

BRONŞİAL ASTMALI HASTALARDA İNHALER BEKLOMETAZON DİPROPİONAT'IN ETKİNLİĞİ

Dr.M.Levent Erkan**, Dr.Aykut Aykın***, Dr.Zerrin Yıldızbaş***
Dr.Mahmut C. Karakoç***

ÖZET

Kronik bronşial astımlı 14 hastada 3 ay süreyle 1000 µg/gün Beclomethasone dipropionat'ın (BDP) etkinliği araştırıldı. Tüm hastaların solunum fonksiyon testlerinde ve klinik bulgularında 1. aydan itibaren anlamlı düzelmeler kaydedilirken biyokimyasal verilerde anlamlı değişiklik saptanmadı. Sonuç olarak BDP'in bronşial astım tedavisinde etkin ve güvenilir bir tedavi yöntemi olduğu sonucuna varıldı.

SUMMARY

EFFECTIVENESS OF INHALED BECLOMETHASONE DIPROPIONATE IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

Clinical spirometric and biochemical effects of 1000 µg/day inhaled beclomethasone dipropionate (BDP) were studied in 14 patients with bronchial asthma during three months. After the first month of the therapy, we observed significant improvement in both clinical and spirometric parameters. No significant changes were found in biochemical parameters during study. As a result, we conclude that

* Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı çalışmalarından.

** Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Profesörü.

*** Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

1000 µg/day inhaled BDP therapy is effective and safe treatment for patients with bronchial asthma.

Anahtar kelimeler : Bronşial astma, beklometazon dipropionat.

Key words : Bronchial asthma, beclomethasone dipropionate.

Bronşial astmanın (BA) patogenezi hakkında bilgilerimiz her geçen gün biraz daha artarken, özellikle son yıllarda yapılan araştırmalar sonucu hastalığın oluşumunda inflamasyonun önemli rol oynadığı anlaşılmıştır¹⁻⁷. Kronik inflamasyonun varlığı, yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Rutin tedavide kullanılan teofilin ve beta agonistlerinin anti-inflamatuar etkilerinin olmaması, antiinflamatuvar ilaçların tedaviye girmesi sonucunu getirmiştir. Astma tedavisinde kullanılan antiinflamatuvar ilaçlar, kortikosteroidler ve sodyum kromoglikat, nedokromil sodyum gibi nonsteroidal ajanlar olmak üzere başlıca iki grupta toplanabilir⁸. Bunların dışında metotreksat, azatioprin, kolşisin, asetil salisilik asit ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvarlar da tedavide denenmekle birlikte henüz bu ilaçların etkinliği yeterince açık değildir^{1,8}.

Antiinflamatuvar ilaçların en etkili grubunu oluşturan kortikosteroidler oral yolla uzun zamandır astma tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak gerek sistemik yan etkilerinin fazlalığı ve gerekse kronik hastalarda uzun süreli kullanımın getirdiği morbidite sorunları bu tedavinin kullanımını sınırlamakta ve birçok doktorun uygulamaktan kaçınmasına neden olmaktadır. Sistemik uygulamaya alternatif olarak ilk kez 1950'li yıllarda üretilen inhaler deksametazon kolayca absorbe olması ve etki ve yan etki profilinin oral tedaviye bir üstünlük sağlamaması nedeniyle terkedilmiştir. Ancak 1970'li yıllardan itibaren beklometazon dipropionatın (BDP) üretilmesiyle tekrar bu alana dönüş olmuş ve inhaler kortikosteroidler astım tedavisinde majör ilaçlardan biri olarak yer almıştır⁹. BDP önceleri günlük en yüksek doz olarak 400 µg kullanılmış, daha yüksek dozların sistemik yan etkilere yol açtığı ileri sürülmüştür. Özellikle bronşial astma fizyopatolojisinde inflamasyonun önemli rolünün gösterilmesini izleyen yakın yıllarda gerçekleştirilen çalışmalarda ilacın 1600 µg'a kadar önemli bir yan etki görülmezsizin kullanılabilceği ileri sürülmektedir.

Bizim bu çalışmada amacımız orta-ileri derecede astması olan hastalarımızda günlük 1000 µg BDP'in klinik etkinliği yanında lokal ve sistemik yan etkilerinin oluşup oluşmadığını incelemektir.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında BA tanısı ile izlenen 20-61 yaşları arasında (ortalama 41.2 ± 2.89 yıl) 7'si kadın, 7'si erkek 14 hasta alındı. Hastaların ortalama hastalık süreleri 9.6 ± 1.55 yıl idi (Tablo 1). Çalışmaya katılan tüm olgulardan ayrıntılı öykü ve fizik muayeneyi takiben akciğer grafisi, tam kan ve idrar tetkiki, sedimentasyon, açlık kan şekeri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, total kolesterol, trigliserid ve sabah kan kortizolü alındı. Bu analiz sonuçları normal olan vakaların Vicatest-5 marka solunum fonksiyon testi cihazı ile solunum fonksiyonları ölçülerek, Salbutamol ile 1. saniyedeki Zorlu Ekspirasyon volümünde (ZEV_1) % 15 veya daha fazla artış görülenler çalışmaya alındı. Daha önceden kullanmakta oldukları tedaviler kaydedilerek bunlarda değişiklik yapılmaksızın tüm hastalara $1000 \mu\text{g/gün}$ BDP inhaler 2 dozda başlandı. İzleme alınan hastalar tedavinin 1, 2 ve 3. aylarında tekrar çağırılarak solunum fonksiyon testleri ve biyokimyasal analizleri tekrarlandı ve klinik bulguları kaydedildi. Elde edilen sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak ifade edildi. İstatistiksel analizler iki eş arasındaki farkın önemlilik testiyle yapıldı ve $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo I. Hastaların Genel Özellikleri (n=14).

Yaş	41.2 ± 2.89	(20-61)
Cins (K/E)	7/7	
Ağırlık (Kg)	74.2 ± 3.73	(58-102)
Boy (cm)	160.3 ± 2.1	(148-174)
Ortalama hastalık süresi (yıl)	9.6 ± 1.55	(3-24)

BULGULAR

Tüm hastalardan başlangıçta (0.ay) ve 1., 2., 3. aylarda alınan nabız, diyastolik kan basıncı ve sistolik kan basıncı değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo II). Hastaların laboratuvar değerlerinde incelenen hemoglobin, sedimentasyon, açlık kan şekeri, SGOT, SGPT, total kolesterol, trigliserid, alkalin fosfataz ve kan kortizol düzeyleri arasında da başlangıç dönemine göre anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo III).

Tablo II. Hastaların Kardiyovasküler Parametrelerinin Aylara Göre Değişimi (n=14).

Parametre	Başlangıç (0. ay)	1. ay	p	2. ay	p	3. ay	p
Nabız (vuru/dk)	87.142±3.19	88.428±3.06	AD	85.285±3.01	AD	83.714±2.54	AD
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	87.5±3.42	87.5±2.81	AD	87.142±3.04	AD	86.428±2.25	AD
Sistolik kan basıncı (mmHg)	138.928±10.99	142.857±7.94	AD	139.642±7.38	AD	132.5±5.46	AD

AD: Anlamlı değil

Tablo III. Hastaların Biyokimyasal Parametrelerinin Aylara Göre Değişimi (n=12).

Parametre	Başlangıç (0. ay)	1. ay	p	2. ay	p	3. ay	p
Hemoglobin (gr/dl)	14.025±0.47	13.791±0.55	AD	13.166±0.52	AD	13.558±0.57	AD
Sedimentasyon (mm/saat)	17±3.89	18.166±3.65	AD	20.666±4.33	AD	19.25±3.41	AD
Glukoz (mg/dl)	97.666±3.87	98.916±4.27	AD	98.916±3.75	AD	104.083±4.19	AD
SGOT (U/dl)	13.583±1.54	17.833±4.05	AD	15.083±1.85	AD	15.5±1.46	AD
SGPT (U/dl)	16±2.29	20.166±2.45	AD	18.916±2.72	AD	20.166±2.97	AD
Total kolesterol (mg/dl)	201.5±10.16	209.666±8.76	AD	199.166±12.92	AD	206.166±8.21	AD
Trigliserid (mg/dl)	113.833±9.06	123.166±7.91	AD	113.5±6.22	AD	110.75±11.55	AD
Alkalen fosfataz (U/dl)	65.166±5.08	75.583±8.28	AD	76.583±10.87	AD	71.823±5.49	AD
Kortizol (µg/dl)	14.923±1.58	14.615±1.99	AD	14.853±1.54	AD	14.123±1.54	AD

AD: Anlamlı değil

Hastaların günlük tuttıkları klinik izlem kartlarından elde edilen verilere göre aylık ortalama atak sayısı, ayda ortalama atak süresi (dk) ve en uzun atak süreleri (dk) incelendiğinde, 1. aydan itibaren istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı azalmaların olduğu gözlemlendi (Tablo IV). Başlangıç (0. ay), 1., 2. ve 3. aylarda yapılan solunum fonksiyon testlerine bakıldığında ise Zorlu Vital Kapasite (ZVK), 1. saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm (ZEV₁), Zirve Akım Hızı (ZAH), Orta Akım Hızı 75 (OAH75), Orta Akım Hızı 50 (OAH50) ve Maksimal Orta Ekspiratuar Akım Hızında (MOEAH) 1. aydan itibaren istatistiksel olarak anlamlı artışların olduğu görüldü (Tablo V). Bunun yanında 1. saniyedeki % Zorlu Ekspiratuar Volüm (ZEV₁ %)'de 1. aydan Orta Akım Hızı 25 (OAH25)'te ise 2. aydan sonra fark istatistiksel olarak anlam kazanmaktaydı. ZVK'de 1 ve 2. aylarda anlamlı olan farklılık 3. ayda başlangıca göre artmış olmakla birlikte anlamlı bulunmadı. Hiçbir hastada oral kandidiazis veya ses kısıklığı oluşmadı.

Tablo IV. Hastaların Tedaviye Yanıtları (n=13).

Parametre	Başlangıç (0. ay)	1. ay	p	2. ay	p	3. ay	p
Ayda Ortalama Atak Sayısı	24.75±5.45	6.416±2.52	< 0.01	4.79±2.39	< 0.01	4.708±2.38	< 0.01
Ayda Ortalama Atak Süresi (dk)	37.958±23.74	6.5±2.51	< 0.01	5.875±2.49	< 0.01	15.75±10.01	< 0.02
En Uzun Atak Süresi (dk)	44.5±7.73	15.625±7.47	<0.001	12.875±5.13	<0.001	16.083±12.57	<0.01

Tablo V. Hastaların Solunum Fonksiyon Testlerindeki Değerlerinin Aylara Göre Değişimi (n=14).

Parametre	Başlangıç (0. ay)	1. ay	p	2. ay	p	3. ay	p
ZVK (%)	76.142±4.73	86.285±4.74	<0.02	86.785±5.28	<0.05	82.785±4.66	AD
ZEV1 (%)	53.928±4.48	66±5.32	<0.01	67.214±5.63	<0.01	66.5±5.8	<0.02
ZEV1 % (%)	80±3.83	85.928±4.32	AD	86.857±4.3	<0.05	89.857±5.14	<0.05
ZAH (%)	56.428±4.88	71.928±6.13	<0.01	69.928±6.54	<0.02	68.642±6.56	<0.05
DAH75 (%)	35.357±4.48	50.142±6.66	<0.01	49.428±6.97	<0.01	53.499±8.31	<0.01
DAH50 (%)	23.571±3.44	35.428±4.83	<0.01	38.428±6.14	<0.01	44±7.1	<0.01
DAH25 (%)	22.214±3.17	28.285±4.8	AD	29.785±5.96	AD	38.428±7.89	<0.05
MOEAH (%)	22.357±3.25	32.714±4.9	<0.02	34.142±5.85	<0.02	38±6.88	<0.02

TARTIŞMA

1970'li yıllarda inhaler kortikosteroidlerden BDP'in ve daha sonra da diğer inhaler steroidlerin geliştirilmesiyle astma tedavisinde çok önemli adımlar atılmış oldu⁹. Hastalığın patogenezinin giderek daha iyi anlaşılması, bu ilaçların tedavide birinci basamak ilaçlar olarak ön plana çıkmasına ve antiinflamatuvar tedavinin giderek ağırlık kazanmasına neden oldu^{3,4}. Güncel bilgilerimizin ışığı altında astma patogenezinde rol oynayan olaylar inflamasyon, bronkokonstrüksiyon ve bronşial hiperreaktivite olarak özetlenebilir⁷. Bu patogenetik anlayış, antiinflamatuvar tedavinin önemini ortaya koymaktadır. Bilindiği gibi astma tedavisinde birçok doktor tarafından ilk basamak ilaçlar olarak kabul edilen bronkodilatörlerin antiinflamatuvar etkileri yoktur. Bu ilaçlar bronkospazmı azaltarak semptomatik düzelmeye sağlamakla birlikte inflamasyonu azaltıcı etki göstermezler⁷. Diğer yandan uzun yıllar astma tedavisinde antiinflamatuvar etkileri nedeniyle kullanılan oral kortikosteroidlerin yan etkilerinin yüksek oluşu, bu ilaçların kullanımını kısıtlamıştır. Bu açıdan bakıldığında inhaler kortikosteroidler gerek kullanım ve gerekse morbidite açısından büyük kolaylıklar sağlamaktadır.

1972'de ilk inhaler kortikosteroid olan BDP'in üretilmesinden sonra ilacın kullanımıyla ilgili yoğun çalışmalar yapılmıştır. Önceleri BDP için 400 µg/gün dozu maksimum doz kabul edilirken, daha sonraları Costello ve arkadaşları¹⁰ 1000 µg/gün dozuyla ZAH'da % 25-30'luk bir düzelme sağlandığını ve önemli bir yan etki gözlenmediğini bildirmişlerdir. BDP ile Sodyum Kromoglikat'ın (SKG) karşılaştırdığı bir diğer çalışmada ise, 8 haftalık tedavi sonunda BDP ile ZEV, ZVK ve ZAH'larında anlamlı artışlar sağlanırken, SKG sadece ZVK'yi arttırmış, ancak ZVK'ler arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır¹¹. Bunun yanında BDP alanlarda klinik skorlarda ve akciğer fonksiyonlarında belirgin düzelme sağlanmıştır^{10,11}. Gleeson ve arkadaşlarının¹² çalışmasında ise inhaler steroidler ile sabah ve akşam ZAH'larında plasebo alan gruba göre ileri derecede anlamlı artışlar sağlandığı ve bronkodilatör gereksiniminin azaldığı bildirilmiştir. Aerosol veya toz inhaler kortikosteroidlerin çocuklarda da bronkodilatörler ve SKG'tan daha etkin olduğu ve profilaktik olarak kullanılabileceği bildirilmektedir^{13,14}. Bizim çalışmamızda bulunan gerek klinik ve gerekse solunum fonksiyon testindeki düzelme bulguları literatür ile uyumludur. Tüm hastalarda klinik düzelme yanında, 1. aydan itibaren solunum fonksiyon testlerinde anlamlı artışlar gözlenmiştir.

BDP ile yapılan çeşitli çalışmalarda günlük 1500 µg'ın altındaki dozlarda hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı supresyonu olmadığı, kan kortizolu kan şekeri ve kemik ve kalsiyum metabolizması üzerine olumsuz etki etmediği bildirilmektedir^{9,17-24}. Bizim çalışmamızda gerek hematolojik ve gerekse başta kan kortizol düzeyleri olmak üzere biyokimyasal parametrelerde anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır. Bulgularımız literatür ile uyumludur.

Inhaler kortikosteroid kullanan hastalarda görülen en önemli yan etkiler orofaringeal kandidiasis ve ses değişiklikleri (disfoni)'dir^{9,15,23,25-27}. Semptomatik kandidiasis oldukça nadirdir ve günlük ilaç alım sayısının iki doza indirilmesi, "volüm spacer" kullanımı, ilaç partikül çaplarının küçültülmesi ve her kullanımdan sonra ağzın bol su ile yıkanması bu yan etkiyi önemli ölçüde önler^{15,23,27,28}. Disfoni ise daha az görülür ve vokal kordlarda steroid depozisyonu sonucu reverzibl vokal kord myopatisine bağlı olduğu sanılır^{15,26,27}. Kullanılan ilaçların partikül çaplarının azaltılması, laringeal steroid depolanmasını ve dolayısıyla disfoni sıklığını azaltacaktır¹⁵. Bizim çalışmamızda hiçbir hastada klinik olarak semptomatik kandidiasis ve disfoni saptanmamıştır.

Özetlenecek olursa, bulgularımız günlük 1000 µg BDP kullanan hastalarda klinik olarak ve solunum fonksiyon testlerinde belirgin düzelme olduğunu; lokal ve sistemik yan etkilerinin ise oluşmadığını

göstermektedir. Sonuç olarak ilacın klasikleşmiş düşük dozlar yanında gerekli olan hastalarda 1000 µg gibi yüksek dozlarda da emniyetle kullanılabileceğini söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Editorial: Anti-inflammatory therapy in asthma. *Ann Allergy* 62: 481-482, 1989.
2. Clark TJH. Introduction. *Report of 6th Congress of the European Society of Pneumology*. Medicine Group Amsterdam. 5, 1987.
3. Cochrane GM: Are higher doses more effective?: Corticosteroids. *Report of 6th Congress of the European Society of Pneumology*. Medicine Group, Amsterdam, 6-7, 1987.
4. Hargrave FE. Late-phase asthmatic responses and airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 83: 525-527, 1989.
5. Schleimer R. Steroid action on inflammatory cells. Controversies in inhaled steroid therapy symposium. *Royal Society of Medicine Lausanne* 4-11, 1989.
6. Barnes PJ. Introduction. *Steroids in asthma: Theory and practice: a symposium report*. Medical Education Services. Oxford, 4, 1989.
7. Clark TJH. Indications for inhaled steroids in asthma. *Steroids in asthma: Theory and practice: a symposium report*. Medical Education Services. Oxford, 5, 1989.
8. Svendsen UG. What determines the choice of dose and therapy? *Report of 6th Congress of the European Society of Pneumology*. Medicine Group, Amsterdam 14-15, 1987.
9. Fancourt G. The general and metabolic side effects of inhaled steroids. *Research and Clin Forums* 11: 87-99, 1989.
10. Costello JP, Clark TJH. Response of patients receiving high dose beclomethasone dipropionate. *Thorax* 29: 571-573, 1974.
11. Svendsen UG, Frölund L, Madsen F, Nielsen NH, Holstein-Rathlou NH, Weeke B. A comparison of the effects of sodium cromoglycate and beclomethasone dipropionate on pulmonary function and bronchial hyperreactivity in subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 80: 68-74, 1987.

12. Gleeson JGA, Price JF. Controlled trial of Budesonide via the Nebuhaler in pre-school asthma. *Brit Med J* 297: 163-166, 1988.
13. Edmunds AT, McKenzie SA, Tooley M, Godfrey S. A clinical comparison of beclomethasone dipropionate delivered by pressurized aerosol and as a powder from a rotahaler. *Arch Dis Child* 54: 233-235, 1979.
14. Klein R, Waldman D, Kercshnar H, et al. Treatment of chronic childhood asthma with beclomethasone dipropionate aerosol: a double blind crossover trial in non-steroid dependent patients. *Pediatr* 60: 7-13, 1977.
15. Burge PS. How safe are higher doses? Report of 6th Congress of the European Society of Pneumology. Medicine Group. Amsterdam, 10-11, 1987.
16. Palmer J. Beclomethasone dipropionate-Systemic effects reviewed in 3500 patients. *Controversies in Inhaled Steroid Therapy Symposium*. Royal Society of Medicine, Lausanne, 37-48, 1989.
17. Cochrane GM. Safety Aspects. *Steroids in Asthma: Theory and practice: a symposium report*. Medical Education Services. Oxford, 8-9, 1989.
18. Gordon ACH, McDonald CF, Thomson SA, Frame MH, Pottage A, Crampton GK. Dose of inhaled budesonide required to produce clinical suppression of plasma cortisol. *Eur J Respir Dis* 71: 10-14, 1987.
19. Vogt F, Chervinsky P, Dwek J, Grieco M. Beclomethasone dipropionate aerosol in the treatment of chronic bronchial asthma. *J Allergi Clin Immunol* 58: 316-121, 1976.
20. Gaddie J, Reid IW, Skinner C, Petrie GR, Sinclair DJM, Palmer KNV. Aerosol beclomethasone dipropionate in chronic bronchial asthma. *Lancet* i:691-693, 1973.
21. Katz RM, Rachelefsky GS, Siegel SC, Spector SC, Rhor AS. Twice daily beclomethasone dipropionate in the treatment of childhood asthma. *J Asthma* 23: 1-7, 1986.
22. Davies BH. High dose inhaled steroid therapy. *Steroids in asthma: theory and practice: a symposium report*. Medical Education Services. Oxford: 7-8, 1989.
23. Toogood JH. High-dose inhaled steroid therapy for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 83: 528-536, 1989.

24. Tattersfield AE. Pharmacological effects of steroids in asthma. **Steroids in asthma: theory and practice: a symposium report.** Medical Education Services. Oxford, 12, 1989.
25. Shaw NJ, Edmunds AT. Inhaled beclomethasone and oral candidiosis. **Arch Dis Child** 61: 788-790, 1986.
26. Williams AJ, Baghat MS, Stableforth DE, Cayton RM, Shenoi PM, Skinner C. Dysphonia caused by inhaled steroids: recognition of characteristic laryngeal abnormality. **Thorax** 38: 813-821, 1983.
27. Crompton GK. High dose inhaled steroids. **Research and Clin Forums** 11: 51-59, 1989.
28. Pauwels R. Dose frequency and delivery systems for inhaled steroids. **Steroids in asthma: Theory and practice: a symposium report.** Medical Education Services. Oxford: 6, 1989.