

TİYOTROPİYUMUN OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIKLARI ÜZERİNE ETKİLERİ

Tanseli GÖNLÜGÜR¹, Uğur GÖNLÜGÜR²

¹Sivas Numune Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, 58040, Sivas
²Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, 58140, Sivas

ÖZET

Amaç: Tiyotropiyumun obstrüktif akciğer hastalıklarındaki rolünü değerlendirmek. **Ana bulgular:** Tiyotropiyum günde tek doz kullanılan yeni bir inhale antikolinergik bronkodilatatördür. Etkisi M3 muskarinik reseptör blokajına bağlı olarak 24 saatten uzun sürer. Tiyotropiyum vital kapasiteyi, inspiratuar kapasiteyi ve soluk hacmini artırırken rezidüel volüm ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltmaktadır. İlaç aşırı şişkinliği azalttığından kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda nefes darlığının iyileşmesi olağandır. Tiyotropiyum alan olgular, çalışmalarda plasebo veya ipratropiyum alanlara göre % 20-30 oranında daha az alevlenme geçirmektedir. Yıllık FEV1 (1.saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim) kaybı tiyotropiyum ile düzelebilmektedir. **Sonuç:** Tiyotropiyum stabil kronik obstrüktif akciğer hastalığının uzun süreli tedavisinde iyi bir ilaç gibi durmaktadır.

Anahtar kelimeler: Tiyotropiyum, bronkodilatatör ajanlar, akciğer hastalığı, kronik obstrüktif
Selçuk Tıp Derg 2009; 53-57

SUMMARY

THE EFFECTS OF TIOTROPIUM ON OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES

Aim: To assess the role of tiotropium on obstructive airway diseases. **Main findings:** Tiotropium is a novel, once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator. Its effect persists more than 24 hours due to M3 muscarinic receptor blockade. Tiotropium increases vital capacity, inspiratory capacity, and tidal volume whereas decreases residual volume, and functional residual capacity. The relief of dyspnea is common in patients with chronic obstructive pulmonary disease because the reduction in hyperinflation by the drug. Patients receiving tiotropium have been experienced 20 to 30 % fewer exacerbations than they receiving placebo or ipratropium. The annual loss of FEV1 (Forced Expiratory Volume in 1 second) may be restored by tiotropium. **Conclusions:** It seems that tiotropium is a good drug for long-term treatment for stable chronic obstructive pulmonary disease.

Key words: Tiotropium, bronchodilator agents, pulmonary disease, chronic obstructive

Haberleşme adresi: **Dr. Tanseli GÖNLÜGÜR**
İç Anadolu Apt. B Blok Dr:9 Yenişehir, SİVAS
e-posta: tefeoglu@gmail.com

Geliş Tarihi: 09.10.2007 **Yayına Kabul Tarihi: 09.01.2008**

GİRİŞ

Doğal ortamda bulunan antikolinergik alkaloidler (atropin, skopolamin) uzun yıllar tıpta kullanılmış ancak sistemik yan etkiler nedeniyle klinik faydaları sınırlı kalmıştır. Atropinin sentetik kuarterner amonyum türevi olan ipratropiyumun bulunması antikolinergik ajanların tedaviye girmesinde dönüm noktasını teşkil etmiştir. Mukozalardan iyi bir emilme özelliği göstermeyen bu ajanlar son 20 yılda kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tedavisinin vazgeçilmez ilaçlarından biri olmuştur (1). İpratropiyum 1980'lerde (2), tiyotropiyum ise 2000'li yılların başlarında kullanıma girmiştir (1).

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Kısa etkili antikolinergik ajanlardan ipratropiyumun etki süresi 4-6 saat iken oksitropiyumunki 5-8 saattir. İpratropiyum ve oksitropiyumun bronkodilatör etkisi kısa etkili beta 2 agonistlere göre daha geç başlamakta olup maksimum bronkodilatör etki 60-90. dakikalarda ortaya çıkmaktadır. Ancak beta 2 agonistlerle kıyaslandığında ipratropiyumun etkisi 1-2 saat daha uzun sürmektedir. Ocak-2004 'den itibaren Amerika Birleşik Devletlerinde kullanıma giren (3) ve ipratropiyumdan türetilen tiyotropiyumun bronkodilatör etkisi 24 saatten uzun olup 48 saate kadar sürmektedir (1). Sentetik kuarterner amonyum bileşiği olan tiyotropiyumun tek doz inhalasyonundan sonra FEV1 'deki zirve yükseklik 3-4. saatlerde oluşmaktadır (4).

İpratropiyum ve tiyotropiyum muskarinik M1, M2 ve M3 reseptörlerine bağlanmakla beraber M1 ve M3 muskarinik reseptörlere daha kuvvetli bir ilgi gösterirler. Hem ipratropiyum hem tiyotropiyum asetil kolin salgısını baskılayan M2 otoresseptörlerden kısa zamanda ayrılırlar. İpratropiyumun M3 reseptörü ile yaptığı kompleksin yarılanma ömrü 18 dakika iken tiyotropiyumunki 35 saattir (1). Tiyotropiyumun M2 reseptör kompleksinin yarılanma ömrü 3.6 saat, M1 reseptör kompleksindeki 14.6 saattir (2). M1 reseptörlerinin uyarılması refleks bronkospazma yol açarken M3 reseptörleri bronş düz kaslarını kasmaktadır (5). Tiyotropi-

yum M1 ve M3 reseptörlerini bloke ederek uzun süreli bronkodilatasyon yapmaktadır.

Uzun süreli antikolinergik kullanımında ilaca karşı tolerans saptanmamıştır (1,3). Tiyotropiyumun en sık yan etkisi olan ağız kuruluğu olguların % 10-16 'sında görülmektedir (3). Ancak ağız kuruluğu gibi yan etkiler tüm inhale antikolinergik ajanlarda ortaya çıkabilmektedir (1). Bu ajanların doğrudan göze ulaşmaları durumunda pupil dilatasyonu, görmede bozukluk ve akut glokom atağı oluşabilir (6).

STABİL KOAH TEDAVİSİNDE TİYOTROPİYUM

Amerikan ve Avrupa Solunum Derneklerinin ortak kılavuzu aralıklı semptomlar varsa kısa etkili, sürekli semptomlar varsa uzun etkili bronkodilatör tedaviyi önermektedir (7). Antikolinergik inhale ajanların esas klinik kullanımı stabil KOAH 'ın tedavisidir (1). Plasebo ile kıyaslandığında tiyotropiyum KOAH hastalarında FEV1 (1. saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim), FVC (zorlu vital kapasite), PEF (zirve akım hızı) ve FEF25-75% (ekspiryum ortası maksimum akım hızı) düzeylerinde anlamlı artışlar yapmaktadır. FEV1 'deki zirve artış 3-4. saatlerde gerçekleşmekte, plato yapan etki azalarak 48. saate kadar devam etmektedir (4). Doza verilen bronkodilatör yanıtın araştırıldığı bir çalışmada 4.5 ile 36 mikrogram arasındaki dozların benzer spirometrik etkiler yarattığı, ideal dozun 18 mikrogram olduğu belirtilmiştir (8). Günde tek doz alınan tiyotropiyumun günde 2 kez alınan salmeterol (5,9) ve günde 4 kez alınan ipratropiyumdan (10) istatistiksel olarak daha fazla FEV1 artışı yaptığı bildirilmiştir.

Kolinergik sistemin santral havayollarında yoğunlaştığı ve periferik havayolu hastalıklarında etkilerinin sınırlı olabileceği öne sürülmektedir. Ancak antikolinergik ajanlar amfizemlilerde rezidüel volümü ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi düşürmüş ve inspiratuar kapasiteyi arttırmışlardır (6). Bu da amfizem gibi küçük havayolu obstrüksiyonu ile karakterize durumlarda hiperinflasyonu düzeltebileceklerini göstermektedir (11-13).

Düzenli tiyotropiyum kullanımında ilacın etkisi

24 saatten uzun sürdüğünden takip eden gün tiyotropiyum inhale edilmeden önceki bazal FEV1 daha yüksek olmaktadır. Birinci haftanın sonunda FEV1, ilk doz alımı öncesindeki değerine göre % 18, FVC ise % 27 artmış olarak bulunmuştur. Tiyotropiyum tamamen bırakılırsa FEV1 ve FVC düzeyleri çalışma öncesi orijinal düzeylerine 3 hafta sonra düşmektedir (3).

Antikolinerjik ajanların yıllık FEV1 kaybı üzerine etkileri araştırılmıştır. Hafif ve orta ağırlıktaki KOAH olgularının dahil edildiği 5 yıllık "Akciğer Sağlığı" çalışmasında düzenli ipratropiyum kullanımının yıllık FEV1 kaybı üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır (14). Bir başka çalışmada 1 yılın sonunda FEV1, ipratropiyum kullananlarda 3 ml azalmış iken tiyotropiyum kullananlarda çalışma öncesine göre 120 ml artmıştır (10).

KOAH'da idame tedavisinin amacı semptomların giderilmesi ve alevlenme sayısının azaltılmasıdır (13). Her ne kadar dispne indeksi üzerine tiyotropiyum ile salmeterol arasında istatistiksel farklılık saptanmasa da (1,9), plasebo (15) veya ipratropiyum (10) alanlar ile kıyaslandığında, dispne nedeniyle kurtarıcı ilaç olarak albuterol kullanımı tiyotropiyum grubunda anlamlı olarak daha az bulunmuştur. "Saint George" solunum anketi 0 ile 100 arasında puanlanan bir anket olup düşük puanlar daha iyi bir hayat kalitesini göstermektedir. Tiyotropiyum, plasebo (15) veya ipratropiyum (10) ile kıyaslandığında hayat kalitesini iyileştirmekle beraber salmeterol ile kıyaslandığında bu etkiyi gösterememiştir (3).

KOAH'da her bir alevlenme, akciğer fonksiyonlarında kayıp ve yaşam kalitesindeki bozulma ile beraberdir (3,7). Tiyotropiyum bir sonraki alevlenmeye kadar geçen süreyi uzatmaktadır (3,10). Bir çalışmada plasebo ile kıyaslandığında bir sonraki alevlenme zamanını yaklaşık 100 gün geciktirdiği bildirilmiştir (13). Buna ek olarak gerek plasebo (7,13,15) gerek ipratropiyum (10) gerekse salmeterol (9) karşılaştırmalı çalışmalarda tiyotropiyumun KOAH alevlenmelerinin sıklığını azalttığı tespit edilmiştir. Tiyotropiyum, alevlenmeleri % 24 (10), % 30 (15) hatta % 35 (13) oranında

azaltabilmektedir. Antikolinerjiklerin KOAH alevlenmelerini azaltıcı etkisi daha önceden saptanmıştır. Albuterol ile kıyaslandığında tek başına ipratropiyum veya ipratropiyum/albuterol kombinasyonunun KOAH alevlenmelerini % 33 azalttığı bildirilmiştir (16). Tiyotropiyumun alevlenme sıklığını azaltmasının altında hiperinflasyonu düzeltici etkisi yatabilir. Bilindiği üzere alevlenme olgularının çoğu nefes darlığı yakınması ile gelmektedir. Nefes darlığının sebebi de genellikle artmış hiperinflasyondur. Hiperinflasyonu düzeltten tiyotropiyum dispne hissini yaratacak eşiğe daha zor ulaşılmasını sağlamakta ve hastane ziyaretlerinin azalmasına yol açabilmektedir. Tiyotropiyum, ipratropiyum ile kıyaslandığında alevlenme nedeniyle yatış oranlarını istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmayan (% 11.7 'den % 7.3'e) ancak plasebo ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşan (% 9.4'den % 5.5 'e) düzeylere düşürmektedir (7). Buna karşın bazı çalışmalarda tiyotropiyum alanlar ile plasebo alanlar arasında hastaneye yatış açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (13). Uzun süreli ipratropiyum tedavisinin ise KOAH'da atak sıklığı, egzersiz toleransı ve yaşam kalitesi üzerine etkileri hafif düzeydedir (1).

KOAH ALEVLENMELERİNDE TİYOTROPİYUM

KOAH alevlenmelerinde kısa etkili beta 2 agonist tek başına ve yeterli dozda kullanıldığında antikolinerjiklerin bronkodilatatör amaçlı tedaviye eklenmesinin bir avantajı yoktur. KOAH alevlenmesi ile gelen bir hastada ancak beta 2 agonist inhalasyonuna uygun bir cevap alınmamışsa antikolinerjikler tedaviye eklenmelidir (17). Diğer yandan FEV1 'de zirve yüksekliği 3-4. saatlerde gerçekleştirdiğinden (4) yani etkisi geç başladığından tiyotropiyumun akut ataklarda kurtarıcılığı yoktur. Ancak önceden tiyotropiyum alan bir olguda KOAH alevlenmesi olunca tiyotropiyumun kesilip ipratropiyum başlanmasının da bir faydası yoktur (1).

ASTIMDA TİYOTROPİYUM

Astım hastalarında kısa etkili beta 2 agonistlerin ipratropiyumdan daha fazla bir bronkodilata-

syon yaptığı bilinmektedir. Bu nedenle astım ataklarında tercih edilecek ajan kısa etkili beta 2 agonistler olmalıdır. Ancak beta 2 adrenerjik yan etkilerini tahammül edemeyen astımlılarda ipratropiyum faydalı bir alternatif olabilir. Diğer yandan hasta akut ciddi astım tablosu ile gelmişse beta 2 agonistlerle ipratropiyumun kombine edilmesinin faydalı olabileceği düşünülmektedir. Antikolinergikler beta 2 agonistlerle kombine edildiklerinde FEV1'de tek tek kullanımlarına göre daha fazla bir artışa neden olmaktadır (1).

Antikolinergiklerin astımda ikinci planda kalmalarının bir nedeni de astım hastalarının antikolinergiklere verdiği cevabın bireyler arasında heterojen bir özellik sergilemesidir.

Bazı araştırmacılar genç astımlıların (18) veya yaşlı astımlıların (19), bazıları ise intrensek astımı olanların (20) antikolinergiklere iyi yanıt verdiğini ifade etmiştir. Diğer yandan antikolinergiklerin 3 haftalık inhalasyonu havayolunda M2 ve M3 reseptör yoğunluklarını arttırmaktadır (21). Dolayısıyla bronkodilatasyon amaçlı antikolinergik tedavi başlanmış astım hastalarında tedavi kesilecek olursa havayolu aşırı cevaplılığında ani artışlar ortaya çıkabilir.

Sonuç olarak tiotropiyumun astımda ve KOAH alevlenmesinde pek yeri olmamakla birlikte stabil KOAH hastasının idame tedavisinde alevlenme sıklığını, nefes darlığı hissini ve yıllık FEV1 kayıplarını azalttığı için ideal bir ilaç gibi durmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Gross NJ. Anticholinergic agents in asthma and COPD. *Eur J Pharmacol*, 2006; 533: 36-9.
2. Casaburi R, Briggs DD jr, Donohue JF, Serby CW, Menjoge SS, Witek TJ jr. The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD. A 13-week multicenter trial. *Chest*, 2000; 118: 1294-302.
3. Gross NJ. Tiotropium bromide. *Chest*, 2004; 126: 1946-53.
4. Maesen FP, Smeets JJ, Sledsens TJ, Wald FD, Cornelissen PJ, Dutch Study Group. Tiotropium bromide, a new long-acting antimuscarinic bronchodilator: a pharmacodynamic study in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J*, 1995; 8: 1506-13.
5. Briggs DD jr, Covelli H, Lapidus R, Bhattacharya S, Kesten S, Cassino C. Improved daytime spirometric efficacy of tiotropium compared with salmeterol in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther*, 2005; 18: 397-404.
6. Gross NJ, Skorodin MS. Role of the parasympathetic system in airway obstruction due to emphysema. *N Engl J Med*, 1984; 311: 421-5.
7. Niewoehner DE, Rice K, Cote C, Paulson D, Cooper JA jr, Korducki L, et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled Anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2005; 143: 317-26.
8. Celli B, ZuWallack R, Wang S, Kesten S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest*, 2003; 124: 1743-8.
9. Brusasco V, Hodder R, Mitravilles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax*, 2003; 58: 399-404.
10. Vincken W, van Noord JA, Greenhorst AP, Bantje TA, Kesten S, Korducki L, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 year's treatment with tiotropium. *Eur Respir J*, 2002; 19: 209-16.
11. Celli B, ZuWallack R, Wang S, Kesten S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest*, 2003; 124: 1743-8.
12. Gonlugur U. The effect of tiotropium on the pulmonary diffusing capacity. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2007; 29: 535-7.
13. Dusser D, Bravo ML, Iacono P, MISTRAL study group. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur Respir J*, 2006; 27: 547-55.
14. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled Anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA*, 1994; 272: 1497-505.

15. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San PG, ZuWallack RL et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 2002; 19: 217-24.
16. Friedman M, Serby CW, Menjoge SS, Wilson JD, Hilleman DE, Witek TJ jr. Pharmacoeconomic evaluation of a combination of ipratropium plus albuterol compared to ipratropium alone and albuterol alone in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*, 1999; 115: 635-41.
17. Briggs DD jr, Covelli H, Lapidus R, Bhattacharya S, Kesten S, Cassino C. Improved daytime spirometric efficacy of tiotropium compared with salmeterol in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther*, 2005; 18: 397-404.
18. Vichyanond P, Sladek WA, Sur S, Hill MR, Szefer SJ, Nelson HS. Efficacy of atropine methylnitrate alone and in combination with albuterol in children with asthma. *Chest*, 1990; 98: 637-42.
19. Ullah MI, Newman GB, Saunders KB. Influence of age on response to ipratropium and salbutamol in asthma. *Thorax*, 1981; 36: 523-9.
20. Jalobe OM. Asthma vs non-specific reversible air-flow obstruction: clinical features and responsiveness to anticholinergic drugs. *Respiration*, 1984; 45: 237-42.
21. Gönlügür TE, Gönlügür U. Havayollarında kolinerjik mekanizmalar. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007; 27: 610-4.