

## BRONŞ ASTMALI HASTALARDA TEK DOZ AEROSOL SALBUTAMOL İLE FENOTEROL/İPRATROPIUMUN KARŞILIŞTIRILMASI

Ayten FİLİZ\*, Erhan EKİNCİ\*\*, Didem BULGUR\*\*\*, Öner DİKENSÖY\*\*\*

*Anahtar Terimler: Salbutamol, ipratropium bromide, bronşiyal astma*

*Key Words: Salbutamol, ipratropium bromide, bronchial asthma*

### ÖZET

Bronş astmalı 10 hastada tek doz aerosol ipratropium bromide (80µg)+fenoterol hidrobromide (200µg) kombinasyonu ile aerosol salbutamolün (200µg) etkileri karşılaştırıldı. Her iki ilaçta da FEV<sub>1</sub> ve PEF değerlerinde 15. dakikadan başlayıp 330,360. dakikaya kadar devam eden istatistiksel yönden anlamlı iyileşmeler gözlemlendi. Ancak her iki ilacın etkileri arasında FEV<sub>1</sub> ve PEF değerlerinde anlamlı bir farklılık görülmedi. Hastalarda ilaç kullanımına bağlı bir yan etki görülmedi.

Sonuç olarak; bronş astmalı hastalarda antikolinergik ilaçlarla beta-2 agonisti ilaçların kombinasyonunun bronkodilatatör etkisinin düzeyde ve daha uzun süreli olduğu görülmüştür. Ve kombinasyonun yüksek doz beta-2 agonisti ilaçlarla gereksinim duyulan astmalı hastalarda kardio-vasküler komplikasyonlardan kaçınmak için seçilebilecek uygun bir tedavi şekli olduğu kanaatine varılmıştır.

### SUMMARY

The single dose aerosol of fenoterol hydrobromide (200µg)+ipratropium bromide (80µg) combination was compared with aerosol salbutamol (200µg) in ten stable asthmatic patients. With both drugs a statistically significant improvement was noticed in both FEV<sub>1</sub> and PEF measurements which starts from fifteenth minute and maintained up to 330, 360 minutes. But there were not statistically significant differences in FEV<sub>1</sub> and PEF measurements between the two treatments. No side effect was noticed. As a result, it was concluded that in bronchial astmatic patients, the bronchodilator effects of the combination of a beta-2 agonist with anticholinergic drugs was a significant level and lasted for longer duration. And this combination, in order to prevent cardiovascular complications, could be selected as a suitable treatment for those patients who need high doses of beta-2 agonist drugs.

\* Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hast.ABD.Y.Doç.Dr.

\*\* Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hast.ABD.Doç.Dr.

\*\*\* Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hast.ABD.Arş.Gör.

## GİRİŞ

Antikolinergik ilaçlarla bronşial astma tedavisi yeni değildir. Belladon tozları ve sigaraları uzun süre bronşial astma tedavisinde kullanılmış fakat taşikardi, idrar retansiyonu ve salgıların kuruması gibi yan etkilerden dolayı yavaş yavaş bırakılmıştır (1).

Atropinin kuaterner bir derivesi olan ve inhalasyon yoluyla kullanılan ipratropium bromide mukozal yüzeylerden absorpsiyonu yavaş ve yan etkileri çok az olan antikolinergik bir ilaçtır. Başlangıçta bu tür antikolinergik ilaçların beta-2 agonist ilaçlarla kombinasyonları klinisyenler ve farmakologlar arasında çok fazla destek görmese de (2) günümüzde reversible hava yolu obstrüksiyonunun tedavisinde ve korunmasında nebulizör ve aerosol halindeki beta-2 agonisti ve antikolinergik ilaç kombinasyonlarının kullanılması ve tedavi edici etkilerinin araştırılması pek çok çalışmanın konusunu teşkil etmektedir (3,4,5,6,7,8).

Astmalı hastaların çoğunun bir ilaçtan fazla ilaç kullandığı, bu ilaçların uygun zamanda ve uygun dozda alınmaması nedeniyle hastalığın tedavisinde güçlüklerin ortaya çıktığı, bu nedenlerle ilaç dozlarının arttığı, arttırılan dozların çeşitli komplikasyonlara neden olduğu bilinmektedir (1,2,3,4,5,6).

Hastanın ilaç almadaki uyumunu sağlamak ve bu karmaşıklığı ortadan kaldırmak için tek sabit dozlu kombine tedaviler hem hastalar, hem de klinisyenlerce tercih nedeni olabilir.

Bu amaçla stabil astmalı hastalar üzerinde atropinin sentetik kuaterner bir amonyum konjeneri olan ipratropium bromidin bir beta agonist olan fenoterol ile kombinasyonunun tedavi edici etkisini diğer bir beta agonist olan salbutamole üstünlüğünün olup olmadığını araştırmak amacıyla bu çalışmayı planladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Öykü, fizik muayene solunum fonksiyon testleri (Peak Expiratory Flow Rate=PEF ve Forced Vital Kapasitenin 1 saniyelik bölümü=FEV<sub>1</sub>) ile tanı konulan ve 200µg salbutamol inhalasyonu ile FEV<sub>1</sub> değerlerinde en az % 15'lik düzelme görülen, stabil durumda, çalışma için gönüllü, 5'i erkek, 5'i kadın olmak üzere toplam 10 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalaması 34 (15-52 yıl) ortalama hastalık süresi 4 (1-15 yıl) idi.

Hastaların hepsi düzenli olarak beta-2 agonist almaktaydı. Beta agoniste ilave olarak 5 hasta yavaş salınan teofilin preparatları, 2 hasta da sodium cromoglycate kullanılmaktaydı. Çalışmaya başlamadan önceki üç hafta içinde ve çalışma sırasında steroid kullanan yoktu.

Tüm hastaların çalışmaya başlamadan 48 saat önce beta agonistleri, 8 saat önce de teofilin deriveleri kesildi. Çalışma, her hasta için birbirini izleyen iki

çalışma gününde elektronik compact vitalograf spirometreyle belirli bir çalışma protokolü dahilinde FEV<sub>1</sub> ve PEF değerleri ölçülerek gerçekleştirildi.

Birinci çalışma gününde 200µg salbutamol, ikinci çalışma gününde 200µg fenoterol hydrobromide+80µg ipratropium bromide kombinasyonu inhale ettirildi. Her hasta için her çalışma günü aynı çalışma protokolü (başlangıç değerinin ölçülmesinden sonra ilaç inhalasyonu ve onu izleyen 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330 ve 360 dakika ölçümleri) ile 17 ölçüm yapıldı.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi iki eş arasındaki farkın önemlilik testine göre yapıldı (9).

## SONUÇLAR

Hem salbutamol hem de fenoterol/iprotropium verilmesinden sonra ölçülen FEV<sub>1</sub> değerlerinde 15 dakikadan başlayıp, 330 dakikaya kadar süren tüm ölçüm zamanlarında başlangıç değerlerine göre istatistiksel yönden anlamlı iyileşme gözlemlendi (Şekil-1).

Her iki ilacın PEF değerlerinde ise; istatistiki anlamlılık taşıyan ve 15 dakikada başlayan iyileşmenin salbutamolde 330 dakikaya kadar, Fenoterol/ipratropiumda 360. dakikaya kadar devam ettiği görüldü (Şekil 2).

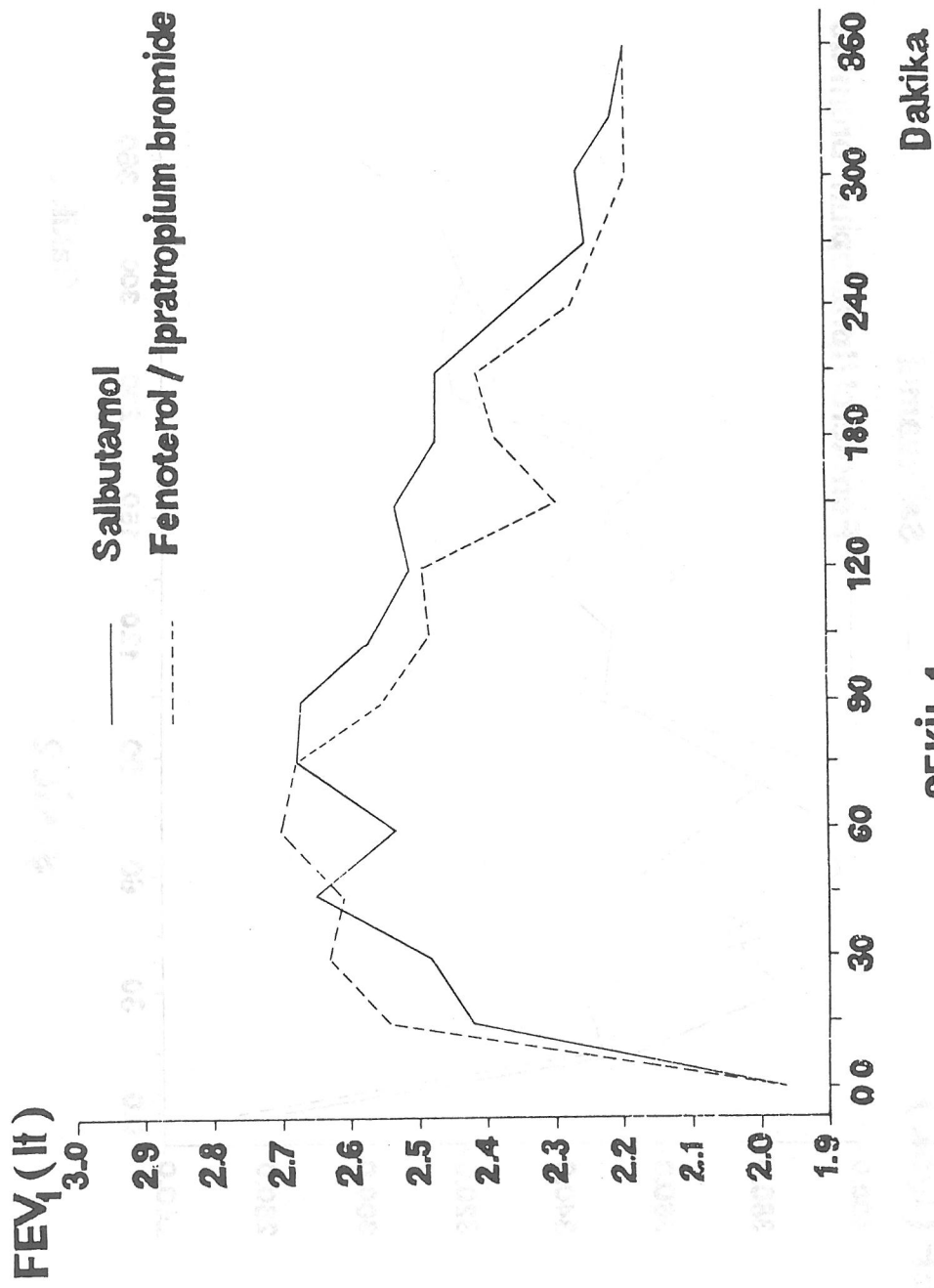
Salbutamol ve Fenoterol/ipratropium uygulamalarından sonra yapılan tüm ölçüm sonuçları birbirleriyle karşılaştırıldığında ne FEV<sub>1</sub> ölçümleri arasında ne de PEF ölçümleri arasında her iki ilaç için herhangi bir istatistiki anlamlılık taşıyan fark bulunmadı.

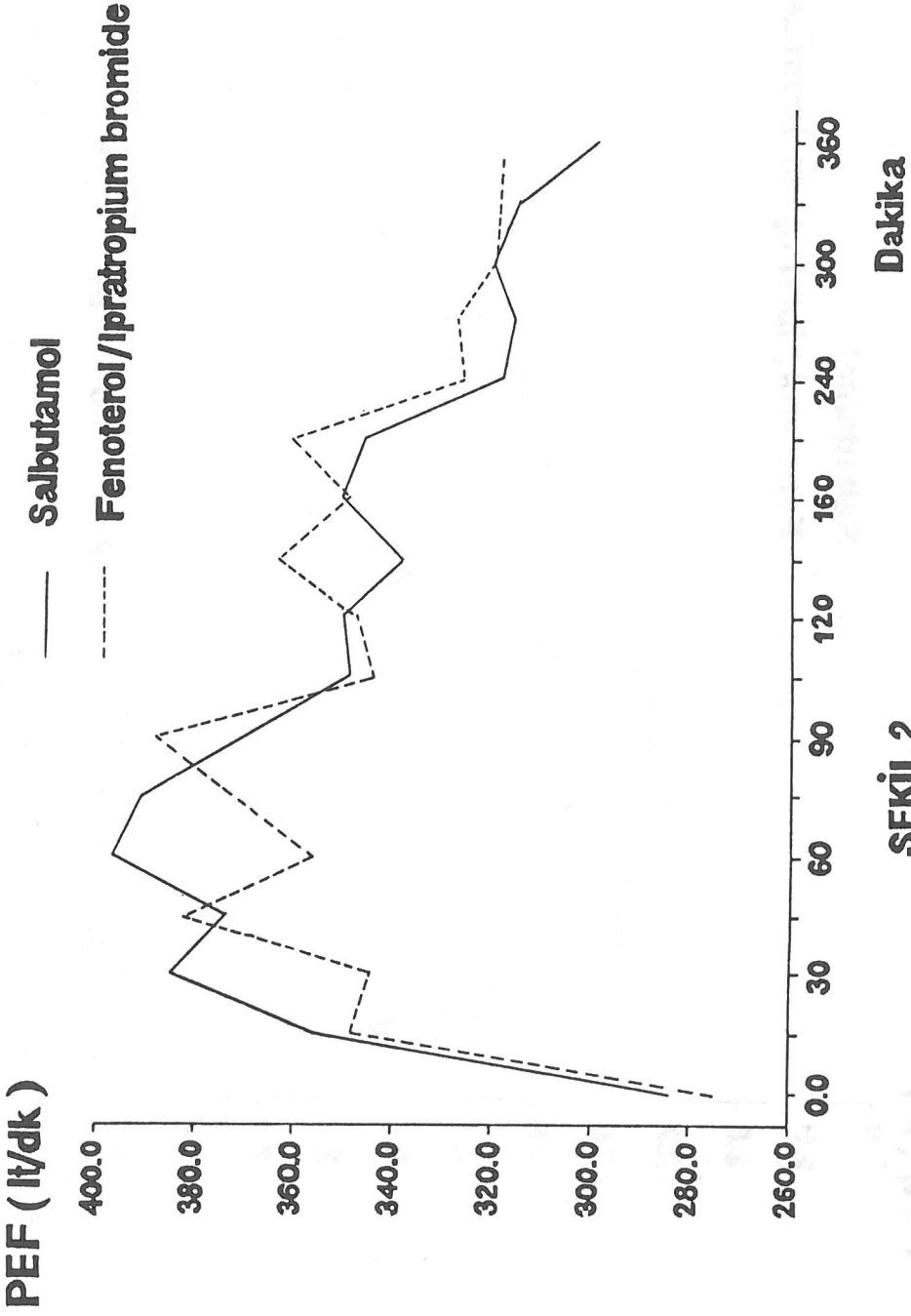
Çalışma sırasında ilaç kullanımına bağlı yan etki görülmedi.

## TARTIŞMA

Bronş astmalı stabil hastalar üzerinde yapılan çalışmamızda PEF değerlerinde tek doz salbutamol ve tek doz Fenoterol/ipratropium bromid kombinasyonunun sırasıyla 330 ve 360. datitaya varan ve istatistiki anlamlılık taşıyan etkin bronkodilatasyon yaptığı görülmüştür. Ancak salbutamol ve Fenoterol/iprotropium'un bronkodilatör etkileri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu sonuçlar çalışmamıza benzer bir çalışma yapan Higgins ve arkadaşlarının (6) almış olduğu sonuçla uyumludur. Bazı çalışmalarda astmalı hastalarda beta adrenerjik agonist ilaçlarla antikolinergik ilaçların kombine kullanılmasıyla daha yüksek düzeyde ve daha uzun süreli bronkodilatasyon elde edildiği bildirilmiştir (3,4,10,11,12).

Normal bireyler üzerinde Santamaria ve arkadaşları (13), astmalı hastalarda Rayner ve arkadaşları (7), kısmı reversible hava yolu obstruksiyonlu hastalarda da Collonolly ve arkadaşları (8) iki ilaç arasında herhangi bir fark





ŞEKİL 2

Görüldüğü gibi literatür bilgileri çelişkilidir. Ancak yine de antikolinergikler ve onların beta agonistlerle olan kombinasyonlarının daha çok santral hava yollarına etkili olduğu, etkilerinin daha uzun sürdüğü ve kronik bronşit ve onun ağır bastığı kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında daha etkili olduğu ve eksersizle oluşan astmada koruyucu değerinin bulunduğu görüşleri ağır basmaktadır (5,6,10,11,14,15).

Sonuç olarak diyebiliriz ki antikolinergik ilaçlarla beta agonist ilaçların kombinasyonları tek tek verilişlerine göre hem daha düşük dozlarda, hem de daha uzun süre etki gösterirler. Bu da kullanma kolaylığının yanısıra kullanma karmaşasının ve yüksek dozların yapmış olduğu tremor ve taşikardi gibi yan etkilerin önlenmesi gibi yararlar sağlanmaktadır. Oyleyse bu tür kombinasyonların yüksek doz beta agonistlere gereksinim duyulan ve komplikasyon gelişen astmalı hastalarda kronik obstrüktif akciğer hastalarında, nocturnal astma olgularında ve ekzersizle oluşan astmalılarda kullanılmaları yararlıdır.

## KAYNAKLAR

- 1-Kayaalp, O.: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji(2.bas.),Ankara:1983.p.1979.
- 2- Laurence DR.:Clinical pharmacology.London:Churchill Livingstone, 1973.p:6.346.36.
- 3-Crane J., Gamble.: Single dose comparison of salbutamol and a fenoterol/ipratropium combination from metered aerosol in patients with asthma. N.Z.Med.J.99 (803):420-1,1986.
- 4- Stewart DE., Gillies AJD.: A dose response study comparing Duovent vs salbutamol N.Z.Med.J.100 (837):742-4, 1987.
- 5- Watson WTA., Becker, AB.: Comparison of ipratropium solution, fenoterol solution and their combination administered by nebulizer and face mask to children with acute asthma.J.Allergy Clin. Immunol.82:1022-1018, 1988.
- 6- Higgins MA., Stradling, J.R.: Should ipratropium bromide be added to beta agonists in treatment of acute severe asthma. 94:718-722, 1988.
- 7- Rayner RJ., Cartligge PHT., Upton CJ.:Salbutamol and ipratropium in acute asthma. Arch.Dis.Child.62:840-1, 1987.
- 8- Connolly CK., Chan NS.: Salbutamol and ipratropium in partially reversible airway obstruction. Br.J.Dis.Chest.81:55-61, 1987.
- 9- Sumbuloğlu K.: Biyoistatistik (3.baskı). Hatiboğlu yayınevi, 1990.p:67-75.
- 10- Tashkin DP., Ashutosh K., Bleeker ER., et al.: Comparasion of the anticholinergic bronchodilatatör ipratropium bromide with metaproterenol in chronic obstructive pulmonary disease:a 90 day multicenter study. Am.J.Med(Supp.5A).81:81-9, 1986.
- 11- Coe CI., Barnes P.: Reduction of nocturnal asthma by an inhaled anticholinergic drug. Chest.90:485-488, 1986.
- 12- Rebuck. AS., Chapman KR., Abboud R., et al.: Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airways disease in the emergency room. Am.J.Med.82:59-64, 1987.
- 13- Santamaria J., Gu illemi S., Osborne S.: Site of bronchodilatation with inhaled ipratropium bromide and fenoterol in normal subjects. Chest.91:86-90, 1987.

- 14- Gross NJ., Bankwala Z.: Effects of an anticholinergic bronchodilator on arterial blood gases of hypoxemic patients with COPD. *Am.Rev.Resp.Dis.* 136:1091-1094, 1987.
- 15- Smith CM., Anderson S.D.: The duration of action of the combination of fenoterol hydrobromide and ipratropium bromide in protecting against asthma provoked by hyperpnea. *Chest.* 94:709-717, 1988.