

EFEKTI I VALSARTANIT MBI DISPERSIONIN E RRITUR TË QT-SË NË VESIN AORTAL

NEREIDA XHABIJA, ARTAN GODA, GENC BURAZERI*

Summary

VALSARTANIAN EFFECTS ON THE INCREASED DISPERSION OF QT IN THE AORTAL VICE

It is well known that there is a close relation between sudden cardiac death and serious ventricular tachyarrhythmias in patients with aortic valve stenosis. QT dispersion (QTd) reflects the ventricular repolarization heterogeneity and has been proposed as an indicator for ventricular arrhythmias.

The aim of our study was to analyze the ventricular repolarization phase in patients with aortic valve disease (isolated aortic stenosis, aortic regurgitation or both), in order to search for possible abnormalities that might contribute to an explanation of the electrical instability peculiar to this valve disease.

Methods:

We selected a population of 44 patients with aortic valve disease (29 m and 15 F, mean age 54,4 \pm 10,4 years). As controls we considered a group of 40 age-matched healthy subjects, mean age 53,5 \pm 7,8 yrs, P = NS. Disease severity was assessed by echocardiography. Various electrocardiographic intervals (QT, QTc, QTmax, QTmin, QTadj) and indices (QT and QTc dispersion) were adopted for a detailed non-invasive evaluation of the ventricular repolarization.

Results:

We found that QTd, QTcD, Qtmax and QTc min were greater in patients than in controls (84,2 \pm 36,9 vs 31,8 \pm 11,4; p < 0,0001 for the values of QTcD). The more important finding is that this greater QTcD was significantly reduced after receiving Valsartan (84,2 \pm 36,9 versus 41,5 \pm 25,3 with p < 0,0001). Our findings also showed that QTcD in the patient group correlates well with left ventricular index mass (LVIM) and frequency of premature ventricular complexes.

Our findings suggest that a prolonged duration of ventricular recovery and greater dispersion of ventricular repolarization in patients with AVD might account for the electrical instability proper to this valve dysfunction.

Conclusions:

High values of QTc dispersion are sensitive noninvasive markers to determine the risk for syncope in patients

Studime elektrofiziologjike, klinike dhe eksperimentale kanë treguar rëndësinë e johomogjenitetit të repolarizimit të miokardit në lindjen e aritmive ventrikulare.

Dispersioni i QT është vlerësuar si një matës i qartë i këtij johomogjeniteti. (16,17) Studime recente kanë treguar që repolarizimi jouniform miokardial është i pranishëm në pacientët me ves aortal. (9,10) Pikërisht kjo rritje e dispersionit të

repolarizimit miokardial si dhe aktivizimi i tepruar i sistemit reninë- angiotenzinë- aldosteron (SRAA) në nivel qarkullues e indor në prani të një substrati ekzistues aritmogjen është edhe njëri nga shkaqet e instabilitetit elektrik, takiaritmive ventrikulare serioze dhe sinkopeve në këtë patologji (3,4,7,8).

Shumë studime evidentojnë dispersionin e QT si faktor prediktiv për vdekjen subite dhe aritmitë ventrikulare (9,10,11,12). Pra rritja e

* Dërguar në Redaksi në 2 Qershor 2003, miratuar për botim në 20 Qershor 2003.

Nga Departamenti i kardiologjisë

Adresa për letërkëmbim: Xhabija N:
Departamenti i kardiologjisë

dispersionit të QT është parë se ka vlerë parashikuese për aritmi ventrikulare dhe vdekje të papritur. Çka thamë më sipër na sugjeron që me anën e këtij testi të thjeshtë dhe jo invaziv, në vesin aortal, mund të stratifikojmë të sëmurët me risk të lartë për aritmi ventrikulare malinje e vdekje subite, si dhe të vlerësojmë efektin e Valsartanit (bllokues i receptoreve të angiotenzinës, ARB) mbi të.

Qëllimi i studimit

- 1) Të vlerësojë dispersionin e QT në të sëmurët me ves aortal të krahasuar me normalet.
- 2) Të vlerësojë efektin e Valsartanit mbi QTD në këta të sëmurë.

Metodat

Studimi u realizua në bazë të një protokolli të detajuar prospektiv, të kontrolluar. Në studim u përfshinë 44 pacientë konsecutivë me stenoze të izoluar të aortës, insuficiencë aortë, apo të dyja bashkë, të paraqitur në shërbimin tonë të kardiologjisë. Diagnoza u vendos në bazë të ekzaminimit fizik dhe evidencës ekokardiografike të stenozeve të aortës me gradient mesatar $>20\text{mmHg}$, e regurgitacionit aortal 2+, apo të dyjave bashkë, pavarësisht nga origjina. Ky grup pacientësh u krahasua me një grup kontrolli prej 40 vetësh, të cilët kuptohet ishin subjekte normale.

Të sëmurët u lejuan të vazhdojnë terapinë e tyre paraprake (doza të lehta diuretikësh, kryesisht hidroklortiazid), por dozat nuk u lejuan të ndryshohen gjatë vazhdimit të studimit. Të ato të sëmurë që merrnin ACE-I u bë një wash-out prej 3 ditësh, dhe pastaj u regjistrua EKG e parë. Doza fillestare e diovanit (Valsartan) ishte 80 mg, e cila më pas u titrua në varësi të presionit arterialderi në një dozë maksimale prej 160mg/ditë.

U përjashtuan nga studimi të sëmurët me fibrilacion atrial (FA), çrregullime përcimi (bllok A-V apo bllok degë), SAK të dokumentuar, HTA të pakontrolluar ($\text{TAD} > 90\text{mmHg}$), të sëmurë të kordaronizuar e të digitalizuar, proteza valvulare, gjendje hemodinamike e paqëndrueshme e pacientit që kërkonte marrjen e herëpashershme të përfuzioneve me elektrolite.

Vlerësimi fillestar i të sëmurëve përfshiu bilancin e plotë biokimik para dhe pas mjekimit, të paktën 2 elektrokardiograma me 12 lidhje, të regjistruara me shpejtësi 25 mm/sek, të një cilësie të pranueshme, para dhe pas mjekimit, si dhe kartelën klinike të çdo të sëmuri për të dhënat plotësuese.

Masa miokardiale e VM u llogarit me formulën: $0,81 \{ 1,04 (\text{DTD} + \text{S} + \text{MP})^3 - \text{DTD}^3 \} +$

$0,6 \text{ ku}$: DTD është diametri telediastolik i VM, S- është trashësia telediastolike e septumit, MP- është trashësia telediastolike e murit të pasëm të VM. U llogarit edhe indeksi i masës së VM, si dhe treguesi i masës trupore sipas formulave përkatëse.

Vlerësimi elektrokardiografik i QTD

Të çdo i sëmurë u bënë 2 EKG para dhe pas mjekimit me të njëjtin aparat.

U vlerësuan kriteret e hipertrofisë së VM, mbingarkesa sistolike dhe diastolike, indeksi i Sokolow (R në V5 ose $V6 + S$ në $V1 > 35\text{mm}$).

QT u mat si mesatare e tre intervaleve QT të njëpasnjëshme për çdo lidhje, nga fillimi i kompleksit QRS deri në fund të dhëmbit T (i përkufizuar si kthim në linjën bazë) në të paktën 7 derivacione. Në prezencë të valës U fundi i dhëmbit T u konsiderua pikëprerja e linjës bazë me tangjenten e krahut zbritës të valës T (12).

U llogarit QT e korrigtuar (QTc) me formulën e Bazett: $\text{QT}/\text{rrënja katrore e RR}$.

U llogarit QTD si: $\text{QT}_{\text{max}} - \text{QT}_{\text{min}}$.

U llogarit QTcD si: $\text{QTc}_{\text{max}} - \text{QTc}_{\text{min}}$.

U llogarit dispersioni i axhustuar i QT (QTD adj) si: $\text{QTD}/\text{rrënja katrore e numrit të derivacioneve të matur}$. U llogarit QTcD adj si: $\text{QTcD}/\text{rrënja katrore e numrit të derivacioneve të marra në shqyrtim}$.

Analiza statistikore

Për variablet e vazhdueshëm vlerat u paraqitën si mesatare \pm DS, për variablet kategorike u raportuan shpërndarjet në përqindje. Krahasimi mes variableve të vazhdueshëm u bë me anën e testit çift të Studentit. Për të vlerësuar korrelacionin midis dy dukurive u përdor testi i korrelacionit sipas Pearsonit dhe në të gjitha rastet, vlerat e $p < 0,05$ u konsideruan statistikisht të përfillshme.

Rezultatet

Nga 44 të sëmurë që u futën në studim, 3 prej tyre patën EKG teknikisht të papërshtatshme për matjen e saktë të QT, kështu që, në përpunimin statistikor të të dhënave për dispersionin e QT u futën 41 të sëmurë. Këto të sëmurë u krahasuan me një grup kontrolli prej 40 vetësh me një moshë mesatare $53,5 \pm 7,8$ pothuaj e njëjtë me atë të grupit të pacientëve.

Në karakteristikat bazale të grupit të të sëmurëve mund të themi që:

Mosha mesatare e popullatës në studim ishte $54,4 \pm 10,4$ e krahasueshme me grupin e kontrollit. Nga këto 15 (34%) ishin femra dhe 29 (66%) meshkuj. 15 (34%) pacientë ishin me stenoze aorte të izoluar, 11 (25%) kishin vetëm insuficiencë aorte,

dhe 18(41%) të tjerë me ves aortal të kombinuar (stenoze + regurgitim).

Vlera mesatare e treguesit të masës trupore (tmt = peshë/gjatësi x gjatësi) ishte 25,99+/-4,5.

Në grupin tonë prej 44 të sëmurësh vetëm 5(11%) pacientë merrnin paraprakisht betablokues prej më shumë se 6 muajsh (4 pacientë atenolol, 1 nebilet). 1 merrte nifedipine dhe 27 (61%) të tjerët merrnin doza të lehta diuretikësh. Të dhënat e mësipërme janë paraqitur në Tabelën Nr. 1:

Tabela nr. 1

Të dhënat bazale të pacientëve

Nr. i pacientëve	44
Meshkuj	29(66%)
Femër	15(34%)
Mosha (mesatare +/- DS)	54.4+/-10.4
Treguesi i masës trupore (tmt)	25.99+/-4.5
Stenozë e izoluar e aortës	15(34%)
Insuficiencë e izoluar e aortës	11(25%)
Ves i kombinuar (stenozë+insuficiencë)	18(41%)
Diuretikë	27(61%)
Betablokues	5(11%)
Vazodilatatore	2(4%)
Pa mjekim	10(24%)

Asnjë nga të sëmurët nuk ishte me diagnozë klinike NYHA 4, 9 (20%) të sëmurë ishin me NYHA 3.

Doza mesatare ditore e diovanit (Valsartanit) ishte 111,33 +/-40,2 mg. Kohëzgjatja mesatare në ditë ishte 16,6 +/-8,5.

Në grupin tonë prej 44 të sëmurësh, 23(53%) prej tyre kishin përjetuar të paktën 1 episod sinkopi (të referuar në anamnezë), kurse 14(32%) referonin episode të ngjashme me presinkopet.

Përsa i përket të dhënave elektrokardiografike: 25(57%) pacientë kishin mbingarkesë sistolike të VM në EKG-në standarte, 4 (9%) kishin të dhëna për mbingarkesë diastolike dhe 22 (50%) të sëmurë kishin Sokolow pozitiv. Të dhënat e mësipërme janë paraqitur në Tabelën Nr. 2

Përsa i përket të dhënave të përfuara me EKO, vlerat mesatare të tyre +/- DS janë paraqitur në Tabelën 3. Masa e ventrikulit të majtë ka një vlerë mesatare prej 358,9+/- 113,1 pra një masë mjaft e rritur, gjë që pritej.

Vlerë ka të përmendim edhe të dhënat

hemodinamike të të sëmurëve dhe diferencat e tyre para dhe pas mjekimit. Për shembull, frekuenca kardiake para mjekimit ka një vlerë mesatare prej 75,83 +/-16,8. Pas mjekimit ajo është pothuaj e pandryshueshme 76,3 +/- 13,6, pra pa diferencë statistikore.

Tabela nr. 2

Të dhënat bazale

Doza ditore e valsartanit në mg (mes+/-DS)	111.33+/-40.2
Kohëzgjatja në ditë	16.6 +/-8.5
Sinkopi	23(53%)
Presinkopi	14(32%)
EKG	
Mbingarkesë sistol. e VM	25(57%)
Mbingarkesë diast. e VM	4 (9%)
Sokolow pozitiv	22(50%)

Presioni arterial sistolik para mjekimit kishte një vlerë mesatare prej 116,98 +/-18,5, kurse pas mjekimit kishte një vlerë mesatare prej 102,5 +/-15,2, me një $p < 0,001$, pra statistikisht sinjifikante. Po kështu mund të themi edhe për vlerat mesatare të presionit diastolik. (Grafiku 1)

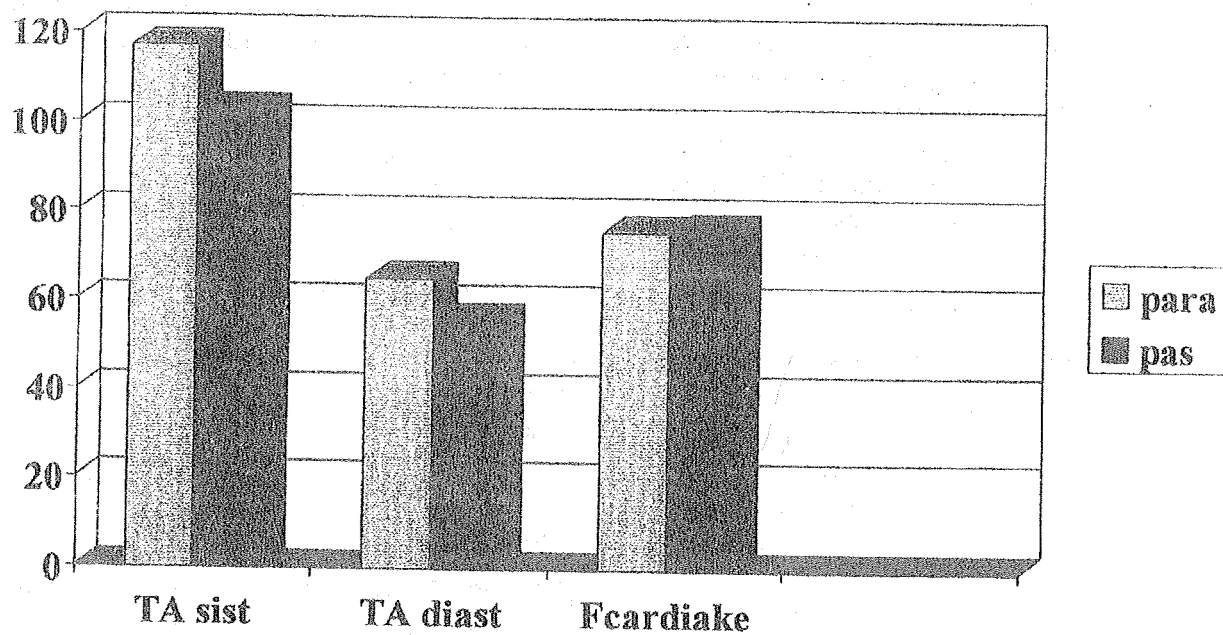
Rezultate mjaft interesante dhe optimiste dolën nga analizimi i të dhënave elektrokardiografike mbi dispersionin e QT.

Dispersioni i QT në grupin e të sëmurëve rezultoi statistikisht më i madh krahasuar me grupin e kontrollit (75,39024 +/-30,5 versus 28,82500 +/-10,08) me një p shumë sinjifikante ($p < 0,0001$).

Po kështu edhe kur ky dispersion korrektohet me formulën e Bazett-it, diferenca mes vlerave mesatare të dispersionit të korrigjuar të QT në grupin e të sëmurëve versus grupin e kontrollit rezultoi statistikisht shumë sinjifikante. (84,1707 +/-36,9 versus 31,7625 +/-11,4, me një $p < 0,0001$). (Grafiku 2)

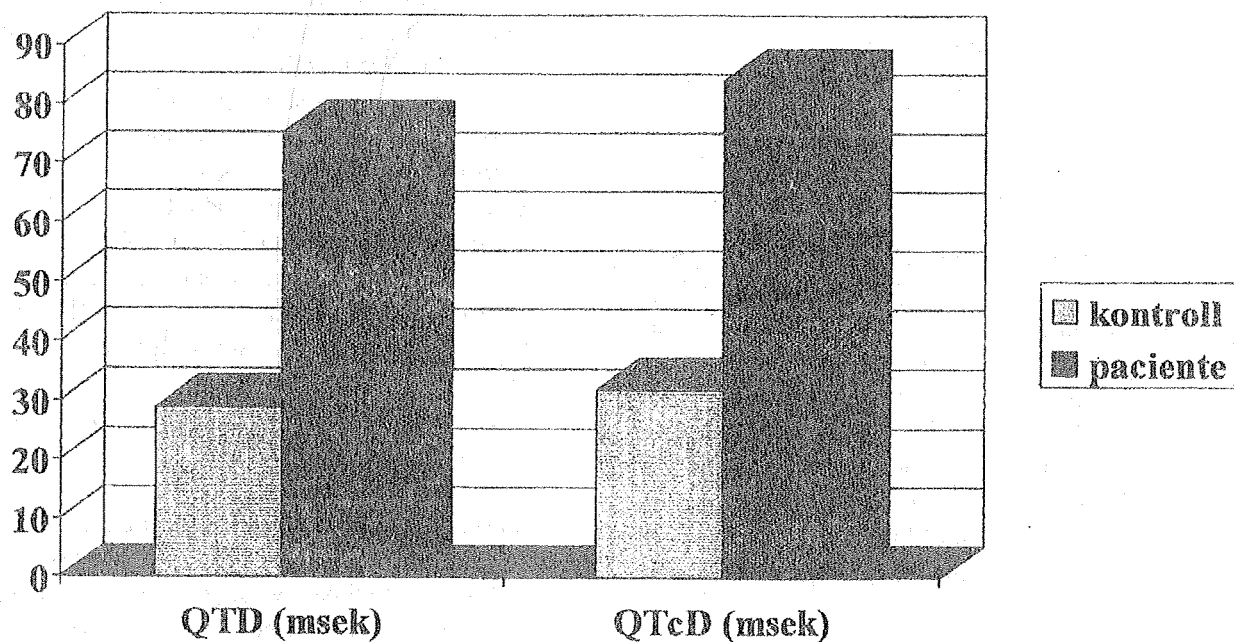
Ky dispersion i rritur i QT në vesin aortal krahasuar me grupin e kontrollit, u pa që pati një reduktim sinjifikant pas mjekimit me valsartan (75,39024 +/-30,5 para vs 38,7561 +/-20,9 pas) me një $p < 0,0001$. Po kështu edhe për QTcD para versus pas mjekimit (Grafiku 3).

Vlerat e QTc maksimale e minimale paraqitën diferenca sinjifikante në të sëmurë vs kontroll, si dhe para vs pas mjekimit, gjë që nuk ndodhte me vlerën e QTc mesatare (Grafiku 4). Kjo


 $P < 0.0001$
 $P < 0.0001$
 $P = NS$

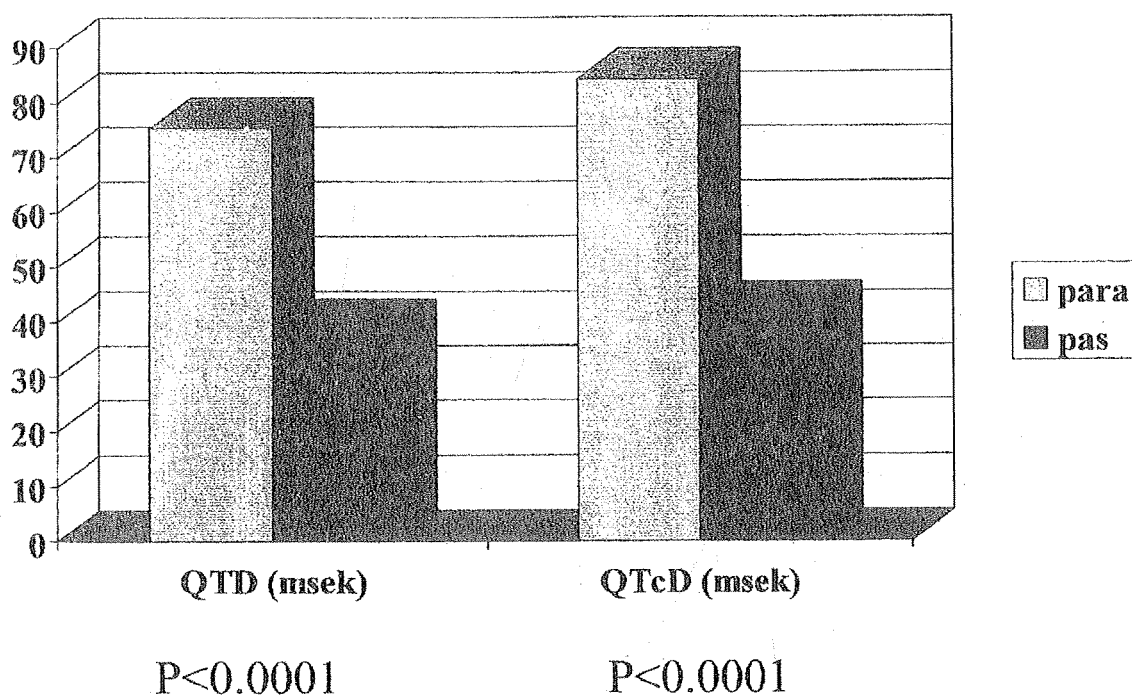
Grafiku nr. 1

Krahasimi i TA sistolik, TA diastolik dhe frekuencës kardiake para vs pas valsartanit


 $P < 0.0001$
 $P < 0.0001$

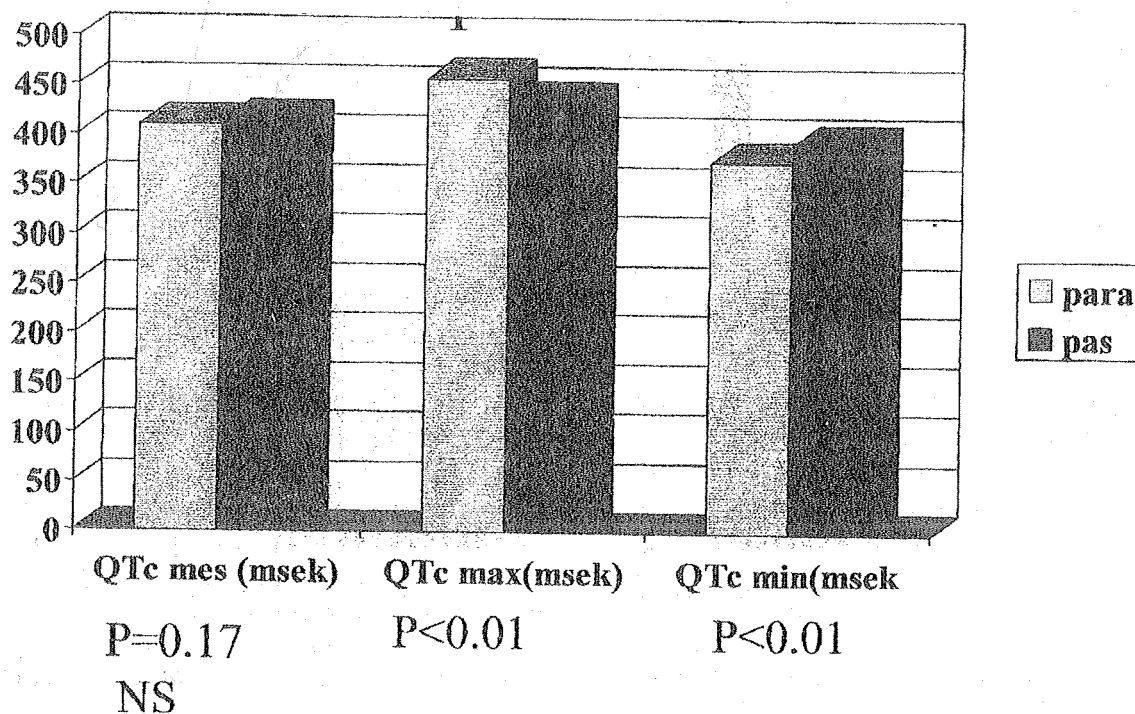
Grafiku Nr. 2

Krahasimi i QTD dhe QTcD midis grupit të sëmurëve dhe grupit të kontrollit



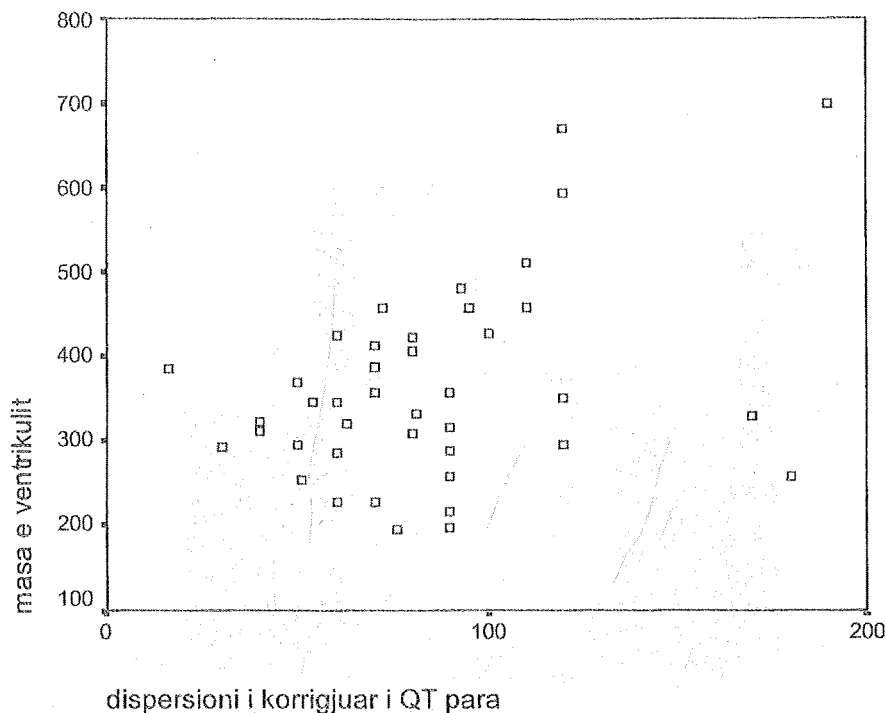
Grafiku nr. 3

Krahasimi i QTcD dhe QTcD para versus pas valsartanit



Grafiku nr. 4

Krahasimi i QTc mesatare, QTc maksimale dhe QTc minimale para versus pas valsartanit



Korrelacioni midis masës së VM dhe QTcD

e dhënë, nënvizon faktin që reduktimi i dispersionit të QT pas mjekimit me valsartan nuk vjen si rezultat i uljes së vlerave të QT në përgjithësi, por vetëm si rezultat i reduktimit të diferencës mes vlerave maksimale dhe minimale të QT.

U përdor testi i korrelacionit të Pearsonit për të vlerësuar lidhjen mes disa variableve. U pa që masa e VM korreloonte mirë dhe në mënyrë sinjifikante me QTcD ($r=0,4$; $p=0,02$).

Diskutimi

Duke hyrë shkurtimisht në patofiziologjinë e vesit aortal mund të themi që ventrikuli i majtë (VM) adaptohet duke rritur fillimisht masën e vet muskulare dhe më vonë edhe madhësinë e kavititetit në përgjigje të një mbingarkese kronike presive apo volumore me qëllim që të mbajë të ruajtur performancën e tij. Nga ana tjetër rritja e masës miokardiale të VM redukton periudhën refraktare efektive duke favorizuar kështu për reentry ose automaticitet të shtuar (6,8). Mbivendosja e një aktivizimi të tepruar të sistemit renine-angiotenzine-aldosteron (SRAA) në nivel qarkullues e indor dhe rrjedhimisht edhe sistemit nervor simpatik (SNS) në prani të një substrati ekzistues aritmogjen predispozon në lindjen e aritmive ventrikulare malinje (7,8).

Përsa i përket rezultateve mbi dispersionin e QT si tregues i instabilitetit elektrik, ato janë me të vërtetë surprizuese. Në studimin tonë konfirmohen edhe një herë përfundimet e disa

studimeve të viteve të fundit mbi dispersionin e rritur të QT në vesin aortal (9,10,11,12). Por çfarë është e re dhe e rëndësishme, në studimin tonë rezultojnë që ky dispersion i rritur mund të reduktohet sinjifikativisht pas mjekimit me Valsartan. Mekanizmi me anë të cilit ai bën të mundur këtë është akoma i diskutueshëm. Frenimi i aktivitetit të shtuar të sistemit renine-angiotenzine-aldosteron nëpërmjet bllokimit të receptorëve AT1 nga Valsartani mendojmë se qëndron në bazë të këtij efekti, sepse siç dihet në vesin aortal është gjetur një aktivizim i theksuar i këtij sistemi (4,5,7,8). Nga ana tjetër, Valsartani ka edhe një efekt kumulativ pozitiv në përqendrimin plazmatik të kaliumit (K^+), gjë që mund të pakësojë tendencën për aritmi, veçanërisht në subjekte të trajtuar me diuretike (15).

Interesante janë edhe korrelacionet që kemi gjetur në këtë studim tonin. U gjet një korrelacion i mirë dhe pozitiv i indeksit të masës së VM (IM), që në pacientët tonë me ves aortal rezultoi sa dyfishi i normës ($206,2 \pm 53,3$) me dispersionin e QT ($r=0,4$ dhe $p=0,02$). E rëndësishme është gjithashtu që u pa një korrelim pozitiv midis aritmive ventrikulare komplekse dhe dispersionit të QT ($r=0,3$). Kjo do të thotë se sa më e madhe vlera e dispersionit të QT, aq më i madh edhe numri i aritmive malinje ventrikulare, rrjedhimisht aq më i madh rreziku për sinkope dhe vdekje të papritur. Mendoj që një numër më i madh rastesh do ta bënte më të fortë këtë korrelacion.

Tabela nr. 3

Të dhënat bazale

EKO	Mesatarja	DS
FE(%)	0.61	+/-9.4
DTS(mm)	37.5	+/-1.05
Septum (mm)	13.6	+/-0.32
TMP(mm)	12.2	+/-0.30
Grad.mesatar (mmHg)	40.2	+/-4.2
Indeksi i masës (IM)	206.2	+/-53.3

Konkluzionet

1. Dispersioni i QT, si një tregues i instabilitetit elektrik të miokardit, është sinjifikativisht i rritur në vesin aortal.
2. Ky dispersion i rritur reduktohet qartësisht nga terapia me Valsartan.

Tabela nr.4

Të dhënat EKG-ike të pacientëve versus grup kontrolli

EKG	Grupi i të Sëmureve	Grupi i kontrollit	Sinjifikanca
QTD (msec)	75.39 +/-30.55	28.82 +/-10.08	P<0.0001
QTcD (msec)	84.17 +/-36.9	31.76 +/-11.4	P<0.0001
Qtcmax (msec)	458.5 +/-48.7	479.4 +/-63.9	P<0.0001
QTc min (msec)	375.51 +/-32.7	447.6 +/-60.1	P<0.0001

BIBLIOGRAFIA

1. Shwartz L. S. And al.: Syncope and sudden death in Aortic stenosis. Am. J. Cardiol. 23: 647, 1969.
2. Kulbertus H. E.: Ventricular arrhythmias, syncope and sudden death in Aortic stenosis. Eur. Heart J. April 9 (Supl E) 51, 1988.
3. Maurer, W and al. Circulation 1982.
4. SN Reske, I Heck and al. Captopril mediated decrease of aortic regurgitation. British Heart J 1985; 54: 415-9
5. Lorell BH. Cardiac renin- angiotensin system; role in development of pressure – overload hypertrophy. Can J Cardiol 1995 Aug; 11 Suppl F: 7F-12F
6. John GF Cleland, Peter J Cowburn, Kevin Morgan. Neuroendocrin activation after myocardial infarction; causes and consequences. Heart 1996 76, 53-59.
7. Shavelle. DM Expression of Angiotensin II receptor in human aortic valve lesions. A potential role of the RAS system in pathogenesis of aortic stenosis. Abstract 806 – 6.
8. Activation of the cardiac RAS system and increased myocardial collagen expression in human aortic valve disease. J Am Coll. Cardiol. Apr 2001, 37 (5); 1443-9.
9. Ducceschi V, Sarubbi B and al. Increased QT dispersion and other repolarization abnormalities as a possible cause of electrical instability in isolated aortic stenosis. Int J Cardiol 1998 Mar 13; 64 (1): 57-6
10. Batur MK, and al. Is ventricular repolarization heterogeneity a cause of serious ventricular tachyarrhythmias in aortic valve stenosis? Clin Cardiol 2000 Jun; 23 (6): 449-52.
11. Kosar F, and al. QTc dispersion measurement for risk of syncope in patients with aortic stenosis. Angiology, 2001 Oct; 52 (10); 727-8.
12. A Goda. A. Loli, Sh. Elezi, A Kastrati, T. Goda, S. Qirko. QT dispersion in aortic valve disease: a predictor of syncope. European Heart Journal Aug 1996, volume 17, Abstract suppl.
13. David P. And al, Interaction of angiotensin – converting enzyme inhibitors with the function of the sympathetic nervous system. April 21, 1982 Am J Cardiol volume 49
14. Rudolf A De Boer and al. Efficacy of AT1 receptor blockade on reperfusion- induced arrhythmias in transgenic rats with cardiac AT1 overexpression. Circulation, vol 104, No 17, October 23, 2001.
15. Mark W.I. Webster, M Andrew Fitzpatrick, and al. Effect of Enalapril on ventricular arrhythmias in congestive heart failure. Am J Cardiol, Vol 56, 1985, 566-69.
16. Deborah J. Statters, and al. : QT Dispersion : Problems of methodology and clinical significance. J. Cardiac Electrophysiol, vol. 5, pp. 672-685, August 1994.
17. M Pye, A C Quinn, S M Cobbe : QT interval dispersion : a non-invasive marker of susceptibility to arrhythmia in patients with sustained ventricular arrhythmias. British Heart Journal 1994; 71 : 511-514.