

## Autonomic nervous system in heart failure: an endless area of research/ The preserved autonomic functions may provide the asymptomatic clinical status in heart failure despite advanced left ventricular systolic dysfunction

*Kalp yetmezliğinde otonom sinir sistemi: Sonu olmayan bir araştırma alanı/Korunmuş otonomik fonksiyonları sol ventrikül sistolik disfonksiyonuna rağmen kalp yetersizliğinde asemptomatik klinik durumu sağlayabilir*

Dear Editor,

We read with attention a research article entitled as 'The preserved autonomic functions may provide the asymptomatic clinical status in heart failure despite advanced left ventricular systolic dysfunction' published in the latest issue of the journal and performed by Kocaman et al. (1). The researchers reported that the preserved autonomic functions were associated with the asymptomatic clinical status independently in patients with advanced left ventricular systolic dysfunction. The autonomic function was evaluated using the parameters of heart rate variability. The present study was a well-designed study and its method and discussion sections were described with a comprehensive manner (1). However, in a study assessing autonomic nervous system functions in a patient population with heart failure, we think that some important issues should be emphasized for readers to interpret more accurately the results of the study.

It is well-known that the autonomic nervous system (ANS) is activated as a compensatory mechanism in the early stages of heart failure, later on, it involves in many pathophysiological processes (2). Therefore, its association with the patient's symptomatology was not actually very surprising. The basic problem is how to precisely measure the ANS functions. The parameters obtained from a Holter electrocardiographic recording, i.e. heart rate variability, QT/RR slope and heart rate turbulence, have been used for a long time (3). Each method has its own particular limitation. Hence, the studies continue to search for a non-invasive and a more accurate method to detect the functions of ANS. Cardiac metaiodobenzylguanidine <sup>123</sup>Iodine labeled with (<sup>123</sup>I-MIBG) scintigraphy is accepted as a gold standard method to identify sympathetic activation. <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy can be used for three purposes; the detection of ischemia, the effectiveness of treatment and the determination of prognosis (4). In a most recent multi-center study, the ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study, the prognostic value of <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy was confirmed (5).

In conclusion, in the present study, methodological limitations should be emphasized and the results should be confirmed by a more objective test such as <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy. We would like to congratulate Kocaman et al. (1) for their study.

**Ejder Kardeşoğlu, Zafer Işılak, Murat Yalçın<sup>1</sup>, Turgay Çelik<sup>2</sup>**  
**Department of Cardiology, Gülhane Military Medical Academy, Haydarpaşa Training Hospital, İstanbul**  
<sup>1</sup>Department of Cardiology, İzmir Military Hospital, İzmir  
<sup>2</sup>Department of Cardiology, Gülhane Military Medical Academy, Ankara-Turkey

### References

1. Kocaman SA, Taçoy G, Özdemir M, Açıkgoz SK, Çengel A. The preserved autonomic functions may provide the asymptomatic clinical status in heart failure despite advanced left ventricular systolic dysfunction. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010; 10: 519-25.
2. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoulerigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1747-62.
3. Cygankiewicz I, Zareba W, de Luna AB. Prognostic value of Holter monitoring in congestive heart failure. *Cardiol J* 2008; 15: 313-23.
4. Carrió I, Cowie MR, Yamazaki J, Udelson J, Camici PG. Cardiac sympathetic imaging with mIBG in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 92-100.
5. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA, et al. ADMIRE-HF Investigators. Myocardial iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55: 2212-21.

**Address for Correspondence/Yazışma Adresi:** Dr. Ejder Kardeşoğlu  
 Department of Cardiology, Gülhane Military Medical Academy, Haydarpaşa Training Hospital, İstanbul-Turkey  
 Phone: +90 216 542 23 85 Fax: +90 216 348 78 80 E-mail: ekardesoglu@yahoo.com

**Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 18.05.2011

©Telif Hakkı 2011 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine [www.anakarder.com](http://www.anakarder.com) web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2011 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at [www.anakarder.com](http://www.anakarder.com)  
 doi:10.5152/akd.2011.093

### Author's Reply

Dear Editor,

We thank the authors for their constructive comments on our article (1) in their letter entitled as 'Autonomic Nervous System in Heart Failure: An Endless Area of Research'. They criticized that the study is focused on the clinical status of patients with advanced left ventricular systolic dysfunction and autonomic nervous system (ANS) and its functionality assessed by heart rate variability (HRV) which has its own particular limitations. On the other hand, cardiac metaiodobenzylguanidine <sup>123</sup>Iodine labeled with (<sup>123</sup>I-MIBG) scintigraphy is accepted as a gold standard method to identify sympathetic activation and they said that the results of current study should also be confirmed by a more objective test such as <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy.

Heart rate variability indices derived from 24-hour Holter electrocardiogram recordings can easily reflect the autonomic balance and ANS functionality in contemporary clinical practice (2). The main finding of our study was that disturbed sympathovagal balance independently was related to presence of heart failure symptoms in patients with systolic left ventricular dysfunction. An interesting finding of current study was that some patients with prominent reduced systolic function and similar baseline characteristics had the preserved autonomic functions with no symptom of heart failure.

Based on previous arguments, we believe that further studies are needed to clarify more accurately the mechanisms of individual different autonomic responses to the situation with reduced systolic pump function and to confirm the importance of modulating the neurohumoral axis to improve clinical outcome.

**Sinan Altan Kocaman, Gülten Taçoy, Murat Özdemir, Sadık Kadri Açıkgöz, Atiye Çengel**  
Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Gazi University,  
Ankara-Turkey

## References

1. Kocaman SA, Taçoy G, Özdemir M, Açıkgöz SK, Çengel A. The preserved autonomic functions may provide the asymptomatic clinical status in heart failure despite advanced left ventricular systolic dysfunction. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010; 10: 519-25.
2. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 1996; 17: 354-81.

**Address for Correspondence/Yazışma Adresi:** Dr. Sinan Altan Kocaman  
Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Gazi University, Beşevler,  
06500, Ankara- Turkey  
Phone: +90 312 202 56 29 Fax: +90 312 212 90 12 E-mail: sinanaltan@gmail.com  
**Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 18.05.2011

## Anjiyotensin reseptör blokerleri ve kanser riski

### *Angiotensin receptor blockers and risk of cancer*

Sayın Editör,

Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) başta hipertansiyon olmak üzere kalp yetersizliği ve kardiyorenal korunmada özellikle ülkemizde yaygın olarak kullanılmakta olan bir ilaç grubudur. İngilizlerin güncellenmekte olan yeni hipertansiyon kılavuzlarında da renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) olarak ARB'ler <55 yaş grubunda ilk tedavi seçeneği olarak önerilmiştir.

ARB ve kanser riskine ilişkin tartışmaların başlangıç noktasını geçtiğimiz yıl Sipahi ve ark. (1) *Lancet Onkoloji* dergisinde yayınlamış oldukları meta-analiz oluşturmaktadır. En az bir tedavi kolunda ARB'nin yer aldığı ve en az bir yıl izlendiği dokuz klinik araştırmanın sonuçlarının değerlendirildiği yazıda, yaklaşık 94.000 hastanın %8'inde yeni kanser saptanmıştır. Söz konusu ARB'ler ise losartan, candesartan, telmisartan ve valsartan olmaktadır. ARB arasında 30.014 hastada (%85.7) telmisartan yer almaktadır. Yeni akciğer kanseri riski, ise en fazla LIFE çalışmasında (losartan %0.6, atenolol %0.3, RR 2.41, p=0.01) görülmüştür (1). Bu veriler ışığında 65-69 yaş gruplarında 143 hastanın yaklaşık 4 yıl ARB kullanımıyla bir yeni kanser olgusu ortaya çıkacaktır.

Meta-analiz sonuçları herkeste bir şok etkisi yaratırken konuda uzmanlar, bu bulgular için "rahatsız edici ve kıskırtıcı" ibaresini kullanmıştır (2). ONTARGET çalışmasında (3) telmisartan ile ramipril arasında malignite açısından istatistiksel bir fark saptanmamıştır (HR 1.05, %95 GA 0.94-1.16). TRANSCEND çalışmasındaki (4) fark ise istatistiksel olarak anlamlı noktaya ulaşmamıştır (HR 1.17, %95 GA 0.97-1.41). Kaldı ki,

PROFESS çalışmasında (5), plasebo kolunda malignite oranı telmisartan alan gruptan daha fazla olmaktadır (HR 0.92, %95 GA 0.79-1.06). Diğer taraftan Sipahi ve ark. (1) yazısında yer alan çalışmaların meta-analizindeki kansere bağlı ölümler arasında plasebo ve ARB'ler arasında fark saptanmamıştır (%1.8 karşı 1.6%, RR 1.07, 0.97-1.18; p=0.183).

FDA'nın (Food and Drug Administration) ise konuya ilişkin 15.07.2010 tarihli raporunda söz konusu meta-analiz irdelenmiş ve olumsuz bir uyarıda bulunulmamıştır. Tam tersi ARB kullanan hastaların kendiliğinden ilaçları kesmemeleri konusunda ikaz edilmiştir (6).

Bu gelişmeleri takiben Ocak 2011 tarihinde ve aynı dergide (4) yayınlanan bir başka meta-analiz ise ARB'leri tamamen aklamış oldu. Son meta-analiz, 1950 yılından Ağustos 2010'a kadar 70 randomize klinik araştırmada tüm antihipertansifler kanser ve kansere bağlı ölümler açısından değerlendirildi. Analizin sonucunda ARB, ACE-İ, beta-bloker, diüretik ve kalsiyum kanal blokerlere bağlı kanser veya kansere bağlı ölüm riski %5-10 oranında arttırdıkları ortaya konuldu. Çalışmanın diğer önemli bir verisi ise, kanser riski açısından tüm antihipertansifler benzer olmasına karşın, kombine ARB ve ACE inhibitörleri kullanımında risk artışı anlamlı olmaktadır (OR 1.14, %95 GA 1.04-1.24; p=0.004) (7). Bu sonuçla hipertansiyon tedavisinde ikili RAAS blokajının olumsuz bir yanı daha ilave edilmiş oldu.

Dolayısı ile, kanser açısından antihipertansif kullanımında bir risk varsa, bu tüm ilaç grupları için geçerlidir. Ne yazık ki, tüm hipertansif hasta gruplarında sadece sıkı yaşam tarzı değişikliklerinin uygulanması yeterli bir tedavi yaklaşımı olamamaktadır. Özellikle yüksek risk grubundakilerde tüm tedavi kılavuzlar uç organ hasarlarının engellenmesi ve/veya geriletilmesi ve etkin bir kardiyovasküler korunma sağlamak için ilaç tedavisini vazgeçilmez kılmaktadır.

Sonuç olarak, antihipertansif ilaç seçiminde, kanser riskini ön plan- da tutacak bir noktada değiliz.

**Mehdi Zoghi**  
Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı,  
İzmir-Türkiye

## Kaynaklar

1. Sipahi İ, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2010; 11: 627-36.
2. Nissen SE. Angiotensin-receptor blockers and cancer: urgent regulatory review needed. *Lancet Oncol* 2010; 11: 605-6.
3. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59.
4. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1174-83.
5. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. PROTECT Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008; 359: 1225-37.
6. FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of the angiotensin receptor blockers and cancer. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm218845.htm>
7. Bangalore S, Kumar S, Kjeldsen SE, Makani H, Grossman E, Wetterslev J, et al. Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomised trials. *Lancet Oncol* 2011; 12: 65-82.