

Statinle Zannedildiğinden Daha Fazla Koruma

Statinler daha önce zannedilenden çok daha geniş bir aralık içindeki miyokard enfarktüsü ya da inme riski olan hastaları korur. Diabeti olan, arteriyel hastalığı olan, daha önce inme geçirmiş olan hastalara, erkeklerle olduğu kadar kadınlara ve hem gençlere hem de yaşlılara (70 üstü) koruma sağladığı bulunmuştur. En dikkat çekici olan da önemli faydaların yüksek kolesterol düzeylerine sahip olanlar kadar 5mmol/l'nin (yaklaşık 200mg/dl) altında total kolesterol veya 3mmol/l'nin altında (yaklaşık 120 mg/dl) LDL kolesterol düzeylerine sahip yüksek riskli hastalarda da gösterilmiş olmasıdır.

Klinisyenler tarafından hazırlanacak bir başka raporda simvastatinin sadece bir ilk olay riskini değil birbirini izleyen olayların riskini de azalttığını gösterecektir.

Bunlar; Oxford Üniversitesi Medikal Araştırma Kurulu Klinik Çalışma Servis Ünitesi, Oxford, İngiltere'den Dr. Rory Collins ve arkadaşları tarafından yönetilen ve İngiliz Kalp Vakfı ve klinisyenlerle işbirliği içinde yürütülen Kalp Koruma Çalışmasının (HPS) dönüm noktası denilebilecek bulgularıdır.

Araştırmacıların bulgularının statinlerin öndeden düşünülen çok daha geniş bir aralık içindeki yüksek riskli hastada önemli fayda gösterdiği konusunda şüphesi yoktur. Bu yeni bulgular dünya çapındaki yüz milyonlarca hastanın tedavisi ile uygun düşmektedir.

"Sonuç olarak eğer şu anda ekstra bir 10 milyon yüksek riskli hastaya daha statin tedavisi başlansa bu; bir yılda 50.000 hayatı

kurtaracaktır ki bu da her hafta bin hayat demektir. Üstelik aynı sayıda hasta da non-fatal kalp krizi ya da inmeden korunmuş olacaktır."

İngiliz Kalp Vakfı medikal direktörü Sir Charles George Britanya'da Klinik Excellence Ulusal Enstitüsü, Amerika'daki Ulusal Sağlık Enstitüleri, Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Amerika Kalp Birliği tarafından hazırlanmış olan statin kullanımıyla ilgili ulusal ve uluslararası rehberlerin özetinin acilen oluşturulması gerektiğini belirtmiştir. Bu çalışmanın açık mesajı "kolesterol düzeylerini değil riski tedavi edin"dir.

Çalışma, yaşları 40-60 arasında değişen ve koroner arter hastalığı, diğer oklüzif arteriyel hastalığı ya da diabeti olan 20.536 İngiliz hastayı kapsamıştır. Hastalar 5 yıl boyunca günde 40mg simvastatin (ortalama uyum %85) ya da eş düzeyde plasebo (ortalama çalışma dışı statin kullanımı: %17) almak üzere ayrılmışlardır. Analizler belirli olayların ilk kez ortaya çıkışını baz almıştır ve simvastatin alan hastalarla plasebo alanlar karşılaştırılmıştır.

Tüm nedenli mortalite önemli ölçüde azalmıştır -simvastatin alan 10,269 hastada 1,328 ölüm (%12.9) görülmesine karşın plasebo alan 10,267 hastada ise 1,507 ölüm (%14.7) gözlenmiştir-. Bu miktarlar koroner ölüm sıklığında simvastatin alan grupta %18'lik bir rölatif azalmaya karşılık gelmektedir.

Üstelik diğer vasküler olaylarda da çok önemli azalma gözlenmiştir -simvastatin alan grupta 194 hasta (%1.9) ve plasebo grubunda 230 hasta (%2.2)-. Vasküler ol-

mayan ölümlerde de önemsiz bir azalma gözlenmiştir.

Klinisyenler ayrıca nonfatal miyokard enfarktüsü veya koroner ölüm, nonfatal ya da fatal inme ve koroner ya da non-koroner revaskülarizasyon sıklığında da %25'e varan azalmalar bulmuşlardır.

Simvastatin iyi tolere edilmiş ve majör yan etki gözlenmemiştir. Simvastatinin yararları aspirin, beta blokerler ve ACE inhibitörleri gibi diğer kardiyoprotektif tedavilere ektir.

İlk yıl içinde majör vasküler olaylardaki azalma önemli olmamış ancak her ayrı yıl içinde önemli ölçüde azalma görülmüştür. Bu tedavi ile miyopati riskindeki yıllık artış yaklaşık %0.01 olmuştur. Kansere insidansı ya da diğer vasküler olmayan olaylara bağ-

lı hospitalizasyon ile ilgili önemli yan etki gözlenmemiştir.

Klinisyenler beş yıllık tedavinin yaş, cinsiyet ve kolesterol konsantrasyonlarından bağımsız olarak her 1.000 insandan 70-100'ünü bu majör vasküler olayların en az bir tanesinden koruduğu sonucuna varmışlardır. Daha uzun tedavi daha büyük absö-lüt faydalar sağlayacaktır.

Araştırmacılar şu anki bulguların ve ileriki raporlarında yer alan bulguların ışığında çalışmalarının sonucuna şunu eklemiştir: "Bu nedenle bu tedavi özellikle iyi tolere edildiği ve güvenli olduğu için şu anda tedavi almayan pek çok yüksek riskli hasta tipi için çok değerli gibi görünmektedir."

Lancet 2002; 360: 7-22

Ek Salmeterol Kronik Obstrüktif Pulmoner Hastalıkta Rahatlama Süresini Uzatır

Dispneyi önlemek için verilen salmeterolün bir ekstra dozu etki süresini uzatır. Ancak hastalarda ek pik forced ekspiratuar volüm 1 görülmez.

Naples, İtalya'daki araştırmacılar kronik obstrüktif pulmoner hastalığı olan 15 hastada iki katına çıkarılmış salmeterol dozunun respiratuar fonksiyon üzerine etkisini araştırmışlardır.

Hastalar salmeterolün konvansiyonel dozlarıyla düzenli tedavi almaktadırlar. İki ayrı gün bu dozları inhale etmişler ve bundan dört saat sonra aynı dozda ilacı ya da plaseboyu inhale etmişlerdir.

Akciğer fonksiyonları ilk ilaç verilisinden önce ve daha sonraki 12 saat içinde kontrol edilmiştir. Ekstra salmeterol alan hastalarda başlangıçtan itibaren dört saat

sonra FEV1'de ortalama 0.174 litre pik artış görülmüştür. Plasebo grubunda ise FEV1'de ortalama 0.141 litre pik artış başlangıçtan beş saat sonra görülmüştür.

12 saat sonra başlangıçtan itibaren FEV1 artışı ekstra salmeterol alan grupta 0.149 litre olurken plasebo grubunda ise 0.041 litre olmuştur.

12 saat sonra eğri altındaki ortalama FEV1 alanları salmeterol eklendiğinde 2.01 litre ve plasebo eklendiğinde 1.30 litre olarak belirlenmiştir. Eđri altındaki FEV1 alanları arasındaki fark 12 saat sonunda istatistiksel olarak anlamlı bulunurken dört saat sonunda anlamlı değildir. Ekstra salmeterol kalp hızını önemli ölçüde artırmamış ve standart nabız oksimetreyi önemli ölçüde azaltmamıştır.

Pediyatrik Asetaminofen Overdozunda 48 Saatlik Gözlem Önerilmektedir

Akut asetaminofen overdozu olan pediyatrik hastalar ilacın alınmasından sonra en az 48 saat süreyle izlenmeli ve tedavi edilmelidir.

Amerikalı araştırmacılar ilaç alımından sonraki 48 saat içinde protrombin zamanı (PT), aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferazın (ALT) normal değerlerde olmasının bu tip çocuklarda düşük hepatotoksisite riski açısından en önemli gösterge olduğunu belirtmişlerdir. PT, AST ve ALT ölçümlerinin ilacın alımından sonraki 24 saat içinde yapılmasının hepatotoksisite için belirleyici olmadığını bulmuşlardır.

Arkansas Üniversitesi Tıp Bilimleri ve Little Rock'daki Arkansas Çocuk Hastanesi'nden araştırmacılar akut asetaminofen

zehirlenmesi ile hastaneye başvuruların 10 yıllık bir retrospektif analizini yapmışlardır.

Hangi klinik bulguların en düşük asetaminofene bağlı hepatotoksisite riskini en iyi gösterdiğini saptamak amacıyla 95 hasta grafiği belirlemişlerdir.

Dahil edilme kriterleri, normogramla olası toksisite çizgisinin üstünde asetaminofen dozuna sahip olma, 24 saat içinde hastaneye ulaşma ve ilk 24 saat içinde ölçülmüş başlangıç PT, AST ve ALT değerlerinin olmasıdır.

41 hasta grafiği tüm kriterleri taşımaktadır. Bunların 16'sında hepatotoksisite tespit edilmiştir.

Journal of Pediatrics, 2002; 140: 522-526

Solid Tümörlerde Kemoterapi Kombinasyonu Uygundur

İlerlemiş solid tümörleri olan hastaların tedavisinde pegyated liposomal doksorubisin (PLD) ve paclitaxel kombinasyonu kabul edilebilir bir toksisiteye sahiptir.

Heraklion Üniversitesi Genel Hastanesi, Yunanistan'dan araştırmacılar tolere edilebilen maksimum dozları ve kombine kemoterapinin doza sınırlayıcı toksisitesini belirlemek üzere bir faz I alışma düzenlemişlerdir. Çalışmada 26 hasta yer almıştır. Araştırma-

cılar araştırabildikleri histolojik olarak belirlenmiş ilerlemiş solid tümörü olan 18 hastada bir tam ve dört parsiyel yanıt almışlardır. Yanıtlar özellikle meme kanseri olan hastalarda oluşmuştur.

Araştırmacılar hem PLD hem de paclitaxelin farklı tümör tipleri için en aktif ajanlar arasında bulunduğunu açıklamışlardır. PLD serbest ilaca göre daha iyi bir farmakokinetik profile ve toksisite profiline sa-

hiptir.

Tedavi her iki haftada bir birinci gün PLD'nin artan dozlarının 30 dakikada IV infüzyonu ve ikinci gün üç saatlik IV pacitaxel infüzyonunu içermektedir. Araştırmacılar 28 gün içinde birbirini izleyen iki tedavinin verilmesini bir siklus olarak tanımlamışlardır.

Tedavinin ilk dört haftasında doz sınırlayıcı toksisite araştırılmıştır.

Sadece bir febril nötropeni dönemi görül-

müştür. Hematolojik toksisite genellikle hafif olmuştur.

Doz sınırlayıcı toksisite biri hariç tüm vakalarda 2 veya 3'üncü derece nötropeni olmuştur. Hastalardan biri ilk tedaviden bir gün sonra kardiyak arrest nedeniyle ölmüştür. Sadece bir hastada ilk dozdan sonra 4. derece nötropeni gelişmiş bir diğerinde de en yüksek dozdan sonra gelişmiştir. En yüksek dozu alan 6 hastanın 3'ünde 3'üncü derece nötropeni gelişmiştir.

Endotelin Antagonizması Diabetik Kalbe Yardım Edebilir

Endotelin-1 diabetik hastalarda iskemi-reperfüzyon hasarı oluşumunda anahtar olabilir ve endotelin reseptör antagonistlerinin kullanılması diabetik kalbin kardiyoplejik arrest ve reperfüzyona olan direncinin azaltulmasında uygun yaklaşım olabilir.

Bu görüşler Toronto Üniversitesi, Toronto Genel Hastanesi, Toronto, Ontario ve Calgary Üniversitesi, Foothills Hastanesi, Calgary, Alberta'dan doktorlar tarafından yürütülmüş olan bir çift Kanada çalışmasıdır.

Bu iki çalışma diabetik hastaların artmış iskemik olay riski ve düşük output sendromu ile karşı karşıya olması ve iskemi ve reperfüzyona düzensiz yanıtlar vermeleri ile ilgili giderek artan kanıtlara karşı olarak yapılmıştır.

Hiperglisemi endotelin-1 üretimi için potent bir uyarandır. Böylece bu hastalarda endotelin-1'in artmış üretimi, etkisi ya da her ikisi endotelin disfonksiyonunun önemli bir mediatörü olabilmektedir.

Dr. Subodh Verma ve arkadaşları koroner

arter bypass graft operasyonu geçiren diabetik ve nondiabetik hastalarda kardiyoplejik arrest ve reperfüzyonun koroner sinüsten çıkan endotelin-1 düzeyleri ve atrial arteriyolar vasküler cevaplar üzerindeki etkisini araştırmışlardır.

İlk çalışmada araştırmacılar 13 diabetik ve 12 nondiabetik hastada koroner sinüsten çıkan endotelin-1 düzeylerini başlangıçta ve reperfüzyonun 1 ve 10'uncu dakikalarında karşılaştırmışlardır. Her iki grup yaş, ejeksiyon fraksiyonu, Parsonnet skoru ve crossclamp zamanı açısından benzerlik göstermektedir.

İkinci çalışmada perioperatif iskemi reperfüzyonuna bağlı atrial arteriyollerin vasküler cevapları videomikroskopi ile araştırılmıştır.

Atrial mikrodamarlar aortik crossclampın çıkarılmasından önce ve sonra elde edilmiş ve bir endotelin-A reseptör antagonisti olan BQ-123'ün varlığında ve yokluğunda eksojen olarak verilen endotelin-1 ve substans P'ye vasküler cevaplar çalışılmıştır.

Reperfüzyondan sonra 1 ve 10'uncu dakikalarda diabetik hastalar nondiabetiklere göre daha fazla endotelin-1 oluşturmuşlardır.

Kardiyoplejik arrest ve kardiyopulmoner bypassdan önce her iki hasta grubunda atrial mikrodamarlardaki endotelin-1'e bağlı vazokonstriksiyon benzer olmuştur.

Nonendotelin-1 tarafından oluşturulan vazokonstriksiyon her iki grupta da kardiyopulmoner bypass ve reperfüzyondan sonra oluşsa da bu cevap diabetiklerin mikrodamarlarında daha büyük olmuştur.

Bypass öncesi substans P'ye bağlı vasodilatasyon her iki grupta da atrial mikrodamarlarda benzer görülmüştür. Bypass ve reperfüzyon sonrası substans P tarafından oluş-

turulan vazodilatasyon her iki grupta da azalmıştır. Ancak bu cevap diabetiklerde daha fazla olmuştur.

Hem diabetikler hem de nondiabetiklerde BQ-123 ko-inkübasyonu substans P tarafından oluşan vazodilatasyonu yeniden oluşturmuşlardır.

Bu çalışma 3 önemli sonuca sahiptir: kardiyopulmoner bypass ve reperfüzyon sonrası endotelin-1'in koronerden dışarıya salınımı diabetiklerde nondiabetiklere göre daha yüksektir, diabetik koroner mikrodamarlar bypass ve reperfüzyona daha fazla endoteline bağlı vazokonstriksiyon ve daha az nitrik oksite bağlı vazodilatasyonla cevap verirler ve bu bulgular endotelin antagonizması ile azalır.