

## Kronik Obstrüktif Hipoksemik Akciğer Hastalarında Almitrin Bismezilat Tedavisi Sonuçları

Eser Gürdal Yüksel\*, A. Esra Kunt\*\*, Nihat Özyardımcı\*\*\*,  
Mehmet Karadağ\*\*\*\*, R. Oktay Gözü\*, Tayjen Özcan\*\*

**ÖZET.** Bu çalışmada Ocak 1991-Ocak 1992 tarihleri arasında Kliniğimize başvuran Kronik Obstrüktif Hipoksemik Akciğer hastalığı tanısı almış toplam 12 olguya uygulanan Almitrin Bismezilat tedavisinin sonuçları literatür bilgisi ile karşılaştırılarak tartışıldı.

Çalışmaya alınan 12 olgunun % 75'inde kronik bronşit, % 16.6'sında astma, % 25'inde amfizem, % 8.3'ünde geçirilmiş tüberküloz, % 8.3'ünde kifoskolyoz saptandı. Tedavi öncesi yapılan solunum fonksiyon testlerinde (SFT) % 25 olguda ileri derecede, % 25 olguda orta derecede % 33.3 olguda hafif derecede solunum yetmezliği mevcuttu. Olguların Almitrin Bismezilat verilmeden hemen önce, verildikten 2 saat, 30 gün ve 90 gün sonraki arteriyel kan gazları tayin edildi.

Arteriyel oksijen parsiyel basıncı ( $PaO_2$ ) değerleri tedavi öncesine göre ikinci saatte, 30'uncu ve 90'uncü günlerde, arteriyel karbondioksit parsiyel basıncı ( $PaCO_2$ ) 90'uncü günde ve arteriyel oksijen saturasyonu ( $SaO_2$ ) ikinci saatte istatistiksel açıdan anlamlı olarak artmış bulundu. Ancak artan değerler normal değerlerin altında idi.

**Anahtar Kelimeler.** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA). Almitrin Bismezilat.

### The Results of Almitrine Bismesylate Treatment on the Patients with Chronic Obstructive Hypoxemic Lung Diseases.

**SUMMARY.** In this study, the results of Almitrine Bismesylate treatment on the total twelve patients, who were admitted our clinic with the diagnosis of chronic obstructive hypoxemic lung diseases between the dates of the January, 1991 and January, 1992, had been discussed by comparing with current literature.

We diagnosed chronic bronchitis 75 %, bronchial asthma 16.6 %, emphysema 25 %, old a treated tuberculosis infection 8.3 %, kyposcoliosis 8.3 % of 12 patients who have involved in our study. Pulmonary function tests of patients have been done before treatment and there were severe respiratory failure in 25 % of cases, moderate respiratory failure in 25 % of cases, an mild respiratory failure in 33.3 % of cases.

Arterial blood gases of patients analyzed just before Almitrine Bismesylate administration and 2 hours, 30 and 90 days after administration. When compared with the pretreatment level the increase in arterial partial oxygen pressure,  $PaO_2$  value, at second hour, 30. and 90. days was statistically significant and also the increase in arterial partial carbondioxide pressure,  $PaCO_2$ , at 90. day and arterial oxygen saturation in second hour were statistically significant. But increased values are below the normal standart values.

**Key Words.** Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Almitrine Bismesylate.

Almitrin Bismezilat, arteriyel kan oksijen saturasyonunu ve parsiyel oksijen basıncını artırıcı etkisi olduğu bildirilen yeni bir farmakolojik drogdur.

Bu etkiyi gerçekleştirirken total ventilasyonda bir değişiklik olmaksızın, ventilasyon-perfüzyon oranlarındaki uyumun artmasıyla  $PaCO_2$  yi düşürdüğü ifade edilmektedir.

Çalışma, ilacın bu yöndeki etkisini değerlendirmek amacıyla hastalara üçer ay süre ile belirtilen ilacı vermek ve belli zamanlarda kan gazı değerlerini ölçerek değerlendirmek suretiyle yapılmıştır.

\* Uludağ Ü. Tıp Fak. Göğüs Hast. ABD Öğretim Üyesi

\*\* Uludağ Ü. Tıp Fak. Göğüs Hast. ABD Araş. Gör.

\*\*\* Uludağ Ü. Tıp Fak. Göğüs Hast. ABD Başkanı

\*\*\*\* Uludağ Ü. Tıp Fak. Göğüs Hast. ABD Uzmanı

Geliş Tarihi: 31.12.1992

Kabul Tarihi: 11.11.1993



## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya, Ocak 1991-Ocak 1992 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğine başvuran, kronik obstruktif akciğer hastalığı tanısı alan ve hipoksemik olan 16 olgu ile başlandı. 3 olgu tedaviyi yarıda kestikleri, 1 olguda da allerjik reaksiyon geliştiği için toplam 4 olgu çalışma dışı bırakılarak, çalışma 4 kadın 8 erkek toplam 12 olgu ile tamamlandı.

Çalışma öncesi olguların etyolojisindeki faktörler araştırıldı. Solunum fonksiyon testleri yapılarak 1.saniye Zorlu Ekspiratuar Volum/teorik 1.saniye zorlu ekspiratuar valum ( $FEV_1$ /teorik  $FEV_1$ ) oranları ve 1.saniye Zorlu Ekspiratuar Volum/Vital kapasite ( $FEV_1/VC$ ) oranları saptandı. Kan gazları tayin edildi.

Her olguya tedaviden hemen önce kan gazı tayinleri tekrarlandı ve tedaviye tez dozda 100 mg Almitrin Bismesilat verilerek başlandı. Bu ilk dozu takibeden ikinci saatte kan gazları tekrar ölçüldü. İlk dozdan sonra tedavi 70 kg'ın altındakilerde 2x50 mg, 70 kg'ın üzerindekiilerde 3x50 mg olarak düzenlendi. Tedavinin 30. ve 90. günlerinde kan gazı tayinleri tekrarlandı.

## Bulgular

Çalışmaya alınan kadın olguların yaş dağılım aralığı 47-63, ortalaması  $55.7 \pm 3.3$ , boy dağılım aralığı 146-159, ortalaması  $153.7 \pm 3.42$  cm, ağırlık dağılım aralığı 39-87, ortalaması  $65 \pm 12$  kg; erkek olguların yaş dağılım aralığı 44-72, ortalaması  $58.6 \pm 3.25$ , boy dağılım aralığı 154-175 cm, ortalaması  $163.3 \pm 2.3$  cm, ağırlık dağılım aralığı 44-75 kg, ortalaması  $58.6 \pm 4.1$  kg olarak saptandı.

Mesleklere göre dağılım ise şöyleydi: Kadınların % 100'ü ev hanımıydı. Erkeklerin % 37.5'i (3 olgu) serbest meslek sahibiydi. % 25'i (2 olgu) çiftçi, % 25'i (2 olgu) emekli memur, % 12.5'i (1 olgu) işçiydi.

Hastalıklarının etyolojisi araştırıldığında tüm olguların % 75'inde (9 olgu) kronik bronşit, % 16.6'sında (2 olgu) sürekli astma, % 25'inde (3 olgu) amfizem, % 8.3'ünde (1 olgu) geçirilmiş tüberküloz ve % 8.3'ünde (1 olgu) kifoskolyoz saptandı.

Son 1 yıl içinde olguların % 58.3'ü (7 olgu) hastane tedavisine gereksinim duymuşlardı.

Olguların çalışma öncesi solunum fonksiyon testleri sonuçları Tablo I'de verildi.

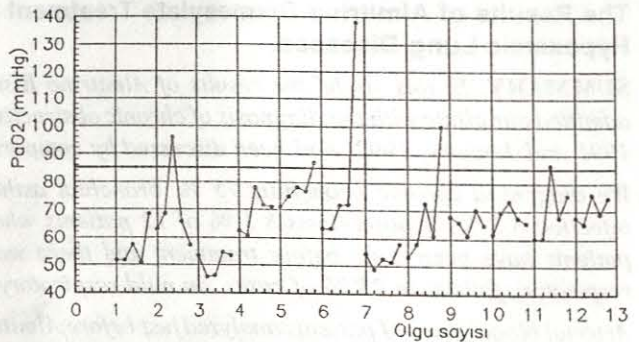
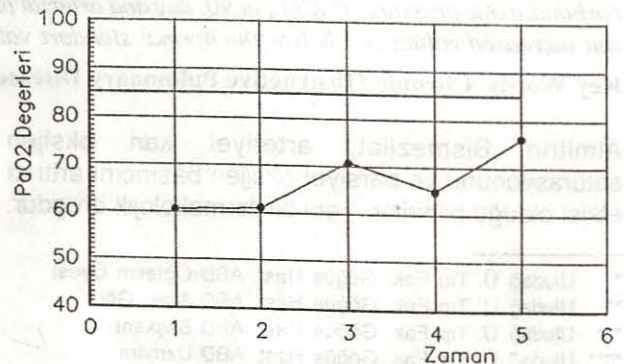
Tablodan da anlaşılacağı gibi olguların % 25'inde (3 olgu) ileri derecede, % 25'inde (3 olgu) orta derecede, % 33.3'ünde (4 olgu) hafif derecede solunum yetmezliği mevcuttu. % 16.6 olguda (2 olgu)  $FEV_1/VC$  oranı normal sınırlarda saptandı ancak bu olgularda hipoksemi mevcuttu.

Tablo: I- Olguların solunum fonksiyon testleri sonuçları

Sıra No.	$FEV_1$ /Teorik $FEV_1$	$FEV_1/VC$
1	0.44	100.67
2	0.25	39.06
3	0.26	46.25
4	0.17	64.21
5	1.08	73.61
6	0.55	66.88
7	0.15	19.38
8	0.27	58.12
9	0.37	48.83
10	0.23	37.29
11	0.82	68.51
12	0.45	69.76

Tablo II'de olguların  $PaO_2$  değerleri, Şekil 1 ve 2'de ise bu değerlerin grafikleri verilmiştir.Tablo: II- Olguların  $PaO_2$  değerleri

Sıra No.	Çalışma Öncesi $PaO_2$ değerleri	Tedavi Öncesi $PaO_2$ değerleri	2 saat sonraki $PaO_2$ değerleri	30.günde $PaO_2$ değerleri	90.günde $PaO_2$ değerleri
1	51.8	51.7	57.4	51.0	68.4
2	62.9	68.4	95.9	65.6	57.2
3	53.4	45.7	46.3	54.7	53.5
4	62.4	60.8	78.0	71.7	71.0
5	71.0	74.8	78.2	76.7	87.0
6	63.4	63.4	71.9	72.1	138.0
7	54.6	48.9	52.7	51.5	58.0
8	53.4	58.0	72.7	61.1	100.0
9	67.9	65.9	61.2	70.4	65.0
10	61.7	69.5	73.5	67.5	65.7
11	60.3	60.3	86.3	67.6	75.5
12	67.6	65.4	75.9	69.0	74.6

Şekil: 1- Olguların  $PaO_2$  değerleriŞekil: 2- Olguların  $PaO_2$  ortalama değerleri

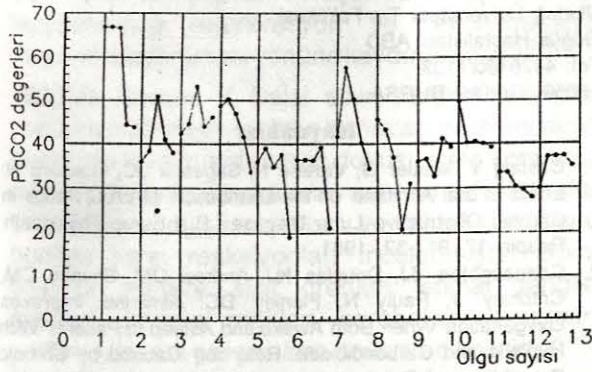


Tablo ve grafiklerden de anlaşılacağı gibi tedavi öncesi değerlerle ilacın alımından 2 saat sonraki ( $p<0.05$ ), 30.gündeki ( $p<0.01$ ) ve 90.gündeki ( $p<0.05$ ) arteriyel oksijen parsiyel basıncı ( $PaO_2$ ) değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Ancak saptanan tüm değerler normal  $PaO_2$  düzeyinin altındadır.

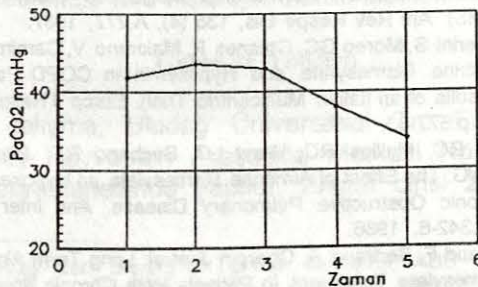
Tablo III'te arteriyel karbondioksit parsiyel basıncı ( $PaCO_2$ ) değerleri, şekil 3 ve 4'te de bu değerlerin grafikleri görülmektedir.  $PaCO_2$  açısından tedavi öncesi düzeyle, tedavinin 90. günü düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmuş ( $p<0.01$ ), tedavi sonrası 2 saatte ve 30. gündeki değerler başlangıç değerlerine göre anlamlı bulunmuştur.

**Tablo: III- Olguların  $PaCO_2$  değerleri**

Sıra No.	Çalışma Öncesi $PaCO_2$ değerleri	Tedavi Öncesi $PaCO_2$ değerleri	2 saat sonraki $PaCO_2$ değerleri	30.günde $PaCO_2$ değerleri	90.günde $PaCO_2$ değerleri
1	66.8	66.8	66.6	44.4	43.8
2	36.0	38.4	50.8	41.0	38.0
3	42.4	44.6	53.1	43.9	46.1
4	48.7	50.2	47.0	41.6	33.7
5	36.0	39.0	34.8	37.6	19.1
6	36.4	36.4	36.3	39.2	21.1
7	41.7	57.5	50.2	40.2	34.4
8	45.6	43.3	36.9	20.8	31.0
9	36.0	36.6	32.6	41.2	39.3
10	49.7	40.2	40.5	40.1	39.2
11	33.5	33.5	30.3	29.5	27.9
12	30.0	37.0	37.1	37.2	35.0



**Şekil: 3- Olguların  $PaCO_2$  değerleri**

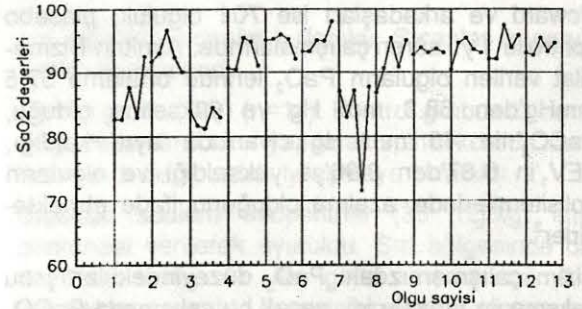


**Şekil: 4- Olguların  $PaCO_2$  ortalama değerleri**

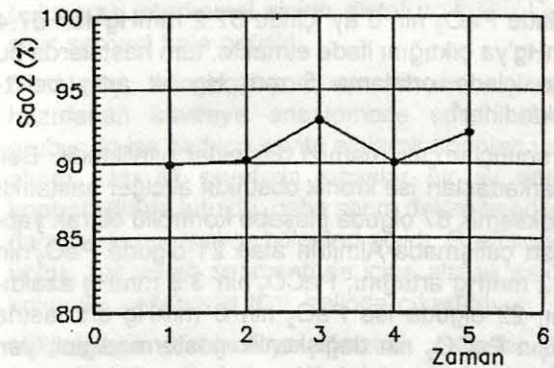
Tablo IV'te ve şekil 5 ve 6'da arteriyel oksijen saturasyonu ( $SaO_2$ ) değerleri topluca görülmektedir. Arteriyel oksijen parsiyel basıncından tedavi öncesi düzeye göre 2. saatte anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0.01$ ). 30. ve 90.günlerde ise başlangıç değerine göre anlamlı farklılık saptanamamıştır. Değerlerin tümü normal sınırların altında bulunmuştur.

**Tablo: IV- Olguların arteriyel oksijen saturasyonu değerleri**

Sıra No.	Çalışma Öncesi $SaO_2$ değerleri	Tedavi Öncesi $SaO_2$ değerleri	2 saat sonraki $SaO_2$ değerleri	30.günde $SaO_2$ değerleri	90.günde $SaO_2$ değerleri
1	82.7	82.7	87.6	83.0	92.4
2	91.6	92.9	96.6	92.3	90.0
3	84.0	81.7	81.3	84.5	83.0
4	90.6	90.4	95.4	94.8	91.0
5	95.0	95.2	95.9	95.2	92.0
6	93.2	93.2	95.0	94.9	98.0
7	87.0	83.0	87.1	71.6	87.7
8	86.8	90.6	95.4	90.8	95.0
9	92.7	93.8	93.0	93.6	93.0
10	90.4	94.6	95.4	93.5	93.0
11	92.0	92.0	97.4	93.8	95.8
12	93.0	92.6	95.4	93.2	94.6



**Şekil: 5- Olguların  $SaO_2$  değerleri**



**Şekil: 6- Olguların  $SaO_2$  % ortalama değerleri**



## Tartışma

Almitrin Bismezilatın etkisinin, perfüzyonun iyi olmadığı alanda ventilasyonu durdurarak redistribüsyona neden olduğu, kan akımını bu bölgeden ventilasyonun iyi olduğu bölgeye kaydırıldığı ifade edilmektedir<sup>1</sup>.

Konu ile ilgili olarak Castaing ve arkadaşları Almitrin Bismezilat verdikleri kronik obstrüktif akciğer hastalıklı 10 olguda bisiklet eforu sonrası plaseboya göre PaO<sub>2</sub> düzeyinde ve Ph ta anlamlı artış gözlemişlerdir.

Biz çalışmamızdaki parametreleri istirahat halinde elde ettik. Ancak PaO<sub>2</sub> düzeyindeki artış bu çalışmadaki sonuçlar ile uyumlu idi.

Connaughton ve arkadaşlarının yaptığı çift kör karşılaştırmalı bir diğer çalışmada ise Almitrin Bismezilat verilen pulmoner hipertansiyonlu 14 olguda özellikle uyanırken PaO<sub>2</sub> nin ortalama 8 mm Hg arttığı, PaCO<sub>2</sub> nin ortalama 4 mm Hg azaldığı ve oksijen satürasyonunun % 83'ten % 89'a çıktığı, uykuda da hipoksemik episodların sayısının azaldığı saptanmış, sonuçlar anlamlı bulunmuştur<sup>2</sup>.

Bizim olgularımız ise sadece uyanık iken gözlendi. PaO<sub>2</sub> deki 15.5 mm'lik artış, PaCO<sub>2</sub> deki 7,9 mm'lik azalma bu çalışmadaki bulgular ile uyumlu idi. SaO<sub>2</sub> % deki % 2.2'lik artış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmakla birlikte Connaughton'un çalışmasındaki % 6'lık artışın altında kaldı.

Howard ve arkadaşları ise 701 olguluk, plasebo kontrollü 1 yıl süren çalışmalarında, Almitrin Bismezilat verilen olguların PaO<sub>2</sub> lerinde ortalama 57.5 mmHg'den 68.3 mm Hg ye yükselme olduğu, PaCO<sub>2</sub>'nin 45 mm Hg civarında aynı kaldığı, FEV<sub>1</sub>'in 0.87'den 0.96'ya yükseldiği ve olguların polisitemilerinde azalma olduğunu ifade etmektedirler<sup>3</sup>.

Bizim çalışmamızdaki PaO<sub>2</sub> düzeyindeki artış bu çalışma ile uyumlu idi. ancak bu çalışmada PaCO<sub>2</sub> düzeyinde bir değişiklik saptanmamasına karşın biz 7,9 mm'lik azalma saptadık.

Yine Vultnerini ve arkadaşları multisentrik bir çalışmada Almitrin alan 89 hipoksemik hastadan % 75'inde PaO<sub>2</sub> nin 6 ay içinde 57.2 mmHg'dan 67.4 mmHg'ya çıktığını ifade etmekte, tüm hastalarda bu süre içinde ortalama 5 mm Hg lik artış belirtmektedirler<sup>4</sup>.

Bu sonuçlar çalışmamızı destekler niteliktedir. Bell ve arkadaşları ise kronik obstrüktif akciğer hastalıklı hipoksemik 67 olguda plasebo kontrollü olarak yaptıkları çalışmada Almitrin alan 21 olguda PaO<sub>2</sub>'nin 11.2 mmHg arttığını, PaCO<sub>2</sub>'nin 3.8 mmHg azaldığını, 22 olguda ise PaO<sub>2</sub> nin 6 mmHg artmasına karşın PaCO<sub>2</sub> nin değişkenlik göstermediğini; yan etki olarak ta 4 olguda nedeni açıklanamayan dispne artışı saptadıklarını bildirmektedirler<sup>5</sup>.

Bizim çalışmamızda bu tür bir yan etki görülmedi. Görülen tek yan etki 1 olguda ürtiker idi. Diğer bulgularımız bu çalışmanın bulgularını destekler nitelikte idi.

Arnaud ve arkadaşları ise çift kör yöntemle yaptıkları çok merkezli çalışmada 3 aylık Almitrin tedavisinden sonra ventilasyonda ortalama % 11 lik artış, PaCO<sub>2</sub> de 56.5 ten 63.4 mm Hg ya çıkış, PaCO<sub>2</sub> de ise 5 mm Hg lik düşüş saptamışlardır<sup>6</sup>.

Bu bulgular da bizim bulgularımızı destekler niteliktedir.

## Sonuç

Sübjektif olarak olgularımızın % 66.6'sında (8 olgu) 3. ayın sonunda klinik düzelme, kullandıkları diğer ilaçların miktarında azalma, % 16.6'sında (2 olgu) kısmi klinik düzelme saptanmış, % 16.6'sında ise (2 olgu) klinik bir değişiklik gözlenmemiştir. Yan etki olarak 1 olguda ürtiker saptanmış, bu olgu çalışma dışı bırakılmıştır.

Objektif olarak değerlendirildiğinde ise PaCO<sub>2</sub> de 3 aylık tedaviden sonra 15.5 mm Hg lik artış, PaCO<sub>2</sub> de 7.9 mm Hg lik azalma ve arteriyel oksijen satürasyonunda % 2.2 lik bir artma saptanmıştır. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı ve tartışılan literatür bulguları ile uyumludur.

Sonuç olarak Almitrin Bismezilat Kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında hipoksemiminin tedavisi açısından etkili bulunmuştur.

Yrd. Doç. Dr. Eser GÜRDAL YÜKSEL

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göğüs Hastalıkları ABD

Tel: 4428400/1103

16059 Görükle/BURSA

## Kaynaklar

1. Castaig Y, Manier G, Varene N, Sageaux JC, Guenard H: Effect of oral Almitrine on the Distribution of VA/Q Ratios in Chronic Obstructive Lung Disease., Bull Europ Physiopath Respir, 17, 917-32, 1981.
2. Connaughton JJ, Douglas NJ, Andrew DM, Shapiro CM, Critchley J, Pauly N, Flenley DC: Almitrine Improves Oxygenation When Both Awake and Asleep in Patients With Hypoxia and Carbondioxide Retention Caused by Chronic Bronchitis and Emphysema. Am Rev Resp Dis, 132,2:206-10, 1985.
3. Howard P, Voisin C, Ansquer JC: Long Term Trial of Almitrine Bismesylate in Chronic Obstructive Airways Disease Vectorian International Multicentre Study Group (VIMS). Am Rev Respir Dis, 135 (4), A.277, 1987.
4. Vultnerini S, Moreo GC, Chianes R, Maiorano V, Carnimeo N: Almitrine Bismesylate and Hypoxemia in COPD Patients (Results of an Italian Multicentric Trial). Europ J Respir Dis, 146 p.677-83, 1986.
5. Bell RC, Mullins RC, West LG, Bachand RT, Johanson Jr.WG: The Effect of Almitrine Bismesylate an Hypoxemia in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Ann Inter Med, 105:342-6, 1986.
6. Arnaud F, Bertrand A, Charpin J, et al: Long Term Almitrine Bismesylate Treatment in Patients With Chronic Bronchitis and Emphysema a Multicentre Double-Blind Placebo Controlled Study, Europ J Respir Dis, 126:323-26, 1983.