

KOR PULMONALE GELİŞMİŞ KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIKLI OLGULARDA İSRADİPİN'İN ORTALAMA PULMONER ARTERİYAL BASINCA ETKİSİ

Sema Öncül CANBAKAN *
Ahmet Selim YURDAKUL *
Tamer KIRAT **
Yılmaz BAŞER *

ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalıklarının en sık ve önemli komplikasyonu kor pulmonaledir. Bu hastalarda pulmoner hipertansiyonun erken dönemde tespit edilmesi, hastalığın takip ve tedavisinde önemlidir. Bu nedenle bu çalışma kor pulmonale gelişmiş kronik obstrüktif akciğer hastalıklı (KOAH) olgularda bir kalsiyum kanal blokleri olan isradipinin ortalama pulmoner arter basıncına(PAB), solunum fonksiyon testlerine(SFT) ve arter kan gazlarına olan etkisini araştırmak için yapıldı. Bu amaçla yaş ortalamaları 60.09 ± 6.55 olan 11 erkek olgu çalışmaya alındı. Klinik olarak stabil, kardiyak problemi olmayan bu hastalara noninvaziv ekokardiyografik yöntemle tedavi öncesi PAB, SFT ve kan gazları ölçümleri yapıldı. Tedaviye 5 mg isradipin ile başlandı ve haftada 5 mg artırılarak maksimum 20 mg'a çıkıldı. Bu dozda 2 hafta tedavi aldıktan sonra hastaların tedavisi kesildi. Tedavinin 3. ve 5. haftaları sonunda ve tedavi kesildikten bir hafta sonra aynı ölçümler tekrarlandı. Tedavinin başlangıcında ortalama PAB 36 ± 5.46 mmHg iken, 3. hafta sonunda 34.45 ± 5.48 mmHg, 5. hafta sonunda 32.91 ± 4.32 mmHg, ilacı kestikten bir hafta sonraki basınç ise 36.36 ± 4.61 mmHg olarak ölçüldü. Tedaviye isradipin eklenmesi ile hem 3. hem de 5. haftadaki ortalama PAB başlangıca göre anlamlı olarak düştü ($p < 0.05$). İlaç dozunun submaksimum(15mg) ve maksimum(20mg)

* Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi Astım Servisi

** Numune Hastanesi Kardiyoloji Servisi ANKARA

Yazışma Adresi

Dr. Sema Öncül CANBAKAN
Doğa Kent Sitesi B-21 No: 906793 Eryaman, ANKARA
FAX: (0312) 355 21 35

olması arasında da PAB açısından anlamlı fark mevcut idi ($p < 0.05$). Ancak ilaç kesilmesinden sonra ölçülen ortalama PAB ile başlangıç arasında fark yoktu ($p > 0.05$). Bu dönemlerde ölçülen FEV1 ve kan gazı analizlerinde ise istatistiki fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Sonuç olarak; kronik kor pulmonaleli hastalarda uzun süreli oksijen tedavisi ile birlikte vazodilatör tedavi ,PAB'ı düşürmekte etkili olabilmektedir.

Anahtar Kelimeler:Kalsiyum antagonisti, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, isradipin, pulmoner hipertansiyon.

SUMMARY

THE EFFECT OF ISRADIPINE ON PULMONARY ARTERIAL PRESSURE IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND COR PULMONALE

Chronic cor pulmonale is the most important and frequent complication of chronic obstructive pulmonary diseases. The early assessment of pulmonary hypertension is important in the treatment and prognosis of patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD). For this reason, this study was undertaken to evaluate the effects of isradipin on mean pulmonary arterial pressure(PAP), arterial blood gas analyses and pulmonary function tests in patients with COPD and cor pulmonale. Eleven male patients with a mean age of 60.09 ± 6.55 years were included in this study. Before treatment arterial blood gas analyses, pulmonary function tests and mean PAP with noninvasive ecocardiography method were performed in patients who had no cardiac problems and who were stable clinically. Isradipine was administered orally at an initial dosage of 5 mg and was then increased by 5 mg every week until maximum dosage of 20 mg. After the maximum dosage(20 mg) was administered for two weeks, patients' treatment was stopped. All measurements were repeated at the end of the third and fifth weeks of therapy and after the treatment was stopped. Before the initiation of the treatment mean PAP was 36 ± 5.46 , at the end of the third week mean PAP was 34.45 ± 5.48 , at the end of the fifth week mean PAP was 32.91 ± 4.32 and one week after the treatment was stopped mean PAP was found to be 36.36 ± 4.61 . With administration of isradipine, decrease in mean PAP at the third and fifth weeks was statistically significant according to the initial measures($p < 0.05$). There was a significant difference in mean PAP levels between submaximum dosage(15 mg) and maximum dosage(20

mg) of the drug. The mean PAP measured after stopping the treatment was not significantly different from the initial mean PAP value. The FEV1 and arterial blood gas measures in all periods were not statistically different ($p>0.05$).

As a conclusion; pulmonary vasodilator therapy in addition to long-term therapy with low-flow oxygen for COPD and cor pulmonale have effected on decreasing mean PAP.

KeyWords: Calcium antagonist, chronic obstructive pulmonary disease, isradipine, pulmonary hypertension.

GİRİŞ

İlerlemiş kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve hipoksemili hastalarda sıklıkla pulmoner hipertansiyon gelişir. Bu hastaların prognozu oldukça kötü olup yıllık mortaliteleri %30 civarındadır. Bu nedenle primer sebep hipoksiyi giderici oksijen tedavisi ile pulmoner rezistans giderilmeye çalışılsa da mortalite oranını düşürücü alternatif metodlar sürekli araştırılmaktadır(1). Deneysel olarak birtakım sistemik vazodilatör ilaçların hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu önlediğinin gösterilmesi, araştırmacıları bu ajanlarla klinik çalışmalar yapmaya götürmüştür (2). Biz de bu düşünceden yola çıkarak daha önce bu konuda çalışılmamış bir kalsiyum kanal blokeri olan isradipinin KOAH'a sekonder cor pulmonale gelişmiş hastalardaki pulmoner hipertansiyona, arter kan gazlarına ve solunum fonksiyon parametrelerine etkisini araştırmayı planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

KOAH kor pulmonaleli 11 hasta çalışmaya alındı. Hepsi erkek olan hastaların yaş ortalamaları 60.09 ± 6.55 yıl idi. Hastaların hiç birinde valvüler ya da koroner kalp hastalığı, sol kalp yetmezliği, sistemik hipertansiyon yoktu ve hastalar KOAH, kor pulmonale yönünden en az 3 haftadır stabil dönemde idi. Hastaların hepsi bronkodilatör, oksijen de dahil olmak üzere aynı konvansiyonel tedaviyi almaktaydı ve yine hiçbirinde ileri derecede pulmoner hipertansiyon yoktu. Her bir hastadan çalışma öncesi rızaları alındı ve çalışma hastane etik kurulu tarafından onaylandı.

Ekokardiyografik ölçümler

Hastaların ortalama pulmoner arter basınç(PAB)'lerinin ölçümü için önce pulmoner aksellerasyon zamanı (PAT)

sol üçüncü/dördüncü interkostal aralıktan pulse-wave dopler ekokardiyografi cihazı ile pulmoner arteriyel akımdan ölçüldü(3). Daha sonra 'PAB = $73-(0.42 \times PAT)$ ' formülünden PAB hesaplandı(4). Uygun ekokardiyografik görünüm elde edilemeyen hastalar çalışmaya alınmadı.

Solunum fonksiyon testleri ve kan gazları

Tüm hastaların birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volümleri (FEV1) Vitalograph alfa solunum fonksiyon testi (SFT) cihazı ile heparinli enjektöre alınan arteriyel kan gazları örnekleri Nova Biomedical kangazı ölçüm cihazı ile çalışıldı.

Çalışma protokolü

Tüm hastaların oksijen dahil tüm ilaçları 12 saat önceden kesildikten sonra ekokardiyografi ile tedavi başlangıcındaki ortalama PAB'ları ölçüldü. SFT'leri yapıldı ve arteriyel kan gazları alındı. Hastalara isradipine (Dynacirc SRO® 5 mg) bir hafta süreyle 5 mg, ikinci hafta boyunca 10 mg, üçüncü hafta süresince 15 mg verildikten sonra ikinci SFT, kan gazı ve ekokardiyografi ölçümleri yapıldı. Daha sonra 20 mg olan maksimum doza çıkılıp bu dozda ilaca iki hafta devam edildi. Bu sürenin sonunda üçüncü ölçümler yapıp ilaç kesildi ve ilaç kesildikten bir hafta sonra da dördüncü ve son ölçümler alındı. Çalışma süresince sistemik kan basıncı yakından takip edildi .

İstatistiksel analiz

Tüm ölçümlerde elde edilen sonuçlar Pearson Momentler Korelasyon testi ve Tek Yönlü Tekrar Ölçümlü Varyans Analizi (One – Way ANOVA) ile elde edildi.

BULGULAR

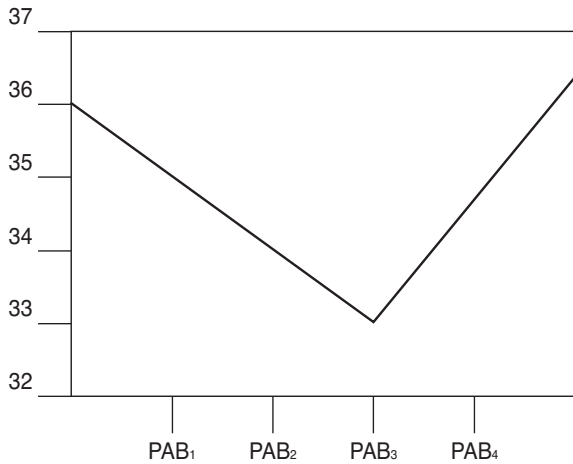
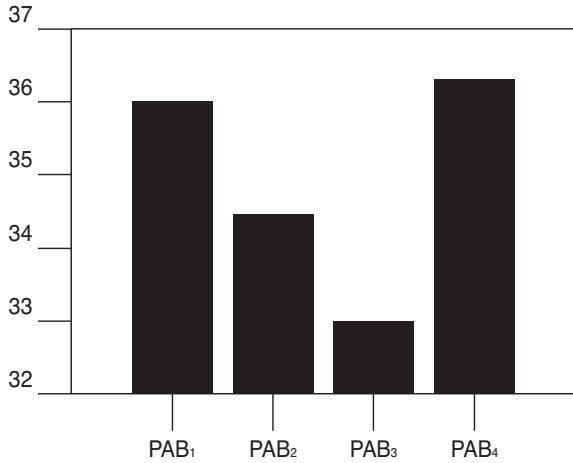
Çalışmada elde edilen sonuçlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1.İsradipin tedavisi sırasında ve kesiminden sonra ort. PAB,FEV1,PO2,PCO2,O2SAT,Htc değerleri

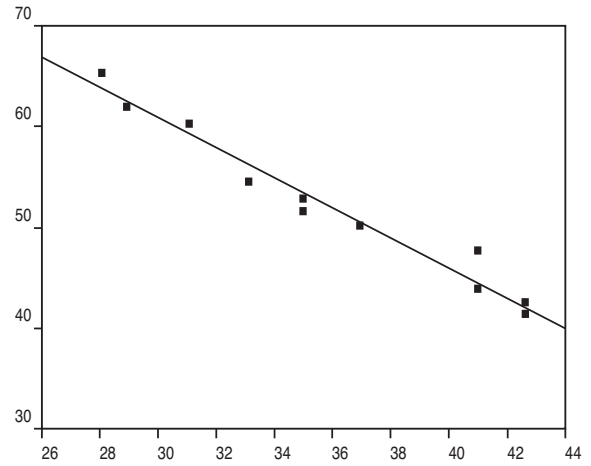
	Başlangıç	3.Hafta sonu	5.Hafta sonu	İlaçsız dönem
Ort.PABmmHg	36±5.46	34.45±5.48*	32.91±4.32*	36.36±4.61
FEV1 (%)	50.45±8.84	49.48±8.05	49.48±8.05	51.06±8.38
pH	7.40±0.03	7.39±0.02	7.39±0.02	7.39±0.02
PO ₂ (mmHg)	64.89±11.87	64.73±9.66	64.73±9.66	64.50±9.02
PCO ₂ (mmHg)	41.44±6.69	41.60±5.33	41.60±5.33	44.04±4.86
O ₂ SAT (%)	88.79±5.21	87.24±4.11	87.24±4.11	87.92±3.31
Htc	49.27±3.47	49.09±3.02	49.09±3.02	50.27±2.53

* $p<0.05$ (Başlangıç değerine göre)

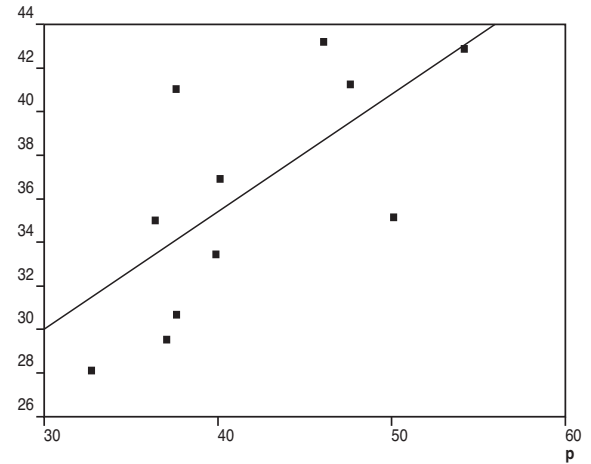
Tedavinin başlangıcında ortalama PAB 36 ± 5.46 mmHg iken, 3. hafta sonunda 34.45 ± 5.48 mmHg, 5. hafta sonunda 32.91 ± 4.32 mmHg, ilaç kesildikten bir hafta sonraki basınç ise 36.36 ± 4.61 mmHg olarak ölçüldü. Tedaviye isradipin eklenmesi ile hem 3. hem de 5. haftadaki ortalama PAB başlangıca göre anlamlı olarak düştü ($p < 0.05$). İlaç dozunun submaksimum (15mg) ve maksimum (20mg) olması arasında da PAB açısından anlamlı fark mevcut idi ($p < 0.05$). Ancak ilaç kesilmesinden sonra ölçülen ortalama PAB ile başlangıç arasında fark yoktu ($p > 0.05$) (Şekil 1-2). Bu dönemlerde ölçülen FEV1 ve kan gazı analizlerinde ise istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0.05$). Tedavi başlangıcında elde edilen verilerin birbirleri ile ilişkilendirilmesi sonucu başlangıç ortalama FEV1 değeri düştükçe ortalama PAB artmakta idi ($p < 0.001$) (Şekil 3). Ortalama PCO₂ değeri arttıkça PAB ($p < 0.05$) ve Hct ($p < 0.01$) artmakta idi (Şekil 4-5). Tedavi süresince herhangi bir yan etki izlenmedi. Normotansif olan hastaların hiçbirinde tedaviyi kesmeyi gerektirecek sistemik tansiyon düşüklüğü saptanmadı.



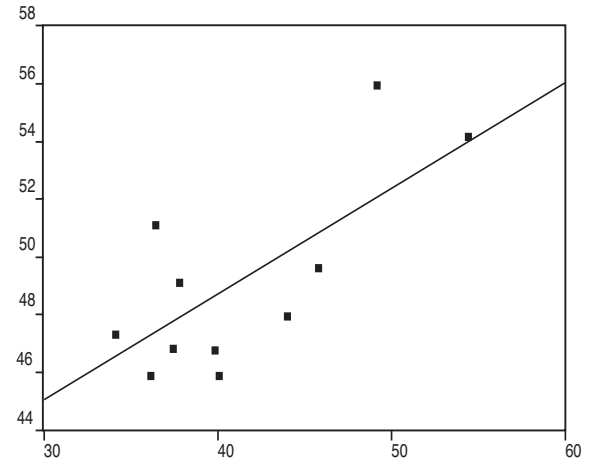
Şekil 1-2. Isradipin tedavisi sırasında ve tedavi kesiminden sonra ortalama pulmoner arter basınçları (PAB)



Şekil 3. Ortalama FEV1 değerleri ile ortalama PAB değerleri arasındaki ilişki ($P < 0.001$)



Şekil 4. Ortalama PCO₂ değeri ile Ortalama PAB arasındaki ilişki ($p < 0.01$).



Şekil 5. Ortalama PCO₂ değeri ile Ortalama Hct arasındaki ilişki ($p < 0.01$).

TARTIŞMA

İsradipin yapısal olarak nifedipin ile ilgili, kardiyak depresyona yol açmaksızın sistemik vasküler yatağı genişletme kapasitesinde bir kalsiyum kanal blokörüdür(5). Bu gruptaki diğer ilaçlara oranla kardiyodepresan aktivitesinin az olması, koroner ve çizgili kaslara daha selektif olması ve daha uzun vazodilatör etkide olması avantajlarıdır. Oral alımdan 2.5 saat sonra plazmada pik seviyeye çıkan ilacın ortalama yarı ömrü 8.8 saattir(6). Yavaş salınan oral isradipinin sağlıklı gönüllülerde hipotansif etkisinin olmadığı belirtilmektedir(5). Bu çalışmamızda isradipin kullanımı ile stabil KOAH kor pulmonale'li olgularda tedavi öncesine göre PAB'da değişiklik olup olmayacağı araştırıldı. 15 mg ve 20 mg (maksimum)'lık doz alımından sonra PAB'da başlangıç değerlerine göre anlamlı düşüşler saptandı ($p<0.05$). İlacın eliminasyonu için beklenen bir haftanın sonunda ortalama PAB tekrar başlangıç düzeyine yükseldi ($p>0.05$). İlaç kullanımı sırasında KOAH'lılarda vazodilatör ilaç kullanımı konusunda korkulan hipoksiye sekonder refleks vazokonstriksiyon inhibisyonuna ve kan akımının az ventile edilen alana kaymasına bağlı gaz değişiminin bozulması durumu ile karşılaşılmadı (2). Bu durum ilacın kardiyak outputu etkilememesi ve bariz sistemik hipotansiyona yol açmaması ile açıklanmaya çalışıldı (6). Hastaların kan gazları takiplerinde istatistiki fark saptanmadı ($p>0.05$). Aynı zamanda SFT parametrelerinde anlamlı değişiklikler izlenmedi ($p>0.05$). KOAH kor pulmonalesi olan hastalarda vazodilatör kullanımı ile pulmoner hipertansiyonun azaltılabileceği yönünde ya da aksi yönde araştırmalar mevcuttur. Nitrendipin ile yapılan bir çalışmada KOAH kor pulmonaleli olgularda altı haftalık tedavi sonunda ortalama PAB, pulmoner vasküler rezistans anlamlı olarak düşmüş, hiçbir hastada hipotansiyon görülmemiş ancak istatistiki olarak anlamsız bir PO₂ düşüklüğü gözlenmiştir(2). Benzer sonuçlar Barry ve arkadaşlarının IV diltiazemle yaptıkları çalışmada da izlendi (7). Oksijen tedavisine ilaveten felodipin verilmesi ile pulmoner vasküler rezistansın düştüğü ve oksijene ilave yararlı bir tedavi olabileceği ileri sürüldü (1). Morley ve arkadaşları ise nifedipin ile ortalama PAB minimal düşerken, kardiyak indeksde artış izlenmiş, Nitroglicerinin ile bariz PAB düşüklüğü saptamış ancak bazı hastalarda kardiyak indeks düşme gözlemlenmiştir (8). Mols ve arkadaşları ise nifedipinin PAB' etkisini gösterememişlerdir (9). Aynı ilaçla çalışan Singh istirahatte PAB'a etkisi olmasa da egzersizde KOAH kor pulmonaleli hastaların PAB'ında düşüş göstermişlerdir(10). Bununla birlikte çalışmamıza alınan

KOAH ve kor pulmonaleli hastaların başlangıç ölçümlerindeki sonuçlara göre; PAB ile PCO₂ ve Htc ile PCO₂ arasında pozitif yönde bir korelasyon, SFT ile PAB arasında ise negatif yönde bir korelasyon olduğu görüldü. Bu bulgular Karabıyıkoglu ve ark.'nın yapmış olduğu "Kronik kor pulmonalede pulmoner hemodinami ve diğer tanı yöntemleri" başlıklı çalışmadaki sonuçlarla uyumlu idi(11).

Ancak tedavi sonrası kan gazları ve SFT değerlerinde anlamlı değişiklikler izlenmedi.

Bu konuda yapılan çalışmaların ışığında vazodilatör tedavi ile KOAH kor pulmonale olgularında PAB ve pulmoner rezistansda anlamlı düşüşler olması bu konuda daha kapsamlı ve uzun süreli çalışmalar ile konunun ele alınması düşüncesini doğurmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bratel T, Hedenstierna G, Nyquist O, Ripe E. The use of a vasodilator, felodipine, as an adjuvant to long-term oxygen treatment in COLD patients. *Eur Respir J* 1990; 3:46-54
2. Rubin LJ, Moser K. Long-term effects of nitrendipine on hemodynamics and oxygen transport in patients with cor pulmonale. *Chest* 1986; 89:141-145
3. Lipworth BJ, Dagg KD. Comparative effects of angiotensin II on Doppler parameters of left and right heart systolic and diastolic blood flow. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37:273-278
4. Dabestani A, Mahan G, Gardin JM et al. Evaluation of pulmonary artery pressure and resistance by pulsed Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1987; 59:662-668
5. Carrara V, Porchet H, Dayer P. Influence of input rates on (\pm)- isradipine haemodynamics and concentration-effect relationship in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 1994; 46:29-33
6. Sorkin EM. Focus on isradipine. *Drugs* 1990; 32:74
7. Crevey BJ, Dantzker DR, Bower JS, et al. Hemodynamic and gas exchange effects of intravenous diltiazem in patients with pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1982; 49:578-583
8. Morley TF, Zappasodi SJ, Belli A et al. Pulmonary vasodilator therapy for chronic obstructive pulmonary disease and cor pulmonale. *Chest* 1987; 92:71-76
9. Mols P, Huynh CH, Dechamps P et al. Acute effects of nifedipine on systolic and diastolic ventricular function in patients with chronic obstructive

- pulmonary disease. Chest 1993; 103:1381-1384
10. Singh H, Ebejer MJ, Higgins DA et al. Acute hemodynamic effects of nifedipine at rest and during maximal exercise in patients with chronic cor pulmonale. Thorax 1985; 40: 910 - 914.
11. Karabıyıkolu G, Bartu S, Özşahin S. Kronik kor pulmonalede pulmoner hemodinami ve diğer tanı yöntemleri. Solunum Hastalıkları 1993;4:315-322.