

ARAŞTIRMA

Astım ve KOAH'lı hastalar için inhaler seçiminde inspiratuar akım hızının önemi

Cengizhan Sezgi ¹, Bülent Özbay ¹, Mehmet Kara ², Ekrem Doğan ³
Aytan İşlek ¹, Kürsat Uzun ¹

¹ Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,

² Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı,

³ Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Van

Özet

Amaç: Bu çalışmada farklı şiddetlerdeki Astım ve KOAH lı hastaların solunum fonksiyon testi ve in-check cihazı ile inspiratuar akım hızlarını ölçmek ve farklı kuru toz inhaler kullanımında oluşan akım hızlarını karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya farklı şiddetlerdeki 74 KOAH lı ve 41 Astımlı hasta alındı. Hastalara eş zamanlı SFT ile farklı kuru toz inhalerlerin iç dirençlerine ve oluşturdukları akım kısıtlamalarına göre dizayn edilmiş İn-check cihazı uygulandı.

Bulgular: İn-check cihazında ölçülen Peak inspiratuar akım hızlarının SFT de ölçülen ile uyumlu olduğu görüldü. Astım ve KOAH da FVC, ve PIF daki kısıtlamaların, hastalığın şiddeti ile korele olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Surraller astım ve KOAH ın özellikle ağır ve orta şiddetlerinde diğer kuru toz inhalerlerden anlamlı olarak daha yüksek akım hızlarına izin verdiği yani daha düşük iç dirence sahip olduğu görüldü.

Anahtar kelimeler: İn- Check, İnspiratuar akım hızı, inhaler ilaçlar

The role of peak inspiratory flow rate for inhaler choice in patients with asthma and COPD

Abstract

Objective: The aim this study was first to measure inspiration current velocity of patients astma and COPD with pulmonary function tests (PFT) and in check apparatus and second to compare it with current velocity at different dry powder inhaler.

Methods: Seventy-four patients with different degree of COPD and 41 patients with astma were included in the study. In-check apparatus and PFT were performed at the same time to patients. Flow rates which occurred for Discus (D), Turbohaler (T), Autohaler (A), and Surehaler (S) were recorded and PIF (in-PIF) without inspiratory restriction was measured with in-check apparatus.

Results: The current velocity at PFT is harmony with the current velocity with in check apparatus. The reduction of FVC and PIF at asthma and COPD is seen correlated with the degree of the disease.

Conclusion: Surehaler permitted significantly higher flow rates more than other dry powder inhalers, especially in moderate and sever stages of Asthma and COPD (Lower inner resistance).

Key words: In-Check, Inspiratory Flow Rate, inhaler medicine

Yazışma Adresi:

Doç.Dr. Kürsat Uzun
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları
Anabilim Dalı, 65200 - Van
Tel: (0432) 2156195
E-mail: uzzunkur@yahoo.com

İnhalasyon yolu ile ilaç kullanmak, lokal ve hızlı etki yanında sistemik yan etkilerinin azlığı nedeniyle akciğer hastalıklarının tedavisinde giderek artan oranda

Tablo 1. Hastaların hastalık şiddetine göre dağılımı

	Yaş ort. (yıl)	Ağır (n)	Orta (n)	Hafif (n)
KOAH	64±8	60	10	4
Astım	46±12	21	15	5

Tablo 2. KOAH ve Astımda tüm evreler için ortalama değerler

	KOAH	Astım
FVC (%)	52.43±18.47	69.24±22.04
FEV1(%)	40.04±17.99	58.98±21.07
FEV1/FVC	52.89±15.08	63.20±16.19
PIF (%)	31.73±22.96	41.90±17.53
PIF lt/dk	100.32±37.43	111.02±34.71
İn-PIF lt/dk	85.47±24.15	101.22±22.49

kullanılmaya başlamıştır. Özellikle KOAH ve astım gibi hava yollarında akım kısıtlamasıyla seyreden kronik hastalıkların tedavisinde inhalasyon başta gelen tedavi şeklidir (1).

İnhalasyon tedavisinde amaç ilaç partiküllerinin akciğer periferlerine kadar iletmektir. Tedavinin etkinliği akciğere giren ilaç miktarı ve dağılımına bağlıdır. Tedavinin etkinliğini belirleyen faktörler ise ilaç partikül özellikleri, inhalasyon şekli ve kişiye ait özelliklerdir (1). İnhalasyon tedavisinde Ölçülü doz inhaler (ÖDİ), Kuru toz inhaler (KTİ) ve nebulizatörler kullanılmaktadır. Nebulizatörler daha çok yaşlı ve çocuklarda akut ataklarda kullanılırken, KTİ ve ÖDİ uzun süreli tedavilerde tercih edilmektedir (2).

ÖDİ, hastanın el-ağız koordinasyonu gerektirmesi, içerdiği kollajenli chlorofluorocarbon gibi ilaç püskürtücü gazların atmosfere zararlı etkileri ve KTİ kadar stabil aerosol bulutu oluşturamaması nedeniyle kullanma eğilimi azaldığı bildirilmiştir (2).

KTİ ise ilaç püskürtücü gaz içermemesi, daha çok ilaç partikülünü periferine iletebilmesi ve kullanım kolaylığı nedeniyle daha çok tercih edilmektedir. KTİ kullanımını en çok kısıtlayan faktör hastanın inspratuvar efor kapasitesine bağlı olarak alınabilmesi yani oluşturulan inspratuvar akım hızlarından etkilenmesidir. İnspratuvar eforun göstergesi olan inspratuvar akım hızı obstrüktif hastalıkların şiddetlerine göre değişkenlik göstermektedir. Değişik KTİ cihazlarının farklı iç dirençlere sahip olması ve farklı akım hızlarına izin ver-

mesi, farklı şiddetteki hastalara verilecek cihaz seçiminde dikkat edilmesi gereken önemli bir noktadır. Hastaya hastalığına uygun ilaç seçmek kadar uygun cihazında seçimi yaşamsal önem taşımaktadır (2).

Bu çalışmada farklı şiddetlerdeki Astım ve KOAH'lı hastaların inspratuvar akım hızlarını ölçmek ve farklı KTİ kullanımında oluşan akım hızlarını karşılaştırarak (akım hızı kısıtlamasını saptamak) tedavi etkinliklerini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Haziran 2001 ile Şubat 2002 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı'nda takip edilen farklı şiddetlerdeki 74 KOAH'lı (15 kadın, 59 erkek, yaş ort : 64±8 yıl) ve 41 Astımlı (31 kadın, 10 erkek; yaş ort: 46 ±12 yıl) hasta alındı. KOAH'lı hastalar GOLD (3) ve astımlı hastalar GİNA (4) rehberleri esas alınarak tanı konduktan sonra şiddetlerine göre ağır, orta ve hafif olmak üzere üçer gruba ayrıldı. Hastaların yaş ortalamaları ve hastalık şiddetine göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmektedir. Tüm hastaların anamnez, fizik muayene ve rutin laboratuvar incelemeleri yapıldıktan sonra eş zamanlı olarak solunum fonksiyon testi uygulanarak FVC, FEV1, FEV1/FVC, PIF ve PIF(%) değerleri ölçüldü. Çalışmaya alınan tüm olgulara SFT'den sonra farklı kuru toz inhalerlerin iç dirençlerine ve oluşturdukları akım kısıt-

Tablo 3. KOAH ve Astımda tüm evreler için peak inspratuvar akım hızları (PIF)

	Şiddet	%PIF	PIF	İn- PIF
KOAH	Ağır	29.30±15.96	88.83±13.54	79.17±22.12
	Orta	41.30±10.35	136.20±37.64	112.00±10.06
	Hafif	72.00±10.06	189.00±15.88	113.00±7.50
Astım	Ağır	35.67±14.65	100.95±37.20	96.67±27.08
	Orta	46.27±20.37	112.93±24.84	103.00±16.99
	Hafif	55.00±7.62	147.60±27.36	115.00±5.00

Tablo 4. KOAH ve Astıma tüm şiddetleri için İn-check cihazı ile ölçülen inhale akım hızları

	Şiddet	Diskaler(L/dk)	Turbohaler(L/dk)	Autohaler(Ldk)	Surehaler(L/dk)
KOAH	Ağır	56.66±16.61	47.91±15.60	53.30±18.32	67.86±22.20
	Orta	76.00±15.05	68.00±12.51	82.00±13.16	97.50±19.03
	Hafif	71.25±14.93	57.50±16.58	70.00±15.81	98.75±16.52
Astım	Ağır	75.47±19.42	62.14±16.85	73.80±22.41	80.47±24.89
	Orta	79.00±25.22	64.66±21.33	76.86±20.72	94.33±20.77
	Hafif	80.00±15.41	72.00±16.80	79.00±20.43	90.00±19.68

lamalarına göre dizayn edilmiş 'In-check Cihazı' uygulandı (Resim 1). Cihazda inspratuvar kısıtlama olmadan ölçülen Peak inspratuvar akım hızı (İn-PIF) ile Diskaler, Turbohaler, Autohaler ve Surehaler için oluşturulan akım hızları kaydedildi (5,6).

İn-check cihazı ile insprasyon sırasında cihazın iç direncini geçtikten sonraki akım hızı ölçülür. Cihaz farklı inhalelerin iç dirençlerine göre dizayn edilmiş olup, her inhale için ilaç partiküllerinin inhalasyonu için gerekli en uygun akım hızları belirtilmiştir (5,6). İstatistiksel analizler SPSS paket programı kullanılarak yapıldı. Post-hoc Duncan testi uygulandı.

Bulgular

Çalışmaya alınan KOAH ve Astımlı hastaların ölçülen SFT parametreleri Tablo 2'de gösterilmektedir. Tüm hastaların hastalık şiddetlerine göre SFT'de ölçülen PIF ve İn-PIF değerleri Tablo 3'te gösterilmektedir. Ölçülen PIF ile İn-PIF değerlerinin istatistiksel olarak uyumlu olduğu görüldü (KOAH da $r=0.691$, $p<0.001$ ve Astım da $r=0.769$, $p<0.001$). Hem PIF hem de İn-PIF'in en düşük değerleri Ağır şiddetteki KOAH'lı hasta grubun-

da idi. KOAH ve Astımın tüm şiddetleri için İn-check cihazı ile ölçülen inhale akım hızları Tablo 4'te gösterilmektedir. Yapılan istatistiksel analizde hastalık şiddetine göre inhaleler için ölçülen akım hızları (iç dirençlerinin izin verdiği akım hızları) karşılaştırıldığında:

KOAH: Ağır şiddette: T en düşük akım hızı oluştururken (iç direnci en fazla) A ile anlamlı fark olmamış. D, T den anlamlı yüksek akıma izin vermiş. S de tümünden anlamlı yüksek akım oluşturmuş. Orta şiddette: D, T, ve A benzer akım hızları oluşturmuş. S tümünden anlamlı derecede yüksek akım hızına izin vermiş. Hafif şiddette: T en düşük akım hızı oluşturmuş ancak bu D ve A dan anlamlı olarak düşük değil, S den anlamlı düşük. S de en yüksek akım olup, D ve A dan anlamlı yükseklikte değil.

Astım: Ağır şiddette: D, T ve A benzer akım hızları oluştururken S tümünden anlamlı olarak yüksek akım hızına izin vermiş, Orta şiddette: T ve A en düşük akım hızı oluşturmuş, ancak bu D den anlamlı derecede farklı değilmiş, S, T ve A dan anlamlı derecede yüksek akım hızı oluşturmuş, ancak D den anlamlı yüksek akım oluşturmamış. Hafif şiddette: Tümünün oluşturduğu



Resim 1. İn-Check cihazı

(müsaade ettiği) akım hızları benzer.

Tartışma

İnhalasyon, obstriktif hava yolu hastalıklarının (Astım ve KOAH) tedavisinde en etkili ve güvenli yoldur. Bu yolla, hava yollarına direkt ilaç uygulanması, hızlı etki, az dozda istenen etki ve yan etkilerin az olması sağlanmış olduğu bildirilmektedir (1).

ÖDİ kullanıldığında alt solunum yollarına ulaşan ilaç miktarı %7-11 oranında olduğu çeşitli bildirilmiştir (7). El-ağız koordinasyonu gerektirmesi, irritasyon öksürüğü yapabilmeleri, yüksek dozda kullanılamamaları ve cihaz içinde kalan ilaç miktarının bilinememesi en önemli dezavantajlarıdır (2).

KTİ'de el-ağız koordinasyonu gerektirmemesi, ilaç püskürtücü gaz içermemesi, ve yüksek dozda ilaç alınabilmesi başlıca avantajlarıdır. Efektif bir insprasyon ile ilacın alt solunum yollarına ulaşma oranı Turbotalerde %20-30 olarak bulunmuş (8), aynı oran Diskhalerlerde %16-21 olduğu saptanmıştır (9).

İlacın alınabilmesi için gereken en ideal inspratuar akım hızı Diskhaler için 30-90 lt/dak, T içinse 60-90 lt/dak olarak ölçülmüştür. 30-40 l/dk'lık bir inspratuar akımla Turbotalerden salınan ve akciğere ulaşan miktar %50 azalmaktadır (8). İdeal akım hızından daha düşük akım hızları ile ilaç inhale edilememekte, yüksek akım hızlarındaysa partiküller üst solunum yollarında toplanmakta, akciğerin periferine ulaşamamaktadır. Hastaların yeterli inspratuar akım hızı oluşturamamalarının en önemli sebebi hiperinflasyondur. KOAH'da ayrıca elastik recoil in kaybıda vardır. Hiperinflasyon sonucunda özellikle diafragmaya olan bası nedeniyle solunum kas fonksiyonlarında bozulma oluşur (10,11). Bu olgularda artan FRC ile birlikte

diafragma uzunluğunun normalden %40 daha kısa olduğu ve güç-kapasite ilişkisinin bozulduğu gösterilmiştir (12). Diafragmanın maksimal inspratuar gücündeki azalma nedeniyle olabilecek solunum kas yorgunluğundan korumak amacıyla bu hastalar hızlı ve yüzeysel solunum yaparlar ve kısıtlı inspratuar efor kapasitesine sahiptirler (13). Bu hastalarda SFT'de RV, FRC, TLC, RV/TLC artma gözlenirken, IC, FVC, FEV1, FEV1/FVC ve inspratuar solunum kas gücünde azalma saptanır. Hafif şiddetteki olgularda sadece ekspiratuar akım hızları etkilenirken, orta ve ağır şiddetteki olgularda inspratuar akım hızlarında da azalma saptanır.

Çalışmamızda elde edilen değerler literatürde Diskhaler cihazı için belirtilen değerler ile uyumluydu. Turbotaler için bulunan değerlerden ise sadece şiddetli KOAH'lı hastalarda düşüktü. Çalışmamızda ayrıca astım ve KOAH'ın artan şiddeti ile ölçülen PIF değerlerindeki azalma arasında anlamlı bir korelasyon gözledik.

Autohaler solunumla tetiklenen bir ölçülü doz inhaler formudur. İnhalasyon sırasında aktifleşip tetiklenen bir sisteme sahiptir. El-ağız koordinasyonu diğer ölçülü doz inhalerlerden daha iyidir. Ancak diğerlerinden daha büyük olup taşınırılığı daha zordur. Türkiye'de bu form bulunmamaktadır. Çalışmamızda hastalıkların tüm şiddetlerinde Autohallerin Diskhaler ile benzer akım profili oluşturduğu gözlenmiştir.

Tarsin ve ark. (14) yaptıkları invitro çalışmada farklı üç (30, 60, 90 L/dk) PIF değerlerinde Turbotaler kullanımında budesonid ve formoterolün akciğerlerdeki birikme oranlarını araştırmışlardır. Bu oranlar Budesonid için sırasıyla %18.2, %16.6 ve %36.0 olarak bulunmuştur. Aynı parametreler formoterol için sırasıyla %20.3, %16.8 ve %36.2 olarak bulunmuştur. Bu

çalışmada Turbobahalerdeki akım hızı arttıkça orantılı olarak yüksek doz ilaç alındığı gösterilmiştir.

Cegla (15) Turbobahaler ile Novalizer kullanımındaki inspratuvar akım özelliklerini karşılaştırdığı çalışmasında, Turbobahaler kullanımında akciğer fonksiyonları ile inspratuvar akım arasında negatif korelasyon olduğunu göstermiştir. Hastaların %40'dan fazlasının inspratuvar akım hızını 60 L/dk değerine çıkaramadığını saptamıştır. Çalışmamızda benzer bir sonuç olarak akciğer fonksiyonları ile inspratuvar akım arasında negatif korelasyon olduğunu saptadık. Hastalık şiddeti arttıkça Turbobahaler kullanımında ölçülen PIF değerlerinde azalma gözledik.

Brown ve ark. (16) astımlı hastalarda Turbobahaler kullanımında ölçülen PIF'i değerlendirmişler. SFT'de ölçülen PIF'i 152 L/dk ve Turbobahaler kullanımındaki PIF'i 60 L/dk olarak bulmuşlar. Çalışmamızda da benzer bir sonuç olarak tüm hastalık şiddetlerinde SFT'de ölçülen PIF ile Turbobahaler kullanımında ölçülen PIF arasında belirgin fark gözledik.

Kaneko ve ark. (17) 105 astımlı hastada yaptıkları çalışmada Turbobahalerde ortalama PIF'i 61 L/dk olarak bulmuşlar. Sadece iki hasta 30 L/dk dan daha düşük PIF oluşturabilmişlerdir. Çalışma sonunda Turbobahalerin astımlı Japonlar için yararlı olduğu sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda da bu çalışmayla uyumlu olarak astımın tüm şiddetindeki hastalarda Turbobahaler kullanımında ölçülen PIF'in 60 L/dk 'dan daha yüksek değerler (en düşük değer 62 L/dk) olduğunu gördük.

Burnell ve ark.(18) ağır KOAH'lı hastalarda Diskhaler ve Turbobahaler inhalasyon profillerini karşılaştırdıkları çalışmada, Diskhaler kullanımında ölçülen PIF 82.31 L/dk olarak bulunmuştur. Aynı akım hızı Turbobahaler için 53.51 olarak saptanmıştır. Diskhalerin, Turbobahalerden istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$) oranda yüksek akım hızlarına izin verdiği belirtilmiştir. Çalışmamızda da benzer olarak ağır şiddetteki KOAH'lı hastalarda Turbobahaler için ölçülen PIF 56 L/dk iken Turbobahaler için 48 L/dk olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda sadece ağır şiddetteki KOAH grubunda Turbobahaler kullanımı için ölçülen PIF değeri 60 L/dk nın altındadır (48 L/dk). Ağır şiddetteki KOAH'lı hastaların turbobahaler kullanması halinde ilacı inhalasyonunda yetersizlik görülebilir. Aynı grupta Diskhaler için elde edilen değer (56 L/dk) literatürde belirtilen efektif PIF değerleri olan 30-90 L/dk arasındaki ideal inspratuvar akım hızı aralığında olması nedeniyle ağır şiddetteki KOAH'lı hastalarda daha efektif ilaç inhalasyonu sağlanabilir.

Sonuç olarak KOAH ve astımda FVC ve PIF'daki kısıtlamaların, hastalığın şiddeti ile korele olduğu gözlemlendi. Surehaleler astım ve KOAH ın özellikle ağır ve orta şiddetlerinde diğer kuru toz inhalerlerden anlamlı olarak daha yüksek akım hızlarına izin verdiği (daha düşük iç dirence sahip olduğu) görüldü. Autohaleler ve Diskaleler hastalıkların tüm şiddetlerinde benzer akım

hızları oluşturduğu görüldü. Diskhalelerin, Turbobahalerden sadece KOAH'ın ağır şiddetinde daha yüksek inspratuvar akım hızı oluşturduğu, astım ve KOAH'ın diğer evrelerinde benzer akımlar olduğu görüldü.

Kaynaklar

- 1-Erk M. İnhalasyon tedavisi kitabı In: Hastürk S(ed). Aerosol partiküller 2002:13-19
- 2- Hastürk S. İnhalasyon tedavisi kitabı In: Hastürk S. İnhalasyon tedavi cihazları 2002:71-101
- 3- Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2003
- 4- Global Initiative For Asthma management and prevention (GINA) 2002
- 5- Nsour WM, Alldred A, Corrado J, Chrystyn H. Measurement of peak inhalation rates with an in-check meter to identify an elderly patient's ability to use a turbuhaler. Respir Med. 2001 Dec;95(12):965-8
- 6- Ross DL, Schultz RK. Effect of inhalation flow rate on the dosing characteristics of dry powder inhaler (DPI) and metered dose inhaler (MDI) products. J Aerosol Med. 1996;9(2):215-26
- 7- Süerdem M. İnhalasyon tedavisi, Fotokopi 99, Konya, 1999:24-33
- 8- Kamps AW, Brand PL, Roorda RJ. Variation of peak inspiratory flow through dry powder inhalers in children with stable and unstable asthma. Pediatr Pulmonol 2004 Jan;37(1):65-70
- 9- Kamin WE, Genz T, Roeder S, et al. The inhalation manager: a new computer-based device to assess inhalation technique and drug delivery to the patient. J Aerosol Med. 2003 Spring;16(1):21-9
- 10- De Troyer A. Effect of hyperinflation on the diaphragm. Eur Respir J 1997;10:708-13
- 11- Maclem PT. Hyperinflation and respiratory muscle interaction. Eur Respir J 1997;10:934-41
- 12- Marchand E, Decramer M. Respiratory muscle function and drive in chronic obstructive pulmonary disease. Clin. Chest Med. 2000;21 :679-92
- 13- Cherniack NS. Control of breathing in COPD. In: Cherniack NS (ed). chronic obstructive pulmonary disease. Philadelphia: WB Saunders Comp, 1991:117-26
- 14- Tarsin W, Assi KH, Chrystyn H. In-vitro- and inter-inhaler flow rate-dependent dosage emission from a combination of budesonide and eformoterol in a dry powder inhaler. J Aerosol Med. 2004 Spring;17(1):25-32
- 15- Cegla UH. Pressure and inspratory flow characteristics of dry powder inhalers. Respir Med. 2004 Apr;98 Suppl A:S22-8
- 16- Brown PH, Ning AC, Greening AP, McLean A, Crompton GK. Peak inspratory flow through Turbobahaler in acute asthma. Eur Respir J. 1995 Nov; 8(11):1940-1.
- 17- Kaneko N, Narushima M, Tanaka K, Suzuki H. The

efficacy of Turbuhaler dry powder inhaler in Japanese asthma--measurement of peak inspiratory flow when using Turbuhaler]

Arerugi. 1996 Jul;45(7):649-54

18- Burnell PK, Small T, Doing S, Jenkins R, Gibson

GJ. Ex-vivo product performance of Discus and Turbohaler inhalers using inhalation profiles from patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med. 2001 May;95(5):324-30