'ı destekleyen radyolojik bulgular, beklenen değerlerin %70'inden daha az bir 1.saniye zorlu ekspiratuar volüm (ZEV1) değeri ve son iki ay içerisinde akut atak geçirmemiş olmak idi. Öte yandan, astmatik olduğu düşünülen; akciğer tüberkülozu, bronşiektazi gibi KOAH'a ilave bir hastalığı olan; ciddi renal, hepatik, endokrin, metabolik ya da kardiyovasküler bir hastalığı saptanan; glokom, üriner retansiyon veya prostat hipertrofi hikayesi olan; son bir ay içerisinde sistemik kortikosteroid tedavisi uygulanan; solunum fonksiyon testi sırasında kooperasyon kurulamayan ve çalışmaya tamamlanacağına güvenilmeyen olgular çalışmaya alınmadı. Tüm olgulara önceden çalışma ile ilgili gerekli bilgiler verilerek onayları alındıktan sonra çalışmaya başlandı.

Tablo 1. Olgularda kaydedilen günlük semptom skorları.

*Öksürük

- 1-Öksürük Olmadı
- 2-Sadece sabahları öksürük
- 3-Sabah öksürüğüne ilave olarak gün boyu birkaç öksürük epizodu
- 4-Gün boyu birçok öksürük epizodu

*Balgam

- 1-Balgam olmadı
- 2-Günde çeyrek fincandan daha az miktarda balgam
- 3-Günde çeyrek fincandan daha fazla fakat bir fincandan daha az miktarda balgam
- 4-Günde bir fincandan daha fazla miktarda balgam

*Nefes Darlığı

- 1-Nefes darlığı olmadı
- 2-Sadece yokuş ya da merdiven çıkarken nefes darlığı
- 3-Çoğu aktivite sırasında olan fakat istirahatte olmayan nefes darlığı
- 4-İstirahatte dahi olan nefes darlığı

İlk olarak bir spirometre cihazı (Spiro Analyzer ST-250, Fukuda Sangyo Co., Ltd) yardımıyla bazal solunum fonksiyon testi (SFT) değerleri, zorlu vital kapasite (ZVK), 1.saniye zorlu ekspiratuar volüm (ZEV1), maksimum ekspiratuar akım sürati (MEOAS) ve vital kapasitenin %50'sine uyan akım hızı (Vmax50) kaydedildi. 15 olguda 850 mcg/gün (4x2 püf) salbutamol (Ventolin* inhaler, Glaxo Sağlık Ürünleri San. Ve Tic. A.Ş.), 15 olguda 160 mcg/gün (4x2 püf) ipratropium bromid (Atrovent* Dosier-Aerosol, Boehringer Ingelheim KG Ingelheim am Rhein) ve 15 olguda da 800 mcg/gün salbutamol+160 mcg/gün ipratropium bromid kombinasyonu ile inhalasyon tedavisine başlandı. Tüm olgulara ikinci haftadan itibaren oral yoldan 400 mg/gün (2x1) uzun etkili bir teofilin preparatı (Talotren* Sandoz Ürünleri A.Ş.) eklendi. Toplam 2 haftalık çalışma süresince olguların klinik takipleri yapılarak Tablo 1'dekine uygun şekilde günlük semptom skorları elde edildi (27). Taşikardi, çarpıntı, aritmi, tremor öfori, kas krampları, baş ağrısı, idrar yapmada güçlük, sinirlilik, tansiyon arteriyalde yükselme veya düşme, ağız kuruluğu, midriyazis, ürtiker gibi ortaya çıkabilecek yan etkilerden biri veya birkaçı varsa kaydedildi. Çalışmayı başarıyla tamamlayabilen 40 olguda birinci ve ikinci hafta sonunda SFT'ler ayrı ayrı tekrarlanarak aynı parametreler değerlendirilmeye alındı.

Çalışmanın istatistiksel analizinde PC için hazırlanmış SPSS paket programından yararlanıldı (SPSS for windows, Release 5.0.1, Copyright (c) SPSS Inc., 1989-1992). Öncelikle her bir grup içinde "eşlendirilmiş örneklerde t testi" yapılarak %95 emniyet aralığında 0.05'in altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Daha sonra "tekyollu varyans analizi" yoluyla gruplar arasında karşılaştırmalar yapıldı ve 0.05'in altındaki F değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Son olarak günlük semptom skorları için nonparametrik testlerden "chi-square testi" uygulanarak yine 0.05 altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 2. Uzun süreli etkilerin karşılaştırıldığı olgulara ait antropometrik özellikler ve bazal spirometrik değerler[¶] (n= 40).

	Salbutamol	Ipratropium	Salbutamol + Ipratropium
Olgu sayısı	13	14	13
Cins			
Erkek	11	11	11
Kadın	2	3	2
Yaş (yıl)*	56.8 ± 8.4	57 ± 8.4	56.8 ± 9.9
Boy (cm)*	164.1 ± 7.4	169.7 ± 7.7	167.1 ± 5.7
Vücut ağırlığı (kg)*	64.7 ± 8.9	76.9 ± 13.6	66.6 ± 10.1
Sigara (paket/yıl)**	42.5 ± 30.5	38.6 ± 32.4	24.0 ± 27.0
ZVK (% beklenen)*	68.5 ± 19.1	69.7 ± 16.8	73.1 ± 17.9
ZEV1 (% beklenen)*	52.7 ± 13.4	55.2 ± 15.5	57.4 ± 12.2
MEOAS (% beklenen)*	34.7 ± 18.2	37.5 ± 15.1	38.7 ± 13.2
Vmax50 (% beklenen)*	31.0 ± 15.9	28.4 ± 11.3	37.5 ± 13.5

¶: Ortalama ± Standart sapma

*:p> 0.05

**p< 0.05

Tablo 3. Uzun süreli etkilerin karşılaştırıldığı olgu gruplarında birinci ve ikinci haftanın sonundaki spirometrik değerler[¶] (n=40)

	Salbutamol			İpratropium			Salbutamol+İpratropium		
	Bazal	1.Hafta	2.Hafta	Bazal	1.Hafta	2.Hafta	Bazal	1.Hafta	2.Hafta
ZVK	68.5	69.7	73.2	69.7	70.0	72.3	73.1	79.8	86.1
t		2.3	7.2		0.7	7.2		9.4	13.2
p		*	***		AD	***		***	***
ZEV ₁	52.7	54.2	58.2	55.2	58.1	61.0	57.4	69.1	75.1
t		2.4	11.2		1.4	1.8		7.9	11.2
p		*	***		AD	AD		***	***
MEOAS	34.7	35.9	39.9	37.5	38.9	43.6	38.7	48.8	52.6
t		2.2	7.3		3.5	8.6		17.3	19.3
p		*	***		**	***		***	***
Vmax50	31.0	32.5	36.0	28.3	29.6	34.2	37.5	47.1	53.0
t		2.2	7.3		2.9	10.2		9.6	12.6
p		*	***		**	***		***	***

(x): % Beklenen değerler

AD: Anlamli değil

*p: p< 0.05

**p< 0.01

***:p< 0.001

BULGULAR

Salbutamol verilen grupta iki, Ipratropium bromid verilen grupta bir ve kombine tedavi verilen grupta iki olmak üzere toplam 5 olgu çeşitli nedenlerden dolayı çalışmayı tamamlayamadılar. Geriye kalan 40 olguya ait antropometrik özellikler ve bazal solunum fonksiyon testi değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Görüldüğü gibi her üç gruptaki olguların antropometrik özellikleri ile bazal solunum fonksiyon testi bulguları arasında sigara alışkanlığı hariç istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Çalışmanın birinci ve ikinci haftasının sonunda elde edilen SFT değerleri ortalamaları ve bunların istatistiksel anlamlılığı Tablo 3'te gösterilmiştir. Kombine tedavi verilen grupta her iki haftada, salbutamol verilen grupta özellikle ikinci haftanın sonunda oldukça anlamlı olmak üzere tüm parametrelerde artış mevcut iken, ipratropium

Tablo 4. Uzun süreli etkilerin karşılaştırıldığı olgulara ait gruplar arası varyans analizi verileri.[¶]

	F Ratio	F Prob
*Salbutamol-Kombine tedavi		
ZEV1 birinci hafta	4.854	*
ZEV1 ikinci hafta	6.580	**
Vmax50 birinci hafta	6.455	**
Vmax50 ikinci hafta	7.595	**
*İpratropium-Kombine tedavi		
ZVK ikinci hafta	4.389	*
ZEV1 birinci hafta	5.200	*
ZEV1 ikinci hafta	8.613	**
Vmax50 birinci hafta	14.138	***
Vmax50 ikinci hafta	15.255	***

¶): Yalnızca istatistiksel olarak anlamlı olanlar verilmiştir.

*:p< 0.05 **:p< 0.01 ***:p< 0.001.

Tablo 5. Gruplar arasında günlük semptom skorlarının karşılaştırılması.

	Salbutamol		İpratropium		Salbutamol + İpratropium		p değeri
	1. hafta	2. hafta	1. hafta	2. hafta	1. hafta	2. hafta	
Öksürük	1.9	1.8	2.0	1.8	1.8	1.7	AD
Balgam	1.5	1.6	1.4	1.5	1.3	1.3	AD
Nefes Darlığı	2.0	1.9	2.1	1.9	2.0	2.0	AD
Toplam skor	5.4	5.3	5.5	5.2	5.0	5.0	AD

AD: Anlamli değil.

Tablo 6. Tedavi sırasında ortaya çıkan yan etkiler (%).

	Salbutamol	İpratropium	Salbutamol + İpratropium
Çarpıntı	38	7	31
Tremor	31	0	31
Taşikardi	31	7	23
Bulantı ve/veya kusma	23	14	31
Ağız kuruluğu	0	21	15
Baş ağrısı	0	7	8
Aritmi	0	0	8

verilen grupta birinci hafta sonundaki ZVK ve ZEV₁ ile ikinci hafta sonundaki ZEV₁'deki artışların istatistiksel olarak anlamsız olması dikkat çekici idi.

Çalışma sırasında ilaçların SFT değerleri üzerine olan etkileri ayrıca Şekil 1'de gösterilmiştir. İlaçların tek tek verilmesi yerine kombine bir şekilde uygulamanın ve tedaviye teofilin eklemenin solunum fonksiyonları üzerinde daha fazla olumlu etkisi olduğu burada açıkça görülmektedir. Nitekim yapılan gruplar arası varyans analizinde bu durum istatistiksel olarak da gösterildi (Tablo 4). Hem salbutamol hem de ipratropium verilen gruplar kombine tedavi verilen grupla karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlılık vardı.

Olgulara ait günlük semptom skorları Tablo 5'de özetlenmiştir. Teofilin öncesi ve sonrası öksürük, balgam ve nefes darlığı semptomları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı farklılık gözlenmedi.

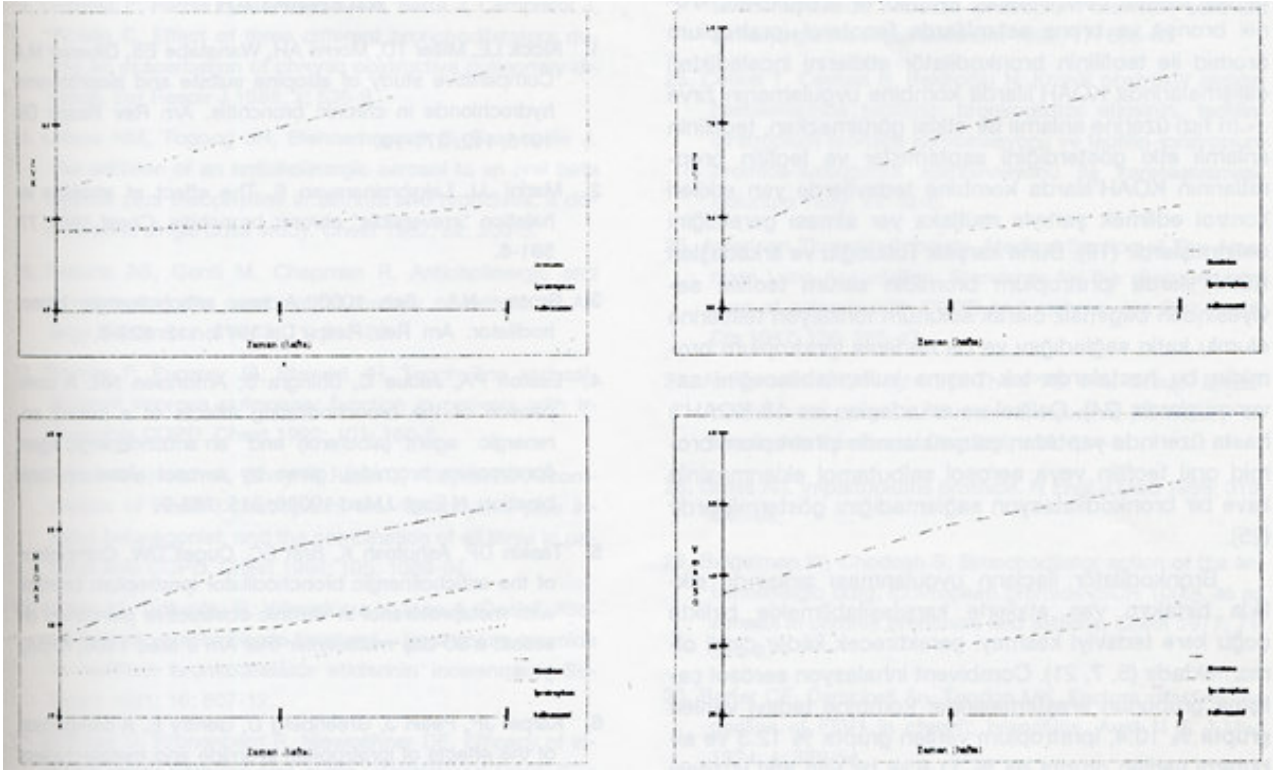
Tablo 6, iki haftalık tedavi sırasında ortaya çıkan yan etki yüzdelerini göstermektedir. Olguların hiçbirinde tedavi dozunu azaltmayı ya da kesmeyi gerektirecek kadar ciddi bir yan etki gözlenmemekle birlikte, teofilinin eklendiği ikinci haftada özellikle gastrointestinal sistem yakınmalarında bir artış mevcuttu.

TARTIŞMA

Sempatometikler ile antikolinergiklerin etkinliğini karşılaştıran çalışmalar başlangıçta KOAH'lı ve astmalı hastalar üzerinde yapılmış ve genel olarak antikolinergik KOAH'lılarda daha etkili olduğu ortaya konulmuştur (28,

29). Sempatometikler ise antikolinergiklerde görülmeyen mediatör salınımı ve düz kaslarda kasılmayı engelleyici etkileri nedeniyle astmalılarda daha etkindir (25). Stabil KOAH'lılar üzerinde gerçekleştirdiğimiz bu çalışmada, salbutamol verilen grupta özellikle ikinci haftanın sonunda çok daha anlamlı olmak üzere tüm parametrelerde artış mevcut iken, ipratropium verilen grupta birinci hafta sonundaki ZVK ve ZEV₁ ile ikinci hafta sonundaki ZEV₁'deki artışların istatistiksel olarak anlamsız olması dikkatimizi çekti. Biz bunun nedenini tam olarak izah edememekle birlikte, ilk olarak hasta gruplarının farklı olmasından kaynaklanabileceğini düşündük. Çünkü bronşiyal hiperaktivitesi artmış olan KOAH'lı hastalarda inhale bronkodilatörlerin düzenli ve sistematik kullanımının, bronşiyal hiperreaktivitesi düşük ya da hiç olmayanlara göre ZEV₁'de daha anlamlı düzelmeler yaptığı gösterilmiştir (30). Merkezimizde bronşiyal hiperreaktivitenin gösterilmesinde kullanılan testler bulunmadığı için bizim bu konuyu araştırmamız mümkün olamamıştır. Bir diğer neden ise çalışma süremizin iki hafta ile sınırlı kalmış olması olabilir. Ancak çalıştığımız bölgenin sosyal yapısı nedeniyle olguların ayakta takibi zor olacağından onları hastanede yatırarak izlemek zorunda kalmamız bu sonucu doğurdu. Yurtdışındaki benzer çalışmalarda hastalar özel eğitimli uzmanlar tarafından evlerinde düzenli olarak takip edilerek günlük kayıtları yapılmakta, bu nedenle daha uzun süreli çalışmalar ortaya çıkabilmektedir.

Literatürde KOAH'lı olgularda antikolinergikler, betaadrennergikler ve bunların kombinasyonlarının uzun süreli uygulandığı karşılaştırmalı çalışmaların bir kısmında kombine ilaç kullanımı ile elde edilen bronkodilatasyonun daha üstün olduğu (9,11-13), bir kısmında ise önerilenden daha yüksek dozlarda kullanılsalar bile ikinci ilaç eklemenin yararı olmadığı görüşü (4, 14) savunulmaktadır. Combivent inhalasyon aerosol çalışma grubu tarafından son zamanlarda yayınlanan bir yazı bu konuda şimdiki kadar yapılmış en kapsamlı araştırmalardan biri olarak dikkati çekmektedir. Çok merkezli olarak toplam 534 hasta üzerinde 85 gün boyunca yapılan bu çalışma; stabil KOAH'lı olgularda ipratropium ve albuterol kombinasyonunun, her bir ilaçla tek başına tedaviye göre, istatistiksel olarak da anlamlı, %20 ile 40 arasında ilave bir bronkodilatasyon sağladığını ortaya koymuştur (9). Ç-



Şekil 1. Tedavinin birinci ve ikinci haftasında ilaçların solunum fonksiyon testi parametreleri üzerine olan etkileri.

İşmamızda bir de kombine uygulamanın daha faydalı olduğuna dair bulgular elde ettik.

Stabil KOAH'lı hastaların tedavisinde karşılaşılan önemli sorunlardan biri oral teofilin ilave edilmesinin sonuca katkısının olup olmadığı ile ilgilidir. Literatürde antikolinergik ve beta-adrenerjiklere teofilin ilave edilmesinin etkileriyle ilgili yapılmış çeşitli yayınlara bakıldığında değişik sonuçlarla karşılaşılmaktadır. Lefeoe ve ark.nın çalışmasında KOAH'lılarda ipratropium, fenoterol ve teofilin kombinasyonu, fenoterol ve teofilin kombinasyonundan üstün bulunmuştur (15). Yine Rebuck ve ark. 22 astmatik hastada 30 günlük süre boyunca uygulanan ipratropium, fenoterol ve okstrifilin kombinasyonunun solunum fonksiyon parametrelerinde belirgin düzeltilmeler yaptığını ve hiçbir anlamlı yan etki gözlenmediğini bildirmişlerdir (16). Karpel ve ark.nın 48 stabil KOAH'lı üzerinde yapmış oldukları daha geniş kapsamlı bir başka çalışmada oral teofilin ve albuterol kombinasyonunun tek başına ipratropiumdan üstün olmasına karşılık, her üç ilacın kombine edilmesinin pulmoner fonksiyonlarda en anlamlı düzeltilmeyi sağladığını ortaya koymuştur (18). Buna karşılık tedaviye teofilin ilave edilmesinin solunum fonksiyonlarına katkısının sınırlı olduğunu veya hiç olmadığını savunanlar da vardır (20-25). Bu çalışmaların çoğunda inhale bronkodilatörler suboptimal dozlarda

kullanılmalarına rağmen böyle bir sonuç alınmıştır. Çünkü çok daha büyük dozlarda ilaç uygulamanın ilave bronkodilatör etkinin gözden kaybolmasına yol açabileceği bilinmektedir. Nishimura ve ark.nın çalışması, teofilin ilavesinin bronkodilatasyona küçük fakat anlamlı bir katkısının olmasına karşılık hiçbir semptomatik düzeltilme sağlamadığını göstermiştir (23). Gerçekten KOAH'lılarda solunum fonksiyonlarının düzeltilmesinin yanısıra semptomatik düzeltilme sağlamak da oldukça önemlidir. Teofilinin tek başına egzersiz toleransı ve dispneyi düzelttiğine dair çok az sayıda yayın vardır. Murciano ve ark. 60 KOAH'lı hastada teofilinin tek başına solunum fonksiyonu, dispne ve solunum kası performansını düzelttiğini bildirmişlerdir (31). Bununla birlikte son zamanlardaki araştırmaların çoğunda, inhale antikolinergik ya da beta-adrenerjiklerin semptomatik düzeltilme bakımından oral teofilin tek başına KOAH'lı hastalarda önerilmemektedir. Nitekim bizim çalışmamız da benzer sonuçlar vermiş ve ikinci haftada ilave edilen teofilin preparatı bronkodilatasyonun artmasına katkıda bulunmasına rağmen semptomlarda anlamlı bir düzeltilme sağlamamıştır.

Ülkemizde henüz piyasaya çıkmamış olması nedeniyle ipratropium bromid ile ilgili yapılmış çalışmaların sayısı oldukça azdır. Bu çalışmalarda da sonuçların

farklı olması dikkati çekmektedir. Akman ve ark., kronik bronşit ve bronş astımlılarda fenoterol-ipratropium bromid ile teofilinin bronkodilatör etkilerini inceledikleri çalışmalarında KOAH'lılarda kombine uygulamanın zirve akım hızı üzerine anlamlı bir etkisi görülmezken, teofilinin anlamlı etki gösterdiğini saptamışlar ve teofilin prepratların KOAH'lılarda kombine tedavilerde yan etkileri kontrol edilmek şartıyla mutlaka yer alması gerektiğini belirtmişlerdir (19). Buna karşılık Tutluoğlu ve ark. KOAH'lılarda ipratropium bromidin serum teofilin seviyesinden bağımsız olarak solunum fonksiyon testlerine olumlu katkı sağladığını ve bu nedenle ipratropium bromidin bu hastalarda tek başına kullanılabilceğini savunmuşlardır (24). Çelikel ve ark. ise 18 KOAH'lı hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında ipratropium bromid oral teofilin veya aerosol salbutamol eklenmesinin ilave bir bronkodilatasyon sağlamadığını göstermişlerdir (25).

Bronkodilatör ilaçların uygulanması sırasında sıklıkla birtakım yan etkilerle karşılaşılabilmeyle birlikte çoğu kere tedaviyi kesmeyi gerektirecek kadar ciddi olmamaktadır (5,7,21). Combivent inhalasyon aerosol çalışma grubunun araştırmasında; kombine tedavi verilen grupta %10.4, ipratropium verilen grupta %12.3 ve albuterol verilen grupta da %11.6'lık bir yan etki yüzdesi bildirilmiştir (9). Son zamanlarda yeni bir antikolinergik ajan olan oksitropium bromidin 600 mcg'dan daha az dozlarda kullanıldığında, belirgin bir yan etki ortaya çıkarmaksızın bronkodilatasyon yapıcı ve egzersiz performansını düzeltici etkilerinin ipratropium bromide göre çok daha anlamlı olduğuna dair yayınlara rastlanmaktadır (10,32). Öte yandan bronkodilatör ilaçların ÖDİ yerine nebulizatör cihazlarıyla verilmesini hem etkinlik hem de yan etki insidansı azlığı bakımından savunular vardır (33). Hastaların çoğunun ÖDİ'leri uygun bir şekilde kullanamadıkları düşünülecek olursa (34) bu tespit yerindedir. Bizim çalışmamızda iki haftalık tedavi süresince olguların hiçbirinde tedavi dozunu azaltmayı ya da kesmeyi gerektirecek ciddi bir yan etki ortaya çıkmamakla birlikte, kombine tedavi uygulanan grupta yan etki sıklığının diğer iki gruba göre daha fazla olduğu ve gastrointestinal sistem yakınmalarının özellikle teofilinin eklendiği ikinci haftadan itibaren bir artış gösterdiği gözlemlendi.

Sonuç olarak, hem salbutamolun hem de ipratropium bromidin stabil KOAH'lı hastaların tedavisinde, gerekli eğitimleri yapılması koşuluyla, inhalasyon yoluyla rahatlıkla verilebileceğini, ilaçların tek tek verilmesi yerine kombine bir şekilde uygulamanın solunum fonksiyonları üzerinde çok daha fazla olumlu etkisi olduğunu ve son olarak tedaviye eklenen oral teofilinin prepratının bronkodilatasyonun artmasına katkıda bulunmasına rağmen semptomlarda anlamlı bir düzelme sağlamadığını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Klock LE, Miller TD, Morris AH, Wanatabe ES, Diberad M.A. Comparative study of atropine sulfate and isoproterenol hydrochloride in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1975;112:371-6.
2. Marini JJ, Lakshminarayan S. The effect of atropine inhalation "irreversible" chronic bronchitis. *Chest* 1980;77:591-6.
3. Gross NJ. Sch 1000. A new anticholinergic bronchodilator. *Am Rev Respir Dis* 1975;112:823-8.
4. Easton PA, Jadue C, Dhingra S, Antonisen NR. A comparison of the bronchodilating effects of a beta-2 adrenergic agent (albuterol) and an anticholinergic agent (ipratropium bromide), given by aerosol alone or combination. *N Engl J Med* 1986;315:753-9.
5. Taskin DP, Ashutosh K, Britt EC, Cugell DW. Comparison of the anticholinergic bronchodilator ipratropium bromide with metaprotorenol in chronic obstructive pulmonary disease: A 90-day multicenter trial. *Am J Med* 1986;81(5A):81-9.
6. Karpel JP, Pesin J, Greenberg D, Gentry E. A comparison of the effects of ipratropium bromide and metaprotenerol sulfate in acute exacerbations of COPD. *Chest* 1990;98:835-9.
7. Karpell JP. Bronchodilator responses to anticholinergic and beta-adrenergic agents in acute and stable COPD. *Chest* 1991;99:871-6.
8. Braun SR, Mc Kenzie WN, Copeland C, Knight L. Comparison of the effect of ipratropium and albuterol in the treatment of chronic obstructive airway disease. *Arch Intern Med* 1989;149:544-7.
9. Combivent Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone: An 85-day multicenter trial. *Chest* 1994;105:1411-9.
10. Ikeda A, Hishimura K, Koyama H, Izumi T. Comparative dose-response study of three anticholinergic agents and fenoterol using a metered dose inhaler in patients with COPD. *Thorax* 1995;50:60-6.
11. Lightbody IM, Ingram CG, Legge JS, Johnston RN. Ipratropium bromide salbutamol and prednisolone in bronchial asthma and chronic bronchitis. *Br J Dis Chest* 1978;72:181-6.
12. Petrie GR, Palmer KNV. Comparison of aerosol ipratropium bromide and salbutamol in chronic bronchitis and asthma. *BMJ* 1975;1:430-2.
13. Lees AW, Allan GW, Smith J. Nebulised ipratropium bromide and salbutamol in chronic bronchitis. *Br J Clin Pract* 1980;3:340-2.
14. Lloberes P, Ramis L, Montserrat JM, Serra J, Campistol J, Picado C. Effect of three different bronchodilators during an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1988;1:536-9.

15. Lefeoe NM, Togoog JH, Blennerhassett G, Baskerville J. The addition of an anticholinergic aerosol to an oral beta agonist plus theophylline in asthma and bronchitis. A double blind single dose study. *Chest* 1982;82:300-5.
16. Rebuck AS, Genti M, Chapman R. Anticholinergic and sympathomimetic combination therapy of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:317-23.
17. Thomas P, Pugsley JA, Stewart JH. Teophylline and salbutamol improve pulmonary function in patients with irreversible COPD. *Chest* 1992;101:160-5.
18. Karpell JP, Kotch A, Zinny M, Pesin J, Alleyne W. A comparison of inhaled ipratropium, oral theophylline plus inhaled beta-agonist, and the combination of all three in patients with COPD. *Chest* 1994;105:1089-94.
19. Akman M, Tutluoğlu B, Yılmazkaya Y, İnan A, Öcal Z. Kronik bronşit ve astımlılarda fenoterol + ipratropium bromide ile teofilinin bronkodilatör etkilerinin incelenmesi. *Solunum* 1991;16:807-12.
20. Dullinger D, Kronenberg R, Niewoehner DE. Efficacy of inhaled metaproterenol and orally administered theophylline in patients with chronic airflow obstruction. *Chest* 1986;89:171-3.
21. Fuyatt GH, Townsend M, Pugsley SO, Keller JL, Short HD, Taylor DW. Bronchodilators in chronic airflow limitation: Effect on airway function exercise capacity, and quality of life. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:1069-74.
22. Jaeschke R, Guyatt GH, Singer J, Keller J, Newhouse MT. Mechanism of bronchodilator effect in chronic airflow limitation. *Can Med Assoc J* 1991;144:35-9.
23. Nishimura K, Koyama H, Ikeda A, Izumi T. Is oral theophylline effective in combination with both inhaled anticholinergic agent and inhaled beta-2 agonist in the treatment of stable COPD. *Chest* 1993;104:179-84.
24. Tutluoğlu B, İnan A, Yılmazkaya Y, Öztürk E, Özşeker N. KOAH ve bronş astımlı terapötik serum teofilin düzeyi gösteren hastalarda nebulize ipratropium bromidin solunum fonksiyonlarına etkisi. *Solunum* 1992;17:656-60.
25. Çelikel T, Ceyhan B, Bekiroğlu N. Kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında teofilinin bronkodilatör etkisinin, teofilin-ipratropium bromide kombinasyonu ve teofilin-ipratropium bromide-salbutamol kombinasyonu ile karşılaştırılması. *Solunum* 1989;14:62-8.
26. American Thoracic Society, Medical Section of The American Lung Association: Standards for the diagnosis and care of patients with COPD and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:225-43.
27. Anthonisen NR, Wright EC, The IPPB Trial Group. Bronchodilator response in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;136:814-9.
28. Gross NJ. Impartopiums bromide. *N Engl J Med* 1988;319:486-94.
29. Baigelman W, Chodosh S. Bronchodilator action of the anticholinergic drug; ipratropium bromide (SCH 1000), as an aerosol in chronic bronchitis and asthma. *Chest* 1977;71:324-8.
30. Barter CE, Campbell An, Tandon MK. Factors affecting the decline of FEV1 in chronic bronchitis. *Aust N Z J Med* 1974;4:339-54.
31. Murciano D, Auclair MH, Pariente R, Aubier M. A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1989;320:1521-5.
32. Ikeda A, Nishimura K, Koyama H, Sugiura N, Izumi T. Oxitropium bromide improves exercise performance in patients with COPD. *Chest* 1995;106:1740-5.
33. Gross NJ, Petty TL, Freidman M, Skorodin MS, Silvers GW, Donohue JF. Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A three-center study. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1188-91.
34. Kocabaş A, Tetiker T, Şahin B, Burgut R. Ölçülü doz inhalatör kullanımında sorunlar. *Solunum Hastalıkları* 1994;5:387-97.