.

Arteryal Hipertansiyon ve Kanser Kimi, Ne Zaman, Nasıl Tedavi Edelim?

Prof.Dr. Meryem Aktoz

Son yıllarda kan basıncı yüksekliğine olan ilgi giderek artmıştır. Hipertansiyon kanser hastasında çok sık görülen bir komorbiditedir. Kanser hastasında hipertansiyonun etyolojisikemoterapinintipi, radyasyon tedavisi ve malignitenin kendisi ile ilişkilidir.Bunların yanısırakardiyovasküler risk faktörleri de kemoterapi ile ilişkili vaskülertoksisiteye katkıda bulunur. Bu yazının amacı, kanser hastasında hipertansiyon sıklığı, nedenleri ve tedavi yaklaşımını vurgulamaktır.

Kanser hastasında hipertansiyon prevalansı normal popülasyona benzer olarak yaklaşık %28'dir. Bu oran kemoterapi başladıktan sonra angiogenesis inhibitörlerinde %17-80, Alkilleyici ajanlarda %36-39 ve immünsüpresanlarda %30-80'dir.

Angiogenesis inhibitörleri, Alkilleyici ajanlar, İmmünsüpresifler (Calcineurin inhibitörleri ve Steroidler) ve baş boyun bölgesine uygulanan cerrahi veya radyoterapi bu hasta grubunda hipertansiyon nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır.

Angiogenesis İnhibitörleri

Antiangiojenik hedefli tedaviler solid tümörlerin yönetiminde önemli ajanlardır. Hipertansiyon, angiogenesis inhibitörlerinin en önemli yan etkisidir. Bu ilaçlar "VascularEndothelialGrowthFactor (VEGF) antikoru Bevacizumab ve bazı tirozinkinaz inhibitörlerinden olan Sunitinib, Sorafenib ve Pazopanib'dir. VEGF inhibitörleri azalmış nitrik oksit (NO) biyoyararlanımı ve artmış vasküler ve renalendotelin üretimi ile ilişkili endoteldisfonksiyonu, artmış vaskülertonus, mikrodamarlarındansitesinde azalmaya neden olarak hipertansiyon yapar.

VEGF, normal olarak endotel hücrelerinde, NO regülasyonu aracılığı ile vasküler tonusun dengesinin sürdürülmesinde önemli rol oynar. Reseptör düzeyinde (Bevacizumab) veya hücre içinde bu yolağın kesilmesi (tirozinkinaz inhibitörleri) ile tümör hücrelerinin kan ihtiyacını engellenir. NO biyoyararlanımı azaldığında endotelin üretiminde artış,kapillerdansitede azalma ve periferik rezistansta artma ile vazokonstriksiyon ve hipertansiyon gelişir. İlacı aldıktan ilk 24 saat içinde kan basıncı yükselir ve birkaç hafta devam eder. İlaç kesildikten kısa bir süre sonra da normale döner. Mekanizma bağımlı bir toksisite olup bu yan etkinin gözlenmesi ilacın etkinliğinin bir göstegesi olarak kabul ediliyor.Tedavide seçilecek ajanlar ilacınantikanser etkilerini nötralize etmemelidir.

Şu an için bu ilaçlara bağlı hipertansiyon tedavisine yönelik spesifik bir kılavuz yok. Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü 2012 yılında, VEGF inhibitörlerinin kardiyovaskülertoksisitesinin yönetimine dair "kardiyovaskülertoksisite paneli" yayınladı.Bu panelde kemoterapi başlamadan önce ve tedavi süresince kardiyovasküler risk değerlendirilmesi(Tablo-1), öncesinde var olan hipertansiyonun belirlenmesi ve VEGF inhibitörlerini kullanmadan önce kan basıncının kontrol altına alınması gerekliliği vurgulandı. İlk siklusta daha sık olmak üzere aktif kan basıncı monitörizasyonu önerildi. Öyküsünde hipertansiyon bulunan hastalarda VEGF inhibitörlerinin kullanımı kan basıncı<140/90 mmHg durumunda önerildi. Kan basıncı hedefleri JNC kılavuzlarına göre belirlendi. Endorgan hasarı riskini azaltmak için agresif kan basıncı kontrolü öneriler arasındaydı.

VEGF inhibitörleri ile tedaviye başlamadan önce var olan hipertansiyon tespit edilmeli, proteinüri takip edilmeli ve proteinüri varlığında tedavide ACE inhibitörleri tercih edilmelidir[8]. Dihidropiridin türevi CCB'leri ve ACE inhibitörleri bu popülasyonda ilk önerilen ilaçlardır. Nondihidropiridin türevi CCB'leri (Verapamil ve Diltiazem) ise CYP3A4 inhibitörü olduğu için yine bir CYP3A4 inhibitörü olan Sunitinib ve Sorafenib gibi tirozinkinaz inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalıdır.

2016 yılında ESC tarafından kanser tedavisi ve kardiyovaskülertoksisite üzerine "PositionPaper" yayınlandı. Bu makalede kanser tedavisinin kardiyovaskülerkomplikasyonlarının azalması ve önlenmesi için stratejiler belirlendi.

Alkilleyici Ajanlar

Siklofosfamid, Ifofosfamid, Cisplatin ve Busulfansolid tümör ve lösemilerde kullanılan alkilleyici ajanlardır.Kardiyotoksik etkileri nedeniyle uzun süre takip edilmelidirler. Kalsiyum kanal blokerleri diğer antihipertansiflere göre daha etkilidir.

İmmünsüpresif Ajanlar

Calcineurin inhibitörü olan Cyclosporine A transplant hastalarında ve birçok otoimmün hastalıkta kullanılan immünsüpresif ajandır. Sempatik aktivitede artma, vazodilatörprostaglandinlerin sentezinde azalma ve RAAS aktivasyonu ile hipertansiyona neden olur. Kemikiliğitransplantasyonu sonrası HT sıklığı %57 olup bu oran Methotrexate ile daha düşüktür. Cyclosporine bağlı hipertansiyon gece kan basıncı düşüklüğünün olmadığı, sirkadiyen ritmin bozulması ile karekterizedir. Tedavide CCB'leri tercih edilir. Tacrolimus diğer bir Calcineurin inhibitörüdür. Hipertansiyon insidansı %30-80 arasında olup cyclosporine göre daha azı antihipertansif tedaviye ihtiyaç duyar. ACE inhibitörleri, ARB'ler ve potasyum tuttucudiüretiklercalcineurin inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında hiperpotasemi açısından takip edilmelidirler.

MycophenolateMofenil (MMF), greftversushost hastalığını önlemek için kullanılan bu ajan ile hipertansiyon oranı doza bağlı olarak %28-80'dir. Tedavide ARB'lere iyi cevap verir.

Steroidler, birçok solid ve hematolojik kanserleriçin kullanılan kemoterapi rejimlerinin içinde bulunur. Steroid kullanan hastalarda kan basıncı yüksekliği doza bağımlıdır. Kan volümünde artış, sodyum tutulumu ve dolaşımdaki vazoaktif ajanlara karşı vaskülersensitiviteyi arttırarak kan basıncını yükseltirler. Tedavide en etkin yol steroidin kesilmesidir. Sıvı ve tuz alımı kısıtlanmalıdır. Diüretikler ilk tercih olmakla birlikte ACE inhibitörleri ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri de tercih edilebilir.

Eritropoietin(Epo)
Eritropoietinmalignite ile ilişkili aneminin tedavisinde etkili bir ajandır. Hipertansiyon oranı %20-30 olup kan basıncına etkisi doza bağımlıdır. Epo ile ilişkili hipertansiyon tedavinin 2 hafta- 4 ayında oluşabilir.

Baş boyun bölgesine uygulanan cerrahi veya radyoterapibarorefleks yetersizliğine neden olarak hipertansiyon yapar. Bu durum labil kan basıncı ve hipertansif krize neden olabilir. Tedavisi oldukça zordur, tedavide Klonidin tercih edilebilir.

Antihipertansif ilaç seçiminde kan basıncı yüksekliğinin mekanizması, ilaç-ilaç etkileşimi ve öncesinde var olan komorbiditeler göz önünde tutulmalıdır.

Özetle, tedaviye başlamadan önceyüksek riskli hastalar belirlenmeli, tedavi sırasında ve tedavi sonrasında kan basıncı takibi ve kontrolü sağlanmalıdır. Evde kan basıncı ölçümü, takibi ve diğerkardiyovasküler risk faktörlerinin kontrol altına alınması gerekmektedir. Proteinürinin takibi yapılmalı ve hipertansiyon tedavisinde CCB ve/veya ACEinhibitörü/ARB'ler tercih edilmelidir.

Sonuç olarak, yeni kemoterapi ajanlarının gelişimi ve kanser hastalarının mortalitesinin azalması sonucunda bu hasta grubunda hipertansiyon oldukça sıktır. Özellikle VEGF inhibitörlerinin kullanımına bağlı olarak bu oran artacaktır. Tanı ve tedavisine yönelik spesifik bir kılavuz yoktur, mevcut kılavuzlar takip edilmelidir. Yüksek riskli hastaların belirlenmesi, takibi ve antihipertansif tedavinin gecikmeden başlanması önemlidir. Amaç endorgan hasarını en aza indirmek ve kanser tedavisinin devamlılığını sağlamak olmalıdır.

Tablo 1. Kardiyotoksisite için yüksek riskli kişiler

---

1. Sistolik kan basıncı ≥160 veya diyastolik kan basıncı ≥100mmHg
2. Diabetesmellitus
3. Öyküde kardiyovasküler bir hastalığın olması (İskemikstrok, serebralhemoraji, TİA, miyokardinfarktüsü, angına, koroner revaskülarizasyon, kalp yetersizliği, periferik arter hastalığı, retinalhemoraji, eksuda ve papil ödemi)
4. Subklinik böbrek hastalığı (Mikroalbüminüri veya proteinüri, serum Crerkeklerde>1.5 mg/dl, kadınlarda >1.4mg/dl ve GFR<60mL/dk/1.73m2)
5. Subklinik organ hasarı(EKG veya ekokardiyografi ile sol ventrikülhipertrofisi, karotisUSG'de plak veya duvar kalınlığında artış)
6. ≥3 kardiyovasküler risk faktörünün bulunması
    - Yaş (erkek>55, kadın>65)
    - Sigara
    - Dislipidemi (Total kolesterol>190mg/dl, LDL>130 mg/dl veya HDL erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <46 mg/dl, TG>150 mg/dl)
    - Açlık kan şekeri >100 mg/dl
    - Prematürkardiyovasküler hastalık için aile öyküsü
    - Abdominalobesite

Bu kriterlerden>1'ini taşıyan hasta yüksek risk grubundadır.

Prof. Dr. Meryem AKTOZ
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD