

UČINAK TRIMETAZIDINA NA PRODULJENI QT INTERVAL U BOLESNIKA S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLESTI III.-IV. STUPNJA (PREDIJALIZNA KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST)

DIANA BALENOVIĆ, INGRID PRKAČIN¹, GORDANA CAVRIĆ¹, I. HORVAT,
DARKO POČANIĆ¹ i I. BAOTIĆ¹

*Opća bolnica Sisak, Odjel za unutarnje bolesti, Sisak i ¹Klinička bolnica Merkur,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska*

Produljeni QT interval je predskazatelj kardiovaskularne smrtnosti. Ukazuje na odgođenu repolarizaciju miokarda ventrikula i smatra se prethodnikom malignih srčanih aritmija i iznenadne srčane smrti. Povišeni kardiovaskularni (KV) rizik u prisutnosti produljenog QT intervala korigiranog prema srčanoj frekvenciji (QTc) pripisuje se ventrikulskoj električnoj nestabilnosti. Bolesnici s kroničnom bubrežnom bolesti (KBB) najčešće umiru od iznenadne srčane smrti i prije nego što dostignu završni stupanj, odnosno konačnu kroničnu bubrežnu bolest (V. stupanj KBB). Istražili smo imaju li bolesnici s KBB III.-V. stupnja produljeni QT interval, koji su mogući uzroci tog produljenja, te može li u ovoj populaciji bolesnika primjena trimetazidina utjecati na smanjenje produljenja QT intervala. Naše je istraživanje pokazalo kako četvrtina predijaliznih bolesnika, uglavnom asimptomatskih, ima produljen QT interval pa su rizičniji za KV događaje. Uvođenje trimetazidina uz standardnu terapiju može smanjiti pojavnost iznenadne srčane smrti, a izračunavanje QTc indeksa bila bi korisna i ekonomična metoda u probiru i praćenju visokorizičnih bolesnika.

Cljučne riječi: bubrežna bolest, iznenadna srčana smrt, QT interval, trimetazidin

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Diana Balenović, dr. med.
Opća bolnica Sisak
Odjel za unutarnje bolesti
J. J. Strossmayera 59
44000 Sisak, Hrvatska
E-pošta: diana.balenovic@t-com.hr

UVOD

QT interval je sastavni dio elektrokardiografskog zapisa električne aktivnosti miokarda. To je vremenski razmak između početka aktivacije (depolarizacije) i završetka oporavka (repolarizacije) ventrikula. Mjerimo ga od početka Q zupca (ili R zupca ako nema Q zupca) do kraja T vala. U muškaraca (M) je QT interval kraći zbog utjecaja testosterona, a fiziološke vrijednosti su 262 ± 31 ms, dok je u žena (Ž) 316 ± 31 ms. Odnos QT intervala i srčane frekvencije je obrnut i prikazujemo ga kao korigirani QTc prema Bazettovoj formuli: $QTc = QT / \sqrt{RR}$, pa je QTc za M do 309 ms, a za Ž do 440 ms.

Produljenje QT intervala jest trajanje dulje od 440 ms u M i dulje od 460 ms u Ž. Ono može biti prirođeno

no ili stečeno. Prirođeno je produljenje povezano s genetskim zapisom i javlja se unutar obitelji pa ga je moguće prepoznati u ranijoj životnoj dobi, prije mogućeg razvoja kronične bubrežne bolesti. Incidencija prirođenog QT produljenja jest 1:3000-3500 stanovnika. Najčešći uzrok stečenog produljenja QT intervala jest akutna srčana ishemija. Tijekom srčane ishemije može isprva doći do skraćivanja, a potom do produljenja QT intervala koje se uglavnom normalizira tijekom 72 sata, pa se u to vrijeme najčešće i događaju maligne srčane aritmije. Bolesnici s hipertrofijskom kardiomiopatijom mogu imati produljeni QT interval jer je zbog povećane mišićne mase potrebno dulje vrijeme aktivacije i oporavka miokarda. Na produljenje QT intervala mogu utjecati i metabolički poremećaji (poput hipokalemije, hipokalcemije i hipomagnezemije), stanje hipotermije, neprimjerena aktivnost vegetativnog

živčanog sustava, te primjena lijekova (antiaritmici Ia i III. skupine, makrolidi, fluorokinoloni, ketonkonazoli, neki antihistaminici, antimalarici, triciklički antidepresivi, fenotijazini, neki antifungalni lijekovi, neuroleptici).

Unazad 150 godina je poznato da produljenje QT intervala može uzrokovati pojavu maligne srčane aritmije (1). Najčešće se radi o pojavi polimorfne ventrikulske tahikardije, *torsade de pointes*. Klinička manifestacija produljenja QT intervala varira od potpune odsutnosti simptoma do iznenadne sinkope i/ili nagle smrti. Stanja poput dehidracije, elektrolitskog disbalansa, te produljene hipotenzije mogu utjecati na produljenje QT intervala i izazvati malignu srčanu aritmiju.

Bolesnici s KBB često imaju pridružene metaboličke poremećaje, te nerijetko i hipertrofiju miokarda lijeve klijetke, pa stoga imaju i predispoziciju za produljenje QT intervala.

BOLESNICI I METODE

Bubrežnu funkciju smo procijenili mjerenjem glomerularne filtracije (GF) pomoću Cockcroft-Gaultove jednadžbe, te smo utvrdili KBB III.-IV. stupnja u 112 bolesnika. U elektrokardiogramu smo mjerili QT i RR intervale i prema Bazettovoj formuli izračunali QTc interval korigiran prema srčanoj frekvenciji. Bolesnike s produljenim QTc (>440 ms za M i >460 ms za Ž) smo nasumice podijelili u dvije skupine: kontrolnu, liječenu standardnom terapijom (ST): beta-blokator ± antihipertenzivi bez utjecaja na QTc, i pokusnu, liječenu ST + trimetazidin. Isključili smo bolesnike s poremećajem elektrolita (hipokalcemija, hiperkalcemija, hiperkalemija, hipokalemija). Svakom bolesniku smo izmjerili krvni tlak (KT) standardnim živinim tlakomjerom, izvadili smo krv za analizu laboratorijskih parametara (hemoglobin, glukoza), te smo ispitali anamnezu o pušenju i prisutnosti od ranije poznate koronarne bolesti srca.

Pratili smo QTc i neželjene KV događaje tijekom 12 mjeseci. Tijekom tog razdoblja istraživanja nitko od bolesnika nije uzimao lijekove koji bi mogli utjecati na QT interval.

REZULTATI

Produljeni QTc III.-IV. stupnja imalo je 25,89% (29/112) bolesnika s KBB, bez statističke različitosti među spolovima (maksimalni QTc 606 ms u M, 670 ms u Ž) ili dobi (prosječne dobi M:Ž=70:75 godina),

89,7% bolesnika (26/29) je bilo bez simptoma, dok je 10,3% bolesnika imalo osjećaj težine i opće slabosti (M:Ž=1:2). Osim statistički značajnijeg broja muških pušača nije bilo značajnih razlika u prisutnosti ostalih KV rizičnih čimbenika među skupinama. Muškarci su češće imali nereguliranu glikemiju i hipertenziju, a žene produljenje RR intervala, ali bez statističke značajnosti.

U pokusnoj je skupini nakon uvođenja trimetazidina u terapiju (13 bolesnika, M:Ž=7:6) praćeno vrijeme potrebno za smanjenje i/ili normalizaciju produljenog QTc intervala. Petog dana nakon uvođenja trimetazidina u svih je bolesnika zabilježeno skraćivanje QTc, a nakon 14 dana uzimanja normalizacija u 38,4% (5/13). U ostalih je daljnje skraćivanje (5/13) ili normalizacija (3/13) QTc postignuta nakon dva mjeseca uzimanja terapije i taj je učinak bio trajno prisutan tijekom daljnjih 10 mjeseci praćenja kada nije bilo KV incidenata niti smrtnih ishoda.

U kontrolnoj skupini bolesnici nisu dobivali trimetazidin (16 bolesnika, M:Ž=7:9), a imali su produljenje QT intervala unatoč povećanju doze beta blokatora. Maksimalni QTc iznosio je 660 ms u muškarca u dobi od 70 godina, te 664 ms u žene u dobi od 81 godine. Oba bolesnika su imala niski hemoglobin (u 2 navrata ispod 100) te su liječeni i eritropoetskim preparatom (Neorecormon 4000 j. sc. jednom tjedno). Imali su i nereguliranu glikemiju zbog čega su liječeni peroralnim antidijabeticima. U bolesnika koji su imali početni QTc dulji od 568 ms bio je povišen KV mortalitet (iznenadna srčana smrt u 3 bolesnika, 2 M: 1 Ž) nakon 12 mjeseci praćenja. Samo je jedna bolesnica s najduljim QTc 604 ms preživjela srčani arrest.

RASPRAVA

Tijekom petogodišnjeg praćenja bolesnika s produljenim QT intervalom smrtnost u asimptomatskih bolesnika liječenih beta-blokatorom je bila manja od 1%, u bolesnika sa sinkopom je bila do 3%, dok je smrtnost bolesnika koji su preživjeli jedan arrest bila 13% (2). U kliničkim istraživanjima je zabilježeno produljenje QTc kod mladih i zdravih ispitanika (u 10% žena i 5% muškaraca) (3). Zapažena je značajna pozitivna povezanost između QTc i vrijednosti glukoze u žena, te QTc i sistoličkog KT u muškaraca. Akutna hiperglikemija povećava simpatičku aktivnost koja ubrzava srčanu frekvenciju, te skraćuje RR interval i time produljuje QTc. U kroničnoj hiperglikemiji dolazi do inzulinske rezistencije i kronične hiperinzulinemije, pa zbog autonomne disfunkcije dolazi do porasta krvnog tlaka, a zbog povećanog omjera simpatovagalnog tonusa i do ubrzanja srčane frekvencije (4) Povišeni sistolički krv-

ni tlak je najčešće posljedica pojačane aktivnosti simpatikusa, pa se uz porast sistoličkog tlaka može javiti i produljenje QTc.

Žene imaju dulje QT intervale i sklonije su polimorfim ventrikulskim tahikardijama tijekom terapije kinidinom. Spolne razlike se objašnjavaju kao moguća posljedica različitosti akcijskih potencijala na membranama miocita, a podaci o učinku estrogena i progesterona na disperziju QT intervala nisu jednoglasni (5-9). Istraživanje Nakagawa i sur. je pokazalo da se QT interval mijenja tijekom menstrualnog ciklusa (6). U lutealnoj fazi je QT kraći nego u folikularnoj, što je objašnjeno učinkom progesterona i tonusa simpatikusa. Progesteron može modulirati repolarizaciju miokarda preko sustava dušik oksida (9), a sličan modulatorijski učinak je objašnjen i djelovanjem antiaritmjskih peptida (10). U žena je produljeni QTc značajno povezan s incidencijom koronarne bolesti (7) Bolesnici s KBB su još rizičniji jer najnovije studije pokazuju da je koronarni rizik u predijaliznih bolesnika viši nego u populaciji dijabetičara. Zato je u tih bolesnika potrebna intenzivna kontrola KV rizika (11).

Trimetazidin, predstavnik skupine tzv. djelomičnih inhibitora oksidacije masnih kiselina, je u kontroliranim kliničkim ispitivanjima (kao monoterapija ili u kombinaciji sa standardnim antiangioznim lijekovima) pokazao učinkovitost u povećanju tolerancije napora, smanjenju elektrokardiografskih znakova srčane ishemije, anginoznih bolova i potrebe za kratkodjelujućim nitratima (12). Za razliku od klasičnih antiangioznih lijekova trimetazidin ne djeluje na frekvenciju srca, arterijski tlak ili koronarni protok tako da je učinak izravna posljedica modifikacije metabolizma stanica miokarda (13,14). Moguće je da ostvaruje metabolički učinak na provodni sustav srca i na trajanje QT intervala putem sustava dušičnog-oksida poput učinka antiaritmjskih peptida (10).

U istraživanju smo dokazali da se dodatkom trimetazidina standardnoj terapiji već unutar pet dana skraćuje i/ili normalizira produljeni QT interval. Primjena trimetazidina tijekom 12 mjeseci u bolesnika s predijaliznom KBB, a koji imaju produljen QT interval značajno smanjuje rizik od iznenadne srčane smrti.

L I T E R A T U R A

1. Couderec JP, Lopes CM. Short and long QT syndromes: does QT length really matter. *J Electrocardiol* 2010; 43: 396-9.
2. Goldner V. Promjene QT intervala. *Lijec Vjesn* 2012; 134 (Suppl 1): 8-9.
3. Leotta G, Maule S, Rabbia F i sur. Relationship between QT interval and cardiovascular risk factors in healthy young subjects. *J Human Hypertens* 2005; 19: 623-7.
4. Car N, Bakula M. Inzulinska rezistencija i autonomna dijabetička neuropatija. *Medicus* 2004; 13: 85-89.
5. Kadish AH, Greenland P, Limacher MC i sur. Estrogen and Progestin Use and the QT Interval in Postmenopausal Women. *Ann Noninv Electrocardiol* 2004; 9: 366-74.
6. Nakagawa M, Oie T, Takahashi N i sur. Influence of Menstrual Cycle on QT Interval Dynamics. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 29: 607-13.
7. Carnethon MR, Anthony MS, Cascio WE i sur. A prospective evaluation of the risk of QT prolongation with hormone replacement therapy: the atherosclerosis risk in communities study. *Ann Epidemiol* 2003;13: 530-6.
8. Hulot JS, Démolis JL, Rivièrè R i sur. Influence of endogenous oestrogens on QT interval duration. *Eur Heart J* 2003; 24: 1663-7.
9. Nakamura H, Kurokawa J, Bai CX i sur. Progesterone Regulates Cardiac Repolarization Through a Nongenomic Pathway. An in vitro Patch-Clamp and Computational Modeling Study. *Circulation* 2007; 116: 2913-22.
10. Balenovic D, Lovric BM, Udovicic M i sur. Inhibition of methyl digoxin-induced arrhythmias by pentadecapeptide BPC 157: A relation with NO-system. *Reg Peptides* 2009; 156: 83-9.
11. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A i sur. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* 2012; DOI:10.1016/S0140-6736(12)60572-8. (<http://www.thelancet.org>.)
12. Stanley WC, Marzili M. Metabolic therapy in the treatment of ischemic heart disease: the pharmacology of trimetazidine. *Fundam Clin Pharmacol* 2003; 17: 133-45.
13. Jackson G. A metabolic approach to the management of ischemic heart disease: clinical benefits with trimetazidine. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3: 27-33.
14. Marzili M. Cardioprotective effects of trimetazidine: a review. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 661-72.

S U M M A R Y

THE EFFECTS OF TRIMETAZIDINE ON QT-INTERVAL PROLONGATION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE III-IV (PREDIALYSIS CRD)

D. BALENOVIĆ, I. PRKAČIN¹, G. CAVRIĆ¹, I. HORVAT, D. POČANIĆ¹ and I. BAOTIĆ¹

Department of Internal Medicine, Sisak General Hospital, Sisak and ¹Merkur University Hospital, University Department of Internal Medicine, Zagreb and University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, Croatia

Prolonged QT interval is a predictor of cardiovascular mortality. It indicates delayed repolarization of ventricular myocardium and is considered a precursor of malignant cardiac arrhythmias and sudden cardiac death. Increased cardiovascular risk (CVR) in the presence of prolonged QT interval, corrected by heart rate (QTc), is attributed to ventricular electrical instability. Patients with chronic renal disease (CRD) usually die from sudden cardiac death before reaching the final stage, final chronic kidney disease (CRD stage V). We investigated whether patients with CRD stage III-V have prolonged QT interval, what are the possible causes of this extension, and whether in this patient population trimetazidine application may affect the reduction in QT prolongation. Our study showed one quarter of predialysis patients, mostly asymptomatic, to have QT prolongation, thus being at a higher risk of CV events. Introducing trimetazidine along with standard therapy can reduce the incidence of sudden cardiac death, and calculation of the QTc index would be a useful and economical method of screening and monitoring high risk patients.

Key words: kidney disease, QT interval, sudden cardiac death, trimetazidine