

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA İNHALE KORTİKOSTEROİD TEDAVİDEKİ GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Alev ATASEVER, Ertürk ERDİNÇ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İZMİR

KOAH, bugün için dünyada önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan, havayollarının inflamasyonu ile seyreden ilerleyici, kısmen reverzibl kronik bir hastalıktır. Tüm dünyada 2020 yılında üçüncü ölüm nedeni olarak karşımıza çıkması beklenmektedir⁽¹⁾. Önümüzdeki iki dekad boyunca hastalığın prevalansının artması beklendiğinden etkili tedavi konusunda ilaç araştırmaları yapılmaktadır. Bugünkü farmakolojik tedaviler ile uzun dönemde akciğer fonksiyonlarındaki kayıp önlenememektedir. Hastalığın ilerleyici gidişini durduran kanıtlanmış tek etkili yöntem sigara içiminin durdurulmasıdır. KOAH'ın patogeneğinde, havayolu inflamasyonunun rol oynadığı bilinmektedir⁽²⁾. Sigara dumanı gibi zararlı gazların ve partiküllerin kronik inhalasyonu sonucu nötrofilik alveolit gelişmekte ve oksidan madde oluşumu artmaktadır. Havayolu epiteli ve makrofajlardan salınan mediyatörler sonucu hastalığın karakteristik bulguları olan mukus hipersekresyonu, elastin-kollajen çatısının proteolitik yıkımı, havayolu düz kaslarında fibrozisten oluşan irreverzibl ve reverzibl olaylar oluşmaktadır.

Havayollarında oluşan bu inflamasyonun antiinflamatuvar ajanlar ile tedavi edilerek hastalığın ilerlemesinin engellenmesi amaçlanmaktadır⁽³⁾. Astımda temel bozukluğun havayolu inflamasyonu olduğu anlaşıldıktan sonra inhale steroidler astım tedavisinin temelini oluşturmuştur. Ancak astım ve KOAH'daki inflamasyon immunopatogenezi ve hücreleri farklıdır. Astımda, efektör hücrelerin en önemlileri eozinofiller, CD4 lenfositler ve mast hücreleridir. IL-4, IL-5, IL-13 ve RANTES'in daha fazla rol oynadığı bilinmektedir. Oysa KOAH'da nötrofil, makrofaj ve CD8 lenfositlerden zengin bir inflamasyon vardır ve IL-8, LTB4 ve TNF a'nın başlıca aracı maddeler olduğu bilinmektedir.

Stabil KOAH'lı olgularda eozinofil sayısı ataklar dışında düşüktür.

Porogral başı Glukokortikoidler, gen transkripsiyonuna bağlı olarak pek çok sitokin ve proteini azaltarak immunsupresif ve antiinflamatuvar etkilerini oluştururlar. Kronik havayolu inflamasyonu belirteçleri olan IL-8 ve TNF a üzerinde inhale ya da oral kortikosteroidlerin etkisinin çok fazla olmadığı ancak diğer belirteçleri araştıran çalışmalarda inhale kortikosteroid tedavi sonrasında bronşiyal inflamasyon, kemotaksis ve nötrofilide belirgin olarak azalma gösterilmiştir⁽⁴⁾. Bir başka çalışmada da akciğer doku biyopsilerinde ve indükte balgam örneklerinde, inhale flutikazon ile tedavi sonrasında nötrofil sayılarında, CD8+ T hücrelerde, mast hücreleri ve eozinofillerde azalma gösterilerek inhale kortikosteroidlerin KOAH'lı olgularda anti inflamatuvar etkileri olduğu bildirilmiştir⁽⁵⁾. Ancak bu etkilerin devamlılığı gösterilememiştir. Bunun tam tersini savunan çalışmalar da bildirilmektedir. Çift kör, randomize ve plasebo kontrollü yapılan iki çalışmada, yüksek doz verilen inhale kortikosteroid tedaviye rağmen, inflamatuvar hücre sayıları, sitokin ve proteaz konsantrasyonlarında azalma olmadığı bildirilmiştir^(6,7). İnflamatuvar cevabı azaltmamasının gerekçesi olarak eozinofilik inflamasyonun inhale kortikosteroidler ile baskılanabildiği, ancak KOAH'daki nötrofilik inflamasyonun genellikle tedaviye rezistan olduğu, kortikosteroidlerin in vitro ortamda eozinofillerin yaşam sürelerini artırdığı, ancak apoptozisi engelleyerek nötrofillerin yaşam süresini artırdığı olarak öne sürülmektedir^(8,9). Hastaların yaklaşık %10'luk bir bölümünün hem astım hem de KOAH özelliği taşıdığı ve bu olguların inhale steroid tedaviden yarar görebileceği, astım ciddi olarak

dışlandığında saf olarak KOAH özelliği olan olgularda inhale steroid yanıtının iyi olmayacağı ikinci gerekçe olarak öne sürölmektedir⁽¹⁰⁾. KOAH'da antiinflammatuvar olarak uygulanan oral kortikosteroidlerin, semptomları azalttığı ve özellikle ataklarda olmak üzere prognozu iyileştirdiği bilinmektedir. Ancak bu ilaçların ciddi sistemik yan etkileri, uzun süre kullanımlarını engellemektedir. Yaklaşık 25 yıl önce, cilde topikal olarak uygulanan kortikosteroidlerin akciğerlerde de etkili olduğu bulunmuştur. Bunun üzerine astım ve rinit tedavisinde ilk olarak beklametazon dipropiyonat (BDP), daha sonra budesonid (BUD) ve flutikazon propiyonat (FP) kullanıma girmiştir. Havayollarına selektif etki göstermesi ve lokal etkinin olması lipofilik özellikleri ile yakından ilişkilidir. Havayollarında, sistemik kompartmana göre en az on kat daha yüksek konsantrasyonda bulunurlar. Lipofilik özellikleri; akciğer dokusuna hızla emilimine, burada birikmesine, glukokortikoid reseptör aktivitesine ve karaciğerde inaktivasyonuna olanak sağlar. FP'nin reseptör afinitesi BUD'in ise dokularda birikimi daha fazladır. Her iki preparatın havayolu dokusuna alınımı benzerdir. İnhalasyonu takiben oral yolla gastrointestinal sistemden veya akciğer kan dolaşımına karışarak iki yoldan az miktarda sistemik etkileri olabilmektedir. Oral alımın hemen hemen tamamı karaciğerden ilk geçiş etkisine uğrarken, akciğerlerden emilenin 1/4'ü karaciğerde inaktive olur⁽¹¹⁾. Ancak sistemik yan etkilerinin ortaya çıkması için uzun süre gerekmektedir. İnhalasyon kortikosteroidlerin genelde orofarinks bölgesinde birikimine bağlı olarak yan etkileri ortaya çıkmaktadır. En sık disfoni, orofaringeal kandidiyaz ve öksürük görölmektedir. İlacın doğru şekilde ve gerektiğinde hava haznesi ile kullanımı ve her kullanımdan sonra ağzın çalkalanması ile bu istenmeyen etkiler kolaylıkla önlenmektedir.

Stabil KOAH tedavisinde inhale steroidlerin kısa ve uzun süreli kullanımları yıllardan bu yana açıklık kazanmamıştır. Bu amaçla, KOAH'da tüm dünyada inhale kortikosteroidlerin yerini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Ancak çift kör, randomize ve plasebo kontrollü büyük serileri içeren ve yüksek dozların etkinliğini araştıran çalışmalar son yıllarda yapılmaya başlanmıştır. Bourbeau ve arkadaşlarının çalışmasında

(12), daha önceki inhale kortikosteroid çalışmalarında oral kortikosteroid cevabı bakılmaksızın hasta seçimi yapıldığı ve bu nedenle inhale kortikosteroidlerin fizyolojik ve fonksiyonel etkinlikleri değiştirdiği için çelişkili sonuçlar elde edildiği düşüncesi ile oral kortikosteroid yanıtı olmayan hastalarda yüksek doz inhale kortikosteroid tedavinin FEV₁ üzerindeki etkisini araştırmıştır. Bu çalışmada postbronkodilatör FEV₁'i %80'in altında olan 79 stabil KOAH'lı hastaya iki hafta süre ile 40 mg/gün olacak şekilde oral prednizolon tedavisi verilmiştir. FEV₁'de 200 mL lik veya bazal değere göre %15'lik artışı olan olgular steroid tedaviye yanıtı olan olgular olarak değerlendirilmiştir. Yanıtı olmayan olgulara ise altı ay süre ile 1600 mcg/gün dozunda budesonid tedavisi verilmiş veya plasebo uygulanmıştır. Altı ayın sonunda bu olgularda yüksek dozda inhale kortikosteroid tedavi uygulanmasına rağmen fonksiyonel veya fizyolojik bir yanıt elde edilememiştir. 1983 ve 1996 yılları arasında inhale kortikosteroidlerin uzun dönemde akciğer fonksiyonları üzerindeki etkilerini araştıran randomize plasebo kontrollü olarak yapılan ve en az 24 ay devam eden çalışmaların incelendiği metaanalizde, üç çalışmanın sonuçları tartışılmıştır⁽¹³⁾. Fransa'da, 194 orta ve ağır KOAH'lı olguda yapılan çok merkezli çalışmada, 1500 mcg/gün dozda verilen beklometazon ve plasebonun akciğer fonksiyonları ve atak süresi üzerindeki etkileri araştırmış, inhale steroid alan grupta bazal FEV₁'e göre iki yılın sonunda %1.44'lük bir artış saptanırken, plasebo alan grupta %0.62'lik bir artış sağlanabildiği gösterilmiştir⁽¹⁴⁾.

Kerstjens ve arkadaşları⁽¹⁵⁾ nın çalışmasında ise, 274 KOAH'lı olguda 800 mcg beklometazon ve plasebonun akciğer fonksiyonları ve kaybı, bronş hiperreaktivitesi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Üç çalışmanın verileri birleştirilmiş ve ortak bir sonuca varılmıştır. İnhalasyon kortikosteroidlerin, plasebo ile kıyaslandığında 2 yıl boyunca özellikle prebronkodilatör FEV₁ üzerinde yararlı etkileri gösterilmiştir. 800 mcg dozdaki tedaviyi az sayıda olgu kullanmış olsa da günlük 1500/1600 mcg dozları daha etkili bulunmuştur. Atak sayıları üzerinde ise olumlu etki gösterilememiştir. EUROSCOP çalışmasında, dokuz Avrupa ülkesinde sigara içmeyi sürdüren 65 yaş altı stabil KOAH'lı olguda üç yıl süre ile günde 800 mcg budesonid verilerek,

postbronkodilatör FEV₁ düşüşüne, alevlenme sayısına ve yaşam kalitesine olan etkisi araştırılmıştır. Çalışma yaş ortalaması 52 olan %73'ü erkek ve %27'si kadın ortalama FEV₁'i 2.54 L (%77) FEV₁/FVC oranı ise %62 olan hafif-orta KOAH'lı olan 1277 hasta üzerinde yapılmıştır. Terbutalin ile yapılan reverzibilite testinde FEV₁ %10'dan daha az artış gösteren bu olguların yarısına plasebo uygulanmış, yarısına ise günde 800 mcg budesonid verilmiştir. Üç yıllık ortalama FEV₁ düşüşü plasebo grubunda 180 mL, kortikosteroid grubunda 140 mL olarak saptanmıştır. FEV₁ deki azalma 3-6 aylık dönemde anlamlı iken, 9-36 aylık dönemde anlamlı düzeye ulaşmamıştır. FEV₁ deki düşüşün 36 paket yılından daha az sigara içenlerde ve kadınlarda daha az olduğu gösterilmiştir. Yaşam kalitesinin değerlendirmesinde, budesonid grubunda anlamlı bir üstünlük görülmüş ancak alevlenmeler açısından iki grup arasında fark saptanmamış, yan etki görülmemiştir⁽¹⁶⁾. Kopenhag çalışması (Copenhagen City Lung Study)⁽¹⁷⁾ ise, yaş ortalaması 59, ortalama FEV₁ 2.37 L (%86) ve FEV₁/FVC oranı %70 olan 290 stabil KOAH'lı olguda yapılmıştır. 1 mg terbutalin inhalasyonu ile yapılan erken reverzibilite %8'den az, 10 gün 37.5 mg prednizolon ile yapılan geç reverzibilite %2.5 civarında bulunmuştur. Altı ay boyunca 1200 mcg/gün, ardından 30 ay 800 mcg/gün budesonid veya 36 ay plasebo verilen gruplardaki postbronkodilatör FEV₁ düşüşü, alevlenme sıklığı, süresi ve semptomlar açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu konuda İngiltere'de 18 merkezde yapılan ISOLDE (Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease) çalışmasında, orta-ciddi KOAH'ta inhale flutikazon propiyonatın solunum fonksiyonları, alevlenme ve yaşam kalitesine olan etkisi araştırılmıştır⁽¹⁸⁾. Yaş ortalaması 64, ortalama FEV₁'i 1.3 L (%58), bronkodilatör ve kortikosteroid ile yapılan reverzibilitesi %10'un altında olan 751 KOAH'lı olgu çalışmaya alınmıştır. Çalışma grubundan ancak 391 hasta sigarayı bırakabilmiştir. 376 hastaya 1000 mcg/gün olacak şekilde FP, 375 hastaya ise plasebo verilmiştir. FP alan grupta, FEV₁ deki düşmenin ilk üç ayda daha fazla olmak üzere plasebo grubuna kıyasla %32 daha az olduğu gösterilmiştir. Daha ağır olan olgularda ve ilk yıl içinde belirgin olmak üzere alevlenmelerde %25 oranında ve hastaneye yatış sayısında azalma, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin ise

FP alan grupta daha iyi olduğu saptanmıştır. Kopenhag çalışması, daha yaşlı ve hafif hastalığı olan KOAH'lılarda yapılmıştır. Ayrıca bu olguların %75'i de hiç sigara içmeyen kişilerden oluşmuştur. 3 yıllık süre boyunca verilen inhale budesonid, FEV₁'deki azalmayı değiştirmemiştir. EUROSCOP çalışmasında, hafif-orta KOAH'lı 1200 hasta üç yıldan fazla süre takip edilmiş ve olguların hepsinin sigara içmeye devam ettiği bildirilmiştir. ISOLDE çalışmasında, inhale kortikosteroid tedavi ile post-bronkodilatör FEV₁'de küçük fakat anlamlı düzeyde artış saptanmıştır. Ancak üç çalışmada da uzun vadede, FEV₁ deki kayıp inhale kortikosteroid tedavi ile önlenememiştir. Diğer çalışmalardan farklı olarak, bu çalışmada semptomları olan ve ortalama FEV₁ değeri beklenenin %50'si olan olgular yer almıştır. Akciğer fonksiyonlarında ortalama 80 mL lik az miktarda bir artış olmasına rağmen, olguların yaşam kalitelerinde artış ve semptomlarında azalma saptanmıştır. Bu nedenle çalışmada yer alan olgular uygulanan tedaviden yarar gördüklerini bildirmişlerdir. ISOLDE çalışmasıyla ilk defa zaman içerisinde FEV₁ ile birlikte yaşam kalitesinde de azalma olduğu gösterilmiştir. FEV₁ değeri, hastalığın kişinin günlük yaşamı üzerindeki etkisini ancak %5 oranında gösterdiğinden, hastanın iyilik halini atak sayıları ve yaşam kalitesi belirlemektedir.

Lung Health Study⁽¹⁹⁾ çalışmasından seçilen 1116 KOAH'lı olguda, inhale kortikosteroidlerin akciğer fonksiyonlarındaki kaybı, semptomları, morbiditeyi ve sistemik yan etkileri ortaya çıkarmaksızın havayolu aşırı duyarlılığını azalttığı hipotezini araştırmak amacıyla randomize, plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Yaşları 40-69 arasında değişen ve FEV₁/FVC oranı %70'in altında ve FEV₁ değeri beklenenin %30-90 arasında olan olgulara günlük 1200 mcg triamsinolon verilmiş ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. 412 kişilik bir çalışma alt grubunda ise lomber vertebralarda ve femurda yan etki açısından kemik dansite ölçümleri yapılmış ve tüm olgular yaklaşık 40 ay kadar takip edilmiştir. Çalışma sonucunda, hafif-orta KOAH'da verilen dozda inhale kortikosteroid tedavi ile FEV₁ kaybında azalma saptanmamış ancak tedavi alan grupta daha az solunumsal semptomlar ortaya çıkmış ve daha az doktora başvuru yapmışlardır. 9 ve 33. ayda yapılan bronş provokasyon testlerinde

plasebo grubuna göre daha az hiperreaktivite görülmüştür. Yan etkiler açısından yapılan değerlendirilmede ise, üçüncü yılın sonunda kemik dansitesinin tedavi alan grupta belirgin olarak azaldığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada inhale steroidlerin semptomları ve havayolu aşırı duyarlılığını azalttığı gösterildikten sonra Sin ve arkadaşları⁽²⁰⁾, bu klinik ve fizyolojik göstergelerin hastalığın gidişi ile ilgisi olabileceğini ve inhale kortikosteroidlerin KOAH'a bağlı hastaneye yatışları ve mortaliteyi azaltacağı beklentisi ile 65 yaş üstü olgularda bu çalışmayı planlamışlardır. Bir yıl süren izlem süresinde, hastaneden çıktıktan sonraki 90 gün içinde inhale kortikosteroid alan grupta KOAH nedeniyle hastaneye yatışların %24, mortalitelerinin ise %29 oranında azaldığı saptanmıştır. Ancak bu çalışma, gözleme dayalı bir çalışma olduğu ve kontrol grubunun olmaması nedeniyle eleştirilmiştir.

Uzun etkili b2 agonistlerin ve inhale kortikosteroidlerin birarada bulunduğu kombinasyon preparatları özellikle orta ve ağır persistan astım olmak üzere astım tedavisinde etkinlikleri kanıtlanmış ilaçlardır.

Kombinasyon preparatlarının hastalar için birçok avantajları bulunmaktadır. Hastalara kullanım kolaylığı sağlarken birkaç ilacın yerine kullanıldığından maliyeti de düşürebilmektedirler. Özellikle hastalar kombinasyon preparatlarını kullanmakla, semptomlarını daha hızlı olarak kontrol altına aldığına inandıkları uzun etkili b2 agonistleri ile birlikte inhale kortikosteroidleri de düzenli olarak kullanmaktadırlar. Uzun etkili b2 agonistler ve inhale kortikosteroidler birbirlerini tamamlayan moleküler mekanizmalara sahip olduklarından, hastalığı daha iyi kontrol altına alabilmektedirler. Hastalığın patofizyolojisinde de birbirlerini tamamlayıcı etkilere sahiptirler.

Kortikosteroidler b2 reseptörlere karşı oluşan taşifilaksiyi engellediklerinden, b2 agonsitlerin mast hücrelerinden mediyatör salınımını ve plazma eksudasyonu engelleme gibi bronkodilatatör dışı etkilerinin devamında büyük önem taşımaktadır. Astımda etkinliği kanıtlanan bu ilaçların KOAH'daki kullanımlarını aydınlatmak amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Astımın tersine KOAH'da inhale kortikosteroidlere yanıt iyi değildir ve hastalığın ilerlemesini durduramamaktadırlar. Ciddi hastalığı olan ve sık atak geçirenlerde mekanizması tam olarak

aydınlatılamamakla birlikte inhale kortikosteroidlerin atakları azalttığı gösterilmiştir. Bugün için uzun süreli kullanımıyla güvenli ve etkili antiinflamatuvar ilaçlar olmadığından, bronkodilatatörler KOAH tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Salmeterol ve formoterolün KOAH'lı olgularda yararlı bronkodilatatör ilaçlar oldukları bilinmektedir. Ancak KOAH'lı olgularda bronkodilatatör yanıt az olmasına rağmen bu hastaların hiperinflasyon halindeki akciğerlerinin inflasyonunun biraz azaltılması bile klinik olarak belirgin dispne azalması ve egzersiz kapasitesinin artmasına neden olmaktadır. Budesonid ve formoterol içeren kombinasyon preparatının, 812 orta ve ağır KOAH'lı olgudaki etkinliğini değerlendirmek amacıyla randomize, çift kör, plasebo kontrollü ve çok merkezli bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada, 1 yıl süre ile rastgele seçim yöntemiyle ilk gruba 400 mcg/gün budesonid, ikinci gruba 9 mcg/gün formoterol, üçüncü gruba budesonid/formoterol 320/9 mcg/gün tedavileri verilmiş, dördüncü grup ise plasebo grubu olarak değerlendirilmiştir. Tedavi alan gruplar plasebo grubu ile kıyaslandığında, tedavi süresince bronkodilatatör tedavi sonrası ölçülen FEV₁'de ve zirve akım hızlarında artışlara neden olmuştur. Ancak bu etkiler kombinasyon preparatlarında bu ilaçların tek tek kullanımlarına göre çok daha belirgin bulunmuştur. Ayrıca kombinasyon tedavisi alan olgularda, bu tedavileri tek başlarına alan olgulara göre semptomların daha fazla azaldığı, yaşam kalitesinin ise daha fazla arttığı gösterilmiştir⁽²¹⁾.

Kombinasyon preparatlarının atakları daha fazla azalttığına dair veriler de bulunmaktadır. Mahler ve arkadaşları⁽²²⁾ nın çalışmasında, 691 KOAH'lı olgu 24 hafta boyunca günde iki kez flutikazon ve salmeterol kombinasyonu, 50 mcg salmeterol, 500 mcg flutikazon ya da plasebo almıştır. Kombinasyon tedavisi, salmeterol ya da plasebo ile karşılaştırıldığında prebronkodilatatör FEV₁ değerlerinde anlamlı olarak daha fazla bir artış gözlenmiştir. Tek başına flutikazon ve plasebo ile karşılaştırıldığında ise, tedavi sonrası ikinci saatteki FEV₁ değerinde anlamlı olarak daha fazla artış, ayrıca kombinasyon tedavisi ile dispne diğer tedavilere kıyasla daha belirgin azalma sağlanmıştır. Kombinasyon preparatlarının mortalite üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar da yapılmıştır. Randomize kontrollü olarak yapılan çalışmalardan

birinde flutikazon ve salmeterolün KOAH'lı olgularda mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Soriano ve arkadaşları (23) nın çalışmasında ise, birinci basamak hekimler tarafından KOAH tanısı konan olgularda, düzenli olarak flutikazon ve/veya salmeterol alan 1045 olgu ile inhale kortikosteroid ya da uzun etkili b2 agonist almayan 3620 olgu üç yıllık yaşam beklentisi açısından karşılaştırılmıştır. Düzenli olarak flutikazon ve/veya salmeterol alan grupta üç yıllık yaşam %78.6 iken diğer grubun %63.6 oranı, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yaşa göre düzeltildiğinde iki grup arasında yaklaşık %10'luk bir fark saptanmıştır. Büyük randomize kontrollü çalışmalarda inhale kortikosteroidlerin uzun dönemde FEV₁ kaybını önlemediği ancak atakların sayısını ve yaşam kalitesindeki azalmayı azalttığı bildirilmiştir^(18,19). Uzun etkili b2 agonistlerin ise havayolu obstrüksiyonunu azaltma, semptomların kontrolü ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi gibi etkileri bulunmaktadır⁽²⁴⁾. Bunların dışındaki sitoprotektif etkisinin infektif atakları azalttığı⁽²⁵⁾, her iki ilacın ortak etkilerinin kombinasyon preparatlarının verilmesiyle sağlanabileceği ve atakların önlenmesiyle yaşam süresini uzatılabileceği düşünülmektedir. Yine aynı düşünce ile, kombinasyon preparatlarının tedavi etkinlikleri, bu ilaçların tek başlarına verilmesi ile ortaya çıkan tedavi etkinlikleri karşılaştırılması amacıyla TRISTAN (Trial of inhaled steroids and long acting b2 agonists) çalışması yapılmıştır. Bu çalışmaya 1465 KOAH'lı olgu alınmış, olgular günde iki kez 50 mcg salmeterol, 500 mcg flutikazon, bu iki ilacın kombinasyonu ya da plasebo almışlardır. Her üç tedavi de plasebo ile kıyaslandığında; semptomlarda iyileşmeye, akciğer fonksiyonlarında ve yaşam kalitesinde artışa, atakların sayısını azalmaya neden olmuştur. Ancak kombinasyon tedavisi plaseboya ve ilaçların tek başlarına kullanımına göre FEV₁ de, yaşam kalitesinde ve semptomlarda daha anlamlı iyileşme sağlamıştır. Yan etkiler açısından ise bir fark saptanmamıştır. Bu nedenle, KOAH'lı olgularda kombinasyon tedavilerinin tercih edilmesi gerektiği vurgulanmıştır⁽²⁶⁾.

Sonuç olarak, inhale kortikosteroid tedavi uzun dönemde akciğer fonksiyonlarındaki kaybı önleyememektedir. Ancak semptomlarda iyileşme, atak sayılarında azalma ve yaşam kalitesinde artışa neden

olabilmektedir. FEV₁'i %50'nin altında olan ileri KOAH'lılarda, sık atak geçiren ve bu nedenle düzenli olarak kortikosteroid tedavi alanlarda, 400 mL üzerinde bronkodilatatör yanıtı olan hastalarda yararlı olabilir düşüncesi artık yerleşmeye başlamıştır. Bütün bu çalışmaların ışığında GOLD'da, bu özellikleri taşıyan olgularda tercih edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-1504.
2. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:269-280.
3. Finkelstein R, Fraser RS, Ghezzi H, Cosio MG. Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1666-1672.
4. Davies L, Angus RM, Calverly PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:456-460.
5. Hattotuwa KL, Gizycki MJ, Johnson M, ve ark. The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a double blind placebo-controlled biopsy study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1592-1596.
6. Culpitt SV, Nightingale JA, Barnes P. Effect of fluticasone propionate on induced sputum matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1635-1639.
7. Keatings VM, Jatakanon A, Worsdel YM, Barnes PJ. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:542-548.
8. Cox G. Glucocorticoid treatment inhibits apoptosis in human neutrophils. *J Immunol* 1995;193:4719-4725.
9. Meagher LC, Cousin JM, Seckl JR, Haslett C. Opposing effects of glucocorticoids on the rate of apoptosis in neutrophilic and eosinophilic granulocytes. *J Immunol* 1996;156:4422-4428.
10. Calverly PMA, Barnes PJ. Pro/con editorials. Inhaled corticosteroids are beneficial in chronic obstructive pulmonary disease/Inhaled corticosteroids are not beneficial in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:341-344.
11. Pauwels R. Therapeutic index for inhaled steroids. *Eur Respir*

- Rev 1997;7(50):366-368.
12. Bourbeau J, Rouleau MY, Boucher S. Randomised controlled trial of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998;53:477-482.
 13. Grunsven PM van, Schayck CP van, Derenne JP, ve ark. Long term effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease:meta-analysis. *Thorax* 1999;54:7-14.
 14. Derenne JP. Effects of high dose inhaled beclomethasone in the rate of decline in FEV1 in patients with chronic obstructive airways disease: results of a 2 years prospective multicentre study. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:A463.
 15. Kerstjens HA, Brand PL, Hughes MD, ve ark. A comparison of bronchodilator therapy for obstructive airways disease. *N Engl J Med* 1992;327:1413-1419.
 16. Pauwels RA, Löfdahl CG, Laitinen L, ve ark. Long term treatment with inhaled budesonid in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N Engl J Med* 1999;340:1948-1953.
 17. Burge PS. EUROSCOP, ISOLDE and Copenhagen City Lung Study. *Thorax* 1999;54:287-288.
 18. Burge PS, Calverly PMA, Jones PW, ve ark. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe obstructive pulmonary disease:the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-1303.
 19. Lung Health Study. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:1902-1909.
 20. Sin DD, Tu JV. Inhaled corticosteroids and the risk of mortality and readmission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:580-584.
 21. Szafranski W, Ramirez A, Petersen S. Budesonid/formoterol in a single inhaler provides sustained improvements in lung function in patients with moderate to severe COPD. *Eur Resp J* 2002;20:397S.
 22. Mahler DA, Wire P, Horstman D, ve ark. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the discus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1084-1091.
 23. Soriano JB, Vestbo J, Pride NB, ve ark. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur Respir J* 2002;20:819-825.
 24. Mahler D, Donohue J, Barbee R, ve ark. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999;115:957-965.
 25. Johnson M, Rennard S. Alternative mechanisms for long acting b2- adrenergic agonists in COPD. *Chest* 2001;120:258-270.
 26. Calverly P, Pauwels R, Vestbo J, ve ark. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease:a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361: 449-456.