

Wpływ hormonalnej terapii zastępczej na odstęp i dyspersję QT u kobiet po menopauzie z nadciśnieniem tętniczym

Danuta Czarnecka, Piotr Jankowski, Michał Zabojszcz i Kalina Kawecka-Jaszcz

I Klinika Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

The influence of hormone replacement therapy on the QT interval and the QT dispersion in postmenopausal hypertensive women

Introduction: *Electrocardiograms show that the QT interval, also the corrected one (QTc), is longer for female gender than for male gender. This is a negative feature since the longer QT interval and its greater dispersion (ΔQTc) increases the risk of death due to cardiovascular diseases. The study aimed at determining the influence of hormone replacement therapy (HRT) on the bioelectric activity of the myocardium, which is estimated on the basis of QTc and ΔQTc during an electrocardiographic exercise stress test in postmenopausal women suffering from primary hypertension.*

Material and methods: *The subjects of the study were 50 postmenopausal women (average age 51.8 ± 4.6 years) with hypertension (average duration of 6.8 ± 4.7 years). 30 women treated for hypertension received the HRT (17- β -estradiol and norethisterone acetate, TTS); the remaining 20 women were the control group, as they did not receive any hormonal treatment. An electrocardiographic exercise stress test was carried out before and after the hormonal treatment. In electrocardiograms were measured the QT interval and the corrected QT dispersion.*

Results: *Both groups had identical QTc and ΔQTc at baseline. These values remained the same for both groups in the ECG at rest after one year of the treatment. An increase in the ΔQTc value was observed in both groups at the peak of exercise. However, it was greater for the HRT group. It was also observed that in this group systolic blood pressure at rest was significantly reduced from 137.7 ± 18.5 mm Hg before the treatment to 124.0 ± 16.5 mm Hg at year ($p < 0.001$).*

Conclusions: *Annual, transdermal, combined HRT added to the standard treatment of hypertension increases the corrected QT dispersion at peak of exercise stress test in postmenopausal hypertensive women. (Folia Cardiol. 2002; 9: 51–58)*

QT dispersion, hormone replacement therapy, hypertension

Adres do korespondencji: Dr med. Danuta Czarnecka
 I Klinika Kardiologii CMUJ
 ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków
 Nadesłano: 9.11.2001 r. Przyjęto do druku: 28.11.2001 r.

Wstęp

Choroby układu sercowo-naczyniowego są główną przyczyną zgonów kobiet po menopauzie. Jest to prawdopodobnie spowodowane wygaśnięciem ochronnego wpływu estrogenów na układ krążenia. Wiele badań wskazuje, że estrogeny redukują ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego, a ich protekcyjną rolę można jedynie częściowo tłumaczyć wpływem na profil lipidów osocza [1].

Odstęp Q–T elektrokardiogramu odpowiada czasowi trwania potencjału czynnościowego włókien mięśniowych komór (włókien podwsierdziejowych) najwcześniej depolaryzowanych i najdłużej repolaryzowanych. Dyspersję QT (Δ QT), będącą różnicą między najdłuższym i najkrótszym odstępem Q–T w 12-odprowadzeniowym EKG, traktuje się natomiast jako wyraz rozproszenia procesu repolaryzacji komór.

Wydłużenie odstępu Q–T jest związane ze wzrostem ryzyka wystąpienia nagłej śmierci sercowej u osób z chorobą niedokrwienną serca, po zawałe serca, z alkoholową chorobą wątroby [2, 3], ale także u osób uprzednio zdrowych [4]. Wiąże się również z ryzykiem wystąpienia arytmii u pacjentów z zespołem długiego QT [5]. Wydłużenie repolaryzacji mięśnia sercowego może więc doprowadzić do wystąpienia arytmii komorowych, omdleń i nagłej śmierci sercowej [4, 6, 7].

Kobiety mają dłuższy niż mężczyźni odstęp Q–T, a także wyższą wartość skorygowanego odstępu Q–T [8], co może wskazywać na rolę hormonów płciowych w powstawaniu tej różnicy. Znany jest fakt, że kobiety charakteryzują się wyższym ryzykiem wystąpienia *torsade de pointes* podczas terapii antyarytmicznej wydłużającej repolaryzację [9].

Badania doświadczalne sugerują, że żeńskie hormony płciowe wydłużają repolaryzację mięśnia sercowego [10]. Jednakże, jak wskazują badania kliniczne, estrogeny, także w połączeniu z progestagenami, nie mają wpływu na QTc u kobiet po menopauzie, zarówno zdrowych [11], jak i z chorobą niedokrwienną serca [12].

Stwierdzono korelację między wielkością Δ QT a wartością ciśnienia tętniczego oraz echokardiograficznym wskaźnikiem masy lewej komory serca (LVMI, *left ventricular mass index*) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. U osób z przerostem lewej komory obserwuje się zwiększenie odstępu Q–T [13].

W piśmiennictwie nie ma badań analizujących wpływ substytucji hormonalnej na repolaryzację mięśnia sercowego u kobiet po menopauzie z nadciśnieniem tętniczym. W niniejszej pracy autorzy

podjęli próbę oceny tego zagadnienia. Stwierdzenie wydłużenia QTc pod wpływem hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) mogłoby wskazać potencjalne ryzyko stosowania HTZ, zwłaszcza u kobiet z nadciśnieniem tętniczym.

Material i metody

Badaniem objęto 50 kobiet w wieku $51,8 \pm 4,6$ lat, z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym łagodnym i umiarkowanym o średnim czasie trwania $6,8 \pm 4,7$ lat, z naturalną menopauzą (brak miesiączki > 6 miesięcy), z osoczym stężeniem estradiolu < 50 pg/ml (śr. $18,1 \pm 10,1$ pg/ml) oraz stężeniem FSH > 21 j./l (śr. $77,4 \pm 30,3$ j./l). Do badania nie kwalifikowano pacjentek przyjmujących wcześniej hormony płciowe oraz z przeciwwskazaniami do stosowania HTZ.

U wszystkich kobiet wykluczono wtórne nadciśnienie na podstawie wywiadu, badania klinicznego oraz badań laboratoryjnych. Wykluczono także kobiety z chorobami mięśnia sercowego, osierdzia lub zastawek, chorobą wieńcową, cukrzycą, palącą tytoń lub nadużywające alkoholu.

Wszystkie pacjentki otrzymywały leki przeciwnadciśnieniowe. Rodzaju oraz dawek stosowanych leków hipotensyjnych nie zmieniano przez 12 miesięcy trwania badania.

Badanie przeprowadzono po zaakceptowaniu protokołu przez Komisję Bioetyczną i po poinformowaniu i uzyskaniu pisemnej zgody od każdej pacjentki.

U 30 kobiet stosowano HTZ (17- β -estradiol — 0,05 mg/24 h i octan noretysteronu — 0,25 mg/24 h, w postaci plastrów Estracomb TTS® firmy Novartis). Natomiast 20 kobiet z nadciśnieniem, nieotrzymujących leków hormonalnych, stanowiło grupę kontrolną.

Wstępnie oraz po 12 miesiącach u wszystkich kobiet wykonano ograniczoną objawami elektrokardiograficzną próbę wysiłkową na bieżni (Case 15 firmy Marquette Electronics Inc.) według protokołu Bruce'a.

Analizie poddano 12-odprowadzeniowy zapis EKG wykonywany w czasie spoczynku, na szczycie wysiłku oraz w 9. minucie odpoczynku. Pomiar odstępu Q–T wykonała osoba, która nie знаła danych klinicznych pacjentek. Pomiaru dokonano manualnie, z 3 kolejnych ewolucji serca we wszystkich 12 odprowadzeniach EKG, a następnie obliczono średnią arytmetyczną. Odstęp Q–T mierzono od początku zespołu QRS do końca załamka T. Gdy występował załamek U, odstęp Q–T mierzono do najniższego punktu między załawkami T i U; gdy

nie można było zidentyfikować końca załamka T, odprowadzenie wyłączano z analizy. Wartości skorygowanego odstępu Q–T (QTc) obliczono na podstawie formuły Bazetta ($QTc = QT/\sqrt{RR}$). Dyspersję skorygowanego odstępu Q–T (ΔQTc) zdefiniowano jako różnicę między maksymalną a minimalną wartością skorygowanego odstępu Q–T (QTc) w 12 odprowadzeniach EKG.

Wyjściowo i po 12 miesiącach oznaczano stężenie estradiolu i FSH we krwi za pomocą metody radioimmunologicznej.

W tych samych punktach czasowych przeprowadzono jedno- i dwuwymiarowe badanie echokardiograficzne (Hewlett Packard 2000). Dokonano pomiarów: wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory (LVEDD, *left ventricular end-diastolic dimension*), grubości przegrody międzykomorowej (IVS, *inter-ventricular septum thickness*) oraz grubości tylnej ściany lewej komory (PW, *posterior wall thickness*). Masę lewej komory serca (LVM, *left ventricular mass*) obliczono według wzoru Devereux [14]:

$$LVM = 1,04[(IVS + LVEDD + PW)^3 - (LVEDD)^3] - 13,6 \text{ g}$$

Następnie obliczono indeks masy lewej komory (LVMI, *left ventricular mass index*), dzieląc masę lewej komory przez powierzchnię ciała pacjentki.

Uzyskane dane przedstawiono w postaci: średnia \pm SD. Do analizy użyto testu W Shapiro-Wilka, aby sprawdzić, czy badane cechy mają rozkład normalny, a następnie testu *t*-Studenta w celu porównania wartości zmiennych między grupami. Nato-

miast porównań w obrębie jednej grupy w odstępie czasu dokonywano za pomocą testu *t* dla zmiennych zależnych. Za istotne uznawano wartości $p < 0,05$.

Wyniki

Wyjściowo nie stwierdzono różnic statystycznych między grupami w zakresie ocenianych parametrów, z wyjątkiem wskaźnika talia/biodra (WHR, *waist-hip ratio*) (tab. 1).

Po roku w grupie otrzymującej HTZ obserwowano wzrost stężenia estradiolu w osoczu w porównaniu ze stężeniem wyjściowym ($16,4 \pm 12,9$ pg/ml vs. $170,5 \pm 143,0$ pg/ml; $p < 0,04$). Natomiast w grupie kontrolnej po 12 miesiącach nie stwierdzono zmian stężenia hormonów.

Badane grupy nie różniły się wyjściowo wartościami QTc ani ΔQTc . Po 12 miesiącach badania wartości skorygowanego odstępu Q–T w spoczynku, na szczycie wysiłku i w 9. minucie odpoczynku nie różniły się istotnie między grupą otrzymującą HTZ i kontrolną. Nie zaobserwowano także znamienych różnic w wartości dyspersji skorygowanego odstępu Q–T w spoczynku (tab. 2). W obu grupach stwierdzono natomiast wzrost wartości ΔQTc na szczycie wysiłku — był on większy w grupie leczonej hormonalnie (tab. 3). Różnica między ΔQTc na szczycie wysiłku i w spoczynku wynosiła w grupie HTZ 33 ± 39 ms, natomiast w grupie kontrolnej 12 ± 22 ms, $p < 0,05$ (tab. 4).

Analiza statystyczna wyników testów wysiłkowych wykazała brak istotnych różnic w czasie trwa-

Tabela 1. Wyjściowa charakterystyka grup badanych

Table 1. Baseline characteristics of study population

	Grupa HTZ (n = 30)	Grupa kontrolna (n = 20)	p
Wiek (lata)	50,8 \pm 4,5	53,6 \pm 4,6	NS
Czas trwania nadciśnienia (lata)	6,5 \pm 4,9	7,2 \pm 4,3	NS
BMI [kg/m ²]	28,0 \pm 5,23	26,0 \pm 3,72	NS
WHR	0,89 \pm 0,07	0,83 \pm 0,06	< 0,05
Stężenie FSH [U/l]	69,6 \pm 15,4	87,0 \pm 41,6	NS
Stężenie estradiolu [pg/ml]	16,4 \pm 12,9	19,1 \pm 8,2	NS
Ciśnienie skurczowe [mm Hg]	137,7 \pm 18,5	137,42 \pm 17,8	NS
Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	88,42 \pm 11,7	89,28 \pm 12,5	NS
Akcja serca [/min]	81,5 \pm 10,6	86,3 \pm 16,4	NS
LVMI [g/m ²]	105,24 \pm 32,97	101,76 \pm 33,92	NS
QTc — spoczynek [ms]	434 \pm 17	440 \pm 30	NS
ΔQTc — spoczynek [ms]	56 \pm 28	57 \pm 30	NS
QTc — szczyt wysiłku [ms]	413 \pm 20	426 \pm 35	NS
ΔQTc — szczyt wysiłku [ms]	80 \pm 46	72 \pm 34	NS

Tabela 2. Wartości QTc i Δ QTc wyjściowo i po roku**Table 2.** QTc and Δ QTc at baseline and at one year

		Grupa HTZ (n = 30)			Grupa kontrolna (n = 20)		
		Wyjściowo	Po roku		Wyjściowo	Po roku	
QTc [ms]	Spoczynek	434 ± 17	426 ± 23	NS	440 ± 30	428 ± 29	NS
	Szczyt wysiłku	413 ± 20	412 ± 36	NS	426 ± 35	424 ± 26	NS
	9. min po wysiłku	438 ± 25	434 ± 24	NS	429 ± 28	437 ± 32	NS
Δ QTc [ms]	Spoczynek	56 ± 28	52 ± 24	NS	57 ± 30	51 ± 17	NS
	Szczyt wysiłku	80 ± 46	85 ± 37	NS	72 ± 34	63 ± 23	NS
	9. min po wysiłku	56 ± 34	52 ± 23	NS	57 ± 26	53 ± 14	NS

Tabela 3. Wartości QTc i Δ QTc w spoczynku i na szczycie wysiłku**Table 3.** QTc and Δ QTc at rest and at peak exercise

			Spoczynek	Szczyt wysiłku	p
QTc [ms]	Wyjściowo	HTZ	434 ± 17	413 ± 20	NS
		Kontrola	440 ± 30	426 ± 40	NS
		p	NS	NS	
	Po roku	Grupa HTZ	426 ± 23	412 ± 36	NS
		Grupa kontrolna	428 ± 29	424 ± 16	NS
		p	NS	NS	
Δ QTc [ms]	Wyjściowo	Grupa HTZ	56 ± 28	80 ± 46	< 0,05
		Grupa kontrolna	57 ± 30	72 ± 34	< 0,05
		p	NS	NS	
	Po roku	Grupa HTZ	52 ± 24	85 ± 37	< 0,0001
		Grupa kontrolna	51 ± 17	63 ± 23	< 0,05
		p	NS	< 0,05	

Tabela 4. Różnica pomiędzy wartością Δ QTc na szczycie wysiłku i w spoczynku**Table 4.** Difference between peak exercise and rest Δ QTc

Różnica Δ QTc [ms]	Wyjściowo	Po roku	p
Grupa HTZ	23 ± 50	33 ± 39	NS
Grupa kontrolna	15 ± 28	12 ± 22	NS
p	NS	< 0,05	

nia próby, wskazała także osiągnięte obciążenia wyrażone w MET (*metabolic equivalent*), maksymalna akcja serca (HR_{max} , *maximal heart rate*), osiągnięta wartość względna założonej maksymalnej akcji serca (%HR) nie różniły się znacząco między badanymi grupami zarówno wyjściowo, jak i po zakończeniu badania (tab. 5).

Wyjściowo grupy nie różniły się wartościami spoczynkowego ciśnienia tętniczego krwi. W grupie otrzymującej HTZ, w wyniku 12-miesięcznej terapii, stwierdzono obniżenie spoczynkowego ciśnienia skurczowego krwi ($137,7 \pm 18,5$ mm Hg *vs.* $124,0 \pm 16,45$ mm Hg; $p < 0,001$). Natomiast w grupie nieleczonej hormonalnie utrzymywało się ono na niezmiennym poziomie. W okresie badania zaobserwowano nieistotną statystycznie redukcję wartości rozkurczowego ciśnienia krwi w spoczynku w obu grupach, większą w grupie HTZ (ryc. 1).

Wyjściowo ciśnienie skurczowe na szczycie wysiłku było wyższe w grupie pacjentek, u których zastosowano substytucję hormonalną w porównaniu z grupą kontrolną ($193,7 \pm 32,1$ mm Hg *vs.* $174,2 \pm 23,3$ mm Hg; $p = 0,05$). Po roku w grupie otrzymującej HTZ zaobserwowano redukcję ciśnienia skurczowego na szczycie wysiłku ($193,75 \pm 32,07$ mm Hg *vs.* $177,0 \pm 26,57$ mm Hg; $p = 0,01$).

Tabela 5. Charakterystyka testów wysiłkowych według protokołu Bruce'a**Table 5.** Characteristics of the exercise treadmill stress tests (according Bruce protocol)

	Grupa HTZ (n = 30)			Grupa kontrolna (n = 20)		
	Wyjściowo	Po roku		Wyjściowo	Po roku	
Czas wysiłku [min]	8,8 ± 2,9	9,1 ± 1,9	NS	8,1 ± 2,2	8,7 ± 1,7	NS
Osiągnięte obciążenie [MET]	9,3 ± 2,1	10,1 ± 1,6	NS	9,5 ± 2,2	10,0 ± 1,7	NS
HR spoczynek [/min]	81,5 ± 10,6	80,5 ± 11,6	NS	86,3 ± 16,4	80,1 ± 16,6	NS
HR maks. [/min]	160,9 ± 16,8	156,0 ± 18,4	NS	154,5 ± 17,5	156,0 ± 23,6	NS
%HR	95,0% ± 10,3%	92,7% ± 11,0%	NS	94,0% ± 10,4%	98,3% ± 15,0%	NS

Nie stwierdzono takiej redukcji w grupie kontrolnej (ryc. 2).

Zarówno w grupie leczonej hormonalnie, jak i w grupie kontrolnej po 12 miesiącach badania nie stwierdzono zmian w zakresie LVMI (grupa HTZ: $105,2 \pm 33 \text{ g/m}^2$ vs. $108,1 \pm 38,0 \text{ g/m}^2$; grupa kontrolna: $101,8 \pm 33,9 \text{ g/m}^2$ vs. $101,5 \pm 25,8 \text{ g/m}^2$).

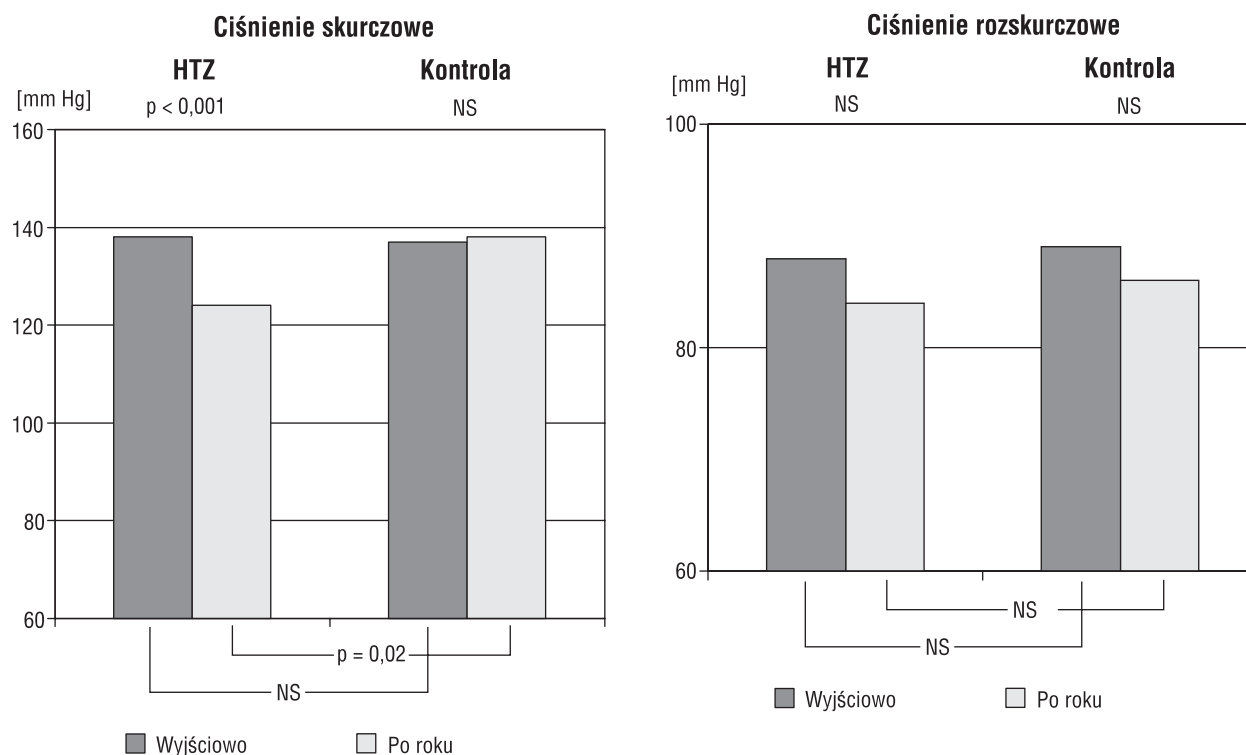
Wyjściowo zaobserwowano różnicę w wartości wskaźnika WHR (tab. 1). W grupie HTZ zaobserwowano istotną redukcję wartości WHR w wyniku 12-miesięcznej terapii ($0,89 \pm 0,07$ vs. $0,84 \pm 0,06$;

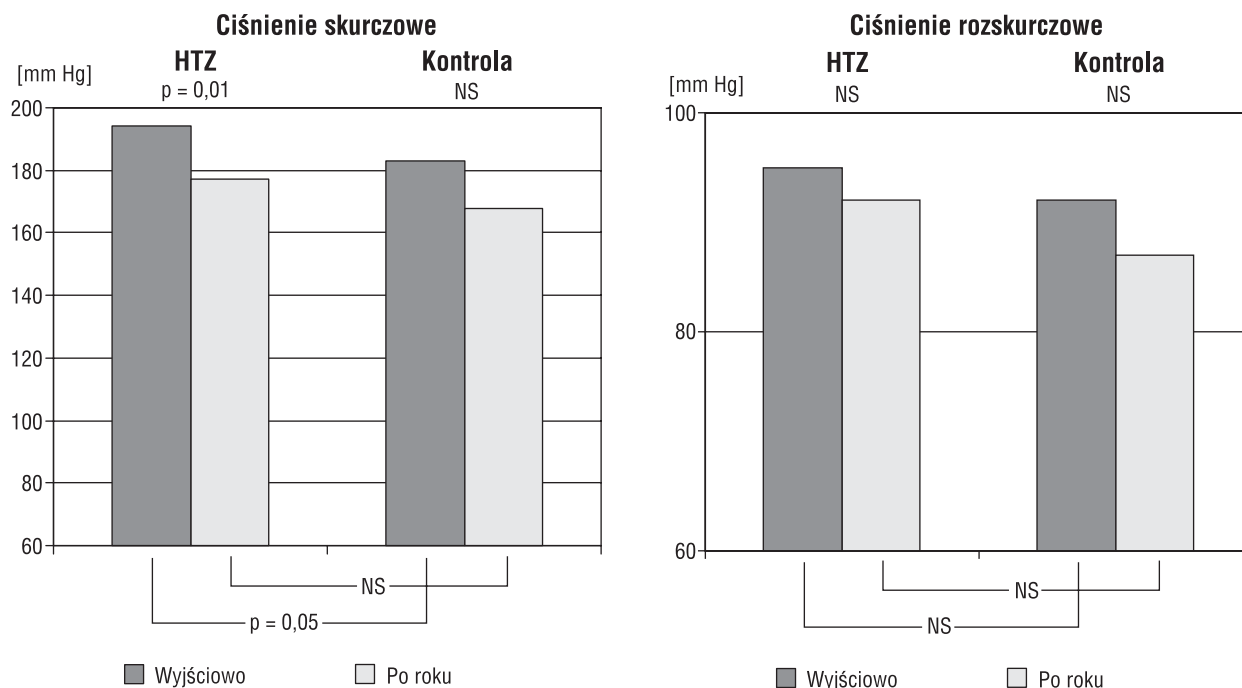
$p < 0,01$). Natomiast wartość WHR u pacjentek bez HTZ nie uległa zmianie.

W obu grupach po roku obserwacji nie zanotowano istotnych zmian wartości wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*).

Dyskusja

W przeprowadzonym badaniu, pomimo wzrostu osoczonego stężenia estradiolu, nie wykazano wpływu HTZ na długość odstępu Q–Tc. Roczna

**Rycina 1.** Spoczynkowe ciśnienie tętnicze krwi wyjściowo i po roku**Figure 1.** Changes in blood pressure at rest during the treatment



Rycina 2. Ciśnienie tętnicze krwi na szczycie wysiłku wyjściowo i po roku

Figure 2. Changes in blood pressure at peak exercise during the treatment

HTZ nie wpłynęła również na wartość spoczynkowej dyspersji skorygowanego odstępu Q-T. Zaobserwowano natomiast istotny związek między HTZ i wzrostem wartości ΔQ_{Tc} w czasie wysiłku.

Wpływ HTZ na repolaryzację mięśnia sercowego nie został dokładnie zbadany. Larsen i wsp. nie obserwowali wpływu estrogenów, samych bądź w połączeniu z progestagenami, na odstęp Q-Tc u zdrowych kobiet w okresie pomenopauzalnym [11]. Sbarouni i wsp. wykazali, że HTZ nie ma wpływu na Q-Tc u kobiet z chorobą wieńcową [12].

Kobiety mają dłuższy odstęp Q-T i Q-Tc niż mężczyźni [8, 9]. Nie znaleziono żadnego satysfakcjonującego wyjaśnienia przyczyn występowania tej różnicy. Obserwacja, że odstęp Q-Tc jest u noworodków obu płci jednakowy sugeruje, że hormony płciowe mogą wpływać na proces repolaryzacji komórek. Jednak tej sugestii nie potwierdziły wyniki badań klinicznych, w których nie zaobserwowano różnic w Q-Tc w czasie cyklu miesięcznego [15]. Badania eksperymentalne wskazują, że owariektomia skraca odstęp Q-T, podczas gdy żeńskie hormony płciowe: estradiol i dihydrotestosteron wydłużają go [13]. Estrogeny także blokują uwalnianie adrenaliny oraz modulują aktywność układu współczulnego [16], a pacjentki otrzymujące HTZ mają wolniejszą akcję serca niż kobiety z grupy kontrolnej [17]. Dodatkowo stwierdzono zależność między poziomem 17- β -estradiolu a występowaniem

epizodów tachyarytmii nadkomorowych u kobiet przed menopauzą [18]. W prezentowanym badaniu nie stwierdzono wpływu HTZ na częstotliwość serca oraz odstęp Q-T i jego dyspersję w spoczynku.

Odstęp Q-T jest miarą trwania repolaryzacji komórek mięśnia sercowego, natomiast dyspersja QT wyraża niejednorodność tej repolaryzacji. Autorzy położyli nacisk na pomiar Q-Tc i ΔQ_{Tc} , ponieważ mogą być one wskaźnikami arytmogenności [19]. Day wykazał, że wzrost wartości dyspersji Q-Tc koreluje ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia arytmii u pacjentów z zespołem długiego QT [20]. Barr stwierdził, że wydłużona ΔQ_{Tc} jest związana z nagłą śmiercią sercową u pacjentów z wrodzonymi wadami serca [21]. Buja udowodnił, że pacjenci z kardiomiopatią przerostową, u których występowały epizody częstoskurczu komorowego lub migotania komórek, mieli wyższą ΔQ_{Tc} [22]. Higham wykazał, że ΔQ_{Tc} może być u pacjentów po zawale serca powikłanym migotaniem komórek wyższa niż w grupie, w której to powikłanie nie wystąpiło [23]. Gryglewska zaobserwowała związek między wydłużeniem ΔQ_{Tc} u starszych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym a występowaniem ciężkich komorowych zaburzeń rytmu [24]. W przeprowadzonym badaniu nie stwierdzono zmian wartości ΔQ_{Tc} w spoczynku, zaobserwowano natomiast wydłużenie ΔQ_{Tc} na szczycie wysiłku. Należy podkreślić, iż do badania

włączono pacjentki bez klinicznych cech choroby wieńcowej, a podczas próby wysiłkowej nie obserwowano cech niedokrwienia mięśnia sercowego. Zanotowany wzrost ΔQTc nie jest więc spowodowany niedokrwieniem mięśnia sercowego, może natomiast być wynikiem działania żeńskich hormonów płciowych na mięsień sercowy ujawniającego się na szczycie wysiłku.

Istnieje wiele badań wykazujących zależność między długością odstępu Q–T oraz wartością dyspersji QT a przerostem lewej komory obrazowanym najczęściej poprzez wartość wskaźnika LVMI. Mayet wykazał korelację między QTc i ΔQTc a wartościami LVMI oraz wartościami ciśnienia tętniczego krwi, stwierdzając, że jedynie LVMI jest czynnikiem determinującym wartości QTc i ΔQTc [25]. Znany jest także fakt zmniejszenia wartości QTc i ΔQTc pod wpływem redukcji przerostu lewej komory w wyniku stosowania leków hipotensyjnych. W badaniu autorów prawidłowy LVMI ($< 110 \text{ g/m}^2$) oraz brak jego zmian w czasie trwania próby pozwala na

wykluczenie wpływu tego parametru na analizowane wartości QTc i ΔQTc .

Wnioski

Zwiększenie dyspersji QTc na szczycie wysiłku jest prawdopodobnie niezależne od ciśnienia tętniczego. Zastosowanie przezskórnej HTZ w badanej grupie obniżyło wartość ciśnienia skurczowego, zarówno w spoczynku, jak i na szczycie wysiłku, pozostając bez wpływu na wartość rozkurczowego ciśnienia krwi.

Podsumowując, uzyskane wyniki wskazują, że stosowane dawki HTZ w 12-miesięcznej przezskórnej terapii, dodane do leczenia hipotensyjnego, zwiększają dyspersję skorygowanego odstępu Q–T na szczycie wysiłku u kobiet po menopauzie z nadciśnieniem tętniczym. Hormonalna terapia zastępcza wpłynęła korzystnie, tzn. obniżyła ciśnienie krwi, w tej grupie pacjentek, jednak wpływ obserwowanego zwiększenia ΔQTc na bezpieczeństwo stosowania HTZ pozostaje niejasny i wymaga dalszych badań.

Streszczenie

Hormonalna terapia zastępcza a QT

Wstęp: *Kobiety mają dłuższy odstęp Q–T, również skorygowany (QTc), w zapisach elektrokardiograficznych niż mężczyźni. Ta cecha jest uważana za niekorzystną, gdyż zarówno wydłużony odstęp, jak i większa jego dyspersja (ΔQTc), wiąże się ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności w przebiegu chorób układu krążenia. Celem badania była ocena wpływu hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) na czynność bioelektryczną mięśnia sercowego ocenianą poprzez QTc i ΔQTc w elektrokardiograficznej próbie wysiłkowej u kobiet po menopauzie z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym.*

Materiał i metody: *Badaniem objęto 50 kobiet (śr. wiek $51,8 \pm 4,6$ lat) z nadciśnieniem tętniczym (śr. czas trwania $6,8 \pm 4,7$ lat) w okresie pomenopauzalnym. U 30 kobiet do stosowanego leczenia hipotensyjnego dołączono HTZ (17- β -estradiol i octan noretysteronu, TTS), natomiast 20 nieotrzymujących HTZ stanowiło grupę kontrolną. Wstępnie i po roku leczenia hormonalnego wykonano u pacjentek elektrokardiograficzny test wysiłkowy. W uzyskanym zapisie EKG oceniano odstęp i dyspersję skorygowanego odstępu Q–T.*

Wyniki: *Wyjściowo grupy nie różniły się wartościami QTc i ΔQTc . Również po roku nie stwierdzono w zapisach w spoczynku różnic wartości QTc ani ΔQTc między grupami. Natomiast w obu grupach zaobserwowano wzrost wartości ΔQTc na szczycie wysiłku, większy w grupie otrzymującej HTZ. W grupie otrzymującej HTZ stwierdzono także istotną redukcję spoczynkowego ciśnienia skurczowego krwi z $137,7 \pm 18,5 \text{ mm Hg}$ przed leczeniem do $124,0 \pm 16,5 \text{ mm Hg}$ po roku terapii ($p < 0,001$).*

Wnioski: *Roczna, przezskórna, skojarzona HTZ, dodana do leczenia hipotensyjnego, zwiększa dyspersję skorygowanego odstępu Q–T na szczycie testu wysiłkowego u kobiet po menopauzie z nadciśnieniem tętniczym. (Folia Cardiol. 2002; 9: 51–58)*

dyspersja QT, hormonalna terapia zastępcza, nadciśnienie tętnicze

Piśmiennictwo

1. Barrett-Connor E., Bush T.L. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991; 265: 1861–1867.
2. Puddu P.E., Bourassa M.G. Prediction of sudden death from QTc interval prolongation in patients with chronic ischemic heart disease. *J. Electrocardiol.* 1986; 19: 203–212.
3. Day C.P., James O.F.W., Butler T.J., Campbell R.W.F. QT prolongation and sudden cardiac death in patients with alcoholic liver disease. *Lancet* 1993; 341: 1423–1428.
4. Schouten E.G., Dekker J.M., Meppelink P., Kok F.J., Vandenbroucke J.P., Pool J. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation* 1991; 84: 1516–1523.
5. Moss A.J., Schwartz P.J., Crampton R.S., Tzivioni D., Locati E.H., MacCluer J. i wsp. The long QT syndrome: prospective longitudinal study in 328 families. *Circulation* 1991; 84: 1136–1144.
6. Schwartz P.J., Wolf S. QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1978; 57: 1074–1077.
7. Algra A., Tijssen J.G.P., Roelandt J.R.T.C., Pool J., Lubsen J. QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest. *Circulation* 1991; 84: 1516–1523.
8. Rautaharju P.M., Zhou S.H., Wong S., Calhoun H.P., Berenson G.S., Prineas R. i wsp. Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age. *Can. J. Cardiol.* 1992; 8: 690–695.
9. Makkar R.R., Fromm B.S., Steinman R.T., Meissner M.D., Lehman M.H. Female gender as a risk factor for torsade de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA* 1993; 270: 2590–2597.
10. Drici M.D., Burklow T.R., Haridasse V., Glazer R.I., Woosley R.L. Sex hormones prolong the QT interval and downregulate potassium channel expression in the rabbit heart. *Circulation* 1996; 94: 1471–1474.
11. Larsen J.A., Tung R.H., Sadananda R., Goldberger J.J., Hovarth G., Parker M.A. i wsp. Effect of hormone replacement therapy on QT interval. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82: 993–995.
12. Sbarouni E., Zarvalis E., Kyriakides Z.S., Kremastinos D.T. Absence of effects of short-term estrogen replacement therapy on resting and exertional QT and QTc dispersion in postmenopausal women with coronary artery disease. *PACE* 1998; 21: 2392–2395.
13. Kautzner J., Malik M. QT interval dispersion and its clinical utility. *PACE* 1997; 20 (cz. II): 2625–2640.
14. Schiller N.B., Shah P.M., Crawford M., De Maria A., Devereux R., Feigenbaum H. i wsp. Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1989; 2: 358–367.
15. Burke J.H., Ehlert F.A., Kruse J.T., Parker M.A., Goldberger J.J., Kadish A.H. Gender-specific differences in the QT interval and the effect of autonomic tone and menstrual cycle in healthy adults. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 178–81.
16. Sarrel P.M. Ovarian hormones and the circulation. *Maturitas* 1990; 12: 287–298.
17. Schunkert H., Danser A.H., Hense H.W., Derckx F.H., Kurzinger S., Riegger G.A. Effects of estrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women. *Circulation* 1997; 95: 39–45.
18. Rosano G.M., Leonardo F., Sarrel P.M., Beale C.M., De Luca F., Collins P. Cyclical variation in paroxysmal supraventricular tachycardia in women. *Lancet* 1996; 347: 786–788.
19. Higham P.D., Furniss S.S., Campbell R.W.F. QT dispersion and components of the QT interval in ischemia and infarction. *Br. Heart J.* 1995; 73: 32–36.
20. Day C.P., McComb J.M., Campbell R.W.F. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br. Heart J.* 1990; 63: 342–344.
21. Barr C.S., Naas A., Freeman M., Lang C.C., Struthers A.D. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 1994; 343: 327–329.
22. 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: 973–976.
23. Higham P.D., Furniss S.S., Campbell R.W.F. QT dispersion and components of the QT interval in ischaemia and infarction. *Br. Heart J.* 1995; 73: 32–36.
24. Gryglewska B., Grodzicki T., Czarnecka D., Kaweczka-Jaszcz K., Kocemba J. QT dispersion and hypertensive heart disease in the elderly. *J. Hypertens.* 2000; 18: 461–464.
25. Mayet J., Shahi M., McGrath C., Poulter N.R., Sever P.S., Foale R.A. i wsp. Left ventricular hypertrophy and QT dispersion in hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 791–796.