

KOAH'DA NİFEDİPİNİN BRONKODİLATATÖR ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Mecit SÜERDEM (x)

Dr. M. Celal APAYDIN (xx)

ÖZET:

Bu çalışma, bir kalsiyum kanal blokeri olan nifedipinin 25 KOAH'lı hastada bronkodilatatör etkisini ve emniyetini araştırmak için yapıldı. Hastalara 20 mg nifedipin sublingual verildikten sonra 10,30,60,90 ve 120 dakikalarda VK, ZVK ve ZVK₁ ölçümleri yapıldı. İlaça bağlı önemli bir yan etki ve solunum fonksiyon testlerinde istatistiki olarak anlamlı bir düzelme tespit edilmedi. Nifedipinin KOAH'lı hastalarda emniyetle kullanılabilceği sonucuna varıldı.

GİRİŞ:

1981 yılından itibaren kalsiyum kanal blokerleri değişik ptaogenezlere dayalı bronkospazmların tedavisinde denenmektedir. Düz kas kontraksiyonunda, kalsiyum iyonlarının merkezi rolü iyi bir şekilde tanımlanarak, kontraksiyonun oluşmasına sebep etkenlerden biri olduğu ispatlanmıştır (1). Sitoplazma içindeki kalsiyum iyon konsantrasyonundaki değişiklikler birçok hücre içi olayı kontrol eder (2). Örneğin, kontraksiyon veya sekresyon üreten enzimatik aktivitelerin regülasyonuna yardımcıdır (3). Bu nedenle bronşial düz kasların kontraksiyonu ve mast hücrelerinin aktivasyonu neticesinde kimyasal mediatörlerin sekresyonu kalsiyum iyonlarının ekstrasellüler aralıktan intrasellüler kompartımana akımına bağlıdır. Bizim bu çalışmadaki amacımız, bir kalsiyum kanal blokeri olan nifedipinin Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalarının (KOAH) bronkospazmları üzerine etkisini araştırmaktır.

MATERYAL VE METOD

Klinik, radyolojik ve solunum fonksiyon testleri ile KOAH tanısı alan hastalardan seçilen 25 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 19'u erkek (% 76), 6'sı kadın

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı Öğretim Gör.

(xx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Doçenti.

(% 24) olup, en genci 35, en yaşlıs 62 yaşındaydı. Tüm olguların genel yaş ortalaması 51.6 ± 6.9 bulundu. Hastalarımızda, son bir ay içinde kortizon almamış olmalarına ve bir gün öncesine kadar bronşial sistemin tonusuna etkili hiçbir ilaç kullanmamış olmalarına dikkat ettik.

Olgularımıza sabah saatlerinde 2 tablet (20 mg) nifedipin sublingual verildi. İlaçtan sonra 9 litrelik sulu spirometre cihazı ile 10,30, 60,90 ve 120 dakikalarda VK, ZVK ve ZVK₁ ölçümleri yapıldı. Ölçülen değerler ısı, nem ve barometrik basınca göre düzeltildi (BTPS'ye çevrildi). Aynı zaman dilimlerinde hastaların kan basınçları ve kalb atım hızları tespit edilerek, bütün bu veriler önceden hazırlanan özel formlara işlendi.

BULGULAR

Solunum fonksiyon parametrelerinin hiçbirisinde iki saatlik test periodunda azalma olmamasına rağmen, varyans analizleri sonucunda etkili bir artış tespit edilmedi ($p > 0.05$), Tablo 1'de solunum fonksiyon değerlerinin ortalamaları ve varyans analizi sonuçları, Şekil 1'de ise bu değerleri kıyaslama grafiği sonuçlarımızı özetleyecek şekilde gösterildi.

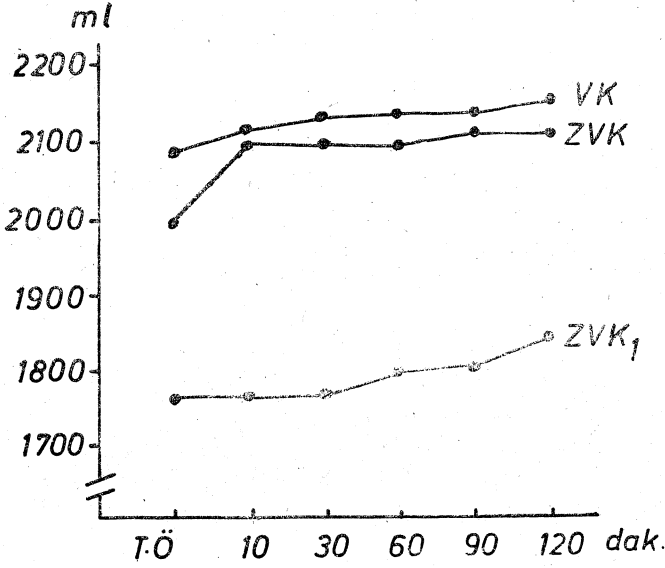
Tablo: 1- VK, ZVK ve ZVK₁ ortalamaları ile varyans analizi sonuçları.

SFT	İlaçtan		İlaçtan Sonra				P
	Önce	10 dk	30 dk	60 dk	90 dk	120 dk	
VK	2094.04 ± 474.95	2118.72 ± 486.94	2120.64 ± 490.41	2138.48 ± 501.24	2142.32 ± 512.86	2159.44 ± 508.03	$p > 0.05$
ZVK	2006.72 ± 452.43	2104.56 ± 499.83	2100.32 ± 460.40	2103.64 ± 463.03	2026.4 ± 450.48	2027.48 ± 480.01	$p > 0.05$
ZVK ₁	1775.6 ± 376.94	1785.68 ± 369.70	1777.88 ± 380.15	1799.4 ± 387.96	1814.08 ± 391.35	1854.92 ± 397.65	$p > 0.05$

Nifedipin veriliminden hemen sonra çarpıntı (% 20), bulantı (% 12), baş ağrısı (% 8) yüzde kızarma (% 8) ve baş dönmesi (% 4) gibi yan etkiler görüldü ve bütün bu istenmeyen etkiler spontan olarak kısa sürede kayboldu. Ayrıca hiçbir olguda anormal kan basıncı ve kalb atım hızı değişikliği tespit etmedik.

TARTIŞMA:

Kalsiyum antagonistleri, kalsiyumun değişik hücrelerdeki transmembran penetrasyonunu inhibe ederek, bu hücrelerde kalsiyuma bağlı aktiviteleri önlerler veya azaltabilirler. Düz kas hücrelerinde kontraksiyonu önleme özelliklerinden dolayı, kalsiyum antagonistlerinden birçok hastalığın tedavisinde başarılı bir şekilde yararlanılmıştır (2,4).



Şekil 1: Farklı zaman dilimlerinde nifedipinden sonra elde edilen ortalama VK, ZVK ve ZVK₁ değerlerini kıyaslama grafiği.

Etkileri zamanla daha iyi araştırılan kalsiyum antagonistleri artık arteriosklerotik kalb hastalıkları ve sistemik hipertansiyon tedavisinde vazgeçilmez bir yere sahiptir. İlk defa 1976'da McMurtry ve arkadaşları tarafından bu ilaçların pulmoner vasküler direnci azalttığı rapor edildi (5). Bunu takiben birçok hayvan çalışmalarında, nifedipinin hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyonu inhibe ettiği gösterildi (5,6,7).

Kalsiyum antagonistlerinin bronkodilatör etkileri üzerine de değişik çalışmalar yapıldı. Kalsiyum antagonistlerinin mast hücrelerinden mediatörlerin salınımlarını engellediğinin gösterilmesi üzerine özellikle astımlı hastalarda çalışmalara ağırlık verildi (2,3,8,9,10,11,12). Ayrıca yapılan değişik çalışmalarda, bir çok maddelerle (histamin, methacholin, carbachol, prostaglandin F₂ alfa, 5-hydroxytryptamine, citric asit) oluşturulan hava yolu düz kas kontraksiyonunu nifedipinin ve diğer kalsiyum blokerlerinin inhibe ettikleri gösterildi (13,14,15,16,17,18).

KOAH'lı hastalarda kalsiyum kanal blokerlerinin bronkodilatör etkilerini araştıran az sayıda çalışma tespit edebildik. Bunlardan Jaiprakash ve arkadaşları (19), anjina pektorisli ve kronik hava yolu bronkospazmı olan 20 hastada, tek doz 10 mg nifedipinden 15,30,45 ve 90 dakika sonra VK, ZVK ve havayolu rezistan-sında değişiklik tespit etmediler. Biz tek doz 20 mg nifedipin vermemize rağmen benzer sonuç elde ettik.

Nair ve arkadaşları (11), 15 KOAH'lı hastaya tek doz sublingual 20 mg nifedipin verdikten sonra 20 dakika aralıklarla solunum fonksiyonlarını ölçtüler. Bu ölçümler sonucunda, ikinci saatteki ZVK₁ değerinde istatistiki olarak anlamlı artış buldular (p<0.05). Ikeda ve arkadaşları (20), 25 KOAH'lı hastaya 10 ve 20 mg nifedipin veriliminden sonra hastaların hava yolu direncinde önemli bir artış tespit etmediler. Emslander ve arkadaşları (21) ise, 39 KOAH'lı hastada 50 mg nifedipinin sublingual verilimi ile 0.2 mg salbutamol inhalasyonuna eşdeğer bronkodilatatör etki elde ettiler.

Sonuç olarak, KOAH'lı hastaların bronkospazmları üzerine nifedipinin solunum fonksiyonlarını önemli derecede düzelterek bir tedavi edici etkisini tespit etmedik. Fakat hiçbir olguda bronkospazm oluşmadığı gibi önemli bir yan etkisini de gözlemedik. Bu nedenle nifedipinin KOAH'lı hastalarda betabloker ilaçlara birinci sırada alternatif olabilir düşüncesindeyiz.

SUMMARY

INVESTIGATION OF THE BRONCHODILATOR EFFECT OF NIFEDIPINE IN COPD

This study was done to investigate the bronchodilator effect and safety of nifedipine, a calcium channel blocker, in 25 patients with COPD. Patients were given nifedipine sublingually, then VC, FVC and FEV1 measurements were done in 10,30,60,90 and 120 minutes. It was not established any side effect and a statistically significant improvement in respiratory function tests as dependent on the drug. It was concluded that nifedipine may use safety in patients with COPD.

KAYNAKLAR

- 1) Harsthorne DJ.: Biochemical basis for contraction of vascular smooth muscle. Chest, 78: 140-149, 1980.
- 2) Cerrina, J., Denjean A., et al.: İnhibition of exercise-induced asthma by a calcium antagonist, nifedipine. Am Rev Respir Dis., 123 (2): 156-160, 1981.
- 3) Fanta HC., Drazen MJ.: Calcium blockers and bronchoconstriction. Am Rev Respir Dis., 127 (6): 673-675, 1983.
- 4) Goldberg S., Reichek, N., et al.: Nifedipine in the treatment of Prinzmetal's angina. Am J Cardiol., 44: 804-810, 1979.
- 5) Kennedy T., Summer W.: İnhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by nifedipine. The Am J Cardiol., 50: 864-868, 1982.

- 6) Hilary S., Morris G., McMurtry F.: Prevention and reversal of hypoxic pulmonary hypertension by calcium antagonists. *Am Rev Respir Dis.*, 130 (1): 81-85, 1984.
- 7) Redding JG., Tuck R., Escourrou P.: Nifedipine attenuates acute hypoxic pulmonary vasoconstriction in awake piglets. *Am Rev Respir Dis.*, 129 (5): 785-789, 1984.
- 8) Yenel F., Binak K., Çorapçioğlu M., Yıldırım N.: Lack of effects of a calcium antagonist drug in relieving bronchospasm. *Cerrahpaşa Med Rev.*, 1: 34-38, 1982.
- 9) Patakes D., Vlachoianni E., Tsara V, et al.: Nifedipine in bronchial asthma. *Allerg Clin İmmunol.*, 72: 269-273, 1983.
- 10) Svedmyr K., Löfdahl C.: Nifedipine-a calcium channel blocker-in asthmatic patients. *Allergy*, 39 (1): 17-22, 1984.
- 11) Nair N., Townly RG., Bewtra A., Nair CK.: Safety of nifedipine in subjects with bronchial asthma and COPD. *Chest.*, 86 (4): 515-518, 1984.
- 12) Barnes PJ., Wilson NM., Brown MJ.: Nifedipine modifies exercise-induced asthma. 4 th European Congress on Dis. *Chest (Book of abstracts)*, 124, 1981.
- 13) Russi EW., Marchette B., Yerger L.: Modification of allergic bronchoconstriction by a calcium antagonist: Mode of action, *Am Rev Respir Dis.*, 127 (6): 675-679, 1983.
- 14) Corris PA., Nariman S., Gibson GJ.: Nifedipine in the prevention of asthma induced by exercise and histamine. *Am Rev Respir Dis.*, 128 (6): 991-992, 1983.
- 15) Williams DO., Barnes PJ., Vickers, HP.: Effect of nifedipine on bronchomotor tone and histamine reactivity in asthma. *Br Med. J.* 283: 348, 1981.
- 16) Brugman MT., Darnell MC., Hirshman AC.: Nifedipine aerosol attenuates airway constriction in dogs with hyperreactive airways. *Am Rev Respir Dis.*, 127 (1): 14-17, 1983.
- 17) Fanta CH., Venugopalan CS., et al.: İnhibition of bronchoconstriction in the Guinea Pig by a calcium channel blocker, nifedipine. *Am Rev Respir Dis.*, 125 (1): 61-65, 1982.
- 18) Henderson AF., Heaton RW., et al.: Effects of nifedipine on antigeninduced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis.*, 127 (5): 549-553, 1983.
- 19) Jaiprakash SS., Chatterjee SS., Sahay M., McDonald G.: Efficacy of nifedipine in the treatment of angina pectoris and chronic airways obstruction. *Postgrad Med J*, 56: 624-628, 1980.

- 20) Ikeda H., Takahashi, K., Sasaki H., et al.: Acute effects of nifedipine on patients with chronic obstructive lung disease. *Drug Res.*, 35 (2): 518-521, 1985 (Exp Med).
- 21) Emslander HP., Sauer E., Freisinger H., et al.: Acute bronchospasmolytic effect of nifedipine (Germ)-Akute bronchospasmolyse mit dem kalzium antagonisten nifedipin. *Atemwegs-Lungenkrankh*, 10 (7): 379-382, 1984 (Exp Med).