

İskemik Kardiyomiyopatisi Olan Olgularda Spironolaktonun Kalp Hızı Değişkenliği ve Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonları Üzerine Etkileri

THE EFFECTS OF SPIRONOLACTONE ON HEART RATE VARIABILITY AND LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC FUNCTION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY

Mehmet Emin KORKMAZ*, Haldun MÜDERRİSOĞLU**, Melek ULUÇAM***, Bülent ÖZİN*

* Doç.Dr., Başkent Üniversitesi Kardiyoloji AD,

** Prof.Dr., Başkent Üniversitesi Kardiyoloji AD,

*** Uzm.Dr., Başkent Üniversitesi Kardiyoloji AD, ANKARA

Özet

Koroner iskemiyeye ikincil gelişmiş kalp yetmezliğinde (KY) kalp hızı değişkenliği (KHD) ile tespit edilen otonom sinir sistemi dengesizliğinin varlığı iyi bilinmektedir. Bazı ilaçlar, örneğin beta-blokeiler bu sistem üzerine olumlu etki göstermektedirler. Öte yandan, KY tedavisinde kullanılan ve bir aldosteron antagonisti olan spironolaktonun, KHD üzerine de olumlu etki gösterip göstermediği bilinmemektedir. Spironolaktonun KHD üzerine etkisini araştırmak üzere anjiyografik olarak kanıtlanmış iskemik kardiyomiyopatisi olan 34-83 yaşları arasında 126 hastada 24 saatlik Holter kayıtlarından KHD parametrelerini hesapladık. Hastaların tedavisi 50-60 mmol/günlük sodyum, enalapril, furosemid ve digoksin biçiminde standardize edildi ve 3 hafta sonra 50 mg/gün spironolakton eklendi. Spironolakton başlanmadan önce, başlandıktan 1 ay, ve 12 ay sonra klinik ve ekokardiyografi kontrolleri yapıldı ve Holter kayıtları alındı. Doksan dört hasta (%74.6) çalışmayı tamamlarken, 13'ü öldü, 19 hasta ise çeşitli nedenlerle çalışma dışı kaldı.

Spironolakton sonrası NN histogramının üçgen interpolasyonu (ÜINN), (233.0 ± 98 'dan 291.7 ± 74 ve 340.5 ± 130 ms'ye, $p < 0.001$) ve normal sinüs nod RR aralıklarından 50 ms'den fazla değişim gösterenlerin oranı (pNNSO) (2.9 ± 2.4 'den 4.3 ± 5.2 ve 3.9 ± 2.6 'ya, $p < 0.002$) yükseldi.

Geliş Tarihi: 07.05.1999

Yazışına Adresi: Dr.Mehmet Emin KORKMAZ

Turan Güneş Bulvarı

Korman Sitesi No: 51C / 22

Çankaya-Yıldız, 06550 ANKARA

^Bu çalışmanın bir bölümü 13-16 Eylül 1998 tarihleri arasında Baco Raton Resort and Club, Baco Raton, Florida'da düzenlenen Amerikan Kalp Yetmezliği Cemiyeti'nin İkinci Ulusal Toplantısında sunulmuştur.

Summary

It is well known that patients with heart failure secondary to coronary artery disease are characterized by an imbalance of the autonomic nervous system, which can be assessed by analysis of the heart rate variability (HRV). However, it is unclear whether spironolactone, an aldosterone antagonist with favorable effects in patients with heart failure, have also beneficial effects on HRV indexes. We therefore measured Holter-derived HRV indexes in a group of 126 patients, aged 34 to 83 years, with angiographically proven ischemic cardiomyopathy, on 3 occasions. Patients regimen were standardized as 50-60 mmol/day sodium restriction, enalapril, furosemide and digoxin and 3 weeks later spironolactone 50 mg/day was added. Echocardiographic evaluations, and Holter monitorizations were done at baseline, 1 and 12 months after spironolactone. Ninety four patients (74.6%) completed the study, 13 died and 19 were excluded for various reasons.

After spironolactone, the triangular interpolation of NN histogram (TINN) (from 233.0 ± 98 to 291.7 ± 74 and 340.5 ± 130 msec. $p < 0.001$) and the percentage of successive normal sinus node RR (pNNSO) intervals differing > 50 msec from the preceding one (from 2.9 ± 2.4 % to 4.3 ± 5.2 % and 3.9 ± 2.6 %, $p < 0.002$) increased significantly. Among frequency domain methods, normalized powers of low and high frequency components of the autoregressive power spectrum of the RR intervals did not change significantly. Ejection fraction and functional class of the patients also improved.

These data imply that in patients with ischemic heart failure on conventional drugs, spironolactone induces a favorable sympathovagal balance. These favorable changes as

Frekans temeli analizde ise RR aralıklarının otoregresif güç spektrumundaki düşük ve yüksek frekans güçlerinde önemli bir değişim olmadı. Klinik sınıf ve ejeksiyon fraksiyonları da belirgin olarak düzeldi.

Bu verilere göre konvansiyonel tedavi altındaki iskemik kardiyomiyopatisi olan hastalarda spironolakton sempatovagal dengede düzelmeye sağlamaktadır. ÜİNN ve PNN50 ile saptanan bu olumlu değişimler uzun vadede de devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Spironolakton, Kalp yetmezliği, Kalp hızı değişkenliği

T Klin Kardiyoloji 1999, 12:109-117

assessed by TJNN and pNNSO, and observed at one month after the therapy persisted in the long term.

Key Words: Spironolactone, Heart failure, Heart rate variability

T Klin J Cardiol 1999, 12:109-117

Kalp hızı değişkenliğinin analizi (KHD) sinüs ritmindeki hastalarda otonom sinir sisteminin etkilerini araştırmak için kullanılan girişimsel olmayan bir yöntemdir (1). Sempatovagal tonüs dengesizliği KY'inde, miyokard infarktüsü sonrası veya malign ventrikül aritmileri ile birlikte izlenmektedir (1-4). Bu tip hastalarda KHD azalmıştır. KHD azalması, artmış sempatik ve/veya azalmış parasempatik uyarıya bağlı gelişebilmektedir (1). Azalmış KHD'nin, özellikle miyokard infarktüsü geçirmiş bireylerde ani ölüm riskini belirlemede çok önemli bir risk etmeni olduğu bilinmektedir (1-4). Öyle ki, azalmış KHD en az düşük ejeksiyon fraksiyonu (EF) kadar risk belirlemede güçlü bir etmendir (5). Sol ventrikül sistol fonksiyonu ile KHD arasında da negatif bir ilişki bulunmaktadır. Sol ventrikül işlevi ne denli bozursa ve eşlik eden bölgesel duvar hareket bozukluğu varsa, KHD de o denli azalmaktadır (1,2). Kalp yetmezliğindeki yüksek mortaliteden, azalmış KHD de önemli derece de sorumludur.

İlaçların KHD üzerine olan etkileri çok değişkendir. Kalp yetmezlikli hastalarda digoksinin (6) ve düşük doz dobutaminin (7) vagal aktiviteyi artırdığı bildirilmiştir. Miyokard infarktüsü geçirmiş bireylerde de verapamil (8) ve beta-blokerler (9) ile KHD üzerine olumlu etkiler rapor edilmiştir. Spironolakton, KY tedavisinde de kullanılan zayıf sempatolitik etkili bir aldosteron antagonistidir. Diüretik etkinin yanı sıra, aldosteron KY'de sol ventrikül hipertrofisi ve fibrozisi gibi olumsuz etkileri de baskılayarak etki göstermektedir (10,11). Spironolaktonun iskemik KY'li hastalarda KHD üzerine olan etkileri, bizim ulaşabildiğimiz literatür taramalarına göre, rapor edilmemiştir. KY tedavisinde çok önemli bir yere sahip olduğunu düşündüğümüz bu bileşik gerek klinik düzelmeye yaratarak

veya dolaysız etkiyle sempatik aktivitede azalmaya neden oluyor olabilir.

Bu hipotezi test etmek çalışmamızın başlıca amacını oluşturmaktadır. Bu amaçla, kesin olarak kanıtlanmış koroner arter hastalığı olan ve anjiyografik yöntemle sol ventrikül EF'u %35 ve altında ölçülen ve yaygın hastalık nedeniyle cerrahi ve/veya girişimsel yöntemlerle revaskülarizasyona uygun bulunmayan iskemik kardiyomiyopatisi olgularda, spironolaktonun KHD üzerine olan etkilerini araştırmak istedik.

Yöntem

Hastalar: Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim dalında 1 Mayıs 1996 ile 30 Aralık 1997 tarihleri arasında koroner anjiyografileri yapılan, yaygın koroner arter hastalığı nedeniyle revaskülarizasyona uygun bulunmayan ve anjiyografik olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %35 ve altında olan hastalar seçildi. Temel kriteri sağlayan, spironolakton kullanmayan ve yazılı izin veren yaş ortalaması 59.55 ± 8.8 (34-83) yıl olan, New York Kalp Cemiyeti (NYKC) sınıflamasına göre evre II-IV olan 126 KY hastası çalışma grubunu oluşturdu.

Çalışmaya alınma kriterleri şunlardı:

1. NYKC evre II-IV KY varlığı,
2. Anjiyokardiyografik olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun %35 ve altında olması,
3. Yaygın koroner arter hastalığı varlığı ve koroner bypass cerrahisi için uygun bulunmaması,
4. Çalışmaya katılma için izin,
5. Spironolakton kullanmıyor olmak,

6. En az 6 aydır KYne yönelik olarak ACE-İ, diüretik ve/veya dijital kullanıyor olmak,

7. Serum kreatinin düzeyi < 2 mg/dl.

Aşağıdaki özellikleri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı:

1. Anemi, Hb< 10 gr/dl

2. Tirotoksikoz, Hipotiroidizm

3. Sinüs ritmi dışındaki hastalar veya kalıcı kalp pili olanlar

4. Hipotansif hastalar, (başlangıç kan basıncı < 100 / 65 mmHg)

5. Her türlü bilinen malign hastalığı olanlar

6. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

7. Psikiyatrik problemi olan hastalar

8. Kronik böbrek ve karaciğer hastalığı

9. İnsülin kullanan diyabetes mellituslu hastalar

10. İstikrarsız anjina pektoris

Yöntem: Tüm hastalar çalışma öncesi ACE-İ, diüretik, dijital veya bunların kombinasyonunu kullanmaktaydı. Bütün hastaların tedavisi 50-60 mmol /gün tuz kısıtlaması, enalapril 2 x 5 mg / gün, digoksin 0.25 mg / gün, furosemide 40 mg/gün biçiminde standart hale getirildi. Standart klinik değerlendirme, EKG, tam ekokardiyografik inceleme, serum biyokimyası, serum digoksin düzeyi, idrar elektrolitleri ölçüldü, kreatinin klirens testi ve Holter izlemi yapıldı. Hastaların digoksin dozu gerekli görülen hastalarda haftada bir veya iki gün atlanarak azaltıldı, digoksin doz artışına izin verilmedi. Klinik olarak hipovolemi ve/veya hipotansiyonu olan hastaların furosemid dozu yarıya azaltıldı. Furosemid doz artışına ve enalapril dozunun değiştirilmesine izin verilmedi. Standardizasyon dönemini tamamlayan hastalara spironolakton 50 mg/gün tek doz uygulanmaya başlandı ve 4 hafta sonra aynı işlemlerin uygulandığı 2. kontrolleri ve sayılı prensipler doğrultusunda ilaç ayarlamaları yapıldı. Spironolakton doz değişikliğine de izin verilmedi. Serum potasyumunun 5.7 mmol/L üzerine çıkması durumunda spironolakton kesildi. İlk 4 haftalık tedavide hiçbir hastada bu değer üzerinde hiperpotasemi gelişmemişti. Spironolaktondan 1 ay ve 12 ay sonra 24 saatlik Holter izlemleri tekrarlandı ve uzun

sürelili kayıtlardan KHD hesaplandı. Beş ay sonra klinik değerlendirme, EKG, serum elektrolit tayini, ilaç kullanımını denetimi ve gerekli uyarılar yapıldı. Son kontrol standart tedavinin birinci yılında gerçekleştirildi. Bu dönemde birinci ayda uygulanan yöntemlerin tümü tekrarlandı. Bu kontrolde veya yakınmaları nedeniyle ara dönemde başvuran ve hiperpotasemi gelişen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Ekokardiyografi: Hastalara standart tedavi sonrasında spironolakton başlamadan önce, spironolaktonun birinci ve 12. ayında olmak üzere toplam üç kez ekokardiyografik inceleme yapıldı. Ekokardiyografi Acuson 128 XP® cihaz ile standart açı ve pencerelerden yapıldı. Tüm ölçümler için iki boyutlu ekokardiyografi kayıtları kullanıldı. Ventrikül hacimleri için modifiye Simpson kuralı kullanıldı, atım hacmi, ejeksiyon fraksiyonu, kalp debisi ise ventrikül hacimlerinden hesaplandı (12).

Kalp hızı değişkenliği: KHD daha önce tanımlanmış standartlar (1) doğrultusunda ve 24 saatlik Holter kayıtlarından yapıldı. Hastalara standart tedavi sonrası dönemde henüz spironolakton başlamadan, spironolakton başlandıktan 1 ve 12 ay sonra olmak üzere toplam üç kez KHD hesaplaması yapıldı. Monitorizasyon için Danica® marka, teyp kasetine kayıt yapan Holter cihazı kullanıldı. Hastaların 24 saatlik kayıt boyunca günlük aktivitelerini ve yakınmalarının olduğu anları saat ve dakika olarak verilen forma kaydetmeleri öğütüldü. Kayıt yapılan teyp kasetindeki veriler 'Aspect Holter System®' isimli Holter analiz programı aracılığıyla bilgisayara aktarıldı. Kayıtların tamamı bu program ile incelendi ve deneyimli personel tarafından elle düzeltilmeler yapıldı, erken vurular işaretlendi ve artefaktlardan temizlendi. Daha sonra ham veri ikinci kez araştırmacılar tarafından tekrar tarandı. Holter kayıtlarından toplam atım sayısı, atriyal ve ventriküler erken vurular, ortalama, minimum ve maksimum kalp hızı hesaplandı. Artefaktan temizlenmiş veri adı geçen program tarafından otomatik olarak KHD analizlerini gerçekleştirdi.

Zaman temelli iki indeks incelendi bunlar; birbirini izleyen normal sinüs atım aralıklarından 50 msn'den farklı olanların total RR aralıklarına oranı (pNN50) ve NN histogramının üçgen interpolasyonu (ÜİNN) idi. ÜİNN için bilgisayarın NN aralık

dağılımını grafik olarak gösterdiği histogram kullanıldı. Program, otomatik olarak bu histogramın taban genişliğini msn cinsinden hesaplamaktaydı. ÜİNN genel olarak KHD hakkında fikir vermekte iken pNN50 parasempatik aktivite ile ilişkili kabul edilir (1).

Frekans temelli indekslerin hesaplanması otoregresif algoritm ile yapıldı. Frekans sınırları araştırmacı tarafından bilgisayara girildi. 0.003-0.03 Hz arası çok düşük (ÇDF), 0.03-0.15 Hz arası düşük (DF), 15-40 Hz arası yüksek (YF) frekans olarak tanımlandı. Yazılım bu frekansların dağılım alanlarını otomatik olarak hesapladı ve birbirlerine olan oranlarını alarak normalize ünite biçiminde gösterdi (1). Bu frekanslar içinde ÇDF'nin fizyolojik önemi çok iyi bilinmediği için sadece DF ve YF kullanıldı. YF'nin başlıca parasempatik sistem aktivitesini gösterdiği kabul edilmektedir öte yandan DF'nin hem sempatik hem de parasempatik sistemin birlikte etkisini yansıttığı düşünülmektedir (D-

Tanımlar: Hipertansiyon; kan basıncının 140 / 90 mmHg ve yukarısında olması veya antihipertansif ilaç kullanıyor olmak, diyabetes mellitus; en az iki kez ölçülen açlık kan şekerinin 140 mg/dl ve üzerinde olması veya oral antidiyabetik kullanıyor olmak, dislipidemi; serum kolesterol > 200 mg/dl, ve/veya trigliserid > 250 mg/dl, ve/veya LDL-kolesterol > 130 mg/dl ve/veya HDL-kolesterol < 35 mg/dl olması biçiminde tanımlandı.

İstatistik İnceleme: Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler % olarak belirtildi. Spironolakton öncesi ve sonrası değişimler eşler arası T testi ile analiz edildi. Kategorik değişkenlerin değişimi için ise ki-kare testi kullanıldı. P değerinin 0.05'den daha küçük olması istatistik açıdan anlamlı kabul edildi.

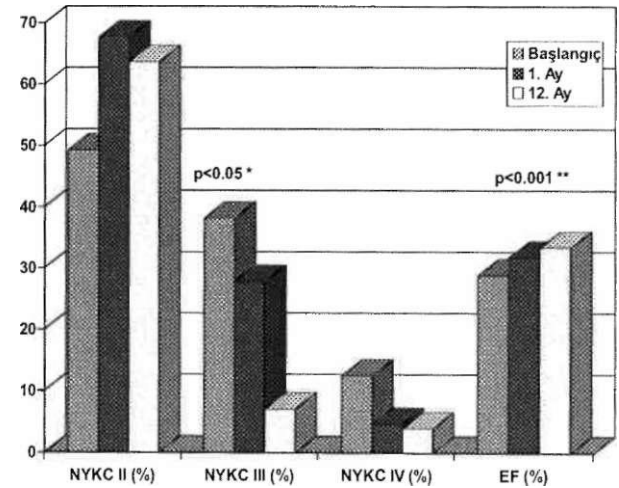
Sonuçlar

Hastalar: Çalışmaya toplam 126 hasta alındı. Hastaların 111'i erkek (%88.1), 15'i (%11.9) kadındı. Ortalama yaş 59.55 ± 8.8 yıl, sınırlar 34-83 idi. Yirmidokuz hastada (%23) diyabetes mellitus, 51 hastada (%40.5) hipertansiyon, 76 hastada (%60.3) dislipidemi vardı. Seksensekiz hasta (%69.8) sigara içicisiydi.

Standart tedavi öncesi olguların 70'i (%55) dijitil, 68'i (%53.9) nitrat, 54'ü diüretik (%42.8), 35'i

kalsiyum antagonisti (%27.7), 31'i ACE-İ (%24.6), 11 hasta (%8.7) betabloker kullanmaktaydı. NYKC sınıflamasına göre başlangıçta olguların 62'si (%49.2) evre II, 48'i (%38.1) evre III, 16'sı evre IV idi, aynı değerler birinci ayda sırasıyla, 85 (%67.5), 35 (%27.8), 6 (%4.8) ve 12. ayda sırasıyla 80 (%63.5), 9 (%7.1), 5 (%4.0) bulundu. Buna göre tedaviye spironolakton eklenmesiyle ilk ayda 35 (%27.8) olguda düzelme sağlanmakta, 85 (%67.5) olguda değişim olmamakta, 6 (%4.8) olguda ise bozulma izlenmekteydi. Onikinci ayda 37 olguda (%29.4) düzelme, 52 olguda (%41.3) durumunu koruma, 5 olguda (%4.0) bozulma devam ediyordu. Bu değerler, spironolakton ile KY sınıfında hem 1. hem de 12. ayda hafif ama anlamlı bir düzelme olduğunu göstermekteydi ($p < 0.05$). Klinik değişimler Şekil 1'de grafik olarak özetlenmiştir.

Serum-İdrar Biyokimyası: Spironolakton hematokrit oranında, serum sodyum, kan üre azotu, kreatinin, ALT, AST, ürik asit düzeyleri ve kreatinin klirens hızlarında anlamlı bir değişmeye yol açmadı. Öte yandan 1. aydan itibaren natriürez ve serum potasyumunda belirgin artış oldu. İdrarla sodyum atılımı 109.6 ± 30 mEq/L'den 1. ayda



NYKO New York Kalp Cemiyeti Fonksiyonel Sınıfı, değerler yüzde olarak verilmiştir.

EF= Ejeksiyon Fraksiyonu

* $p < 0.05$, NYKC II olan hastalarının oranının 1. ve 12. aylarda arttığını, III ve IV olan hastalarının oranlarının azalmasını, ** $p < 0.001$, ejeksiyon fraksiyonunun birinci ve onikinci aylarda başlangıca göre arttığını göstermektedir.

Şekil 1. Tedaviye Spironolakton eklenmesinden sonra izlenen klinik değişim

Tablo 1. Hasla özellikleri

Özellik	Spirolakton öncesi (n=126)	Spirolakton 1. ay (n= 126)	Spirolakton 12. ay (n= 94)	P Değeri
Yaş (yıl)	59.5 ± 8.8	59.5 ± 8.8	59.2 ± 8.7	AD
Kadın Erkek oranı (%)	15 / 111 (13.5)	15 / 111 (13.5)	11 / 83 (13.2)	AD
Vücut ağırlığı (kg)	71.9 ± 10.2	68.4 ± 9.1*	72.5 ± 10.8**	* 0.05, **AD
Kan Basıncı				
Sistol (mmHg)	121.3 ± 9.1	120.9 ± 8.9	123.5 ± 9	AD
Diastol (mmHg)	75.3 ± 5.6	76.3 ± 4.3	78.7 ± 9.1	AD
Nabız (atım / dk)	76.3 ± 12.5	75.6 ± 11.8	72.4 ± 7.3	AD
Serum Na (mEq/L)				
(N 138-145 mEq/L)	139.4 ± 3.5	138.4 ± 4.1	135.2 ± 4.3	AD
Serum K (mEq/L) (N 3.6-4.9 mEq/L)	4.57 ± 0.4	4.70 ± 0.7*	4.79 ± 0.41**	* <0.05 **< 0.001
Hiperpotasmi (K > 5.7 mEq / L) n (%)	0 (%0)	0 (%0)	9 (% 7.7)	+ 0.001
Serum BUN (mg/dl) (N 10-20 mg/dl)	21.1 ± 6.9	20.7 ± 5.4	20.5 ± 6.9	AD
Kreatinin klerensi (ml/dk)	90.04 ± 13	88.26 ± 16	88.15 ± 15	AD
Hematokrit (%) (N erkek 47 ± 5, kadın 42 ± 5)	41.9 ± 4.6	41.5 ± 4.2	41.3 ± 3.9	AD
İdrar Na (mEq/L)	109.6 ± 30.5	116.4 ± 25.4*	118.3 ± 22.4**	* <0.05 **< 0.001
İdrar K (mEq/L)	49.2 ± 17	39.3 ± 12	44.2 ± 8	<0.001
İdrar Na / K oranı	2.5 ± 1.1	3.2 ± 1.2*	2.7 ± 0.7**	* <0.001, ** AD
NYKC Sınıfı n (%)				
evre II	62 (% 49.2)	85 (67.5)	80 (% 85.1)	<0.05
evre III	48 (% 38.1)	35 (% 27.8)	9 (% 9.6)	<0.05
evre IV	16 (% 12.7)	6 (% 4.8)	5 (% 5.3)	<0.05

AD= istatistik açıdan anlamlı değil, N= normal değerler, Na= sodyum, K= potasyum, BUN= kan üre azotu, NYKC= New York Kalp Cemiyeti

116.4 ± 25 mEq/L'ye, 12. ayda 118.3 ± 22 mEq/L'ye çıktı (p<0.05). İdrarla potasyum atılımı ise birinci ayda 49.2 ± 17.1 mEq/L'den 39.3 ± 12.7 mEq/L'ye, 12. ayda ise 44.0 ± 8.4 mEq/L'ye düştü (p<0.001). İdrar sodyum / potasyum oranı birinci ayda 2.5'den 3.2 (p< 0.001) e yükseldi, birinci yılda ise tekrar 2.7'ye gerilemişti. Serum potasyum düzeyi 4.57 ± 0.3 mEq/L'den birinci ayda 4.70 ± 0.3 mEq/L ve 12. ayda 4.78 ± 0.4 mEq/L'ye yükseldi (p< 0.05). İlk ay içerisinde hiç bir hastada önemli hiperpotasemi gelişmezken, yakınmalar nedeniyle arada başvuran veya 5. ay kontrolünde 9 hastada (9/116, %7.7) serum potasyumu 5.7 mEq/L'nin üzerine çıktığı için spironolakton kesilerek çalışma dışı bırakıldı. Hastaların bazı özellikleri Tablo 1 'de gösterilmiştir.

Ekokardiyografi: Spirolakton sonrası, sol ventrikül diastol sonu çap ve sol atriyum çapında azalma izlendi. İlk ayda sağlanan azalmanın 12. ayda korunduğu izleniyordu. Sol ventrikülün sistol sonu çapı değişmezken, diastol sonu çapı ise azaldı (54.2 ± 7.4 mm'den, birinci ayda 52.7 ± 7.2,

12. ayda 52.7 ± 6.8 mm, p<0.001). Septum kalınlığında anlamlı bir değişim izlenmedi. Sol ventrikülün sistol sonu hacmi (133.4 ± 36 ml'den 1. ayda 127.6 ± 37 ml ve 12. ayda 123.2 ± 27 ml'ye, p<0.05) ve diastol sonu hacmi (188.9 ± 52 ml'den 1. ayda 179.1 ± 48 ve 12. ayda 180.3 ± 41 ml'ye, p<0.05) azaldı. Ejeksiyon fraksiyonu da hem birinci hem de 12. aylarda başlangıça göre istatistik açıdan anlamlı artış gösterdi (28.9 ± 6.5'den 1. ayda %31.9 ± 7.0, 12. ayda %33.4 ± 8.2'ye, p<0.001). Ekokardiyografik parametreler ve bunların spironolakton ile değişimi Tablo 2'de gösterilmiştir.

Kalp Hızı Değişkenliği: Başlangıçta EF fraksiyonu belirgin olarak düşük olan bu grubun KHD parametreleri belirgin olarak baskılanmıştı. Başlangıç ÜİNN değeri 233.0 ± 98 msn, pNN50 değeri % 2.9 ± 2.4 bulundu. Aynı özellik frekans güçlen için de geçerli idi; DF 15.8 ± 10 nu, YF 6.3 ± 7.8 nu olarak hesaplandı. İzlemde birinci ayda ÜİNN 291.7 ± 74 msn'ye 12. ayda ise 340.5 i 130 msn'ye çıkmıştı (p<0.001). Aynı değerler sırasıyla pNN50 için % 4.3 ± 5.2 ve % 3.9 ± 2.6 hesaplandı

Tablo 2. Spironolaktonun çeşit i çkokardiyografik değişken ler üzerine etkileri

Parametre	Spironolakton öncesi (n=126)	Spironolakton 1. ay (n= 126)	Spironolakton 12. ay (n= 94)	P Değeri^
Sol Atriyum Çapı (mm)	39.7 ± 6.1	38.7 ± 5.7	38.7 ± 5.5	< 0.05
Septum Kalınlığı (mm)	13.5 i 2.5	13.8 ± 2.8	14.2 ± 2.8	AD
Sol V. Sistoldeki Çapı (mm)	40.8 ± 6.8	40.6 ± 7.8	40.7 ± 7.0	AD
Sol V. Diyastoldeki Çapı (mm)	54.2 ± 7.4	52.7 ± 7.2	52.7 ± 6.8	< 0.001
Sol V. Sistol Sonu Hacmi (ml)	133.4 ± 36	127.6 ± 37.1	123.7 ± 27.6	< 0.01
Sol V. Diyastol Sonu Hacmi (ml)	188.9 ± 52.8	179.1 ± 48.6	180.3 ± 41.8	< 0.01
F.jeksiyon Fraksiyonu (%)	28.9 ± 6.5	31.9 ± 7.0	33.4 ± 8.2	< 0.001
Kalp Debisi (l./dk)	3.3 ± 0.5	3.4 ± 0.8	3.6 ± 0.7	< 0.01
Kalp İndeksi (l. / dk / m ²)	1.91 ± 0.3	1.99 ± 0.4	2.08 ± 0.4	<0.0!

^i) İstatistik açıdan anlamlı değil, V.= ventrikül,

'P Değeri, başlangıç ile birinci ay ve başlangıç ile onikinci ay karşılaştırmalarını göstermektedir.

Tablo 3. Spironolaktonun KHD parametrelerine etkisi

Parametre	Spironolakton öncesi (n= 126)	Spironolakton 1.ay(n=126)	Spironolakton 12. ay (n= 94)	P Değeri''
ÜİNN(msn)	233.0 ± 98	291.7 i 74	340.5 ± 130	< 0.001
pNN50(%)	2.9 ± 2.4	4.3 ± 5.2	3.9 ± 2.6	<0.001
Düşük frekans (nu)	15.8 ± 10	14.0 ± 9	14.5 ± 6.4	AD
Yüksek frekans (nu)	6.3 ± 7.8	5.4 ± 6	5.6 ± 3.9	AD

ÜİNN NN histogramının üçgen interpolasyonu. pNN50= birbirini izleyen normal sinüs atım aralıklarından 50 msn'den farklı olanların total RR aralıklarına oram, nu- normalize ünite, frekans tanımları için lütfen metne bakınız, AD= anlamlı değil

'''P Değeri, başlangıç ile birinci ay ve başlangıç ile onikinci ay karşılaştırmalarını göstermektedir.

ve bu artışlar istatistik açıdan önemliydi ($p < 0.001$). Ancak frekans güçlerinde önemli bir farklılık izlenmedi. DF birinci ayda 14.0 ± 9 nu, 12. ayda 14.5 ± 6.4 nu, YF ise aynı sırayla 5.4 ± 6 nu ve 5.6 ± 3.9 nu idi ($p > 0.05$). KHD parametreleri Tablo 3'de verilmiştir.

KHD parametreleri ile EF arasındaki korelasyona da bakıldı. Araştırdığımız 4 KHD parametresinin hiç biri ile başlangıç EF arasında anlamlı bir korelasyon izlenmedi.

İzlem: Çalışmaya alınan 126 hastanın 94'ü bir yıllık izlemi tamamladı. Bu %74.6'lık bir takip oranına karşılık gelmekteydi. İlk aylık takibi tüm hastalar tamamladı, bir yıllık izlem döneminde ise 13 hasta (13/116, %11.2) öldü. Ölüm hızını haber alamadığımız 10 hastayı dışarda bırakarak hesapladık. Bu ölümlerin 5'i hastanemizde ilerleyici kalp yetmezliğinden oldu. Diğer 8 ölüm nedeni telefonla öğrenildi, buna göre 6'sı ani ölüm şeklinde, 2'si ise durumlarının giderek bozulması

sonucu gerçekleşmişti. Ölen hastalar ile bir yıl sonunda hayatta olanların başlangıç NYKC sınıf dağılımı farklı değildi. Başlangıçta, ölenlerin 7'si (%53.8), yaşayanların ise 47'si (%50) evre H'de idi (p, AD). Ancak bu dağılımlara 1. ay sonunda ölenlerde fonksiyonel düzelme yoktu. Başlangıçta evre IV olan tek bir hasta bu grupta birinci ay sonrası evre III olmuştu. Çalışmayı tamamlayanlarda ise tedaviye çok belirgin bir yanıt izleniyordu. Evre II hastaların oranı %50'den (47/94) % 75.5'e (71/94) çıkmış, evre III-IV hastaların oranı ise %50'den (47/94) % 24.5'e (23/94) inmişti ($p = 0.009$). Başlangıç EF'u da ölenlerde daha düşüktü (% 25.2 ± 8.5'e % 29.6 ± 6.6, $p = 0.009$).

Ölüm ile KHD parametreleri arasında önemli bir ilişki saptanamadı. Ancak ölenlerin başlangıç ÜİNN değeri hayatta kalanlara göre istatistik açıdan anlamlı olmasa bile daha düşüktü (248.6 ± 107 msn'ye 184.7 ± 41 msn $p = 0.075$). Öte yandan başlangıç pNN50 değerleri ve frekans güçleri ölenler ile yaşayanlar arasında farklılık göstenniyordu.

Tablo 2. Spironolaktonun çeşitli ekokardiyografik değişkenler üzerine etkileri

Parametre	Spironolakton öncesi (n=126)	Spironolakton 1. ay (n= 126)	Spironolakton 12. ay (n= 94)	P Değeri"
Sol Atriyum Çapı (mm)	39.7 ±6.1	38.7 ± 5.7	38.7 ±5.5	< 0.05
Septum Kalınlığı (mm)	13.5 ± 2.5	13.8 ± 2.8	14.2 ± 2.8	AD
Sol V. Sistoldeki Çapı (mm)	40.8 ± 6.8	40.6 ± 7.8	40.7 ± 7.0	AD
Sol V. Diyastoldeki Çapı (mm)	54.2 ± 7.4	52.7 ± 7.2	52.7 ± 6.8	< 0.001
Sol V. Sistol Sonu Hacmi (ml)	133.4 ± 36	127.6 ± 37.1	123.7 ±27.6	< 0.01
Sol V. Diyastol Sonu Hacmi (ml)	188.9 ± 52.8	179.1 ± 48.6	180.3 ±41.8	< 0.01
Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	28.9 ± 6.5	31.9 ± 7.0	33.4 ± 8.2	< 0.001
Kalp Debisi (L/dk)	3.3 ± 0.5	3.4 ± 0.8	3.6 ± 0.7	< 0.01
Kalp İndeksi (L / dk / m ²)	1.91 ± 0.3	1.99 ± 0.4	2.08 ± 0.4	< 0.01

AD" istatistik açıdan anlamlı değil, V.= ventrikül,

"P Değeri, başlangıç ile birinci ay ve başlangıç ile onikinci ay karşılaştırmalarını göstermektedir.

Tablo 3. Spironolaktonun KHD parametrelerine etkisi

Parametre	Spironolakton öncesi (n=126)	Spironolakton 1. ay (n= 126)	Spironolakton 12. ay (n= 94)	P Değeri"
ÜİNN (msn)	233.0 ± 98	291.7 ± 74	340.5 ± 130	< 0.001
pNN50 (%)	2.9 ± 2.4	4.3 ± 5.2	3.9 ±2.6	<0.001
Düşük frekans (mı)	15.8 ± 10	14.0 ±9	14.5 ± 6.4	AD
Yüksek frekans (mı)	6.3 ± 7.8	5.4 ± 6	5.6 ±3.9	AD

ÜİNN • NN histogramının üçgen interpolasyonu, pNN50= birbirini izleyen normal sinüs atım aralıklarından 50 nısn'den farklı olanların total RR aralıklarına oranı, nu= normalize ünite, frekans tanımları için lütfen metne bakınız, AD= anlamlı değil

"P Değeri, başlangıç ile birinci ay ve başlangıç ile onikinci ay karşılaştırmalarını göstermektedir.

ve bu artışlar istatistik açıdan önemliydi (p<0.001). Ancak frekans güçlerinde önemli bir farklılık izlenmedi. DF birinci ayda 14.0 ± 9 nu, 12. ayda 14.5 ± 6.4 nu, YF ise aynı sırayla 5.4 ± 6 nu ve 5.6 -t 3.9 nu idi (p>0.05). KHD parametreleri Tablo 3'de verilmiştir.

KHD parametreleri ile EF arasındaki korelasyona da bakıldı. Araştırdığımız 4 KHD parametresinin hiç biri ile başlangıç EF arasında anlamlı bir korelasyon izlenmedi.

İzlem: Çalışmaya alınan 126 hastanın 94'ü bir yıllık izlemi tamamladı. Bu %74.6'lık bir takip oranına karşılık gelmekteydi. İlk aylık takibi tüm hastalar tamamladı, bir yıllık izlem döneminde ise 13 hasta (13/116, %11.2) öldü. Ölüm hızım haber alamadığımız 10 hastayı dışarda bırakarak hesapladık. Bu ölümlerin 5'i hastanemizde ilerleyici kalp yetmezliğinden oldu. Diğer 8 ölüm nedeni telefonla öğrenildi, buna göre 6'sı ani ölüm şeklinde, 2'si ise durumlarının giderek bozulması

sonucu gerçekleşmişti. Ölen hastalar ile bir yıl sonunda hayatta olanların başlangıç NYKC sınıf dağılımı farklı değildi. Başlangıçta, ölenlerin 7'si (%53.8), yaşayanların ise 47'si (%50) evre II'de idi (p, AD). Ancak bu dağılımlara 1. ay sonunda ölenlerde fonksiyonel düzelme yoktu. Başlangıçta evre IV olan tek bir hasta bu grupta birinci ay sonrası evre III olmuştu. Çalışmayı tamamlayanlarda ise tedaviye çok belirgin bir yanıt izleniyordu. Evre II hastaların oranı %50'den (47/94) % 75.5'e (71/94) çıkmış, evre HI-IV hastaların oram ise %50'den (47/94) % 24.5'e (23/94) inmişti (p= 0.009). Başlangıç EF'u da ölenlerde daha düşüktü (% 25.2 ± 8.5'e % 29.6 ± 6.6. p= 0.009).

Ölüm ile KHD parametreleri arasında önemli bir ilişki saptanamadı. Ancak ölenlerin başlangıç ÜİNN değeri hayatta kalanlara göre istatistik açıdan anlamlı olmasa bile daha düşüktü (248.6 ± 107 msn'ye 184.7 ± 41 msn p= 0.075). Öte yandan başlangıç pNN50 değerleri ve frekans güçleri ölenler ile yaşayanlar arasında farklılık göstermiyordu.

Tartışma

KY sonucu nörohümorale aktivasyon ile böbrekler, böbreküstü bezleri ve kalp, Na ve su homeostazisini sağlamaya çalışır. Aldosteron vücuttaki en güçlü mineralokortikoid hormon olarak hacim artışına yol açar ve yetmezlik tablosunu artırır. Spironolakton, hem aldosteronun böbrek ve sistemik etkilerini reseptör düzeyinde inhibe eder hem de aldosteron salgılatan uyarıları etkisizleştirir. Böylece kalbin artmış volüm yükünü azaltır. Bu mekanizmalarla birlikte zayıf semptomatik etkisini de göz önüne alınca spironolaktonun KHD üzerinde olumlu etkileri olabileceğini düşündük. Gerçekten de bu çalışma verileri revaskularizasyona uygun bulunmamış, iskemik kardiyomiyopatisi olan bireylere spironolakton eklenmesinin oldukça iyi klinik iyileşme ve KHD parametrelerinden ÜİNN ve pNN50'de 1. aydan itibaren düzelmeye sağlandığını ve bunun 1. yılda da sürdüğünü göstermektedir.

KHD'nin zaman temelli parametrelerinde düzelmeye sağlanıp buna karşın frekans temelli parametrelerde bir değişiklik olmaması literatür verileri ile uyumludur (2). Çünkü otonom sinir sistemi ile spektral bileşenlerin bağlantısı karmaşıktır (1). Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler toplam KHD (ÜİNN) ve parasempatik aktivitede (pNN50) düzelmeye olduğunu göstermekle birlikte bu, spironolaktona bağlı bir neden-sonuç ilişkisi olarak yorumlanamaz. Hastalarımızda 1. ay ve yıl sonunda semptomatik ve EF olarak anlamlı bir düzelmeye sağlanmıştı. Bu düzelmeye de pekala sempatik hiperaktivasyonu azaltmış olabilir. Gerçekten de beta-blokerlerin miyokard infarktüsü sonrası kullanımlarında aynen bizim elde ettiğimize benzer etkileri bildirilmiştir (9).

Literatürde KY ile birlikte KHD'nin azaldığı defalarca bildirilmiştir (1,2). Aynı durum bizim verilerimizde de gözükmektedir. Hem ÜİNN hastalarımızda belirgin kısa, hem de pNN50 düşüktür. Ayrıca güç frekansları da azalmıştır. Ancak yayınlanan bir çok çalışmada KHD, KY şiddeti ile doğru orantılı olarak azalmaktadır (1,2,13). Biz KHD parametreleri ile EF veya kalp debisi arasında korelasyon saptamadık. Literatürle olan bu çelişkinin kohortumuzun yapısından kaynaklandığını düşünüyoruz. Bizim hastalarımız tümü çok düşük EF'li (%11 ila 34) ve EF dağılımı

açısından dar bir bölgede bulunan hastalardı. Büyük çoğunluğun EF'u %28 civarında idi, daha yüksek veya düşük EF'na sahip hasta sayısı düşüktü. Bu da KHD ile olası bir korelasyonu görmemizi engellemiş olabilir. Aynı durum mortalite için geçerlidir. Düşük KHD'nin mortaliteyi belirlemede önemli olduğu bilinmektedir (1-3,13). Grubumuzda ölenler ile sağ kalanların KHD parametreleri arasında fark yoktu. Bu hasta dağılımına bağlı olarak açıklanabilir ancak daha önemlisi mortalite hesabı için sayı çok düşüktür.

Çalışmanın diğer önemli bulgusu kronik KY'li olgularda spironolakton ile sağlanan klinik düzelmedir. Dahlström ve ark. dijital ve diüretik alan hastalara, kaptopril ve spironolakton ekliyerek belirgin klinik düzelmeye bildirmiştir (14). NYKC sınıflaması bu tedavi ile bizim çalışmamızda olduğu gibi belirgin düzelmiştir. Bu çalışmada kullanılan ortalama spironolakton dozu 75 mg/gün'dür ve iyi tolere edilmiştir (14). Bizim çalışmamıza yapı olarak biraz daha benziyen ama küçük çaplı (21 olgu) başka bir çalışmada ACE-İ, diüretik ve dijital alan hastalarda spironolakton ile klinik iyileşme rapor edilmektedir (15). Bu çalışmaların ve bizim verilerimizin ışığında ilen dönem kalp yetmezlikli hastalarda spironolakton tedavisi yararlı gözükmektedir.

Tedavinin 1. ayından sonra 9 hastada (%7.7) önemli serum K yüksekliği izlendi. Spironolaktonun standart tedaviye eklenmesinin güvenilirliğini araştıran RALES (16) çalışmasında 50 mg/gün dozunda rapor edilen hiperpotasem oranı % 15.2, 75 mg/gün dozunda ise %19.5'tir. Hiperpotaseminin bizim grubumuzda daha az görülmesinin birinci nedeni tanımla ilgilidir. RALES'te hiperpotasemi >5.4 mEq/L, bizde ise >5.7 mEq/L olarak tanımlanmıştır. İkinci neden ise kullanılan enalapril dozunun araştırmamızda maksimum 10 mg/gün, RALES'te ise 50 mg/gün, spironolakton alanlarda ortalama enalapril dozunun 14 mg/gün olmasıdır. Üçüncü neden ise hastalarımızın düzenli ve sabit dozda furosemid almalarıdır. Gerçekten de yüksek doz lup diüretiği ile spironolakton kullanılan bir çalışmada böbrek işlev bozukluğu olmayan hastalarda önemli hiperpotasemi izlenmemiştir (14).

Spironolakton başlandıktan 1 ay sonra sol ventrikülün diyastol sonu çapı, sistol sonu hacmi, ve

diyastol sonu hacimleri azalmıştır. Bu azalma 1 yılın sonunda da sürmektedir. Bunlar ilk etkinin dolaşan hacmin azalmasına yani diüretik etkiye bağlı olduğunu düşündürmektedir. Aldosteron kalpte hipertrofi yapan çok güçlü bir uyarıcıdır (17,18). Primer hiperaldosteronizmi ve sol ventrikül hipertrofisi olan bireylerde aldosteron salgılayan adenomun çıkartılması ile belirgin olarak sol ventrikül kütlesi azalmış, tıbbi tedavi alanlarda ise bu gerileme izlenmemiştir (19). Bizim çalışmamızda septum kalınlığı değişiklik göstermemiştir. Sadece bu değere bakarak sol ventrikül hipertrofisinin gerilemediğini söylemek doğru olmaz. Çalışmamızın önemli eksikliklerinden biri de ekokardiyografik olarak arka duvar ölçümlerinin veya M-mode kayıtlarının bulunmayışıdır. Çünkü, Janota ve ark. hiperaldosteronizmde sadece arka duvar kalınlığında artış bildirmektedir (20).

İncelediğimiz ekokardiyografi parametreleri içinde spironolaktonun en yararlı etkisi EF üzerinedir. Başlangıçta 28.9 ± 6.5 olan EF birinci ayda 31.9 ± 7.0 'e çıkmış ve bu hafif artma eğilimi 1. yılda da devam etmiştir (33.4 ± 8.2). Bu önemli bir bulgudur. Değişimin çok küçük olduğu ileri sürülebilir ancak ilk ay içinde klinik ve EF olarak tedaviye yanıt vermeyenlerin mortalitesinin daha yüksek olduğu düşünülürse, bu küçük artışın bile klinik önemi ortaya çıkar. EF artışı hem sistol hem diyastol sonu artışlarda azalma ile birlikte olmuştur. Bu da spironolakton ile kalbin Frank-Starling eğrisinde daha uygun bir dolma düzenine getirildiğini gösterir. Fakat spironolakton ile başka olumlu etkiler de sağlanıyor olabilir. Bizim hastalarımız gibi ağır KY'ndeki hiperreninemi ve hiperaldosteronizm olmaktadır (21). Bu nedenle ACE-İ ve spironolakton kombinasyonu daha yararlı etki yapmış olabilir.

Bu çalışma bir mortalite çalışması değildir. O nedenle spironolakton ve KHD parametrelerinin mortalite üzerine etkisini yorumlayacak verilerden yoksunuz. Yıllık mortalite % 10.3 olmuştur. Framingham verilerine göre 5 yıllık mortalite erkeklerde %75 kadınlarda % 63 tür (22). Ortalama 5 yıllık mortalite % 50 dolayındadır (23). Bu da yıllık mortalitenin %10 dolayında olduğu anlamını taşır ki gözlemimiz de bu değerle uyumludur. Mortalite NYKC sınıflaması ile doğru orantılı olarak artmaktadır (22,23). Kohortumuzda ölenlerin başlangıç NYKC sınıfları ile hayatta kalanların NYKC

sınıfları arasında fark yoktur, ancak I.ay sınıfları belirgin farklıdır. Mortal seyreden hastalar ne EF ne de NYKC sınıfı olarak tedaviye yanıt vermemiş gözükmektedir. Başlangıç KHD bozukluğu ile ölüm arasında ilişki gözleyemememiz ise olgu sayısının azlığı ile açıklanabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları: Bu araştırmanın en önemli kısıtlılığı spironolakton etkisinin plasebo ile karşılaştırılmamış olmasıdır. Plasebo grubunun varlığı gözlediğimiz etkilerin kesin olarak spironolaktona bağlı olup olmadığını ve belki de mortalite üzerine etkisini anlamamıza yardımcı olacaktır. Ancak bu biçimiyle de araştırmamız, standart tedaviye spironolakton eklenmesinin kullanılabilirliği ve klinik yararlarını göstermesi bakımından önemlidir. Ancak daha önemlisi spironolakton ile KHD düzelleme sağlanabileceğini düşündüren verilerdir. Diğer önemli sorun sol ventrikül hipertrofisinin ekokardiyografik olarak tespit edilmemiş olmasıdır.

Araştırma sırasında serum aldosteron, anjiyotensin II, norepinefrin, atriyal natriüretik peptid gibi nörohümorale aktivasyon parametrelerine bakılabılmış olsaydı, bu spironolakton etkisini ve KHD değişimlerini çok daha iyi değerlendirmemize yardımcı olacaktır. Ancak bu parametreler maliyet nedeniyle çalışılmamıştır.

Sonuç

Bu çalışma iskemik kardiyomiyopatisi olan, revaskularizasyona uygun bulunmayan ve ACE-İ, diüretik ve digoksin almakta olan hastalara spironolakton eklenmesinin, hastaların klinik sınıflarını düzelttiğini, natriüresi arttırdığını, sol ventrikül boyutları üzerine olumlu etki gösterdiğini, ejeksiyon fraksiyonlarını yükselttiğini göstermektedir. Bu değişimlerin yanı sıra hastaların NN histogrammm üçgen interpolasyonu ve normal sinüs nod RR aralıklarından 50 ms'den fazla değişim gösterenlerin oranı yükselmekte, böylece sempatovagal dengede iyileşme sağlanmaktadır. Frekans temeli analizde ise RR aralıklarının otoregresif güç spektrumundaki düşük ve yüksek frekans güçlerinde önemli bir değişim izlenmemektedir. ACE-İ ile birlikte spironolakton, furosemid alan hastalarda önemli derecede hiperpotasemi yapmamakta ve güvenle kullanılabilir. Bu verilerin ışığında ileri derece kalp yetmezliğinde

kabul görmüş standart tedaviye spironolakton eklenmesinin yararlı olduğu gözükmektedir. Spironolaktonun KHD üzerine etkilerinin ise plasebo kontrollü çalışmalarda araştırılmasının bu molekülün önemli bir etkisinin daha aydınlatılmasına yol açabileceği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. 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. *Circulation* 1996;93:1043-65.
2. Szydło K, Trusz-Gluza M, Filipecki A, Ordzulak W, Drewiecki J, Giec L. Heart Rate Variability: Its association with hemodynamic function of the left ventricle in patients with coronary heart disease. *PACE* 1996; 19 (Pt, II): 1877-81.
3. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. The Multicentre Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256-62.
4. Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, Malik M, Poloniecki J, Bennett ED, et al. Risk stratification for arrhythmic events in post-infarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:687-97.
5. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart rate variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:164-71.
6. Vardas PE, Kanoupakis EM, Kochiadakis GE, Simantirakis EN, Markctou ME, Chlouverakis GI. Effects of long-term digoxin therapy on heart rate variability, baroreceptor sensitivity, and exercise capacity in patients with heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998; 12 (1): 47-55.
7. Hsueh CW, Lee WL, Chen CK, Ho HY, Chen CP, Huang JL, et al. Dopamine and dobutamine have different effects on heart rate variability in patients with congestive heart failure. *Chung Hua I Hsueh Chih (Taipei)* 1998;61 (4): 199-209.
8. Pinar E, Garcia-Alberola A, Llamas C, Vicente T, Lopez-Candel J, Rojo JL, et al. Effects of verapamil on indexes of heart rate variability after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998;81(9): 1085-9.
9. Malfatto G, Facchini M, Sala L, Branzi G, Bragato R, Leonetti G. Effects of cardiac rehabilitation and beta-blocker therapy on heart rate variability after first acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998;81:834-40.
10. Weber KT, Villarreal D. Aldosterone and antialdosterone therapy in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1993;71:3A-11A.
11. Kızılkaya N, Korkmaz ME, Müderrisoğlu H. Konjestif Kalp Yetersizliğinde Antialdosteron Tedavi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 1994;22:49-52.
12. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms: In: Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2(5):358-67.
13. Kienzle MG, Ferguson DW, Birkett CL, Myers GA, Berg WJ, Mariano DJ. Clinical hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992;69:482-5.
14. Dahlström U, Karlsson E. Captopril and spironolactone therapy for refractory congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1993;71:29A-33A.
15. van Vliet A.A, Donker AJ, Natua JJ, Verheugt WA. Spironolactone in congestive heart failure refractory to high-dose loop diuretic and low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Cardiol* 1993;71:21 A-28A.
16. The RALES Investigators. Liffectiveness 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.
17. Tanabe A, Naruse M, Naruse K, Hase M, Yoshimoto T, Tanaka M, et al. Left ventricular hypertrophy is more prominent in patients with primary aldosteronism than in patients with other types of secondary hypertension. *Hypertens Res* 1997;20(2):85-90.
18. Kupari M, Hautanen A, Lankinen L, Koskinen P, Virolainen J, Nikkila H, et al. Associations between human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms and left ventricular size, mass, and function. *Circulation* 1998;97(6):569-75.
19. Rossi GP, Sacchetto A, Visentini P, Canali C, Graniero GR, Palatini P, et al. Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension* 1996;27(5): 1039-45.
20. Janota T, Hradec J, Kral J. Heart in adrenal disease. *Co Vasa* 1992;34:115-22.
21. Dzau VJ, Colluci WS, Hollenberg NK, Williams GIL. Relation of the renin angiotensin system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation* 1981;63:645-51.
22. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy DL. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993;88:107-110.
23. Massie BM, Conway M. Survival of patients with congestive heart failure: Past, present, and future prospects. *Circulation* 1987;75(Suppl. IV):IV-11.