

UZMAN YANITLARI

Pulmoner arter hipertansiyonunun güncel tedavisi konusunda yaklaşımınız nasıldır?

Yanıt Ortalama pulmoner arter basıncının istirahatte 25 mmHg, egzersizle 30 mmHg'nin üzerinde olmasına pulmoner vasküler direnç (PVR) artışı ve normal pulmoner kapiller wedge ve normal sol ventrikül diyastol sonu basıncı eşlik ediyorsa pulmoner arter hipertansiyonundan (PAH) bahsedilebilir. Nedeni ne olursa olsun PAH, sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu, fonksiyonel kapasitede kısıtlanma, nihayetinde de sağ kalp yetersizliği ve ölümlü sonuçlanır. Mortalite ve morbiditeyi artıran bu hastalığın erken tanınması yeni tedavi edici ajanların bulunmuş olması nedeniyle önem kazanmıştır. Ancak, tanı, hastalık çok ilerledikten, tüm pulmoner arteri yaygın olarak etkiledikten sonra konabilmektedir. Bunun nedeni, PAH semptomlarının hastalığa özgü olmamasıdır. Bu semptomlar görülme sıklığı sırasıyla dispne, yorgunluk, göğüs ağrısı, senkop, bacak ödemi ve çarpıntı hissidir. Birçok PAH hastası, başka hastalıkları da düşündürebilecek bu semptomlarla yanlış tanı ile tedavi edilmektedir. PAH hastalarında da fizik muayene hastalığın başlangıç dönemlerinde pek faydalı değildir. Sağ kalp yetersizliğine bağlı dikkat çekici fizik muayene bulguları hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, erken dönemde doğru tanı konmasına yardımcı olacak tetkiklere ihtiyaç vardır.

PAH düşündürecek semptom ve fizik muayene bulgusu olanlar ve PAH için yüksek risk taşıyan tüm hastalarda kullanılacak tarama yöntemi transtorasik ekokardiyografidir. Yüksek risk hastaları, ailelerinde PAH öyküsü olanlar, doğuştan kalp hastalığı olanlar, bağ dokusu hastalığı olanlar (özellikle skleroderma) ve pulmoner emboli geçirmiş hastalardır.

Klinik kuşkuyu doğrulamada ekokardiyografi değerli bir araçtır. Ancak, hastalığın kesin tanı-

sı sağ kalp kateterizasyonu ve hemodinamik çalışma ile doğrulanmalıdır. Ayrıca, başlangıç sağ kalp kateterizasyonu sırasında kısa etkili pulmoner vazodilatatörler kullanılarak akut vazodilatatör testi (vazoreaktivite testi) yapılmalıdır. Vazoreaktivite testi için kullanılacak ilaçlar intravenöz (i.v) prostasiklin (epoprostenol), i.v adenozin ve inhale nitrik oksitir. Vazoreaktivite testi için kalsiyum kanal blokerleri ise kesinlikle kullanılmamalıdır.

Pozitif vazoreaktivite testi, önerilen ilaçların kullanılması sonucunda (i) ortalama pulmoner arter basıncında (PAB) ≥ 10 mmHg azalma ile birlikte, mutlak ortalama PAB değerinin ≤ 40 mmHg değerine ulaşması ve (ii) kalp debisinde değişme olmaması veya artış olması olarak kabul edilmektedir .

Pulmoner arter hipertansiyonu tedavisinde kullanılan ilaçlar şunlardır:

Kalsiyum kanal blokerleri. Bu ilaçların kardiyak fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri nedeniyle yalnızca vazoreaktivite testine yanıt veren hastalarda kullanılması önerilmektedir. İdiyopatik pulmoner hipertansiyon hastalarının %10-15'inde vazoreaktivite testi pozitif bulunmaktadır. Bu ilaçlarla tedaviye yanıt alınan hastaların prognozları belirgin olarak daha iyidir.

Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri. Siklik guanozin monofosfat(GMP)-spesifik fosfodiesteraz 5'in selektif inhibitörü olan sildenafil, etkisini intrasellüler siklik GMP düzeyini artırarak gösterir. Siklik GMP düzeyinin artması vasküler düz kas hücrelerinde relaksasyona neden olur; ayrıca, antiproliferatif etkisi de vardır. Sildenafilin yanı sıra, daha uzun etkili tadalafil de benzer etkiye sahiptir.

Prostanoidler. Prostaglandinler, vazoreaktif etkileri uzun süreden beri bilinen ajanlardır. Prostasiklin, vasküler düz kas hücrelerinde siklik adenozin monofosfat üretiminde artışa paralel olarak vazodilatasyona neden olur.

Prostasiklinin doğal formundan daha kararlı olarak geliştirilmiş farmakolojik ajanlar PAH tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ajanların vazodilatasyon yapıcı etkileri dışında antiagregan ve anti-inflamatuvar etkileri de tedaviye katkı sağlar. Antiproliferatif, antifibrinolitik ve antifibrotik özellikte olmalarının, farmakolojik ajanların etkilerinin uzun süreli olmasında önemli olduğu düşünülmektedir. Kullanılan prostanoidler şunlardır: epoprostenol, treprostinil ve iloprost.

Endotelin reseptör antagonistleri. PAH patogenezi karışık ve henüz tamamen anlaşılmamış olmakla birlikte, endotelin-1 (ET-1) üretiminin artması da öne sürülen mekanizmalardan biridir. Endotelin-1 vazokonstriksiyon yanı sıra miyosit hipertrofisi de yapar ve ET-1 düzeyleri PAH hastalarında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Hastalığın derecesi ve prognozu ile ilişkili bulunması, endotelin reseptör antagonistlerinin tedavide kullanılabileceğini düşündürmüştür. Oral etkili, hem ET-A hem de ET-B reseptör blokajı yapan bosentan PAH hastalarında denenen ilk endotelin reseptör antagonistidir.

2000'li yıllardan itibaren PAH tedavisinde kaydedilen büyük ilerlemelere karşın, hastalık halen önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Bugüne kadar yapılan tüm çalışmalarda, olguların önemli bir kısmında hastalık ilerlemiş ve ek tedavilere gereksinim duyulmuştur. Eldeki ilaçların kombinasyonlarını içeren tedavi stratejileriyle bu grup hastalarda yarar sağlanabileceği düşünülmektedir. İloprost-bosentan, treprostinil-sildenafil, epoprostenol-bosentan, epoprostenol-sildenafil, bosentan-sildenafil, bosentan-tadalafil, bosentan-sildenafil-iloprost kombinasyonları ile tedavi başarısı sağlanabileceğini düşündüren yayınlar vardır. Kombinasyon tedavilerinin etkinliği konusunda yeterli kanıt bulunmamakla birlikte, gelecekte yapılacak çalışmalarda prostanoidlerin olası kombinasyon tedavileri içinde yer alacakları açıktır.

Her hasta en az üç ay arayla düzenli olarak değerlendirilmelidir. Ekokardiyografik bulguların takibi, 6 dakika yürüme testi, kardiyopulmoner egzersiz testi gibi invaziv olmayan yöntemler kullanılabileceği gibi, değerlendirme sonucunda progresyon şüphesi olan veya

bu süre içinde klinik kötüleşme gözlenen hastalarda sağ kalp kateterizasyonu ile hemodinamik parametreler araştırılmalıdır.

Dr. Serdar Küçüköğlü

*İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü,
34087 İstanbul.*

Koroner arter hastalığı olan diyabetli kişilerde krosiglitazon kullanımı konusunda ne düşünüyorsunuz?

Yanıt Tiazolidenion grubundan bir antidiyabetik olan rosiglitazon, PPAR- γ stimülasyonu ile kan şekeri düşürürken insülin direncini ve kardiyometabolik riski de azaltma iddiası ile kullanıma sunulmuş ve uzun zamandır alternatif tedavilerin arandığı diyabetik ve kardiyovasküler riski yüksek prediyabetik kişilerde yaygın bir reçete potansiyeline ulaşmıştı. Ancak, Nissen ve ark.nın meta-analizi sonucunda, riski düşürmesi beklenen bu ilacın aksine koroner kalp hastalığı riskini küçük de olsa artırdığının ortaya çıkmasıyla hayal kırıklığı ve çekingenlik ortaya çıkmıştır.

Bu durum, 2000'lerin başında ilk tiazolidenion olan Troglitazon'un hepatotoksisite ve ölüm olguları nedeniyle piyasadan çekilmesini de yeniden akla getirmiştir. Her ne kadar rosiglitazon ve pioglitazon daha az hepatotoksik olsalar da, sıvı retansiyonu, anemi, kilo alma ve kalp yetersizliği gibi yan etkilerinin olduğu da bilinmektedir.

Aslında şüpheler 2003 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından yan etki raporlarının değerlendirilmesi sonucunda, tiazolidenionların kalp hastalığı riskini artırabileceğinin bildirilmesi ile başlamıştır. 2005 yılında üretici firmanın raporlarında da benzer kuşkuyla dile getirilmiş ve bu durumla ilgili uyarılar, insülin kullanan hastalar başta olmak üzere ilacın prospektüsüne yazılmıştır. Ağustos 2006'da, yine üretici firmanın yaptırdığı ve 42 çalışmayı içeren bir meta-analiz sonucunda, risk artışı saptanamamış olmakla birlikte, kardiyak iskemik olaylarda %31 risk artışı olasılığı ortaya çıkmıştır. Eylül 2006'da pre-

diyabetik hastaları içeren plasebo kontrollü bir çalışmada, miyokard infarktüsü için küçük ve anlamlı olmayan bir risk artışı bildirilmiş, Aralık 2006'da da diyabetik hastalarda rosiglitazon ve metformin ile kalp yetersiziği ve iskemik olaylarda artış saptanmıştır. Bunlar yetmezmiş gibi, Mayıs 2007'de ise Nissen ve Wolski tarafından yayımlanan bir meta-analizde, rosiglitazonun miyokard infarktüsü riskini %43, kardiyovasküler ölüm riskini de %64 oranında artırdığı bildirilmiştir. Her ne kadar sonradan yayımlanan kimi analizlerde, Nissen meta-analizinin olaysız çalışmaları içine almaması nedeniyle güvenilir olmadığı belirtilmişse de, bu tartışmalar ilaç hakkındaki güvensizliği ortadan kaldıramamıştır.

Peki ama kardiyovasküler riski azaltması beklenen bir ilacın bu riski artırmasının altındaki neden nedir? Eğer metabolik parametreleri düzelttiği çok iyi bilinen bir başka ilacın, yani doksazosinin başına gelenler hatırlanırsa bu durumu anlamak kolaylaşır. Doksazosinin kardiyovasküler riski artırma nedeni bilindiği gibi nörohümorale aktivite artışıdır. Rosiglitazon hakkında spekülasyon yapmak gerekirse, burada da altta yatan nedenin sıvı retansiyonu ve kalp yetersizliğinin ağırlaşması şeklinde kendini gösteren nörohümorale aktivite artışı olduğu, insülin duyarlılığının artmasıyla insüline duyarlı katekolamin duyarlılığının artmasının da buna katkıda bulunduğu söylenebilir.

Bu durumda hekimin neler yapması gerektiği noktasında fikirler muhtelif olabilir; ancak, bazı hususları unutmamakta yarar vardır. Diyabetik hastanın zaten koroner kalp hastalığı riski olduğu hatırlanırsa, nörohümorale duyarlılığın artmasının bu kişiler için çok hoş sonuçları olmayabileceği de tahmin edilebilir. Prediyabetikler veya kardiyometabolik riski yüksek olanlar için de durum çok farklı değildir. Dolayısıyla, rosiglitazonun endikasyonu olan grupta kullanılması açısından çok fazla neden kalmadığı söylenebilir.

Bu konuyla ilgili olarak, rosiglitazonun kardeşi pioglitazon açısından henüz ortada kötü haberler bulunmamasına rağmen, rosiglitazon için esen rüzgarların pioglitazonu da etkilediği söylenebilir. Her ne kadar bir randomize çalışmada

pioglitazonun kardiyovasküler riski azalttığını gösterir bir sonuç alınmış olsa da, bu sonucun çalışmanın primer hedefi olmayıp ikincil sonuç olduğunu hesaba katmakta yarar vardır. Pioglitazon da rosiglitazon ile çok benzer şekilde sıvı retansiyonu ve kalp yetersizliğinde artış nedeni olabilir; dolayısıyla, benzer şekilde nörohümorale uyarı yapabileceği söylenebilir. Yine de, moleküler farklar iki ilaç arasında risk açısından fark yaratabilir; bu nedenle, pioglitazon hakkında yeterli veriler ortaya çıkana kadar ihtiyatlı olmakta yarar vardır. Mutlaka glitazon kullanmak gerekiyorsa, pioglitazon rosiglitazona tercih edilebilir.

Bu çerçevede, PPAR- γ stimülasyonu yaptığı saptanmış bir AII antagonisti olan telmisartanı da ele almakta yarar vardır. Şu anda telmisartan için bu yönde bir yorum yapmanın anlamı yoktur. Bu konudaki tereddütlerin ortadan kalkması için halen açıklanması beklenen ONTARGET çalışmasının sonuçlarının görülmesinde yarar vardır.

Dr. Nevrez Koylan

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı,
34390 Çapa, İstanbul*

Yanıt Koroner arter hastalığı olan diyabetiklerde rosiglitazon kullanmadığım gibi, çok önemli bir gerekçe olmadığı takdirde koroner arter hastalığı olmayanlarda da kullanmıyorum. Benzer çekinceleri pioglitazon için de geçerli kabul ediyorum. Bu nedenle, NEJM'deki Nissen makalesinin yayımlanması ve bunun güncel basında duyurulması ne beni ne de hastalarımı endişelendirmedi. Bu grup ilaçlarla ve hastaların klinik özellikleri ile aşına olmayanların da TZD reçetelendirmesini doğru bulmuyorum.

Dr. Sema Akalın

*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları Bilim Dalı,
34668 Haydarpaşa, İstanbul*