

Hipertansif Hastalarda Kinapril ve Nebivolol'ün QT Dispersiyonu Üzerine Etkileri

Hasan KORKMAZ^{a1}, Orhan ÖNALAN², Mehmet AKBULUT¹, Iğın KARACA¹, Yılmaz ÖZBAY¹, Kenan ERDEM¹

¹ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

² Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, TOKAT

ÖZET

Giriş: QT interval dispersiyonunun (QTD) ventrikül repolarizasyon inhomojenitesinin bir göstergesi olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada hipertansif hastalarda kısa süreli nebivolol ve kinapril tedavisinin QTD üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: İlaç kullanmayan veya yeni tanı almış hipertansif hastalara sırasıyla kinapril veya nebivolol tedavisi başlandı. QT intervali yüzeysel EKG'de Q dalgasının başından T dalgasının sonuna kadar olan mesafe olarak ölçüldü ve değerler (QTC) Bazett formülü ile kalp hızına göre düzeltildi. Maximum ve minimum QT intervalleri arasındaki fark QTD olarak tanımlandı.

Bulgular: Gruplar (Kinapril, n= 27, Nebivolol, n=27) demografik, ekokardiyografik, biyokimyasal ve klinik değişkenler bakımından benzerdi. Dört haftalık bir tedavi sonunda SKB (her iki grupta da p<0.0001), DKB (her iki grupta da p<0.0001), QTD (sırasıyla p=0.014 ve p=0.0003) ve QTDC (sırasıyla p=0.011 ve p=0.0001) değerlerinde belirgin bir azalma gözlemlendi. Nebivolol grubunda DKB düşüşü kinapril grubuna göre daha belirgin (-13±9 vs -8 ±5, p=0.037) olmakla birlikte diğer parametrelerde meydana gelen değişim her iki tedavi kolunda benzer olarak bulundu. Kan basıncı ve kalp hızı değişimi kontrol edildiğinde yine aralarında belirgin bir fark olmaksızın her iki grupta da QT interval parametrelerindeki anlamlı düşüşün devam ettiği görüldü. Ancak kalp hızındaki değişimin QTD (F=5.25, p=0.026) ve QTDC (F=12.17, p=0.001) değerlerindeki değişime anlamlı bir etkide bulunduğu gözlemlendi. Ayrıca kalp hızı değişimi QTD (r=0.307, p=0.24) ve QTDC (r=0.441, p=0.001) değişimi ile anlamlı pozitif bir korelasyon içindeydi.

Sonuç: Kinapril ve nebivolol ile yapılan antihipertansif tedavi ventrikül repolarizasyon segmentinin stabilitesini artırmaktadır. Bu etki kısmen de olsa sempatik sinir sistemi aracılıklı olabilir ©2007, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Anahtar kelimeler: Kinapril, Nebivolol, QT dispersiyonu

ABSTRACT

In Hypertension Patients Affects of Quinapril and Nebivolol on QT Dispersion

Objectives: QT dispersion (QTD) is thought to reflect spatial heterogeneity of ventricular refractoriness. We aimed to investigate and compare the effect of nebivolol and Quinapril on the QTD in patients with hypertension.

Material and Methods: Patients with established or newly diagnosed hypertension were included. The QT interval was measured in all leads from a standard 12-lead ECG and QTD was defined as the difference between the maximum and minimum QT interval. The QTD values were corrected for heart rate using Bazett's formula (QTDC).

Results: Groups (Quinapril, n= 27, Nebivolol, n=27) were similar with respect to demographic, echocardiographic, biochemical and clinical variables. After four weeks of treatment a significant reduction was observed in systolic (p<0,0001 in both groups) and diastolic (p<0,0001 in both group) blood pressure, QTD (p= 0,014 and p= 0,0003 respectively), and QTDC (p= 0,011 and p= 0,0001 respectively). Nebivolol was more effective than Quinapril in reducing diastolic blood pressure (-13±9 and -8±5 p=0,037), while no differences were noted in treatment dependent changes for any other parameters between two groups. The reduction in QT indexes was significant after controlling for the change in blood pressure and heart rate. However the change in heart rate had a significant effect on the change in QTD (F=5.25, p=0.026) and QTDC (F=12.17, p= 0.001).

Conclusion Short-term antihypertensive treatment with Quinapril or nebivolol improves ventricular repolarization homogeneity, which in part could be explained by the effect of these drugs on the sympathetic nervous system activity. ©2007, Fırat University, Medical Faculty

Key words: Quinapril, Nebivolol, QT dispersion.

Arteriyel hipertansiyon kardiyovasküler morbidite ve mortalite için en önemli risk faktörlerinden birisidir. Hipertansif hastalarda normal populasyona göre artmış kardiyak aritmi sıklığı morbidite ve mortalite nedenlerinden birisi olarak son yıllarda giderek artan bir önem kazanmaktadır. Ventrikül repolarizasyonunda meydana gelen bölgesel farklılıkların bir göstergesi olarak ileri sürülen QT dispersiyonu (QTD) ventriküler aritmiler ve ani ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur (1-5).

Antihipertansif ilaçlarla QT dispersiyonu ve aritmi sıklığının azalabileceği bildirilmiştir (6-15). Nebivolol kardiyoselektif bir beta bloker olup aynı zamanda nitrik oksit yoluyla doğrudan vazodilatör etki gösterir. Nebivolol deneysel çalışmalarda ventrikül fibrilasyon eşliğini arttırmış (16), hipertansif hastalarda sol ventrikül kitlesinde (SVK) belirgin bir değişiklik yapmadan QTD'yi azaltmıştır (11). Ancak nebivololün QTD üzerine etkisini değerlendiren ilaç kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada

^a Yazışma Adresi: Dr. Hasan Korkmaz, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ
Tel: +90 424 2333555 e-mail: hkorkmaz23@yahoo.com

hipertansif hastalarda nebivolol ve bir anjiyotensin converting enzim (ACE) inhibitörü olan kinaprilin QTD üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

Çalışmaya hipertansiyon tanısı olan veya yeni hipertansiyon tanısı konmuş hastalar dahil edildi. Ardışık 3 gün boyunca ve her defasında en az iki kez sabah saatlerinde yapılan ölçümlerinde kan basıncı sürekli 140/90 mmHg ve üzeri olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Kan basıncı ölçümleri, hastalar arkalıklı rahat bir sandalyede, ayakları yere basar, oturma pozisyonunda, uygun boyutta (ön kolun en az 80'ini saracak şekilde) bir manşon kullanılarak, ERKA marka civalı kan basıncı ölçüm aleti kullanılarak yapıldı. Kan basıncı ölçüm öncesi hastalar en az 10 dakika dinlendirildi, ölçüm öncesi en az 30 dk sigara, çay ve kahve tüketiminin olmaması sağlandı. Daha önceden ilaç kullanan hastalar, antihipertansif ilaçları en az 5 gün kesildikten sonra çalışmaya alındı. Malign hipertansiyon veya sekonder hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, ciddi kapak hastalığı, böbrek fonksiyon bozukluğu, onkolojik veya romatizmal hastalıklar veya ek farmakolojik ilaç kullanım gereksinimi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hasta alımı 01/12/2005-31/05/2006 tarihleri arasında olmak üzere 6 ayda tamamlandı. Tüm hastalara çalışma hakkında bilgi verilip yazılı onayları alındı. Hastalara vücut ağırlığının azaltılması, tuz tüketiminin azaltılması, fiziksel egzersiz ve lifli gıdalardan (sebze ve meyveler) zengin ancak doymuş yağlardan ve total lipit açısından fakir diyetle beslenme gibi yaşam tarzı değişiklikleri anlatıldı ve bu konuları içeren bir broşür verildi. Tüm hastaların lipid profili, böbrek fonksiyon testleri çalışıldı, boy ve kiloları ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VKİ), vücut ağırlığının boyun karesine bölünmesiyle hesaplandı. Vücut kitle indeksi ≥ 30 kg/m² olanlar şişman olarak kabul edildi. Çalışmaya alınan hastalar sırasıyla iki tedavi grubuna dahil edildi. Bir gruba 20 mgr/gün kinapril, diğer gruba ise 5 mgr/gün nebivolol tedavisi başlandı. Antihipertansif tedavi başlandıktan 4 hafta sonra hastalar konrole çağrılarak tüm ölçümler tekrarlandı.

Elektrokardiyografi (EKG)

Çalışmaya dahil edilen hastalardan istirahat halinde standart 12 derivasyonlu EKG'ler alındı (25mm/sn, 10mm/mV). QT intervalı Q dalgasının başından T dalgasının sonuna (T-P hattına ulaştığı nokta) kadar olan mesafe olarak ölçüldü. T dalgasının sonunun tanımlanamadığı derivasyonlarda ölçüm yapılmadı. Kalp hızına göre düzeltilmiş QT (QTC) Bazett formülü $[QT(ms)/RR(sn)^{1/2}]$ ile hesaplandı. (17). QT interval dispersiyonu 12 derivasyondan herhangi birindeki maximum ve minimum QT intervalleri arasındaki fark olarak alındı. Düzeltilmiş QT dispersiyonu (QTDC) ölçümü için en az yedi derivasyon ve bunların üçünün de prekordiyal derivasyonlar olması koşul olarak alındı.

Ekokardiyografi

Hastaların tümüne aynı kardiyolog tarafından Acuson Sequa 512 marka, 3.2 mHz yetişkin probe ile sol yan supin pozisyonunda transtorasik olarak yapıldı. Parasternal uzun aks, kısa aks, apikal dört boşluk ve iki boşluk görüntüleri alınarak sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirildi. Tüm hastalarda arka duvar kalınlığı (ADK), interventriküler septum kalınlığı (IVSK), sol ventrikül sistol

sonu çapı (SVSSÇ) ve sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVDSC) ölçüldü. Sol ventrikül kas kitlesi Devereux formülü (18): $SVK = 0.8 (1.04 (IVSK + SVDSC) - (SVDSC)^3) + 0.6$ ile hesaplandı. Sol ventrikül kitlesinin VYA'na bölünmesi ile SVK indeksi hesaplandı. Avrupa Kalp Cemiyetinin önerdiği şekilde SVK indeksi erkeklerde >125 g/m², kadınlarda >110 g/m² sol ventrikül hipertrofisi olarak kabul edildi (19).

İstatistiksel değerlendirme

Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SD), nitel değişkenler yüzde veya oran olarak ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu "Shapiro-Wilk" testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler normal dağılıma uygunluklarına göre iki grup arasında "Student's t" veya "Mann-Whitney U" testi ile karşılaştırıldı. Nitel değişkenler için kıkare (chi-square) testi veya çapraz tablolarda beklenen değerlerin 5'ten küçük olduğu durumlarda Fisher' in kesin kıkare testi (Fisher's Exact Test) uygulandı. Değişkenler arasındaki ilişki, iki yönlü korelasyon testi (pearson) ile araştırıldı. Gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası değerlerde meydana gelen değişim "Repeated Measures Analysis of Variance (ANOVA)" testi ile karşılaştırıldı. QT interval dispersiyonunda meydana gelen değişimin diğer parametrelerde meydana gelen değişimden bağımsız olup olmadığını test etmek için bazı ANOVA modellerine kan basıncı ve kalp hızında meydana gelen değişim kovariete olarak eklendi. Tüm istatistiksel analizler için "SPSS for Windows Version 12" paket programı kullanıldı. Hesaplanan p değeri < 0.05 ise fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

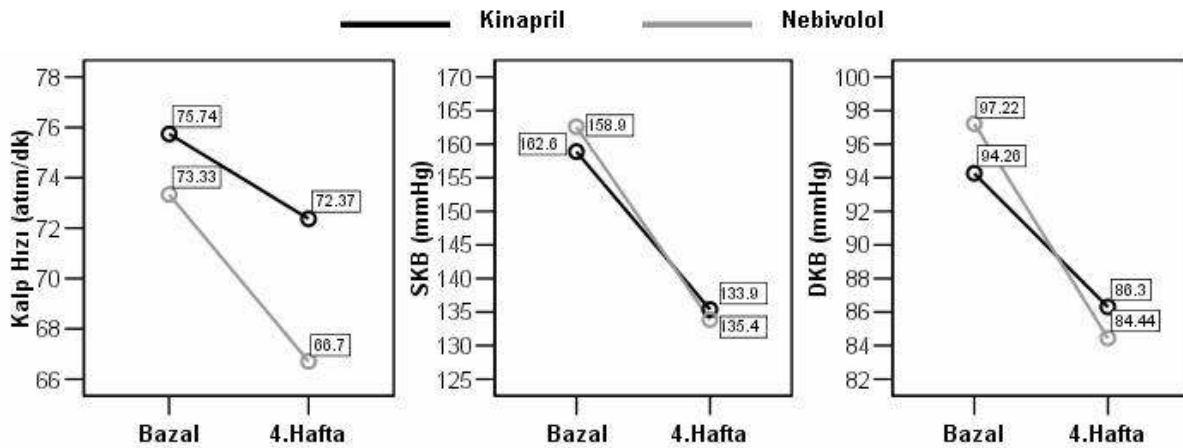
Her grupta 31 kişi olmak üzere çalışmaya toplam 62 ardışık hasta alındı. İlacını düzenli kullanmayan 3 hasta (1 kinapril, 2 nebivolol grubunda) ve 4.hafta kontrolüne gelmeyen 5 hasta (3 kinapril, 2 nebivolol grubunda) çalışma dışı bırakıldı. Her grupta 27 hasta olmak üzere geriye kalan 54 hastada analizler yapıldı. Çalışma gruplarının temel özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Kinapril ve nebivolol grupları yaş (53 ± 9 vs 52 ± 9 , $p=0.815$), cinsiyet dağılımı (%48 vs %44 erkek, $p=0.785$), SVK indeksi (106 ± 23 vs 100 ± 14 , $p=0.251$) ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%64±6 vs %66±5, $p=0.339$) bakımından birbirine benzerdi. Aterosklerotik risk faktörlerinin prevalansı ve diğer ekokardiyografik, demografik ve biyokimyasal ölçümler, bakımında da gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1). Tedavi öncesinde QTDC, SVK indeksi ($r=0.326$, $p=0.016$), sistolik kan basıncı (SKB)($r=0.278$, $p=0.042$) ve diyastolik kan basıncı (DKB) ($r=0.303$, $p=0.026$) ile pozitif yönde anlamlı bir korelasyon içindeydi.

Dört haftalık bir takip sonunda hem kinapril hem de nebivolol alan hastalarda SKB (her iki grupta da $p<0.0001$), DKB (her iki grupta da $p<0.0001$), QTCmax (sırasıyla $p=0.022$ ve $p=0.001$), QTD (sırasıyla $p=0.014$ ve $p=0.0003$) ve QTDC (sırasıyla $p=0.011$ ve $p=0.0001$) değerlerinde belirgin bir azalma gözlemlendi (Tablo 2, Şekil 1, 2). Her iki grupta da kalp hızı azalmasına rağmen sadece nebivolol alan hastalarda bazal değerlere göre anlamlı düzeyde bir kalp hızı azalması sağlandı ($p<0.001$). Ancak kalp hızındaki azalma bakımından iki grup arasındaki fark, istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı (-3 ± 14 vs -7 ± 9 , $p=0.307$) (Tablo 3). Diyastolik kan basıncı dışında diğer parametrelerde meydana gelen değişim bakımından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 3, Şekil 1, 2). Nebivolol grubunda kinapril grubuna göre daha belirgin bir DKB düşüşü sağlandı (-13 ± 9 vs -8 ± 5 , $p=0.037$) (Şekil 1).

Tablo 1. Grupların temel özellikleri.

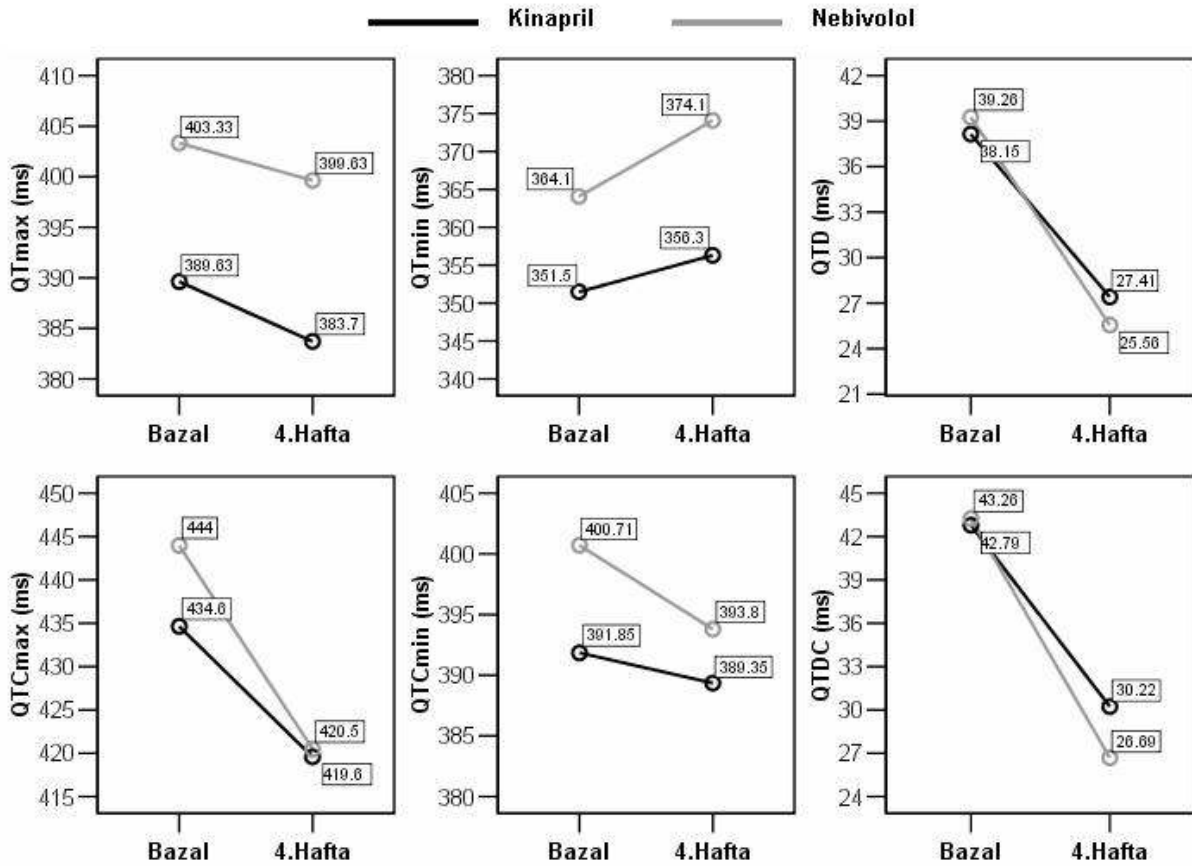
	Kinapril (n=27)	Nebivolol (n=27)	P Değeri
Yaş (yıl, ort.±SS)	53±9	52±9	0.815
Erkek (n, %)	13 (48)	12 (44)	0.785
DM (n, %)	0 (0)	2 (7)	0.491
Sigara (n, %)	4 (15)	4 (15)	1.000
Aile anamnezi (n, %)	2 (7)	6 (22)	0.250
Obezite (n, %)	13 (48)	16 (59)	0.413
Boy (cm, ort±SS)	163±8	160±9	0.354
Kilo (kg, ort±SS)	79±14	79±11	0.958
VKİ (kg/m ² , ort±SS)	30±5	30±4	0.425
VYA (m ² , ort±SS)	1.88±0.2	1.88±0.17	0.886
SKB (mmHg, ort±SS)	159±14	163±16	0.369
DKB (mmHg, ort±SS)	94±5	97±8	0.130
AKŞ (mg/dl, ort±SS)	103±11	103±15	0.992
Total kolesterol (mg/dl, ort±SS)	210±29	220±35	0.280
Trigliserit (mg/dl, ort±SS)	176±65	172±72	0.824
LDL (mg/dl, ort±SS)	133±20	136±28	1.000
HDL (mg/dl, ort±SS)	47±8	53±12	0.060
BUN (mg/dl, ort±SS)	32±11	33±12	0.965
Kreatinin (mg/dl, ort±SS)	0.9±0.2	0.9±0.2	0.753
EF (% , ort±SS)	64±6	66±5	0.339
SVDSÇ (mm, ort±SS)	48±5	46±4	0.213
SVSSÇ (mm, ort±SS)	32±6	30±4	0.126
IVRT (ms, ort±SS)	118±14	125±23	0.359
DZ (ms, ort±SS)	194±57	197±53	0.856
Mitral E (m/s, ort±SS)	0.58±0.15	0.67±0.20	0.097
Mitral A (m/s, ort±SS)	0.72±0.13	0.76±0.12	0.222
Mitral E/A (ort±SS)	0.82±0.19	0.88±0.22	0.339
İVS kalınlık (cm, ort±SS)	11.7±1.2	12.0±1.1	0.268
Arka duvar kalınlık (cm, ort±SS)	10.8±1.3	10.5±0.8	0.262
SVK (gr, ort±SS)	200±52	187±27	0.240
SVK indeksi (gr/m ² , ort±SS)	106±23	100±14	0.251
SVH (n, %)	5 (19)	4 (15)	1.000

Ort, ortalama; SS, standart sapma; DM, diabetes mellitus; VKİ, vücut kitle indeksi; VYA, vücut yüzey alanı; SKB, sistolik kan basıncı; DKB, diastolik kan basıncı; AKŞ, açlık kan şekeri; EF, ejeksiyon fraksiyonu; SVDSÇ, sol ventrikül diastol sonu çapı; SVSSÇ, sol ventrikül sistol sonu çapı; DZ, deselerasyon zamanı; IVRT, izovolümik relaksasyon zamanı DZ, deselerasyon zamanı; İVS, interventriküler septum; SVK, sol ventrikül kitlesi; SVH, sol ventrikül hipertrofisi

**Şekil 1.** Gruplarda sistolik, diyastolik kan basıncı ve kalp hızında meydana gelen değişim.

Nebivolol grubunda DKB düşüşü Kinapril grubundan belirgin olarak daha fazlaydı ($p=0.037$). Sistolik kan basıncı ve kalp hızında meydana gelen değişim her iki grupta benzerdi ($p>0.005$).

SKB, sistolik kan basıncı; DKB, diastolik kan basıncı



Şekil 2. Gruplarda QT intervali ve QT dispersiyonunda meydana gelen değişim. Nebivolol ve Kinapril aralarında belirgin bir fark olmaksızın QTCmax, QTD ve QTDC'yi anlamlı olarak düşürdü. Max, maksimum; Min, minimum; QTD, QT interval dispersiyonu; C, ilgili intervalin kalp hızına göre düzeltildiğini göstermektedir.

Tablo 2. Tedavi ile gruplarda kan basıncı, kalp hızı ve elektrokardiyografik parametrelerde meydana gelen değişim.

	Kinapril			Nebivolol		
	(ortalama±SS)		P değeri	(ortalama±SS)		P değeri
	Bazal	4.Hafta		Bazal	4.Hafta	
Kalp hızı (atım/dk)	76 ±13	72 ±10	0.285	73 ±10	67 ±8	0.001
SKB (mmHg)	159 ±14	135 ±12	<0.0001	163 ±16	134 ±15	<0.0001
DKB (mmHg)	94 ±5	86 ±6	<0.0001	97 ±8	84 ±8	<0.0001
QTmax (ms)	390 ±27	384 ±21	0.294	403 ±37	403 ±23	0.401
QTCmax (ms)*	435 ±26	420 ±26	0.022	444 ±29	420 ±32	0.001
QTmin (ms)	351 ±28	356 ±26	0.417	364 ±26	374 ±25	0.066
QTCmin (ms)*	392 ±26	389 ±27	0.619	401 ±27	394 ±35	0.316
QTD (ms)	38 ±12	27 ±12	0.014	39 ±12	26 ±11	0.0003
QTDC (ms)*	43 ±15	30 ±14	0.011	43 ±13	27 ±11	0.0001

SS, standart sapma; SKB, sistolik kan basıncı; DKB, diastolik kan basıncı; Max, maksimum; Min, minimum; QTD, QT interval dispersiyonu

Kalp hızı, SKB ve DKB'nda meydana gelen değişim kontrol edildiğinde QTmax (F=11.80, p=0.001), QTCmax (F=11.31, p=0.001), QTD (F=4.90, p=0.031) ve QTDC (F=5.10, p=0.028) değerlerinde meydana gelen düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (Tablo 4). Bu modelde yine kinapril ve nebivolol tedavisinin elektrokardiyo-

grafik parametreler üzerine olan etkisi birbirine benzerdi (Tablo 4). Ancak kalp hızındaki değişimin QTD (F=5.25, p=0.026) ve QTDC (F=12.17, p=0.001) değerlerindeki değişime anlamlı bir etkide bulunduğu gözlemlendi. Ayrıca kalp hızı değişimi QTD (r=0.307, p=0.24) ve QTDC (r=0.441, p=0.001) değişimi ile anlamlı pozitif bir korelasyon içindeydi.

Tablo 3. Gruplarda kan basıncı, kalp hızı ve QT interval parametrelerinde meydana gelen değişim

	Tedavi sonrası-öncesi fark (ortalama±standart sapma)		P değeri
	Kinapril	Nebivolol	
Kalp hızı (atım/dk)	-3 ±14	-7±9	0.307
SKB (mmHg)	-24±11	-29±11	0.076
DKB (mmHg)	-8±5	-13±9	0.037
QTmax (ms)	-6±30	-4±25	0.769
QTCmax (ms)*	-15±31	-23±31	0.324
QTmin (ms)	5±35	10±27	0.548
QTCmin (ms)*	-2±28	-7±28	0.564
QTD (ms)	-11±18	-14±16	0.819
QTDC (ms)*	-13±22	-17±18	0.869

SKB, sistolik kan basıncı; DKB, diastolik kan basıncı; Max, maksimum; Min, minimum; QTD, QT interval dispersiyonu

* Kalp hızına göre düzeltilmiş QTmax, QTmin ve QTD değerleri

Tablo 4. Kalp hızı ve kan basıncı değişimi kontrol edildikten sonra QT interval parametrelerinde 0- 4 hafta arasında meydana gelen değişim ve grup etkisi.

	0-4 hafta arasındaki değişim			Grup etkisi †		
	F değeri	P değeri	Eta Squared	F değeri	P değeri	Eta Squared
QTmax (ms)	11.80	0.001	0.194	0.438	0.511	0.009
QTCmax (ms)*	11.31	0.001	0.188	0.812	0.372	0.016
QTmin (ms)	2.85	0.098	0.055	0.126	0.724	0.003
QTCmin (ms)*	2.58	0.115	0.050	0.362	0.550	0.007
QTD (ms)	4.90	0.031	0.091	0.147	0.703	0.003
QTDC (ms)*	5.10	0.028	0.094	0.129	0.721	0.003

Analiz kan basıncı ve kalp hızında meydana gelen değişim kontrol edilerek yapıldı. Max, maksimum; Min, minimum; QTD, QT interval dispersiyonu

* Kalp hızına göre düzeltilmiş QTmax, QTmin ve QTD değerleri

†Kinapril ve nebivolol tedavisinin QT interval parametrelerinde 0-4 hafta arasında meydana gelen değişime etkisi.

TARTIŞMA

Bilebildiğimiz kadarıyla bu çalışma hipertansif hastalarda nebivololün QT dispersiyonu üzerine etkilerini araştırarak ilk ilaç kontrollü çalışmadır. Sunulan çalışma aynı zamanda kinapril tedavisinin QT dispersiyonu üzerine etkilerini araştırarak ilk çalışmadır. Dört haftalık bir tedavi sonunda SKB, DKB, QTCmax, QTD ve QTDC'de belirgin bir azalma sağlandı. Nebivolol grubunda DKB düşüşü kinapril grubuna göre daha belirgin olmakla birlikte diğer parametrelerde meydana gelen değişim her iki tedavi kolunda benzer olarak bulundu. Kan basıncı ve kalp hızı değişimi kontrol edildiğinde QTD, QTDC, QTmax ve QTCmax değerlerindeki anlamlı düşüşün devam ettiği ve yine her iki ilaç grubunun bu değişime olan etkisinin benzer olduğu görüldü.

Koroner arter hastalığının eşlik etmediği hipertansiyon olgularında ani kardiyak ölümün en önemli nedeninin ventriküler aritmiler olduğu düşünülmektedir (20,21). Hipertansif hastalarda QTD artışı ani ölümle ilişkili bulunmuş (22) ve değişik antihipertansif ilaçların QTD ve aritmi sıklığını azalttığı gösterilmiştir (7-15). Bu veriler hipertansiyonu olan bireylerde QTD artışının kötü prognoza işaret ettiğini düşündürmektedir. Kan basıncı düşürücü tedavilerin ek olarak QTD'yi azaltması klinik olarak anlamlı olabilir.

Renin anjiyotensin sisteminin (RAS) aktivitesini azaltan ilaçların hipertansiyon olgularında QTD'yi azalttıkları bilinmektedir (12,14,23). Benzer bir şekilde bu çalışmada da bir ACE inhibitörü olan kinapril ile tedavi edilen hipertansiflerde QTD belirgin bir düşüş gösterdi. Renin anjiyotensin sistemi blokajı yapan ilaçların QTD'yi azaltıcı

etkilerinin önemli nedenlerinden biri bu ilaçların SVK'yi azaltmalarıdır.

Anjiyotensin II'nin kardiyak fibrozis ve miyositer hipertrofi sürecinde önemli bir rolü vardır. Hipertrofik miyositlerde aksiyon potansiyeli süresi uzamaktadır. Bu durum after depolarizasyonları ve repolarizasyon dispersiyonunu artırarak aritmilere neden olabilir. Lokal olarak verilen Ang II kalp dokusunda aksiyon potansiyeli dispersiyonunu arttırmıştır (24). Hem miyokard hem de kardiyak ileti sisteminde önemli miktarda Ang II reseptörleri bulunmaktadır. Deneysel çalışmalarda Ang II'nin kardiyak ileti sistemi üzerinde aritmojenik etkilerinin olduğu gösterilmiştir (24,25). Ayrıca hipertrofik miyokardın önemli bir özelliği olan patolojik fibrosis repolarizasyon homojenitesini bozarak aritmileri tetikleyebilir. Sempatik sinir sistemi aktivitesinin azalması RAS blokajı yapan ilaçların önemli bir etkisidir. Anjiyotensin II adrenal bezlerden katekolamin salınımını artırabilir, periferik ve kardiyak sempatik sinir sistemini uyarabilir ve merkezi yollarla sempatik aktiviteyi artırabilir (26). Anjiyotensin II'nin bu etkilerinin önlenmesi sempatik aktiviteyi azaltarak repolarizasyon homojenitesine katkıda bulunabilir. Bu nedenle hipertansiyon vakalarında ACE inhibitörleri ile sağlanan QTD azalmasının olası nedenlerinden biri de bu ilaçların yaptığı sempatik sinir sistemi inhibisyonu olabilir (6,12).

Beta blokerlerin özellikle sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalarda QTD'yi azalttıkları gösterilmiştir (27,28). Bu çalışmalarda beta blokörlerin QTD'yi azaltıcı etkileri kan basıncında elde edilen azalmadan bağımsız olarak

bulunmuştur. Literatürde nebivolol tedavisinin QTD üzerine etkisini değerlendiren bir çalışma bulunmaktadır (11). Bu çalışmada sol ventrikül hipertrofisi (SVH) olan 25 hipertansif hastada nebivololün QTD'yi belirgin olarak azalttığı görülmüştür. İlginç olarak QTD azalması SVK'da belirgin bir azalma olmadan gerçekleşmiştir. Bu bulgular nebivololün repolarizasyon heterojenitesini azaltıcı etkisinin kısmen de olsa SVK ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda hastaların çoğunda SVH olmamasına rağmen nebivolol ile QTD'de belirgin bir azalmanın olması bu hipotezi desteklemektedir. Ayrıca hem sunulan çalışmada hem de yukarıda bahsedilen çalışmada nebivololün QTD üzerine olan etkisi antihipertansif etkinliğinden bağımsız olarak bulunmuştur.

Literatürde beta blokörler ile RAS blokajı yapan ilaçların hipertansif hastalarda QTD üzerine etkilerini karşılaştıran bir çalışma bulunmaktadır (29). Bu çalışmada SVH'sı olan hipertansif hastalarda irbesartan ve atenololün QT interval parametreleri üzerine etkileri karşılaştırılmış. İrbesartan grubunda QTD ve QTDC de belirgin bir azalma olmakla birlikte atenolol grubunda bu parametrelerde anlamlı bir düşüş gözlenmemiştir. Her iki çalışma grubu arasındaki metodolojik farklılıkların yanında sunulan çalışmada kullanılan nebivolol bazı özellikleri ile diğer beta blokörlerden ayrılmaktadır. Nebivolol kardiyoselektif bir beta blokör olmasının yanında aynı zamanda NO salınımını artırarak vazodilatatör etkide bulunur (30). Ayrıca nebivolol sol ventrikül sistolik performansını ve koroner kan akımını artırabilir (31,32). Hipertansif hastalarda miyokardiyal iskemi bilinen bir durumdur. İskeminin QTD ile ilişkili olduğu düşünülürse antiiskemik etkisi olan ilaçlarında QTD yi azaltmaları beklenir. Bu nedenle nebivololün antiiskemik etkisi de QTD azalmasına katkıda bulunmuş olabilir. Ayrıca nebivololün antioksidan etkisi de kardiyak ileti ve repolarizasyon üzerine olumlu etkilerde bulunabilir (33-35).

Bu çalışmaya büyük bir oranda yeni tanı almış hipertansifler dahil edildiği için hastaların çoğunda SVK normal sınırlarda idi. Ayrıca bu çalışma da tedavi süresinin sadece 4 hafta olması yine elde edilen etkinliği SVK ile ilişkili olmadığını destekler. Çünkü antihipertansif ilaçlarla SVK'da anlamlı bir regresyonun olması için daha uzun sürelere

KAYNAKLAR

1. Glancy JM, Garratt CJ, Woods KL, de Bono DP. QT dispersion and mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:945-8.
2. Barr CS, Naas A, Freeman M, Lang CC, Struthers AD. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 1994; 343: 327-9.
3. Batur MK, Acil T, Onalan O, et al. Is ventricular repolarization heterogeneity a cause of serious ventricular tachyarrhythmias in aortic valve stenosis? *Clin Cardiol* 2000; 23: 449-52.
4. Clarkson PB, Naas AA, McMahon A, MacLeod C, Struthers AD, MacDonald TM. QT dispersion in essential hypertension. *Qjm* 1995;88:327-32.
5. Buja G, Miorelli M, Turrini P, Melacini P, Nava A. Comparison of QT dispersion in hypertrophic cardiomyopathy between patients with and without ventricular arrhythmias and sudden death. *Am J Cardiol* 1993;72:973-6.
6. Mayet J, Shahi M, McGrath K, et al. Left ventricular hypertrophy and QT dispersion in hypertension. *Hypertension* 1996;28:791-6.
7. Oikarinen L, Nieminen MS, Toivonen L, et al. Relation of QT interval and QT dispersion to regression of echocardiographic and electrocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction (LIFE) study. *Am Heart J* 2003;145:919-25.
8. van Zwieten PA. The influence of antihypertensive drug treatment on the prevention and regression of left ventricular hypertrophy. *Cardiovasc Res* 2000;45:82-91.
9. Brilla CG. Regression of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease: diverse effects of various antihypertensive drugs. *Cardiovasc Res* 2000;46:324-31.
10. Batur MK, Onalan O, Yildirim A, et al. Effects of blood pressure control on ventricular arrhythmias and related non-invasive electrocardiologic parameters in hypertensive patients. *New Trends in Electrocardiology*. 40128 Bologna: MONDUZZI EDITORE, 2000:167-177.
11. Galetta F, Franzoni F, Magagna A, et al. Effect of nebivolol on QT dispersion in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Biomed Pharmacother* 2005;59:15-9.
12. Gonzalez-Juanatey JR, Garcia-Acuna JM, Pose A, et al. Reduction of QT and QTc dispersion during long-term treatment of systemic hypertension with enalapril. *Am J Cardiol* 1998;81:170-4.

13. Karpanou EA, Vysoulis GP, Psychogios A, et al. Regression of left ventricular hypertrophy results in improvement of QT dispersion in patients with hypertension. *Am Heart J* 1998;136:765-8.
14. Lim PO, Nys M, Naas AA, Struthers AD, Osbakken M, MacDonald TM. Irbesartan reduces QT dispersion in hypertensive individuals. *Hypertension* 1999;33:713-718.
15. Oikarinen L, Viitasalo M, Toivonen L, Nieminen MS. Comparative effects of atenolol-based and amlodipine-based antihypertensive therapy on QT dispersion in hypertensive subjects. *J Hum Hypertens* 2001;15 Suppl 1:S43-5.
16. Lu HR, Remeysen P, De Clerck F. Antiarrhythmic effects of nebivolol in experimental models in vivo. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;24:986-93.
17. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 1920;7:353-370.
18. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-458.
19. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
20. Messerli FH. Hypertension and sudden cardiac death. *Am J Hypertens* 1999; 12: 181S-188S.
21. Messerli FH, Grodzicki T. Hypertension, left ventricular hypertrophy, ventricular arrhythmias and sudden death. *Eur Heart J* 1992;13 Suppl D:66-69.
22. Galinier M, Balanescu S, Fourcade J, et al. Prognostic value of ventricular arrhythmias in systemic hypertension. *J Hypertens* 1997;15:1779-1783.
23. Brooksby P, Robinson PJ, Segal R, Klinger G, Pitt B, Cowley AJ. Effects of losartan and captopril on QT dispersion in elderly patients with heart failure. ELITE study group. *Lancet* 1999;354:395-396.
24. De Mello WC. Cardiac arrhythmias: the possible role of the renin-angiotensin system. *J Mol Med* 2001;79:103-8.
25. Gavras I, Gavras H. The antiarrhythmic potential of angiotensin II antagonism: experience with losartan. *Am J Hypertens* 2000;13:512-7.
26. van den Meiracker AH, Boomsma F. The angiotensin II-sympathetic nervous system connection. *J Hypertens* 2003;21:1453-4.
27. Bonnar CE, Davie AP, Caruana L, et al. QT dispersion in patients with chronic heart failure: beta blockers are associated with a reduction in QT dispersion. *Heart* 1999;81:297-302.
28. Yildirim A, Sade E, Tokgozoglul, Oto A. The effects of chronic carvedilol therapy on QT dispersion in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:717-21.
29. Malmqvist K, Kahan T, Edner M, Bergfeldt L. Comparison of actions of irbesartan versus atenolol on cardiac repolarization in hypertensive left ventricular hypertrophy: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation Versus Atenolol (SILVHIA). *Am J Cardiol* 2002;90:1107-12.
30. Sule SS, Frishman W. Nebivolol: new therapy update. *Cardiol Rev* 2006;14:259-64.
31. Wisenbaugh T, Katz I, Davis J, et al. Long-term (3-month) effects of a new beta-blocker (nebivolol) on cardiac performance in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1094-100.
32. Erdogan D, Gullu H, Caliskan M, et al. Nebivolol Improves Coronary Flow Reserve in Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Heart* 2006.
33. Oelze M, Daiber A, Brandes RP, et al. Nebivolol inhibits superoxide formation by NADPH oxidase and endothelial dysfunction in angiotensin II-treated rats. *Hypertension* 2006;48:677-684.
34. Franz MR, Bargheer K, Costard-Jackle A, Miller DC, Lichtlen PR. Human ventricular repolarization and T wave genesis. *Prog Cardiovasc Dis* 1991;33:369-384.
35. Janssen PM, Zeitz O, Hasenfuss G. Transient and sustained impacts of hydroxyl radicals on sarcoplasmic reticulum function: protective effects of nebivolol. *Eur J Pharmacol* 1999;366:223-232.
36. Bonnar CE, MacFadyen RJ, Pringle SD, Struthers AD. QT-dispersion is related to sympathetic tone after acute myocardial infarction and in chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 1998;31:132A-132A.
37. Perkiomaki JS, Huikuri HV, Koistinen JM, Makikallio T, Castellanos A, Myerburg RJ. Heart rate variability and dispersion of QT interval in patients with vulnerability to ventricular tachycardia and ventricular fibrillation after previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1331-1338.
38. Roukema G, Singh JP, Meijs M, Carvalho C, Hart G. Effect of exercise-induced ischemia on QT interval dispersion. *Am Heart J* 1998;135:88-92.
39. Pagani M, Lucini D. Autonomic dysregulation in essential hypertension: insight from heart rate and arterial pressure variability. *Auton Neurosci* 2001;90:76-82.
40. Abildskov JA. Adrenergic effects of the QT interval of the electrocardiogram. *Am Heart J* 1976;92:210-216.

Kabul Tarihi: 12.12.2006