



Yoğun Bakım Literatüründen Seçmeler

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu ve Akut Akciğer Hasarının Erken Dönem Tedavisinde Lizofilin Kullanımının Randomize Plasebo Kontrollü Çalışması

Randomized, Placebo-Controlled Trial of Lisofylline for Early Treatment of Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome

The ARDS Clinical Trials Network; National Heart, Lung and Blood Institute; National Institutes of Health. Crit Care Med 2002;30:1-6

GİRİŞ

İnflamatuvar yanıt ve oksidan stres akut akciğer hasarı (ALI) ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)'nun karakteristik özelliklerinden biridir. Aktive olmuş fosfolipaz A2 ve açıltransferaz enzimleri linoleik asit ve oleik asitlerin membran fosfolipidleri içerisine girmesine neden olur. Oluşan doymamış fosfatidik asitler bir dizi enzimi aktive ederek membran oksidasyonu ve dolayısı ile akciğer hasarına neden olur. Lizofilin dolaşımdaki linoleik asit de dahil olmak üzere tüm serbest yağ asitlerinin miktarını azaltır. Lizofilin lipopolisakkaridler ile uyarılmış periferik mononükleer hücrelerden TNF- α , IL-1 β ve IL-6 salınımını azaltır. IL-1 ve IL-8 enjeksiyonu sonrası olan akciğer ödemi ve nötrofil akümülyasyonunu da önler.

AMAC

ALI ve ARDS tedavisinde lizofilin kullanımının yararının araştırılması.

YÖNTEM

Çalışma Şekli

Randomize plasebo kontrollü çalışma.

Çalışmaya 21 değişik hastaneden hastalar alınmıştır. Çalışmaya yoğun bakım ünitelerinde invaziv mekanik ventilasyon uygulanan, PaO₂/FiO₂ < 300, akciğer grafisinde bilateral difüz infiltrasyon, sol atrial basınç artımı kuşku olmaksızın veya pulmoner arter "wedge" basıncı < 18 mmHg olan hastalar alınmıştır. Bu kriterlerin oluşmasından sonra hastalar en geç 36 saat içerisinde çalışmaya alınmışlardır. Hastalar başka bir ARDS çalışması olan yüksek ve düşük tidal volümlü ventilasyon çalışmasından alınmıştır. Hastalar plasebo ve lizofilin grubu olmak üzere iki gruba randomize edilmişler ve lizofilin 3 mg/kg (maksimum 300 mg) 6 saatte bir intravenöz olarak uygulanmıştır. Lizofilin tedavisi 20 gün sonunda veya 48 saat boyunca başarılı spontan solunum denemesi varsa sonlandırılmıştır.

BULGULAR

1. Çalışmaya toplam 235 hasta (116 lizofilin ve 119 plasebo) alınmıştır. Çalışmaya alınan hastalar 6 ve 12 mL/kg tidal volüm uygulanan başka bir çalışmanın hastaları olarak bildirilmiştir. Bu şekilde 194 hasta çalışmaya alındık-

tan sonra 12 mL/kg tidal volüm uygulaması sonlandırıldığından, bundan sonra alınan hastaların hepsi 6 mL/kg tidal volüm almıştır. Lizofilin grubunda 116 hastanın 67 (%57.8)'i , plasebo grubunda 119 hastanın 68 (%57)'i 6 mL/kg tidal volüm almıştır. Her iki grupta metilksantin kullanımı açısından fark saptanmamıştır.

2. Yirmisekiz günlük mortalite lizofilin grubunda %31.9, plasebo grubunda %24.7 (p= 0.21) olarak bulunmuştur. Enfeksiyona bağlı mortalite açısından da her iki grup arasında fark saptanmamıştır.

3. Organ yetmezliklerinin düzelmesi her iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Organ yetmezlikleri kardiyovasküler, santral sinir sistemi, koagülasyon sistemi, hepatik ve renal sistem olarak tek tek ele alındığında da organ yetmezliği olmadan geçen gün sayısı her iki grup arasında farklı bulunmamıştır.

4. Ortalama mekanik ventilasyon süresi lizofilin grubunda 9 gün, plasebo grubunda ise 11 gün olarak bulunmuştur (p= 0.619).

5. Ciddi enfeksiyonlar açısından her iki grup arasında farklılık saptanmamıştır (lizofilin alanlarda %26, plasebo alanlarda %29).

6. Ortalama antibiyotik günleri, pozitif kan kültürü sayısı ve septik şok gelişimi de her iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.

7. Lizofilinin dolaşımdaki serbest yağ asitlerini azalttığı daha önceden bildirilse de her iki grup arasında total serbest yağ asiti miktarı, tek tek yağ asitleri düzeyleri de farklı bulunmamıştır.

8. Lizofilin çalışmasına alınan 6 ve 12 mL/kg tidal volüm alan hastaların hepsinde 28 günlük mortalite, ventilatör gün sayısı ve organ yetmezliğinin düzelmesi arasında farklılık saptanmamıştır.

YORUM

Bu çalışmada, ALI ve ARDS hastalarında tedaviye lizofilin eklenmesinin hiçbir laboratuvar ve klinik yararına rastlanılmamıştır ve çalışma erken olarak sonlandırılmıştır. ARDS'de çok az olan randomize kontrollü birkaç çalışmadan biri olması açısından önemli bir çalışmadır. Ne yazık ki ARDS'de farmakolojik tedavi yöntemi denemelerinin bu güne kadar olanlarının tamamında olduğu gibi, lizofilin ile de klinik bir başarı sağlanamamıştır. Bu çalış-

manın hastalarının alındığı düşük ve yüksek tidal volüm çalışmasının, düşük tidal volüm lehine mortaliteyi azaltacak kadar yararlı olması bir teselli olmuştur^[1]. Plasebo ve lizofilin grupları arasında mortalitede bir farklılık olmamıştır ve lizofilinin zararlı bir etkisi gözlenmemiştir. Bu sonuçlar prelinik olarak hemoraji, hiperoksi, proinflatuvar sitokinler veya bakteremi ile oluşturulmuş ALI'da akciğer hasarının ciddiyetinin lizofilin ile azaltıldığını ileri süren çalışmaların tam tersini göstermektedir^[2-5]. Bunun çeşitli nedenleri olabilir; örneğin, ALI oluşmasından sonra geçen zaman prelinik çalışmalarda maksimum 6 saat iken bu çalışmada bu süre 36 saat kadar olabilmektedir. Bir diğer neden, prelinik çalışmalar daha önce tamamen sağlıklı hayvanlarda yapılmış iken bu çalışmadaki hastaların altta yatan birçok hastalığı olması olabilir. Dolaşımdaki serbest yağ asiti miktarının düşmemiş olması yeterli dozda lizofilin kullanılmadığını düşündürülebilir, ancak lizofilinin faz 1 ve faz 2 onkoloji çalışmalarında benzer dozlar kullanılmış ve mortalite, ciddi ve fatal enfeksiyonların sayısında istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler gösterilmiştir^[6]. Serbest yağ asiti miktarının azalmamasının nedeni ARDS'de insanlarda oksidatif stres ve sitokin salınımının çok daha şiddetli olması olabilir. Bütün bu sonuçlar lizofilinin ARDS ve ALI tedavisinde yeri olmadığını göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. The acute respiratory distress syndrome network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1301-8.
2. Abraham M, Bursten S, Shenkar R, et al. Phosphatidic acid signaling mediates lung cytokine expression and lung inflammatory injury following hemorrhage. *J Exp Med* 1995;181:569-75.
3. Hybertson BM, Bursten SL, Leff JA, et al. Lysofylline prevents leak but not neutrophil accumulation, in lungs of rats given IL-1 intratracheally. *J Appl Physiol* 1997;82:226-32.
4. George CLS, Fantuzzi G, Bursten S, et al. Effects of lisofylline on hyperoxia induced lung injury. *Am J Physiol* 1999;276:776-85.
5. Hasegawa N, Oka Y, Nakayama M, et al. Effects of posttreatment lisofylline, a phosphatidic generation inhibitor, on septic acute lung injury in pigs. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:928-36.
6. Teicher BA, Kakeji Y, Northey D. Lisofylline as an adjuvant to high dose cytotoxic therapy. *Int J Oncol* 1997;11:265-72.