

Bronşial Astım Tedavisinde Beclomethasone Dipropionate Aerosol'un Yeri

H.Canan ARAB
Nilgün KALAÇ
Oya ÖRÜÇ
BelginSAMURKAŞOĞLU

BECLOMETHASONE DIPROPIONATE AEROSOL
IN TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Cerrahi Merkezi, ANKARA

Geliş Tarihi: 8 Kasım 1989
Kabul Tarihi: 23 Ocak 1990

ÖZET

Bronşial astım tanısı almış 25 hastada yapılan çalışmamızda hastalar kortizona bağımlı olup olmadıklarına göre iki gruba ayrıldı.

Kortizona bağımlı olmayan 14 hastaya bronkodilatör ilaçlara ek olarak bir ay, Beclomethasone diprop'monat (BDA) yardımcı inhaler alet ile günde 4 kez 2 inhalasyon (400mcglg) verildi. Bir aylık tedaviden önce ve sonra solunum fonksiyon testlerine bakıldı. SFT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme gözlemlendi. Tedaviden sonra sabah kan kortizol seviyelerine bakılan 6 hastada surrenal baskılanması görülmedi.

Kortizona bağımlı II hastaya BDA bir ay süre ile günde 4 kez 2 inhalasyon verilerek sistemik kortizon tedavileri kademeli olarak kesildi. BDA tedavisinden önce ve sonra SFT'lerine ve sabah kan kortizol seviyelerine bakıldı. SFT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme bulundu. Kortizol seviyelerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Her iki grupta da aerosol steroid kullanımının yararlı olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Bronşiyal astım, Beclomethasone Dipropionate Aerosol

T Kİ Tıp Bil Araş Dergisi C.8, S.3,1990,211-215

Bronşial astım, çeşitli uyarılara karşı aşırı reaksiyon sonucu trakeobronşial sistemde oluşan düs kas spazmı, mukus salgısında artma, mukoza ödemi ile ortaya çıkan; paroksistik nefes darlığı, wheezing ve öksürük nöbetleri ile karakterize bir hastalık tablosudur. Toplumda oldukça sık görülen ve gençlik yaşını da içine alan bu hastalığın fizyopatolojisinin bilinmesi tedaviyi yönlendirmede oldukça etkili olmuştur (111,18).

Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri ARAŞTIRMA Dergisi C.8, S.3,1990
Turkish Journal of RESEARCH in Medical Sciences V.8, N.3,1990

SUMMARY

In this **study**, 25 bronchial **asthma** patients were separated into two groups according to their dependence to cortisone.

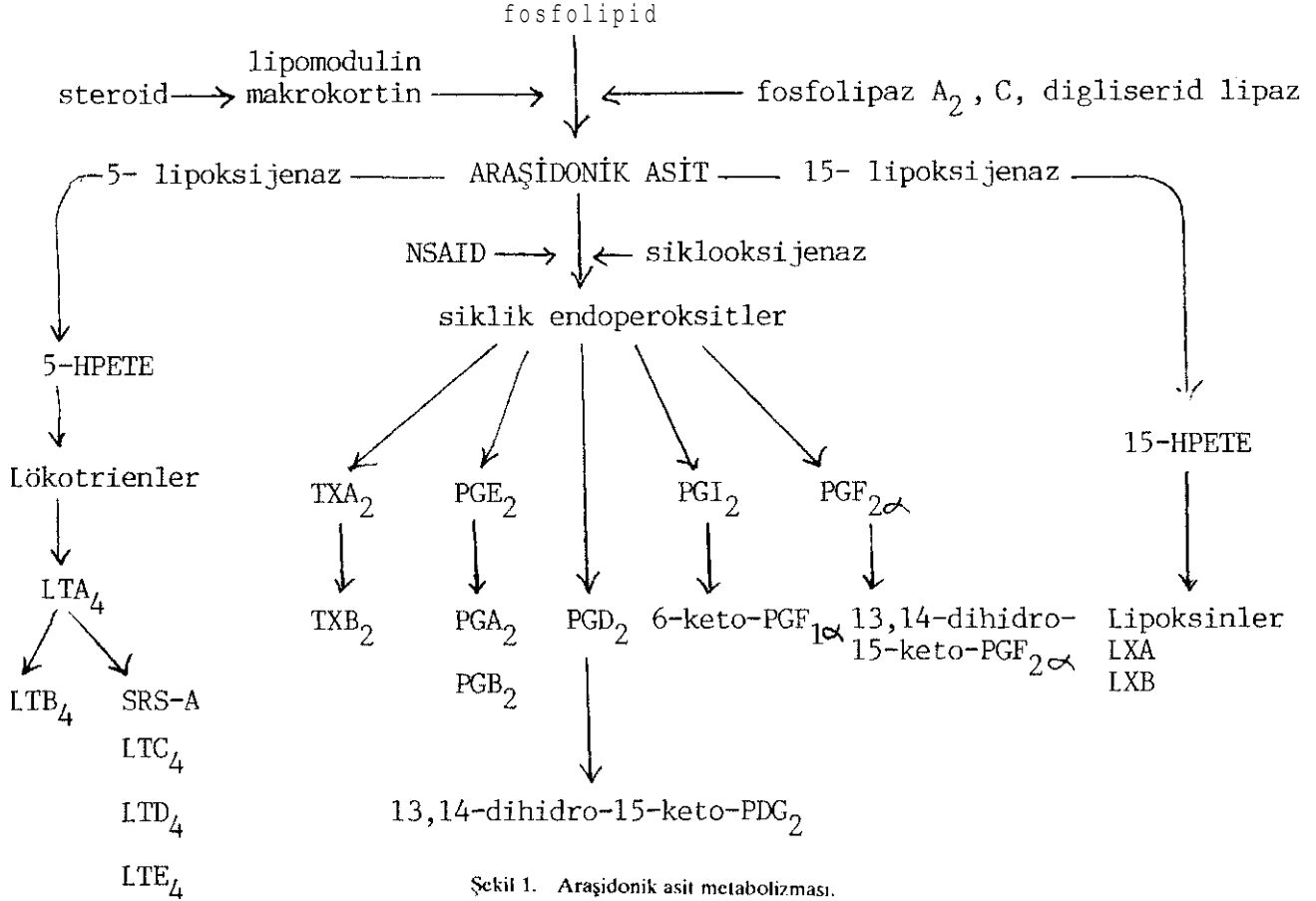
Cortisone dependent h patients were treated with BDA 4 times 2 puffper day (400mcgl/day) in addition to the bronchodilator medication pulmonary functions before and one month after the treatment were tested. In 6 patients morning **plasma Cortisol** levels **were** contrail. Improvements in their PFTparameters were found statistically significant. According to the plasma **Cortisol** levels, there was **no** adrenal supression.

Cortisone dependent II patients were treated with BDA 4 times puffper day for about one month and their systemic steroid doses were reduced gradually and then sloped. Morning plasma **Cortisol** levels and pulmonary function tests were studied before and one month after the treatment, **QFT** parameters were found statistically significant. Elavation in Cortisol levels were statistically insignificant.

The results of our investigation showed that aerosol steroid treatment could be useful in both of two groups.

KeyWords: Bronchial asthma Beclomethasone dipropionate aerosol

T J Research Med Sci V.8, N.3,1990,211-215



Şekil 1. Araşidonik asit metabolizması.

Astımda fizyopatolojik anomaliler 2 ana mekanizma ile büyük ölçüde açıklanabilir (1).

1. Nörojenik mekanizmayı açıklamak amacıyla üç teori geliştirilmiştir: a) Kolinerjik refleks teorisi: Astımlılarda nedeni tam bilinmemekle beraber kolinerjik reseptörlerin daha sensitif olduğu tesbit edilmiştir. Fiziksel ve emosyonel stress, havada bulunan tozlara, iritanlara, dumana maruz kalma, öksürük ve gülme gibi kuvvetli respiratuar manevralar bu mekanizma üzerinden astım ataklarını başlatabilirler (5,15,17). b) Beta adrenerjik blokaaj teorisi: Astımlılarda beta adrenerjik reseptörlerin daha az sayıda veya defektli olduğu öne sürülmüştür (1). c) Alfa-adrenerjik aşırı duyarlılık teorisi: Bütün allerjik kişilerde anormal beta adrenerjik bioaktivite ve kolinerjik hipersensitivite görülmesine karşın sadece astımlı kişilerde yüksek alfa-adrenerjik cevap gözlenir (8).

2. Kimyasal mediatörlerin salınımı: İn hale edilen allerjenlerle ilk karşılaşan hücreler mast hücreleridir. İki IgE molekülünün antijenle reaksiyona girerek mast hücresi ile birleşmesi sonucu

mediatör yapımı ve salınımı gerçekleşir. Ortamda c-AMP artması mediatör salınımını inhibe ederken, azalması artırır. Diğer yünden c-GMP'nin yükselmesi de mediatör sekresyonunu artırır (4).

Ortaya çıkan mediatörlerden Araşidonik Asit metabolitlerinin oluşumu kortizonun fosfolipaz enzimini inhibe etmesi sonucu engellenir; bu da çalışmamız açısından önem taşır (14,15).

Şekil 1'de Araşidonik Asit metabolizması özetlenmiştir.

Bütün bu kimyasal mediatörlerin etkisi ile oluşan patobiyolojik olaylar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Astımda ortaya çıkan fizyopatolojik olayların ortadan kaldırılabilmesi için tedavide:

- Beta adrenerjik agonistler
- Kolinerjik reseptör antagonistleri
- Metil ksantinler
- Mast hücresi stabilizatörleri
- Alfa reseptör blokanları
- Prostaglandinler

Tablo 1.

1-Bronkospazm	Histamin (H ₁), SRS-A(LTC ₄ , LTD ₄ ,LTE ₄), PG, TXA ₂ , Asetilkolin, Bradikinin
2-Mukuoza ödemi	Histamin (H ₁), SRS-A(LTC ₄ ,LTD ₄ ,LTE ₄), PGE, Bradikinin
3-Eozinofil infiltrasyonu	Histamin, ECF-A, HETE, LTB ₄
4-Nötrofil infiltrasyonu	NCF-A, LTB ₄ , HETE, HHT, anaflaksinin granülden oluşan enflamatuvar faktörleri
5-Mukus sekresyonu	Histamin (H ₂), asetilkolin, alfa adrenerjik agonistler, PG'ler, HETE, SRS-A, makrofaj mukus seretuarları
6-Desquamasyon	O ₂ , H ₂ , OH ⁻ , proteolitik enzimler
7-Bazal membran kalınlaşması	O ₂ , proteolitik enzimler

Tablo 2. Kortizona Bağımlı Olmayan Hasta Grubunda SFT Parametrelerinin Değerlendirilmesi

	Td. Öncesi	Td sonrası	Fark	t-testi
VC (%)	61.28 ± 5.02	76.00 ± 7.10	14.714	P<0.05
FVC (%)	58.57 ± 5.30	75.14 ± 6.75	16.571	P<0.05
FEV0.5 (İt)	0.86 ± 0.12	1.22 ± 0.15	0.359	P<0.05
FEV1(%)	44.64 ± 4.05	60.57 ± 6.63	15.929	P<0.05
FEV1/FVC	71.21 ± 3.54	72.64 ± 5.09	1.429	P>0.05
PEF (%)	41.50 ± 3.56	60.07 ± 6.26	18.571	P<0.05
FEF75 (%)	27.14 ± 3.19	45.42 ± 6.64	18.071	P<0.05
FEF50 (%)	23.78 ± 2.81	37.14 ± 5.46	13.357	P<0.05
FEF25 (%)	32.78 ± 3.77	47.42 ± 5.99	14.643	P<0.05

— Glukokortikoidler

— Sodyum Kromoglikat (proflaktik)

kullanılmaktadır. Araşidonik Asit metabolitlerinin oluşumunu önleyen glukokortikoidler astımda oluşturdukları belirgin iyileşmeye rağmen yan etkileri nedeni ile son ilaç olarak kullanılırlar. Bu nedenle; Yan etkilerinden arındırılmış, sistemik dolaşıma geçmeyen, solunum sistemine lokal etkili kortizon preparatının elde edilebilmesi için birçok çalışmalar yapılmıştır (20).

Bu preparatlardan biri olan Beclornethasone Dipropionate Aerosol (BDA) 1972'den beri dış ülkelerde kullanılmaktadır (2).

Bu çalışmada da BDA kullanımının sistemik steroid kullanımına göre astım tedavisindeki değeri ve yan etkileri araştırıldı.

MATERYAL VE METOD

Araştırma 13'ü erkek, 12'si kadın olan 25 bronşial astımlı hasta üzerinde yapıldı. Hastalar iki gruba ayrıldı:

1. Grup: Kortizona bağımlı olmayan 14 hastaya kullanmakta oldukları bronkodilatatör tedaviye ek olarak 1 ay süre ile BDA günde 4 kere 2'şer in-

halasyon (400mc/gün) dozunda yardımcı inhaler alet ile verildi. Çalışma öncesi ve 1 ay süren tedavi sonrasında solunum fonksiyon testlerine Erich Jaeger Transferscreen II tipi kompüterizepnömotograf cihazı ile bakıldı. FVC, PEF, FEF75, FEF50, FEF25, FEV₁, FEV₁/FVC değerleri araştırma parametreleri olarak alındı. 6 hastanın tedaviden 1 ay sonra sabah kan kortizol seviyelerine bakıldı.

2.Grup: Kortizona bağımlı olan 11 hastaya BDA 1 ay süre ile verilerek almakta oldukları sistemik steroid tedavileri kademeleri olarak kesildi. BDA tedavisi öncesinde ve 1 ay sonrasında, SFT ve sabaha kan kortizol seviyelerine bakıldı.

Her iki grup hasta ayrı ayrı ele alındı ve t testi uygulanarak istatistiksel olarak değerlendirildi, anlamlılık sınırı p < 0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Kortizona bağımlı olmayan hastaların SFT'lerinin istatistiksel değerlendirmesi Tablo 2'de gösterilmiştir. FEV₁/FVC dışında tüm parametrelerdeki düzelmeler anlamlı bulunmuştur (p<0.05).

Tablo 3. Kortizona Bağımlı Hasta Grubunda SFT Parametrelerinin Değerlendirilmesi

	Td. Öncesi	Td sonrası	Fark	t-testi
VC (%)	59.63 ±6.26	82.09 ±8.29	22.455	P<0.05
FVC (%)	54.81 ±6.80	85.00 ±8.94	30.182	P<0.05
FEV _{0j} (İt)	0.89 ±0.16	1.38 ±0.24	0.489	P<0.05
FEV ₁ (%)	40.90 ±5.77	63.81 ±7.52	22.909	P<0.05
FEV ₁ /FVC	64.45 ±4.06	69.27 ±3.05	4.818	P>0.05
PEF (%)	38.00 ±4.43	64.63 ±6.29	26.63	P<0.05
FEF ₇₅ (%)	24.54 ±3.88	46.00 ±8.55	21.455	P<0.05
FEF ₅₀ (%)	22.36 ±3.55	38.27 ±6.59	15.909	P<0.05
FEF ₂₅ (%)	33.81 ±5.36	44.36 ±5.0	10.545	P>0.05

Tablo -IV Kortizona Bağımlı 8 Hastanın Kan Kortizol Düzeylerinin Değerlendirilmesi

	Td. Öncesi	Td sonrası	Fark	t-testi
Ortalama kan kortizolü (mcg/dl)	10.563	12.900	2.337	P>0.05

Kortizona bağımlı hasta grubunun SFT'lerinin istatistiksel değerlendirilmesi Tablo 3'de gösterilmiştir. FEV₁/FVC ve FEF₂₅ dışındaki parametrelerde görülen düzeltilmeler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05).

Her iki grupta gözlenen FEV₁/FVC değerinde düzeltilmenin anlamlı bulunmaması, FEV₁ ve FVC değerlerinin aynı oranda artmasına bağlıdır.

İkinci grupta, FEF₂₅ değerindeki düzeltilmenin anlamsız bulunması küçük hava yollarının yeterince düzelmediği şeklinde yorumlanmıştır.

Kortizona bağımlı 8 hastanın BDA tedavisine başlamadan önce ve 1 ay sonra bakılan kan kortizol seviyelerindeki 2.337 mcg/dl olan artış istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 4).

TARTIŞMA

İlk defa 1972 yılında aerosol steroidlerin tanıtılması, az dozlarda bile maksimuma yakın etki sağlanması nedeni ile bronşial astım tedavisinde önemli bir aşama olarak düşünülmüştür (2,7,12).

BDA'nın terapötik dozu olan 400mcg/gün, yaklaşık 7.5mg/gün oral prednizolona eşittir (9,12). Bu da az dozda kortikosteroidlere cevap veren astımlılarda BDA kullanımının iyi sonuç vereceğini göstermektedir. Hatta daha ağır astımlılarda oral steroid yanında aerosol tedavi verilerek, sistemik

steroid dozunu zamanla azaltarak kesmek mümkün olabilmektedir (2,7).

Francis, 8 steroid bağımlı astımlı hastada, BDA dozunu 2000mcg/gün'e çıkararak oral steroid kullanımını kesebilmiştir ve adrenokortikal yetmezlik görülmemiştir (10).

Clarke ve arkadaşlarının 1982'de yaptıkları çalışmada BDA'nın erken immün cevaba karşı koruyucu olmadığı fakat allerjik astıma klinik olarak etkili olduğu gösterilmiştir (6).

Malfitan'ın 128 steroid bağımlı olmayan kronik astımlı hastada yaptığı çalışmada, bronkodilatör tedaviye rağmen bu hastaların küçük hava yollarında kalan reversibl obstrüksiyonun BDA ile hafiflediği gösterilmiştir (16).

Birçok hasta BDA'yı bir bronkodilatör ilaç gibi gördüğü içindüzenli ve söylenen dozlarda kullanılmamaktadır (12). Ayrıca aerosol kullanım tekniğini uygulamak özellikle çocuk ve yaşlılarda oldukça zor olmaktadır. Bu problemi çözmek için "Inspirease, Aero-chamber, Aerosol-bağ" gibi yardımcı inhaler aletler geliştirilmiştir (9,13,19,21).

Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar bize aerosol steroidlerin astım tedavisinde önemli bir gelişme olduğunu düşündürmüştür.

Aerosol steroid tedavisi uygulanmadan önce steroid tedavisi sistemik olarak verilmekte ve yan etkilerinin korkutucu olmasından dolayı astımda en son çare olarak görülmekteydi. Bugün, refrakter

hava yolu obstrüksiyonu eğer uzun süre ortadan kaldırılmazsa irreversible hale geçebileceği için birçok araştırmacıya göre, astımda BDA hastalık henüz tehlikeli boyutlara gelmeden kullanılmalıdır (3).

KAYNAKLAR

1. Aeronson WD, Rosenberg M: Asthma: General Concepts. Patterson Allergic Disases and Management. J.B. İLippincott Company Philadelphia 1985, p.253.
2. Brown HM, Storey G: Beclomethasone Dipropionate aerosol in the treatment of seasonal asthma and hay fever. Clinical Allergy 4: 331,1974.
3. Brown J, Peter et all: Asthma and irreversible airflow obstruction. Thorax 39:131, 1984.
4. Ca sale Thomas B, Kaliner Michael: Allergic reactions in the respiratory tract. Immunology of the lung and Upper Respiratory Tract. Mc Graw-Hill Book Company. New York 1984, p.326.
5. Christopher GM: Pathogenesis of airway hyperreactivity. Chest. 93: 1278,1988.
6. Clarke PS: The effect of Beclomethasone Dipropionate on bronchial hyperreactivity. Journal of asthma. 19: 91,1982.
7. Cooper EJ, Grant IWB: Beclomethasone Dipropionate Aerosol in treatment of chronic asthma. Quarterly Journal of Medicine. 183:295,1977.
8. Diamond Louis et all: The airway nonadrenergic noncholinergic inhibitory nervous system. Chest. 93:1283, 1988.
9. El-Kassimi FA: "Aerosol in bag" administration of inhaled bronchodilators. Eur. J. Respir? Dis. 70:234,1987.
10. Francis RS: Adrenocortical function during high dose beclomethasone aerosol therapy. Clinical Allergy 14:49, 1984.
11. Fräser RG, Pare JAP: Asthma. Synopsis of Diseases of the Chest, W.B.Sounders Company Philadelphia 1985, p.529.
12. Gregg I: Experience of the use of BDA in general practice. Br. J. Clin. Pharmacology 4:275,1977.
13. Haensoon Ixe, et all: Evaluation of inhalation aids of metered dose inhalers in asthmatic children. Chest 91:366, 1987.
14. Hammarström S: Arachidonic Acid Metabolites. Prog.Resp. Res. 19:74, 1985.
15. Kaliner M et all: Bronchial Obstruction: Some pathophysiological and clinical concepts. Prog. Resp. Res. 19:417,1985.
16. Malfitan VA: BDA in the treatment of asthma in steroid independent adults. Clinical Therapeutics 4:472,1982.
17. Mc Fadden Jr: Exercise induced asthma. Chest, 93:1282, 1988.
18. Nadele JA: Inflammation and asthma. J.Allergy Clin. Immunol. 73:651,1984.
19. Newman SP: Aerosol deposition considerations in inhalation therapy. Chest 88:152,1985.
20. Pauwels R: Corticosteroids: When are they needed? Prog. Resp. Res. 19: 378,1985.
21. Sackner MA, Chang Kim: Auxiliary MDI aerosol delivery systems. Chest. 88:161,1985.