

UZMAN YANITLARI

COURAGE çalışmasının sonuçları klinik uygulamanızı nasıl etkiledi?

Yanıt Açıklandığı günden itibaren büyük tartışmalara yol açan COURAGE çalışmasında temel amaç, stabil koroner arter hastalığı olan olgularda iki farklı tedavi yöntemini kıyaslamaktı. 1999-2004 yılları arasında, 2287 stabil koroner arter hastası optimal tıbbi tedavi veya ilave perkütan girişim kollarına randomize edilip 2.5 ila 7 yıl süreyle izlendi. Bu çalışmanın özelliği, optimal tıbbi tedavi kolunda yaklaşımın gerçekten çok yönlü olduğu, tüm risk faktörlerini kapsadığı ve sıkı bir şekilde izlenmesiydi. Hastalara diyet, egzersiz, sigara bırakma önerisi, antiplatelet, beta-bloker, antihipertansif, antiiskemik tedavi verildi. LDL düzeyleri 60-85 mg/dl'ye düşürülecek şekilde statin ve veya ezetimib verilmesinin yanı sıra HDL ve trigliseridler de hedefe ulaştırılmaya çalışıldı ve gerektiğinde niasin ve fibratlar tedaviye eklendi. Çalışmanın sonunda toplam ölüm ve ölümcül olmayan miyokard infarktüsü sayısı perkütan girişim kolunda 211, medikal tedavi grubunda 202 bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. İstatistiksel öneme ulaşan tek özellik, perkütan girişim grubunda ilk üç yılda angina sıklığında saptanan azalmaydı. Ancak, beş yılın sonunda gruplar arasında angina açısından da fark (belki de tıbbi tedavi grubundan da zaman içinde perkütan girişim olanlar nedeniyle) kalmamıştı. Sonuç olarak, optimal medikal tedaviye perkütan girişimin eklenmesinin ölüm, ölümlü sonuçlanmayan miyokard infarktüsü ve akut koroner sendrom nedeniyle hastaneye yatışları azaltmadığı gösterildi.

Çalışmanın açıklanmasından sonra çok farklı ve tartışmalı yorumlar ortaya çıktı. Bazı araştırmacılar, stabil koroner arter hastalığında perkütan girişim devrinin bittiğini söyleyecek kadar iddialı açıklamalarda bulundular.

Çalışma yayımlandığında birlikte çıkan editör yorumunda sonuçların bugüne kadar yaptığımız uygulamaları tamamen değiştireceği iddia edildi. Stabil hastalarda artık yaklaşımın tıbbi olması gerektiği ve bu şekilde sağlık harcamalarında tasarruf sağlanabileceği söylendi.

Öte yandan girişimsel kardiyoloji grupları, bu çalışmada ilaç kaplı stent kullanılmamasının dezavantaj olduğunu, 35 bin hastanın taranıp bunlar arasında sadece 3021 hastanın çalışmaya alınma ölçütlerini tutturması nedeniyle tüm hastalara uygulanabilirliğinin zaten düşük olduğunu savundular. Çalışmanın diğer dezavantajları arasında glikoprotein inhibitörlerinin nadir kullanımı, klopidogrel önyüklemesinin yapılmadığı sayıldı. Üstelik gerçek yaşamda optimal tıbbi tedavinin bu derece hiç şaşmadan uygulanabilirliğinin zorluğu vurgulanarak, kadın hastaların çalışmada az sayıda olması nedeniyle sonuçların kadın hastalar için geçerli olamayacağı söylendi. Zaten perkütan girişimde temel amacın hastanın yaşam kalitesini artırmak olduğu ve bu çalışmada da bunun kanıtlandığı tartışıldı. Örnek olarak da kalça protezinin kimsenin ömrünü uzatmadığı, ama yaşam kalitesini artırdığı için sıklıkla uygulandığı belirtildi. Sonuç olarak birçok yazar, optimal tıbbi tedavi kolunun gerçekten optimal olduğunu, perkütan girişim kolunun ise optimal tedavi görmediğini belirtti.

Peki gerçekten stabil koroner arter hastalığı olan kişilere yaklaşımımızın değişmesi gerekir mi?

Aslında COURAGE çalışması bize bilmediğimiz yeni birşey öğretmedi, bildiklerimizi kanıtladı. Aterosklerotik damar hastalığının seyrine bakacak olursak, zaten akut koroner sendromlara yol açan plakların en ciddi darlık oluşturanlar değil, %50'nin altında darlık yaratan, yumuşak, kolesterol ve inflamasyondan zengin ve fibröz çatısı zayıf plaklar oldu-

ğunu biliyorduk. Akut koroner sendromları önlemek için de yaptığımız çabaların tüm risk faktörlerini birden hedeflemesi gerektiğini bilincindeydik. Plak stabilizasyonunu sağlayan birçok etken/risk faktörü vardı. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda daha çok tek risk faktörü, özellikle kolesterol değerleri hedeflenmişti. Ancak, global risk kavramı tüm kılavuzlarda vurgulanmakta idi. COURAGE çalışmasının başarısı, tüm risk faktörlerini birden hedeflemesinden kaynaklanıyordu. Üstelik optimal tedavi kolunda elde edilen başarı diğer çalışmalara göre daha fazla idi. Bunun nedeni, daha zor kontrol edilen sigara, beslenme gibi risk faktörlerini de aynı ciddiyette ele alıp savaşması idi. Ayrıca, LDL dışında HDL ve trigliserid hedeflerine de ulaşılmaya çalışılmıştı ki, bu daha önceki çalışmalarda denenmemişti. 2007 yılında yapılan iki ayrı çalışmada, hem HDL- hem LDL-kolesterolü hedefleyen çalışmaların bu risk faktörlerinden birini hedefleyenlere göre daha başarılı olduğu kanıtlanmıştı. Dr Tuzcu'nun IVUS çalışmalarından yaptığı bir analizde, gerçek regresyonun ancak HDL'de %7.5 artış ve LDL düzeyini 87 mg/dl'nin altına düşürmekle sağlandığı gösterilmişti. Dolayısıyla, bu çalışmada aslında yeni Avrupa Kardiyoloji Derneği Korunma Kılavuzu'nda bile önerilmeyen ilerici bir yaklaşımla HDL ve trigliseridler de hedefe kadar zorlanmıştı. Perkütan girişimin ise iskemik semptomları azaltmada başarılı olduğu zaten bilinen bir gerçektir.

Yanıt COURAGE çalışmasının sonuçları benim hasta yaklaşımım üzerinde çok etkili olmadı. Bunun çeşitli nedenleri var. Bu çalışma yayımlanmadan önce de var olan araştırmalardan ve bunların topluca değerlendirmelerinden çıkan sonuç yeterince açık idi. Kararsız angina, ST yükselmesi ve ST yükselmeli miyokard infarktüsleri dışında kateter yoluyla veya cerrahi yöntemlerle yapılacak girişimlerin, miyokard infarktüsü ve ölüm oranları üstüne olumlu bir etki göstermeyeceğinin bilinmesi idi. Şikayeti olmayan hastalarda koroner anatomi çok tehdit edici değil ise tıbbi tedaviyi ilk seçenek olarak uygulamaktaydım. Günlük hayatında şikayeti olan, fakat kararsız anginası olmayanlarda kateterle

Bu çalışmanın bize öğrettiği, tüm risk faktörleriyle ciddi bir şekilde uğraşılmasının plak stabilizasyonu konusunda başarıyı artırdığı ve kardiyovasüler olayları azalttığı gerçeğidir. Yeni tamamladığımız EUROASPIRE III çalışmasında, tüm Avrupa'da ilaç kullanımının arttığı, ama yaşam tarzına yönelik önlemler alınmadığından risk faktörlerinin düzelmediği görülmektedir. Son on yılda Avrupa'da ilaç kullanımını artmış, ama sigara tüketimi yeterince azalmamış, kilo ve diyabet sıklığı artmıştır. Bu nedenle, koroner arter hastalığı olan hastamıza perkütan girişim yapsak da yapmasak da uzun vadeli başarı için çok yönlü risk faktörü modifikasyonu şarttır.

COURAGE çalışmasının sonuçları kanımca perkütan girişimin başarısızlığı değil, tıbbi tedavinin başarısıdır ve tam uygulandığında ne kadar yararlı olduğunu göstermesidir. Günlük uygulamada yapmamız gereken, stabil hastalara çok yönlü ve agresif risk faktörü modifikasyonu, iskemik semptomlar olduğunda da perkütan girişimdir. Değiştirmemiz gereken davranış perkütan girişim endikasyonu değil, optimal tıbbi tedavide çoklu yaklaşım ve yaşam tarzını düzeltmeye verdiğimiz önemdir.

Dr. Lale Tokgözoğlu
Hacettepe Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı
06100 Ankara.

tedaviyi, sağkalımda bir üstünlüğü olmasa da, angina pektorisine karşı tıbbi tedaviden daha etkin bir tedavi olarak önermekteydim. Bir kaç nedenden ötürü bu yaklaşımım değişmedi. COURAGE çalışmasında hastaların %80'inin şikayetleri oldukça hafifti (\leq NYHA II). Böyle olmasına rağmen, tıbbi tedavi grubunun üçte biri angina pectoris yeterince kontrol edilemediği için kateter yoluyla revaskülarizasyona tabi tutuldu. Tıbbi tedaviyle izlenen hastalarda, tavsiyelere ve verilen ilaçları almaktaki uyum ve devamlılık, kolesterol düzeyi ve hipertansiyon kontrolündeki yüksek başarı, şimdiye kadarki "gerçek yaşamı" yansıtan hiçbir çalışmada olmadığı kadar yüksek. Bu durum, randomize

çalışma ortamındaki ek kaynak, özel personel ve çok yakın izleme olmaksızın benzer sonuçlara ulaşmanın kolay olmayacağını akla getiriyor. COURAGE çalışmasının sonuçlarının genelleştirilmesinde beni tereddüte düşüren noktalardan biri de, çalışmaya alınmak üzere koroner anjiyografiden sonra taranan 36 bin hastadan yalnızca %9'unun istenilen koşullara sahip olması sonunda tarananların %6'sının kabul edilmesidir. Buna ek olarak, anjiyografide ortaya çıkan anatomiyi tehdit edici bulan hekimlerin bu hastaları taramaya bile tabi tutmadan girişime göndermiş olmaları pekala mümkündür. Böyle bir durumun hasta seçiminde çok ciddi bir tarafsızlık yaratacağı açıktır. Bu noktayı ACC 2007'deki ilk sunumunda COURAGE çalışmasının baş araştırmacısına ısrarla sormama rağmen bir cevap alamamış olmam ve hala da tatmin edici bir açıklama olmayışı bu şüphemin doğru olma şansını artırıyor. Çalışmanın bu sınırlılıkları, sol ön inen veya büyük bir sağ koroner arterin başında %95 darlığı ve bunun sonucu yaygın iskemik alanları olan bir hastayı asemptomatik olsa da tıbbi olarak tedavi ve takip etmem için ikna olmama mani oluyor.

Yukarıda dile getirdiğim görüşlerim COURAGE çalışmasının yaklaşım ve uygulamalarına katkılarını tümünden yadsımamı gerektirmez. Bu araştırma, kararlı iskemik kalp hastalığının

akut koroner sendromundan farklı bir klinik tablo olduğunu, birçok hastanın hem şikayetleri hem de miyokard infarktüsü ve ölüm riski açısından en uygun tıbbi tedaviyle takip edilebileceğini doğrulamıştır. Sonuçlar bir kez daha gösterdi ki, şikayeti olmayan veya hafif olan hastalarda koroner arterlere girişim uygulamadan önce iyice düşünmem gerekmektedir. Hastaya anlayacağı bir dille tanıyı, tedavi seçeneklerini anlatmam ve hangi tedaviyi ve niye öncelikle tavsiye ettiğimi açıklamam başta gelen sorumluluğumdur. Bulunan her damar darlığının düzeltilmesi gerektiği, aksi takdirde kalp krizine hatta ölüme neden olabileceği yaygın kanısının doğru olmadığını açıkça anlatmam gerekmektedir. COURAGE çalışmasının bana bir kez daha gösterdiği, benim de hastalarımı öğretmek zorunda olduğum en önemli gerçek, aterosklerozla mücadelede çok yol aldığımızdır. İlaçları ve ilaçsız yöntemleri en iyi biçimde kullanıp, gerektiğinde kateter yoluyla yapılan tedavileri de ekleyerek kalp krizi ve erken ölümü önlemenin yanı sıra yaşam kalitesini arttırmak da elimizdedir.

*Dr. Murat Tuzcu,
Cleveland Clinic
Kardiyovasküler Tıp Bölümü,
Ohio, ABD*

Hiperlipidemi tedavisinde statinlerle fibratlar hangi olgularda birlikte kullanılmalı, nasıl kullanılmalı ve nelere dikkat edilmelidir?

Yanıt Hiperlipidemi tedavisinde birincil amaç LDL-kolesterolün düşürülmesidir. Ancak, bazı hasta gruplarında kombine hiperlipidemi görülmekte ve LDL seviyeleri sınırda ve/veya kılavuzların tedavi önerdiği rakamların altında kalmaktadır. Bu hasta gruplarında, diyabetes mellitus, metabolik sendrom ve statin tedavisi altında görülen trigliserid yüksekliği vardır. Bu grup hastalarda hem statin tedavisine devam edilmeli, hem de trigliserid yüksekliği ve HDL düşüklüğü nedeniyle bir fibrat tedaviye eklenmelidir. Kombine tedavide, LDL ve trigliserid hedefleri göz önüne alınarak dikkatli bir doz ayarlaması yapılmalıdır. Önerilen, statin

tedavisinin etkili en küçük dozu ile fibratların standart dozlarının birlikte kullanılmasıdır. Aynı gün içinde sabah ve akşam veya günü aşırı statin ve fibrat şeklinde kullanılabilir. Hasta yaşlıysa, çoklu ilaç kullanımı varsa, hafıza sorunları varsa ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk varsa yakın takiple ve toksisite riskinin arttığı belirtilerek kullanmaya dikkat edilmelidir. Hiperlipidemi tedavisinde birincil hedefin LDL düşürülmesi olduğu, ikincil hedefin de non-HDL-kolesterol olduğu gözden uzak tutulmamalıdır.

Dr. Mustafa Şan

*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı
01330 Adana*