

Defibrotid Uygulamasının PTCA Sonrası Restenoz Sıklığı Üzerine Etkisi

Y. Doç. Dr. Vedat AYTEKİN, Prof. Dr. Muzaffer ÖZTÜRK, Doç. Dr. Servet ÖZTÜRK, Prof. Dr. Orhan ULUTİN, Prof. Dr. Cem'i DEMİROĞLU

İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

ÖZET

Defibrotid'in PTCA sonrası restenoz sıklığı üzerine etkisini incelemek amacıyla 66 hasta çalışmaya alındı. Hastalara randomize olarak defibrotid (D) uygulandı. PTCA işlemi, defibrotid uygulanan (D (+) grup) 33 hastadan 27'sinde, uygulanmayan (D (-) grup) 33 hastadan 30'unda başarılı oldu. PTCA işlemi başarılı olan 57 hasta değerlendirmeye alındı. Kontrol koroner anjiyografisi, semptomlu hastalara semptomu takiben, semptomsuz hastalara 6. ay ve sonrasında yapıldı.

D (-) ve D (+) gruplardaki hastaların yaş, cins, hipertansiyon, diabet, hiperkolesterolemi, sigara ve ailede koroner arter hastalığı anamnezi, PTCA uygulanan lezyonların sol öne inen arter, sirkumfleks arter ve sağ koroner arter oluşu ve PTCA öncesi darlık ortalama değerleri açısından yapılan karşılaştırmalarında anlamlı fark saptanmadı. PTCA sonrası darlık ortalama değerleri açısından yapılan karşılaştırmalarda anlamlı fark bulunmadı. Anjiyografik restenoz D (-) grupta 9 hastada (% 30) ve 9 lezyonda (% 24.3), D (+) grupta 15 hastada (% 57.6) ve 15 lezyonda (% 45.4) saptandı (p: ns).

Çalışmamızın sonucunda rutin tedavi prensipleri eşliğinde, defibrotid uygulanmasının anjiyografik restenoz sıklığını istatistiksel olarak anlamlı derecede etkilemediği kanısına vardık.

Anahtar kelimeler: Defibrotid, PTCA, restenoz

Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti (PTCA), ilk uygulandığı 1977 yıllarından bu yana, koroner arter hastalığı tedavisinde giderek yaygınlaşan bir yöntemdir (1,2). Ancak PTCA sonrasında % 25-35 oranında görülen restenoz, bu tedavi yöntemin en önemli sorunu olarak kabul edilmektedir (2,3). Restenoz sıklığını azaltmak amacıyla birçok araştırma yapılmıştır (2,3,4). Antiagregan tedavinin, Omega-3 yağ asitlerinin, ACE inhibitörlerinin

(özellikle cilazapril) restenoz oranını azalttığı öne sürülmüştür (2,5,6). Düşük doz aspirin ve dipiridamol kullanımı ile restenoz insidensinin % 25 civarında azaldığı bildirilmektedir (2). Post PTCA erken dönemde heparin, oral antikoagülan kullanımı ve kortikosteroid uygulamasının restenoz oranını değiştirmediği görülmüştür (3,4). Vazospazmı önlemek amacı ile yaygın olarak kullanılan kalsiyum antagonistlerinin restenoz üzerindeki etkileri halen tartışmalıdır (2,3).

Memelilerin akciğer dokusundan elde edilen bir polideoksiribonükleotid olan defibrotidin endotel fonksiyonlarını düzelttiği, profibrinolitik, anti-trombotik ve trombolitik bir ajan olduğu deneysel çalışmalarda bildirilmiştir (7,8). Ulutin ve ark. (7) defibrotidin periferik arter hastalıklarındaki etkisini göstermişlerdir.

Bu özellikleri gözönüne alınarak, defibrotidin restenoz üzerine etkisi olup olmadığını araştırmak üzere bu çalışma planlanmıştır.

MATERYEL ve METOD

Çalışmaya İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü'nde Şubat 1990, Aralık 1990 tarihleri arasında PTCA uygulaması planlanan sıralı 66 hasta alındı. Hastalar defibrotid verilmeyecekler (D (-) ve defibrotid verilecekler (D (+) olarak randomize edildi. D (+) olarak randomize edilen hastalarda defibrotid, PTCA yapılmadan 1 saat önce 200 mg ve PTCA sonrası ilki hemen olmak üzere 12 saat arayla 200 mg intravenöz verildi ve 7 gün devam edildi, daha sonra 200 mg cap. x 2/gün oral tedavi ile 15 gün sürdürüldü.

Hastaların tümüne PTCA sonrası kalsiyum antagonisti başlandı. 24 saat süre ile heparin (1000 Ü/saat) perfüzyonu yapıldı. PTCA'dan 3 gün önce başlanan asetil salisilik asit (150 mg/gün) ve dipiridamol (150 mg/gün) sürdürüldü.

PTCA başarı kriteri olarak, darlığın % 50'nin altına inmesi kabul edildi. PTCA uygulaması başarılı olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kontrol koroner anjiyografisi, semptomlu hastalara semptomu takiben, semptomuz hastalara 6. ay ve sonrasında yapıldı. PTCA yapılan damar bölgesinde % 50 ve üzerinde darlık bulunması anjiyografik restenoz kriteri olarak kabul edildi.

Her iki gruptaki hastalar yaş, cins yanında; diğer risk faktörleri, lezyon damarı, lezyonların PTCA öncesi ve sonrası darlık ortalamaları ve kontrol anjiyografisinde restenoz saptanan hasta ve lezyon sayısı açısından karşılaştırıldı.

Yapılan karşılaştırmalarda Student t testi, Ki-kare testi ve Fischer'in kesin olasılık testi kullanıldı.

BULGULAR

PTCA uygulaması, D (-) grupta 33 hastadan 6'sında, D (+) grupta 33 hastadan 3'ünde başarısız oldu. Bu nedenle değerlendirmeye 57 hasta alındı. D (-) gruptaki 30 hastanın 25'i (% 83) erkek, 5'i (% 17) kadın, yaş ortalaması 54.06 ± 8.97 (37-73 arası) idi. D (+) gruptaki 27 hastanın 22'si (% 81.5) erkek, 5'i (% 18.5) kadın, yaş ortalaması 52.74 ± 10.8 bulundu.

D (-) ve D (+) gruplardaki hastaların; yaş, cins, hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, sigara ve ailede koroner arter hastalığı anamnezi açısından yapılan karşılaştırmalarında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1).

D (-) grupta PTCA yapılan 37 lezyondan 20'si (% 54.05) sol ön inen arter (LAD), 12'si (% 32.4) sağ koroner arter (RCA) ve 5'i (% 13.5) sirkumfleks

Tablo 1. Tedavi ve kontrol gruplarının niteliği

	D (-) grup		D (+) grup		
Yaş	54.06 ± 8.97		52.74 ± 10.8		ns
Cins	Erkek	25 (% 83.3)	22 (% 81.5)		ns
	Kadın	5 (% 16.6)	5 (% 18.5)		ns
Hipertansiyon	12 (% 40)	8 (% 29.6)			ns
Diabet	7 (% 23.3)	2 (% 7.4)			ns
Sigara	17 (% 56.6)	18 (% 66.6)			ns
Aile KAH	13 (% 43.3)	15 (% 55.5)			ns
Lezyon	n: 37		n: 37		
LAD	20 (% 54.05)	22 (% 66.6)			ns
RCA	12 (% 32.4)	6 (% 18.1)			ns
CX	5 (% 13.5)	5 (% 15.1)			ns

Tablo 2. Hastalarda anjiyografik restenoz sayısı

	D (-) grup		D (+) grup		p
	n / N		n / N		
Anjiyografik restenoz (Hasta sayısına göre)	9/30 (% 30)		15/27 (% 55.5)		ns
Anjiyografik restenoz (Lezyon sayısına göre)	9/37 (% 24.3)		15/33 (% 45.4)		ns

arter (CX) idi. D (+) grupta PTCA yapılan 33 lezyondan 22'si (% 66.6) LAD, 6'sı (% 18.1) RCA, 5'i (% 15.1) CX idi (p: ns) (Tablo 1).

Lezyonlardaki PTCA öncesi darlık ortalama değeri D (-) grupta % 80.8, D (+) grupta % 82.5 (p: ns) bulundu. Her iki grupta da PTCA sonrası erken dönemde komplikasyon görülmedi.

PTCA sonrası darlık ortalama değeri D (-) grupta % 22.1, D (+) grupta % 25.9 bulundu (p: ns) (Tablo 1).

Anjiyografik restenoz D (-) grupta 9 hastada (% 30) ve 9 lezyonda (% 24.3), D (+) grupta 15 hastada (% 55.5) ve 15 lezyonda (% 45.4) saptandı (p: ns) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Defibrotid, deney hayvanlarında profibrinolitik, antitrombotik ve trombolitik olduğu gösterilmiş bir ajandır. Ancak antikoagülan özelliği yoktur. Bu etkilerini σ_2 -antiplasmin ve σ_2 -makroglobulin gibi fibrinolitik inhibitörlerinin inaktivasyonu ve doku plasminojen aktivatörü (t-PA) miktarında artma sağlayarak gösterdiği düşünülmektedir. Sağlıklı kişilerde yapılan çalışmalar; defibrotid'in kanda dolaşan t-PA inhibitörü seviyelerini düşürdüğünü göstermektedir (7,9). Ulutin ve ark. bu ilacın fibrinolitik sistemi aktive ettiğini göstermişlerdir.

Ayrıca protein C ve Faktör V seviyelerini ve prostacyclin (PGI₂) - benzeri aktiviteyi artırdığı bildirilmektedir (7). Trombosit fonksiyonlarını ise cyclic AMP artışı, malonyldialdehide (MDA) tromboxane B₂ (TXB₂) sentezinde azalma yaparak etkilemektedir. Kollajen etkisiyle oluşturulan agregasyon süresini hafif uzatmaktadır. Defibrotid'in en be-

lirgin etkisinin damar endotel hücrelerinin direkt ya da indirekt stimülasyonu olduğu bildirilmiştir (7).

PTCA sırasında meydana gelen endotel hasarlanması çeşitli olaylar zincirini başlatır. Hemostatik sistemin aktive olması ve düz kas hücrelerinin proliferasyonu sonucunda, restenoz gelişir. Damar endoteli bilindiği gibi oldukça karmaşık bir tromboz-fibrinoliz sisteminin ortasında yer almaktadır.

Olağan şartlarda nontrombojenik bir yüzey oluşturan endotel, bu özelliğini sentezini yaptığı prostoglandinler -özellikle PGI₂ ve yüzeyindeki heparan sülfat- sayesinde göstermektedir (10). Ayrıca plasminojen gibi fibrinolitik, von Willebrand faktör gibi prokoagülan, PDGF ve angiotensin converting enzyme gibi vazoaktif maddelerin sekresyonunu yaparlar (10).

PTCA sırasında endotel bütünlüğünün bozulması ile başlayan trombüs oluşumu, işlem sırasında ve sonrası erken dönemde kullanılan heparin ve antiagregan tedavi ile önlenmeye çalışılmaktadır. PTCA sonrası endotel rejenerasyonunun ortalama 1 haftalık bir süre içinde tamamlandığı bildirilmektedir (11). Endotelin daha çabuk rejenere olması ve aktif sekretuar görevini üstlenmesinin trombotik ve aterosklerotik süreçlere bağlı komplikasyonları azaltması beklenir.

Nitekim bir klinik çalışmada akut miyokard infarktüsü sonrası defibrotid uygulaması ile rekanalizasyonun daha çabuk olduğu ve infarkt alanının daha küçük olduğu öne sürülmektedir (12). Bu çalışmada defibrotid 2800 mg /gün dozda kullanılmıştır. Bir başka çalışmada defibrotid'in miyokard infarktüsü sonrasında, miyokardı erken reperfüzyonun hasarından koruduğu bildirilmiştir (13,14). Ulutin ve ark. (7) periferik arter hastalıklarında 12 haftalık defibrotid tedavisi sonrası efor kapasitesinin arttığı ve radyonüklid arteriografide kan dolaşımının daha iyi olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar defibrotid'i 600 mg/gün dozda kullanmışlardır. Çalışmamızda defibrotid 400 mg/gün dozda kullanılmıştır. Bu doz diğer çalışmalara göre daha düşüktür.

Defibrotid'in, trombosit agregasyonunu azaltıp, endotel proliferasyonunu ve t-PA seviyesini artırarak; PTCA sonrası erken dönem trombotik komplikas-

yonları ve restenoz sıklığını azaltabileceğini düşündük. Literatürde PTCA sonrası defibrotid uygulaması ile ilgili çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle planladığımız çalışmada, sonuç olarak defibrotid'in anjiyografik değerlendirmesi yapılan restenoz sıklığını etkilemediği görüldü.

Bu konuda, daha çok hasta sayısına sahip ve değişik doz şemalarını da içeren bir çalışma ile daha kesin bilgi elde edilebileceği düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Gruentzig AR: Transluminal dilatation of coronary artery stenosis. Lancet i: 263, 1978
2. Topol EJ: Textbook of Interventional Cardiology, Philadelphia, WB Saunders Company 1990. p 384
3. Mc Bride W, Lange RA, Hillis LD: Restenosis after successful coronary angioplasty: Pathophysiology and prevention. N Engl J Med 318, 1734, 1988
4. Bettmann MA: Anticoagulation and restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am J Cardiol 60:17B, 1987
5. Macdonald RG, Panush RS, Pepine CJ: Rationale for use of glucocorticoids in modification of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am J Cardiol 60:56B, 1987
6. Clozel JP, Powell JS, Kuhn H, Müller RKM, Hefli F, Baumgartner HR: Vascular protection with cilazapril. Drugs 41(Suppl 1): 62, 1991
7. Ulutin ON: Clinical effectiveness of defibrotide in vaso-occlusive disorders and its mode of actions. Semin Thromb Hemost 14(Suppl): 58, 1988
8. Ulutin ON, Fareed J, Kumar A, Walenga JM, Hoppensteadt DA: Pharmacologic profiling of the action of defibrotide on hemostatic and thrombotic models. Thrombosis and Hemorrhagic Disease. İstanbul, Gözlem Yayınevi, 1986. p 98
9. Ulutin ON, İhan-Berkel N, Balkuv-Ulutin Ş: Some observations in man with a new extractive drug: defibrotide. Progress in fibrinolysis, Edinburgh, Churchill-Livingstone, 1985. p 327
10. Braunwald E: Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia, WB Saunders Company, 1988. p 1137
11. Chesebro JH, Lam JYT, Badimon L, Fuster V: Restenosis after arterial angioplasty: A hemorrhagic response to injury. Am J Cardiol 60:10B, 1987
12. Milazzotto F, Carelli M, Citone C, et al: Use of defibrotide in the treatment of acute myocardial infarction. Semin Thromb Hemost 15:464, 1989
13. Thiemermann C, Loebel P, Schroer K: Usefulness of defibrotide in protecting ischemic myocardium from early reperfusion damage. Am J Cardiol 56:978, 1985
14. Pescador R, Porta R, Mantovani M, Prino G: Cardioprotective effects of defibrotide, a minireview. Semin Thromb Hemost 14(Suppl): 96, 1991