

# ORTA PERSİSTAN ASTIMLI HASTALARIN TEDAVİSİNDE NEDOKROMİL SODYUMUN YERİ<sup>+</sup>

Hakan GÜNEN\*  
Özkan KIZKIN\*

\*İnönü Üniversitesi Tıp fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,  
MALATYA

*Nedokromil sodyum (NDS);hafif persistan astımda semptom kontrolünü sağlamak amacıyla kullanılan güvenilir ve etkili bir anti-inflamatuar ajandır.*

**Amaç:** Bu çalışma, orta persistan astımlı hastaların tedavisinde NDS'nin rolünü araştırmak amacı ile randomize, prospektif ve plasebo kontrollü olarak yapılmıştır.

**Materyal ve Metot:** Polikliniğimize ardışık olarak başvuran orta persistan astımlı 30 hasta, randomize üç gruba ayrılmıştır. Birinci gruba (n=11) inhale 1800 mcg/gün budesonid ve uzun etkili inhale bir  $\beta_2$  agonistin (Salmeterol) yanı sıra lüzumu halinde kullanacakları kısa etkili inhale  $\beta_2$  agonistten (Terbutalin) oluşan standart tedavi verilirken, ikinci gruba (n=10), birinci grubun kullandıklarına ek olarak plasebo NDS, üçüncü gruba (n=9) birinci grubun tedavisine ilaveten NDS verildi. Hastaların tümü;birinci hafta, birinci ay ve üçüncü ayda kontrollere çağrılarak başlangıçta ve kontrollerinde spirometrik ölçümleri yapıldı. Tüm hastalardan;semptomlarını ve kısa etkili  $\beta_2$  agonist ihtiyaçlarını yazmaları için günlük bir form doldurmaları istenerek, her kontrolde semptom skorlamaları yapıldı.

**Bulgular:** Gruplar arasında yaş ortalamaları ve ortalama hastalık süreleri açısından fark yoktu ( $p>0.05$ ). Birinci, ikinci ve üçüncü gruplarda başlangıç semptom skorları sırasıyla 13.00, 12.80 ve 12.88 iken ( $p>0.05$ ), üçüncü ayın sonunda semptom skorları 5.71, 5.87 ve 7.00 bulundu ( $p>0.05$ ). Gruplar arasında hem başlangıç, hem de tedavi sonuçları göz önüne alındığında iyileşme oranları açısından FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC ve FEF<sub>25-75</sub> parametrelerinde istatistiki olarak anlamlı farklar saptanamadı ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Başlangıçtaki ve çalışmanın sonundaki semptom skorları-solunum fonksiyon testleri kıyaslandığında, NDS'nin orta persistan astımlı hastaların tedavisine olumlu bir katkısı bulunmamıştır.

**Anahar kelimeler:** Astım, nedokromil sodyum, etkinlik

## **Utility of nedocromyl sodium in the treatment of moderate persistent asthmatic patients**

<sup>+</sup> Bu çalışma Toraks derneğinin 9-13 Nisan 2000 tarihleri arasında Antalya-Belek'te düzenlenmiş olduğu Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi'nde tartışmalı poster olarak sunulmuştur.

*Nedocromyl sodium (NDS), used to control symptoms in the treatment of mild persistent asthma, is a safe and effective anti-inflammatory agent.*

**Objective:** This study was planned as prospective, randomised and placebo controlled to determine the efficacy of NDS in patients with moderate persistent asthma.

**Material and Method:** Thirty patients with moderate persistent asthma, who consecutively applied to our clinics, were randomised into three groups. While prescribing the first group (n=11) a standard regimen including budesonide 1800 mcg/day, long acting  $\beta_2$  mimetic (salmeterol), and a short acting  $\beta_2$  mimetic (terbutalin) when necessary, the second group (n=10) was given the same treatment of the first group and additional placebo NDS and the third group (n=9) was given the same treatment of the first group and NDS itself. All patients were called for the controls at the first week, the first month and the third month, and their spirometric examination was done during these controls and at the beginning. All patients were asked to fill a daily registry card questioning their symptoms and need for short acting  $\beta_2$  mimetic, then their symptom scoring was done at every control.

**Results:** Regarding the mean age and mean duration of the disease, there was not any statistically significant difference between the groups ( $p>0.05$ ) While their mean symptom scores were 13.00, 12.80, and 12.88 respectively at the beginning, it became 5.71, 5.87, 7.00 respectively at the end of the third month ( $p>0.05$ ). Considering their initial and final values of FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC and FEF<sub>25-75</sub>, there was no statistical significant difference between the groups ( $p>0.05$ ).

**Conclusions;**comparing initial and final symptom scores and spirometric parameters, no additional positive effect of NDS in the treatment of the patients with moderate persistent asthma could not be demonstrated.

**Key words:** Asthma, nedocromyl sodium, efficacy

**Yazışma Adresi**  
Yrd. Doç.Dr. Hakan GÜNEN  
Turgut Özal Tıp Merkezi Araştırma  
Hastanesi, Göğüs Hastalıkları  
Anabilim Dalı, MALATYA  
İş Tel. 0-422-3410660 (10hat)  
dahili no.3808  
Fax no. 0-422-3410728 -29

Astım bronşiale (AB) havayollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Kronik inflamasyon, hastalığın patogenezinde çok önemli bir yere sahip olduğu için inhale steroidler AB'nin tedavisindeki temel ilaçlardır.<sup>1,2</sup>

Nedokromil Sodyum (NDS), hemen hiçbir yan etkisi olmayan özellikle hafif persistan astımda ve çocuklarda AB tedavisinde kullanılan, inhale steroidlere göre zayıf etkili nonsteroidal anti-inflamatuvar bir ilaçtır. Etki mekanizması tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, NDS'nin çeşitli inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu ve bu hücrelerden mediatör salınımını inhibe ettiği gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>3,4</sup> İnsanlarda indüklenmiş bronkospazmın önlenmesinde benzer bir ilaç olan sodyum kromoglikattan 4-10 kat daha güçlüdür.<sup>5</sup> Özellikle hafif persistan AB'li yetişkin hastalarda yapılan klinik çalışmalar, NDS ile yapılan tedavinin semptomlar üzerinde etkisinin hızlı olduğunu, akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiğini ve hava yollarının nonspesifik duyarlılığını azalttığını göstermektedir.<sup>6,7</sup>

Bugüne kadar NDS'nin orta persistan astımlı hastalarda etkinliğini araştıran çok az sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmanın amacı;yüksek doz inhale steroid kullanan orta persistan astımlı hastaların mevcut tedavilerine NDS ilave edilmesinin, hastaların semptom kontrolüne ve solunum fonksiyonlarının düzelmesine ilave bir katkısı olup olmayacağını prospektif ve plasebo kontrollü olarak araştırmaktır.

## MATERYAL ve METOT

Bu prospektif klinik çalışma, polikliniğimize ardışık olarak başvuran, 30 orta persistan astımlı hasta üzerinde Haziran-Eylül 1999 tarihleri arasında yapıldı.

Orta persistan astım tanısı için;hastaların son bir ayda her gün ronkodilatatör ilaç kullanımına ihtiyaç duyması, gece semptomlarının haftada birden fazla olması, semptomların günlük aktiviteyi ve uykuyu etkilemesi, PEF veya FEV<sub>1</sub>'in normalin %60-80 arasında olması ve günlük PEF değişkenliğinin %30 ve üzerinde olması kriterlerinden en az birinin mevcudiyeti şart koşuldu.<sup>2</sup>

Randomize olarak üç gruba ayrılan hastaların hepsi daha önceden düzenli olarak 1000-1500 µg/gün inhale budesonid ve uzun etkili bir β<sub>2</sub> agonisti kullanıyor olmalarına rağmen semptom kontrolü sağlanamamış hastalardı. Birinci gruba inhale 1800 µg/gün budesonid, uzun etkili β<sub>2</sub> agonist (Salmeterol) ve luzumu halinde kullanacakları inhale kısa etkili bir β<sub>2</sub> agonistten (Terbutalin) oluşan tedavi verilirken, ikinci gruba birinci grubun kullandığı tedaviye ek olarak placebo NDS, üçüncü gruba ise birinci grubun kullandığı tedaviye ek olarak standart 16 mg/gün dozunda NDS başlandı. Her üç hasta grubu da birinci hafta, birinci ay ve üçüncü ayda ara kontrollere çağırılarak, solunum fonksiyon testleri yapıldı. Tüm hastalardan;semptomlarını ve kısa etkili β<sub>2</sub> agonist ihtiyaçlarını yazmaları için günlük bir form doldurmaları istendi. Gündüz ve gece ne sıklıkta astım semptomları yaşadıkları, kaç kez kısa etkili β<sub>2</sub> agonist ilaca ihtiyaç duydukları ve son olarak astım semptomlarının günlük yaşamını nasıl etkilediği konusundaki sorular iyiden kötüye;birden dörde kadar puanlanarak semptom skorları oluşturuldu (Tablo 1).

Çalışmanın tüm sayısal verileri ortalama ±standart sapma olarak verilmiştir. Grupların başlangıçtaki ve kontrol periyotlarındaki semptom skorları ile solunum fonksiyon testleri değerleri gruplar arasında her periyot için ayrı ayrı karşılaştırıldı. Çalışmanın istatistiksel analizlerinde SPSS programı yardımı ile Kruskal

**Tablo 1.** Hastaların semptom skorlama tablosu.

	1 puan	2 puan	3 puan	4 puan
<b>Gündüz astım semptomları</b>	Hiç olmuyor	Haftada 1'den az	Haftada 1 veya daha fazla, günde 1'den az	Her gün semptomları var, fakat sürekli değil
<b>Gece astım semptomları</b>	Hiç olmuyor	Ayda 2'den az	Ayda 2 veya daha fazla, haftada 1'den az	Haftada 1'den fazla, günde 1'den az
<b>β<sub>2</sub> agonist ihtiyacı</b>	Hiç olmuyor	Haftada 1'den az	Haftada 1 veya daha fazla, günde 1'den az	Her gün ihtiyacı oluyor fakat günde 4'ten az
<b>Günlük yaşam kalitesi</b>	Tamamen normal	Ataklar haricinde normal	Aşırı aktivitelerde zorlanma	Günlük aktivitelerde zorlanma

Wallis Varyans Analizi testi kullanılırken, 0.05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Birinci grupta (n=11) hastaların yaş ortalaması 51.90±11.45, ikinci grupta (n=10) 50.30±10.60 ve üçüncü grupta (n=9) 46.11±17.04 yıl bulundu (p>0.05). Birinci gruptaki hastalar 15.27±12.89, ikinci gruptaki hastalar 13.20±8.18, üçüncü gruptaki hastalar 13.44±10.87 yıldır hastaydılar (p>0.05). Birinci gruptaki hastaların sekizi, ikinci gruptaki hastaların yedisi, üçüncü gruptaki hastaların altısı kadındı. Her üç grubun başlangıç, birinci hafta, birinci ay ve üçüncü ay semptom skorları Tablo 2'de görülmektedir. Hastaların solunum fonksiyon testlerindeki beklenen değerler üzerinden her kontrol periyodunda meydana gelen değişiklikler Tablo 3'te gösterilmiştir. Hastaların yaşı, hastalık süreleri, başlangıçtaki solunum fonksiyon testleri ve semptom skorları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu (p>0.05). Bundan başka kontrollerdeki ve çalışmanın sonundaki semptom skorlarında ve solunum fonksiyon parametre-

lerinde meydana gelen düzelmeler her grup için ayrı ayrı hesaplanıp iyileşme oranları karşılaştırıldığında gruplar arasında Kruskal Wallis Varyans Analizi testine göre anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

## TARTIŞMA

Hafif astımda NDS tek başına kullanıldığında, astım semptomlarının giderilmesinde ve hava yolu aşırı duyarlılık ile PEF'teki diurnal varyasyonun azaltılmasında oldukça etkili bir ilaçtır.<sup>7</sup> Çelikel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, NDS'nin hafif astımın yanısıra, orta astımlı erişkin hastaların tedavisinde de kullanılmasının %60 oranında objektif ve subjektif düzelmeye sağladığı gösterilmiştir.<sup>8</sup>

Orta dereceli persistan astımda her gün düzenli olarak bir anti-inflamatuar ilacın kullanılması gerektiği konusunda görüş birliği vardır. Bununla birlikte inhale steroidlerin 1000 µg/gün'ün üzerindeki dozlarda özellikle yaşlı ve hassas hastalarda düşük de olsa osteoporoz, katarakt ve hipotalamo-pituitary-adrenal (HPA) aksı baskılama gibi sistemik yan etkilere sebep olma riski bilinmektedir.<sup>9</sup>

**Tablo 2.** Semptom skorlarının gruplara ve zamana göre dağılımı ile gruplar arası semptom skorlarının karşılaştırmaları.

	Grup 1 (n=11)	Grup 2 (n=10)	Grup 3 (n=9)	P
Semptom skoru başlangıç	13.00	12.80	12.88	>0.05
Semptom skoru 1. Hafta	6.22	6.50	6.62	>0.05
Semptom skoru 1. Ay	6.80	6.83	6.88	>0.05
Semptom skoru 3. Ay	5.71	5.87	7.00	>0.05

**Tablo 3.** Hastaların solunum fonksiyon testleri parametrelerindeki beklenen değerler üzerinden meydana gelen değişimlerinin kontrol periyotlarına göre dağılımı.

	Grup 1 (%beklenen)	Grup 2 (%beklenen)	Grup 3 (%beklenen)
FVC başlangıç	81.18	80.30	83.22
FVC 1. Hafta	96.77	89.77	88.11
FVC 1. Ay	102.00	92.00	100.33
FVC 3. Ay	106.28	97.25	92.87
FEV <sub>1</sub> başlangıç	62.00	61.40	62.55
FEV <sub>1</sub> 1. Hafta	78.66	71.00	73.55
FEV <sub>1</sub> 1. Ay	81.90	73.75	82.00
FEV <sub>1</sub> 3. Ay	87.28	88.00	83.87
FEV <sub>1</sub> /FVC başlangıç	64.18	64.00	63.11
FEV <sub>1</sub> /FVC 1. Hafta	68.77	66.44	69.22
FEV <sub>1</sub> /FVC 1. Ay	66.40	66.25	67.88
FEV <sub>1</sub> /FVC 3. Ay	87.28	74.12	75.87
FEF <sub>25-75</sub> başlangıç	30.45	29.80	36.00
FEF <sub>25-75</sub> 1. Hafta	44.66	35.66	45.88
FEF <sub>25-75</sub> 1. Ay	42.80	36.62	48.66
FEF <sub>25-75</sub> 3. ay	51.42	58.87	45.37

Orta persistan astımlı hastalarda NDS'nin standart tedaviye eklenmesiyle ilave bir düzelmeye neden olup olamayacağı, takip sırasında inhaler steroid dozunun düşülüp düşülemeyeceğini üzerinde görüş bildiren çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır. Sunulan çalışma NDS'nin bu yöndeki muhtemel potansiyel etkisi göz önüne alınarak düzenlenmiştir. Böylece yüksek doz inhale steroid kullanan bazı hastaların ilaç yan etkisinden kısmen de olsa korunabileceği varsayılmıştır.

NDS'nin hafif persistan astımın ana tedavi ilkelerinden birisi olduğu artık açıkça kabul edilmektedir. Akpınar ve arkadaşlarının<sup>10</sup> yaptıkları bir çalışmada NDS;sodyum kromoglikat ve plasebo ile karşılaştırılmış, her iki ilacında plaseboya göre FEV<sub>1</sub>, PEF ve semptom skorlarında anlamlı düzelmelere yol açtıkları gösterilmiştir.

İnhaler steroidlerin yüksek dozlardaki potansiyel sistemik yan etkilere yol açma riskinden dolayı yüksek doz inhaler steroid kullanmak zorunda olan özellikle yaşlı ve hassas hastalarda steroid dozunu düşebilmek için hastaların tedavilerine NDS ilave edilmesini öneren az sayıda çalışma vardır.<sup>11</sup> 16 mg/gün dozu ile verilen NDS ile 800 µg/gün inhale beklamatozon diproprianatın eşit oranda histamine duyarlılığı azalttığı ancak, akciğer fonksiyonlarındaki düzelmelerin, günlük PEF değişkenliğinin ve kısa etkili β<sub>2</sub> agonist ihtiyacındaki azalmanın beklamatozon diproprianat grubunda daha belirgin olduğu Groot ve ark. tarafından daha önce gösterilmiştir.<sup>12</sup>

Çalışmamızın sonucunda, yüksek doz inhale steroid kullanan orta persistan astımlı hastaların tedavilerine NDS eklenmesinin hastaların iyileşmesine ilave bir katkı sağlamadığı kanısına vardık. Bununla birlikte,

çalışmamızda olgu sayısının az olması, inhaler steroidlerin 1800 µg/gün gibi yüksek dozlarda kullanılması zorunluluğu NDS'nin potansiyel etkisini maskeleyebilir. Astımlı hastalarda ilave ilaç eklenmesinin hastanın tedaviye uyumunu olumsuz etkilediği bilinmesine rağmen inhaler steroidi yüksek dozda kullanması gereken özellikle yaşlı ve hassas hastalarda steroid dozunun düşük tutulup NDS'nin etkisini irdelleyen daha fazla çalışmaya gereksinim olduğunu düşünüyoruz.

#### KAYNAKLAR

1. Van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ, Duiverman EJ, Pocock SJ, Kerrebijn KF. Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or β<sub>2</sub> agonists on lung function, airway responsiveness, and symptoms in children with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146: 547-54.
2. Toraks Derneği Bronş Astması ve Pediatri Grupları. Bronş Astması Tanı ve Tedavi Klavuzu. İstanbul. 1996.
3. Hoag JE, McFadden ER. Long-term effect of cromolyn sodium on nonspecific bronchial hyperresponsiveness: a review. *Ann Allergy* 1991;66: 53-63.
4. Thomson NC. Nedocromyl sodium: an overview. *Respir Med* 1989;83: 269-76.
5. Auty RM, Holgate ST. Nedocromyl sodium: a review of its anti-inflammatory properties and clinical activity in the treatment of asthma. In: Kay AB (ed). *Allergy and Asthma New Approaches to therapy*. Oxford: Blackwell Scientific, 1989: 98-111.
6. Bel EH, Timmers MC, Hermans J, Dijkman JH, Sterk PJ. The Long-term effects of nedocromyl sodium and beclomethasone dipropionate on bronchial responsiveness to methacholine in nonatopic asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1990;141: 21-8.
7. Cherniack RM, Wasserman SI, Ramsdell JW, Selner JC, Koepke JW et al. A double-blind multi-center group comparative study of the efficacy and safety of nedocromyl sodium in the management of asthma. *Chest* 1990;97: 1299-306.
8. Çelikel T, Ceyhan B. Nedokromil sodyumun hafif-orta derecedeki astmadaki etkinliği. *Toraks* 1996; 292-6.
9. Petr JB, Sören P. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;148: S1-S26.
10. Akpınar O, Akkoçlu A, Çımrın A, Uçan ES. Bronş astmasında antiinflamatuvarların etkinliği. *TÜSAD Solunum* 1993;18: 560-6.
11. Svendsen UG, Jorgensen H. Inhaled Nedocromyl sodium as additional treatment to high dose inhaled corticosteroids in the management of bronchial asthma. *Eur Respir J* 1991;4: 992-9.
12. Groot CAR, Lammers J-WJ, Molema J, Festen J et al. Effect of inhaled beclomethasone and nedocromyl sodium on bronchial hyper responsiveness to histamine and distilled water. *Eur Respir J* 1992;5: 1075-82.