

Astmada Nokturnal Atakların Tedavisi

Tevfik ÖZLÜ*, Ertürk ERDİNÇ**

* Yrd.Doç.Dr. KTÜ Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Göğüs Hastalıkları Öğrt. Üyesi, TRABZON

** Prof.Dr. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ABD,İZMİR

Nokturnal astma, klinik olarak gece sabaha karşı ortaya çıkan dispne, öksürük, wheezing atakları; fonksiyonel olarak ise PEFr (Peak expiratory flow rate) ve FEV₁ (Forced expiratory volume during the first second) gibi parametrelerde en az %20'lik düşme ile karakterize bir durumdur. Akciğer fonksiyonlarında gece azalma ile seyreden fizyolojik bir sirkadiyan ritm söz konusudur. Ancak astmalılarda bu ritmin amplitüdü artmaktadır. Astmalıların %70-80'de nokturnal atak anamnezi mevcuttur. Nokturnal astmanın etyopatogenezinde birçok değişik faktör tartışılmaktadır. Uyku, supin postür, vücut ısısının azalması, kan kortizol ve epinefrin düzeylerinde düşme, histamin serum düzeyinde artış, NANK (Noradrenerjik nonkolinerjik) sisteminde inhibisyon gibi fizyolojik değişkenler ile Gastro özefajial reflü (GÖR), sinüzit, uyku-apna gibi astmalılarda sık görülen koinsidens patolojilerin nokturnal kötüleşmeye katkıda bulunması mümkündür. Olasılıkla birden çok nedenle tetiklenen nokturnal atakların doğrudan bronşial düz kas kontraksiyonundan çok havayolu inflamasyonu üzerinden ve bununla ilişkili bronş hiperreaktivitesi yoluyla ortaya çıktığına inanılmaktadır. Nokturnal astmanın etyopatogenezini ayrı bir yazıda incelemiştik. Burada ise tedavisini ele alacağız.

GENEL YAKLAŞIM

Özellikle şiddetli nokturnal atakların "unstable asthma"nın bir bulgusu olduğu ve ağır astma ile solunum arrestinin bir habercisi olduğu bildirilmektedir (1,2). Dolayısıyla nokturnal atakların kontrolü astmanın tedavisi ve kontrolüyle mümkün olacaktır. Uluslararası konsensus raporuna göre astmanın ağırlığının belirlenerek uygun tedavinin o hasta için optimize edilmesi gereklidir. Nokturnal astmalı hastalar genellikle orta ve ağır derecedeki astmalılardır. Havayolu inflamasyonunun baskılanması ve gerekiyorsa semptomatik tedavi yaklaşımlarının uygulanması, hastanın bilinçlendirilerek tedavide

uyumunun sağlanması gece ataklarının kontrolünde önemlidir. Nokturnal ataklara katkısı muhtemel koinsidens patolojilerin (sinüzit, GÖR gibi) araştırılarak uygun şekilde tedavisi ihmal edilmemelidir. Nitekim GÖR tedavisinin nokturnal astma septomlarında düzelmeye neden olduğu bildirilmektedir (3-8). Yine uyku apnesi olan astmalılarda CPAP (Continue positive airway pressure) tedavisinin nokturnal atakları düzelttiği gösterilmiştir (9,10). Allerjenlere maruziyetten kaçınmanın yatak odasının sıcak ve nemli tulumasının da nokturnal semptomları azalttığı bildirilmektedir (11,12).

Nokturnal Atakların Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Nokturnal atakların tedavisinde kullanılan ilaçlar standart astma tedavisinde kullanılan ilaçlardan farklı değildir. Ancak tedavi planlanması ve doz zamanlaması nokturnal atakları dikkate alarak yapılmalıdır. Kullanılan ilaçların uyku süresince etkin bir serum düzeyini koruyabilmeleri veya topikal etkilerinin uyku süresince devam etmesi gereklidir. Bu amaçla uzun etkili farmakotikler veya yavaş salınımlı farmasötikler ile gece yatmadan önce verilen dozlar tercih edilmektedir. Etki süresi ve dozajlama yanında bir diğer önemli konu da kullanılan ilaçların uyku üzerine olan istenmeyen etkileridir.

Teofilin

Teofilinin nokturnal atakların tedavi ve kontrolündeki yararlılığı çeşitli raporlarda bildirilmiştir (13-18). Teofilinin nokturnal astmadaki etkinliği farmasötik şekli ve doz şemasıyla ilişkilidir (19-21). Gece alınan ve günde tek doz kullanılanların günde iki kez alınanlara göre daha etkili oldukları bildirilmiştir. Ancak teofilinin astmalılarda uyku bozukluklarına ve çocuklarda eğitim, psikolojik yetenek ve davranış bozukluklarına yol açtığı rapor edilmiştir (22-23). Fitzpatrick ve arkadaşları ise normal bireylerde uyku ve psikolojik yetenek üzerine teofilinin etkisi olmadığını göstermişlerdir (24). Bununla beraber normal bireylerin tolere edebildikleri yan etkilerin nokturnal ataklar nedeniyle zaten bozulan uyku ve psikolojik yetenek üzerine olumsuz sonuçlara yol açması

Geliş Tarihi: 7.2.1995

Yazışma Adresi: Dr. Tevfik ÖZLÜ
P.K. 182, TRABZON

astmalılarda olasıdır. Karşılaştırmalı çalışmada Zwillich ve arkadaşları yavaş salımlı oral teofilin tabletin inhale bitolterole göre nokturnal astmada daha yararlı olduğunu ve uyku üzerine etkisinin ise farklı olmadığını rapor ettiler (25). Bu konuda karşılaştırmalı çalışmalara gereksinim vardır. Oral teofilinin gastrointestinal sisteme ait yan etkileri de önemlidir ve kullananların %50-60'ında görülmektedir.

Oral beta₂ agonistler

Yavaş salımlı oral beta₂ agonistler (salbutamol, terbutalin)'in nokturnal semptomları düzelttiği ve PEFR'deki düşmeyi önlediği bildirilmiştir (26-30). Ancak gece beta adrenajik fonksiyon azaldığından dolayı daha yüksek dozlar gerekmektedir. Bu ilaçların tremora neden olmaları kullanımların kısıtlamaktadır (31). Astmalı hastalarda uyku üzerine olumlu-olumsuz bir etki göstermedikleri rapor edilmiştir (32). İpratropium bromidyle yapılan karşılaştırmalı çalışmada terbutalinin nokturnal PEFR azalmasını daha iyi düzelttiği bildirilmiştir (33). Teofilinle karşılaştırmalı çalışmada salbutamol teofilin kadar etkili bulunmuştur (34).

İnhale beta₂ agonistler

Uzun etkili inhale beta₂ agonistler (salmeterol, formoterol) nokturnal astmada yararlı bulunmuşlardır (35-38). Ancak beta agonistlerle tedavide göz önünde tutulması gereken bir nokta şudur: Tek başına kullanıldıklarında beta agonistler başlangıçta bronş reaktivitesini azaltmakta ancak tedaviye devam edildiğinde bu etki ortadan kalkmaktadır (39,40). Bunun nedeni tam bilinmemekle birlikte beta reseptörlerde desensitizasyon olarak düşünülmektedir (41). Ayrıca beta reseptörlerin alfa reseptörlere değişmesi veya havayolu yüzeylerinden submukozal alana doğru yer değiştirmeleri de diğer bir olasılıktır. Bu durum genellikle beta agonistler 6 ay gibi uzun bir süre kullanıldıklarında ortaya çıkmaktadır. Desensitizasyonun aleyhine sonuç veren yeni bir çalışmada salbutamol inhaler ile uzun süreli tedavi sonrası broş reaktivitesinde yeniden artma olmasına karşın beta agonistlere subsensitizasyon bulgusuna rastlanmamıştır (42). Budesonid ve terbutalinin kombine kullanıldığında tek başına terbutalin tedavisine göre daha etkili olmasından bu meranizma sorumlu olabilir. Çünkü sistemik olarak kortikosteroid verilmesinin beta agonistlere cevap vermeyen ciddi astmalılarda beta agonistlere cevabı restore ettiği bilinmektedir (43). Benzer bir bulgu olarak Dahl ve arkadaşları inhale kortikosteroid ilave edildiğinde salbutamol SR tb ile alınan sonucun daha iyi olduğunu raporunu rapor etmişlerdir (44).

Antikolinajikler

Astmalılarda gece yatarken ipratropium bromide kullanılırsa nokturnal PEFR'de anlamlı fakat az miktarda düzelleme olmaktadır (45,46). Oxitropium da yatarken

alındığında hastaların yarısında nokturnal PEFR düzelmektedir (47). Ancak bu çalışmalarda kullanılan dozlar çok yüksektir. Beta2 agonistlerle antikolinajik ilaçların kombinasyonunun aditif bronkodilatör etkili olduğu söylenmesine rağmen terbutalin CR tb ile tedavinin nokturnal astmada ipratropium ve ipratropium ile terbutalin kombinasyon tedavilerinden daha etkili olduğu rapor edilmiştir (33).

Kortikosteroidler

Souter ve arkadaşları gece boyu fizyolojik dozlarda uyguladıkları hidrokortizon infüzyonunun nokturnal PEFR azalmasını düzeltmediğini göstermişlerdir (48). Beam ve arkadaşları ise daha yüksek dozlarda yapılan gece hidrokortizon infüzyonlarına hastaların bazısında [4/11] yanıt alındığını bildirdiler (49). Kortikosteroidlerin verilme zamanı da gece ataklarının önlenmesinde önemlidir (50). Beam ve arkadaşları saat 15⁰⁰'de verilen oral prednisone dozunun sabah 08⁰⁰ ve gece 20⁰⁰'de verilen dozlara kıyasla nokturnal FEV₁ ve BAL bulgularında en iyi düelmeyi sağladığını gösterdiler (51). İnhale kortikosteroidlerin de nokturnal astmada etkili olduğu ve beta agonistlerle kombine edildiklerinde bu ilaçların etkinliklerini artırdıkları bildirilmiştir (52,53).

Diğer anti inflamatuvar ilaçlar

Nokturnal astmalı hastalarda ketotifenin uyku kalitesini düzelttiği ancak FEV₁ ve oksijen satürasyonundaki azalmayı önlemediği bildirilmiştir (54). Nebulize kromolin ile sodyum ise, gece en düşük satürasyon değerini kısmen düzeltmekle birlikte FEV₁'deki azalmayı önleyemediği rapor edilmiştir (55). Lal ve arkadaşları nedokromil sodyumun nokturnal semptomlar, sabah PEFR azalması ve gece bronkodilatör kullanımı üzerine olumlu etkisinin kromolin sodyumdan daha fazla olduğunu bildirdiler (56).

Yeni ilaçlar

Potasyum kanal aktivatörü kromakalim'in astmatiklerde nokturnal FEV₁'deki azalmayı %28'den %15'e düşürdüğü gösterilmişse de ileri çalışmalara gereksinim vardır (57).

SONUÇ

Astmalı hastalarda nokturnal atakları tamamen ortadan kaldıracak bir ilaç ya da tedavi biçimi halen mevcut değildir. Gerek anti inflamatuvar ilaçların gerekse semptomatik kullanımı olan ilaçların uygun düz ve farmasötik şekilde kullanıldıklarında nokturnal atakların kontrolünde yararlı oldukları açıktır.

KAYNAKLAR

1. Bateman TRM, Clark SW. Sudden death in asthma. Thorax 1979;34:40-4.

2. Macdonald JB. Nocturnal asthma. *Br Med J* 1992;304:998-9.
3. Kjellen G, Tibbling L, Wranne B. Effect of conservative treatment of oesophageal dysfunction on bronchial asthma. *Eur J Respir Dis* 1981;62:190-7.
4. Harper PC, Bergner A, Kaye MD. Antireflux treatment for asthma improvement in patients with associated gastroesophageal reflux. *Arch Intern Med* 1987;147:56-60.
5. Goodall RJR, Earis JE, Cooper DN, et al. Relationship between asthma and gastroesophageal reflux. *Thorax* 1981;36:116-21.
6. Ekstrom T, Lindgren BR, Tibbling L. Effects of ranitidine treatment on patients with asthma and a history of gastroesophageal reflux; a double blind crossover study. *Thorax* 1989;44:19-23.
7. Larrain A, Carrasco E, Galleguillos F, et al. Medical and surgical treatment of nonallergic asthma associated with gastroesophageal reflux. *Chest* 1991;99:1330-5.
8. Depla AC, Belartelsman JF, Roos CM, et al. Beneficial effect of omeprazole in a patient with severe bronchial asthma and gastroesophageal reflux. *Eur J Respir Dis* 1988;1:1966-8.
9. Chan CS, Woolcock AJ, Sullivan CE. Nocturnal asthma. Role of a snoring and obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1502-4.
10. Guilleminault C, Quera-salva MA, Powell N, et al. Nocturnal asthma snoring small pharynx and nasal CPAP. *Eur Respir J*, 1988;1:902-7.
11. Platts-Mills TAE, Mitchell EB, Nock P, et al. Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* 1982;1:6775-7.
12. Chen WY, Chai H. Airway cooling and nocturnal asthma. *Chest*, 1982;81:675-80.
13. Bush RK. Nocturnal asthma. Mechanisms and the role of theophylline in treatment. *Postgrad Med J* 1991;67:20-4.
14. Freeman W, Packe GE, Cayton RM. The effect of sustained release theophylline in nocturnal asthma. *Br J Clin Pract* 1991;45:21-5.
15. Martin RJ, Cicutto LS, Ballard RD, et al. Circadian variations in theophylline concentrations and the treatment of nocturnal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:475-8.
16. Fairfax AJ, McNabb WR, Davies HJ, Spiro SG. Slow-release oral salbutamol and aminophylline in nocturnal asthma. Relation of overnight changes in lung function and plasma drug levels. *Thorax* 1980;35:526-30.
17. Heins M, Kurtin L, Oellerich M, et al. nocturnal asthma. Slow release terbutaline versus slow-release theophylline therapy. *Eur Respir J* 1988;1:306-10.
18. Tang RB, Wu KG, Chao T, et al. Evaluation of a once a day theophylline preparation in asthmatic children. *J Asthma*, 1992;29:273-80.
19. Arkinstall WW, Atkins Me, Harrison D, Stewart JH. One daily sustained release theophylline reduced diurnal variation in spirometry and symptomatology in adult asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:316-21.
20. Welsh PW, Reed CE, Conrad E. Timing of once a day theophylline dose to match peak blood level with diurnal variation in severity asthma, *Am J Med*, 1986;80:1098-102.
21. Rivington RN, Calcott L, Child S, et al. Comparison of morning versus evening dosing with a new once daily oral theophylline formulation. Uniphyll tablets. *Am J Med* 1985;79:67-72.
22. Rhind GB, Connanghton JJ, McFie JJ, et al. Sustained release choline theophyllinate in nocturnal asthma. *Br Med J* 1985;291:1605-7.
23. Rappaport L, Coftman H, Guare R, et al. Effects of theophylline on behaviour and learning in children with asthma. *Am J Dis Child* 1989;92(Suppl):368-72.
24. Fitzpatrick MF, Engleman H, Boellert F, et al. The effect of theophylline on sleep quality and daytime cognitive performance in normal adults. *Thorax* 1991;46:320.
25. Zwillich CW, Neagley SR, Cicutto L, et al. Nocturnal asthma therapy: Inhaled bitolterol versus sustained-release theophylline. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:470-4.
26. Eriksson L, Johnson B, Eklundh G, Persson G. Nocturnal asthma: Effects of slow-release terbutaline on spirometry and arterial blood gases. *Eur Respir J* 1988;1:302-5.
27. Koeter GH, Postma DS, Keyser JJ, Meurs H. Effect of oral slow-release terbutaline on early morning dyspnea. *Eur J Clin Pharmacol* 1985;28:159-62.
28. Maesen FPV, Smeets JJ, Gubbelmans HLL, et al. Treatment of nocturnal asthma with 15 mg terbutaline slow-release (SR) once every evening. *J Drug Ther Res* 1989;14:235-9.
29. Hoskyns EW, Thomson A, Decker E, et al. Effect of controlled release salbutamol on nocturnal cough in asthma. *Arch Dis Child* 1991;66:1209-12.
30. Moore-Gillon J. Volmax (Salbutamol CR 8mg) in the management of nocturnal asthma: A placebo controlled study (Abstract). *Eur Respir J* 1(Suppl): 306S.
31. Douglas NJ. Treatment of nocturnal asthma, *Monaldi Arch Chest Dis* 1993;48:262-4.
32. Stewart JC, Rhind GB, Power JT, et al. Effect of sustained release terbutaline on symptoms and sleep quality in patients with nocturnal asthma. *Thorax* 1987;42:797-800.
33. Tammivaara R, Elo J, Mansury L. Terbutaline controlled-release tablets and ipratropium aerosol in nocturnal asthma. *Allergy* 1993;48:45-8.
34. Creemers JD. A multicentre comparative study of salbutamol controlled release and sustained-release theophylline in the control of nocturnal asthma. *Eur Respir J* 1988;1(Suppl):333S.
35. Fitzpatrick MF, Mackay T, Driver H, Douglas NJ. Salmeterol in nocturnal asthma: A double-blind placebo-controlled trial of long acting inhaled beta₂-agonist. *Br Med J* 1990;301:1365-8.
36. Sears MR, Taylor DR, Print CG, et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990;336:1391-6.
37. Maesen FPV, Smeets JJ, Gubbelmans HLL, Sweers PGMA. Formoterol in the treatment of nocturnal asthma. *Chest* 1990;99:866-70.
38. Dahl R, Earnshaw JS, Palmer JB. Salmeterol: A four week study a long acting beta-adrenoceptor agonist for the treatment of reversible airways disease. *Eur Respir J* 1991;4:1178-84.

39. Peel ET, Gibson GJ. Effects of long-term inhaled salbutamol therapy on the provocation of asthma by histamine. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:973-8.
40. Kerrebijn KF, Van Essen-Zanduliet EEM, Neijens HJ. Effect of long-term treatment with inhaled corticosteroids and beta-agonist on the bronchial responsiveness in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:653-9.
41. Vatheh AS, Knox AJ, Higgins BG, et al. Rebaunt increase in bronchial responsiveness after treatment with inhaled terbutaline. *Lancet* 1988;i:554-7.
42. VanSchayck CP, Graafma SJ, Visch MB, et al. Increased bronchial hyperresponsiveness after inhaling salbutamol during 1 year is not caused by subsensitization to salbutamol. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:793-800.
43. Ellul-Micallef R, Fenech FF. Effect of intravenous prednisolone in asthmatics with diminished adrenergic responsiveness. *Lancet* 1975;ii:1269-71.
44. Dahl R, Pedersen B, Hagglof B. Nocturnal asthma. Effect of treatment with oral sustained-release terbutaline inhaled budesonide and the two in combination. *J Allergy Clin Immunol* 1989;73:811-5.
45. Cox ID, Hughes DTD, McDonnell KA. Ipratropiumbromide in patients with nocturnal asthma. *Postgrad Med J* 1984;60:526-8.
46. Hughes DTD. The use of anticholinergic drugs in nocturnal asthma. *Postgrad Med J* 1987;63(Suppl):47-51.
47. Coe CI, Barnes PJ. Reduction of nocturnal asthma by an inhaled anticholinergic drug. *Chest* 1986;90:485-8.
48. Souter CA, Costello J, Ijaduola O, Turner-Warwick M. Nocturnal and morning asthma. Relationship to plasma corticosteroids and response to cortisol infusion. *Thorax* 1975;30:436-40.
49. Beam WR, Ballard RD, Martin RJ. Spectrum of corticosteroid sensitivity in nocturnal asthma. *Am Respir Dis* 1992;145:1082-6.
50. Reingberg A, Gervais P, Choussade M, et al. Circadian changes in effectiveness of corticosteroids in eight patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:425-33.
51. Beam WR, Weiner DE, Martin RJ. Timing of prednisone and alternations of airways inflammation in nocturnal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1524-30.
52. Horn CR, Clark TJH, Cochrane GM. Inhaled the rapy reduces morning dips in asthma. *Lancet* 1984;1:1143-5.
53. Horn CR, Clark TJH, Cochrane GM. Can the morbidity of asthma be reduced by high dose inhaled therapy. A prospective study *Respir Med* 1990;84:61-6.
54. Catterall JR, Calverly PMA, Power JT, et al. Ketotifen and nocturnal asthma. *Thorax* 1983;38:845-8.
55. Morgan AD, Connaughton JJ, Catterall JR, et al. Sodium cromoglycate in nocturnal asthma. *Thorax* 1986;41:39-41.
56. Lal S, Dorow PD, Venho KK, Chatterjee SS. Nedocromil sodium is more effective than cromolyn sodium for the treatment of chronic reversible obstructive airway disease. *Chest* 1993;104:438-47.
57. Williams AJ, Lee TH, Cochrane GM, et al. Attenuation of nocturnal asthma by cromakalim. *Lancet* 1990;336:334-6.