

KOAH'LI HASTALARDA KISA SÜRELİ FORMOTEROL KULLANIMININ ALTI DAKİKA YÜRÜME TESTİ ÜZERİNE ETKİSİ

THE EFFECTS OF SHORT TERM USAGE OF FORMOTEROL
ON SIX MINUTE WALKING TESTS IN COPD

Bülent Tutluoğlu¹, Nesrin Gürbüz², Sevtap Şahin³, Seher Abanozlu⁴, Sibel Özden Atış⁵

Özet

Uzun etkili beta stimulan ilaçların bronşial astımdaki olumlu etkileri bilinmekle beraber bu ilaçların kronik obstruktif akciğer hastalığında (KOAH) kullanımları konusunda yeterli bilgi yoktur. Uzun etkili bir beta uyarıcı olan formoterolün KOAH'lı hastalardaki etkilerini belirleyebilmek amacıyla 28 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bazal solunum fonksiyon testlerinin (SFT) yapılmasından sonra hastalar, kliniğimizin koridorunda altı dakika boyunca kendi normal hızları ile yürümüşlerdir. Semptomları, yürüme mesafeleri, egzersiz sonrası akciğer fonksiyonları kaydedilmiştir. Egzersizden iki saat sonra hastalarımızın 18'i formoterol inhaler 1 puff almışlar, aynı doz akşam ve ertesi sabah aldıktan sonra sonra bir gün önceki testler tekrarlanmıştır. 10 hasta ise plasebo inhalerle aynı prosedürleri uygulamıştır. İlk gün formoterol kullanan grupta yürüme testinden hemen önce 1.1±0.35 lt olan FEV1 testten sonra 1.07±0.36 litreye düşmüştür. Fark anlamlı değildir (p>0.05). İkinci gün ise bazal FEV1 1.27±0.45 lt iken, yürümeden sonra bu değer 1.28±0.5 olmuştur. Aralardaki farklar anlamlı değildir (p>0.05). Zorlu vital kapasitede (FVC) ise 1. gün ile 2. gün arasında hafif fakat anlamlı bir değişim olmuştur (p=0.046). Yürüme mesafesi ise ilk gün 141.3±33.6 iken ikinci gün 173.3±31.3 olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (p=0.01). Kontrol grubunda ilk gün 149.4±47.2 m olan yürüme mesafesi ikinci gün 156.±51.7 m olarak ölçülmüştür (p>0.05). Formoterolün KOAH'lılarda kısa süreli kullanımının bile egzersiz performansını olumlu olarak etkilediğine, bunun yanısıra SFT'lerinde bazı olumlu değişimler söz konusu olsa da bu değişimlerin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığına karar verildi.

Anahtar sözcükler: KOAH tedavisi, 6 dakika yürüme testi, formoterol, SFT

Summary

Although the positive effects of inhaled long acting beta stimulant drugs in bronchial asthma are well known, their usage in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are not well evaluated. In order to assess the short term effects of a long acting beta stimulant formoterol in COPD, 28 patients were enrolled in this study. After performing basal pulmonary function tests (PFT), they were requested to walk at their own speed for six minutes. Their symptoms, walking distance and post exercise lung functions were recorded. 18 of our patients started to take formoterol inhaler (1 puff) 2 hours after PFT. PFT were repeated after using the same dose in the evening and next morning. The same procedure was applied to the remaining 10 patients who used placebo. On the first morning in formoterol group FEV1 was 1.11±0.35 before and 1.07±0.36 lt after corridor walking. The difference was not significant (p > 0.05). On the second day basal FEV1 was 1.27± 0.45 lt. After corridor walking this value was 1.28± 0.5lt. Both values were not significantly different from the previous ones (p > 0.05). Walking distance was 141.3±33.6 m on the first day and 173.3±31.3 m on the second day. This difference was significant (p=0.01). In the control group, first day the walking distance was 149.4±47.2 m and on the second day it was found as 156±51.7 m (p>0.05). It was concluded that although formoterol has minimal positive effects on PFTs in short term usage, it has beneficial effects on exercise performance in COPD patients.

Key words: COPD, therapy, 6 minute walking test, formoterol, PFT

¹⁾ İstanbul Üniversitesi Akciğer Hastalıkları ve Tüberküloz Enstitüsü, Göğüs Hastalıkları Uzmanı, Doç. Dr.

²⁾ Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Göğüs Hastalıkları Uzmanı

³⁾ Pendik Verem Savaş Dispanseri, Göğüs Hastalıkları Uzmanı

⁴⁾ Bursa Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Uzmanı

⁵⁾ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Göğüs Hastalıkları Uzmanı, Yard. Doç. Dr.

Giriş ve Amaç

KOAH aylar boyu önemli değişim göstermeyen ekspiratuar akım kısıtlaması ile karakterize, önemli derecede morbidite ve mortaliteye yol açan bir hastalıktır. İnsidansı, mortalitesi ve morbiditesi ülkeler arasında değişim göstermekle beraber artış gösterdiği genel olarak kabul edilen bir gerçektir.¹

Astma morbiditesi ve mortalitesindeki artmalar nedeniyle astma tedavisi konusunda birçok konsensus bildirileri yayınlanmıştır. Son zamanlarda KOAH tedavisi için de benzer kılavuzlar oluşturulmuştur.²

KOAH hastalarının birçoğunun bronkospastik komponenti vardır ve bronkodilatör tedaviye biraz cevap verirler. Antikolinergikler, beta agonistler veya teofilin tek başına veya kombinasyon olarak KOAH tedavisinde kullanılır.³

Uzun etkili beta stimülanların bronşial astımdaki olumlu rolleri iyi bilinmekle beraber KOAH'lılarda kullanımını inceleyen çok sayıda araştırma yoktur. Formoterol hızlı etki gösterme ve etkinin uzun sürmesi avantajlarını barındıran, inhalatif yolla kullanılabilen yüksek derecede selektif bir adrenoresöptör agonistidir.⁴

Bu çalışma, KOAH'lı hastalarda formoterolün kısa süreli kullanımının etkinlik ve emniyetini belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma 1997 yılında Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde yapılmıştır.

Hastalar

Aşağıdaki kriterlere uyan 28 hasta çalışmaya alındı: 1) Birbirini takibeden iki sene içersinde öksürük, balgam yakınması olan halen sigara içen veya daha önce içmiş olan 2) Salbutamol inhalasyonundan 15 dakika sonra erken reversibilite göstermeyen, ancak FEV1'de başlangıç değerine göre % 5-10 artış gösteren 3) Son günlerde öksürük, balgam ve nefes darlığında artma gibi alevlenme belirtiler olmayan 4) Atopik hastalık öyküsü olmayan ve sık rastlanan alerjenlere karşı deri testleri negatif olan, 5) Periferik eozinofilisi olmayan ve total IgE seviyeleri normal bulunan 6) Başlangıçta FEV1'i % 50'nin altında olan 7) Kronik bronşit komponenti ön planda olan hastalar çalışma kapsamına alındı.

Çalışmaya almama kriterleri ise: 1) Hastanın yürümesini engelleyecek herhangi bir ortopedik kusuru olması, 2) Unstable angina, kontrol altına alınamayan koroner iskemi ve hipertansiyon öyküsü olması, 3) Hastanın kooperasyon durumunu bozabilecek mental bir problemi olması şeklinde belirlendi.

Çalışma Planı

Tek kör plasebo kontrollü çalışmada bazal SFT ölçümlerini takiben hastalardan kliniğimiz koridorunda 6

dakika yürüme istendi. Çalışmaya katılan arkadaşlarımızdan biri hastalara eşlik ederek yürümeye teşvik etti. İstedikleri zaman dinlenmelerine izin verildi. Total yürüme mesafesi, semptomlar ve egzersiz sonrası SFT değerleri kaydedildi. Testten sonra 18 hastamız bir spacer yardımı ile ölçülü doz inhalerle 12 mcg formoterol alırken 10 hasta plasebo inhaler kullandı. Hastalar aynı günün akşamı ve ertesi sabahta inhalerlerini kullandılar. İkinci gün sabah dozundan yarım saat sonra yürüme testi ve diğer prosedürler tekrarlandı.

İlaçlar

Hastalar çalışma sabahları hariç uzun etkili teofilin+inhale ipratropium bromid tedavilerine devam ettiler. Hastalarımızın hiçbirisi çalışma süresince kısa etkili rahatlatıcı beta agonist sprey kullanma ihtiyacı göstermedi.

Emniyet

Hastalarımızdan hiçbirisi ilaç yan etkisi nedeniyle çalışmadan çıkarılmadı. Göğüs ağrısı, palpasyon, periferik ödem olan hastalara egzersiz öncesi ve sonrası EKG çekildi. Hastalardan çalışma öncesi yazılı onay belgesi alındı. Veriler student t testi uygulanarak bilgisayarda Statistica for Windows programı ile analiz edildi. 0.05'den küçük p değeri anlamlı olarak kabul edildi.

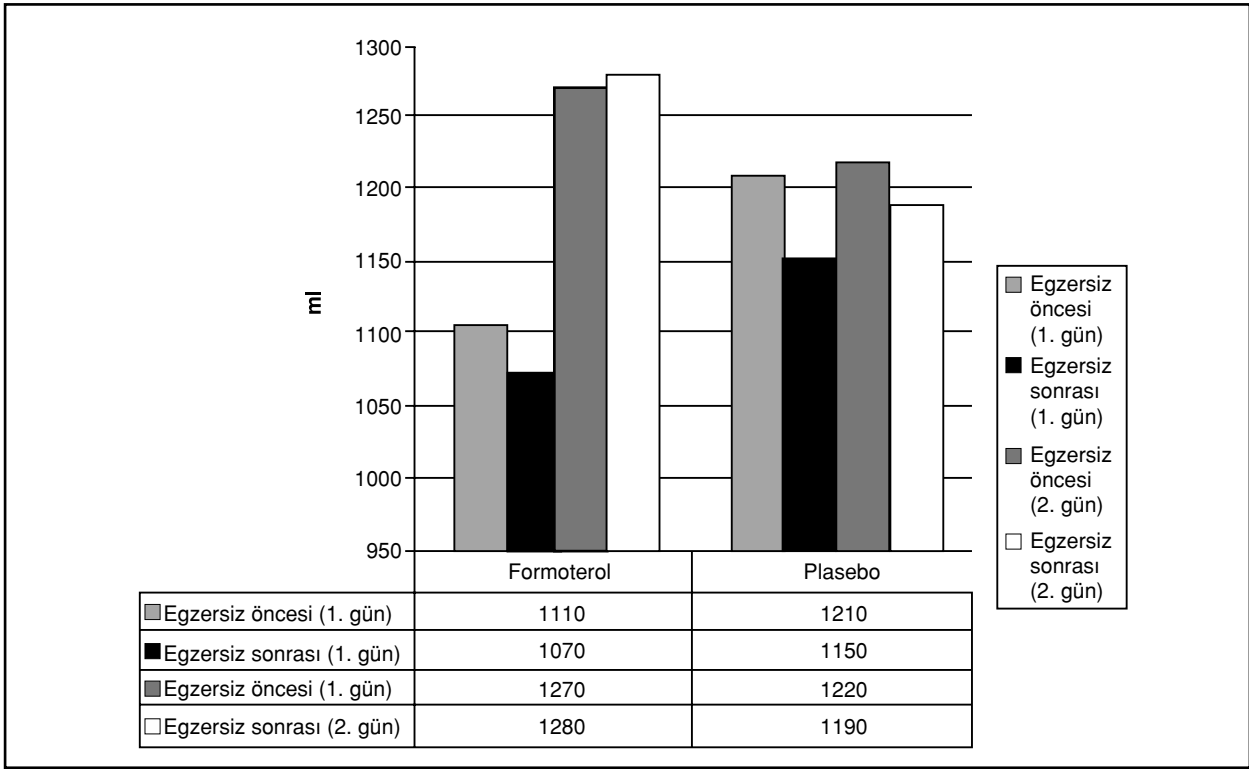
Bulgular

Formoterol uygulanan grubun yaş ortalaması 64.25 ± 12.27 iken kontrol grubunun yaş ortalaması 63.12 ± 13.56 idi. Yaşlar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Ayrıca sigara içme alışkanlığı ile cins açısından da iki grup arasında fark yoktu (15 erkek ve 3 kadın formoterol grubunda ve 8 erkek 2 kadın plasebo grubunda).

Şekil 1'de olgularımızın FEV1 değerleri görülmektedir. Kısa süreli formoterol kullanımından sonra FEV1'de bir artış gözlemlendi. Ancak p değeri 0.05'den hafifçe yüksek olduğu için (p = 0.056) anlamlı kabul edilmedi. Formoterol grubunda ilk gün egzersizden sonra %3.9'luk bir azalma görülmesine rağmen, ikinci gün FEV1'de bir düşme olmadı.

Olgularımızda vital kapasite değerlerindeki değişimler Şekil 2'de görülebilir. Formoterol'le tedavi edilen grupta bazal FVC 1740 ml iken tedaviden sonra bu değer 2120 ml'ye yükseldi. Aradaki fark hafif derecede anlamlıdır (p = 0.046). İlk gün egzersizden sonra %5.7'lik bir düşme görülürken, formoterol tedavisinden sonra ise bu düşme gözlenmedi. Plasebo grubunda FVC değerlerinde bir düşme görülmedi.

Zirve ekspiratuar akım hızlarında (PEF) 2870 ml/sn'den 3390 ml/sn'ye bir artış gözlenirse de bu artış anlamlı değildi (p = 0.06). Kontrol grubunda bu parametrede bir artış gözlenmedi.



Şekil 1
Olgularımızın FEV1 değerleri

Maksimal ekspiratuvar akım hızında (MEF-25-75) 750 ml/sn'den 1130 ml/sn'ye bir artış gözlemlense de bu artış anlamlı bulunmadı ($p = 0.06$).

Hastaların yürüdükleri mesafe ilk gün 141.3 ± 33.6 metre iken, ikinci gün 173.3 ± 31.3 m. olup aradaki fark anlamlı idi ($p = 0.01$). Kontrol grubunda ilk gün total yürüme mesafesi 149.4 ± 47.2 m'den 156.0 ± 51.7 metreye yükseldi. Aradaki fark anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Tartışma

KOAH kronik bronşit veya amfizeme bağlı havayolu obstrüksiyonunun varlığı ile karakterize bir hastalıktır. Havayolu obstrüksiyonu genellikle progresif, havayolu hiperreaktivitesi ile beraber ve parsiyel olarak reversibl olabilir.

Majör risk faktörü sigara içimidir. Sigara içenlerin kronik bronşit ve amfizemden ölüm hızlarının yüksek olmasının yanısıra, akciğer fonksiyonlarında anormallikler, solunum semptomları ve kronik obstruktif hava yolu hastalıklarının bütün formlarının görülme prevalansı yüksektir.⁵

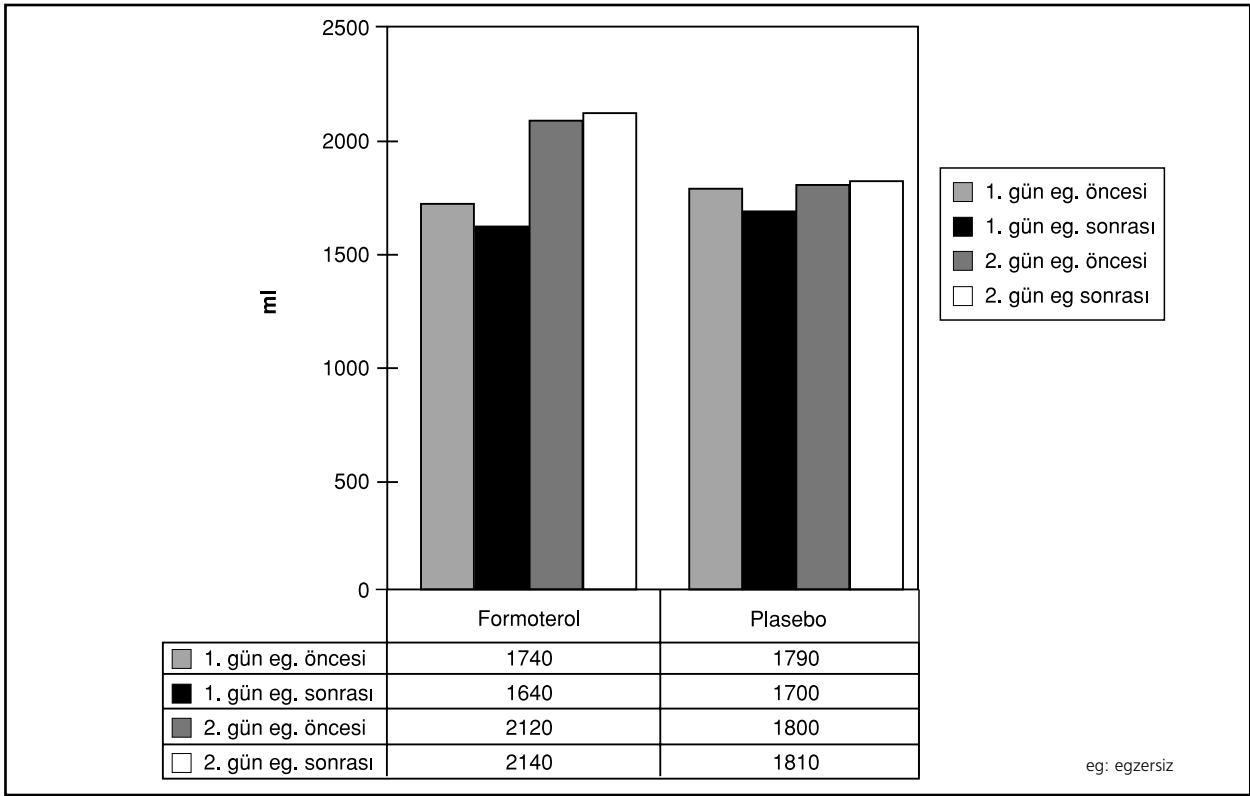
Hastalar FEV1 düşük olsa bile semptomları olmadığı için geç olarak teşhis edilebilir. FEV1'i %50'in altında olan hastalar ağır KOAH olarak kabul edilir.¹

KOAH'lı hastalarda solunum mekaniği, oksijen transportu, solunum kas metabolizması veya solunum düzen-

lenmesi faktörlerinden birinin veya kombinasyonlarının bozulması sonucu egzersiz kısıtlaması olmaktadır.⁶ Ciddi KOAH'lı hastalarda egzersiz kapasitesi dispne ve yaşam kalitesinden ziyade inspiratuvar kas gücü ve solunum fonksiyonları ile ilişki göstermektedir. Egzersizdeki dispne hissinin derecesi dinlenme anındaki akciğer fonksiyon parametreleri ile korelasyon göstermektedir.⁷

KOAH'lı hastalarda belli bir zamanda maksimal yürüme mesafesi egzersiz toleransını belirlemek için sık kullanılan bir methodur. Bu amaçla koridorda yürüme egzersiz testinin basit ve yeterli bir formudur.⁸ Biz bu çalışmada basit ve güvenilir bir test olması nedeniyle 6 dakika yürüme testini kullandık. Hastalarımız daha önceki yayınlarda bildirilenlerden daha az mesafe yürümüşlerdir. Bunun bizce 3 nedeni olabilir 1- Hastalarımız FEV1'leri beklenen değerlerin % 50'sinden daha az, ağır hastalardı, 2- İstedikleri zaman dinlenmelerine izin verildi ve 3- Türk toplumunda egzersiz yapma alışkanlığı olmamasından dolayı egzersiz kapasitesi bu hastalarda düşüktü.

KOAH'da tedavinin ana hedefleri semptomları ve tekrarlayan alevlenmeleri engellemek, optimal akciğer fonksiyonlarını hem kısa hemde uzun vadede koruyarak günlük yaşam aktivitelerini düzenlemek ve yaşam kalitesini yükseltmektir. Mamafih, çok az tedavi seçeneği KOAH'ı veya solunum fonksiyonlarındaki düşmeyi engelleyebilir.



Şekil 2
Olgularımızın forse vital kapasite değerleri

KOAH tedavisinde kısa süreli beta stimulanlar kullanılmaktadır. Uzun etkili beta stimulanlar özellikle gece ve sabah kalkınca semptomları olan hastalarda alternatif bir tedavi olarak düşünülebilir. Mamafih KOAH'lılarda uzun etkili beta stimulanlarla ilgili yeterli sayıda araştırma yapılmamıştır.¹

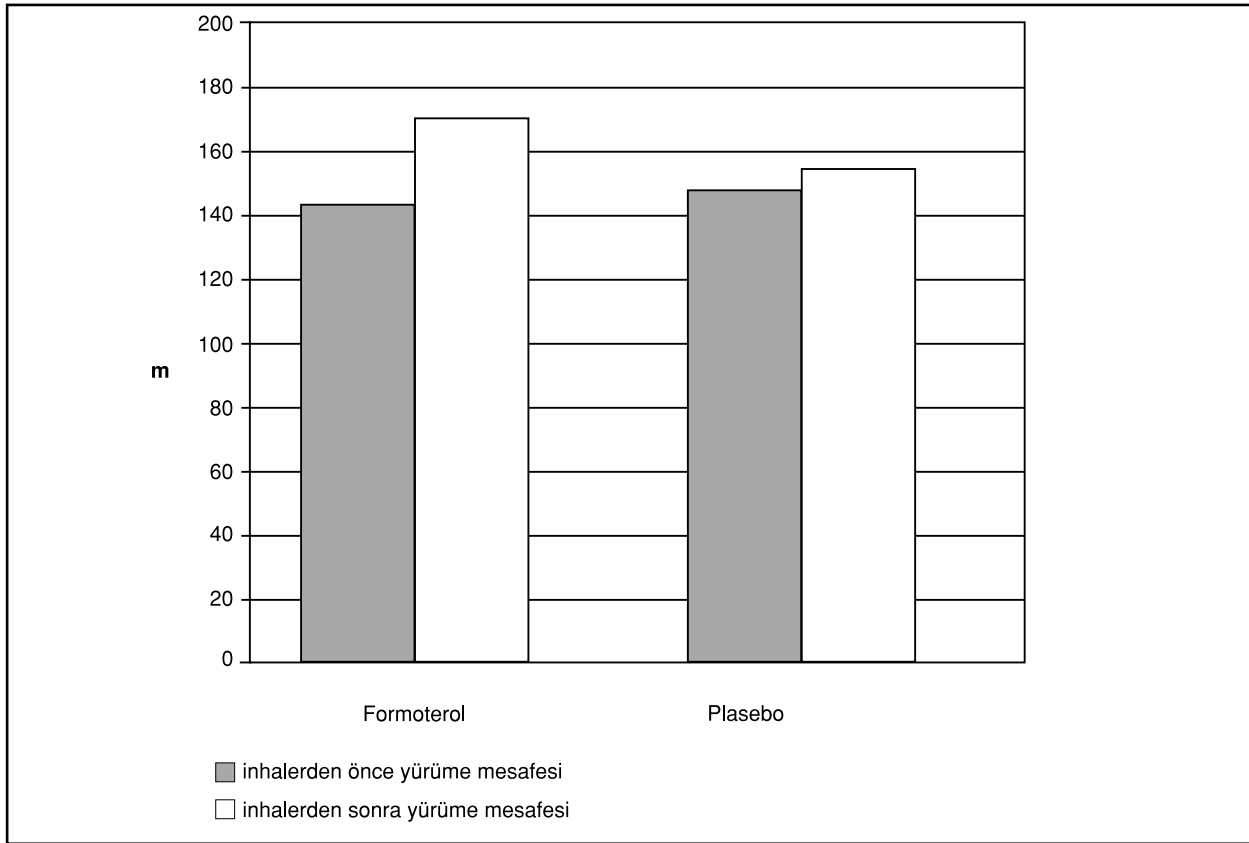
Çok merkezli bir çalışmada uzun etkili bir beta stimulan olan salmeterol 50 mcg'ın günde iki kere uygulanmasının KOAH'lılarda yaşam kalitesi ve FEV1'i anlamlı olarak arttırdığı ortaya konmuştur. 16 hafta sonra salmeterol ile tedavi gören 188 hastada ek bronkodilatör kullanımı 3 puff/günden, 2 puff/güne düşmüştür.⁹

Boyd ve arkadaşları¹⁰ KOAH'da mevcut tedavi rejimine salmeterol eklenmesinin havayolu obstrüksiyonuna, semptomların seviyesine ve yaşam kalitesine olumlu etkileri olduğunu bildirirken başka bir çalışmada 16 haftalık salmeterol kullanımının bronşiyal hiperaktiviteyi azalttığı ortaya konmuştur.¹¹

Formoterolün KOAH hastaları üzerine etkilerini inceleyen araştırmalar çok az sayıdadır. Klinik bir araştırmada 16 KOAH'lı hastada salmeterol ve formoterolün bronkodilatör etkileri salbutamol ile karşılaştırılmıştır. Her iki ilaç da KOAH'lı hastalarda havayolu obstrüksiyonunu azaltmakta etkili bulunmuştur. Yazarlar salmeterol ve formoterolün etkilerinin salbutamole oranla daha

yavaş başladığını belirtmekle beraber bunun önemli olmadığını, her iki ilacın da semptomatik rahatlatıcı olarak değil, uzun süreli bir idame tedavisi olarak düşünülmesi gerektiği bildirilmiştir.¹² Aynı araştırmacılar gerek formoterol gerekse salmeterolün parsiyel olarak reversibl ancak ciddi KOAH'lılarda 12 saatlik izleme süresi boyunca SFT'lerinde anlamlı değişimler oluşturduğunu ortaya koymuşlardır.¹³

Biz bu çalışmada formoterolün kısa süreli kullanımında bile KOAH'lı hastalarda egzersiz performansına olumlu katkıları olduğunu gözledik. Akciğer fonksiyon testlerine olan olumlu katkısı FVC hariç istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla beraber, bu kadar kısa bir sürede bütün parametrelerde bariz bir iyileşme görülmesi, ilacın kısa bir müddet daha kullanılması halinde SFT'lerinde olumlu olarak etkilenebileceği kanaatini doğurmuştur. Bu etkinliğin kanıtlanması için daha fazla sayıda hasta üzerinde yapılacak daha uzun süreli araştırmalara ihtiyaç vardır. KOAH tedavisinde uzun etkili beta stimulanların kullanımı hakkında zıt görüşler olsa da çalışmamızın ve şu ana kadar az sayıda yapılmış olan diğer araştırmaların sonuçları göz önüne alındığı zaman formoterolün orta ve ağır derecede KOAH'lıların tedavi rejiminde rutin olarak yer alması gereken bir ilaç olduğu kanaatine varılmıştır.



Şekil 3
Olgularımızın yürüme mesafesi

Kaynaklar

1. **Siafakas NM, Vermeire P ve ark.** Optimal assesment and management of COPD. *Eur Resp J* 1995; 8: 1398-420.
2. **Chapman KR.** Therapeutic approaches to COPD: an emerging consensus. *Am J Med* 1996; 100: 5-109.
3. **Leunberger ve ark.** Management 1997 of COPD. *Schweiz Med Wochenschr* 1997; 127: 766-82.
4. **Wallin A, Melander B, Rosenthal L, Sandstorm T, Wahlander L.** Formoterol, new long acting β_2 agonist for inhalation twice daily, compared with salbutamol in the treatment of asthma. *Thorax* 1990; 45: 259-61
5. Standarts for the Diagnosis and care of Patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 78-121.
6. **Stewart RL.** Exercise in Patients with COPD. *South African Med J* 1985; 67: 87-9
7. **Wijkstra PJ ve ark.** Relation of lung function, maximal inspiratory pressure, dyspnoea and quality of life with exercise capacity in patients with COPD. *Thorax* 1994; 49: 468-72.
8. **Swerts PM, Mostert R, Wouters EF.** Comparison corridor and treadmill walking in patients with severe COPD. *Physical Therapy* 1990; 70: 439-42.
9. **Jones PW, Bosh TK.** Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1283-9.
10. **Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Pelsis N, Crawford C.** An evaluation of salmeterol in the treatment of COPD. *Eur Resp J* 1997; 10: 815-21.
11. **Chazan R, Jaworowski A, Grubek H, Droscz W.** Effect of 16 week use of salmeterol on ECP levels, pulmonary function tests and bronchial hyperreactivity in patients with COPD. *Pol Tyg Lek* 1995; 50: 48-9.
12. **Cazzola M ve ark.** Effect of salmeterol and formoterol in patients with COPD. *Pulm Pharmacol* 1994; 7: 103-7.
13. **Cazzola M, Matera MG, Santangelo G, Vinciguerra A, Rossi F, D'Amato G.** Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a dose-response study. *Respir Med* 1995; 89(5): 357-62.

Geliş tarihi: 15.09.1999

Kabul tarihi: 04.03.2000

İletişim adresi:

Dr. Bülent Tutluoğlu
Söğütliçeşme Cad. Bayrak Apt. 146/6
Kadıköy-İSTANBUL
Tel: (90 216) 414 15 18
Faks: (90 216) 345 52 67
e-posta: bulentt@bilcomer.com.tr