

Konjestif Kalp Yetersizlikli Hastalarda Spironolakton veya Metoprolol'ün QT Dispersiyonu Üzerindeki Etkileri

THE EFFECTS OF SPIRONOLACTONE OR METOPROLOL ON QT DISPERSION IN PATIENTS WITH CONGESTIVE HEART FAILURE

Mehmet AKBULUT*, Erdođan İLKAY**, Iğın KARACA*, Yılmaz ÖZBAY***, Nadi ARSLAN****

* Yrd.Doç.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,

** Doç.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,

*** Uz.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,

**** Prof.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, ELAZIĞ

Özet

Amaç: Bu çalışmada, spironolakton veya metoprolol'ün standart konvansiyonel kalp yetersizliği tedavisine eklenmesi ile ani ölüm prediktörü olarak kabul edilen QT dispersiyonu (QTd)'nda meydana gelen değişiklikler araştırıldı.

Materyel ve Metod: Çalışmaya, New York Heart Association (NYHA) fonksiyonel sınıflamasına göre evre III kalp yetersizliği olan toplam 105 hasta alındı. Üç hafta süre ile, tüm hastalara aynı dozlarda ramipril, furosemid ve digoksin verilerek konvansiyonel tedavi protokolü standardize edildi. Bu sürenin sonunda hastalar üç eşit gruba ayrıldı. Grup-I'deki hastalara, konvansiyonel tedavi protokolü değiştirilmeden uygulanmaya devam edildi. Grup-II'deki hastaların tedavi protokollerine 25 mg spironolakton; Grup-III'teki hastaların tedavi protokollerine ise 12.5 mg metoprolol eklendi. Gruplar 3 haftada bir klinik ve laboratuvar değerlendirme kontrollerine gelmek üzere, 12 hafta süre ile bu yeni tedavi protokollerine tabi tutuldular.

Bulgular: On ikinci haftanın sonunda, Grup-I'de bulunan hastaların ortalama düzeltilmiş QT dispersiyonu (QTdc) sürelerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (80 ± 2 ms'den 79 ± 2 ms'ye; $p:0.22$). Ancak, Grup-II'de bulunan hastaların ortalama QTdc sürelerinde %32.5 (83 ± 2 ms'den 56 ± 1 ms'ye; $p:0.01$), Grup-III'te bulunan hastaların ortalama QTdc sürelerinde %32.9'luk (79 ± 2 ms'den 53 ± 2 ms'ye; $p:0.01$) anlamlı azalmalar görüldü.

Sonuç: Sonuçta, spironolakton veya metoprolol'ün standart konvansiyonel kalp yetersizliği tedavisine eklenmesi ile klinik durum düzelmekte, ani ölüm prediktörü olan QTd veya QTdc süreleri belirgin olarak azalmaktadır. Spironolakton veya metoprolol'ün, QTd veya QTdc süreleri üzerine olan etkileri benzer görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kalp yetersizliği, Spironolakton, Metoprolol, QT dispersiyonu

T Klin Kardiyoloji 2002, 15:195-202

Summary

Purpose: In this study, the effects of spironolactone or metoprolol addition to conventional treatment protocol on QT dispersion (QTd) which are accepted as sudden cardiac death predictor in heart failure patients were evaluated.

Material and Method: Total 105 New York Heart Association (NYHA) class-III patients were included in this study. Conventional treatment protocol was standardized by giving ramipril, furosemide and digoxin to all patients for 3 weeks at same doses. At the end of this period, patients were divided into three groups. Conventional treatment was continued in Group-I, 25 mg spironolactone was added in Group-II, and 12.5 mg metoprolol was added in Group-III. Patients were followed for 12 weeks and their clinical and laboratory investigations were done by 3 weeks intervals.

Results: Any significant change was not observed in corrected QT dispersion (QTdc) in Group-I at the end of 12 weeks (QTdc: 80 ± 2 msc to 79 ± 2 msc, $p:0.22$). But QTdc of Group-II were reduced by 32.5% (83 ± 2 msc to 56 ± 1 msc; $p:0.01$). 32.9% reduction in QTdc (79 ± 2 msc to 53 ± 2 msc; $p:0.01$) were observed in Group-III.

Conclusion: In conclusion, addition of spironolactone or metoprolol to conventional treatment in heart failure patients resulted in achievement in clinical conditions and significant decrease in sudden death predictors QTd or QTdc. The effect of spironolactone or metoprolol on QTd or QTdc were similar.

Key Words: Heart failure, Spironolactone, Metoprolol, QT dispersion

T Klin J Cardiol 2002, 15:195-202

Günümüzde gelişmiş aktif ilaç tedavi protokollerine rağmen, kronik kalp yetersizlikli hastalarda mortalite oranları halen yüksek bir seyir gös-

termektedir. Kronik kalp yetersizliği olan hastalarda ölümlerin yaklaşık %60'ı pompa yetersizliği, %30'u ani kardiyak ölüm ve %10'u ise pulmoner

embolizm veya pnömoni gibi eşlik eden hastalıklar sonucu meydana gelmektedir (1). Pompa yetersizliği nedeniyle meydana gelen ölümler, angiotensin-konverting enzim (ACE) inhibitörlerinin kronik kalp yetersizliği tedavi protokollerine girmelerinden sonra belirgin şekilde azalmıştır. Ancak, ani kardiyak ölümlerde aynı olumlu gelişmeler görülmemiştir (1, 2).

Ani kardiyak ölümler, genellikle ventrikül miyokardiyumundaki repolarizasyon zamanının bölgesel değişiklikleri ile ortaya çıkan, malign ventriküler aritmiler sonucu gelişirler (3). Ventriküler repolarizasyon zamanında meydana gelen inhomojeniteler, standard 12 derivasyonlu yüzeyel elektrokardiografi (EKG)'de değerlendirilebilir. Repolarizasyon değişikliklerindeki epikardiyal monofazik aksiyon potansiyel kayıtları ile QT dispersiyonu (QTd) arasında yakın bir korelasyonun olması, meydana gelen elektriksel inhomojenitelerin EKG'de direkt olarak QTd üzerine yansıdığını göstermektedir (4, 5). Son zamanlarda yapılan, yüksek riskli aritmik ani ölümleri belirleme çalışmalarında; iskemik kalp hastalığı (6-9), hipertrofik kardiyomiyopati (10) ve konjenital uzun QT sendromu (4) gibi klinik durumlarda olduğu kadar, kronik kalp yetersizliği olan hastalarda da QTd'nun yüksek prediktif değere sahip olduğu görülmüştür (11-13). Bu nedenle, kronik kalp yetersizlikli hastaların klinik sonuçlarının takibinde QTd'nun önemi büyüktür.

Kalp yetersizliği olan hastalarda muhtelif ajanların kardiyak elektrofizyolojik substratları direkt veya indirekt yollarla etkileyerek klinik sonuçları değiştirebildikleri bilinmektedir (14,15). Bu nedenle çalışmamızda, konvansiyonel kronik kalp yetersizliği tedavisine (ACE inhibitörleri, diüretik ve digital preparatları), spironolakton veya metoprolol'ün ilave edilmesi ile QTd ve diğer klinik sonuçlarda meydana gelen değişiklikler araştırıldı.

Metod

Çalışma popülasyonu: Çalışmaya anjiyografik olarak koroner arter hastalığı kanıtlanmış ancak invazif veya cerrahi işlemlere uygun olmayan; New York Heart Association (NYHA) fonksiyonel sınıflamasına göre evre III ve anjiyografik

ejeksiyon fraksiyonu (EF) \leq %35 olan 105 kalp yetersizlikli hasta alındı. Her vakanın bazal klinik ve laboratuvar incelemeleri ayrı ayrı kaydedildi (Tablo 1). Tüm hastalarda, serum potasyum seviyesi <5.5 mmol/L (normal sınır: 3.5-5.5 mmol/L) ve serum kreatinin değeri ≤ 2.0 mg/dl (normal sınır: 0.8-2.0 mg/dl) olma koşulu arandı. Bununla birlikte; 1) belirgin periferik damar hastalığı, 2) kapak hastalığı, 3) insüline bağımlı diabetes mellitus, 4) malignite, 5) kronik akciğer, karaciğer ve böbrek hastalıkları, 6) tirotoksikoz veya hipotiridizm, 7) hipotansiyon (bazal kan basınçları $<100/65$ mmHg) veya hipertansiyon (bazal kan basınçları $\geq 140/90$ mmHg), 8) unstabil angina pectoris, 9) 30 günden daha kısa bir zaman önce geçirilmiş miyokard infarktüsü, 10) 30 günden daha kısa bir zaman önce potasyum tutucu diüretik kullanımı hikayesi olan vakalar ile, 11) sinüs dışı kalp ritimine sahip (dal blokları ve kalıcı kalp pili ritmi dahil) vakalar çalışma dışında bırakıldılar.

Çalışma protokolü: Hastaların yazılı onayları alındıktan sonra tüm hastalara ACE inhibitörü (2.5 mg/gün ramipril), loop diüretiği (40 mg/gün furosemide) ve digital (0.25 mg/gün digoksin) verilerek konvansiyonel tedavi protokolü standardize edildi. Gerekli görüldüğü durumlarda diüretik

Tablo 1. Çalışmaya Alınan Vakaların Klinik Özellikleri

Özellikler	n:105
Yaş (yıl)	59±5
Cinsiyet (%)	
Erkek	58 (55.2)
Kadın	47 (44.8)
VKI (kg/m ²)	
Erkek	23.4±3
Kadın	24.1±2
EF (%)	27.9±4
NYHA (%)	
Class III	105 (100)
Risk faktörleri (%)	
Sigara	27 (25.7)
Hiperkolesterolemi	13 (12.4)
Ailevi hikaye	33 (31.4)
Miyokard infarktüsü	16 (48.5)
Serebro-Vasküler Atak	7 (21.2)
Kardiovasküler ölüm	10 (30.3)

VKI: Vücut kitle indeksi, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, NYHA: New York Heart Association.

dozunun artırılmasına izin verildi, ancak ACE inhibitörleri ve digital dozu sabit tutulmaya çalışıldı. Standard tedavi dışında hastaların gereksinmelerine göre oral nitrat ve asetil salisilik asid preparatları (≤ 325 mg) verildi. Standard konvansiyonel tedavi protokolü 3 hafta süre ile uygulandı. Bu sürenin sonunda hastalar, kadın-erkek oranları birbirine denk olması şartı ile rastgele üç gruba ayrıldı. Gruplar oluşturulduktan sonra bu gruplarda bulunan hastaların biyokimyasal, ekokardiyografik ve fonksiyonel kapasiteleri tekrar incelendi. Konvansiyonel tedaviden sonra elde edilen değerler bazal veriler olarak kaydedildi. Daha sonra Grup-I (n:35, 15 kadın)'deki hastalara konvansiyonel tedavi protokolü değiştirilmeden uygulanmaya devam edildi. Grup-II (n:35, 16 kadın)'deki hastalara standard tedavi rejimlerine 25 mg oral spironolakton; Grup-III (n:35, 16 kadın)'teki hastalara ise standard tedavi rejimlerine 12.5 mg metoprolol ilave edildi. Gruplar, 3 haftada bir klinik ve laboratuvar değerlendirme kontrollerine gelmek üzere 12 hafta süre ile bu yeni tedavi protokollerine tabi tutuldular. On ikinci haftanın sonunda, tüm grupların QT analizleri ile birlikte ekokardiografi, fonksiyonel kapasite, biyokimya ve ilaçların yan etki sonuçları incelenerek çalışma sonlandırıldı.

QT interval ve dispersiyon analizleri: QT analizleri, birbirinden habersiz iki araştırmacı tarafından konvansiyonel tedavinin standardizasyonu tamamlandıktan hemen sonra ve 12 haftalık spironolakton-metoprolol tedavi programından sonra yapıldı. QT interval analizlerinde, yüksek rezolüsyonlu (Marquette – Mac VU, USA) 12-leadli EKG kullanıldı. QT intervali, QRS kompleksinin başından T dalgasının izoelektrik hat ile birleştiği yere kadar olan süre olarak ölçüldü. U dalgası olan EKG'lerde T dalgası ile U dalgasının birleşme kısmının en alt noktası T dalgasının sonu olarak kabul edildi. Her derivasyonda birbirini takip eden 3 QT süresi milisaniye olarak ölçülüp ortalaması alındı. QT intervalleri ≥ 9 ölçülebilir EKG leadlerden hesaplanmaya özen gösterildi. Elde edilen QT intervalleri Bazett's formülü ($QT_c = QT/RR^{1/2}$) yardımı ile kalp hızına göre düzeltildi (16,17).

On iki lead'li EKG'de hesaplanan en büyük QT intervalinden en küçük QT intervalinin çıkarılması ile QT dispersiyonu (QTd) elde edildi ($QT_d = QT_{max} - QT_{min}$). En büyük QTc'den en küçük QTc'nin çıkarılması ile de düzeltilmiş QTd (QTdc) elde edildi ($QT_{dc} = QT_{c_{max}} - QT_{c_{min}}$) (16,17).

Ekokardiyografik İncelemeler: Ekokardiyografik araştırmalar, konvansiyonel tedaviden önce, bu tedavinin standardizasyonundan sonra (konvansiyonel tedaviden sonra elde edilen değerler bazal veri olarak kabul edildi) ve spironolakton – metoprolol tedavisinin uygulandığı 12. haftanın sonunda yapıldı. Ekokardiyografik araştırmalar, Acuson Sequa 515 (Minnesota–USA) ekokardiyografi cihazı ile standard açılı ve pencere-lerden yapıldı. Ölçümler için iki boyutlu ekokardiyografi kayıtları kullanıldı. Ventriküler hacim hesaplamalarında modifiye Simpson metodu uygulandı. Ejeksiyon fraksiyonu, atım hacmi ve kardiyak output ventriküler hacimlerden hesaplandı.

Fonksiyonel kapasite değerlendirme incelemeleri: Fonksiyonel kapasite araştırmaları, konvansiyonel tedaviden önce bu tedavinin standardizasyonundan sonra (konvansiyonel tedaviden sonra elde edilen değerler bazal veri olarak kabul edildi) ve spironolakton – metoprolol tedavisinin uygulandığı 12. haftanın sonunda yapıldı. Fonksiyonel kapasite araştırmalarında, klinik değerlendirmeler ile birlikte gerekli durumlarda Cardiosis treadmill cihazı (Tepa-Tıbbi Elektronik Ürünler Pazarlama Dış Tic. Ankara - Türkiye) kullanıldı. Treadmill testinin uygulandığı hastalara, etapları 1-2 dakika ile sınırlı ve bu etaplar arasında 1 MET'lik iş yükü artışına neden olan Naughton treadmill protokolü uygulandı.

İstatistiksel inceleme: Sürekli değişkenler ortalama \pm standard sapma, kategorik değişkenler % olarak belirtildi. Spironolakton veya metoprolol tedavisi öncesi ve sonrası değişimler için eşler arası T testi uygulandı. Kategorik değişkenlerin değişimi için ise Ki-Kare testi kullanıldı. P değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

Bulgular

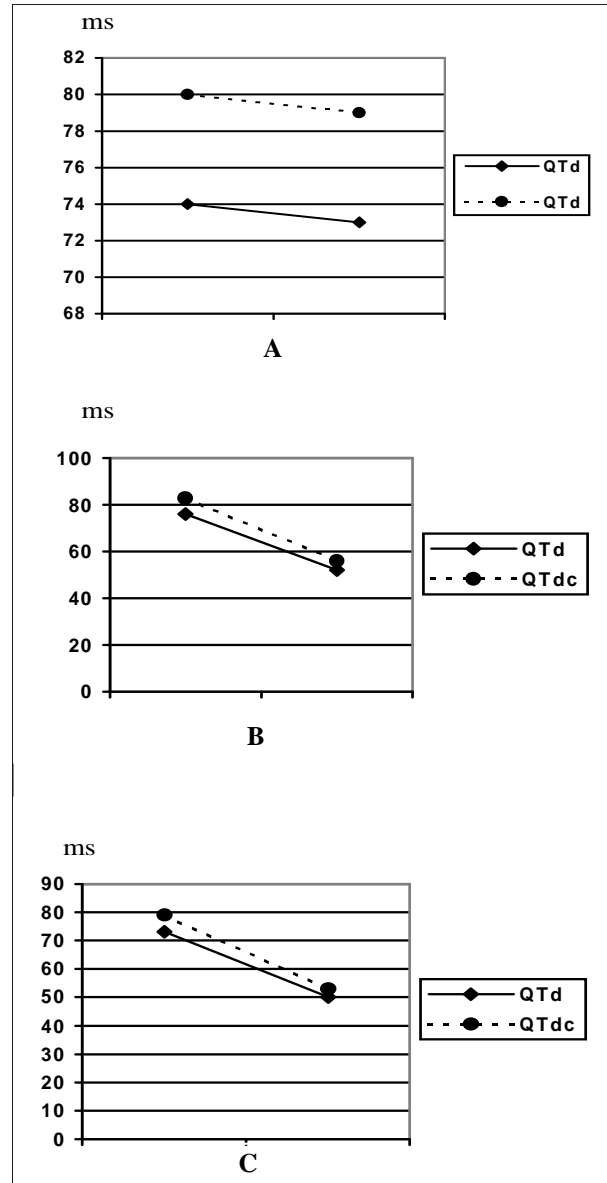
Genel bulgular: Çalışma gruplarındaki hasta-

ların sayısı, yaşı, cinsiyeti ve bazal vücut kitle indeksleri benzer olup, gruplar arasında bu parametreler açısından anlamlı fark yoktu.

QT analiz sonuçları: Konvansiyonel tedaviden sonra uygulanan 12 haftalık tedavi periyodunun bitiminde, Grup-I'de bulunan hastaların ortalama QTdc sürelerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (80 ± 2 ms'den 79 ± 2 ms'ye; $p:0.22$), (Şekil 1A). Ancak Grup-II'de bulunan hastaların ortalama QTdc sürelerinde %32.5 (83 ± 2 ms'den 56 ± 1 ms'ye; $p:0.01$), (Şekil 1B), Grup-III'te bulunan hastaların ortalama QTdc sürelerinde %32.9'luk (79 ± 2 ms'den 53 ± 2 ms'ye; $p:0.01$), (Şekil 1C) anlamlı azalmalar görüldü

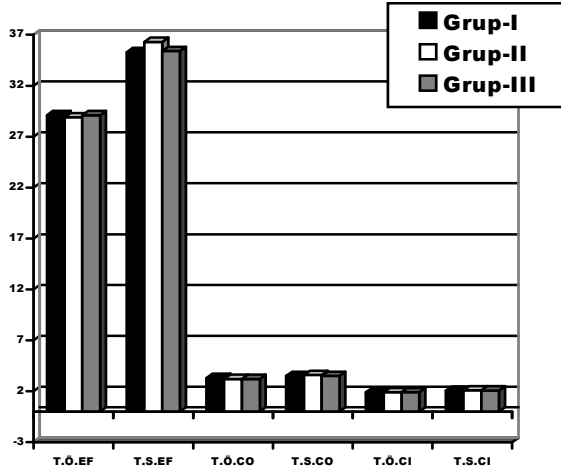
Ekokardiyografik sonuçlar: On iki haftalık tedavi programından sonra ölçülen ortalama ekokardiyografik %EF verilerinde bazal ortalama ekokardiyografik %EF verilerine göre, gruplardaki tüm hastalarda istatistiksel anlamda artışlar gözlemlendi (Grup-I'de 29.1 ± 5.5 'ten 35.3 ± 6.2 'e, $p:0.02$; Grup-II'de 28.9 ± 6.1 'den 36.3 ± 8.3 'e, $p:0.00$; Grup-III'te 29.1 ± 4.2 'den 35.4 ± 7.1 'e, $p:0.01$) (Şekil 2). Ekokardiyografik olarak hesaplanan kardiyak output (CO) ve kardiyak indeks (CI) artışları, ortalama % EF artışı ile paralellik gösteriyordu (CO, Grup-I'de 3.3 ± 0.1 'den 3.5 ± 0.7 'ye, $p:0.02$; Grup-II'de 3.2 ± 0.5 'ten 3.6 ± 0.2 'ye, $p:0.01$; Grup-III'te 3.2 ± 0.9 'dan 3.5 ± 0.9 'a, $p:0.01$ ve CI, Grup-I'de 1.90 ± 0.2 'den 2.05 ± 0.2 'ye, $p:0.01$; Grup-II'de 1.89 ± 0.4 'ten 2.08 ± 0.4 'e, $p:0.01$; Grup-III'te 1.89 ± 0.9 'dan 2.07 ± 0.1 'e, $p:0.01$ yükseldi). Ancak, ortalama ekokardiyografik % EF, kardiyak output ve kardiyak indeks artışları gruplar arasında istatistiksel anlamda farklı değildi.

Fonksiyonel kapasite sonuçları: On iki haftalık tedavi programından sonra elde edilen fonksiyonel kapasite verilerinin bazal verilere göre, Grup-III'teki bir hastada hariç genel olarak gruplardaki tüm hastalarda düzelmeye eğilimi içinde olduğu görüldü. Tedaviden sonra Grup-I ve Grup-II'de, NYHA'ya göre fonksiyonel kapasitesi (FK) sınıf-III olan hastaların %25.7'sinin (n:9) FK sınıf-II'ye gerilediği görüldü (Grup-I'de FK sınıf-III'te olan hastaların oranında %82.9'dan %57.1'e,



Şekil 1. Ortalama QT dispersiyonu (QTd) ve düzeltilmiş QT dispersiyonu (QTdc) sürelerinde meydana gelen değişiklikler (A: Grup-I, B: Grup-II, C: Grup-III).

$p:0.01$ azalma; FK sınıf-II olan hastaların oranında %17.1'den %42.9'a, $p:0.001$ yükselme ve Grup-II'de FK sınıf-III'te olan hastaların oranında %85.7'den %60'a, $p:0.01$ azalma; FK sınıf-II olan hastaların oranı %14.3'ten %40'a, $p:0.001$ yükselme görüldü). Grup-III'te ise FK sınıf-III'te olan hastaların %17.1'nin (n:6) FK sınıf-II'ye gerilemesine rağmen, hastaların %2.9'nun (n:1) FK sınıf-IV'e ilerlediği görüldü (FK sınıf-III'te olan hastaların oranında %82.9'dan %62.9'a, $p:0.01$



Şekil 2. Ortalama ejeksiyon fraksiyonu (%), kardiyak output (L/dk) ve kardiyak indeks (L/dk/m²) değerlerinde meydana gelen değişimler (T.Ö.EF: Tedavi öncesi ejeksiyon fraksiyonu, T.S.EF: Tedavi sonrası ejeksiyon fraksiyonu, T.Ö.CO: Tedavi öncesi kardiyak output, T.S.CO: Tedavi sonrası kardiyak output, T.Ö.CI: Tedavi öncesi kardiyak indeks, T.S.CI: Tedavi sonrası kardiyak indeks).

azalma; FK sınıf-II olan hastaların oranında %17.1'den %34.3'e, p:0.02 yükselme ve FK sınıf-IV olan hastaların oranında %0'dan %2.9'a, p:0.055 yükselme görüldü). Ancak fonksiyonel kapasitede meydana gelen bu değişiklikler gruplar arasında anlamlı değildi (p>0.05).

Biyokimyasal sonuçlar: Tedavi sonrası, Grup-I ve Grup-III'teki hastaların serum biyokimyasal, hematolojik ve idrar analiz sonuçlarında, tedavi öncesine göre anlamlı değişiklik görülmedi. Ancak Grup-II'deki hastaların ortalama serum potasyum (K⁺) - magnezyum (Mg⁺²) seviyelerinde yükselme (K⁺: 4.53±0.2 mEq/L'den 4.98±0.3 mEq/L'ye, p:0.03; Mg⁺²: 2.01±0.3 mEq/L'den 2.33±0.3 mEq/L'ye, p:0.05); idrar sodyum atılımında artma (110.6±3 mEq/L'den 117.4±3 mEq/L'ye, p:0.01) ve potasyum atılımında ise anlamlı derecede azalmalar (50.1±16 mEq/L'den 40.3±12 mEq/L'ye, p:0.001) görüldü.

Yan etkiler: Genel olarak uygulanan tedavi protokolleri, tüm gruplar tarafından iyi tolere edildi. Grup-I'deki hastalarda, klinik ve laboratuvar olarak herhangi bir yan etki görülmemesine rağmen, üçüncü kontrol vizitinde Grup-II'deki hastaların birinde, dördüncü kontrol vizitinde yine

Grup-II'deki hastaların ikisinde (toplam %8.57) serum potasyum seviyesi belirgin olarak yükseldi (>5.5 mmol/L). Grup-III'te ise, dördüncü kontrol vizitinde hastaların birinde (%2.85) mevcut NYHA göre fonksiyonel kapasitenin evre-III'ten evre-IV'e ilerlediği görüldü. Üç aylık izlem döneminde üç grupta da ölüm görülmedi.

Tartışma

Kronik kalp yetersizliğinde, renin-angiotensin-aldosteron sistemi (RAAS), sempatik sinir sistemi, çeşitli endotelial hormonlar ve vazopresinin ozmotik olmayan salınımı gibi farklı nörohormonal mekanizmalar etkinleşir (18). Altta yatan kardiyak işlev bozukluğunu dengeleyici bir mekanizma olarak harekete geçen bu sistemler, kontrol altına alınmadıkları takdirde kalp yetersizliğini alevlendirirler (18).

Kronik kalp yetersizlikli hastalara uygulanan ACE inhibitörleri, başlangıç dönemlerinde, aktive olan RAAS büyük oranda bloke edebilirler (1,5,6,19). Ancak kronik ACE inhibisyonunda, RAAS'nin nörohormonal supresyonunun yeterli düzeyde gerçekleşmediği görülmüştür. ACE inhibisyonu ile aldosteron üzerinde meydana gelen supresif etkilerin özellikle kronik dönemlerde zayıf, değişken ve süresiz olduğu tespit edilmiştir (20,21). Kronik ACE inhibisyonu ile RAAS'ndeki nörohormonal supresyonun tam olmaması, bu sistemin olumsuz hücrel etkilerinden kalp yetersizliği olan hastaların tam korunmadığı fikrini doğrulamıştır (22-30). Özellikle CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study), SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction) ve SAVE (Survival And Ventricular Enlargement Study) çalışmalarında, ACE inhibisyonu ile pompa yetersizliğine bağlı ölümlerde belirgin azalmalar görülmesine rağmen, aritmik ani ölümlerde beklenen etkinin görülmediği tespit edildi (1,2). Bu da bize, yaklaşık %30 oranındaki ani ölümlerin önlenmesinde, ACE inhibisyonun tek başına yeterli olamayacağını ve ACE inhibitörlerinin tam olarak suprese edemediği nörohormonal mekanizmayı düzenleyebilecek ilaçlara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Özellikle son zamanlarda metoprolol ile yapılmış

RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction pilot trial) (31) ve spironolakton ile yapılmış RALES (The Randomized Aldactone Evaluation Study) (32) gibi randomize çalışmalarda, kronik ACE inhibisyonunun yetersiz kaldığı nörohormonal supresyonun giderilmesinde umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Nörohormonal mekanizma üzerinde modifiye etkiye sahip metoprolol veya spironolakton gibi ilaçların, ACE inhibitörlerine ilave edilmesiyle progresif kalp yetersizliği ölümlerinde ve özellikle de aritmik ani ölümlerde azalmalar sağlanmıştır (33,34). Ancak aritmik ani ölümleri azaltmada hangi ajanın daha etkin olduğu bilinmemektedir. Dolayısıyla aritmik ani ölüm prediktörü olarak kabul edilen QTd üzerinde de hangi ajanın daha efektif olduğu bilinmemektedir.

Bu çalışma, mortalite araştırması olmamasına rağmen, spironolakton veya metoprolol'ün ani ölüm prediktörü QTd üzerindeki etkilerinin incelenmesi bakımından önemlidir. Çalışmamızda spironolakton veya metoprolol'ün konvansiyonel tedaviye ilave edilmesi ile QTd veya QTdc sürelerinde belirgin azalmalar gözlemlendi ($p<0.05$). Spironolakton veya metoprolol'ün QTd veya QTdc süreleri üzerindeki bu etkileri, aldosteron antagonisti diüretiklerin ve beta blokerlerin otonomik tonus modülasyon özelliğine bağlı olabilir (35,36). Ancak son zamanlarda konvansiyonel tedaviye spironolaktonun ilave edilmesi ile %30 sağ kalım avantajı sağlanan RALES çalışmasında, aldosteron'un otonomik tonus modülasyonu işlevi yanında potasyum/magnezyum kaybının önlenmesi ve miyokardial fibrozisi bloke edici özelliğinin de önemli bir role sahip olabileceği bildirildi (32). Spironolakton verdiğimiz grupta (Grup-II), diürez (idrar sodyumunda artışla birlikte idrar potasyumunda azalma) ile birlikte serum potasyum / magnezyum seviyelerinde anlamlı yükselmelerin görülmesi bu çalışmada öne sürülen fikri paylaşmamızı kolaylaştırmıştır. Çünkü aldosteronun indüklediği potasyum ve magnezyum kaybı, QT intervalleri dispersiyonuna yardım edebilir. Hipokalemik ve hipomagnezemik durumlar, aritmojenik QT intervali uzamasını ve ventriküler aritmilerin gelişme olasılığını artırır (34). Tersine,

magnezyum replasmanı QT intervalini kısaltır ve torsade pointlerin sonlandırılmasında da oldukça efektif olduğu görülmüştür. Ancak magnezyumun QTd üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir (37). Potasyumun QTd intervali üzerindeki temel belirleyicilerinden biri, repolarizasyon sırasında dışarıya doğru meydana gelen akım sorumlu tutulmaktadır. Hipokalemi sonucu repolarizasyon yavaşlamakta ve QT intervalleri uzamaktadır (38). Choy ve arkadaşları son zamanlarda yaptıkları çalışmada, intravenöz potasyum infüzyonunun sadece uzamış QT intervalini düzeltmediğini aynı zamanda kronik kalp yetersizliği olan hastalarda QTd'nu da azaltabileceğini gösterdiler (39). Böylece spironolaktonun bilinen farmakolojik etkileri dışında, aritmik ani ölüm üzerindeki olumlu etkilerinin varlığı da bir dereceye kadar görülmüş oldu. Ancak ACE inhibitörlerine spironolakton'un ilave edilmesi ile serum potasyum seviyesindeki sınırlı yükselmenin (serum potasyum seviyesinin <5.5 mmol/L olduğu durumlarda) meydana getirdiği olumlu gelişmelerin yanında, hiperkalemik tablonun (serum potasyum seviyesinin >5.5 mmol/L olduğu durumlarda) zararlı etkileri gözardı edilmemelidir. Çünkü çalışmamızda, konvansiyonel tedaviye, spironolakton'un ilave edilmesi ile hastaların %11.4'ünde (n:4) hiperkalemi (serum potasyum seviyesinin >5.5 mmol/L) görüldü. Ancak çalışmamızda serum potasyum seviyesi yükselen hastaların oranı, spironolaktonun standard konvansiyonel tedaviye eklenmesinin güvenilirliğini araştıran RALES (32) çalışmasındaki oranlardan daha düşüktü (%11.4'e karşı %15.2-19.5). Kullandığımız spironolakton dozunun düşük olması ya da hastalarımızın düzenli dozlarda furosemid alıyor olmaları, bu oranların düşük görülmesine neden olabilir. Ama yine de konvansiyonel tedaviye spironolakton'un ilave edildiği durumlarda hiperkalemi riski unutulmamalıdır.

Çalışmamızda, QTd veya QTdc sürelerinde gözlenen olumlu azalmanın dışında tüm hastaların fonksiyonel kapasitelerinde genel bir düzelleme, ortalama ekokardiografik % EF, kardiyak output ve kardiyak indeks artışları gözlemlendi. Ancak fonksiyonel kapasite, ortalama ekokardiografik % EF, kardiyak output ve kardiyak indeks parametrele-

rinde meydana gelen değişiklikler gruplar arasında anlamlı değildi ($p>0.05$). Bu parametrelerdeki değişikliklerin gruplar arasında anlamlı olmaması, bu konudaki temel etkinin ACE inhibitörlerine ait olabileceğini düşündürmektedir. Tedavi sonrası fonksiyonel kapasite, ortalama ekokardiografik % EF, kardiyak output ve kardiyak indeks parametrelerinde gözlemlediğimiz olumlu gelişmeler ile daha önce benzer parametreler üzerinde ACE inhibitörlerinin etkilerini araştıran çalışmaların sonuçlarına (1,19) yakın olması, bu konudaki fikrimizi doğrular niteliktedir.

Sonuçta, spironolakton veya metoprolol'ün standart konvansiyonel kalp yetmezliği tedavisine (ACE inhibitörü, diüretik, digoksin) eklenmesi ile klinik durum düzelmekte, ani ölüm prediktörü olan QTd veya QTdc süreleri belirgin olarak azalmaktadır. Spironolakton veya metoprolol'ün, QTd veya QTdc süreleri üzerine olan etkileri benzer görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1998; 325: 293-302.
2. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (COSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
3. Brooksby P, Batin PD, Nolan J et al. The relationship between QT intervals and mortality in ambulant patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1999; 20: 1335-41.
4. Day CP, McComb JM, Campbell RWF. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990; 63: 342-4.
5. Higham PD, Hilton CJ, Aitchison JD et al. Does QT dispersion reflect dispersion of ventricular recovery? *Circulation* 1992; 86: 1-392.
6. Higham PD, Furniss SS, Campbell RWF. Acute myocardial infarction, reperfusion and QT dispersion. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 304A.
7. Potratz J, Wsegand U, Brandes A et al. Late potentials, heart rate variability and QT dispersion in patients with implanted cardioverter-defibrillator. *Eur Heart J* 1996; 17 (Abstr Suppl):384.
8. Perkiomaki JS, Koistinen MJ, Ylimayry S, Huikuri HV. Dispersion of QT interval in patients with and without susceptibility to ventricular tachyarrhythmias after previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 174-9.
9. Pye M, Quinn AC, Cobe SM. QT interval dispersion: A non-invasive marker of susceptibility to arrhythmia in patients with sustained ventricular arrhythmias? *Br Heart J* 1994; 71: 511-4.
10. Buja G, Miorelli M, Turrini P et al. Comparison of QT dispersion in hypertrophic cardiomyopathy between patients with and without ventricular arrhythmias and sudden death. *Am J Cardiol* 1993; 72: 973-6.
11. Brooksby P, Robinson PJ, Segal R et al. Effect of losartan and captopril on QT dispersion in elderly patients with heart failure. *The Lancet* 1999; 354: 395-8.
12. Barr CS, Naas A, Freeman M et al. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 1994; 343 (8893): 327-9.
13. Fu GS, Meissner A, Simon R. Repolarization dispersion and sudden cardiac death in patients with impaired left ventricular function. *Eur Heart J* 1997; 18: 281-9.
14. Priori SG, Aliot E, Blomstrom C et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1374-450.
15. Yıldırım A, Sade E, Tokgözoğlu L, Oto A. The effect of chronic carvedilol therapy on QT dispersion in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3 (6): 717-21.
16. Molnar J, Weiss J, Zhang F et al. Evaluation of five QT correction formulas using a software-assisted method for continuous QT measurements from 24-hour Holter recordings. *Am J Cardiol* 1996; 78: 920-6.
17. Franz MR. Time for yet another QT correction algorithm? Bazett and beyond. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1554-7.
18. Ferrari R. The harmful effect of aldosterone in heart failure. *Eur Heart J* 2000; 2(Suppl A): 6-12.
19. Carson P, Johnson G, Fletcher R et al. Mild systolic dysfunction in heart failure (left ventricular ejection fraction >35%): baseline characteristics, prognosis and response to therapy in the vasodilator in heart failure trials (V-HeFT). *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 642-9.
20. Staesson J, Linger P, Fagard R et al. Rise in plasma concentrations of aldosterone during long term angiotensin II suppression. *J Endocrinol* 1981; 91: 457- 65.
21. Struthers AD. Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in chronic heart failure. *J Cardiac Failure* 1996; 2: 47-54.
22. Hamroff G, Katz SD, Mancini D et al. Addition of angiotensin II receptor blockade to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition improves exercise capacity in patients with severe heart failure. *Circulation* 1999; 99: 990-2.
23. Baruch L, Ahand I, Cohen I et al. Augmented short and longterm hemodynamic and hormonal effect of angiotensin receptor bloker added to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with heart failure. *Circulation* 1999; 99:2658-64.
24. Packer M. Sudden unexpected death in patients with congestive heart failure. A second frontier. *Circulation* 1985; 72: 681-5.
25. Milner PG, DiMarco JP, Lermann BB. Electrophysiologic evaluation of sustained ventricular tachycardia in idiopathic dilated cardiomyopathy. *PACE* 1988; 11: 562-568.
26. Constantin L, Martins JB, Keinzle MG et al. Induced sustained ventricular tachycardia in nonischemic dilated cardiomyopathy. *PACE* 1989; 12: 776-83.

27. Poole JE, Mathisen TL, Kudenchuk PJ et al. Long-term outcome in patients who survive out of hospital ventricular fibrillation and undergo electrophysiologic studies. *J Am Coll Cardiol* 1990; 12: 982-8.
28. Wilson JR, Schwartz JS, St. John S et al. Prognosis in severe heart failure. Relationship to hemodynamic measurement and ventricular ectopic activity. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 403-10.
29. Massie BM, Conway M. Survival of patients with congestive heart failure: post, present and future prospects. *Circulation Suppl IV* 1987; 75: 11-9.
30. De Maria R, Gavazzi A, Caroli A et al. Ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy as an independent prognostic hallmark. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1451-7.
31. The RESOLVD Investigators. Effect of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. The randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction pilot study. *Circulation* 2000; 101: 378-84.
32. The RALES investigators. Effectiveness of Spironolactone Added to an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor and a Loop Diuretic for Severe Chronic Congestive Heart Failure (The Randomized Aldactone Evaluation Study: RALES). *Am J Cardiol* 1996;78:902-7.
33. MERIT-HF Group. Effect of metoprolol CWXL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
34. Yee KM, Pringle SD, Struhers AD et al. Circadian variation in the effects of aldosterone blockade on heart rate variability and QT dispersion in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1800-7.
35. Priori SG, Napolitano C, Diehl L et al. Dispersion of the QT interval a marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome. *Circulation* 1994; 89: 1681-9.
36. Day CP, McComb JM, Matthews J et al. Reduction in QT dispersion by sotalol following myocardial infarction. *Eur Heart J* 1991; 12: 423-7.
37. Tzivoni D, Keren A, Cohen AM et al. Mg therapy for torsade de pointes. *Am J Cardiol* 1984; 53: 528-30.
38. Nabeuer M, Beuckelmann DJ, Erdmann E. Characteristics of transient outward current in human ventricular myocytes from patients with terminal heart failure. *Circ Res* 1993; 73: 386-94.
39. Choy AM, Lang CC, Chomsky DM et al. Normalisation of acquired QT prolongation in human by intravenous potassium. *Circulation* 1997; 96: 2149-54.

Geliş Tarihi: 19.03.2002

Yazışma Adresi: Dr.Mehmet AKBULUT
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji AD, ELAZIĞ
drakbulut@hotmail.com