

Hafif ve Orta Persistan Astım Bronşiale Olgularında Montelukast İle İnhaled Budesonid'in Etkinliğinin Karşılaştırılması

Dr. Abdullah KATGI (1), Dr. Füsün ERDENEN (2), Dr. Hayri POLAT (3),
Dr. Cüneyt MÜDERRİSOĞLU (2), Dr. Müjdat CANÖZ (1), Dr. Sedat IŞIK (4), Dr. Hanife USTA (1)

ÖZET

30 hafif-orta persistan astımlı hastada, bir inhale steroid olan Budesonid ve bir lökotrien reseptör antagonisti olan Montelukast ile bir çalışma planladık. Hastaların solunum fonksiyon testleri, kanda eozinofil ve ECP değerleri, gece-gündüz semptom skorları ve AQ 20 yaşam kalite skorları tedavi öncesinde ve 6 hafta sonunda karşılaştırıldı. Çalışmamızın sonunda; her iki ajanla da, tedavi sonunda tedavi öncesine göre solunum fonksiyon testlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeltilmeler saptandı. İki ilaç arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. İki grupta da, hastaların yaşam kalitesinde düzeltilme çok iyiydi. Bu düzeltilme, Montelukast'la biraz daha iyi olmakla beraber, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Gece ve gündüz semptom skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeltilme görüldü. Gece semptom skorundaki düzeltilme Montelukast'la biraz daha iyiyken, gündüz semptomlarındaki düzeltilme Budesonid ile biraz daha iyiydi. Ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Her iki drogla da, serum ECP ve eozinofilide anlamlı azalma saptadık. Bu düzeltilme Budesonide grubunda daha iyi olmakla beraber gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Sonuç olarak: Montelukast ve Budesonid'in; solunum fonksiyon testi parametrelerinde, yaşam kalitesinde, gece ve gündüz semptomlarında ve serum inflamatuvar belirteçlerinde (serum ECP ve eozinofil) benzer düzeyde düzeltilme sağladığı görüldü.

Anahtar Kelimeler: Astım, inhale steroid, Montelukast, ECP, eozinofil, yaşam kalitesi skoru

SUMMARY

The comparison of Montelukast to inhaled Budesonide in mild to moderate asthmatics.

This study is designed about the effects of Budesonide and Montelukast in 30 mild to moderate asthmatic patients. Spirometric evaluations, blood eosinophil and ECP levels, nocturnal and daytime symptom scores and quality of life scores were compared before and after 6 months therapy. At the end of the study: 1-Post therapeutic spirometric values significantly improved. But there was not statistically difference between groups. 2-Improvement of quality of life scores was very good with both drugs a little better in Montelukast group. 3-Symptom scores significantly improved. Nocturnal symptoms were better with Montelukast whereas daytime symptoms with Budesonide. But the differences were not statistically meaningful. 4-Serum ECP and eosinophils decreased significantly. Though this was higher in Budesonide group there was not a statistically difference between both groups. In conclusion Montelukast and Budesonide gave rise to similar results in spirometric parameters, symptom scores, quality of life, eosinophil and ECP levels.

Key Words: Asthma, inhalation steroids, Montelukast, eosinophil, ECP, quality of life scores

GİRİŞ

Eozinofili, astımın ve allerjik hastalıkların karakteristik özelliğidir ve hastalarının hava yollarında, bronko-alveolar lavaj (BAL) sıvısında ve balgamında ve periferik kanında eozinofil sayısında ve eozinofil kaynaklı inflamatuvar mediatörlerde artış saptanır (1). Tedavide kullanılan inhale kortikosteroidler tüm yaş

SSK İstanbul Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği
Asistanı (1), Klinik Şefi (2), Klinik Şef Yardımcısı (3),
Uzmanı (4)

gruplarında en etkili ajanlardır. Yeni bir ilaç grubu olan lökotrien reseptör antagonistleri (LRA)de tek başına veya steroidle kombine olarak kullanılabilir (2, 3, 4, 5).

Bu çalışmada, daha önceden herhangi bir tedavi almamış, yeni tanı konmuş, hafif ve orta persistan astımlı olgularda, bir inhale kortikosteroid olan Budesonid ile, bir lökotrien reseptör antagonisti olan Montelukast'ın, 6 haftalık tedavi sonrasında, solunum fonksiyon testi, serum ECP ile serum eozinofil değeri, gündüz ve gece semptom skorları, ve AQ 20 yaşam kalitesine etkilerini karşılaştırdık.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma SSK İstanbul Eğitim Hastanesi'nde Kasım 2002-Mart 2003 tarihlerinde astım ve allerji polikliniğine başvuran hafif-orta ağırlıkta astım tanısı konan 30 hasta ile gerçekleştirildi. Solunum fonksiyon testleri (SFT) günün aynı saatinde ve aynı kişi tarafından yapıldı. Serum eozinofil katyonik protein (ECP) değerleri, SSK Vakıf Gureba Hastanesi Biokimya Laboratuvarı'nda Immulace cihazı ile ölçüldü. Hemogram ve periferik formülleri yapıp, eozinofil (E) % değerleri bulundu. Yaşam kalitesini değerlendirmek için AQ 20 anket formu kullanıldı. Her evet yanıtı için 1 ve her hayır yanıtına 0 puan verildi (6). Tüm değerlendirmeler tedavinin 6. haftası sonunda tekrarlandı.

Gece semptom skorları için, ayda ikiden seyrek gece semptom (1), ayda ikiden sık haftada birden az gece semptom (2), haftada birden sık ve gecenin büyük kısmını uyanık geçirmeye yol açan semptomlar (3), her gece olan ve uyutmayan şiddetli semptomlar (4); gündüz semptom skorları için, haftada ikiden az günlük semptom (1), haftada ikiden sık fakat her gün olmayan semptom (2), her gün olan fakat aktiviteyi kısıtlamayan semptom (3), her gün olan ve aktiviteyi kısıtlayan günlük semptomlara (4) puan verildi.

Eşit sayıda iki gruba ayrılan hastalardan 1. gruba (Grup P): Budesonid (Pulmicort inhaler) 2x1 puff (400mcg/gün) ve gereğinde Salbutamol (Ventolin inhaler) 2-4 puff (200-400 mcg) verildi. 2. gruba (Grup S): Montelukast (Singulair tab) 1x1 (10 mg) ve gereğinde Salbutamol (Ventolin inhaler) 2-4 puff (200-400 mcg) uygulanması önerildi. Veriler SPSS for Windows 10.0 istatistik paket programında değerlendirildi. Student's Mann Whitney 4, ki-kare Paired test kullanıldı.

BULGULAR

Hastaların yaşları 17-51 arasında (ort: 34) 8 erkek, 22 kadın) olup eşit sayıdaki iki gruba

dağılımları rasgele olmuştur. Gruplar arasında cinsiyet, yaş ortalamaları, atopi, gastroözefajial reflü (GÖR), sinüzit varlığı, tedavi öncesi serum EO ve ECP değerleri, SFT değerleri, gündüz ve gece semptom skoru ve AQ20 yaşam kalitesi skorları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0.05$).

Her iki grupta da tedavi sonrası serum eozinofil ve ECP düzeyleri tedavi öncesine göre daha düşük olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0.05$). Grup S de yaşam kalitesinin hafif derecede daha iyi olduğu görülmüştür. Grup P'de tedavi sonrasında ECP değerleri anlamlı olarak düşmüştür ($p>0.01$). EO değerlerinde anlamlı bir değişme olmamıştır ($p<0.05$). Grup S'de tedavi sonrasında EO değerleri anlamlı olarak düşmüş ($p<0.05$), ECP değerlerinde anlamlı bir değişme olmamıştır ($p<0.05$).

Her iki grubun tedavi sonrasında FVC, FEV₁, PEF25-75 ve PEF değerleri anlamlı olarak artmıştır ($p<0.05$ ve $p>0.01$); FEV₁/FVC değerlerinde anlamlı bir değişme olmamıştır ($p<0.05$). İki grupta da tedavi sonrasında gündüz ve gece semptom skorları ve AQ 20 değerleri anlamlı olarak düşmüştür ($p<0.01$ ve $p<0.001$).

Grup P	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
EO	3,49	2,39	2,93	1,36	,378
ECP	42,02	25,36	22,84	13,27	,004**
Grup S					
EO	3,69	1,83	3,01	1,77	,031*
ECP	43,58	48,49	30,33	20,49	,256

Tablo 1: Grupların tedavi sonrası serum eozinofil ve ECP değerleri

Grup P	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
FVC	90,93	14,64	98,80	14,62	,035*
FEV ₁	82,27	13,51	94,60	13,72	,011*
FEV ₁ /FVC	92,73	8,82	97,13	6,94	,109*
PEF25-75	53,47	18,03	72,13	21,03	,002**
PEF	73,00	10,84	85,47	14,13	,016*
Grup S					
FVC	92,33	7,35	98,67	9,19	,002**
FEV ₁	86,47	6,50	92,93	7,44	,002**
FEV ₁ /FVC	94,20	5,62	95,67	4,40	,440
PEF25-75	60,40	15,60	70,07	15,33	,035*
PEF	79,33	18,20	91,73	14,43	,001***

Tablo 2: Tedavi öncesi ve sonrası SFT değerleri

Grup P	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
GCS	3,00	1,07	1,47	,74	,003**
GÜNS	1,87	,92	1,07	,26	,010**
AQ 20	12,27	4,76	6,60	4,95	,001***
Grup S					
GCS	2,40	1,06	1,13	,35	,004**
GÜNS	1,93	,80	1,20	,41	,005**
AQ 20	10,80	3,36	4,60	2,23	,001***

Tablo 3: Grupların semptom skorları ve AQ 20 yaşam kalitesi değerleri

TARTIŞMA

Astımlı hastanın izlenmesinde birden çok markırın ve klinik parametrenin kullanılması uygundur (7). Kan ECP ve eozinofil düzeyi, astımın tanı ve takibindeki uygunluğu tartışmalı olsa da, yaygın olarak kullanılmaktadır. Hem Ronchi MC hem de Prehn, kan ECP ve eozinofil düzeylerinin astımlılarda yüksek olduğunu; ECP düzeyinin bronşiyal eozinofilik inflamasyonun derecesini yansıttığını vurgulamış (8,9); Minoguchi ve İshoaka LRA ile tedavi sonunda ECP düzeylerinde azalma saptamışlardır (10, 11).

Bizim çalışmamızda da Montelukast ile kan eozinofil değeri başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı, serum ECP düzeyi de istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan bir düşme göstermiştir. Budesonid tedavisi ile serum ECP ve eozinofil düzeyleri tedavi öncesine göre azalmış, bu azalma ECP için istatistiksel olarak anlamlı iken, eozinofil için anlamlı olmamıştır. Bacci ve arkadaşları da 3 aylık Budesonide tedavisiyle serum eozinofil ve ECP değerlerinde azalma saptamıştır (12). Eozinofil sayımının tedaviyi izlemede yeterli olduğunu ECP ölçümünün gerekmediğini belirten çalışmalar yanında her ikisinin de takip için önemini vurgulayan çalışmalar da vardır (8, 9, 12, 13).

Miamato T ve arkadaşları 267 hafif-orta astımlı hastada 100-400 mcg/gün dozundaki Budesonidin çabuk etkili iyi tolere edilen bir ilaç olup plaseboya göre, gece-gündüz semptom skorlarında, solunum fonksiyon testlerinde ve astım kontrolünde belirgin düzelme sağladığını bildirmişlerdir (14).

Lökokrien reseptör antagonistlerinin, hafif-orta astımın tedavisinde, inhale steroidlere ek olarak kullanılması gerektiğini savunanlar gibi (3); bu ilaçlarla astım kontrolünün sağlandığını ve tek başına kullanılabileceğini bildiren çok sayıda çalışma da mevcuttur (2, 14, 15, 16). Spector SL ve arkadaşları

FEV1'deki düzelmenin, gece ve gündüz semptomlarındaki azalmanın ve beta 2 agonist ihtiyacının, plaseboya oranla anlamlı derecede daha iyi olduğunu yayınlamışlardır (17). Stelmach I ve arkadaşları 39 hafif-orta astımlı çocukta Mantelukast'ın serum eozinofil ve ECP düzeylerini düşürdüğünü, bronşial aşırı cevabı azaltarak anlamlı klinik yarar sağladığını bildirmişlerdir (18).

Busse ve Meltzer araştırmalarında, Fluticason propionat ile Montelukastın etkinliklerini karşılaştırılmış, solunum fonksiyon testlerinde düzelme ve klinik iyileşme, Fluticasonun daha etkili, yan etki oranlarının benzer olduğu saptanmıştır (19, 20). Duchare arkadaşları, 1996 ve 1999 yılları arasında LRA'lerle Beclametazon 400 mcg ve eşdeğerindeki diğer inhale steroidleri karşılaştıran meta analizde kortikosteroid alan gruplarda, FEV1, semptom skorları, gece uyanmaları, ek ilaç kullanımı ve yaşam kalitesindeki düzelmelerin daha anlamlı olduğunu bildirmişlerdir (21). Yine Ducharme ve Szefer'in araştırmalarında inhale steroid kullananlarda, akciğer fonksiyonları, semptom sıklığı, yaşam kalitesi daha iyi ve beta 2 agonist ihtiyacının daha az olduğu saptanarak; günde 400 mcg Beclametazon eşdeğerlerinin, LRA'lardan daha etkili oldukları sonucuna varmışlardır (21, 22). Demsey OJ, hafif persistan astımlılarda düşük doz steroidlerle, LRA'ları karşılaştırmışlar; her iki ilaç grubunda da akciğer fonksiyonlarında, anlamlı düzelme olduğunu ancak steroid grubunda solukta NO, kan eozinofil, serum ECP düzeyi, plazma E-selektin düzeyi, PEF değerindeki düzelmelerin daha belirgin olduğunu saptamışlardır (23).

Bizim çalışmamızda iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulmadık. Budesonid ile, FEV1 v PEF 25-75 deki düzelme, Montelukast'a göre biraz daha iyi olmakla beraber, PEF'deki düzelmenin az da olsa Montelukast'la daha iyi olduğunu gördük. Ancak, gruplar arasında solunum fonksiyon testleri açısından, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Çalışmamızın sonuçları, 2001 yılında Williams B ve arkadaşlarının araştırmalarına benzemektedir. 268 hafif-orta astımlı hastada, erişkinler için günde iki kez 200 mcg Beclametazon ve 10 mg Montelukast; çocuklar için ise günde iki kez 100 mcg Beclametazon ve 5 mg Montelukast ile 3 ay süreli yapılan bu çalışmada, iki ilacın da klinik faydalarının benzer olduğu saptanmıştır (24).

Bizim çalışmamızda hem grup P de ve hem de grup S de AQ 20 de tedavi ile düzelme görüldü ve bu düzelme istatistiksel olarak da anlamlıydı. Grup S de bu düzelme Grup P'den biraz daha iyi olmakla beraber, gruplar arasında yaşam kalitesi yönünden istatistiksel bir farklılık saptamadık. Gece semptom skorlarındaki düzelme, Montelukast ile biraz daha

iyi; gündüz semptom skorundaki düzelme ise Budesonid grubunda daha iyi olmakla beraber, bu düzelme istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Bizim çalışmamızda da, her iki grubu ayrı ayrı değerlendirdiğimizde iki ilaçla da tüm takip parametrelerinde düzelme olduğunu gördük. Ancak bu düzelmeler solunum fonksiyon testlerinde (FVC, FEV1, PEF, PEF 25-75), gece semptom skoru, gündüz semptom skoru, AQ 20 yaşam kalitesinde iki grup için de anlamlı iken, eozinofil düzeyindeki düzelme sadece Grup S de, serum ECP düzeyindeki düzelme ise sadece Grup P de istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu sonuçlara göre hafif-orta astımlı vakalarda, lökotrien reseptör antagonistlerinin inhale kortikosteroidler kadar etkili astım kontrolü sağladığına ve her iki ajanın da hafif-orta astımın kontrol edici tedavisinde seçilebileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. **Ratko Djukanovic and Stephen T.** Holgate. 1999. An Atlas of ASTHMA.
2. **Hansel TT, Barnes PJ.** Novel drugs for treating asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001; 1(2): 164-73.
3. **Creticos PS.** Managing asthma in adults. *Am J Manag Care* 2000; 6 (17 Suppl): S940-63.
4. **D'Urzo AD, Chapman KR.** Leukotriene-receptor antagonists. Role in asthma management. *Can Fam Physician*; 46(4): 872-9.
5. **Bhalay G, Sandham DA.** Recent advances in corticosteroids for the treatment of asthma. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3(8): 1149-56.
6. **Barley EA, Quirk FH, Jones PW.** Asthma health status measurement in clinical practise. *Respir Med* 1998; 92: 1207-14.
7. **Nieto A.** What role does eosinophil cationic protein have in the evaluation of asthma severity? *Allergol Immunopathol (Madr)* 2000; 28(3): 119-24.
8. **Ronchi MC, Piragino C, Rosi E, Stendardi L, Tanini A, Galli G, Duranti R, Scano G.** Do sputum eosinophils and ECP relate to the severity of asthma? *Eur Respir J* 1997; 10(8): 1809-13.
9. **Prehn A, Seger RA, Faber J, Torresani T, Molinari L, Gerber A, Sennhauser FH.** The relationship of serum-eosinophil cationic protein and eosinophil count to disease activity in children with bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 1998 Nov; 9(4): 197-203.
10. **Minoguchi K, Kohno Y, Minoguchi E, Kihara N, Sano Y, Yasuhara H, Adachi M.** Reduction of eosinophilic inflammation in the airways of patient with asthma using montelukast. *Chest* 2002 Mar; 121(3): 732-8.
11. **Ishioka S, Hozawa S, Haruta Y, Hiyama K, Maeda A, Yamakido M.** Pranlukast a cysteinil leukotriene antagonist, reduces serum eosinophil cationic protein levels in patients with asthma. *Hiroshima J Med Sci* 1999; 48(4): 105-10.
12. **Bacci E, Cianchetti S, Ruocco L, et al.** Comparison between eosinophilic markers in induced sputum and blood in asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 1998 Oct; 28(10): 1237-43.
13. **Meijer RJ, Postma DS, Kauffman HF, Arends LR, Koeter GH, Kerstjens HA.** Accuracy of eosinophils and eosinophil cationic protein to predict steroid improvement in asthma. *Clin Exp Allergy* 2002 Jul; 32(7): 1096-103.
14. **Miyamoto T, Takahashi T, Nakajima S, Makino S, Yamakido M, Mano K, Nakashima M, Tollemar U, Selroos O.** A Double-blind, placebo-controlled dose-response study with budesonide Turbuhaler in Japanese asthma patients. *Japanese Pulmicort Turbuhaler study group. Respirology* 2000 Sep; 5(3): 247-56.
15. **Hele DJ, Belvisi MG.** Novel therapies for the treatment of inflammatory airway disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2003 Jan; 12(1): 5-18.
16. **Flood-Page P, Barnes NC.** What are the alternatives to increasing inhaled corticosteroids for the long term control of asthma? *BioDrugs* 2001; 15(3): 185-98.
17. **Spector SL, Smith LJ, Glass M and Accolate Asthma Trialists Group.** The effects of 6 weeks of therapy with ICI 204.219, a leukotriene D4-receptor antagonist, in subjects with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 618-23.
18. **Stelmach I, Jerzynska J, Kuna P.** A randomized double-blind trial of the effect of treatment with montelukast on bronchial hyperresponsiveness and serum eosinophilic cationic protein (ECP), soluble interleukin 2 receptor (sIL-2R), IL-4, and soluble intercellular adhesion molecule 1 (sICAM-I) in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002 Feb; 109(2): 2547-63.
19. **Busse W, Raphael GD, Galant S, Kalberg C, Goode-Sellers S, Srebro S, Edwards L, Rickard K; Fluticasone Propionate Clinical Research Study Group.** Low-dose fluticasone propionate compared with montelukast for first-line treatment of persistent asthma: a randomized clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(3):

- 461-8.
20. **Meltzer EO, Lockey RF, Friedman BF, Kalberg C, et al.** Efficacy and safety of low-dose fluticasone propionate compared with montelukast for maintenance treatment of persistent asthma. *Mayo Clin Proc* 2002 May; 77(5): 437-45.
 21. **Ducharme FM, Hicks GC.** Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3): CD002314.
 22. **Szeffler SL, Nelson HS.** Alternative agents for anti-inflammatory treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 23-25.
 23. **Dempsey OJ, Kennedy G, Lipworth BJ.** Comparative efficacy and anti-inflammatory profile of once-daily therapy with leukotriene antagonist or low-dose inhaled corticosteroid in patients with mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002 Jan; 109(1): 68-74
 24. **Williams B, Noonan G, Reiss TF, Knorr B, Guerra J, White R, Matz J.** Long-term asthma control with oral montelukast and inhaled beclomethasone for adults and children 6 years and older. *Clin Exp Allergy* 2001 Jun; 31(6): 845-54.