

Dilate Kardiyomiyopatili Hastalarda Serum Endotelin Düzeylerinin Hemodinamik Parametrelerle İlişkisi ve Losartan'ın Etkisi

THE RELATIONSHIP OF SERUM ENDOTHELIN LEVELS WITH HEMODYNAMIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH DILATED CARDIOMYOPATHY AND THE EFFECT OF LOSARTAN

Osman YEŞİLDAĞ*, Bahattin BALCI**, Rıdvan UÇAR***, Enes KOÇAK***, Özcan YILMAZ****, Mahmut ŞAHİN****, Olcay SAĞKAN*

- * Prof.Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,
** Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, Öğr.Gör.,
*** Uzm.Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,
**** Doç.Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, SAMSUN

Özet

Endotelin çok kuvvetli bir vazokonstriktör olup, kalp yetmezliğinde endotelin artışı arteriyel ve venöz tonüs artışından kısmen sorumludur. Bu çalışmada 35 dilate kardiyomiyopatili (DKMP) hastada (ort.yaş: 61, 38-85y) sağ kalp kateterizasyonu yapılarak sağ atrium basıncı (RAB), sistolik pulmoner arter basıncı (PAB), pulmoner kapiller wedge basınç (PCWP) ve ekokardiyografik olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ölçümü yapıldı ve tüm hastalardan işlem öncesi kan alınarak ELİSA yöntemi ile serum endotelin-1 (ET-1) seviyeleri ölçüldü. Daha önce ACE inhibitörü grubu ilaç almayan hastalara ağızdan 50 mg losartan başlanarak kontrole gelen 10 hastadan serum endotelin tayini yapıldı. Ayrıca bu hastalarda sağ kalp kateterizasyonu tekrarlanarak yeniden RAB, PAB, PCWP ve ekokardiyografik olarak EF ölçümü yapıldı. Otuzbeş DKMP hastasında bazal olarak ölçülen serum endotelin değerleri ile RAB, PAB, PCWP ve EF arasında istatistiki olarak korelasyon bulunamadı ($p>0.05$). Endotelin düzeylerindeki değişme ile ilaca bağlı ortaya çıkan PCWP, PAB, RAB, EF değişimleri arasında korelasyon bulunamadı ($p>0.05$).

Sonuç olarak; ATII inhibitörü olarak losartan verilen hastalarda endotelin seviyelerinde anlamlı düşme olmasına karşın, tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde ET-1 seviyeleri ile hemodinamik parametreler arasında bir ilişki olmadığı gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Dilate kardiyomiyopati, Endotelin, Losartan

T Klin Kardiyoloji 2001, 14:113-116

Summary

Endothelin-1 (ET-1) is a very strong vasoconstrictor and it is partially responsible for the increase in the arterial and venous tone in heart failure. In this study, the right heart catheterization was performed in 35 patients with dilated cardiomyopathy (DCMP) and measured right atrial pressure (RAP), systolic pulmonary arterial pressure (PAP), pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) and echocardiographically left ventricle ejection fraction (EF). Before the procedure, the venous blood was taken from all patients and ET-1 levels were measured with ELISA method. Then losartan 50 mg were given to all patients who did not take ACE inhibitor drugs before. All patients were followed 2 months. At the end of this period, all these parameters and serum ET-1 levels were measured again. Losartan caused significant decrease in ET-1 levels but the increase in EF was not statistically significant. It could not be found any correlation between basal serum ET-1 levels and all hemodynamic parameters ($p>0.05$). There was also no correlation between the changes in ET-1 levels and the parameters measured after losartan treatment ($p>0.05$).

In conclusion, even though losartan as an AT-II inhibitor decreased ET-1 levels in patients with DCMP, it was shown any correlation between the changes in ET-1 levels and the hemodynamic parameters.

Key Words: Dilated cardiomyopathy, Endothelin, Losartan

T Klin J Cardiol 2001, 14:113-116

Geliş Tarihi: 25.07.2000

Yazışma Adresi: Dr. Osman YEŞİLDAĞ
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji AD, SAMSUN

T Klin J Cardiol 2001, 14

Endotelin çok kuvvetli bir vazokonstriktör peptid olup, kalp yetmezliğinde endotelin artışı arteriyel ve venöz tonüs artışından kısmen sorumludur. Endotelden salınan bu peptid proliferatif ve

mitojenik özelliklere sahiptir (1). Aterosklerotik arterlerin intimasına göç eden düz kas hücrelerinde endotelin artışı olması bu maddenin aterogeneze rolü olduğunu düşündürmektedir (2). Aynı zamanda miyokard enfarktüsü sonrası arttığı gösterilmiş ve PTKA sonrası restenozda rol oynadığı ileri sürülmüştür. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda anjiyotensin II (AngII) ve plazma endotelin-1 (ET-1) seviyesinin arttığı bilinmektedir (3). İn vitro Ang II, ET-1 salınımını stimüle eder. Fakat plazma endotelin düzeylerindeki değişikliklerin kalp yetmezliğindeki hastalarda tedaviye karşı klinik cevabı yansıtmayı yansıtmadığı bilinmemektedir.

Bu çalışmada Ang II inhibitörü olarak losartan verilen dilate kardiyomiopati hastalarda endotelin düzeyleri ölçülmüş ve ayrıca endotelin ile invaziv olarak ölçülen hemodinamik parametreler arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hastanemiz kardiyoloji polikliniğine başvuran ve konjestif kalp yetmezliği tablosunda olan 35 dilate kardiyomiopati hasta üzerinde çalışma planlandı. Hastaneye başvurmadan en az 1 hafta öncesine kadar herhangi bir ACE inhibitörü almayan, eğer almış iseler bu ilaçları en az 1 hafta önceden kesilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve onayları alındı. Tüm hastalara M-Mode 2 boyutlu ve doppler ekokardiyografik inceleme yapılarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) hesaplandı. Hastaların hepsine sağ femoral ya da brakial ven yoluyla sağ kalp kateterizasyonu yapılarak sırasıyla pulmoner kapiller wedge basıncı (PCWP), pulmoner arter basıncı (PAB), sağ ventrikül basıncı (RVB) ve sağ atrium basıncı (RAB) ölçüldü. Akabinde plazma endotelin -1 tayini için venöz kan örnekleri alındı. Hastaların daha önceden almakta oldukları digital (25 hasta) ve diüretiğe (hastaların tümü) aynı dozda devam edildi, ek olarak losartan 50 mg ağızdan başlandı. Bu tedaviye 2 ay devam etmeleri ve akabinde kontrole gelmeleri istendi. İki ay sonra kontrole gelen 10 hastaya yeniden ekokardiyografik inceleme ve sağ kalp kateterizasyonu yapılarak sağ basınçlar kaydedildi. Bu hastalardan losartan sonrası ET-1 tayini için kan örnekleri alındı.

Endotelin tayini

Hastalardan 7.5 mM EDTA ve aprotinin (5000KIU/ml) içeren tüplere 10 ml venöz kan örneği alındı. Kan derhal 2000 devirde ve +4°C'de 10 dakika santrifüj edilerek hücrelerinden ayrıldı. Çalışılincaya kadar -15°C'de saklandı. Endotelin -1 ölçümü için yüksek sensitiviteli Biotrak ELİSA sistemi (Amersham Life Science) kullanıldı ve kan örnekleri duplike olarak çalışıldı.

İstatistik

Hesaplanan değerler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Ortalamalar arasındaki farkın değerlendirilmesi için "Wilcoxon matched - Pairs Signed -ranks test" kullanıldı. Parametreler arasında ilişki olup olmadığının belirlenmesi için basit regresyon korelasyon analizi kullanıldı. $p < 0.05$ bulunması istatistiki olarak önemli kabul edildi.

Bulgular

Hastaların 25'i erkek (%71), 10'u kadındı (%29). Ortalama yaş 61 olup 45 ile 83 arasında değişiyordu. Bu hastaların 25'i (%71) daha önce digital ve tümü diüretik tedavi almış olan hastalardı. Hastaların 12'si NYHA Klas II (%34), 23'ü Klas III (%66) grupta idiler. Dilate kardiyomiopati nedeni 23 hastada koroner arter hastalığı (%65), 8 hastada hipertansiyon (%22) ve 4 hastada idiyo-patik (%13) olarak saptandı. Risk faktörü olarak 9 hastada (%24) diyabet, 14 hastada (%40) hipertansiyon, 20 hastada sigara (%57), 11 hastada (%31) hiperlipidemi saptandı.

Çalışmaya alınan 35 hastanın ortalama LVEF 28.49 ± 7.62 idi. Kontrole gelen dilate kardiyomiopati 10 hastadan başlangıçta NYHA Klas II'de yer alan 6 hastanın hepsinin Klas I'e, Klas III'te yer alan 4 hastadan 2'sinin Klas II'ye ve 2'sinin de Klas I'e döndükleri saptandı. Hastalarda sağ kateterizasyonla saptanan hemodinamik parametrelerin ortalama değerleri aşağıdaki gibiydi: PCWP: 18.37 ± 8.09 mmHg, PAB: 47.0 ± 17.21 mmHg, RAB: 8.77 ± 4.44 mmHg. Tüm hastalarda saptanan ortalama plazma ET-1 değeri 90.90 ± 19.16 pg/ml bulundu. ET-1 seviyeleri ile LVEF ve hemodinamik parametreler arasında bir korelasyon olmadığı saptandı.

Tablo 1. Dilate KMP'li hastalarda losartan'ın klinik ve hemodinamik parametrelere etkileri ve istatistik sonuçlar.

	Bazal	Losartan (50mg/g)	p
ET-1* (pg/ml)	164.68±27.30	110.08±26.82	<0.05
PCWP** (mmHg)	19.80±2.30	16.90±2.39	>0.05
PAB*** (mmHg)	49.0±3.2	51.4±5.9	>0.05
RAB**** (mmHg)	8.20±0.095	7.70±0.70	>0.05
SVEF *****(%)	27.1±2.58	31.4±1.97	>0.05

*ET-1, endotelin-1; **PCWP, pulmoner kapiller wedge basıncı; ***PAB,sistolik pulmoner arter basıncı; ****RAB, sağ atrium basıncı, *****SVEF, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

NYHA klas II grubunda yer alan 12 hastada ortalama ET-1 değeri 64.85±13.32 pg/ml iken, NYHA Klas III grupta yer alan 23 hastada ortalama ET-1 değeri 137.47±28.46 pg/ml bulundu (p<0.001). Kontrole gelen 10 hastada losartan öncesi ve sonrası ölçülen parametreler ve istatistik sonuçlar Tablo 1'de gösterildi. Losartan'ın hemodinamik parametrelere önemli bir etkisi olmamasına karşın ET-1 seviyelerini düşürdüğü tesbit edildi (p<0.05).

Tartışma

Konjestif kalp yetmezliğinde artmış olan endotelin seviyelerinin kötü prognozu belirlemek açısından iyi bir gösterge olduğu gösterilmiştir (4-6). Plazma endotelin-1 düzeyleri ile hastalığın ağırlığı arasında ilişki olduğu ve kronik konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan hastalarda vasküler rezistans artışından ve pulmoner hipertansiyon gelişiminden endotelinin sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (7,8). Pulmoner hipertansiyonun derecesi ile endotelin düzeyleri arasında önemli korelasyon olduğu gösterilmiştir (9). Pulmoner hipertansiyon geliştikten sonra endotelin-1'in pulmoner klirensinin azaldığı ve bunun da endotelin seviyelerini daha da arttırdığı rapor edilmiştir (10). Bu nedenle endotelin converting enzim inhibitörü veya endotelin reseptör antagonisti ilaçların kalp yetmezliğinde kullanılabileceği ileri sürülmektedir (11,12). KKY olan hastalarda kullanılan değişik ACE inhibitörü ilaçların endotelin düzeylerine olan etkileri konusunda birçok çalışma yapılmıştır (13-16). Bazı çalışmalarda endotelin düzeylerinde azalma olurken (14,15), bazılarında hiçbir etki olmadığı (13,16) gösterilmiştir. Good ve ark. (17)

KKY hastalarında artmış olan angiotensin II (AII) ve endotelin seviyeleri arasında önemli korelasyon olduğunu ortaya koymuşlardır. ELITE çalışmasında (18) kaptoprile göre bir AII inhibitörü olan losartanın kalp yetmezliği tedavisinde daha etkili olduğu, daha sonra yapılan ELITE-II (19) çalışmasında losartanın sürvinin iyileşmesi açısından kaptoprile üstün olmadığı ancak daha iyi tolere edildiği bildirilmiştir.

Bu çalışmamızda ağır kalp yetmezliği tablosunda olan hastalara losartan verilerek klinik ve hemodinamik düzelme olup olmadığı incelenmiş ve bu ilacın plazma endotelin düzeylerini düşürdüğü ve önemli klinik düzelme sağladığı ortaya konmuştur. Fakat hemodinamik parametrelerle endotelin seviyeleri arasında bir korelasyon bulunamamıştır. Bizim bulgumuzun aksine Cowburn ve ark.(20) endotelinin sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda hemodinamik etkilere yol açtığını, fakat pulmoner vazokonstriksiyondan ziyade sistemik vazokonstriksiyona neden olduğunu bildirmişlerdir. Vaka sayımızın nispeten az olması sonuçlar arasındaki farklılığın olası nedeni olabilir.

Sonuç olarak; dilate kardiyomiyopati hastalarda endotelin düzeyi ile hemodinamik parametreler arasında ilişkinin bulunmadığı ve bir AII inhibitörü olan losartanın endotelin düzeylerini düşürdüğü fakat hemodinamik parametreler üzerine olumlu etkisinin olmadığı saptandı.

KAYNAKLAR

1. Stehouwer CDA, Lambert J, Donker AJM, Van Hinsberg WM. Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy . Cardiovasc Res 1997;34(1):55-68.
2. Schiffrin EL, İntegran HD, Thibault G, Touyz RM. Clinical significance of endothelin in cardiovascular disease . Curr Opin cardiol 1997;12(4):354-67.
3. Lerman A, Kubo SH, Tschumperlin LK, Burnett JCL. Plasma endothelin concentrations in humans with end stage heart failure and after heart transplantation . J Am Coll Cardiol 1992;20:849-53.
4. Pousset F, İsnard R, Lechat F et al. Prognostic value of plasma endotelin-2 in patients with chronic heart failure. Eur heart J 1997;18(2):254-8.
5. Monge JC. Neurohormonal markers of clinical outcome in cardiovascular disease : is endothelin the best one? J Cardiovasc Pharmacol 1998;32 Suppl 2:S36-42.
6. Pacher R, Stanek B, Hulsmann M et al. Prognostic impact of big endothelin-1 plasma concentrations compared with invasive hemodynamic evaluation in severe heart failure. J Am Coll Cardiol 1996;27(3): 633-41.

7. Rodeheffer RJ, Lerman A, Heublein DM, Burnett JC Jr. Increased plasma concentrations in congestive heart failure in humans. *Mayo Clin Proc.* 1992;67(8):719-24.
8. Sasaki T, Noguchi T, Komamura K et al. Differential role of endothelin-1 in the development of secondary pulmonary hypertension in patients with left heart failure with or without acute exacerbation. *J Card Fail* 1999;5(1):38-45.
9. Cody RJ, Haas GJ, Binkley PF, Capers Q, Kelley R. Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1992;85:504-9.
10. Dupuis J, Cernacek P, Tardif JC et al. Reduced pulmonary clearance of endothelin-1 in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 1998;135(4):614-20.
11. Sutsch G, Kiowski W, Yan XW et al. Short term oral endothelin-receptor antagonist therapy in conventionally treated patients with symptomatic severe chronic heart failure. *Circulation* 1998; 98(21):2262-8.
12. Mulder P, Richard V, Derumeaux G et al. Role of endogenous endothelin in chronic heart failure: effect of long term treatment with an endothelin antagonist on survival, haemodynamics and cardiac remodeling. *Circulation* 1997; 96(6):1976-82.
13. Grenier O, Pousset F, Isnard R et al. Captopril does not acutely modulate plasma endothelin-1 concentration in human congestive heart failure. *Cardiovasc drugs ther* 1996;10(5):561-5.
14. Ferrari E, Draï E, Jambou D et al. Rapid decrease of serum endothelin-1 levels after treatment with ACE inhibitors in chronic heart failure. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1998;91(1):53-7.
15. Gelattus -Jensen S, Wroblewski H, Emmeluth C et al. Plasma endothelin in congestive heart failure: effect of ACE inhibitor, fasinopril. *Cardiovasc Res* 1996;32:1148-54.
16. Townend J, Doran J, Jones S, Davies M. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on plasma endothelin in congestive heart failure. *Int J Cardiol* 1994;43(3):299-304.
17. Good JM, Nihoyannopoulos P, Ghatei MA et al. Elevated plasma endothelin concentrations in heart failure: an effect of angiotensin II. *Eur Heart J* 1994;15(12): 1634-40.
18. Pitt B, Segal R, Martinez FA et al. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan In The Elderly study, ELITE). *Lancet* 1997;349:747-52.
19. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355:1582-7.
20. Cowburn PJ, Cleland JG, McArthur JD et al. Endothelin-1 has haemodynamic effects at pathophysiological concentrations in patients with left ventricular dysfunction. *Cardiovasc Res* 1998;39(3):563-70.