

Androjenlerin Ventriküler Repolarizasyon Üzerine Etkileri

Dr. Dilara Yüksel

Androgenic Effects on Ventricular Repolarization

Androjenlerin Ventriküler Repolarizasyon Üzerine Etkileri

Circulation. 2019;140(13):1070-1080. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040162

Dr. Dilara YÜKSEL

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

Androjen Yoksunluk Tedavileri (ADT) ve birçok başka sebepten kaynaklanan erkek hipogonadizminin; edinilmiş uzun QT sendromu (aLQTS) ve Torsades de Pointes (TdP) için bir risk faktörü olduğu rapor edilmiştir. aLQTS, TdP ve ADT ilişkili ani ölümle başvuran erkekler için Uluslararası Farmakovijilans Veri Tabanı Vigibase araştırılmış olup, erkeklerden alınan uyarılmış pluripotent kök hücrelerden elde edilen kardioomyositlerde (IPSC-CM) ADT ve dihidrotestosteronun elektrofizyolojik etkileri incelenmiştir. Androjen yoksunluğu tedavisi gören erkekler ilaca bağlı QT uzaması ve Torsades de Pointes açısından yüksek risk altındadır. Bu çalışma indüklenmiş pluripotent kök hücrelerden elde edilen kardioomyositlerin hastalıkların altında yatan mekanizma ve tedaviye verilen yanıtı daha iyi anlayabilmek için yararlı olabileceği bir konsepti desteklemektedir.

Edinilmiş Uzun QT Sendromu veya Torsades de Pointes gelişen erkeklerde tanısal inceleme kandaki testosteron düzeyinin değerlendirilmesini androjen yoksunluğu tedavisi alımını ve hipogonadizmle ilişkili endokrin koşulların incelenmesini içermelidir. Androjen yoksunluğu tedavisi alan erkeklerde risklerin birikmesini önlemek için TdP' e ilişkin diğer risk faktörleri araştırılmalı ve düzeltilmelidir. Androjen yoksunluğu tedavisi gören erkeklerde QT uzamasını saptamak için elektrokardiyografik incelemenin rolü daha ileri değerlendirme gerektirir. Sağlıklı kadınlarda düzeltilmiş QT mesafesi (QTc) ergenlikten menapoza kadar erkeklerden daha uzundur ve kadınlar aLQTS ve TdP açısından erkeklere göre daha yüksek risk altındadır. Çeşitli kanıtlar bu cinsiyet özgüllüğünün kısmen QTc'yi kısaltan testosteroon atfedilebileceği yönündedir. Erkeklerde QTc uzaması ve TdP hipogonadizm ile ilişkilendirilmiştir ve çalışmalarda testosteron eksikliğinin düzeltilmesi QTc'nin kısaltılması ile ilişkilendirilmiştir. Prostatizmlili ve prostat kanseri olan erkeklerde ADT ile QTc'de uzama görülmüştür. ADT ilişkili ani ölüm ve TdP görülmesi vaka raporları ile sınırlıdır. ADT olarak değerlendirilen ilaçlar sitokrom p450 17 inhibitörleri (abirateron), gonadotropin salgılayan hormon agonistleri (leuprorelini, goserelin, tiptorelin) ve antagonistleri (degarelix), nonsteroidal androjen reseptör inhibitörleri (enzalutamid, bikalutamid, flutamid) prostat kanseri için endikedir ve 5a-redüktaz inhibitörleri (finasterid, dutasterid) androjenik alopesi ve prostatizm için endikedir.

Çalışmaya dönecek olursak, bu araştırmada ölümle en güçlü şekilde ilişkilendirilmiş ADT olan enzalutamid üzerinde çalışılmıştır. Enzalutamid birinci nesil androjen reseptör antagonistlerine (flutamide, bikalutamid, nilutamid) dirençli hale gelmiş prostat kanserinde aktif olan ikinci nesil bir androjen reseptör antagonistidir.

IPSC-CM'lerde akut ve kronik enzalutamid maruziyeti aksiyon potansiyellerini uzatırken, dihidrotestosteron etkisi tam tersi olmuştur. Çin Hamsteri yumurtalık hücrelerinde enzalutamide akut ve kronik maruz kalma repolarizan potasyum akımı IKr'yi azaltırken, dihidrotestosteronun IKr'yi arttırdığı gösterildi. Enzalutamide kronik maruz kalma IPSC-CM'de ventriküler zirveyi (INa) ve geç (INa-L) sodyum akımını arttırdı. 6 aylık prospektif bir kohort çalışmasında ADT'nin, ADT'ye başlayan prostat kanserli erkeklerde QRS'i kısalttığı ve QTc'yi uzattığını gösterdi. Kısaltılmış QRS'in klinik bulgusu enzalutamide kronik maruziyette gözlemleyebileceğimiz zirve INa artışı ile tutarlıdır.

Sonuç olarak; özellikle TdP riski altında olan, ADT kullanan erkeklerde dikkatli reçete yazma ve yakın elektrokardiyogram takibi önemlidir. Androjenler erkeklerde TdP'i önlemek veya tedavi etmek için yararlı olabilir.