

Araştırmalar

Astım Tedavisinde Günde İki Kez 20 mg Zafirlukast Tedavisinin Etkinliğini ve Güvenilirliğini Göstermek Üzere Yapılan Çok-Merkezli Etkililik Çalışması

M. DAL¹, N. ÖZYARDIMCI², T. ÇELİKEL³, B. GEMİCİOĞLU⁴, Z. GÜLBARAN¹, T. ÖZDEMİR⁵, S. ARDIÇ⁶, D. ALTINTAŞ⁷, S. BAVBEK⁸, S. BÜYÜKÖZTÜRK¹, T. ÇAĞATAY¹, A. ÇİLLİ⁵, E. DAĞLI³, E. DEMİR⁹, D. EDİGER², M. ERDİNÇ⁹, L. ERKAN¹⁰, S. ERTURAN⁴, D. ERTÜRK¹⁰, E. ERYÜKSEL³, S. FINDIK¹⁰, H. FIRAT⁶, F. KALYONCU¹¹, A. KARA⁵, M. KARADAĞ², G. KARAKAYA¹¹, F. KARAKOÇ³, F. KOŞAR¹², Z. MISIRLIGİL⁸, K. OĞUZÜLGEN¹³, S. OYMAK¹⁴, M. ÖZESMİ¹⁴, A. PELİT¹⁵, R. TANAÇ⁹, H. TÜRKTAŞ¹³

¹Istanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, ³Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ⁴Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, ⁵Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, ⁶SSK Ankara Hastanesi, ⁷Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, ⁸Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ⁹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹⁰Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹²Yedikule Göğüs Hastalıkları Hastanesi, ¹³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹⁴Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹⁵Atatürk Göğüs Hastalıkları Hastanesi

Bu çalışma, astımlı hastalarda astımı kontrol eden rutin tedaviye eklenen günde iki kez 20 mg zafirlukastın (ACCOLATE®; AstraZeneca-Türkiye) doruk akım hızına ve astım semptomlarının kontrolüne etkisini, güvenilirliğini ve bunların yanı sıra kullanım kolaylığını ve hasta tercihini değerlendirmek üzere planlandı. Bu açık ve çok-merkezli çalışma 18 merkezde 479 olgu üzerinde yürütüldü. Çalışmaya yaşları 12-70 arasında (ortalama 36.9) bulunan astımlı erkek ve kadın hastalar dahil edildi. Hastalara almakta oldukları astım tedavisine ek olarak dört hafta süreyle sabah ve akşam olmak üzere günde iki kez 20 mg zafirlukast verildi. Çalışma başlangıcında ve çalışma süresi boyunca her hafta değerlendirme yapıldı. Birincil hedef, tedavi boyunca doruk akım hızı [peak expiratory flow (PEF)] değerindeki değişikliklerdi. İkincil hedefler ise gece uyanmaları, sabah dispnesi, öksürük, kurtarıcı ilaç (gerekli olduğunda kısa etkili β_2 -agonist) kullanımı ve akşam PEF değerleri olarak değerlendirildi.

Çalışma süresince hastaların sabah PEF değerleri artış gösterirken gece uyanmaları, sabah dispnesi, öksürük ve sabah semptom skorlarında azalma saptandı. Olguların %9.2'sinde en sık baş ağrısı, epigastrik ağrı ve bulantı olmak üzere, en az bir advers olaya rastlandı, ancak hiçbir ciddi advers olay olmadı. Sonuç olarak, astımlı hastalarda astımın semptomlarını ve bulgularını hafifletmek üzere rutin tedavilerine eklenen dört hafta süreli günde iki kez 20 mg oral lökotrien reseptör antagonisti (LTRA) zafirlukast tedavisi etkili ve güvenilir bulundu. Zafirlukastın etkisi tedavinin ilk haftası gibi erken bir dönemde ortaya çıkmış ve olguların çoğu tarafından kullanımı kolay olan ve rutin tedaviye eklenmesi katkı sağlayacak bir ilaç olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Astım, Sisteinil lökotrienler, Zafirlukast.

Yazışma Adresi: Dr. M. DAL

Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı, Çapa, İSTANBUL
e-posta: dalm@istanbul.edu.tr

A Multi-Centre, Effectiveness Trial to Demonstrate the Efficacy and Safety of Zafirlukast 20 mg Twice Daily in the Treatment of Asthma

This study aimed to evaluate the onset of effects of 20 mg twice daily zafirlukast (ACCOLATE® AstraZeneca-Turkey) on peak flow and control of asthma symptoms and safety in patients with asthma as add on treatment to usual controller medication besides ease of use and preference of patients. This open, multi-centre trial was conducted in 18 centres on 479 subjects. Male and female patients of 12-70 years of age (mean 36.9) were enrolled. Zafirlukast was administered 20 mg twice daily in the morning and evening for four weeks. Evaluations were performed at baseline and each week of the treatment period. Primary end-point was the changes in peak expiratory flow (PEF) during the treatment. Night-time awakenings, morning respiratory obstruction, coughing, rescue medication (short-acting β_2 -agonist usage as needed) use and evening PEF were assessed as secondary end-points.

Morning PEF showed a consistent increase. Night time awakenings, morning dyspnea, coughing and morning symptom scores showed a consistent decrease throughout the study. A total of 9.2% of the subjects experienced at least one adverse event. Headache, epigastric pain and nausea were the mostly observed adverse events. There were no serious adverse events. In conclusion, treatment with oral leukotriene receptor antagonist (LTRA) zafirlukast 20 mg twice daily for four weeks was effective and safe as add on therapy to usual controller medications in alleviating signs and symptoms of patients with asthma. The effect of zafirlukast was observed as early as the first week of treatment. It was easy to use and found to be a beneficial when used in addition to routine asthma treatments by the most of the subjects.

Key Words: Asthma, Cysteinyl leukotrienes, Zafirlukast.

Eskiden özellikle hava yolu düz kaslarını tutan bir hastalık olarak tarif edilen astım, artık tekrarlayan semptom (örneğin; wheezing, dispne ve öksürük) atakları, reversibl hava akımı obstrüksiyonu ve çeşitli uyarılara karşı bronşiyal aşırı duyarlılık ile karakterize olan hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığı olarak tanımlanmaktadır^[1]. Amerikan Ulusal Astım Eğitim ve Önleme Programı (NA-EPP)'nin astım tanı ve tedavi kılavuzu, 1997 yılında günümüzdeki klinik astım anlayışını, tedavi stratejilerini ve hastalığın uzun süreli takibinde izlenecek yöntemleri yansıtmak üzere güncellenmiştir^[2]. İnflamatuvar hücreler ile mediatörler arasındaki karmaşık etkileşimlerin ve bunların hava yolu üzerine etkilerinin anlaşılması, inflamasyonun uzun süreli kontrolünü sağlayacak etkili ilaçlara duyulan gereksinimi ortaya çıkarmaktadır^[3,4].

Hafif persistan astımlı hastaların tedavisinin hedefi, bunların daha şiddetli bir hastalığa ilerlemesini önlemektir. Hafif persistan astımı olan erişkin hastaların takibinde basamak yaklaşımına göre çeşitli tedaviler önerilmektedir. Bu tedaviler arasında düşük doz inhale kortikosteroidler, kromolin veya nedokromil sodyum ve lökotrien reseptör antagonisti

(LTRA) zafirlukast gibi yeni ajanları içeren anti-inflamatuvar ilaçlar yer almaktadır^[5].

Sisteinil lökotrienler C4 (LTC4), D4 (LTD4) ve E4 (LTE4) astım patogeneğinde belirgin rol oynayan önemli inflamatuvar mediatörlerdir^[6]. Çift tabakalı fosfolipid hücre membranlarından salınan araşidonik asidin 5-lipooksijenasyonu ile oluşurlar ve astım mediatörü olduğu tahmin edilen "anafilaksinin yavaş etkili maddesinin" (SRS-A) aktif öğeleridir^[7-10].

Zafirlukast, LTD4 ve LTE4'ün kompetitif bir inhibitörüdür. Zafirlukast oral yolla iyi tolere edilmektedir ve günde iki kez alındığında farmakolojik profili istikrarlıdır^[11]. Ayrıca, zafirlukastın etkisinin erken başlaması klinik uygulamada yararlı bulunmaktadır^[12].

İnsanlardaki bronş provokasyon çalışmaları zafirlukastın LTD4, egzersiz ve soğuk hava dahil çeşitli stimuluslarla uyarılan bronş konstüksiyonuna karşı koruyucu etkisini göstermiştir^[13-16]. Benzer şekilde, oral olarak zafirlukast verilmesinin, allerjen provokasyonuna erken ve geç bronkokonstrüksiyon yanıtı üzerine plaseboya oranla koruyucu etki yaptığı gözlemlenmiştir^[10,17-19]. Ayrıca, zafirlukastın allerjen provokasyonundan sonra hava yollarına hücre sel infiltrasyonu da azalttığı bildirilmiştir^[20].

Lökotrien antagonistlerinin etkinliği ve güvenliliği çok sayıda kontrollü randomize çalışmada gösterilmiştir^[21].

Bu çalışma, günde iki kez 20 mg zafirlukastın astımlı hastalarda doruk akım hızına ve astım semptomlarının kontrolüne etkisini, güvenilirliğini ve bunların yanı sıra kullanım kolaylığı ve hasta tercihini değerlendirmeyi amaçlamıştır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Bu açık, çok-merkezli çalışma 18 merkezde 479 hasta üzerinde yürütüldü. 12-70 yaşları arasındaki astımlı erkek ve kadın hastalardan aşağıdaki kriterlere uyanlar çalışmaya alındı: Belgelenmiş astım öyküsü; standart astım tedavisine yanıt verme; wheezing atakları; solunum fonksiyonlarında kısa süreli değişiklikler; bir saniyede zorlu ekspirasyon volümünün (FEV₁) beklenen değer %85'ine eşit veya daha düşük olması ve kısa etkili bronkodilatatör inhalasyonundan sonra FEV₁'de \geq %12 artış şeklinde gösterilen reversibilitenin bulunması. Çalışmaya alınan çocuk doğurma potansiyeline sahip bütün kadınlara güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulamaları önerildi. Çalışma dışı bırakma kriterleri şunlardı: Hastanın tıbbi öyküsünde bir karaciğer hastalığının varlığı (Gilbert Sendromu hariç) veya karaciğer fonksiyon testleri (KFT)'nin [alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalin fosfataz (ALP) veya bilirubin] klinik olarak kabul edilebilir sınırların dışında bulunması; gastrointestinal emilimi etkileyen bir hastalığın varlığı; kardiyovasküler bir hastalığın varlığı (hafif hipertansiyonu olan ve hedef organ hasarı olmayan hastalar hariç); reversibl hava yolu obstrüksiyonundan başka bir solunum yolu hastalığının varlığı; ilaç ve alkol bağımlılığı öyküsü ve birinci ziyaretten önceki üç hafta içerisinde üst veya alt solunum yolu infeksiyonu ya da birinci ziyaretten önceki altı hafta içerisinde influenza virüsü ya da hepatit B yüzey antijeni ile aşılanmış olması. Çalışma protokolünde, hastaların bu çalışmaya dahil olurların inhale kortikosteroidler, kromolin sodyum veya kısa ya da uzun etkili β_2 -agonistler gibi düzenli olarak aldıkları tedavileri bırakmalarını istendi.

Çalışma uygun yerel etik kurullar tarafından onaylandı. Çalışmaya katılan bütün hastalardan ve 18 yaşından küçük hastaların ebe-

veynleri ya da yasal vasilerinden yazılı bilgilendirilmiş olurları alındı.

Bu açık-etiketli, karşılaştırmalı olmayan dört haftalık çalışmada, hastalara dört hafta boyunca her sabah ve akşam olmak üzere günde iki kez 20 mg zafirlukast (ACCOLATE®, AstraZeneca-Türkiye) verildi. Bütün parametreler çalışma başlangıcındaki düzeylerle kıyaslandı.

Hastalardan, ilk klinik ziyaretlerinde kendilerine öğretildiği şekilde, bir mini doruk akım hızı ölçer (Clement Clarke International LTD.) ile sabah ve akşam doruk akım hızlarını [peak expiratory flow (PEF)] ölçmeleri ve birbirini izleyen üç ölçümden en yüksek olanı kaydetmeleri istendi. Ölçümler herhangi bir bronkodilatatör inhale edilmeden önce yapıldı. Ayrıca, tedavi süresince hastalar astım semptomlarını, gerektiğinde β_2 -agonist kullanımını, gündüz astım skorlarını, gece uyanmalarını, sabah semptomlarını, astıma bağlı nefes darlığı ve öksürük yakınmalarını, sabah ve akşam PEF değerlerini günlük kartlarına kaydettiler.

Hastalar gündüz astım semptomlarını daha önce Spector ve arkadaşları tarafından tanımlanan şekilde değerlendirdiler^[11]:

- Her gün, semptom yoksa 0 puan,
 - Hafif semptomlar ve β_2 -agonist alınması gereksinimi duyulan durumlar için 1 puan,
 - Aktiviteleri engellemeyen semptomlar için 2 puan,
 - Bazı aktiviteleri engelleyen orta derecede semptomlar için 3 puan,
 - Günlük aktiviteleri ciddi biçimde engelleyen şiddetli semptomlar için 4 puan
- kaydettiler.

Gece uyanmaları şu şekilde puanlandı:

- Uyanılmazsa 0 puan,
- Solunumsal semptomlar yüzünden bir kez uyanmak ve bir saatten az uyanık kalmak, bronkodilatatör aerosoller kullanma gereksinimi duymamak için 1 puan,
- Solunumsal semptomlar yüzünden bir kez uyanmak ve bir saatten az uyanık kalmak, bronkodilatatör ilaç kullanma gereksinimi duymak için 2 puan,
- Solunumsal semptomlar yüzünden birden fazla kez uyanmak ve bir saatten fazla uyanık kalmak için 3 puan,

• Neredeyse bütün gece uyanık kalmak için 4 puan.

Dispne yakınması şu şekilde puanlandı:

- Semptom yoksa 0 puan,
- Nefes darlığı yüzünden uyanmak, ancak kortikosteroid ilaç gereksinimi duymamak için 1 puan,
- Nefes darlığı yüzünden uyanmak ve kortikosteroid ilaç gereksinimi duymak için 2 puan,
- Nefes darlığı yüzünden erken uyanmak ve sabah PEF ölçümünden önce bir kez bronkodilatör kullanma gereksinimi için 3 puan,
- Nefes darlığı yüzünden erken uyanmak ve sabah PEF ölçümünden önce birden fazla kortikosteroid ilaç kullanımı için 4 puan.

Değerlendirmeler birincil olarak her hafta sabah PEF değerlerinde bazal değerlere göre meydana gelen değişiklikler ve ikincil olarak gece uyanmaları, sabah dispnesi, öksürük, kortikosteroid ilaç kullanımı ve akşam PEF değerlerinde meydana gelen değişiklikler olarak yapıldı.

Advers olaylar (spontan olarak bildirilen ya da görüşmeler yoluyla belirlenen) kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın bütün tanımlayıcı bulguları SPSS 8.0 kullanılarak elde edildi. İstatistiksel analizler İstatistiksel Analiz Sistemi (SAS) kullanılarak yapıldı. Hipotez testlerinde 0.05'e eşit ya da daha küçük olan alfa değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

Farklı tedavi haftalarındaki PEF değerleri ortalamaları tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı. Bu analiz ile elde edilen istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar daha sonra ikincil bir çoklu karşılaştırmalı analiz olan Tukey'in Güvenilir Anlamlılık Farklılıkları (HSD) testi ile tekrar analiz edildi^[22]. Diğer değişkenler için çift yönlü karşılaştırmalar (bazala karşı tedavinin sonundaki) ikili t-testi ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 479 hastadan 27 (%5.6)'sinde kaynak veri doğrulaması yapılamadı. Bu hastalar etkinlik değerlendirmesine dahil edilmezken, güvenilirlik değerlendirmesine alındılar. Dört yüz elli iki hastadan 385 (%85.2)'i çalışmayı tamamladı.

Çalışmaya dahil edilen ve kaynak veri doğrulaması yapılan olguların ortalama yaşı 36.9 (S.S= 13.4; 12-70 yaş arası) olarak belirlendi. Onbeş yaşından büyük olan bütün yaş gruplarında kadınlar çoğunlukta idi. Çalışmaya dahil edilen ve kaynak veri doğrulaması yapılan 452 olgunun %30.3'ünü erkekler ve %69.7'sini kadınlar oluşturmaktaydı.

Tablo 1 çalışmaya dahil edilen olguların sabah ve akşam PEF değeri ortalamalarını, demografik özelliklerini ve astımın şiddetine göre yapılan gruplandırmaları göstermektedir.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri, ortalama PEF değerleri, araştırmacıya göre astımın şiddeti, astım tedavisi için kullanılan ilave ilaçların alınma sıklığı, sabah ve akşam PEF değerleri ve semptom skorları (bazal değerler) (n= 452).

Demografik özellikler/ klinik karakteristikler ve semptomlar	Değer
Yaş, yıl*	36.9 ± 13.4
Kadın (%)	69.7
PEF (L/dakika) (ortalama)	372.2
Astım şiddeti (%)	
Hafif	46.7
Orta	46.7
Şiddetli	6.6
Ortalama astım süresi, yıl*	8.2 ± 7.5
İdame tedavisi (%)	
İKS**	77.2
UEBA***	52.6
Sistemik steroidler	4.7
Teofilin	6.0
Diğer	2.5
Sabah PEF (L/dakika)*	373.9 ± 103.0
n	381
Akşam PEF (L/dakika)*	383.5 ± 103.4
n	383
Gece uyanmaları	3.1
Sabah dispnesi	4.3
Öksürük	5.4
Sabah rahatsızlığı	5.6
β ₂ -agonist kullanımı (%)	92.9

*: Ortalama ± standart sapma,

** : İKS: İnhalasyon kortikosteroid,

***: UEBA: Uzun etkili β₂-agonist.

Hafif ve orta derecede astımı olan olguların oranları hemen hemen eşit iken olguların yalnızca %6.6'sı şiddetli astım olarak değerlendirilmişti. Astımın ortalama devam süresi 8.2 ± 7.5 yıl idi (Tablo 1). Olguların %54.0'ünde polen, ev tozu akarları gibi allerjenlerin varlığında astım semptomları kötüleşiyordu ($n=244$).

Toplam 396 hasta inhale kortikosteroid tedavisi görmekteydi. En sık kullanılan inhale kortikosteroidler Pulmicort (budesonid, AstraZeneca, Türkiye) ($n=211$) ve Flixotide (flutikazon propiyonat, GlaxoSmithKline, Türkiye) ($n=116$) idi. Pulmicort (budesonid, AstraZeneca, Türkiye) tedavisi altındaki hastaların %78.7'sinde inhale steroid dozu 200-800 $\mu\text{g/gün}$, Flixotide (flutikazon propiyonat, GlaxoSmithKline, Türkiye) tedavisi altındaki hastaların %79.1'inde 500-1000 $\mu\text{g/gün}$ arasındaydı.

Bu 452 olgudan %6.2 ($n=28$)'si hiçbir ilave ilaç kullanmazken %93.8 ($n=424$)'i astım için ek bir tedavi alıyordu. Olguların %92.9 ($n=420$)'u kısa etkili β_2 -agonist kullanıyordu.

Birincil etkinlik hedefi olarak sabah PEF düzeyleri değerlendirildi. Hastaların günlüklerinde yer alan sabah ve akşam PEF değerlerinin haftalık ortalaması her olgu için hesaplandı. Birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü haftaların sonundaki sabah PEF değeri ortalamalarında bazal değere göre sırasıyla 11.58, 20.46, 23.54 ve 28.85 L/dakika şeklinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar kaydedildi ($p < 0.05$) (Şekil 1).

Bazal değerlere göre birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü haftaların sonundaki akşam PEF

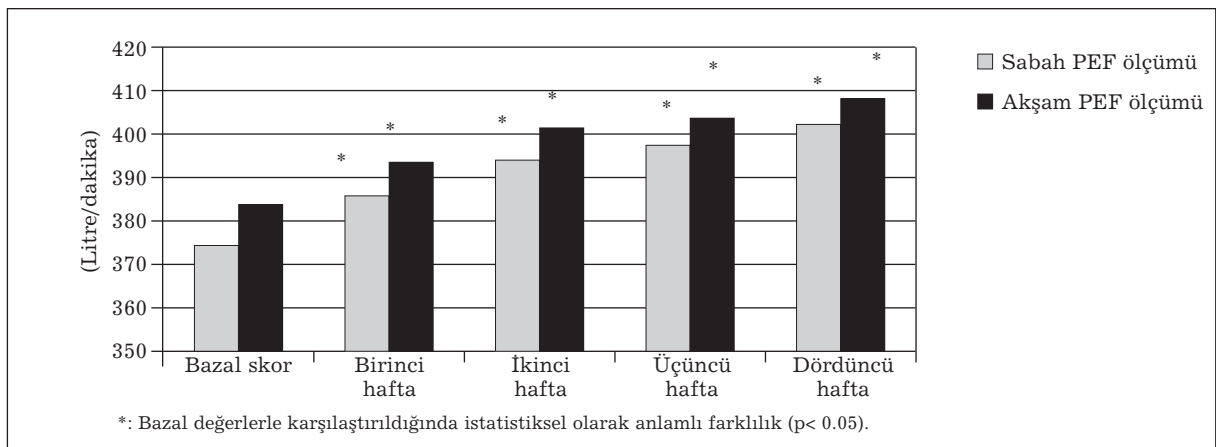
değeri artışları ise sırasıyla 9.96, 17.42, 20.2 ve 24.75 L/dakika olarak bulundu (Şekil 1). Bu farklar da istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

Gece uyanmaları, sabah dispnesi, sabah rahatsızlığı semptomları, öksürük ve β_2 -agonist kullanımı ortalama skorları çalışma sırasında bazal değerlere kıyasla anlamlı bir şekilde azaldı (Şekil 2). Gece uyanma skorlarındaki değişiklikler bazal değerlerle kıyaslandığında birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü haftalarda sırasıyla -0.48, -0.93, -1.13 ve -1.27 olarak belirlendi. Birinci hafta skorları ile bazal skorlar arasında anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemekle birlikte ($p > 0.05$); ikinci, üçüncü ve dördüncü haftaların skorlarında bazal skorlara kıyasla anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p < 0.05$).

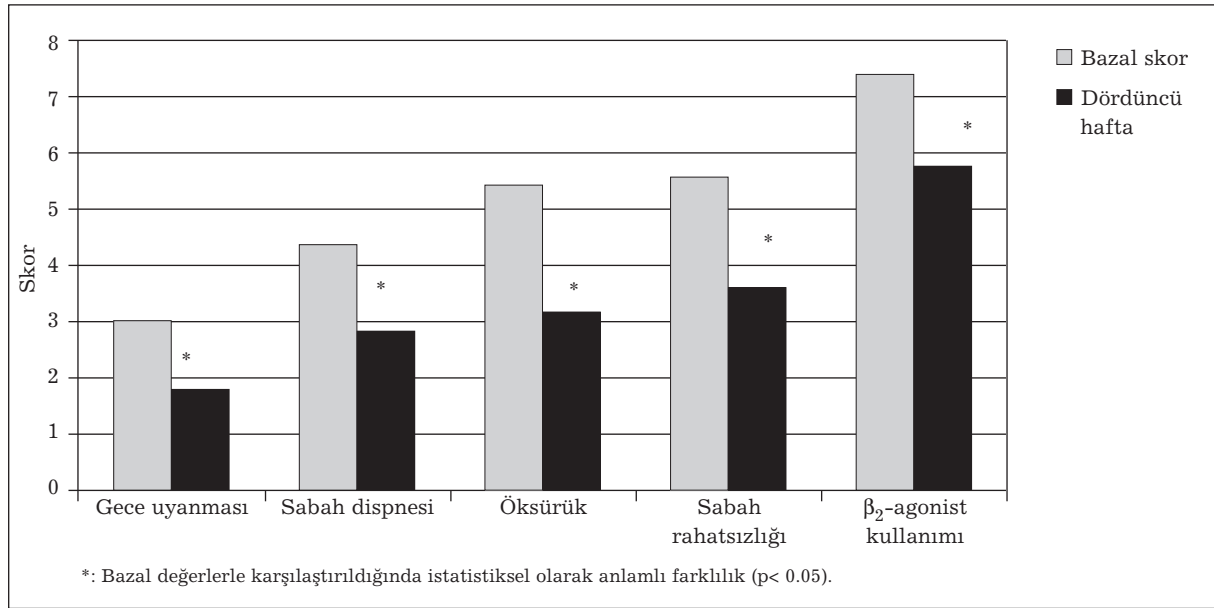
Benzer şekilde, sabah dispnesi değerlerinde gözlemlenen değişiklikler bazal değerlerle kıyaslandığında birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü haftalarda sırasıyla -0.47, -0.89, -1.21 ve -1.53 olarak belirlendi. Birinci hafta skorları ile bazal değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmezken ($p > 0.05$); ikinci, üçüncü ve dördüncü haftaların düzeyindeki azalma bazal düzeyle karşılaştırıldığında anlamlıydı ($p < 0.05$).

Öksürük skorları bazal değerlere göre birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü haftalarda sırasıyla -0.86, -1.51, -1.74 ve -2.27 ünite gibi anlamlı azalmalar göstermekteydi ($p < 0.05$).

Ayrıca, sabah rahatsızlığı semptom skorları da bazal değerlere göre (birinci, ikinci, üçüncü



Şekil 1. Dört haftalık tedavi öncesinde ve süresinde ortalama sabah ve akşam PEF (L/dakika) değerleri.



Şekil 2. Çalışma başlangıcında (bazal) ve dördüncü haftada gece uyanmaları, sabah dispnesi, öksürük, sabah rahatsızlığı semptomları ve β₂-agonist kullanımının ortalama skorları.

ve dördüncü haftalarda sırasıyla -0.73, -1.21, -1.67 ve -1.96 ünite gibi) anlamlı bir düşme sergiledi (p < 0.05).

Son olarak, β₂-agonist kullanımı sayısındaki (kurtarıcı ilaç) farklılıklar bazal değerlere göre (birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü haftalarda sırasıyla -1.09, -1.46, -1.59 ve -1.71) istatistiksel olarak anlamlıydı (p < 0.05).

Araştırmacıların %90.9'u tedaviyi yararlı bulurken (olguların n= 350'si için), olguların %81.6 (n= 314)'sı bu tedavinin astım semptomlarını gidermede etkili olduğunu, %94.0 (n= 362)'ü ilacın kullanımını kolay bulduklarını, %71.2 (n= 274)'sı bu astım tedavisini diğerlerine tercih edeceklerini bildirmişlerdir.

Bütün hastalar güvenilirlik değerlendirmesine dahil edildiler (n= 479). Olgulardan %9.2 (n= 44)'si çalışma boyunca en az bir advers olay yaşadı. Bu olguların %68.2 (n= 30)'sinde bir advers olay yüzünden tedavi kesilirken, geri kalan %31.8 (n= 14)'i buna rağmen çalışmaya devam etti. Baş ağrısı, epigastrik ağrı ve bulantı en sık gözlemlenen advers olaylardı (Tablo 2). Advers olaylar olguların %38.6'sında hafif, %36.4'ünde orta şiddette ve %25'inde şiddetli idi. Bu advers olaylardan hiçbiri "ciddi" olarak değerlendirilmedi. Advers olayların %93.2 (n= 41)'si çalışma ilacı ile ilişkili olabilir şeklin-

Tablo 2. Advers olayların sıklığı (n= 479).

Advers olay	Sayı	%
Baş ağrısı	16	3.3
Epigastrik ağrı	7	1.5
Bulantı	7	1.5
Baş dönmesi	5	1.0
Kaşıntı	4	0.8
Uykulu hal	3	0.6
Ekimozlar	2	0.4
Gastrik ağrı	1	0.2
Sarılık	1	0.2
Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme	1	0.2
Dispne	1	0.2
Taşikardi	1	0.2
Güçsüzlük	1	0.2
Kusma	1	0.2
Midriyazis	1	0.2
Menstrüel düzensizlikler	1	0.2
Hipokondriyal ağrı	1	0.2
Öksürük	1	0.2
Nezleye benzer sendrom	1	0.2
Üriner infeksiyon	1	0.2

de değerlendirilirken, %6.8 (n= 3)'i bununla ilgili bulunmadı. Hastaların hiçbirinde fonksiyonel bozukluk gelişmedi.

TARTIŞMA

Klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlara dayanılarak, lökotrien modifiye edici ajanların, astım tedavisinde kombinasyon rejimlerinde ilk sırada uygulanacak ilaçlardan olduğu ve inhale kortikosteroidlere bir alternatif olarak görülebileceği ileri sürülmüştür^[23]. Çift-kör randomize çalışmalarda, günde iki kez 20 mg oral zafirlukastın astım semptom skorlarında, gece uyanmalarında, FEV₁ ve PEF'in plasebodan anlamlı derecede fazla düzelmeler oluşturduğu ve kısa etkili inhale β_2 -adrenoseptör agonist tedavisi gereksinimini anlamlı derecede düşürdüğü gösterilmiştir^[6,11,24,25]. Aynı zamanda astım alevlenmelerinin insidansını da anlamlı derecede azalttığı bildirilmiştir^[26]. Ayrıca, monoterapi olarak zafirlukast alan şiddetli persistan astımlı hastalarda, klinik olarak bütün etkinlik ölçütlerinde plasebodan anlamlı derecede fazla bir düzelmeye ve PEF değişikliğinde anlamlı bir azalma görülmüştür^[27].

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, günde iki kez 20 mg dozda zafirlukastın gündüz ve gece astım semptomlarını hafiflettiğini ve düzenli kontrol tedavisi alan hafif-orta şiddette astımlı hastalarda β_2 -agonist kullanımını azaltarak solunum fonksiyonlarını iyileştirdiğini gösteren daha önceki çalışmaları doğrulamış ve kapsamını genişletmiştir^[11,25]. Zafirlukast, bu dört haftalık çalışmada tedavinin ilk haftasından başlayarak, sabah ve akşam PEF değerlerini hastaların çoğunda yükseltirken, astım semptom skorunu, gece uyanmalarını ve β_2 -agonist kullanımını azaltmada bazal değerlere kıyasla anlamlı derecede etkili bulunmuştur. Bu çalışma diğerlerinin bulgularını doğrulamakla birlikte, plasebo kontrollü bir çalışma olmadığı ve çalışma popülasyonunda bir plasebo etkisi olasılığı dışlanmadığı için, etkinlik yararlarının boyutlarına bir miktar dikkatle bakılması gerekir.

Inhalasyon yoluyla verilen antiastmatik ilaçlarda kötü hasta uyumu çoğunlukla bir sorundur. Zafirlukast günde iki kez oral yolla verilen aktif bir ilaç olduğu için, hasta uyumu ile ilgili sorunların en aza inmesi beklenmektedir^[28]. Nitekim, hastaların oral zafirlukast ya da inhale beklometazon ile tedavi tercihlerini

karşılaştıran bir çalışmada, zafirlukast lehine 2:1 tercih gösterilmiştir^[29]. Bu çalışmada, hastaların %94.0'ü ilacın kullanımının kolay olduğunu ve %70'ten fazlası bu tedaviyi diğer antiastmatik rejimlere tercih edeceklerini belirtmişlerdir. Bu bulgu, oral ajanların kullanım kolaylığı ve inhalasyon tekniklerine gereksinim duyulmaması nedeniyle, tedavi devamlılığını arttırabileceği şeklindeki literatür bilgisini desteklemektedir. Bizim sonuçlarımız, zafirlukastın güvenilir bir ilaç olduğunu ve iyi tolere edildiğini de doğrulamaktadır. Baş ağrısı, epigastrik ağrı ve bulantı en sık gözlemlenen advers olaylar olup, bunların hiçbirisi ciddi olarak değerlendirilmemiştir. Birçok klinik çalışma zafirlukastın, astımın profilaktik tedavisi için güvenilir ve etkili olduğunu göstermektedir. Bu çalışmalarda, plasebo ile kıyaslanabilir advers olay oranları gösteren zafirlukastın iyi tolere edildiği bildirilmiştir. En sık bildirilen advers olaylar baş ağrısı, infeksiyon, bulantı ve ishal olup, bu belirtiler plasebo alan hastalardan yalnızca hafifçe daha yüksek sıklıkta ortaya çıkmaktaydı^[28,30]. Bir çalışmada, astımları kontrol altına alınmış hastalarda bir yıla kadar uzayan bir sürede 20 mg zafirlukast verilmesi güvenilir, iyi tolere edilen bir tedavi olarak değerlendirilmiş ve bu uzun tedavi süresi boyunca iyi bir uyum gözlemlenmiştir^[3].

Sonuç olarak, rutin astım tedavisine eklenen dört hafta süreli günde 2 x 20 mg oral LTRA zafirlukast tedavisi astımlı hastalarda semptomları ve akciğer fonksiyonlarını iyileştirmede etkili bulunmuş ve hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir. Zafirlukastın etkisi tedavinin ilk haftası gibi erken bir dönemde ortaya çıkmış ve olguların çoğu tarafından kullanımı kolay olan ve rutin tedaviye eklenmesi katkı sağlayacak bir ilaç olarak değerlendirilmiştir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, AstraZeneca Türkiye tarafından desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

1. National Heart, Lung and Blood Institute and World Health Organization. Global Initiative for Asthma. NIH Publication No 95-3659. Bethesda, MD, 1995.
2. National Asthma Education Prevention Program Expert Panel Report II: Guidelines for the diagnosis and the management of asthma. NIH Publication No 97-4051. Bethesda, MD, 1997.

3. Grossman J, Smith LJ, Wilson AM ve ark. Long term safety and efficacy of zafirlukast in the treatment of asthma: Interim results of an open label extension trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:361-3.
4. Misson J, Clark W, Kendall MJ. Therapeutic advances: Leukotriene antagonists for the treatment of asthma. *J Clin Pharm Ther* 1999;24:17-22.
5. Nathan RA, Minkwitz MC, Bonucelli CM. Two first line therapies in the treatment of mild asthma: Use of peak flow variability as a predictor of effectiveness. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:497-503.
6. Adkins JC, Brogden RN. Zafirlukast, a review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of asthma. *Drugs* 1998;55:121-44.
7. Busse WW, McGill KA, Horwitz RJ. Leukotriene pathway inhibitors in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 1999;29 (Suppl 2):110-5.
8. Panettieri RA, Tan EML, Ciocca V ve ark. Effects of LTD4 on human airway smooth muscle cell proliferation, matrix expression and contraction in vitro: Differential sensitivity to cysteinil leukotriene receptor antagonists. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998;19:453-61.
9. Wenzel S. Leukotriene receptor antagonists and related compounds. *Can Resp J* 1999;6:189-93.
10. Roquet A, Dahlen B, Kumlin M ve ark. Combined antagonism of leukotrienes and histamine produces predominant inhibition of allergen induced early and late phase airway obstruction in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1856-63.
11. Spector SL, Smith LJ, Glass M ve ark. Effects of 6 weeks of therapy with oral doses of ICI 204, 219, a leukotriene D4 receptor antagonist, in subjects with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:618-23.
12. Bateman ED, Aitchison JA, Summerton L ve ark. The early onset of action of zafirlukast (Accolate™) in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:A663.
13. Makker HK, Lau LC, Thomson HW ve ark. The protective effect of inhaled leukotriene D4 receptor antagonist ICI 204, 219 against exercise induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1413-8.
14. Pearlman DS, Ostrom NK, Bronsky EA ve ark. The leukotriene D4 receptor antagonist zafirlukast attenuates exercise induced bronchoconstriction in children. *J Pediatr* 1999;134:273-9.
15. Finerty JP, Wood-Baker R, Thomson H ve ark. Role of leukotrienes in exercise induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:746-9.
16. Boulet LP, Bai TR, Miller CJ ve ark. Effects of zafirlukast on cold air induced bronchoconstriction in patients with asthma [abstract no. 1732]. *Eur Respir J* 1996;9(Suppl 23):272.
17. Dahlen B, Zetterström O, Björck T ve ark. The leukotriene-antagonist ICI 204, 219 inhibits the early airway reaction to cumulative bronchial challenge with allergen in atopic asthmatics. *Eur Respir J* 1994;7:324-31.
18. Findlay SR, Barden JM, Easley CB ve ark. Effect of the oral leukotriene antagonist, ICI 204, 219 on antigen-induced bronchoconstriction in subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:1040-5.
19. Nathan RA, Glass M, Minkwitz MC. Inhaled ICI 204, 219 blocks antigen induced bronchoconstriction in subjects with bronchial asthma. *Chest* 1994;105:483-8.
20. Calhoun WJ, Lavins BJ, Minkwitz MC ve ark. Effect of zafirlukast (acolalte) on cellular mediators of inflammation. *Am Respir Crit Care Med* 1998;157:1381-9.
21. Tashkin DP, Nathan RA, Howland WC ve ark. An evaluation of zafirlukast in the treatment of asthma with exploratory subset analyses. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:246-54.
22. Kirk RE. *Experimental Design. Procedures for the behavioral sciences.* Brooks/Cole Publishing Company. 1995, USA pp-144.
23. Sterk ME for the Antileukotriene Working Group. Consensus guidelines for asthma therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86(Suppl):40-4.
24. Fish JE, Kemp JP, Lockey RF ve ark. Zafirlukast for symptomatic mild to moderate asthma: A 13 week multicenter study. *Clin Ther* 1997;19:675-90.
25. Nathan RA, Bernstein JA, Bielory L ve ark. Zafirlukast improves asthma symptoms and quality of life in patients with moderate airflow obstruction. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:935-42.
26. Barnes NC, Piper PJ, Costello JF. Comparative effects of inhaled leukotriene C4, leukotriene D4 and histamine in normal human subjects. *Thorax* 1984;39:500-4.
27. Kemp JP, Minkwitz MC, Bonucelli CM ve ark. Therapeutic effect of zafirlukast as monotherapy in steroid-naive patients with severe persistent asthma. *Chest* 1999;115:336-42.
28. Calhoun WJ. Summary of clinical trials with zafirlukast. *Am J Resp Crit Care Med* 1998;157(Suppl): 238-46.
29. Ringdal N, Whitney JG, Summerton L. A comparison of patient preference for treatment with oral zafirlukast or inhaled betamethasone. *Eur Resp J* 1997;10(Suppl 25):437. Abs P2806.
30. Professional information brochure: Accolate (zafirlukast) tablets. 1997. Zeneca Pharmaceuticals. AC1107 Rev C 07/97.