

YÜKSEK DOZ İNHALE FLUTİCASONE PROPİONATE VE BUDESONİDE'İN ASTIMLI HASTALARDA SİSTEMİK YAN ETKİ POTANSİYELLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hakan GÜNEN*

*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Turgut Özal Araştırma Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
MALATYA.

Amaç: Çalışmamızda astım tedavisinde en çok tercih edilen inhale kortikosteroidler (KS) olan Fluticasone Propionate (FP) ve Budesonide (B)'in sistemik yan etki yapma potansiyellerini sabah ölçülen plazma kortizol düzeylerine bakarak karşılaştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metot: Çalışmaya en az 6 aydır minimum 1000 mcg/gün inhale FP (n=33) veya B (n=36) kullanan toplam 69 orta-persistan veya ileri evre astımlı hasta dahil edildi.

Bulgular: FP kullanan 1. gruptaki hastaların yaş ortalaması 49.2±15.2 yıl, B kullanan 2. gruptaki hastaların yaş ortalaması ise 48.1±12.2 yıl idi (p>0.05). Hastaların tamamı en az 20 gündür hiçbir sistemik ilaç kullanmıyordu. Sabah kortizol düzeyi ölçümleri 08.00 ve 09.00 arasında yapıldı. Birinci grubun ortalama sabah kortizol değeri 10.3±4.6 mcg/dl, 2. grubunki ise 10.4±5.4 mcg/dl seviyesindeydi (p>0.05). Kontrol grubu olarak alınan 20 kişilik herhangi bir ilaç kullanmayan yaşça benzer sağlıklı hastane personelinin ortalama sabah kortizol düzeyi ise 16.0±5.3 mcg/dl olup, 1. grubun ortalama kortizol düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı derecede düşüktü (p<0.01). 1. gruptaki 4 hastanın (%12.1), 2. gruptaki 6 hastanın (%16.7) sabah plazma kortizol düzeyleri klinik olarak önemli sonuçlar doğurabilecek kadar düşük ölçülürken, kontrol grubunda bu derecede düşük bir değere rastlanmadı. Çalışmamızda yüksek doz inhale FP ve B kullanan astımlı hasta grupları arasında sistemik yan etkilere yol açma potansiyeli açısından fark bulunmazken (p>0.05); FP kullanan hastaların %12.1'inde ve B kullananların ise %16.7'sinde ciddi klinik sonuçlar doğurabilecek derecede düşük kortizol seviyeleri tesbit edildi.

Sonuç: Biz bu tip yüksek doz inhale steroid kullanan ve sistemik yan etkilere karşı hassas hastaların önceden saptanabilmesi amacı ile belli aralıklarla sabah kortizol düzeylerinin ölçülmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Astım, sistemik yan etkiler, fluticasone propionate, budesonide.

Comparison of potential for systemic side effects with high dose inhaled fluticasone propionate and budesonide in asthmatic patients

Background: In our study, we aimed to compare the potential for systemic side effects of two most frequently preferred inhaled corticosteroids (CS) in the treatment of asthma, Fluticasone Propionate (FP) and Budesonide (B), by evaluating morning plasma cortisol levels.

Materials and method: The study included 69 moderate-persistent and severe asthmatic patients using minimal 1000 mcg/day FP (n=33) or B (n=36) for at least 6 months. The mean age of the patients was 49.2±15.2 years in the 1st group using FP, and was 48.1±12.2 years (p>0.05) in the 2nd group using B. Patients were not utilizing any systemic drugs for the last 20 days and their morning plasma cortisol level measurements were performed between 08.00 and 09.00 a.m.

Results: Mean plasma cortisol level of the 1st group was 10.3±4.6 mcg/dl and that of the 2nd group was 10.4±5.4 mcg/dl (p>0.05). Mean plasma cortisol level of the age matched healthy hospital personell was 16.0±5.3 mcg/dl and the mean cortisol level of the 1st group was significantly lower than the control group (p<0.01). Four patients (12.1%) in the 1st group and six patients (16.7%) in the 2nd group had extremely low plasma cortisol levels, but such low levels were not measured in the control group at all.

Conclusion: We could not define any difference between asthmatic patient groups utilising FP and B regarding their potentials for systemic side effects (p>0.05); on the other hand 12.1 % of the patients utilising FP and 16.7 % of the patients utilising B had extremely low plasma levels of cortisol, which could lead to clinically important outcomes. We think that early morning plasma cortisol levels should be measured at certain intervals in patients utilising high dose of inhaled CS to detect the patients vulnerable to systemic side effects.

Key words: Asthma, systemic side effects, fluticasone propionate, budesonide.

Yazışma Adresi:

Yrd.Doç.Dr.Hakan GÜNEN
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Turgut Özal Araştırma Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
MALATYA.

Tel. 0 422 3410660 (10hat)
dahili no. 3808
Fax. 0 422 3410728 veya
0 422 3410729

Günümüzde inhale kortikosteroidler (KS) diğer tedavi alternatiflerine olan tartışılmaz üstünlükleri nedeniyle bronşial astım tedavisinin temelini oluşturmaktadır.^{1,2} Artık orta-persistan ve ileri astım evrelerindeki

hastaların tedavilerinde yüksek dozda inhale KS kullanılması yönünde konsensus oluşmuştur.^{1,3,4} Bununla birlikte düşük doz inhale KS kullanımında klinik olarak önemi olmayan ve oldukça nadir görülen sistemik yan

etkiler, yüksek dozlarda uzun süre kullanıldığında insidansı belli olmasa da geri dönüşü olmayan patolojik ve klinik sonuçlar doğurabilmektedir.^{3,5-7} Tıpkı sistemik KS kullanımında olduğu gibi uzun süreli yüksek doz inhale KS kullanımında da osteoporoz,⁸ katarakt oluşumu,^{9,10} açık açılı glaukom,¹¹ kolay yaralanmalar¹² ve çocuklarda büyümeyi baskılama^{13,14} gibi yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bu yöndeki prospektif klinik çalışmaların astımın doğasından dolayı neredeyse imkansız olması sebebiyle inhale KS'lerin hangi oranlarda sistemik yan etkilere neden olduğu bugüne kadar kesin olarak belirlenememiştir⁶ Her geçen gün daha da yaygın olarak kullanılan inhale KS'lerin yüksek dozlarının belirtilen potansiyel sistemik yan etkileri bu ilaçların kullanımını özellikle riskli hastalarda belli oranlarda da olsa sınırlamaktadır.

Bugün astımlı hastaların tedavilerinde kullanılan değişik etken maddeler içeren bir çok inhale KS preparatı mevcuttur. İnhalen KS kullanımının potansiyel sistemik yan etkilere yol açma riski de sistemik KS kullanımında olduğu gibi genellikle sabah plazma kortizol düzeyini baskılama gücü ile ölçülmektedir.^{6,15-17} Bizde klinik çalışmamızda inhale KS'lerin potansiyel sistemik yan etkilerini araştırmak amacı ile tedavilerinde yüksek doz inhale fluticasone propionate (FP) ile Budesonide (B) kullanılan 69 hastanın sabah plazma kortizol düzeylerini birbirleri ile ve kontrol grubu ile karşılaştırdık.

MATERYAL VE METOT

Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Araştırma Hastanesi göğüs hastalıkları polikliniğinde önceden takip ve tedavi altında olan ve polikliniğimize ardışık olarak başvuran 69 orta-persistan veya ileri evre astımlı hasta dahil edildi. Hastaların hepsi rutin kontrollerine gelmiş olup hiçbirisi akut atak halinde değildi. Hastaların 1000-2000 mcg/gün FP (n=33) veya B (n=36) kullanıyor

olmaları ve en az 20 gündür herhangi bir sistemik ilaç kullanmamış olmaları çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak kabul edildi. Ayrıca daha doğru karşılaştırma yapmak amacı ile hastane personelinden oluşan sağlıklı 32 kişilik bir kontrol grubu oluşturuldu. Kontrol grubunun yaş ortalamasının FP ve B kullanan gruba yakın olmasına dikkat edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların plazma kortizol düzeyleri sabah saat 08-09. 00 arasında alınan kan örneklerinden saptandı. Plazma kortizol düzeylerini ölçmek için Immulite 2000 cihazı (Diagnostic Product Corp.) ve bu cihaza özel Immulite Kortizol kiti kullanılmış olup, normal değerleri 5-25 mcg/dl arasındadır. FP ve B kullanan hastaların plazma kortizol değerleri kendi aralarında ve ilaç kullanımı olmayan normal kontrol grubunun kortizol değerleriyle karşılaştırıldı. Çalışmanın istatistikî analizleri SPSS paket programı kullanılarak varyans analizi ve student-t testi ile yapılmıştır. 0.05'ten küçük P değerleri istatistikî olarak anlamlı kabul edilmiştir. Çalışmanın tüm sayısal verileri aritmetik ortalama \pm standard deviasyon (SD) olarak sunulmuştur.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen FP kullanan hastaların ortalama yaşı 49.2 ± 5.2 yıl, B kullanan hastalarınki 48.1 ± 2.2 yıl ve kontrol grubununki ise 45.8 ± 1.3 yıl bulundu ($p > 0.05$). Ayrıca inhale KS kullanan gruplar arasında hastalık süresi, ve kullandıkları inhale KS dozları bakımından da fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Çalışmanın sonucunda FP kullanan grubun ortalama sabah plazma kortizol düzeyi 10.3 ± 4.6 mcg/dl, B kullanan grubunki 12.4 ± 5.4 mcg/dl ve kontrol grubunun ki ise 16.0 ± 5.3 mcg/dl olarak ölçüldü. Ortalama değerler bakımından FP ve B kullanan gruplar arasında fark saptanmazken ($p > 0.05$); 1. grubun plazma kortizol düzeyleri kontrol grubuna göre

Tablo 1. Fluticasone Propionate (FP) ve Budesonide (B) kullanan hasta grupları ile kontrol grubunun klinik ve demografik özellikleri

| | Yaş (yıl#SD) | Hastalık Süresi (yıl#SD) | İnhale KS dozu (mcg#SD) |
|----------------------|----------------|--------------------------|-------------------------|
| Grup 1 (n=33, FP) | 49.2 \pm 5.2 | 12.8 \pm 8.8 | 1424 \pm 211 |
| Grup 2 (n=36, B) | 48.1 \pm 2.2 | 13.5 \pm 8.2 | 1444 \pm 298 |
| Kontrol grubu (n=32) | 45.8 \pm 1.3 | - | - |
| P değerleri | >0.05 | >0.05 | >0.05 |

istatistiki olarak anlamlı derecede düşük seviyedeydi ($p < 0.05$). FP kullanan hastaların 4'ünde (%12.1), B kullanan hastaların ise 6'sında (%16.7) sabah bakılan plazma kortizol seviyesi klinik olarak önemli olabilecek şekilde normalin alt sınırından aşağıda ölçüldü. Kontrol grubunda bu derecede düşük kortizol değerine rastlanmadı.

TARTIŞMA

Çalışmanın sonucunda yüksek doz inhale FP kullanan astımlı hastaların sabah plazma kortizol düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı derecede baskılanmış bulunurken ($p < 0.05$); FP ve B kullanan gruplar arasında kortizol baskılanması açısından fark saptanmadı ($p > 0.05$). Ayrıca kontrol grubunda normalin altında plazma kortizol düzeyine rastlanmazken FP kullanan 4 hastada ve B kullanan 6 hastada klinik olarak önemli olabilecek derecede plazma kortizol seviyesinin baskılandığı görüldü.

Inhale KS'lerin sistemik etkilerini araştırmak amacı ile sayısız çalışma yapılmıştır.^{2,8-15,17-19} Çalışmaların çoğunluğunun kontrol grubunun olmaması, hastaların aynı anda bir veya birden çok sistemik ilaç kullanıyor olmaları, yakın zamanda sistemik KS kullanmış olmaları, inhale KS kullanım sürelerinin değişkenliği veya kısa olması; farklı doz ve aletlerle, değişik KS'lerle yapılan uygulamalar nedeniyle sonuçlar birbiriyle çelişmektedir.⁷ Tüm bunlara rağmen meta analiz sonuçlarına bakıldığında eşit dozlarda sistemik yan etki insidansı yönünden FP ve B diğer inhale KS'lere göre daha avantajlı görünmektedir.^{2,4,20}

Bizim çalışmamızda daha önceki çalışmalardan farklı olarak kontrol grubunun olması, hastaların uzun süredir inhale KS kullanıyor ve sistemik ilaç kullanmıyor olmaları sonuçlarımızı biraz daha güvenilir kılmaktadır. Sadece sabah bakılan plazma kortizol düzeyinin yeterince duyarlı olmadığını bildiren araştırmacı görüşlerine rağmen,^{6,21-23} 24 veya 12 saat boyunca sık aralıklarla yapılan ölçüm sonuçlarında doğal olarak daha detaylıca saptanan iniş ve çıkış trendlerinin klinik önemi henüz ispatlanamamıştır. Halen yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda tüm eleştirilere rağmen sabah 1 kez bakılan plazma

kortizol sonuçları yeterli kabul edilmektedir.^{3,13-18}

Sabah ölçülen plazma kortizol düzeyini baskılama gücü yönünden değerlendirildiğinde, genel olarak yetişkin astımlılarda 1000 mcg'nin altında kullanılan inhale KS dozlarının sistemik yan etkilere sahip olmadığı görüşü hakimdir.^{4,6,12,16} Bununla birlikte bu dozların üzerinde ve özellikle 1500-2000mcg aralığında kullanılan dozlardaki sonuçlar çelişmektedir. Bazı çalışmalarda hiçbir sistemik etki saptanmazken, bazılarında kontrol gruplarına göre istatistiki olarak anlamlı derecede düşük ama hala normal aralıkta kortizol baskılanması, bazılarında ise ciddi anlamda klinik önem arz eden kortizol baskılanma sonuçları mevcuttur.^{5-7,17,24} FP ve B'nin karşılaştırıldığı çalışmalar içinde durum aynı olmakla birlikte aynı dozlarda B daha az yan etkiye sahip görünmektedir.^{2,7,15,16} Tüm bu sonuçları değerlendirirken daha öncede belirtildiği üzere yapılan çalışmaların birbirinden çok farklı metodlarla, farklı hasta gruplarında ve çoğu kez de kontrolsüz yapıldığının altının çizilmesi gerektiğini düşünüyoruz. Bizim çalışmamızda FP ve B kullanan gruplar kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ortalama sabah plazma kortizol düzeyleri bakımından FP ve B kullanan gruplar arasında fark saptanmazken ($p > 0.05$); FP kullanan astımlı hasta grubunun kortizol seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede baskılanmış bulundu ($p < 0.05$). Bu istatistiki anlamlılığa rağmen, ortalama değerler kontrol grubuna göre daha düşük de olsa normal sınırlar içindedir. Sonuçlar daha detaylı olarak değerlendirildiğinde FP kullanan 4 (%12.1) hastanın, B kullanan 6 (%16.7) hastanın kortizol seviyeleri klinik olarak önemli kabul edilen normalin alt sınırından daha düşük seviyede idi. Bu sonuçlar ilerisi için risk göstergesi olarak kabul edilebilir. Kontrol grubunda bu derecede düşük bir değere rastlanmadı. Plazma kortizol düzeyi düşük bulunan risk grubu hastalarda inhale KS dozlarının düşürülüp yerine inhale uzun etkili b₂ mimetik dozlarının artırılması veya tedaviye lökotrien antagonistleri ile inhale nedokromil Na eklenmesi ilk akla gelen alternatif yaklaşımlar olmakla beraber, bu konu üzerinde yapılacak detaylı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Özet olarak sabah plazma kortizol düzeyini baskılama gücü ile ölçtüğümüz sistemik yan etki yapma potansiyeli açısından FP ve B kullanan hastalar arasında fark saptamadık. Bununla birlikte FP kullanan hastaların ortalama kortizol düzeyleri normal sınırlar içerisinde olmakla birlikte kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı derecede baskılanmış bulundu. Çalışmanın sonucunda yüksek doz inhale FP ve B kullanımının aynı oranda klinik olarak önemli sistemik yan etkilere yol açma riski taşıdığı ve hassas hastaların önceden saptanabilmesi amacıyla belli aralıklarla sabah plazma kortizol düzeylerine bakılması gerektiği kanaatine vardık.

KAYNAKLAR

1. Pauwels R. The current place of nedocromil in the treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 151 6.
2. O'Byrne PM, Pedersen S. Measuring efficacy and safety of different inhaled corticosteroid preparations. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 879 86.
3. Barnes NC, Marone G, Di Maria GU, et al. A comparison of fluticasone propionate, 1 mg daily, with beclomethasone dipropionate, 2 mg daily, in the treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 1993; 6: 877 84.
4. Kamada AK, Szefer SJ, Martin RJ, et al. Issues in the use of inhaled glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1739 48.
5. Barnes JB, Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled inhaled corticosteroids in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1 26.
6. Derom E, Schoor JV, Verhaeghe W, et al. Systemic effects of inhaled fluticasone propionate and budesonide in adult patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 157 61.
7. Wales D, Makker H, Kane J, et al. Systemic bioavailability and potency of high dose inhaled corticosteroids. *Chest* 1999; 115: 1278 84.
8. Çöplü L, Sivri A, Barış Yİ. Effect of long term use of inhaled corticosteroid on bone mineral density in asthmatic women. *ERS Kongresi* 1997; P2247: 350s.
9. Abuekteish F, Kirkpatrick JNP, Russel G. Posterior subcapsular cataract and inhaled corticosteroid therapy. *Thorax* 1995; 50: 674 76.
10. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Eng J Med* 1997; 337: 8 14.
11. Garbe E, LeLorier J, Boivşın JF, et al. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open angle glaucoma. *JAMA* 1997; 227: 722 7.
12. Capewell S, Reynolds S, Shuttleworth D, et al. Purpura and dermal thinning associated with high dose inhaled corticosteroids. *Br Med J* 1990; 300: 1548 51.
13. Ferguson AC, Spier S, Manjra A, et al. Efficacy and safety of high dose inhaled steroids in children with asthma. *J Pediatr* 1999; 134: 422 7.
14. Sorkness CA. Establishing a therapeutic for the inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 52 64.
15. Wilson AM, Clark DJ, Devlin MM, et al. Adrenocortical activity with repeated administration of one daily inhaled fluticasone propionate and budesonide in asthmatic adults. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 53: 317 20.
16. Clark DJ, Grove A, Cargill RI, Lipworth BJ. Comparative adrenal suppression with inhaled budesonide and fluticasone propionate in adult asthmatic patients. *Thorax* 1996; 51: 262 6.
17. Heinig JH, Boulet LP, Croonenborghs L, Mollers MJ. The effect of high dose fluticasone propionate and budesonide on lung function and asthma exacerbations in patients with severe asthma. *Respir Med* 1999; 93: 613 20.
18. Pauwels RA, Yernault JC, Demedts MG, Geusens P. Safety and efficacy of fluticasone and beclomethasone in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 827 32.
19. Simon RA. Update on inhaled corticosteroids. *Allergy Asthma Proc* 1999; 20: 161 5.
20. Kelly HW. Comparison of inhaled corticosteroids. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 220 32.
21. Weitzman ED, Fukushima D, Nogeire C, et al. Twenty four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *J Clin Endocrinol* 1971; 33: 14 22.
22. Nicolaizik WH, Marchant JL, Preece MA, Warner JO. Endocrine and lung function in asthmatic children on inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 624 8.
23. Grahnen A, Eckernas SA, Brundin RM, Ling Andersson A. An assessment of the systemic activity of single doses of inhaled fluticasone propionate in healthy volunteers. *BR J Clin Pharmacol* 1994; 38: 521 5.
24. Ebden P, Jenkins A, Houston G, Davies BH. Comparison of two high dose corticosteroid aerosol treatments, beclomethasone dipropionate (1500 mcg/day) and budesonide (1600mcg/day), for chronic asthma. *Thorax* 1986; 41: 869 74.