

Bronşiyal Astımlı Çocuklarda Formoterol Kullanımının Klinik Etkileri

Suna Köse¹, Özkan Karaman¹, Nevin Uzuner¹, Hülya Ellidokuz², Canan Şule Turgut¹, Dilek Tezcan¹

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Alerji BD, İzmir

² Halk Sağlığı Uzmanı, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

ÖZET

Bu çalışma, inhale steroid kullanımına rağmen semptomatik olan bronşiyal astımlı çocukların tedavisinde formoterolün astım semptomları üzerindeki etkisini ve yan etkilerini saptamak için yapıldı.

Hafif persistant ve/veya orta şiddette astımı olan ve 400 µg/gün inhale budesonid kullanımına rağmen semptomları süren 15 çocuğa altı hafta süreyle formoterol turbuhaler (günde iki kez 9 µg) verildi. Çalışma dönemi boyunca hastalar başlangıçta, üçüncü ve altıncı haftada değerlendirildi, günlük astım semptom skorlarına ve PEF ölçümlerine bakıldı, spirometrik ölçümler yapıldı. Altı haftalık formoterol tedavisi süresince hastaların astım semptom skorlarında azalma ve günlük PEF (ekspiratuar doruk akım hızı) düzeylerinde yükselme gözlemlendi. Spirometrik ölçümlerden FVC (zorlu vital kapasite) ve FEV₁ (bir saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim) düzeylerinde artış saptandı, PEF ve MEF₂₅₋₇₅'te (zorlu vital kapasitenin %25 ile 75'i arasındaki ortalama akım) değişme gözlemlenmedi. Bir hastada ilaç kullanımından sonra baş dönmesi, bir hastada tremor saptandı. Bulgularımız düzenli steroid kullanımına rağmen semptomatik olan çocuklarda kronik astım semptomlarını kontrol etmede formoterolün etkili olduğunu ve önemli bir yan etkisinin olmadığını göstermektedir.

Anahtar sözcükler: astım, formoterol, beta-2 agonist, çocuk, semptom skoru

Toraks Dergisi, 2003;4(2):168-172

ABSTRACT

Clinical Efficacy of Formoterol in Children With Bronchial Asthma

This study was conducted to determine the role and side effects of formoterol in the treatment of children with bronchial asthma who are symptomatic, despite regular use of inhaled corticosteroids. Formoterol turbuhaler (9 µg twice a day) were given to 15 children with mild persistent or moderate asthma for six weeks, who were still symptomatic despite use of 400 µg/day inhaled budesonid. The patients were evaluated with daily asthma symptom scores and PEF values, and spirometric measurements were done at the beginning, third and sixth weeks of the therapy. Asthmatic symptom scores decreased and daily PEF values increased with formoterol treatment. In spirometric measurements, an increase in FVC and FEV₁ were found while there was not any significant change in PEF and MEF₂₅₋₇₅ values. Dizziness in one patient and tremor in another was observed. Our findings suggest that inhaled formoterol is effective in controlling chronic asthma symptoms in children who are symptomatic despite regular use of inhaled corticosteroids.

Key words: asthma, formoterol, beta-2 agonist, child, symptom score

İnhale beta-2 agonistler semptomatik astım tedavisinde temel ilaçlardır. Uzun etkili beta-2 agonistlerin kullanıma girmesiyle, bu ilaçların uzun süren bronkodilatör etkinliği ve uy-

gulama kolaylığı, astım tedavisinde yeni gelişmeler sağlamıştır [1-3]. İnhale budesonidle birlikte günde iki kez formoterolün düzenli kullanımının astımın kontrolünde iyileşme ve alevlenme hızında azalma sağladığı gösterilmiştir [4]. Bu nedenle astım tedavi rehberlerinde yüksek doz kortikosteroidlerle monoterapi yerine ve semptomatik olan hastalarda ste-

Yazışma adresi: Dr. Suna Köse
1696 sk No: 82 Daire 5 Karşıyaka/İzmir
Tel: 0232 368 87 47
e-posta:sunakose@hotmail.com

roid dozunu artırmaktansa almakta oldukları inhale steroidlere ek olarak uzun etkili beta-2 agonist kullanımı önerilmektedir [5]. Ancak bu ilaçların antiinflamatuvar etkisi olmadığından, tek başlarına kullanımında dikkatli olunması ve inhale kortikosteroidlerle optimum antiinflamatuvar etkinin sağlanmasından sonra tedaviye eklenmeleri önerilmektedir [6].

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda inhale kortikosteroid dozunu artırmak yerine ya da yüksek doz kortikosteroid kullanımına ek olarak, uzun etkili beta-2 agonist kullanımının astım kontrolünde etkili olduğu gösterilmiştir [7]. Çocuklarda astım tedavisinde uzun etkili beta-2 agonist kullanımına ilişkin çalışmalar azdır. Bu çalışmalarda uzun etkili beta-2 agonist kullanımının belirgin bronkodilatör etkisinin olduğu, astım semptom skorlarında azalma ve PEF düzeylerinde yükselme sağladığı, ayrıca önemli yan etkisinin bulunmadığı gösterilmiştir [8].

Çalışmamızda düzenli ve uygun dozda inhale steroid kullanımına rağmen semptomatik olan, hafif persistant veya orta şiddette astımda inhale steroid tedavisine ek olarak inhale formoterol kullanımının astım semptomlarına etkisini ve yan etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk-Alerji polikliniği tarafından, Kasım 2001-Ocak 2002 tarihlerinde, hafif persistant veya orta şiddette astımı olan ve günde 400 g budesonid tedavisi alan 6-16 yaşlarındaki (ortalama: 9.46 ± 2.77 yıl) 15 hastada yapılmıştır. Hastaların hepsinin egzersizle artan öksürük ve nefes darlığı yakınmaları vardı. Hastaların astım şiddeti Amerikan Toraks Derneği'nin bronşiyal astım için yayımladığı sınıflamaya göre yapılmıştır [9]. Hastalara, çalışmaya alınmadan önce Allergopharma prik testi ile ev tozu akarları (*D. farinea*, *D. pteronyssinus*), ot polenleri (*Holcus lanatus*, *Dactylis glomerata*, *Lolium perenne*, *Phleum pratense*, *Poa pratensis*, *Festuca pratensis*), tahıl polenleri (*Hordeum vulgare*, *Avena sativa*, *Secale cereale*, *Triticum sativa*), erken dönem çiçeklenen ağaç polenleri (*Alnus glutinosa*, *Corylus avellana*, *Populus alba*, *Ulmus scabra*, *Salix caprea*), orta dönem çiçeklenen ağaç polenleri (*Betula verrucosa*, *Fagus sylvatica*, *Quercus robur*, *Platanus orientalis*), yabani ot polenleri (*Artemisia vulgaris*, *Urtica dioica*, *Taraxacum vulgare*, *Rumex acetosa*, *Plantago lanceolata*), zeytin ağacı polenleri (*olea europa*), çam ağacı polenleri (*pinnus*), hayvan tüy/epitelleri (Hamster, köpek, tavşan, kedi, kobay), mantarlar (*Alternaria tenuis*, *Botrytis cinerea*, *Cladospor herbarum*, *Curvularia lunata*, *Fusarium moniliforme*, *Helminthosporium halodes*, *Aspergillus fumigatus*, *Mucor mucedo*, *Penicillium notatum*, *Pullularia pullulans*, *Rhizopus nigricans*, *Serpula lacrymans*), kakao ve hamamböceğine (*cocroach*) karşı deri testleri yapılmıştır. Sonuçlar Aas ve

Belin ölçütlerine [10] göre değerlendirilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların fizik muayeneleri yapıldıktan sonra çalışma hakkında açıklamalar yapıldı. Altı haftalık çalışma dönemi boyunca hastalar başlangıçta, üçüncü ve altıncı haftalarda tekrar değerlendirildi. Başlangıçta vital bulgular kaydedildi (tansiyon arteriyel, solunum sayısı, nabız), fizik muayene yapılarak eşlik eden hastalık olup olmadığı saptandı. Turbuhaler ve PEF metrenin kullanımı öğretildikten sonra doruk akım metre (Ferraris "pocket peak" flowmeter) ile PEF ölçümleri yapıldı. Hastaların günlük astım semptom skorlarını (olağan günlük aktivite, sabah öksürüğü, nefes darlığı, gece uykudan uyanma sıklığı, öksürük bulgularının ağırlığına göre 0'dan 3'e kadar numaralandırıldı), PEF düzeylerini ve ilaç kullanımı sırasında gelişen yan etkileri kaydetmeleri istendi. Spirometrik ölçümler (FVC, FEV₁, PEF, MEF₂₅₋₇₅) ZAN marka cihazla (ZAN 100 Flowhandy II) yapıldı. Hastalara almakta oldukları inhale steroid tedavisine ek olarak, günde iki kez 9 µg formoterol (Oxis Astra Zeneca) turbuhaler verildi. Sabah ilaç kullanmadan önce PEF ölçümleri (art arda 3 kez yapılarak en yüksek ölçülen düzey yazıldı) ve bir gün öncesinin astım semptom skorunun değerlendirilmesi istendi. Hastaların ilaçları kullanırken akut astım atağı geçirmesi durumunda kısa etkili beta-2 agonist kullanımı önerildi. Üçüncü ve 6. haftalardaki değerlendirmeler ve spirometrik ölçümler de sabah saat 8.30-9'da yapıldı.

Hastalar üçüncü ve altıncı haftalarda tekrar değerlendirilerek vital bulguları kaydedildi, fizik muayeneleri yapıldı. PEF ölçümleri ve spirometrik ölçümler tekrarlandı. Yan etki ve uyum açısından hastalar değerlendirildi.

Tedaviye uyum sağlamayan, turbuhaleri etkili bir biçimde kullanamayan, PEF metreyi kullanamayan, başlangıçtaki fizik muayane sırasında ÜSYE ve akciğer enfeksiyonu saptanan ve astım atağında olan hastalar çalışmaya alınmadı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizde Friedman iki yönlü varyans analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edildi. Friedman testinde farklılık saptandığında istatistiksel anlamlılık düzeyi düşürülerek Wilcoxon testi ile ikili karşılaştırmalar yapıldı. Deri testi pozitif ve negatif grup karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 15 hastanın (8'i erkek [%53.3], 7'si kız [%46.6]) yaş ortalaması 9.46 ± 2.77 yıl, astım nedeniyle izlem süresi 19.53 ± 10.07 aydı. Hastaların 8'inde (%53) deri testi, çevrede yaygın bulunan antijenlerin en az birine karşı pozitif, 7 (%47) hastada ise negatifti (Tablo I). Hastaların hepsinin düzenli inhale steroid tedavisine rağmen günlük aktivite-

Hasta No	Yaş(yıl)/cinsiyet	Astım tanısı ile izlem süresi (ay)	Tedavi/gün	Deri Testi
1	13/E	24	Budesonid 400 µg	Negatif
2	7/K	26	Budesonid 400 µg	Ot polenleri, mantarlar, hayvan tüy ve epitelleri
3	11/K	12	Budesonid 400 µg	Negatif
4	9/K	16	Budesonid 400 µg	<i>D. farinea</i> , <i>D. pteronyssinus</i>
5	10/E	7	Budesonid 400 µg	Negatif
6	9/E	15	Budesonid 400 µg	Ot polenleri, <i>D. farinea</i> , <i>D. pteronyssinus</i>
7	9/K	30	Budesonid 400 µg	Negatif
8	9/E	4	Budesonid 400 µg	Ot ve tahıl polenleri
9	6/K	18	Budesonid 400 µg	Negatif
10	9/E	17	Budesonid 400 µg	Ot polenleri, mantar
11	13/E	30	Budesonid 400 µg	<i>D. farinea</i> , <i>D. pteronyssinus</i>
12	7/E	4	Budesonid 400 µg	Negatif
13	7/K	30	Budesonid 400 µg	Ot polenleri, hayvan tüy ve epitelleri
14	7/E	36	Budesonid 400 µg	Negatif
15	16/K	24	Budesonid 400 µg	Ot ve tahıl polenleri

	Başlangıç	3. hafta	6. hafta	P*
FVC (%)	81 (40-113)	90 (54-103)	90 (80-117)	0.030
FEV ₁ (%)	89 (47-117)	99 (61-111)	99 (90-126)	0.030
PEF (%)	83 (44-115)	94 (56-145)	93 (72-114)	0.157
MEF ₂₅₋₇₅ (%)	91 (48-41)	94.7 (54-187)	97 (73-128)	0.526
PEF L/dk (PEF metre)	260 (100-140)	320 (180-440)	334 (180-700)	0.001
Astım semptom skoru	1.9 (1-7)	1.2 (0-5)	0.9 (0-3)	0.036

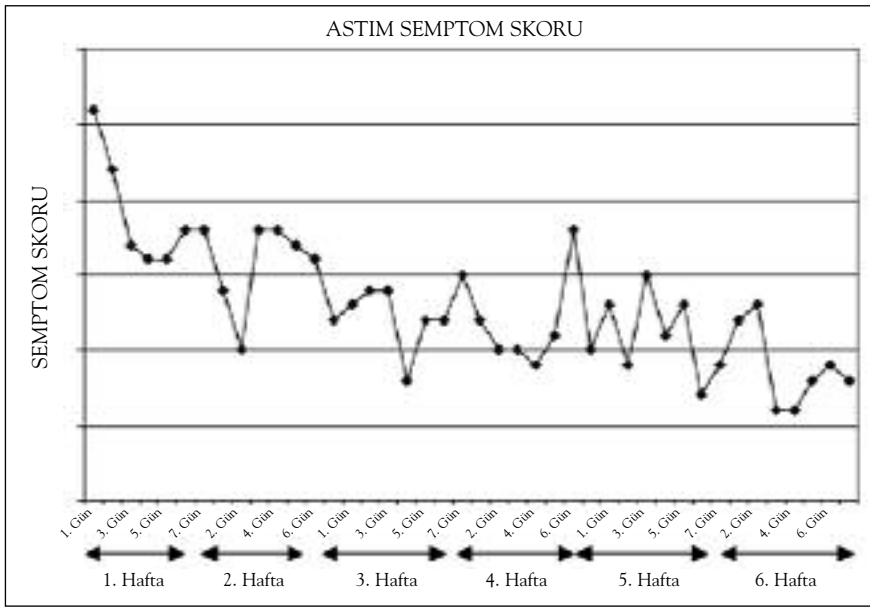
*Friedman Testi.

lerini etkileyen, özellikle egzersizle artan nefes darlığı, çabuk yorulma ve öksürük yakınmaları vardı.

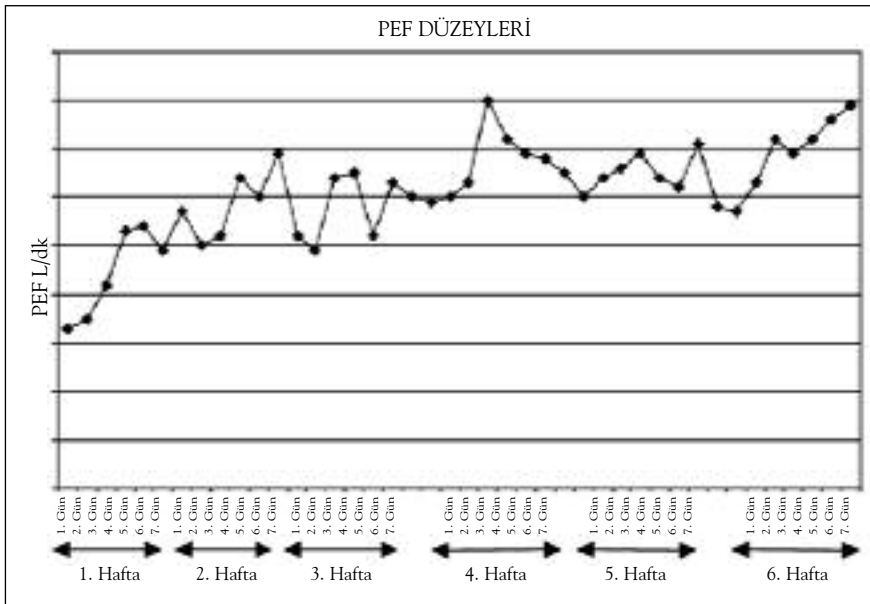
Çalışma süresi boyunca 2 (%13) hastada kriptom tonsillit, 1 (%6.6) hastada sinüzit, 1 (%6.6) hastada suçiçeği, 6 (%40) hastada ÜSYE saptandı. Sinüzit saptanan ve deri testinde ev tozu akarlarına karşı pozitif reaksiyonu olan 1 hastamızda (4 nolu hasta) tedavinin ilk haftasında akut atak gelişmiş olup, ek olarak inhale kısa etkili beta-2 agonisti kullanması gerekti.

Çalışma dönemi boyunca tüm hastaların formoterol kullanımına uyumları ve toleransları oldukça iyi bulundu. Hastaların tansiyon arteriyel ve nabız düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmazken, solunum sayısında normal sınırlar içinde

kalmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptandı (sırasıyla p=0.69, p=0.61, p=0.026). İki (%13) hastada ilaç kullanımı ile ilişkili olabileceği düşünülen yan etki saptandı. Bunlardan birinde ilaç kullanımının ardından baş dönmesi, diğer hastada ise tremor görüldü. Hastaların astım semptom skorlarındaki düzelmeye paralel olarak, özellikle egzersiz kapasitelerinin arttığı ve kendilerini daha rahat hissettikleri belirlendi. Hastaların astım semptomlarına verdikleri puanlar başlangıç, üçüncü ve altıncı haftalarda karşılaştırıldığında, altıncı haftada istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (p<0.03) (Şekil 1). Hastaların çalışma başlangıcında, üçüncü ve altıncı haftalardaki PEF metre ile ölçülen PEF düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış



Şekil 1. Astım semptom skorundaki günlük değerler.



Şekil 2. PEF metre ile ölçülen PEF hızındaki günlük değerler.

saptandı ($p < 0.001$) (Şekil 2). Spirometrik bulguları karşılaştırıldığında FVC ve FEV₁'de istatistiksel olarak anlamlı artış saptanırken MEF₂₅₋₇₅ ve PEF'de anlamlı artış saptanmadı (Tablo II). FVC ve FEV₁'de gözlenen bu artış altıncı haftada daha belirgindi (sırasıyla $p = 0.03$, $p = 0.012$).

Deri testi pozitif olan 8 hasta (%53) ile negatif olan 7 hastanın (%47) astım semptom skorları, PEF düzeyleri ve solunum fonksiyon testleri arasında tedavi boyunca anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Formoterol uzun etkili bir bronkodilatördür. Tedavi rehberlerinde inhale kortikosteroid kullanımına rağmen semptomatik olan hastalarda steroid dozunu artırmak yerine, tedaviye formoterol eklenmesi önerilmektedir [7]. Formoterolün kısa ve uzun etkili olduğu, bu nedenle astım tedavisinde tüm basamaklarda düzenli ya da gereksinim anında kullanımında etkin olduğu, belirgin bir yan etkisinin bulunmadığı gösterilmiştir [11].

Çocuklarda yapılan çalışmalarda, formoterolün egzersizin indüklediği astımda faydalı olabileceği, PEF'i artırabileceği, bronşiyal hiperreaktiviteyi azaltabileceği gösterilmiştir [12]. Çocuklarda formoterolün etkinliğini araştıran bir çalışmada formoterol ve steroid, steroid ve plasebo verilen gruplar karşılaştırıldığında formoterol alan grupta astım semptom skorunda azalma, PEF'de artma gösterilmiş olup, bronşiyal hiperreaktivitede değişiklik saptanmamıştır. Ayrıca FVC, FEV₁ de de değişiklik gözlenmemiştir [13].

Çalışmamızda, hastaların astım semptom skorları ve PEF düzeyleri tedavinin başlangıç, üçüncü ve altıncı haftalarında karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Çalışmamızda plasebo verilen grup olmadığından astım alevlenmesi ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendiremedik. Ancak, çalışmamız sırasında bir hastada akut astım atağı gelişmiştir. Bu hastaya, ek olarak kısa etkili beta-2 agonisti verilmiştir. Hastalarımızın hepsi, astım semptom skorlarındaki düzelmeye paralel olarak, egzersiz sırasında daha iyi olduklarını belirtmişlerdir. Solunum fonksiyon testi parametrelerinden FVC ve FEV₁'de

anlamlı artış gösterilmiştir. Bu artış hastaların semptomlarındaki düzelmeye paralel olarak gösterilmekteydi. MEF₂₅₋₇₅'te üçüncü haftadan itibaren artış görülmekle birlikte, bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

PEF metre ile ölçülen PEF değerlerinde tedavi sonunda anlamlı değişiklikler olmasına rağmen, solunum fonksiyon testlerinde ölçülen PEF düzeyinde anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir. Çocuklarda PEF metre ile astımın izlenmesine ilişkin

çalışmalarda, atak sırasında PEF metre kullanımının tedaviyi yönlendirmede etkili olduğu, ancak hastalığın izlenmesi sırasında doğru sonuçları yansıtmadığı gösterilmiştir [14,15]. Bizim çalışmamızda, PEF metre kullanımıyla ölçülen PEF düzeyleri, üçer haftalık dönemlerde, her günün ortalaması alınarak değerlendirilmiştir. Solunum fonksiyon testindeki düzey ise kontrollerde (3. ve 6. haftalarda) art arda yapılan üç ölçümde en yüksek saptanan düzeylerin değerlendirilmesiyle elde edilmiştir. Bu nedenle PEF metre ile saptadığımız ortalama düzey, hastaların günlük PEF değişkenliğini yansıtmaktadır.

Formoterolün pulmoner olmayan etkilerini araştıran bir çalışmada kalp hızında, kan basıncında ve kardiyak morfolojide belirgin bir değişikliğe yol açmadığı, tremorda artış gözleendiği, bunun da iskelet kaslarında beta-2 reseptör uyarısından kaynaklanabileceği belirtilmiştir [16]. Çalışmamızda, bir hastada, ilaç aldıktan sonra baş dönmesi, bir hastada da tremor saptanmıştır. Hastaların tansiyon arteriyel ve nabız hızlarında istatistiksel olarak artış saptanmamıştır; solunum sayılarında istatistiksel olarak artış saptanmakla birlikte bu artış normal sınırlar içerisindedir.

Çalışmamızda steroidle beraber plasebo alan kontrol grubu oluşturamadığımızdan, astımda atak sıklığını azaltmada formoterol tedavisinin etkinliğini değerlendiremedik. Bizim hastalarımızdan sadece birinde (4 nolu hasta) çalışma döneminde astım atağı gelişmiş olup, aldığı tedaviye ek olarak kısa etkili beta-2 agonisti kullanılmıştır.

Çalışmamızın kış dönemine rastlaması nedeniyle hastalarımızda ÜSYE sık gözlenmiştir. Bu nedenle hastalarımızın semptom skorlarında daha belirgin azalma gözleyemediğimizi ve PEF'lerinde çok belirgin artış sağlanamadığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, çalışmamızda hasta sayısının az olmasına rağmen, çocuklarda steroidle birlikte kullanılan formoterolün kullanımının kolay olduğu, belirgin yan etkisinin görülmediği ve tedavide etkili olabileceği görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Harold SN. β -Adrenergic bronchodilators. N Engl J Med 1995; 33: 499-505.
2. Barnes PJ: New drugs for asthma. Clin Exp Allergy 1996; 26: 735-45.
3. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO workshop report. National heart, lung, and blood institute publication. Number 95-3659, January 1995.
4. Arvidsson P, Larsson S, Löfdahl CG, Melander B, Svedmyr N, Wahlender L. Inhaled formoterol during one year in asthma : a comparison with salbutamol. Eur Respir J 1991; 4: 1168-73.
5. Imran Aziz, Andrew M. Wilson, Brian J. Lipworth. Effects of once-daily formoterol and budesonide given alone or in combination on surrogate inflammatory markers in asthmatic adults. Chest 2000 ;118: 1049-58.
6. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. N Engl J Med 1997; 337: 1405-11.
7. Holiman TD, Chafin CC, Self TH. Nocturnal asthma uncontrolled by inhaled corticosteroids: theophylline or long acting beta-2 agonists? Drugs 2001; 61: 391-418.
8. Bisgaard H. Long-acting beta-2 agonists in management of childhood asthma: A critical review of the literatur. Pediatr Pulmonol 2000; 29: 169-71.
9. American Thoracic Society. Standarts for the diagnosis and care of patients with choronic obstructive pulmonary disease and asthma. Am Rev Respir Dis 1987; 135: 225-53.
10. Aas K, Belin L. Standardization of diagnostic work in allergy. Acta Allergologica 1972; 27: 439-468.
11. Rabe KF. Formoterol in clinical practice-safety issues. Respir Med 2001; 95 Suppl B. 21-5.
12. Henrikson MJ, Agetoft L, Peterson S. Protective effect and duration of action of inhaled formoterol and salbutamol on exercise-induced asthma in children. J Allergy Clin Immunol 1992; 89: 1176-82.
13. Akpinarlı A, Tuncer A, Saraçlar Y, Sekerel BE, Kalaycı O. Effect of formoterol on clinical parameters and lung functions in patients with bronchial asthma: a randomised controlled trial. Arch Dis Child 1999; 81: 45-8.
14. Kamps AW, Roorda RJ, Brand PL. Peak flow diaries in childhood asthma are reliable. Thorax 2001; 56: 180-2.
15. McMullen AH, Yoos HL, Kitzman H. Peak flow meters in chillhood asthma: parent report of use and perceived usefulness. J Pediatr Health Care 2002; 16: 67-72.
16. Centanni S, Carlucci P, Santus P et al. Non-pulmonary effects induced by the addition of formoterol to budesonide therapy in patients with mild or moderate persistent asthma. Respiration 2000; 67: 60-4.