

ASTIM VE KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA TEDAVİ

Dr. Münevver ERDİNÇ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

KRONİK ASTIM TEDAVİSİ

A) Hasta Eğitimi

1. Hastalığın doğası,
2. Tedavide önemli olanlar,
3. Atakların erken tanınması ve önlenmesi,
4. Evde PEFmetre izlemi,
5. Tedaviler, kullanma şekilleri ve yan etkilerin hastaya anlatılması.

B) Çevresel Kontrol

1. Duyarlaştırıcılar (allerjen, kimyasallar),
2. Bronkokonstrüksiyona neden olan tetikleyiciler,
3. İlaçlar ve gıda alışkanlıklarının belirlenmesi ve kaçınmanın sağlanması.

C) İlaç Tedavisinden oluşmaktadır.

Astım Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

I. Kontrol edici ilaçlar

- a. İn hale ve sistemik steroidler
- b. Lökotrien reseptör antagonistleri
- c. Uzun etkili beta₂ agonistler
- d. Uzun etkili teofilin
- e. Anti IgE tedavi

II. Semptom giderici ilaçlar

- a. Kısa etkili beta₂ agonistler
- b. Teofilinler
- c. Antikolinergikler

I. Kontrol edici ilaçlar

a. Kortikosteroidler

Burada sözü edilen steroidler özellikle inhale steroidlerdir. Sistemik steroidler düzenli kullanımdan ziyade ataklarda ve zor astımda kullanılmaktadırlar.

İnhale steroidler;

- Enflamatuvar hücrelerin bronş mukozasında birikimi, aktivasyonu ve mediyatör salınımını önleyerek enflamasyonu baskılar.
- Mikrovasküler permeabiliteyi önleyerek havayolunda ödem gelişimini engeller.
- Bronş düz kasında beta₂ reseptör sayısını artırır.
- Mukus hipersekresyonunu azaltırlar.

Ülkemizde budesonide, flutikazon ve beklometazon'un farklı dozlar ve kullanımlarda preparatları vardır. Orta doz uygulamasında; budesonid 400 mcg/gün, flutikazon 250 mcg/gün, beklometazon (CFC) 1000 mcg/gün, beklometazon(HFA) 200 mcg/gün dozlarında birbirinin eşdeğer dozları olarak kabul edilmektedir. Doğru kullanıldıklarında inhale steroidlerin anlamlı sistemik yan etkileri yoktur. Bilinen lokal yan etkileri ise; oral kandidiazis, ses kısıklığı ve öksürüktür. Kullandıktan hemen sonra ağzın çalkalanması ile bu yan etkilerden kaçınmak mümkündür.

b. Lökotrien Reseptör Antagonistleri

Sisteinil lökotrienlerin hedef hücrelerde bağlanarak etkilerini gösterdikleri lökotrien reseptörlerini bloke ederler. Eozinofilik enflamasyonu önlerken vasküler permeabilite, mukus sekresyonu ve bronkospazmda düzelme sağlarlar. Aspirin ve egzersiz astımı gibi özel durumlarda, hafif persistan astımda ve inhale steroid dozunun yükseltmek istenmediği durumlarda düşük doz inhale steroid ile birlikte kullanılabilir.

Montelukast ve Zafirlukast içeren preparatları ülkemizde bulunmaktadır.

c. Uzun Etkili Beta₂ Agonistler

Uzun etkili beta₂ agonistler (formoterol ve salmeterol) temelde benzer farmakolojik özelliklere sahiptirler. Bronkodilatatör etkileri en az 12 saat sürelidir. Beta₂ agonistler intrensek aktivitesindeki farklılık nedeniyle tam ve parsiyel agonist olarak tanımlanırlar. Her iki ilaç, bronş düz kas relaksasyonunda oldukça etkilidir. Tam agonist olan formoterol, parsiyel agonist olan salmeterolden daha fazla intrensek yararlılık ve daha hızlı bir etki başlangıç süresine sahiptir. Bu nedenle düzenli tedavi yanı sıra semptom giderici ilaç olarak da kullanılmakta, 'hızlı etkili' olarak tanımlanmaktadır. Formoterol dozla artan bir bronkodilatatör etkinliğe sahiptir.

Formoterolün 4,5, 6, 9 ve 12 mcg formoterol içeren kuru tozlarının 12 saatte bir kullanımı önerilmektedir. Günde 54 mcg kullanımın güvenli olduğu bilinmekte ise de total günlük dozun 24 mcg'yi aşmaması, gereğinde kullanım nedeniyle sık aşması halinde hekime başvurulması önerilmektedir. Salmeterolün ölçülü doz ve kuru toz inhaler formları, 12 saatte bir kullanılır ve günlük dozun 100 mcg'yi aşmaması önerilmektedir.

Son yıllarda bildirilen astıma bağlı ölüm riskinde artma nedeniyle, FDA, uzun etkili beta₂ agonistlerin astım tedavisinde; inhale veya oral steroidlerin yerini alamayacağını, tek başına kullanılmamaları, sadece inhale steroidle kombine olarak kullanılmaları gerekliliğini vurgulamıştır.

d. Uzun Etkili Teofilin

Fosfodiesteraz enzim inhibisyonu ve adenozin antagonisti etki ile bronş dilatasyonuna neden olur, diyafragma kontraktilesi ve mukosilyer klirensi artırır. Astım açısından hepsinden önemli olan, antienflamatuvar ve immunmodülatuvar etkinliğidir. Özellikle nokturnal semptomların varlığında günde tek doz kullanım, bronkodilatatör ve antienflamatuvar etkinlik yanı sıra düşük maliyet nedeni ile de tercih edilmektedir.

e. Anti IgE Tedavi

Yüksek doz inhale steroid ve uzun etkili beta₂ agonist tedaviye rağmen kontrol altına alınamayan, sık atak geçiren allerjik astımlı olgularda kullanılan Anti IgE tedavi (omalizumab), dolaşımdaki serbest IgE'yi bağlayarak, IgE'nin yüksek ve düşük afiniteli reseptörlere bağlanmasını önler. Astım

ataklarının sayısını, şiddetini ve hastane yatışlarını anlamlı derecede azalttığı pek çok çalışma ile gösterilmiş, submukozal IgE+ hücreleri, submukozal eozinofilleri ve balgam eozinofil sayısını azalttığını gösteren çalışmalar ile antienflamatuvar etkinliği desteklenmiştir.

Hastanın vücut ağırlığına ve başlangıçtaki total IgE düzeylerine (30 - 700 IU/ml) göre 2 ya da 4 haftada bir SC uygulanır. Tedaviye yanıt 16 hafta sonra değerlendirilir.

II. Semptom Giderici İlaçlar

Bu grupta, antienflamatuvar etkinliği olmayan, bronkodilatör etkinlikleri nedeniyle atak sırasında ya da ağır astımda sürekli kullanılan teofilin ve antikolinergik ilaçlar yanı sıra sadece gereğinde kullanım preparatı olan kısa etkili beta₂ agonistler yer almaktadır.

Kısa etkili beta₂ agonistlerin etkileri dakikalar içinde başlamakta, 15-20 dak.da maksimuma ulaşmakta ve 4-8 saat sürmektedir. Salbutamol ve terbutalin içeren preparatları, düzenli kullanımdan ziyade gereğinde, kurtarıcı ilaç olarak kullanılmaktadır. İnhalasyon yolu ile kullanıldıklarında sistemik yan etkiler minimaldir ancak kullanılan cihaza göre sistemik emilim de değişmektedir. Tremor, taşikardi, palpasyon, uzun QT aralığı en sık tanımlanan yan etkilerdir.

Beta₂ agonist kullanımı sonrası PaO₂'de geçici azalmalar (5mmHg kadar) meydana gelebilmektedir. Bu, muhtemelen artmış kardiyak çıkışın neden olduğu artmış pulmoner kan akımı ile, azalmış ventilasyon alanlarındaki kompanzatuvar vazokonstriksiyon nedeniyle. Ataklarda beta₂ agonist alımı sırasında hipoksi oluşumunun ani ölümlere katkısı olduğu ileri sürülmekte, ağır, hipoksik solunum yetmezliği tablosu içinde olan hastalara beta₂ agonist yanısıra oksijen de verilmesi önerilmektedir.

Kısa etkili beta₂ agonistlerin sürekli ve düzenli kullanımı, bronkodilatör duyarlılığında azalmaya yani tolerans veya desensitizasyona neden olabilir. Bu durum, beta₂ agonist reseptörlerinin hem downregülasyonu, hem de bağlanma afinitesinde azalmaya bağlı bir reseptör fenomenidir. Bu nedenle sürekli, düzenli kullanımları önerilmemektedir. Bu downregülasyonun sistemik steroidler ile önlenemediği ileri sürülmektedir.

Antikolinergikler; muskarinik reseptörleri bloke edip, bronş düz kas vagal tonüsünü azaltarak bronkodilatör etki sağlarlar. Ayrıca mukus sekresyonunu azaltırlar. Beta₂ agonistlere göre bronş hiperreaktivitesini azaltıcı etkileri daha zayıf olup bronkodilatör etkileri daha geç ortaya çıkar. Ataklarda kısa etkili beta₂ agonistlerle birlikte sık kullanılan bu grup ilaçlar, düzenli tedavide ancak ağır astım olgularında tercih edilmektedirler. Kısa etkili, semptom giderici olarak kullanılan ipratropium bromürün bronkodilatör etkisi kısa sürede başlamakta, 6-8 saat sürmektedir. Düzenli tedavide kullanılan tiotropium, günde tek doz kullanılmakta olup etki süresi 24 saattir.

Tedavi Planı

GINA 2000'e göre astım tedavisi; hasta eğitimi, tetiği çeken etkenlerden uzaklaştırma, hastalığın ağırlığının belirlenmesi, uzun süreli tedavi, atak için tedavi planı yapılması ve hastanın düzenli takibi temelinde uygulanmakta iken, GINA 2006'da değişen astım profili göz önünde bulundurularak; hasta/hekim işbirliğinin geliştirilmesi, risk faktörlerinin tanımlanması ve maruziyetin azaltılması, hastalığın değerlendirilmesi, tedavi edilmesi ve izlenmesi, atakların ve özel durumların tedavisi şeklinde tanımlanmıştır.

Önceki kılavuzlarda klinik şiddetine göre; hafif intermittan, hafif persistan, orta persistan, ağır persistan olarak tanımlanan hastalık, GINA 2006 ile, tam kontrol, kısmi kontrol ve kontrol altında değil şeklinde üç grupta izlenmekte, tedavi kontrol düzeyine göre planlanmaktadır.

Uygulanan tüm tedavilere rağmen kontrol altına alınmayan astımlılarda hastalığın fenotipi çok iyi belirlenmeli, etkileyen gastroözofageyal reflü, obezite, obstrüktif uyku apne sendromu, üst hava yolu patolojileri ve psikosomatik komponent çok iyi değerlendirilmeli, hastanın inhaler tedaviye uyumu kontrol edilmelidir.

KOAH TEDAVİSİ

KOAH tedavisinin amaçları şöyle sıralanabilir:

- Hastalığın ilerlemesini önlemek,
- Semptomları azaltmak,
- Egzersiz toleransını arttırmak,
- Atak sayısını azaltmak ve tedavi etmek,
- Komplikasyonları önlemek ve tedavi etmek,
- Yaşam kalitesini yükseltmek ve yaşam süresini uzatmak.

Bu amaçları gerçekleştirmek için önerilen tedavinin ana başlıkları şunlardır:

- A. Sigaranın bırakılması, hasta eğitimi,
- B. Çevresel ve mesleki maruziyetin önlenmesi,
- C. Farmakolojik tedavi,
- D. Nonfarmakolojik tedavi.

A. Sigaranın bırakılması

KOAH'ta yıllık FEV₁ kaybını azaltan, KOAH gelişiminin ve progresyonunun önlenmesinde kanıtlanmış tek ve en etkili yöntem sigaranın bırakılmasıdır.

B. Çevresel maruziyetin önlenmesi

Ev içi ve dışı hava kirliliği, iritan toz ve gazlara maruz kalma, KOAH'a neden olabildiği gibi, KOAH semptomlarını arttırmakta ve alevlenmeye yol açabilmektedir. KOAH açısından risk taşıdığı bilinen mesleki maruziyet kontrol edilmeli, semptomlar ortaya çıkarsa hasta işyerinden ayrılmalıdır.

C. Farmakolojik Tedavi

İlaç tedavisinin amacı, bronkodilatasyonu sağlamak, enfeksiyonu azaltmak, sekresyonların atılmasını kolaylaştırarak hastanın nefes darlığını gidermek ve egzersiz toleransını arttırmaktır.

1. Bronkodilatör ilaçlar

a. Beta₂ agonistler

Etkileri dakikalar içinde başlamakta, 15-20 dak.da maksimuma ulaşmakta ve 4-8 saat sürmektedir. Düzenli kullanımdan ziyade gereğinde, kurtarıcı ilaç olarak kullanılmaktadır.

Beta₂ adrenerjik reseptörlerin vücutta yaygın olarak bulunmasından dolayı, beta₂ agonistler sistemik dolaşımda absorbe edildiklerinde istenmeyen sonuçlar meydana gelmektedir. Temel yan etki tremor ki bu durum iskelet kasındaki beta adrenerjik reseptörlerin direkt stimülasyonuna bağlıdır. Bu tür yan etkiler oral kullanım formlarında inhaler kullanım formlarından daha sık gözlenmektedir. Taşikardi, palpasyon ve uzun QT aralığı en sık tanımlanan kardiyak yan etkilerdir. Selektiflerde daha az olmakla birlikte, atrium ve ventriküllerdeki reseptörlerin bazıları beta₂ tipidir. Kalpde β₁ / β₂ reseptör

oranının 3:1 olduğu tahmin edilmektedir. Bu nedenle de selektif beta₂ agonistlerde bile direkt stimülasyona bağlı yan etkiler görülebilmektedir.

Yapılan çalışmalarda kısa etkili beta₂ agonist kullanımının KOAH'lı olgularda fatal veya nonfatal myokard infarktüsü riskinde artışa yol açmadığı gösterilmiştir.

Beta₂'lere akut metabolik yanıtlar ise; hipergisemi (glukoneogenesis), hipokalemi (beta adrenerjik stimülasyon ve sodyum-potasyum- adenozin trifosfat aktivasyonu sonucu) ve hipomagnezemidir. Hipokalemi, iskelet kasına giren potasyumun intrasellüler kayması sonucu meydana gelir ve yatkınlığı olan kişilerde ventriküler taşikardi ve fibrilasyon riskini artırabilir. Bu yanıtların düzenli stimülasyon ile azalması nedeniyle uzun süreli tedavi alanlarda bu değişikliklerin klinik önemi fazla değildir.

Uzun etkili beta agonistler (LABA), bronkodilatatör etkileri yanı sıra KOAH'da nötrofiller üzerindeki beta₂ adreno-reseptörleri etkileyerek nötrofillerin sayılarını, aktivitelerini ve fonksiyonlarını etkilerler. LABA'lar, nötrofil adhezyonunu, akümüasyonunu, salınımını ve aktivasyonunu inhibe ederek, havayolundaki nötrofillerin aktivasyon durumunu ve sayısını azaltarak apoptoza neden olurlar. LABA'lar, intrasellüler cAMP konsantrasyonlarını solunum epitelinde de artırarak mikro-organizmaların etkilerine karşı koruyabilirler. Artmış cAMP konsantrasyonları bakteriyel kolonizasyon ile azalabilir ve akut bakteriyel ataklar kolaylaşabilir. LABA'lar aynı zamanda siliyer vuru sıklığını artırır ve etkin mukosilyer transporta yardımcı olurlar.

Büyük sürvi çalışmalarında, terapötik dozlarda alındıklarında KOAH'da uzun etkili beta₂ agonistlerin güvenli oldukları gösterilmiştir. LABA'lar inhale steroidler ile kombine edildiklerinde, özellikle ağır KOAH olgularında; alevlenme oranında azalma, yaşam kalitesinde artış ve FEV₁ artışı gözlenmektedir.

b. Antikolinerjikler

Hava yollarındaki muskarinik reseptörler üzerine etki ile bronkodilatasyon sağlayan antikolinerjik ilaçlardan özellikle tiotropium; statik ve dinamik hiperinflasyonda azalma, egzersize dayanıklılık ve egzersiz tolerans

süresinde artışa neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda; FEV₁'de iyileşme sağladığı ve kaybı önlediği, yaşam kalitesini artırdığı, atakları, hastaneye yatışı ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.

c. Metilksantinler

Teofilin, KOAH olgularında; orta derecede bir bronkodilatatör etki yanı sıra, pulmoner damar direncinde azalmaya, kardiyak output'da, glomerül filtrasyon hızında, solunum kas gücünde artışa neden olmakta, solunum merkezini stimüle etmektedir. Antienflamatuvar etkinliği kanıtlanmış olup, özellikle inhale steroidlerin etkinliğinde önemli role sahiptirler.

2. Antienflamatuvar tedavi

KOAH atak tedavisinde sistemik kortikosteroidler kullanılmakta ve hemen daima yararlı olmaktadır. Çok az seçilmiş stabil KOAH olgusunda inhale kortikosteroidler yararlı olabilir. Son yapılan ISOLDE, EUROSCOP, COPENHAGEN CITY ve Kuzey Amerika Çalışma grubu sonuçlarına bakıldığında uzun süreli inhale kortikosteroidlerin KOAH'ta yıllık FEV₁ kaybını hemen hemen azaltmadığı gösterilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda (TORCH, INSPIRE); FEV₁ değerlerindeki düşüş hızını azalttığı, atak sayılarını özellikle orta ve ağır atakları azalttığı, sağkalımı artırdığı gösterilmiştir.

Inhale steroidler, periferik havayollarında özellikle ağır ve çok ağır KOAH olgularında daha belirgin artmış olan lenfoid follikülleri azaltarak da olumlu etkilerini göstermektedirler.

Sistemik kortikosteroidlere yanıt veren, reverzibilitesi olan, atopik özellikleri bulunan KOAH olgularında inhale steroid tedavi denenebilir. GOLD, ağır ve çok ağır KOAH olgularında sık atak durumlarında bronkodilatatörler ile birlikte kullanılmalarını önermektedir.

D. Nonfarmakolojik Tedavi

Bu başlık altında özellikle, akciğer rehabilitasyonu, uzun süreli oksijen tedavisi, noninvaziv veya invaziv mekanik ventilasyon desteği ve cerrahi tedaviler yer almaktadır.

Yıllık influenza aşılı ve uygun olgularda pnömokok aşılı unutulmamalıdır.