

Acute Hemodynamic Effects of Intravenous Nesiritide on Left Ventricular Diastolic Function in Heart Failure Patients

Dr. Gökhan Alici

Bu çalışmada kalp yetersizliği olan hastalarda nesiritid tedavisinin sol ventrikül diyastolik fonksiyonları üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Nesiritid kalp yetersizliği olan hastalarda sol ventrikül ön ve ard-yükünü azaltan etkili bir vazodilatör olmasına rağmen, intrinsik sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında ani değişim olmamakta ve bu durum nesiritid tedavisinin lusitropik etkisinin kayda değer olmadığını düşündürmektedir.

Son zamanlarda, sol ventrikül (LV) diyastolik fonksiyonundaki bozulmanın tüm kardiyak performansı önemli şekilde etkilediğine ve kalp yetersizliği olan hastalardaki bulgu ve semptomları arttırdığına dikkat çekilmektedir. Kalp yetersizliği düşünülen semptom ve bulgulara sahip hastaların sadece %60'da sistolik kontraktilitede azalma varken, hemen tamamında diyastolik fonksiyonlar bozulmuştur. Semptom ve bulgular ışığında diyastolik kalp yetersizliği sendromunun sistolik kalp yetersizliğinden ayırımı zordur ve genellikle farkına varılamaz. Bu durum sistolik kalp yetersizliğinden farklı tanısıl, prognostik ve terapötik özelliklere sahiptir. Aslında, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu (EF) kalp yetersizliği ile ilişkili ölümler önemlidir ve sistolik kalp yetersizliğinde görülenlerle karşılaştırılabilecek düzeydedir. Sistolik ve diyastolik kalp yetersizliği ile ilişkili semptomlar, egzersizle dispne ve çabuk yorulma da dahil olmak üzere benzerdir. Bu sendromun asıl bulguları normal sol ventrikül sistolik fonksiyonu ve istirahat ya da egzersiz sırasında artmış sol ventrikül dolum basınçlarının gösterilmesidir. İleri diyastolik kap yetersizliği olan hastalarda Frank-Starling mekanizmasında yetersizlik gösterilmiştir. Beyin natriüretik peptid (BNP) ilk olarak 1988'de domuz beyninden izole edilmiştir, ancak ismine rağmen temel olarak ventriküler miyositler tarafından üretilmektedir. BNP yapısal olarak atriyal natriüretik peptide benzerlik göstermekte ve adrenal korteks, vasküler düz kas hücreleri, renal glomerül ve kalpte bulunan guanilat siklazla ilişkili aynı reseptörler aracılığı ile etki gösterdiği düşünülmektedir.

Nesiritid olarak bilinen rekombinant BNP, akut kalp yetersizliği olan hastaların tedavisinde kullanılan kuvvetli bir vazodilatördür. Birçok çalışmada nesiritid tedavisinin doz ilişkili olarak LV dolum basınçlarını ve sistemik vasküler direnci etkili olarak azalttığı gösterilmiştir. Günümüzde nesiritid'in vazodilatör ve diüretik özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Hayvan modellerinde, rekombinant BNP muhtemelen siklik GMP (cGMP)'yi azaltarak kontraktiliteyi düşürmektedir. İn vitro çalışmalarda cGMP normal miyositlerde ya da papiller kasda miyokardiyal relaksasyonu olumlu etkilemekte ve BNP ise hem normal hem de kalp yetersizlikli köpeklerde LV relaksasyonunu iyileştirmektedir. Nakajima ve ark.'ları atriyal natriüretik peptid infüzyonunun zirve dolum hızını artırarak izovolemik relaksasyonun ön-yük bağımsız zaman sabitini (tau) kısalttığını bildirmişlerdir. Nesiritid tedavisinin intrinsik diyastolik fonksiyonlar üzerine olan etkileri hastalarda araştırılmamıştır. Bu çalışmada nesiritid tedavisinin kalp yetersizlikli hastalarda ventrikül diyastolik fonksiyonları üzerine olan etkileri incelenmiştir.

Metod: Semptomatik kronik kalp yetersizliği olan 25 hastayı (düşük EF'li [<40] 15 ve normal EF'li [> 50] 10 hasta) içeren prospektif kohort çalışma planlanmıştır. Kalp yetersizliği açısından Framingham kriterlerini taşıyan hastalar açıl olmayan koşullarda kardiyak kateterizasyon uygulanmak üzere aynı merkeze yönlendirilmişlerdir.

Tüm hastalara kardiyak kateterizasyondan hemen önce doku Doppler incelemeyi de içerecek şekilde detaylı transtorasik ekokardiyografi (Acuson Sequoia, Siemens, Malvern, PA) uygulanmıştır. Endokardiyal sınırın belirlenmesi amacıyla gerektiğinde ekokardiyografik kontrast (Optison, Amersham, Little Chalfont, United Kingdom; periferik vene 0.3-0.5 mm enjeksiyon) kullanılmıştır. Sonrasında hastalara basınç-hacim iletken kateter (CD Leycom, Zoetermeer, Netherlands) ile sol kalp kateterizasyonu ve pulmoner arter kateteri ile sağ kalp kateterizasyonu uygulanmıştır. Basınç-hacim analizi ConductNT (versiyon 3.13, CD Leycom) ile hesaplanmıştır. Basınç-hacim analizinde, hacim başlangıçta ve 30. dakikada ekokardiyografik LV hacmi ile, eğim alfa faktör ise termodilüsyon kardiyak output ile kalibre edilmiştir. Nesiritid (Scios Inc, Raritan, NJ) 2 mcg/kg bolus ve infüzyon (0.01 mcg/kg-dakika) tedavisinin başlangıcında ve 30.dakikasında tüm invazif hemodinamik ölçümler yapılmıştır. İnvazif ölçümlerden hemen sonra detaylı ekokardiyografik inceleme tekrarlanmıştır. Tüm çalışma protokolü süresince fentanil ve midazolam ile hafif sedasyon sağlanmış ve 2 lt/dakika nasal oksijen uygulaması yapılmıştır.

LV sistolik ve diyastolik fonksiyonları ile ilgili şu parametrelerin ölçümleri yapılmıştır: invazif sağ ve sol kalp hemodinamikleri; ekokardiyografik mitral akım erken diyastolik zirve dolum hızı (E); atriyal kontraksiyon zirve dolum hızı (A); doku Doppler görüntüleme ile invazif olmayan LV diyastolik basıncının göstergesi olan E/E' oranı; ard-yük göstergesi olan LV duvar stresi; mitral deselerasyon zamanı (DT); izovolemik relaksasyon zamanı (IVRT); E/E' oranının atım hacmine ya da LV diyastol sonu hacim indeksine bölünmesi ile elde edilen ventrikül diyastolik sertliği; diyastolik dolum paterni sınıflaması; EF (diyastol ve sistol sonu hacimlerin *biplane* yöntemi ile belirlenmesine dayanan ekokardiyografik ölçüm); tau dahil olarak LV basınç-hacim hemodinamik parametreleri; ön-yük bağımsız ve ard-yük bağımlı izovolemik relaksasyonun zaman sabiti; yük-bağımlı diyastolik fonksiyon indeksi olarak negatif dP/dT; α ve β katsayıları ile tanımlanan tek-atım diyastol sonu basınç-hacim ilişkisi. İnvazif LV diyastol sonu basıncı ve ekokardiyografik diyastol sonu hacim (EDV) arasındaki ilişkiyi yansıtan basınç-hacim eğrisi oluşturuldu ve buna göre 20 mmHg diyastolik basınçtaki ventrikül hacmi (EDV20) hesaplandı. Basınç-hacim iletken kateter verilerine göre tek atım, düzeltilmiş relaksasyon metodu ile EDV20 tekrar hesaplandı. Diyastol sonu basınç-hacim nokta metodu 25 hastanın hepsinde uygulanabilirken, iletken kateter hacim ölçümlerindeki zorluklar nedeniyle düzeltilmiş relaksasyon tek atım metodu nesiritid tedavisi öncesi ve sonrasında hastaların 18'ne uygulanabilmiştir. Veriler ortalama değer, normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ise standart sapma olarak sunulmuştur. Eğri verileri ortalama ve *interquartile range* olarak belirtilmiştir. Azalmış veya korunmuş EF'li kalp yetersizlikli hastaları karşılaştırırken

demografik, klinik, laboratuvar ve hemodinamik veriler arasındaki farkların analizinde sürekli değişkenler için *unpaired t*-testleri, kategorik değişkenler için ise Fisher testleri kullanılmıştır. Her bir grup için veriler normal tahminlere ulaşmayan eğri oluşturuyorsa, Wilcoxon-Mann-Whitney testi kullanılmıştır. Her hasta için başlangıçtaki ve nesiritid infuzyonu sonrası ölçümleri karşılaştırmada *paired t*-testleri kullanılmıştır. Azalmış ve korunmuş LVEF grupları arasındaki başlangıç ekokardiyografik ve hemodinamik parametrelerini karşılaştırmada *unpaired t*-testleri kullanılmıştır. P değeri <.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir. Tüm istatistiksel analiz Stata versiyon 10.0 (Stata Corporation, College Station, TX) kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: Kohort ortalama yaşı 60 ± 11 yıl, %48'i erkek, %56'sında koroner arter hastalığı, %64'de ise hipertansiyon mevcut. Hastalar EF'ye göre kategorize edildiklerinde, EF korunmuş grupta hipertansiyonun daha sık olması (10/10 [%100]'e karşılık 6/15 [%40]; $p=.002$) dışında gruplar benzer özellik gösteriyordu. Korunmuş EF grubunda kalsiyum kanal blokerlerinin, düşük EF grubunda ise aldosteron antagonistlerinin daha sık kullanımı dışında gruplar arasında ilaç kullanımları benzerdi. Başlangıçta sağ ve sol kalp dolum basınçları ya da kardiyak output açısından gruplar arasında fark yokken, aort basıncı düşük LVEF'li grupta korunmuş LVEF'li gruba göre daha düşüktü. Nesiritid sağ ventrikül ve LV dolum basınçları ile sistemik vasküler direnci ve aort basıncını anlamlı olarak azaltmıştır. Ancak kardiyak output ya da pulmoner vasküler direnç değişmemiştir. İşlemler sırasında komplikasyon (örneğin kanama, aritmi) gözlenmemiştir. Başlangıçta, azalmış LVEF'li olanlarda korunmuş LVEF'li olanlara göre kıyasla A zirve transmitral hızı düşük, LV hacimleri yüksek ve diyastolik sertlik (E/E' 'nün sol ventrikül diyastol sonu hacim indeksine(LVEDVI) oranı) düşük saptanmıştır. Ekokardiyografik diyastolik dolum paterni sınıflamasında fark saptanmamıştır. Nesiritid LV hacimlerini ve sistolik duvar stresini yaklaşık %20 oranında azaltırken kardiyak output ya da EF değerlerinde değişiklik saptanmamıştır. Deselerasyon zamanı, IVRT, diyastolik sertlik indeksleri (E/E'/SV ve E/E'/LVEDVI) ve diyastolik dolum paterni sınıflaması değişmemiştir. Başlangıçta, azalmış LVEF'li olanlarda korunmuş LVEF'li olanlara göre kıyasla EDV20 değerleri daha yüksek olarak bulunmuştur. Nesiritid tedavisi ile LV tau ve LV negatif dP/dt değerlerinin invazif hemodinamik ölçümlerinde orta düzeyde düzelme saptanmıştır. Her iki tek-atım diyastol sonu basınç hacim ilişkisi (EDPVR) metodları kullanıldığında, hem α ya da β EDPVR yük-bağımsız diyastolik katsayılarında hem de yük-bağımsız diyastolik EDV20 parametresinde değişiklik gözlenmemiştir.

Tartışma: Önceki çalışmalarda nesiritid tedavisinin kalp yetersizlikli hastalardaki etkileri incelenmemiştir. Ekokardiyografik ve invazif basınç-hacim sol kalp kateterizasyonu verilerinin aynı anda kullanımı ile nesiritid tedavisinin direkt lusitropik etkisinin minimal düzeyde olduğu gösterilmiştir. Ön-yük ve ard-yükte düşüş sağlayan vazodilatasyon etkisinin yanı sıra yük bağımlı ya da bağımsız diyastolik fonksiyonlarda iyileşme saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda LV diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde hem invazif, hem de invazif olmayan yöntemle kullanılmıştır. Basınç-hacim analizinde iletken kateterler, ekokardiyografi ve LV relaksasyon ve kontraktilesinin değerlendirilmesinde doku Doppler yöntemleri kullanılmıştır. Miyokard diyastolik fonksiyonunun ölçümü zor olduğundan sistolik ve diyastolik fonksiyonların ölçümünde detaylı yaklaşım zorunludur. Bizim çalışmamızda, nesiritid tedavisi ile LV hacmi akut olarak düşerken, E/E' oranında orta düzeyde düşüş sağlanmıştır. Sağ kalp ve sistemik invazif hemodinamikler ön-yük ve ard-yükte kesin bir azalmayı göstermiştir. Ancak ekokardiyografik ve invazif basınç-hacim tekniklerinin kullanılmasıyla yapılan değerlendirmede, nesiritid ile diyastolik fonksiyonun yük bağımsız ölçümlerinde akut değişiklik gözlenmemiştir. Nesiritid infuzyonu sonrasında hastalar EDPVR eğrisinde aşağı ve sola doğru kaysalarda, tedavi ile hastalarda daha uyumlu bir EDPVR eğrisi elde edilmemiştir. Diyastolik disfonksiyonun bir köpek modelinde enalaprilatin akut etkisi ile EDPVR'nin ani olarak aşağı doğru yer değiştirmesi bulgusuna ters olarak,⁴⁰ bizim çalışmamızda akut nesiritid uygulaması ile diyastolik fonksiyonlarda ani iyileşme izlenmemiştir.

Bu çalışmanın bulguları, dekompanse sistolik kalp yetersizlikli hastalarda LV dolum basınçlarının değerlendirilmesinde doku Doppler görüntüleme yönteminin yetersizliği ile ilgili önceki raporlarla uyumludur. Sağ ventrikül ve LV dolum basınçlarında akut hemodinamik düşüşler olmasına rağmen, ekokardiyografik diyastolik dolum paterni sınıflamasında ani değişiklik gözlenmemesi, bu yöntemin ventriküler dolum basıncındaki değişiklikleri değerlendirmede yetersiz kaldığını düşündürmektedir. Ventriküler diyastolik kompliyansın kantitatif değerlendirilmesini sağlayan tek-atım EDPVR metodları ile nesiritid infuzyonu sonrasında diyastolik fonksiyonlarda ani değişiklik gözlenmemiştir.

In vitro hayvan ve insan çalışmaları natriüretik peptidler ve lusitropi arasında muhtemel bir ilişkiyi ön görmektedir. Çalışmamızda ön-yük bağımsız ve ard-yük bağımlı tau ölçümü kullanılmıştır. Tau'da gözlenen %6 oranındaki azalma bulgumuz, hem klinik olarak yararlı, hem de nesiritid ile ard-yükte gözlenen azalmaya katkı sağlamakta yeterli görülmemektedir. Negatif dP/dT'deki %9 oranındaki orta düzeydeki düşüş bulgumuz, çok daha fazla hemodinamik değişiklik gözlenen önceki *in vitro* ve *in vivo* çalışmaların sonuçlarıyla çelişmektedir. Ayrıca deselerasyon zamanı, IVRT, diyastolik sertlik indeksi (E/E'/SV) ve diyastolik dolum paterni sınıflamasında değişiklik gözlenmemiştir. Önemli olarak EDPVR'nin EDV20 yük-bağımsız diyastolik ölçümünde değişiklik olmamıştır. Önceki araştırmacılar tarafından da belirtildiği gibi, EDPVR ile ilgili kıyaslamalar α ya da β katsayıları yerine EDV20 temel alınarak yapılmalıdır.

Sınırlamalar: Çalışmamızın bulguları değerlendirilirken birçok sınırlamadan bahsedilebilir. α ya da β EDPVR yük-bağımsız diyastolik katsayılarını belirlemede tek-atım metodları kullanılmıştır. Kontraktile ve miyokard fonksiyonlarının basınç-hacim parametrelerini belirlemede inferiyor vena kava oklüzyonu altın standart olmasına rağmen, özellikle hacim belirlenmesinde iletim tekniğinin uygun olamayacağı büyük, dilate, asimetric ventriküllere sahip sistolik kalp yetersizlikli hastalarda inferiyor vena kava oklüzyonu ile ilgili verileri elde etmek zordur. Ayrıca kullanılan tek-atım metodlarının invazif metodlarla uyumlu olduğu gösterilmiştir. İkinci sınırlamamız, çalışmamızda nörohormon düzeylerinin ölçülmemiş olmasıdır. Güçlü vazodilatasyon özellikleri olan nesiritid'in nörohormonal sistemi aktive etmesi ve böylece miyokard fonksiyonlarını etkilemesi muhtemeldir. Üçüncü sınırlamamız, çalışmamızın düşük EF'li hastalara kıyasla korunmuş EF'li olanlarda nesiritid'in LV relaksasyonu üzerine olan etkisini belirlemede yeterli değerlendirme gücüne sahip olmamasıdır. Diyastolik fonksiyon bozuklukları yaşla ilişkili olabilir. Bizim grubumuzda, 6 hasta 70 yaşın üzerindeydi. Nesiritid öncesi ve sonrasında tekrarlayan ölçümlerin yapılması ile nesiritid ile ilişkili diyastolik fonksiyon değişikliklerini değerlendirdik. Başlangıçtaki diyastolik fonksiyon bozukluklarının ileri yaşa ve buna eklenmiş kalp yetersizliğine bağlı olması muhtemeldir. Ek olarak, bu

çalışma küçük bir rneklemeye grubundan oluşmaktadırdır. Ancak n-yük, ard-yk, ventrikül hacmi ve ventrikül duvar stresindeki ani, ciddi değişiklikleri değerlendirebilecek bir çalışmadır. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde ikili karşılaştırmaların kullanılması nedeniyle çalışmamızın yeterli olduğunu düşünüyoruz. Nrohormon düzeylerinin ölçülmemesi çalışmayla ilgili beklentileri sınırlamaktadır. Son olarak nesiritid'in lusitropik etkisinin olmamasının klinik önemi çalışmamızda yanıt bulamamaktadır. Çalışmamıza kronik kalp yetersizliği olan ve akut dekompanse kalp yetersizlikli hastalar dahil edilmiştir. Ayrıca böyle bir akut hemodinamik çalışma, nesiritid tedavisinin uzun dönem klinik etkileri üzerine yorumlarda bulunmada yetersiz kalacaktır. Akut dekompanse kalp yetersizlikli hastaların dahil olduğu bir çalışmada nesiritid ile diyastolik fonksiyonlarda daha büyük bir değişimin gösterilmesi mümkündür. İleriki çalışmalarda daha büyük akut dekompanse kalp yetersizlikli hasta gruplarının değerlendirilmesinde bizim ekokardiyografiden elde ettiğimiz bulgular kullanılabilir. Daha büyük bir invazif olmayan çalışma ile korunmuş ve azalmış EF'li kalp yetersizliği arasındaki farklar ortaya çıkarılabilir.

Sonuç: Çalışmamızda 30 dakikalık intravenöz nesiritid infüzyonu ile kalp yetersizlikli hastalarda önemli akut lusitropik etki sağlanamadığı gösterilmiştir. Ekokardiyografik ve invazif LV basınç- hacim kateter analizi ile nesiritid'in n-yük ve ard-yükü azalttığı, ancak diyastolik fonksiyonun yk-bağımsız ölçümlerine önemli etki etmediği ortaya konmuştur. Bizim bulgularımız nesiritid'in etkilerine ve kalp yetersizliği tedavisindeki rolüne yeni bir anlayış sunmaktadır. %>