

Koroner Kalp Hastalığında Yüksek Risk Kavramı

Dr. Hakan Kültürsay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Kardiyovasküler hastalıklar günümüzde ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 1990 yılında ölüm ve kötürüm kalma nedenleri arasında 5. sırada yer alan kardiyovasküler hastalıkların 2020 yılına göre bir hesaplama yapıldığında günümüzde olduğu gibi 1. sırada yer alacağı ve yılda 14 milyon olan ölüm sayısının 25 milyon kişiye çıkacağı öngörülmektedir (1). Vurgulanması gereken bir nokta ise 1990 yılında _ olan (5milyon/9 milyon) gelişmiş/gelişmekte olan ülke ölüm oranınının 2020 yılında 1/3'ün (6milyon/19milyon) üzerine çıkacağıdır. Yani ekonomik olarak daha az tolere edebilecek olan gelişmekte olan ülkelerde bu sorun giderek daha fazla ağırlık kazanmaktadır. Gelişmekte olan bir ülke konumundaki Türkiye'de de bunun yansıması görülmekte olup TEKHARF çalışması verilerine göre 1990 yılında 1.050.000 olan koroner kalp hastası sayısının 2010 yılında 3.400.000'e çıkacağı hesaplanmaktadır (2,3).

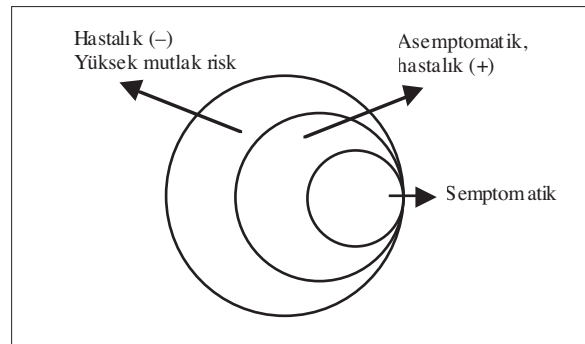
İşte böylesine önemli bir sağlık sorununda son derece yüksek maliyetle yürütülebilen tedavi çalışmalarının yanında primer ve sekonder koruyucu tedavilere ağırlık verilmesi gerektiği açıktır. Semptomatik veya asemptomatik bireyler aslında çok büyük bir kitle olan hastalısız ama yüksek risk altındaki popülasyonun küçük bir bölümünü oluşturmaktadırlar. (Şekil 1.)

Aterosklerozun erken çocukluk yaşlarından itibaren başladığı, yapılan bazı çalışmalarda açıkça gösterilmiştir. En erken lezyonlar olan yağlı iz lezyonlarının 2-15 yaş grubunda %50, 26-39 yaş grubunda %85 oranında görüldüğü, daha ileri evreyi temsil eden aterom plaklarının ise 26-39 yaş gru-

bunda %67 oranında bulunduğu bildirilmektedir (4). Bilinen majör risk faktörleri ile yeni tanımlanan risk faktörlerinin etkileri sonucu yaş ilerledikçe mutlak risk artmaktadır. İşte bu nedenle özellikle yüksek risk altındaki kişilerin erkenden tanınarak risk faktörlerine yönelik agresif tedavi ile gelişebilecek kardiyovasküler olayların önlenmesi uluslararası kardiyoloji derneklerinin hazırladıkları kılavuzlarda artık primer amaç haline gelmiştir.

Korunma kılavuzlarında yenilikler

Korunma ile ilgili olarak gerek Avrupa Kardiyoloji Derneği gerekse Amerikan kılavuzlarında (NCEP-ATP-III) multifaktöriyel yaklaşımla bireylerde toplam risk yükünün değerlendirilmesi önerilmektedir (5,6). Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzunda primer korunmada öncelik 1'den fazla risk faktörü bulunan kişilerle, erken yaşta aterosklerotik damar hastalığı başlamış olan kişilerin yakınlarına verilmektedir. Standart risk hesaplama cetvellerine göre 10 yıllık süreçte koroner kalp hastalığı gelişme riski %20'nin üstünde olan kişiler yüksek riskli olarak kabul edilmektedir. ATP-III kılavuzunda ise başlıca 3 risk kategorisi belirlenmiştir: 1.KKH veya eşdeğeri



Şekil 1. Asemptomatik, semptomatik ve yüksek risk altındaki bireylerin oransal durumu.

bulunan kişiler 2. Multipl (>2) risk faktörü taşıyan kişiler 3. Tek bir risk faktörü olan veya hiç olmayanlar. Bu kişilerde Framingham çalışması verilerine göre düzenlenen cetvellerden 10 yıllık risk hesaplaması yapıldığında ilk gruptakiler %20'nin üzerinde riske sahip kabul edilirler ve sekonder korunma altındadırlar. İkinci gruptaki kişilerden 10 yıllık süreçte risk oranı %10-20 arasında veya üstünde olanlar yüksek riskli olarak kabul edilirler ve bunlarda primer korunma kuralları uygulanmalıdır.

Koroner kalp hastalığı risk eşdeğerleri tanımlaması yenidir. Bu tanımlama içinde ilk sırada diyabet gelmektedir. Aterosklerotik hastalığın diğer formları (Periferik arter hastalığı, abdominal aort anevrizması, semptomatik karotis arter hastalığı), hesaplanan 10 yıllık riskin %20'den fazla olması da KKH eşdeğeri olarak kabul edilmiştir.

Klasik majör risk faktörlerinin yanında yeni tanımlanan risk faktörlerine de özellikle sınırda kalan olguların risk değerlendirilmesinde yer verilmektedir (7). Bunlar arasında başlıcaları Lipoprotein (a), homosistein, fibrinojen, C reaktif protein şeklinde sayılabilir. Yeni risk faktörlerinin tedavisine yönelik tedavi yöntemleri de gündeme gelmeye başlamıştır. Homosistein için Folik asit ve B6 vitamini kullanımı gibi (8).

Korunma kılavuzlarında lipid düzeylerinde de bazı değişiklikler yapılmıştır. Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzunda primer ve sekonder korunma birleştirilerek yüksek riskli kişilerde hedef LDL kolesterol düzeyi <115mg/dl, trigliserid düzeyi de <180mg/dl şeklinde belirlenmiştir. NCEP kılavuzunda ise LDL kolesterol düzeyleri risk kategorisine göre yine <100/130/160 mg/dl şeklinde korunmakla birlikte hedef trigliserid düzeyi:<150 mg/dl ve HDL kolesterol düzeyi de >40mg/dl olarak belirlenmiştir.

Her iki kılavuzda diyabet özellikle önem verilen ve agresif biçimde tedavi edilmesi gereken bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Dünyadaki genel prevalansı %2-6 olan diyabetin önümüzdeki 25 yılda görülme sıklığının 2 katına çıkacağı hesaplanmaktadır. Ülkemizde de TEKHARF verilerine göre 1990 yılında %3.4 olan görülme sıklığı, 1998 yılında %6.1'e yükselmiştir (2,3). Bu artışın altında yatan en önemli etkenler yaşlı nüfusun artması, kilo fazlalığı ve sedanter yaşam tarzıdır. Diyabetin önemi bu hastaların çoğunun kardiyovasküler komplikasyonlar ile ve erken kaybedilmesi yanısıra bu has-

talarda koroner kalp hastalığı mortalitesinin 2-5 kat daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Hızlanmış ateroskleroz diyabetin klinik olarak ortaya çıkışından yıllar önce başlayabildiği için sıklıkla eşlik eden risk faktörlerinin agresif şekilde tedavi edilmesi prognozu iyileştirme açısından önemlidir. Diyabet yeni kılavuzlarda daha geniş bir perspektifle değerlendirilerek "metabolik sendrom" şeklinde tanımlanmıştır. Bu sendromun başlıca komponentleri Tablo1.'de sıralanmıştır. Yine diyabet akut koroner sendromların ortaya çıkmasında önemli rol oynayan prokoagülan durum yaratmaktadır. Plazma fibrinojen düzeyinde yükselme, kan viskozitesinde artma, trombosit aktivasyonunda artma, von Willebrand faktöründe artma gibi (9).

Korunmada ilaç tedavisi ve ACE inhibitörlerinin yeri

Aterosklerozun en erken dönemini temsil eden ve ileri evrelerde de hep mevcut olan endotel disfonksiyonunun düzeltilmesi tedavinin ve korunmanın önemli bir unsurudur. Bu konuda etkisi kanıtlanmış olan 2 ana ilaç grubunu kolesterol düşürücü ilaçlar olan statinler ve ACE inhibitörleri oluşturmaktadır. Statinlerin gerek primer gerekse sekonder korunmadaki mortalite ve morbidite azaltıcı etkileri çeşitli çok merkezli büyük çalışmalarda kanıtlanmıştır (10). ACE inhibitörlerinin de özellikle akut miyokard infarktüsülü hastalarda gerek erken ve geç dönemde gerekse sol ventrikül disfonksiyonu olan ve olmayanlarda kullanıldığında mortalite ve morbiditeyi düşürdükleri birçok çalışmada gösterilmiştir (11). Bu etki daha çok ventriküler yeniden şekillenmenin önlenmesi yoluyla ortaya çıkmaktadır. Bu ilaçların yüksek riskli olgularda sekonder korunmadaki önemi ise ilk kez HOPE çalışmasında ortaya konulmuştur (12).

Renin-anjiyotensin-aldosteron (RAA) sisteminin önemi, bu sistemin son ürünü olan anjiyotensin-

Tablo 1. Metabolik sendromun özellikleri

Santral tipte obezite
Hiperinsülinemi
İnsülin direncinde artma
Glukoz intoleransı
Hipertansiyon
Dislipidemi (TG↑ , HDL ↓)
Endotel disfonksiyonu

II'nin bir kısmı olumlu bir kısmı ise olumsuz olan ve karşı sistemler tarafından dengelenen etkileriyle ilgilidir. Bu etkilerin aterosklerotik süreç bakımından önemli olan bazıları Tablo 2.'de sıralanmıştır (13,14).

ACE inhibitörlerinin bu olumsuz sonuçlar üzerindeki önleyici etkileri bu ilaçların adeta pleiotropik etkileri olarak tanımlanabilir. Yüksek riskli olgularda HOPE çalışmasında gösterildiği gibi kardiyovasküler olay sıklığını azaltmaları bu etkilerle açıklanmaktadır. Bu çalışmada ramipril kullanımıyla 4 yıla kadar uzanan izlem döneminde koroner kalp hastalığı bakımından yüksek riskli olgularda primer birleşik son noktada %22 azalma sağlandığı saptanmıştır. Bunun pratiğe yansımaları Tablo 3.'de görülmektedir (15).

İşte bu çalışmanın sonuçları ve devam etmekte olan bazı benzer çalışmaların erken sonuçları gözönüne alınarak ACE inhibitörü kullanım endikasyonları genişletilmiştir. ACC ve AHA tarafından 2001 Eylül ayında revize edilen kılavuzlarda ACE-inhibitö-

Tablo.2 Anjiyotensin II'nin etkileri

Vazokonstriksiyon
Miyosit hipertrofisi
Vasküler kollagen içeriğinde ↑ (aldosteron yoluyla)
Sempatik sistem aktivasyonu
Endotelin üretimi ↑
PAI-1 üretimi ↑
t-PA ↓
Sitokinler ↑ (TNF-a , MCP-1, IL-1,6,8)
Büyüme faktörleri ↑ (PDGF, bFGF, TGF-b)
Adezyon molekülleri ↑ (ICAM, VCAM, E-selectin)

Tablo 3. HOPE çalışmasında ramipril kullanımıyla sağlanan yarar.

Olay	Önlenen olay sayısı / Tedavi gören her 100 hasta
Ölüm	23
Mİ	20
İnme	11
Revaskülarizasyon	33
Kalp yetmezliği	33
Kardiyak arrest	6
Diyabetik komplikasyonlar	15
Yeni diyabet	20
Toplam olaylar	161
Hasta sayısı	74

rü endikasyonları: "Mİ sonrası olguların tümünü hiç kesmeden tedavi edin, stabil yüksek riskli hastalarda erken başlayın (anterior Mİ, Mİ öyküsü, Killip sınıfı II=53 gallop, raller, radyografik kalp yetmezliği bulgusu), kontrendikasyon bulunmadıkça koroner ve vasküler hastalığı bulunan diğer tüm hastalarda kronik tedaviyi düşünün" şeklinde özetlenmiştir (16).

Tüm bu kanıtlara karşın bu ilaç grubunun yeterince kullanıldığını söylemek olanağı yoktur. Avrupa ülkelerinde Mİ, KABG, PTKA ve miyokard iskemisi gibi nedenlerle hastaneye yatırılmış olan hastalar üzerinde yapılan bir tedavi ve risk faktörleri araştırması olan EUROASPIRE-I çalışmasında 1994 yılında hastaneden çıkışta %38 olan ACE inhibitör kullanım oranının, 1999-2000 yılında çalışma daha geniş popülasyonda tekrarlandığında (EUROASPIRE-II) yine %38'de kaldığı gözlenmiştir (17). Kullanım dozlarının da yeterli düzeyde olduğu kuşkuludur. Buna benzer bir sonuç daha fazla kullanım oranına sahip olan lipid düşürücü tedavide görülmüştür. L-TAP çalışmasında düşük risk grubundan yüksek risk grubuna doğru gidildikçe lipid düşürücü tedavi başarı oranının azaldığı yani hedef kolesterol düzeylerine varılmadığı gözlenmiştir (18).

Bu sonuçların oluşmasında; hastaların veya yüksek riskli bireylerin asemptomatik oluşları nedeniyle tedaviye yeterince önem vermemeleri, ilaçların yan etkileri ve uyum sorunları yanı sıra hekimlerin de yüksek risk grubunu yeterince tanımlayamamaları, tedavi hedeflerinin ulaşılabilirliğine yeterince ikna olmamaları ve dolayısıyla yeterince etkin tedavi uygulamamaları en önemli rolü oynamaktadır.

Sonuç olarak, yüksek risk ve korunma açısından şunlar söylenebilir; a) koroner kalp hastalığından korunmada bireylerin veya hastaların toplam risk yükü ön plana alınmalıdır, b) daha erken dönemlerde tedavi ve risk faktörleri ve yaşam şekli değişimine yönelik girişimler yapılmalıdır, c) toplum ve hekimler daha iyi eğitilerek toplam risk konusundaki bilinç artırılmalı ve böylelikle kılavuz önerileriyle gerçek pratik arasındaki fark azaltılmalıdır.

Kaynaklar

1. Murray C, Lopez A. Alternative projections of mortality, and disability by cause 1990-2020. Global burden of disease study. Lancet 1997; 349: 498-504.

2. Onat A. Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. TEKHARF çalışması verileri. Ed. A.Onat, Ohan Matbaacılık, İstanbul. 2000, s.16-23.
3. Türkiye Kalp Raporu 2000, Türk Kardiyoloji Derneği. Yenilik Basımevi, İstanbul 2000, s.11-17.
4. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650-6.
5. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-503.
6. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program(NCEP). *J Am Med Assoc* 2001; 285: 2486-97.
7. Ridker PM. Evaluating novel cardiovascular risk factors: can we better predict heart attacks? *Ann Intern Med* 1999; 130: 933-7.
8. Vermeulen EJ, Stehouwer CDA, Twisk JWR, et al. Effect of homocystein-lowering treatment with folic acid plus vitamin B6 on progression of subclinical atherosclerosis: a randomised, placebo controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 517-22.
9. Campbell IW. Type 2 diabetes: 'the silent killer'. *Practical Diabetes Int* 2001; 18: 187-91.
10. Waters DD. What do the statin trials tell us? *Clin Cardiol* 2001;24(Suppl. III): 3-7.
11. Enar R, Okay T. ACE inhibitörleri, Koroner Kalp Hastalığı, Primer ve Sekonder Korunma. 2001. Ed. H.Kültürsay. Argos AŞ İstanbul 2001, s.401-52.
12. Heart Outcome Prevention Evaluation Investigators. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitor; ramipril on cardiovascular events in high-risk patients. *New Engl J Med* 2000; 342:145-53.
13. Vaughan DE. Angiotensin, fibrinolysis, and vascular homeostasis. *Am J Cardiol* 2001; 87(suppl): 18C-24C.
14. Weiss D, Sorescu D, Taylor R. Angiotensin II and atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2001; 87(suppl): 25C-32C.
15. Sleight P. Outcome of patients receiving ramipril:main and subgroup results. Satellite symposium: "Emerging approaches to cardiovascular disease; detailed results and implications of the HOPE study." AHA 72nd Session Atlanta, Nov. 7-10, 1999
16. AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease:2001 update. *Circulation* 2001; 104: 1577-9
17. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. Principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J* 2001; 22: 554-72.
18. Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP). A multicenter survey to evaluate the percentages of dylipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein goals. *Arch Int Med* 2000; 160: 459-67.