

Uzun etkili (kontrollü salınımlı) Salbutamol'un klinik yararlılığı ve yan etkileri

Dr.H.Canan HASANOĞLU (ARAB)*, Dr.Hatun ERÇAKAL**, Dr. Ali İhsan UÇAR**, Dr.Ş.Nilgün KALAÇ**

Araştırmamızda ventolin inhaler testi ile % 10'un üzerinde reversibilite gösteren kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) veya astım bronşiale tanısı almış 29 hasta tetkik edildi. Diğer bronkodilatör ilaçlar kullanılmadan, uzun etkili salbutamol (8 mg) sabah ve akşam 12 saat ara ile verildi. Tedavi öncesi ve tedaviden sonra 4 ve 8. haftalarda solunum fonksiyon testleri (SFT) ile kontrolleri yapıldı. 4. hafta sonunda FVC ve FEV₁ de ileri derecede düzelme (p < 0.001), 8. hafta sonunda ise FVC ve FEV₁ de anlamlı (p < 0.001) düzelme tesbit edildi. Tedaviden öncekine göre 4. ve 8. hafta EKG'lerinde kalp hızında anlamlı (p < 0.05) azalma görüldü. [Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1(3):189-193,1994]

Anahtar Kelimeler: KOAH, uzun etkili salbutamol

Clinical capability and adverse effects of controlled release Salbutamol

Twenty nine patients with asthma and chronic reversible obstructive pulmonary disease were studied. The patients' ventolin inhaler tests' results were above 10 %. controlled release salbutamol tablets were given to the patients with 12-hour intervals and no other bronchodilator agent had been added. Before and 4 and 8 weeks after the treatment the pulmonary function tests were applied. After 4 week improvements in FVC and FEV₁ were highly significant (p < 0.001), and after 8 week improvements in FVC and FEV₁ were also significant (p < 0.001). [Journal of Turgut Özal Medical Center 1(3):189-193,1994]

Key Words: COPD, controlled release salbutamol

Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) ve astım bronşiale tedavisinde selektif β-adrenerjik ilaçlar önemli yer tutarlar. KOAH'lı hastalarda astmatik hastalara göre bronkodilatör tedaviye cevap daha az olmasına rağmen nefes darlığında belirgin düzelme ve FEV₁'de kısmen yükselme elde edilebilmektedir¹.

Selektif β₂-mimetiklerin Salbutamol (albuterol) metaproterenol, terbutaline, pirbuterol ve bitolterol gibi çeşitleri mevcuttur ve selektivite, yan etki, klinik etkinliği açısından çok büyük farkları yoktur. İnhaler ve oral tedavi formları daha çok kullanılır. Parenteral formları daha çok akut dispne ataklarında çabuk cevap alabilmek için tatbik edilir. Genellikle β-agonist brondodilatörlerin rutin kullanımında en etkili yolun inhaler formu olduğu düşünülürse de birçok nedenden dolayı bazı hastalar bu sistemleri

düzenli kullanamazlar. Böyle durumlarda örneğin nokturnal astmada oral β-agonist tedavi tercih edilir^{2,3}.

Oral tedavide ilacı 6 saatte bir, günde 4 kez almanın hastalarda kullanım zorluğu ve düzensizliği oluşturduğu gözönüne alınarak uzun etkili selektif β-mimetik ilaç bulunması için araştırmalar yapılmıştır.

Bu araştırmalar sonucu elde edilen selektif β-agonist formoterol fumarate ve salmeterolün etki süresi 12 saat olarak belirlenmiştir ve yan etkileri de daha azdır. Bu preparatlardan salmeterol ülkemizde yeni kullanıma girmiştir⁴⁻⁶.

Yine salbutamolün 12 saat etkili olmasını sağlayan OROS dağılım sistemi ile kontrollü salınımı gerçekleştirilmiştir. Bu ilaç 12 saatte bir alınması nedeniyle daha düzenli ve kolay tedavi sağlayabilmektedir.

* : İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı - Malatya

** : Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi - Ankara

Hasanoğlu (Arab) ve ark.

Uzun etkili (kontrollü salınımlı) salbutamol'ün klinik yararlılığı ve yan etkileri

Uzun etkili salbutamolün klinik etkinliğini ve yan etkilerini araştırmak amacıyla KOAH ve astım bronşiale tanısı almış hastalarda bu çalışma düzenlenmiştir.

MATERYAL VE METOD

Araştırma Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahi Merkezi Kliniklerinde Şubat 1991-Ağustos 1991 tarihleri arasında yatarak tedavi gören, % 10 un üzerinde reversibl hava yolu obstrüksiyonu olan KOAH ve astım bronşiale tanısı almış 7'si kadın, 22'si erkek 29 hasta üzerinde yapıldı. Hastaların yaşları 18-65 arasında ve yaş ortalamaları 45.13 idi. Hastalık süreleri en az 1 ay ve en çok 30 yıl arasında değişmekteydi. Ortalama hastalık süresi 14 yıl 2 aydı.

Hastaların havayolu reversibilite testi ventolin inhaler 2 puff uygulanmadan önce ve uygulandıktan yarım saat sonra yapılan solunum fonksiyon testlerinde FEV₁'de oluşan düzelme ile değerlendirildi. FEV₁'de 12 hastada % 10-15, 10 hastada % 15-20, 7 hastada % 20'nin üstünde yükselme gözlemlendi.

Çalışmaya alınan hastaların daha önce kullandıkları tüm ilaçlar kesildi. Ek olarak başka hastalıklarının olmamasına ve kor-pulmonale gelişmemiş olmasına dikkat edildi.

Uzun etkili salbutamol tedavisi başlamadan önce SFT'leri yapıldı. Daha sonra günde 2 kez 12 saat ara ile 1 adet 8 mg'lik (2x8mg) uzun etkili salbutamol tedavisi 8 hafta uygulandı. Eğer hastada ek olarak solunum yolu enfeksiyonu mevcutsa 1 hafta süre ile antibiyotik tedaviye eklendi, başka hiçbir ilaç verilmedi. Hastanın tedavisinin 4. ve 8. haftalarında tekrar SFT'leri uygulandı. FVC, FEV₁, PEF, FEV₁/FVC ve FEF % 25-75 parametreleri obstrüksiyonun değerlendirilmesinde kullanıldı.

Solunum fonksiyonları, Erich Jaeger Transferscreen II tipi komputere pnömograf cihazı ile hastaların boy ve ağırlıkları tespit edildikten ve hastaya uygulama anlatılıp, gösterildikten sonra ölçüldü.

Klinik semptomlardaki düzelme gözlem ve muayene ile belirlendi. Nabız ve tansiyon takibi yapıldı. Tedaviden önce ve 4 ile 8 hafta sonra yapılan tam kan, tam idrar, AKP, üre, kan proteinleri, kan elektrolitleri ile lipid, kolesterol, kreatin, karaciğer fonksiyon testleri ile yan etkiler kontrol edildi.

Tedaviden önce ve tedaviden sonraki 4. ve 8. haftalarda çekilen EKG'leri değerlendirildi ve

karşılaştırıldı. Çalışmaya daha önce alınan 2'si kadın 3 hasta yan etki ve klinik kötüleşme nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Çalışma 29 hasta ile tamamlandı. İstatistiksel değerlendirmeler "student t" testi ile yapıldı.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan hastaların 29'unda da aktivite kısıtlanması mevcuttu. 28'inde öksürük şikayeti vardı. Daha önceden uyku bozukluğu şikayeti olan 5 kişiden 4'ünün bu şikayeti 4. ve 8. haftada kalmadı. Fakat daha önce böyle bir şikayeti olmayan 3 hastada 4. haftada uyku bozukluğu ortaya çıktı. 8. haftada kayboldu. Tablo I'de semptomların genel olarak gerilediği görülmektedir.

Hastaların tedaviye başlamadan önce ve tedaviden 4 hafta sonra yapılan SFT sonuçlarına göre FVC, FEV₁'de istatistiksel olarak ileri derecede düzelme (p<0.001), PEF ve FEF %25-75 de ise (p <0.05) anlamlı düzelme görülmüştür. FEV₁/FVC'de ise düzelme anlamsız bulunmuştur(Tablo II).

Tedaviden önce ve tedaviden 8 hafta sonra yapılan SFT sonuçlarına göre FVC, FEV₁'de istatistiksel olarak ileri derecede düzelme, PEF'de anlamlı düzelme bulunmuştur. FEV₁/FVC ile FEF % 25-75'deki düzelme anlamlı değildir (Tablo III).

Hastaların klinik muayene ile takipleri sırasında daha önce çalışmaya alınan bir erkek ve bir kadın hasta ileri derecede tremor gelişmesi üzerine çalışmadan çıkarıldı. Yine bir kadın hastanın havayolu obstrüksiyonunda düzelme olmaması sonucu diğer bronkodilatör ilaçlar tedaviye eklendi ve bu hasta da çalışmadan çıkarıldı. Bu 3 hasta çıktıktan sonra 29 hastanın tedavi ve tetkikine devam edildi.

Diğer hastaların takibinde tedavinin 4. haftasında iki hastada tremor ortaya çıktı, bir hastanın daha önce mevcut olan tremoru arttı, 8. haftada bu hastanın tremoru devam etti, diğerlerinin kayboldu. Çarpıntı 2. haftada iki hastada görüldü, tedaviden önce de çarpıntısı olan hastanın 4. ve 8. haftalarda şikayeti sürdü, diğer iki hastanın geçti. 4. hafta içinde bir hastada baş ağrısı, iki hastada bulantı-kusma görüldü, bir hastanın tedavinin 8. haftasında tansiyonu yükseldi. Bu hastanın daha önceden de hafif derecede tansiyon yüksekliği mevcuttu (Tablo IV).

Hastaların hepsinin tedaviden önce de normal olan tüm kan, tam idrar tetkikleri tedavinin 4. ve 8. haftasında da normal olarak geldi.

Kan biyokimyasında bir hastanın kan

kalsiyumunda düşme, bir hastada da yükselme gözlemlendi. Bir hastanın da alkalin fosfatı yükseldi. Bu değişiklikler anlamlı görülmedi. Diğer kan tetkikleri tedavi öncesi ve 4. ve 8. haftalarda normal değerlerdeydi.

Hastaların tedavi öncesinde çekilen EKG'lerinde iki hastanın prekordiyal derivasyonlarında T-sivrileşmesi vardı. Diğer hastaların EKG'leri normaldi. Tedaviden sonra 4. hafta ve 8. haftalarda EKG'lerde patolojik bir değişiklik gözlenmedi. EKG'lerde tedavi öncesi, tedavinin 4. ve 8. haftalarındaki kalp atım hızları karşılaştırıldı. Tedaviden öncekine göre kalp atım hızlarında 4. hafta ve 8. haftada düşme görüldü. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo V). Yan etki olarak taşikardi beklememize rağmen nabız hızında görülen azalma hipoksinin düzelmesine bağlıdır.

TARTIŞMA

Astım bronşiale ve reversibl havayolu obstrüksiyonu olan KOAH'lı hastaların tedavisinde selektif β -mimetiklerden olan salbutamol (albuterol) önemli yer tutmaktadır. β -mimetiklerin kullanımı tremor ve kardiyak stimülasyon gibi yan etkiler nedeniyle bir miktar sınırlanmaktadır.

B₂ agonistler bronş düz kasını adenil siklaz

enzimini aktive ederek gevşetirler, mukosilier aktiviteyi artırır, inflamatuvar mediatör salınımını inhibe ederler, kapiller permeabilitede azalma oluşturlar^{9,10}.

En önemli yan etkiler taşikardi ve aritmilerdir ve hem B₁ hem de B₂ reseptörlerin uyarılması sonucudur. Nöromusküler kavşakta iletim artışı nedeni ile kas krampları, tremor, SSS uyarılması ile anksiyete, uykusuzluk, bulantı, reseptör stimülasyonu ile hipertansiyon ortaya çıkabilir. Hipokalemi, hiperglisemi, kanda laktik asit ve serbest yağ asidi artışı diğer yan etkilerindedir^{6,14}.

Çalışmamızda tedavileri tamamlanan 29 hasta göz önüne alındığında tedavinin 4. haftasında % 10.34 çalışmadan tremor nedeniyle çıkarılan 2 hasta da sayılırsa % 16.12 oranında tremor görülmüştür. 8. haftada ise tedaviden önce de tremoru olan bir hasta haricinde hastaların tremoru kaybolmuştur. Bu da tremora karşı zamanla tolerans geliştiği fikrini doğrulamaktadır^{6,10,15}.

Her ne kadar uzun etkili salbutamol ile de kan tetkiklerinde erken dönemde değişiklik olacağı belirtilmişse de çalışmamızda bariz bir değişiklik görülmemiştir¹⁵.

Hastalarımızın hiçbirisinde aritmi veya patolojik EKG değişikliklerine rastlanmaması, çalışmaya dahil edilen hastaların önceden kalp problemi olmayan kişilerden seçilmiş olmasına bağlanmıştır. Kalp

Tablo I. Kontrollü salınımlı salbutamol tedavisinden önce ve 4 ile 8 hafta sonraki klinik semptomların değerlendirilmesi.

Semptomlar	Tedaviden önce (hasta sayısı)	Tedaviden 4 hafta sonra (hasta sayısı)	Tedaviden 8 hafta sonra (hasta sayısı)
Öksürük	28	9	11
Balgam	18	6	8
Aktivite kısıtlaması	29	19	16
Whceezing	7	1	2
Uyku bozukluğu	5	1	1
	0	3	0

Tablo II. Kontrollü salınımlı salbutamol tedavisinden önce ve 4 ile 8 hafta sonraki SFT değerlerinin istatistiksel değerlendirilmesi.

	Fark ortalaması	Standart hata	t-değeri	P
FVC%	23.833	6.679	3.568	< 0.001
FEV ₁ %	20.766	6.003	3.459	< 0.001
PEF%	16.655	5.802	2.870	< 0.05
FEV ₁ /FVC	6.344	4.664	1.561	> 0.05
FEF%25-75	11.241	6.042	1.860	< 0.05

Tablo III. Kontrollü salınımlı salbutamol tedavisinden önce ve 4 ile 8 hafta sonraki SFT değerlerinin istatistiksel değerlendirilmesi.

	Fark ortalaması	Standart hata	t-değeri	P
FVC%	24.069	6.559	3.669	< 0.001
FEV ₁ %	19.827	5.689	3.484	< 0.001
PEF%	17.965	5.722	3.139	< 0.05
FEV ₁ /FVC	5.137	3.729	1.377	> 0.05
FEF%25-75	8.344	5.596	1.491	> 0.05

Tablo IV. Kontrollü salınımlı salbutamol tedavisi gören hastaların klinik muayene ve takipleri sırasında ortaya çıkan yan etkiler.

Semptomlar	Tedaviden önce	Tedaviden 4 hafta sonra	Tedaviden 8 hafta sonra
Tremor	1	3	1
Çarpıntı	1	3	1
Baş ağrısı		1	
Bulantı-kusma		2	
Tansiyon ↑	1	1	2

Hasanoğlu (Arab) ve ark.

Uzun etkili (kontrollü salınımlı) salbutamol'un klinik yararlılığı ve yan etkileri

Tablo V. Kontrollü salınımlı salbutamol tedavisinden önce ve 4 ile 8 hafta sonraki EKG ile kalp atım hızlarının istatistiksel değerlendirmesi.

Semptomlar	Ortalamalar	St.sapma	t-değeri	P
Tedaviden önce	100.275	18.721		
Tedavinin 4.haftası	87.172	17.685	2.739	< 0.01
Tedaviden önce	100.275	18.721		
Tedavinin 8.haftası	89.827	16.102	2.278	< 0.05

atım hızının artmasını beklediğimiz bu hastalarda atım hızının tedavinin 4. ve 8. haftalarında anlamlı düşüş göstermesi ilginçtir. Hastalarda solunum fonksiyon testleri ile de belirlenen akciğer fonksiyonlarındaki düzelme sonucu, hipoksinin azalmasına bağlı olarak kalp ritminde de azalma görülebilir. Bu husus kan gazları da eklenerek yapılacak bir çalışma ile daha açıklık kazanabilir.

B₂ agonistlerin oral alınımı ile etkileri yarım saatte başlar, 1-2 saatte pik yapar ve 3-6 saat etkisi sürer³. Salbutamol tabletlerin 6 saatte etkinliğinin azalması ve günde 4 kez 6 saatte bir kullanılmasının gerekliliği tedavide güçlük çıkarmaktadır. Etkisi uzun sürecek salbutamol için yapılan çalışmalar sonucunda kontrollü salınımlı 12 saat etkisi süren salbutamol bulunmuştur.

Kontrollü salınım yoluyla uzun etki sağlayan sistemlerin çok çeşidi vardır. Bunlar pH ve diffüzyon ile kontrol edilen pelletler, barsakta açılmak üzere hazırlanmış enterik kaplamalı tabletler, aşınan tabletler, matrix tabletler, diffüzyon kontrolü ile açılan kaplama tabletler, hidrojel tabletler ve sıvı dolu kapsüllerdir. Uzun etkili salbutamol tablete ise osmotik ilaç dağılım sistemi kullanılmıştır. Her tabletin ortasında salbutamol ve sodyum chloride bulunmaktadır. Her tablet 250 µm çapta laserle açılmış bir delik içeren inert yarı geçirgen bir zarla kaplanmıştır. Tablet mideye geldiğinde su osmotik gradient ile geçmekte ve mide pH ile motilitesinden bağımsız olarak belli bir oranda salbutamol ve sodyum chloride dışarı çıkmaktadır⁷.

Yapılan klinik çalışmalar 12 saatte bir alınan kontrollü salınımlı salbutamol tabletlerin 6 saatte bir kullanılan konvansiyonel salbutamol tabletlerle plazma ilaç konsantrasyonlarında ve etkilerinde bir fark olmadığını göstermiştir. Kontrollü salınımlı terbutalinin biyoyararlılığında düşme, parenteral preparatlarında ise artış görülmüştür. Uzun etkili salbutamolün günde 2 kez 12 saatte bir alınımı ile uygun plazma profili gösterdiği belirtilmiş, bu formülasyonlar ile daha az yan etki ve daha çok klinik yararlılık amaçlanmıştır. Ama konvansiyonel tabletlerle yan etki açısından büyük fark yoktur,

yalnızca kullanım kolaylığı mevcuttur¹⁶.

Çalışmamızın sonucu 8 mg uzun etkili (kontrollü salınımlı) salbutamol tabletin 12 saatte bir alındığında bronkospazmın tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir. Fakat yine de daha az sistemik yan etkileri olan inhaler formu tercih edilmelidir. Özellikle inhaler ilacı yeterli şekilde uygulayamayan kişilerde ve nokturnal astma gibi ilacın etki süresinin daha uzun olması gereken durumlarda uzun etkili salbutamol kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Gross N. Chronic obstructive pulmonary disease. Chest 1990;97/ 2 (suppl):19-23.
- 2- Palmer J. Is there a role for oral therapy in airways obstruction? Perspective on theories in Northern Europe. Meeting held at the Sedgewick Center. London 1987:6.
- 3- Popa V. Beta adrenergic drugs. Clinics in Chest Medicine 1986;7(3):3 /3.
- 4- Ullman A, Hedner JB. Inhaled salmeterol improve asthma symptoms without tachyplaxis. Clin Pharm 1990;28:33-5.
- 5-Clifford W, Zwillich J. Nocturnal asthma therapy, (inhaled bitolterol versus sustained release theophylline). Am Rev Respir Dis 1989;139:470-4.
- 6- Hall IP, Tattersfield AE. Beta agonists, Asthma. 3th ed. Chapman and Hall Medical London 1992.
- 7- Lipworth BJ, et al. Comparison of the efficacy and systemic effects of 4 mg and 8 mg formulations of salbutamol controlled release in patients with asthma. Eur J Clin Pharmacol 1990;39: 282-5.
- 8- Goodman GA. Catecholamines and sympathomimetic Drugs. The Pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. MacMillan Press, New York 1990; 87-200.
- 9- Kayaalp O. β adrenerjik reseptör blokerler, Tıbbi Farmakoloji, cilt 2, 2.baskı 1982:969-94.
- 10- Georgopoulos D, et al. Tolerance to β agonists in patients with COPD. Chest 1990; 97: 280-4.
- 11- Whelan CA, Johnson M. Salmeterol, but not salbutamol has anti-inflammatory action in guinea-pig skin. British Journal of Pharmacology 1991; 102 (proceedings suppl): 95.
- 12- Howarth PH, Djukanovic R, Walls A, Wilson et al. Future developments in anti-inflammatory studies. European Respiratory Review 1991;1 (4): 276.
- 13- Johnson M, Vardey CJ, Whelan CJ. The therapeutic potential of long acting beta 2 adrenoceptor agonists in allergic inflammation. Clinical and experimental Allergy 1992; 22: 177.

Hasanoğlu (Arab) ve ark.

Uzun etkili (kontrollü salınımlı) salbutamol 'ün klinik yararlığı ve yan etkileri

14- Bernard J, Fredman M. Trial of a terbutalin aerosol in the treatment of asthma and a comparison of its effect with those of a salbutamol aerosol. Brith Jour Dis Ches 1990; 66: 222-6.

15- Piersan WE, et al. Long term, double blind comparison of controlled release albuterol versus

sustained release theophylline in adolescents and adults with asthma, Jour of All and Clin Immun 1990;85:618-26.

16- Morgan DJ. Clinic pharmacokinetics of β -agongists. Clinical Pharmacokinetics 1990;18 (4): 270-94.

Yazıřma Adresi : Yrd.Doç.Dr.H.Canan HASANOĞLU (ARAB)
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
44300 - MALATYA