

Raynaud Hastalığı ve Felodipin ile Asetilsalisilik Asit Kombinasyonunun Tedavideki Etkinliği

RAYNAUD'S DISEASE AND THE EFFECTIVENESS OF THE COMBINATION OF FELODIPINE AND ACETYLSALICYLIC ACID IN THE TREATMENT

G.Levent OKTAR*, Göksele ERGÜL*, İlkar GELİŞEN*, Erkan DİKMEN**

* Dr., S.B. Dr.Muhittin Ülker Acil Yardım ve Travmatoloji Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Bölümü,

** Dr., S.B. Dr.Muhittin Ülker Acil Yardım ve Travmatoloji Hastanesi Göğüs Cerrahisi Bölümü, ANKARA

Özet

Raynaud hastalığının tedavisinde etkinliği araştırılan birçok vazodilatatör ajan arasında kalsiyum kanal blokerleri son yıllarda popülarite kazanmaktadır. Çalışmamızda bir dihidropiridin kalsiyum kanal blokeri olan felodipin ve düşük doz asetilsalisilik asit kombinasyonunun Raynaud hastalarındaki etkinlik ve tolerabilitesi değerlendirilmiştir. Çalışmayı tamamlayan 14 hastanın 4'ünde 3 aylık izlem boyunca Raynaud atakları tam olarak önlenmiştir. Hipotansiyon nedeni ile ilacı kesilmek zorunda kalınan ve çalışmayı tamamlayamayan 2 hasta dışındaki hastalarda ilaç tedavisinin sonlandırılmasına yol açabilecek önemli bir yan etki gözlenmemiştir. Kalan 10 hastanın 9'u atak sayısında ve şiddetinde bir azalma olduğunu ifade etmişlerdir. Günlük 10 mg/gün felodipin dozunun üzerinde cilt reaksiyonları, hafif ayak bileği ödemi, baş ağrısı ve halsizlik gibi yan etkilerin görülme sıklığında artış izlenmiştir. Bu nedenle günlük optimal doz 5 - 10 mg olarak belirlenmiştir. Tedaviyi düzenli olarak sürdüren bir hastada ise olumlu bir sonuç alınamamıştır. Tedavi öncesi ve sonrası uygulanan bilateral üst ekstremitelerdeki Doppler ultrasonografilerinde ölçülen radial arter akımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Sonuç olarak günde tek doz felodipin ve asetilsalisilik asit kullanımı ile hastaların subjektif yakınmalarında önemli sayılabilecek bir oranda düzelme sağlanabildiği halde, bu verinin daha yüksek sayılı serilerde kontrol grubu ile karşılaştırmalı sonuçlar ve pletizmografik çalışmalar ve buzlu su testi gibi objektif bulgularla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Raynaud hastalığı, Felodipin, Asetilsalisilik asit

T Klin Kardiyoloji 2000, 13:422-425

Summary

Calcium channel blockers have recently gained an increasing popularity among the vasodilator agents, which have been investigated in the treatment of Raynaud's disease. In our study the effectiveness and tolerability of the combination of felodipine, a dihydropyridine calcium channel blocker, and low-dose acetylsalicylic acid in Raynaud patients. 4 of 14 patients who completed the investigation became free from Raynaud attacks. No important side effects were observed except for the two patients, in whom the felodipine treatment was stopped because of hypotension. Nine of the remaining 10 patients expressed a reduction in the severity and the number of attacks. The felodipine doses over 10 mg/day caused an increase in the incidence of side effects, as skin reactions, mild ankle oedema, headache and weakness and because of this 5-10 mg/day were the optimal doses. No improvement was observed in one of the patients. The difference between radial arterial flow, evaluated in Doppler flow imaging study before and after the treatment, was not significant statistically. In conclusion, although a subjective improvement was obtained in our patients, we think that comparative studies including more patients and objective findings, as plethysmographic investigations and cold water tests, are needed to support our data.

Key Words: Raynaud's disease, Felodipine, Acetylsalicylic acid

T Klin J Cardiol 2000, 13:422-425

Geliş Tarihi: 03.01.2000

Yazışma Adresi: Dr.G.Levent OKTAR
10.Cad. Tusso Blokları L-2/4
06510, Emek, ANKARA

1862 yılında Maurice Raynaud tarafından tanımlanan Raynaud sendromu el ve ayaklarda digital arteriollerini tutan ve soğuk, emosyonel stres veya vazokonstriktör ilaç kullanımı sonucu gelişen

Tablo 1. Raynaud fenomeninin nedenleri

A. Kollagen Doku Hastalıkları	
- Lupus eritematosus	- Sjögren sendromu
- Polimiyozitis	- Romatoid artrit
- Skleroderma	- Vaskulitis
B. Hematolojik Hastalıklar	
- Trombolitik hastalıklar	- Krioglobulinemi
- Polisitemi	- Trombositopeni
C. Arteriyel Hastalıklar	
- Buerger hastalığı	
- Arteriyosklerozis obliterans	
D. Mekanik Bası	
- Karpal tünel sendromu	
- Toraks çıkımı sendromu	
E. Mesleki Nedenler	
- Vibrasyon ve perküsyon	- Kurşun
- Polivinil klorid	- Arsenik
F. İlaçlar	
- Beta blokerler	- Sitotoksik ajanlar
- Ergot preparatları	- Oral kontraseptifler
- Soğuk algınlığı ve zayıflama ilaçları	
G. Enfeksiyon Hastalıkları	
- Enfeksiyöz mononükleozis	
- Lyme hastalığı	
H. Alışkanlıklar	
- Nikotin	
- Kafein	
I. Neoplazmalar	
- Lösemi	
- Multipl myelom	
- Gizli neoplazmalar	

vazospazm ile karakterizedir (1). Bu belirtiler hastada benign primer bir bozukluk şeklinde ise Raynaud hastalığı; kollagen doku hastalıkları gibi başka bir hastalığa sekonder olarak görülüyorsa Raynaud fenomeni olarak isimlendirilir (2). Raynaud fenomeninin olası nedenleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Raynaud hastalığı daha çok kadınlarda görülür ve ilerleyici özelliindedir. Hastalığın karakteristik triadı solukluk, siyanoz ve kızarıklık-tan oluşan aralıklı renk değişiklikleridir. Bu semptomlar genellikle kış aylarında artar, yaz aylarında ise azalır veya kaybolur. Parmaklardaki belirtiler nadiren el ve ayakların proksimal kısımlarına ilerleyebilir. Parmak uçlarında ülserasyonlar ve seyrek olarak gangren gelişebilir (1).

100 yılı aşan bir süredir yapılan çalışmalara karşın Raynaud hastalığının patofizyoloji ve tedavi

Tablo 2. Raynaud hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçlar

A. Periferik vazodilatör ilaçlar
Kalsiyum antagonistleri
Nifedipin
Verapamil
Diltiazem
Felodipin
Alfa-adrenerjik blokerler
Rezerpin
Guanetidin
Prazosin
A.C.E. inhibitörleri
Kaptopril
Serotonin reseptör antagonistleri
Ketanserin
Naftidrofuryl
B. Viskozite ve eritrosit rijiditesini azaltan ilaçlar
Pentoksifilin
C. Prostaglandin metabolizmasını etkileyen ilaçlar
Prostaglandin E1
Balık yağı
D. Antiagregan ilaçlar
Asetilsalisilik asit
Dipiridamol

stratejisi tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Digital arter vazospazmının nedeni olarak ileri sürülen iki temel varsayım sempatik sinir sistemi aktivitesindeki artış ve digital arterlerdeki lokal yapısal bozukluktur (3). Alfa-2-adrenoreseptörlerinin duyarlılık ve/veya konsantrasyonlarındaki artış, serotoninergik reseptörlerin aktivasyonu ve son olarak ortaya çıkarılan vazokonstriktif peptid endotelin-1'deki artış ile birlikte potent vazodilatör kalsitonin gen-ilişkili peptiddeki kantitatif azalma, vazospazm mekanizmasının daha iyi anlaşılabilmesi ve yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde yardımcı olabilir (3).

Günümüze kadar çeşitli yayınlarda, değişik kalsiyum kanal blokerlerinin de içinde bulunduğu birçok vazodilatör ajanın Raynaud hastalığının tedavisinde etkin olduğu bildirilmiştir (2,4,5,6,7). Tedavide kullanılan ajanlar Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu çalışmada bir dihidropiridin kalsiyum kanal blokeri olan felodipin ve düşük doz asetilsalisilik asit kombinasyonunun Raynaud hastalarındaki etkinlik ve tolerabilitesi değerlendirilmiştir.

Hastalar ve Yöntem

Kış aylarında haftada en az 5 tipik Raynaud atağı tanımlayan 14 kadın ve 5 erkekten oluşan toplam 19 hasta çalışmaya alındı. Hastaların tamamına çalışma hakkında bilgi verilerek izinleri alındı. Ekim 1998 ve Nisan 1999 ayları arasında yürütülen çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşı 33 ± 9.9 'du. Hastalara çalışma öncesi tam kan sayımı, sedimentasyon, periferik yayma, total biyokimya, tam idrar analizi, antinükleer antikor, romatoid faktör ve iki yönlü servikal grafi tetkikleri uygulanarak Raynaud fenomeninin sekonder olarak görülebileceği hastalıklar ekarte edilmeye çalışıldı. Daha sonra hastalara günde 5 mg tek doz felodipin ve 80 mg asetilsalisilik asit başlandı. Üç haftalık kullanım sonrası yakınmalarında düzelme görülmeyen hastalarda felodipin dozu 10 mg'a çıkarıldı. Yine 3 hafta sonra atakların sayısı ve şiddetinde azalma olmayan hastalarda felodipin 20 mg/gün dozunda kullanıldı. Tedavi süresi 3 aya tamamlandı. Hastalardan tedavinin 3.haftasından sonra haftalık atak sayısını ve atakların ciddiyetini zayıf, orta şiddette ve şiddetli oluşuna göre sırasıyla 1, 2 ve 3 şeklinde kaydetmeleri istendi. Tedavi öncesi ve sonrası hastaların 9'una bilateral üst ekstremitte arteriyel Doppler ultrasonografi uygulanarak radial arterde akım ölçümü yapıldı.

İstatistiksel değerlendirme Student's paired t-test ile yapıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Çalışma sırasında kontrollere gelmeyen 2 hasta, hipotansiyon nedeni ile ilaçları kesilmek zorunda kalınan 2 hasta ve toraks çıkımı sendromu nedeniyle 1. kosta rezeksiyonu yapılan 1 hasta çalışma dışında tutuldu. Geriye kalan 14 hastanın 4'ünde (% 28.5) tedavinin 1. ayından sonra 3. ayın sonuna kadar Raynaud atakları tam olarak önlendi. Bu hastaların 3'ünde felodipin dozu 10 mg/gün, 1'inde ise 20 mg/gün şeklindeydi. Tedavi ile atakları tam olarak önlenemeyen ancak sıklığında azalma sağlanan 9 hastada (%64.3), tedavi öncesi haftada 5.78 ± 0.97 olan atak sayısı tedavi sonrası 2.33 ± 1.11 'e inmiştir ($p < 0.05$). Aynı hastalar tarafından tedavi öncesi atakların şiddeti ortalama 2.33 ± 0.7 olarak skorlandırılırken ilaç tedavisi ile birlikte aynı değer ortalama 1.44 ± 0.52 olarak belirtildi

($p < 0.05$). Felodipin dozu kademeli olarak 20 mg/güne kadar artırılan 1 hastada 3 aylık tedavi sonunda hiçbir olumlu sonuç alınamadı (%7.1). Tedavi öncesi ve sonrası 9 hastaya uygulanan bilateral üst ekstremitte arteriyel Doppler ultrasonografilerinde sırasıyla 0.47 ± 0.06 m/sn ve 0.50 ± 0.05 m/sn olarak ölçülen ortalama radial arter akımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p = 0.14$).

Tartışma

Raynaud sendromlu hastaların çoğunda özellikle el ve ayakları sıcak tutmak için alınacak basit fiziksel önlemler ile semptomatik olarak düzelme sağlanabildiği halde semptomların ciddi olduğu bazı hastalarda medikal veya cerrahi tedavi gerekebilir. Raynaud sendromunda sınırlı bir role sahip olan cerrahi tedavi sadece toraks çıkımı sendromu, karpal tünel sendromu ve tromboembolik obstrüksiyonlarda endikedir (2). Medikal tedavide ise hedef lokal perfüzyonun artırılması olmalıdır. Raynaud sendromunun tedavisinde bu amaçla kullanılan vazodilatör ajanları geniş şekilde araştıran Waller, α -reseptör antagonistleri thymoxamine ve prazosin ile kalsiyum antagonisti nifedipinin hastaların 2/3'sine kadar bir oranda yarar sağladığını bildirmiştir (8). Kalsiyum antagonistlerinin kalsiyumun hücre içine girişini bloke ederek vasküler düz kaslarda gevşeme sağlayıp çeşitli organ sistemlerinde iskeminin sitotoksik etkilerini azalttığı bilinmektedir. Son yıllarda bu gruptan özellikle nifedipin ve felodipin Raynaud sendromunun tedavisinde ön plana çıkmıştır (9). Nifedipinin günde 3 kez 10-20 mg.'lık dozlarının Raynaud hastalığının tedavisinde etkin olduğu ve hatta soğuğa maruz kalmadan 15-30 dakika önce sublingual yolla kullanılan 5 mg.'lık dozun profilaksi sağladığı çeşitli yazarlar tarafından bildirilmiştir (9-11). Schmidt ve arkadaşları ise Raynaud hastalığında felodipin ile nifedipin kullanımı arasında belirgin bir fark bulunmadığını belirtmişlerdir (11).

Asetilsalisilik asit ve dipiridamol gibi antiagregan preparatların Raynaud hastalığında kullanımının özellikle ileri dönemlerde arterioler mikrotrombüslerin oluşumunu önleyici etkileri nedeniyle önerildiği bildirilmektedir (4,6).

Çalışmamızda günde 5-20 mg arasında tek doz felodipin ve 80 mg asetilsalisilik asit kullanımı ile hastaların 4'ünde 3 aylık izlem boyunca Raynaud atakları tam olarak önlenmiştir. Hipotansiyon nedeni ile ilacı kesilmek zorunda kalınan ve çalışmayı tamamlayamayan 2 hasta dışındaki hastalarda ilaç tedavisinin sonlandırılmasına yol açabilecek önemli bir yan etki gözlenmemiştir. Kalan 10 hastanın 9'u atak sayısında ve şiddetinde bir azalma olduğunu ifade etmişlerdir. Bu hastalarda 10 mg/gün felodipin dozu 20 mg/gün dozuna çıkarıldığında cilt reaksiyonları, hafif ayak bileği ödemi, baş ağrısı ve halsizlik gibi istenmeyen yan etkilerin görülme sıklığında artış izlenmiştir. Bu nedenle günlük optimal doz 5-10 mg olarak belirlenmiştir. Günlük felodipin dozu 5mg.'dan 20 mg.'a kadar çıkılan ve 3 ay süreyle tedaviyi düzenli olarak sürdüren bir hastada ise olumlu bir sonuç alınamamıştır.

Felodipin ile yapılan vasküler selektivite çalışmalarında ortostatik hipotansiyon görülmeşi ve kalp atım hacminin iyi olarak korunması felodipinin venöz kapasite ve miyokardı değil, doğrudan arterioller rezistansı etkilediğini göstermektedir. Bu nedenle özellikle Raynaud hastalığının tedavisinde pletismografik çalışmalarla izlem ön plana çıkmaktadır. Felodipinin vasküler selektivitesinin nifedipin ve amlodipine oranla daha yüksek olduğu da ortaya konmuştur (13, 14). Venlerin düz kasları ve adrenerjik vazomotor kontrol üzerinde etkisi olmadığından, ortostatik hipotansiyona ve hafif diüretik etkisi nedeniyle sıvı retansiyonuna yol açmadığı bilinmektedir. Ayrıca diğer kalsiyum antagonistlerine göre felodipinin tek doz kullanılabilirliği avantajı da hastalar açısından kullanım kolaylığı sağlamaktadır.

Sonuç olarak günde 5-10 mg tek doz felodipin ve 80 mg asetilsalisilik asit kullanımı ile Raynaud hastalığı bulunan hastaların subjektif yakınmalarında önemli sayılabilecek bir oranda düzelme sağlanabildiği halde, bu verinin kontrol grubunun da dahil edildiği karşılaştırmalı ve daha yüksek sayıda

hasta içeren serilerde ve pletismografik çalışmalar, buzlu su testi gibi objektif bulgularla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Haimovici H, Ascer E, Hollier LH, Strandness DE, Towne JB. Haimovici's Vascular Surgery. In: Haimovici H, Mishra Y, ed. Nonatherosclerotic Diseases of Small Arteries. Massachusetts: Blackwell Science Inc. 1996: 575-6.
2. Davis E. The diagnostic puzzle and management challenge of Raynaud's syndrome. Nurse Pract 1993; 3: 21-5.
3. Mourad JJ, Priollec P. Physiopathologie du phenomene de Raynaud: donnees actuelles. Rev Med Interne 1997; 18(8): 611-7.
4. Adee AC. Managing Raynaud's phenomenon: A practical approach. American Family Physician 1993; 47(4): 823-9. Kallenberg CGM, Wouda AA, Meems L, Wesseling H. Once daily felodipine in patients with primary Raynaud's phenomenon. Eur J Clin Pharmacol 1991; 40: 313-5.
5. Wesseling H. Drug treatment in Raynaud's phenomenon. VASA 1987; Suppl.18: 48-52.
6. Challenor VF. Angiotensin converting enzyme inhibitors in Raynaud's phenomenon. Drugs 1994; 48(6): 864-7.
7. Waller DG. Drug treatment of Raynaud phenomenon. In: Roath OS, ed. Raynaud's: a guide for health professionals. London. New York: Chapman & Hall, 1989: 83-105.
8. Fisher M, Grotta J. New uses for calcium channel blockers. Drugs 1993; 46(6): 961-75.
9. Rodeheffer RJ, Rommer JA, Wigley F, Smith CR. Controlled double blind trial of nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. New Engl J Med 1983; 308: 808.
10. Weber A, Bounameaux H. Effects of low-dose nifedipine on a cold provocation test in patients with Raynaud's disease. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 15(5): 853-5.
11. Schmidt JF, Valentin N, Nielsen SL. The clinical effect of felodipine and nifedipine in Raynaud's phenomenon. Eur J Clin Pharmacol 1989; 37: 191-2.
12. Ljung B. Vascular selectivity of felodipine. Drugs 1985; 29(Suppl. 2): 46-58.
13. Bicchì M, Vedovini G, Cappelli R, Arrigucci S, Righi GA, Forconi S. Effect of felodipine on arterial blood flow and venous function at rest in patients with mild essential hypertension. Angiology 1998; 49(5): 373-80.
14. Nordlander M, Abrahamsson T, Akerblom B, Thalen P. Vascular versus myocardial selectivity of dihydropyridine calcium antagonists as studied in vivo and in vitro. Pharmacology & Toxicology 1995; 76: 56-62.