

Université de Montréal

**Is QTc interval a predictor of the response to beta-blockers and calcium channel blockers in essential hypertensives?**

**L'intervalle QTc est-il un prédicteur de la réponse des hypertendus essentiels aux bêta-bloqueurs et aux bloqueurs des canaux calciques?**

Par

Maxime Lamarre-Cliche

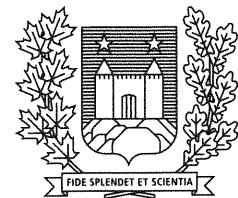
Programme de sciences biomédicales

Faculté de médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de  
Maître ès sciences (M.Sc.)  
en sciences biomédicales

Décembre de l'an 2000  
Juillet de l'an 2001 (version révisée)

©Maxime Lamarre-Cliche, 2000



Université de Montréal

Bibliothèque



W  
4  
U58  
2001  
N.104



**Page d'identification du jury**

**Université de Montréal  
Faculté des études supérieures**

**Cette thèse intitulée:**

**Is QTc interval a predictor of the response to beta-blockers and calcium channel  
blockers in essential hypertensives?**

**L'intervalle QTc est-il un prédicteur de la réponse des hypertendus essentiels aux  
bêta-blockers et aux bloqueurs des canaux calciques?**

**Présentée par:**

**Maxime Lamarre-Cliche**

**A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes:**

**Jacques LeLorier  
Pierre Larochelle  
Jacques de Champlain  
Teresa K. Kus**

**Thèse acceptée le: \_\_\_\_\_**

## **LISTE DES SIGLES ET DES ABBRÉVIATIONS**



ACDHP: Anti-calciques de type dihydropyridine  
BB: Bêta-bloqueurs  
CC: Coefficient de corrélation  
DBP: Diastolic blood pressure  
DHPCCB: Dihydropyridin-type calcium channel blockers  
ECG: Electrocardiogramme  
NE: Norépinéphrine  
PA: Pression artérielle  
SBP: Systolic blood pressure  
SD: Standard deviation  
SNA: Système nerveux autonome

# TABLE DES MATIÈRES

## TABLE DES MATIÈRES

<b>1) Introduction</b>	Page 1
a) Contexte	Page 2
b) Physiopathologie de l'hypertension artérielle	Page 3
c) Importance clinique de l'hyperactivation sympathique	Page 5
d) Antihypertenseurs et le système nerveux autonome	Page 6
e) Mesure de l'activité du système nerveux autonome	Page 7
f) L'intervalle QTc, un reflet de la balance sympathovagale	Page 9
g) Justification de l'étude	Page 11
h) Présentation de l'étude	Page 12
<b>2) Corps</b>	Page 14
a) Abstract	Page 16
b) Introduction	Page 18
c) Methods	Page 22
d) Statistical analysis	Page 24
e) Results	Page 25
f) Discussion	Page 28
g) Conclusion	Page 32
h) Acknowledgements	Page 33
i) References	Page 34
j) Tables	Page 40
<b>3) Discussion/conclusion</b>	Page 48

a) Sommaire et signification clinique des résultats	Page 48
b) Recherche de biais	Page 51
c) Explication physiopathologique des résultats	Page 54
d) Recherches futures	Page 56
e) Implications cliniques	Page 57
f) Conclusion	Page 58
<b>4) Références</b>	Page 59
<b>5) Annexe 1</b>	Page 73
<b>6) Annexe 2</b>	Page 76
a) Légende	Page 77
b) Figures	Page 78
<b>7) Annexe 3</b>	Page 84
a) Légende	Page 85
b) Figures	Page 86

# SOMMAIRE

# L'INTERVALLE QTc EST-IL UN PRÉDICTEUR DE LA RÉPONSE AUX ANTI-HYPERTENSEURS?

## Introduction

L'intervalle QT corrigé pour la fréquence cardiaque (QTc) est pressenti comme un marqueur de la balance sympathovagale. Il est établi que les bêta-bloqueurs et les anticalciques de type dihydropyridine (ACDHP) modulent l'activité du système nerveux sympathique. Il semble, par ailleurs, que l'activité du système nerveux sympathique influence la réponse thérapeutique aux bêta-bloqueurs et aux ACDHP. Cette étude teste l'hypothèse que l'intervalle QTc est un prédicteur de la réponse aux bêta-bloqueurs et aux ACDHP chez les hypertendus essentiels. La valeur prédictive de la fréquence cardiaque et du changement de fréquence cardiaque avec le traitement antihypertenseurs sont aussi mesurés dans cette étude.

## Méthode

Une étude prospective historique a été effectuée en utilisant 5 essais cliniques prospectifs et randomisés de sujets hypertendus traités avec des bêta-bloqueurs  $\beta_1$ -sélectifs ou des ACDHP. Des analyses séparées ont été effectuées pour les bêta-bloqueurs et les ACDHP. Les formules de correction de Bazett et de Fridericia ont été utilisées pour calculer un intervalle QT corrigé pour la fréquence cardiaque. Des analyses de corrélation et une comparaison de quintiles ont été utilisées pour estimer la valeur prédictive de l'intervalle QTc, de la fréquence cardiaque de base et du changement de la fréquence cardiaque sous traitement sur la réponse antihypertensive aux bêta-bloqueurs  $\beta_1$ -sélectifs et aux ACDHP.

## **Résultats**

Soixante-treize et 98 sujets hypertendus ont été inclus respectivement dans l'analyse des bêta-bloqueurs et des ACDHP. Aucun des coefficients de corrélations calculés entre l'intervalle QTc (corrige avec la formule de Bazett ou de Fridericia) et la réponse antihypertensive aux bêta-bloqueurs ou aux ACDHP n'était statistiquement différent de 0. Des résultats similaires sont ressortis des analyses de corrélation évaluant l'association entre la fréquence cardiaque ou le changement de fréquence cardiaque et la réponse aux antihypertenseurs. Les comparaisons entre quintiles ont confirmé les résultats des analyses de corrélation.

## **Discussion/conclusion.**

L'intervalle QTc tel que mesuré et corrigé dans cette étude, n'a pas prédit la réponse antihypertensive aux bêta-bloqueurs  $\beta$ 1-sélectifs ou aux ACDHP chez les sujets hypertendus. La fréquence cardiaque de base et le changement de fréquence cardiaque avec le traitement ne sont pas associés à la réponse thérapeutique aux bêta-bloqueurs et aux ACDHP.

# INTRODUCTION



## Contexte

L'hypertension artérielle est une maladie qui affecte près du quart de la population mondiale (1) et elle constitue, avec le tabagisme, l'hypercholestérolémie et le diabète, un des facteurs de risque classiques modifiables des maladies cardio et cérébro-vasculaires. Plusieurs essais cliniques ont démontré que l'abaissement de la pression artérielle diminuait l'incidence de morbidité et de mortalité cardiovasculaire (2-7). Cependant, bien que l'hypertension se diagnostique à l'aide de méthodes non invasives et que les traitements pharmacologiques permettent son contrôle chez plus de 90% des sujets (8), seulement 16% des sujets canadiens hypertendus connaissent leur état et sont adéquatement stabilisés (9). Le manque d'information de la population générale, l'incapacité des médecins à appliquer les recommandations des différents consensus nationaux et internationaux et la complexité inhérente liée à un traitement souvent polypharmaceutique (8) sont probablement les raisons principales de cet état de choses. Cependant, la réponse thérapeutique difficilement prévisible chez un patient contribue certainement aux échecs thérapeutiques. Quelques prédicteurs de la réponse thérapeutique sont actuellement utilisés en pratique courante. Il est connu qu'une pression artérielle élevée est associée à une diminution absolue de la pression artérielle plus importante et que la réponse "aiguë" à un antihypertenseur prédit la réponse à plus long terme (10). Par ailleurs, les diurétiques sont plus efficaces que les bêta-bloqueurs (4,11) chez les personnes âgées et possiblement chez les sujets souffrant d'hypertension systolique isolée; les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine sont moins efficaces (12,13) chez les noirs américains; les diurétiques thiazidiques sont probablement

moins efficaces (14) chez les insuffisants rénaux; les bêta-bloqueurs sont possiblement moins efficaces chez les fumeurs (15-17). Dans le futur, il est probable que nous pourrions prescrire un antihypertenseur “sur mesure” à nos patients à partir d’une analyse de leur profil génomique. De nos jours et chez la majorité des sujets hypertendus cependant, il est encore difficile de prédire la réponse à un antihypertenseur particulier. Des efforts devraient ainsi être effectués pour identifier et développer des outils pronostiques de réponse aux antihypertenseurs fiables et applicables dans la pratique médicale courante.

### **Physiopathologie de l’hypertension artérielle**

Plus de 90% des sujets hypertendus souffrent d’hypertension artérielle dite essentielle. Les mécanismes sous-jacents de l’hypertension artérielle essentielle restent, à ce jour, controversés. Plusieurs hypothèses ont cependant été avancées et ont, tour à tour, impliqué le rein, le système artériolaire, le système endocrinien et le système nerveux. Un des courants majeurs des dernières années implique par ailleurs le système nerveux autonome (SNA) qui comprend, pour les besoins de ce travail, les centres de contrôle cardiovasculaires, le système sympathique afférent, le système sympathique efférent et la médulla surrénale.

Plusieurs chercheurs ont démontré qu’il existe une hyperactivation du système nerveux sympathique chez presque la moitié des hypertendus essentiels (18-28). Julius et al. ont décrit, il y a plus de 20 ans, une hypertension artérielle à haut débit caractéristique des jeunes hypertendus et présumément due à une activité

sympathique augmentée (29,30). Plusieurs années plus tard, Goldstein et al. ont été les premiers à démontrer de façon convaincante, à l'aide d'une méta-analyse, que les taux plasmatiques de norépinéphrine étaient, en moyenne, plus élevés chez les jeunes hypertendus (21). Subséquemment, plusieurs chercheurs ont utilisé la microneurographie (26-28), les mesures de la cinétique des catécholamines (24,25) et l'analyse spectrale (19,31,32) pour démontrer une association entre l'activité du système nerveux sympathique et l'hypertension artérielle. Toutes ces études d'associations ignorent cependant les liens temporels entre l'hyperactivité sympathique et l'hypertension artérielle et sont donc insuffisantes pour établir un lien de causalité. Quelques publications suggèrent cependant ce lien de causalité. Levy et al. ont été les premiers à observer que le rythme cardiaque de base des recrues militaires qui devenaient subséquemment hypertendus était significativement plus élevé que celui des recrues qui restaient normotendus (33). Böhm, en 1988, et Masuo, en 1997, ont publié, pour leur part, des études prospectives qui ont montré que chez des sujets normotendus ou quasi hypertendus, le taux moyen de norépinéphrine est significativement plus élevé chez le sous groupe de sujets qui évoluent vers une hypertension artérielle franche comparativement aux autres qui maintiennent une pression artérielle plus basse (34,35). Il paraît donc probable que l'hyperactivation du système nerveux sympathique soit causale plutôt que simplement associée à l'hypertension artérielle.

### **Importance clinique de l'hyperactivation sympathique**

Bien que l'hypothèse du déséquilibre sympathovagal soit capitale pour la compréhension de la physiopathologie de l'hypertension artérielle, il est aussi important de relever l'importance clinique que revêt ce mécanisme. Il semble ainsi que l'hyperactivation sympathique est, entre autres, liée à la dysfonction endothéliale (36,37), à la progression de l'athérosclérose (38), au remodelage vasculaire (39-41) et au remodelage myocardique (42-45). Plusieurs études montrent qu'un excès d'activité sympathique peut être lié à un excès de morbidité et de mortalité cardiovasculaire (46-55). Il est par ailleurs probable que le système nerveux sympathique ait un rôle majeur dans la pathogénèse et la progression de l'insuffisance cardiaque (42-44,48-50,56), de l'ischémie myocardique (38,52,53,55) et des arythmies malignes (42,46,51,57). Dans une sous-étude de l'essai clinique CONSENSUS les insuffisants cardiaques morts durant l'étude ont été comparés aux patients ayant survécu(48). Parmi les différents paramètres biochimiques et hémodynamiques évalués, seul le niveau de norépinéphrine plasmatique était un prédicteur indépendant de mortalité. L'importance clinique du SNA tient aussi des bénéfices cliniques qu'il est possible d'obtenir en exerçant une influence pharmacologique, notamment à l'aide des bêta-bloqueurs, sur sa composante sympathique. Ainsi, plusieurs essais cliniques ont bien démontré l'efficacité à long terme des bêta-bloqueurs dans la maladie cardiaque athérosclérotique (58-61) et l'insuffisance cardiaque congestive (62-65). Considérant ceci, et en extrapolant au domaine de l'hypertension artérielle, il pourrait être souhaitable d'utiliser une

médication qui, en plus d'exercer un effet antihypertenseur, atténue l'activité du système nerveux sympathique. Corroborant ceci, un essai clinique, où plus de 3000 sujets hypertendus ont été randomisés au métoprolol ou à l'hydrochlorotiazide, a mesuré une diminution de plus de 50% de la mortalité totale à quatre ans chez les sujets traités avec un bêta-bloqueur (66). [CP1]

### **Antihypertenseurs et le système nerveux autonome**

Certains chercheurs ont ainsi étudié les relations entre les médicaments antihypertenseurs et le SNA chez les sujets hypertendus. À court terme il semble que toute médication antihypertensive active le système nerveux sympathique (22). Une activation des baroréflexes due à une baisse de la pression est le mécanisme habituellement proposé. Les bêta-bloqueurs inhibent à long terme le tonus sympathique par des effets pré et post synaptiques (20) mais les influences à long terme des autres classes d'antihypertenseurs sur la balance sympathovagale sont cependant moins bien connues. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les bloquants du récepteur de l'angiotensine II atténuent aussi le tonus sympathique en inhibant l'effet facilitateur de l'angiotensine II sur la relâche de noradrénaline (67). Les ACDHP qui entraînent fréquemment une élévation des catécholamines plasmatiques (20,22,68,69) ont aussi un effet inhibiteur  $\alpha_1$ -adrenergique postsynaptique périphérique (70,71). L'effet résultant total des ACDHP sur l'activité sympathique n'est pas clairement établi mais il est généralement admis que les formulations avec une durée d'action plus longue entraînent moins d'activation sympathique (20,68). Bien qu'il existe une quantité importante de publications sur

les effets des antihypertenseurs sur le SNA, la littérature traitant de l'influence du SNA sur la réponse hémodynamique aux antihypertenseurs est très mince. DeChamplain et al. suggèrent cependant que les sujets hypertendus avec une hyperactivité du système nerveux sympathique ont une réponse accrue aux bêta-bloqueurs (72) et au diltiazem (73). Karas et al. suggèrent par ailleurs que les sujets avec un tonus sympathique de base élevé répondent mieux aux ACDHP (74). Puisque ces antihypertenseurs agissent partiellement ou en totalité par une atténuation de l'activité sympathique, il est effectivement plausible que leur efficacité sera accrue chez les sujets présentant une hyperactivité sympathique.

### **Mesure de l'activité du système nerveux autonome**

Tel que suggéré plus haut, plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour mesurer l'activité du système nerveux sympathique. La mesure du taux plasmatique de noradrénaline a longtemps été considérée comme le test par excellence. Sa mesure est cependant une sommation du débordement de noradrénaline –spillover– provenant des jonctions neuronales et de sa clairance plasmatique (19). Ainsi, compte tenu que la clairance de la noradrénaline peut varier énormément (75), la mesure simple de la concentration plasmatique de la noradrénaline peut être un reflet imparfait de sa production. La mesure de la cinétique de la noradrénaline pallie à ce problème en évaluant la clairance de noradrénaline à l'aide d'une infusion continue d'adrénaline marquée au tritium et en interprétant les mesures plasmatiques d'adrénaline à partir de cette clairance. Elle a aussi l'avantage de pouvoir refléter la production corporelle totale ou celle d'un organe en particulier dépendant d'où sont

effectués les prélèvements artériels et veineux. La microneurographie, pour sa part, est une méthode qui mesure directement l'activité sympathique à l'aide d'une électrode insérée dans un nerf superficiel périphérique (19,76). Elle a l'avantage de mesurer l'activité sympathique de manière continue mais doit, en contrepartie, extrapoler aux corps en entier les résultats obtenus à partir d'une mesure locale et périphérique. L'analyse spectrale est une méthode développée dans les dernières années qui mesure à partir d'enregistrements continus la fréquence de la variabilité de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle (77). La variabilité de basse fréquence ( $<0.05$  Hz) reflète surtout l'activité sympathique alors que la variabilité de haute fréquence ( $>0.2$  Hz) reflète l'activité parasympathique. Cette méthode possède ainsi l'énorme avantage de mesurer les deux composantes de la balance sympathovagale. Cependant, alors qu'il est généralement admis que la mesure de l'activité parasympathique est fiable, plusieurs influences environnementales et hormonales limitent l'interprétation des basses fréquences.

Ainsi, chaque méthode possède ses avantages et ses limites et outre la mesure des catécholamines plasmatiques, elles appartiennent encore au domaine de la recherche et ne sont pas applicables dans un contexte clinique. Pour sa part, la mesure des catécholamines plasmatiques ne fournit pas d'information pertinente pour un seul patient en raison de la variabilité importante des résultats (22). Deux paramètres simples et faciles à obtenir ont été pressentis dans le passé comme reflétant la balance sympathovagale des sujets hypertendus: la fréquence cardiaque et l'intervalle QTc. Dans le premier cas, une étude suggère fortement qu'il n'y a pas

de lien entre la fréquence cardiaque au repos et l'activité du système nerveux sympathique tel que mesuré par des taux de norépinéphrine plasmatique ou par microneurographie (78). Plusieurs études pharmacologiques et plusieurs études des variations circadiennes électrocardiographiques permettent cependant de penser qu'il existe bel et bien un lien entre l'intervalle QT et la balance sympathovagale.

### **L'intervalle QTc, un reflet de la balance sympathovagale**

L'intervalle QT est un paramètre mesuré sur un électrocardiogramme qui représente le temps entre le début de la dépolarisation et la fin de la repolarisation ventriculaire. Les méthodes utilisées pour le mesurer sont multiples. Certaines sont manuelles et d'autres automatisées. Certaines utilisent une dérivation en particulier, D II en général, et d'autres en utilisent plusieurs. Classiquement, l'intervalle QT est mesuré manuellement sur un électrocardiogramme (dérivation D II) déroulant à une vitesse de 50 mm / seconde. Une moyenne des intervalles QT sur 3 dépolarisations successives est alors calculée (79). Les mesures automatisées corrèlent cependant très bien avec les mesures manuelles et éliminent virtuellement toute variabilité dans la technique de mesure (80). Compte tenu que la longueur de l'intervalle QT diminue avec l'accélération du rythme cardiaque, il est souvent présenté et interprété dans sa forme corrigée, l'intervalle QT corrigé (QTc), pour un rythme cardiaque habituellement fixé à 60 battements par minute. La méthode par excellence utilisée pour estimer le QTc implique des mesures électrocardiographiques sériées et un contrôle de la fréquence cardiaque à l'aide d'un stimulateur cardiaque auriculaire (81-83). Considérant les difficultés inhérentes à cette technique, différentes formules



qui permettent de corriger l'intervalle QT sont utilisées en pratique courante. Elles sont cependant limitées compte tenu que les changements de l'intervalle QT induits par un changement de la fréquence cardiaque ne surviennent pas instantanément (80). Des différentes formules de correction élaborées, celle de Bazett (84) est celle qui est la plus souvent utilisée bien qu'elle manque d'exactitude selon certains auteurs (80,85). La formule de correction de l'intervalle QT élaborée par Bazett est présentée dans l'annexe 1.

Outre les imperfections des techniques de mesure et des formules de correction de la fréquence cardiaque, plusieurs autres facteurs peuvent aussi influencer la mesure de l'intervalle QT. Une liste exhaustive des facteurs pouvant modifier l'intervalle QTc se trouve dans l'annexe 1 (80,86,87), les principaux étant le sexe, certains médicaments, les troubles électrolytiques, les maladies cardiaques, les maladies neurologiques, les maladies endocriniennes, l'hypertrophie ventriculaire et la postcharge. Considérant ceci, il va de soi que toute interprétation de l'intervalle QT devra tenir compte des biais pouvant influencer la précision et la validité de sa mesure.

Plusieurs chercheurs ont étudié la relation existant entre l'intervalle QTc et le SNA. Abildskov en 1976 fut un des premiers à étudier cette relation en stimulant le ganglion stellaire gauche et en administrant des doses pharmacologiques d'épinéphrine à un groupe de chiens anesthésiés et sous moniteur cardiaque (88). Les résultats de cette expérience permettent de penser qu'une stimulation

sympathique chronique tend à diminuer la longueur de l'intervalle QTc. D'autres études pharmacologiques ont cherché à caractériser le lien entre l'intervalle QTc et le SNA en utilisant des bloquants du système nerveux sympathique et parasympathique (l'atropine et le propranolol) (81-83,85). En résumé, il apparaît que l'atropine induit de façon reproductible un raccourcissement de l'intervalle QTc alors que le propranolol n'a pas d'influence sur ce paramètre. Une autre approche emploie l'analyse spectrale effectuée sur un enregistrement de 24 heures de type holter et compare les variations de la balance sympathovagale et les variations de la longueur de l'intervalle QTc (89,90). Ces études montrent d'une part que l'intervalle QTc raccourcit durant le jour en association à l'augmentation de l'activité sympathique et d'autre part que le système nerveux parasympathique ne semble pas influencer la longueur de l'intervalle QTc. Les conclusions des études de variation circadienne de l'intervalle QTc contredisent ainsi en partie les études portant sur les effets de l'influence pharmacologique sur l'intervalle QTc. Il semble cependant admis que la balance sympathovagale influence l'intervalle QTc et il est plausible que le système nerveux sympathique favorise un raccourcissement de l'intervalle QTc alors que le système nerveux parasympathique semble en favoriser l'allongement.

### **Justification de l'étude**

Donc, considérant que l'hypertension artérielle est une maladie dont la physiopathologie et les conséquences cliniques sont au moins en partie liées à l'activité du SNA, considérant que la réponse hémodynamique aux bêta-bloqueurs et aux anticalciques, semble être influencée par l'activité du système nerveux

sympathique et considérant que l'intervalle QTc semble être un reflet de la balance sympathovagale; il est justifié d'étudier la valeur prédictive de l'intervalle QTc sur la réponse thérapeutique aux bêta-bloqueurs et aux anticalciques. Considérant, par ailleurs, que la fréquence cardiaque est souvent considérée, en pratique courante, comme un reflet de l'activité sympathique et ce malgré l'absence de preuves, la valeur prédictive de la fréquence cardiaque sur la réponse thérapeutique aux bêta-bloqueurs et aux anticalciques est aussi évaluée.

L'objectif final visé par cette étude est de développer un outil clinique permettant de prédire la réponse thérapeutique aux antihypertenseurs. Conséquemment, cette étude doit être planifiée et exécutée en utilisant des techniques et des instruments qui sont employés dans la pratique médicale habituelle. Les difficultés de l'interprétation de l'intervalle QTc se situant principalement au niveau des biais d'information et des confondants, une méthode rigoureuse et axée vers un contrôle des confondants est nécessaire.

### **Présentation de l'étude**

L'étude présentée dans ce travail est une réanalyse de cinq essais cliniques. Conçus et exécutés dans le but de mesurer la réponse thérapeutique aux bêta-bloqueurs (nébivolol) et aux ACDHP (amlodipine, félodipine, nicardipine, nifédipine), ces essais cliniques ont été sélectionnés pour leurs critères d'exclusion uniformes. Le nébivolol, un antagoniste sélectif des récepteurs  $\beta$ -1 a une efficacité thérapeutique attribuée à l'effet de classe des  $\beta$ -bloqueurs (91). L'amlodipine, la

nifédipine, la félodipine et la nicardipine sont toutes des ACDHP. Bien que certaines publications suggèrent qu'il peut exister des différences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre ces molécules (92-94), il est généralement admis que leur effet thérapeutique est similaire (95) et médié par un effet de classe (14). Les électrocardiogrammes recueillis devaient avoir été effectués à l'aide d'appareils similaires et après une période suffisante d'arrêt complet de la médication. Les sujets des essais cliniques sélectionnés sont regroupés en deux populations, la première composée de sujets traités avec des bêta-bloqueurs et la deuxième composée de sujets traités avec des ACDHP. Pour chaque population la diminution de pression artérielle induite par le traitement antihypertenseur est comparée entre les sujets présentant une longueur de l'intervalle QTc dans les premiers 50 percentiles et les sujets présentant une longueur de l'intervalle QTc dans les derniers 50 percentiles. Les relations existant entre les bêta-bloqueurs, les ACDHP et l'intervalle QTc ou différents paramètres hémodynamiques sont aussi étudiées. Une analyse similaire utilisant la fréquence cardiaque au lieu de l'intervalle QTc est aussi effectuée.

**CORPS**

Abstract word count: 250  
Text word count: 2724  
References: 41  
Figures: 1  
Tables: 6

**DOES QTc INTERVAL PREDICT THE RESPONSE TO BETA-BLOCKERS AND CALCIUM CHANNEL BLOCKERS IN HYPERTENSIVES?**

Maxime Lamarre-Cliche MD, FRCPC<sup>a</sup>  
Yves Lacourcière MD, FRCPC<sup>b</sup>  
Jacques de Champlain MD, PhD, FRCPC<sup>c</sup>  
Luc Poirier BPharm MSc<sup>b</sup>  
Pierre Larochelle MD, PhD, FRCPC<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Clinical Pharmacology, Centre hospitalier de l'Université de Montréal-Hôtel-Dieu, Montréal, Qc, Canada

<sup>b</sup> Unité de recherches en hypertension artérielle, Centre hospitalier de l'Université Laval, Québec, Qc, Canada

<sup>c</sup> Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal, Qc, Canada

Running Title: QTc interval and response to antihypertensive drugs

Address for reprints:  
Maxime Lamarre-Cliche, MD, FRCPC  
Centre de recherche  
CHUM-Hôtel-Dieu  
Pavillon Masson  
3840 St-Urbain  
Montréal, Qc, Canada, H2W 1T8  
Telephone: (514) 890-8000 ext. 12752  
Fax: (514) 412-7192  
Email: [lamarrecliche@hotmail.com](mailto:lamarrecliche@hotmail.com)

## ABSTRACT

### Background

The QT interval corrected for heart rate (QTc) is believed to reflect sympathovagal balance. It has also been established that beta-blockers and dihydropyridine-type calcium channel blockers (DHPCCB) influence the autonomic nervous system. In this study was tested the hypothesis that QTc interval length is a predictor of the blood pressure (BP) decrease induced by  $\beta$ 1-selective beta-blockers or DHPCCB. The predictive value of pretreatment heart rate (HR) and HR change with therapy was also measured.

### Methods

We conducted a historical, prospective re-analysis of 5 clinical trials studying the antihypertensive effects of beta-blockers or DHPCCB. Bazett's and Fridericia's formulae were used to correct QT intervals for HR. Correlation analyses and comparison of quintiles were performed to measure the association between the hypothesized predictors and BP response to antihypertensive drugs. Separate analyses were undertaken for beta-blockers and DHPCCB.

### Results

Seventy-three and 98 hypertensive subjects respectively were included in the beta-blocker and DHPCCB analyses. Non-significant correlation coefficients were calculated between QTc length (Bazett correction) and diastolic BP response to beta-blockers ( $p=0.003$ ) and DHPCCB ( $p=0.003$ ). Quintiles of QTc interval length (Bazett correction) were not different in respect to the BP decrease induced by beta-blockers or DHPCCB. Similar results were obtained with QT interval corrected with Fridericia's formula. Pretreatment HR and HR change with therapy were also not associated with BP decrease.

QTc interval and response to antihypertensive drugs

## **Conclusion**

In this study, QTc interval length did not predict the response to  $\beta$ 1-selective beta-blockers or DHPCCB in hypertensive subjects. Pretreatment HR and HR change with therapy were also not associated with therapeutic BP decrease.

## **Key Words**

QT interval, antihypertensive drugs, hypertension, autonomic nervous system, blood pressure



## INTRODUCTION

It is now widely accepted that the autonomic nervous system is involved in the pathophysiology of essential arterial hypertension [1-3]. Many investigators have found that sympathetic overactivation may be present in hypertensive subjects [4-11]. In patients with essential hypertension, plasma levels of norepinephrine (NE) [4, 5, 10] and NE spillover [6, 8] are known to be increased on average, as is sympathetic nerve traffic measured by microneurographic recording [7, 9, 11]. It is estimated that between 40 and 50% of hypertensive subjects have sympathetic overactivation [3]. Many causal mechanisms have been suggested and studied [2], but the results are still not conclusive.

Most antihypertensive drugs can attenuate sympathetic nervous system activity directly or indirectly [3]. This effect may occur at different levels of the autonomic nervous system. Beta-blockers have inhibitory effects at the presynaptic and postsynaptic levels and there is a relationship between the fall in NE and the decrease in blood pressure [12]. In addition, the more hyperadrenergic subjects seem to exhibit the greatest blood pressure reductions after beta blockade [12]. Long-acting dihydropyridine calcium channel blockers (DHPCCB) are recognised for their variable actions on NE plasma levels [3, 13, 14], but knowledge about their inhibitory postsynaptic impact on peripheral alpha receptors is not as widespread [15, 16]. Again, a greater response to calcium channel blockers has been reported in more hyperadrenergic subjects [17, 18]. These associations made between autonomic nervous system activity and response to antihypertensive drugs have not led to other prospective studies aiming to characterize this relationship in a clinical setting. The reason may be that the necessary instruments for measurement of QTc interval and response to antihypertensive drugs

sympathetic and parasympathetic activities are not easily available in usual clinical practice.

The autonomic nervous system is believed to be a modulator of the rate-corrected QT interval (QTc) [19-21]. This modulation is thought to occur via an influence on ventricular depolarization and repolarization kinetics through neural and receptor-mediated mechanisms. Attempts have been made to understand and quantify the sympathetic and parasympathetic contributions to this influence. In a study based on circadian electrocardiographic recordings and power spectral analysis, QT shortening during the day appeared to be associated more with an increase in sympathetic activity than a decrease in parasympathetic activity [22]. Pharmacological modulation of the sympathovagal balance has been used to study the influence of the autonomic nervous system on the QTc interval length [23-29]. Though sympathetic inhibition with propranolol has variable effects on the QTc interval, parasympathetic inhibition with atropine reproducibly shortens it. In one study, short and intense electrical or pharmacological sympathetic stimulation in a canine model prolonged the QTc interval while slower and less intense stimulation shortened it [23]. Considering this evidence it is clear that sympathovagal balance and parasympathetic activity are associated with QTc interval length. Sympathetic activity may also be significantly associated with QTc interval length but its importance is presently unclear.

Considering, as seen above, that the autonomic nervous system appears to influence QTc interval length and blood pressure response to beta-blockers or DHPCCB, an association

QTc interval and response to antihypertensive drugs

between QTc interval and therapeutic response to beta-blockers or DHPCCB can be hypothesised. QT and QTc interval lengths are easily and reliably measured in usual clinical practice via 12-lead electrocardiograms and could provide clinicians with valuable predictive information before prescribing antihypertensive therapy.

Reduction in cardiac output, among other mechanisms, is believed to mediate the antihypertensive effects of beta-blockers [30, 31]. Cardiac output being equal to heart rate multiplied by stroke volume, the decrease in cardiac output should be proportional to the decrease in heart rate. In a study by Menard et al., resting heart rate before beta-blocker therapy was proportionnal to the induced heart rate reduction but not to the blood pressure decrease. It is still unclear though if heart rate decrease induced by beta-blockers is proportional to the decrease in blood pressure. Calcium channel blockers mediate their antihypertensive effects via vasodilatation but their efficacy is decreased by a counter-regulatory cardiac and renal activation induced by baroreflex [32]. It is unknown if pretreatment heart rate influences the antihypertensive response to calcium channel blockers.

One hypothesis and two subhypothesis were addressed in this study: the pretreatment QT interval corrected for heart rate with Bazett's or Fridericia's formulas is a predictor of the blood pressure and heart rate response to beta-blockers and/or DHPCCB in hypertensive patients; pretreatment heart rate and heart rate change with therapy are associated with the decrease in blood pressure induced by beta-blockers and/or DHPCCB. Selected randomised clinical trials were reanalysed to detect a relation between pretreatment QTc,

QTc interval and response to antihypertensive drugs

pretreatment heart rate, heart rate change with therapy and blood pressure response to antihypertensive therapy.

QTc interval and response to antihypertensive drugs

## METHODS

Two distinct historical prospective re-analyses of clinical trials were undertaken, one for beta-blockers and the other for DHPCCB. The predictive value of pretreatment QTc (correction with Bazett's or Fridericia's formula), pretreatment heart rate or heart rate change on hemodynamic response to beta-blockers or DHPCCB were assessed. The measures of response were blood pressure decrease with therapy and change in heart rate with therapy.

### **Selection of clinical trials and subjects**

All clinical trials considered for this analysis had obtained approval from the institutional scientific and bioethic review committees. The studies included in this analysis had to have the following characteristics: prospective investigation of the effect of beta-blockers or DHPCCB on blood pressure in adult subjects suffering from essential hypertension; pretreatment ECG after a washout period of at least 1 week and at least 5 half lives of the drugs stopped, pretreatment diastolic blood pressure (DBP) between 95 and 115 mm Hg; standardised measurement of morning trough blood pressure at randomisation and at 4 weeks after the beginning of treatment.

In addition, individual subjects in these studies had to fulfill these inclusion criteria: no heart disease; no clinically significant neurological, endocrine, liver or renal disease; no clinically significant arrhythmias; no significant electrolyte abnormalities (sodium,

QTc interval and response to antihypertensive drugs

potassium and calcium); no significant renal or liver disease; no ongoing medications known to influence QTc measurements; available pretreatment ECG performed with a Marquette Electronics electrocardiographic recorder. Subjects could not be represented twice in 1 analysis.

### **Outcomes**

The primary outcome of this study was the association between the pretreatment QTc interval (correction with Bazett's and Fridericia's formula) and the blood pressure response to beta-blockers or DHPCCB. The secondary outcomes of this study were the associations between the pretreatment heart rate or the change in heart rate induced by therapy and the response to beta-blockers or DHPCCB. The primary measure of response to antihypertensive therapy was the seated DBP reduction after 4 weeks of treatment. The secondary measures of response to antihypertensive therapy were: seated systolic blood (SBP) reduction and resting heart rate change.

### **Data gathering**

Prospective, randomised trials were all accessed from one centre (Unité de Recherche en Hypertension artérielle, Centre hospitalier de l'Université Laval). A manual search of the research files of the trials selected was undertaken. QT interval, heart rate and Cornell product  $\{(RaVL+SV_3) \times QRS \text{ duration}\}$  were retrieved or calculated directly from the ECG's (all validated Marquette Electronics instruments). Bazett's  $(QT/RR^{1/2})$  and Fridericia's  $(QT/RR^{1/3})$  formulas were used to correct QT interval for heart rate.

QTc interval and response to antihypertensive drugs

Information on blood pressure measurements, medication, compliance and routine laboratory results was also obtained from research files. Other data garnered included gender, age, co-morbidity, compliance, concomitant medication, plasma electrolyte levels and complete blood count.

### **Statistical analysis**

After compilation of all non-excluded subjects, the data were stratified for sex and evaluated for normality using a frequency analysis graph and a Shapiro Wilk test. Correlation analyses were undertaken between pretreatment QT corrected with Bazett's formula, pretreatment QT corrected with Fridericia's formula, pretreatment heart rate, heart rate change with therapy and therapeutic measures of response. Pearson's correlation tests were used. Considering an alpha error of 0.05 it was estimated that at least 42 subjects were needed in each analysis to observe a significant correlation coefficient ( $\rho > 0.30$ ) between pretreatment QTc and therapeutic response. Since certain variables (QTc or pretreatment heart rate) were slightly non-normally distributed in either the beta-blocker or the DHPCCB analysis (see results), Spearman's correlation coefficients were calculated. Data were also categorized into quintiles of QTc interval (Bazett and Fridericia), pretreatment heart rate, and heart rate change with therapy. Parametric and non parametric tests for trend were performed to compare quintiles. StatView version 5.0 and Stata version 7.0 statistical software's were used for statistical analysis.

## RESULTS

### Population characteristics

Five studies were included in the analyses. Three were used in the beta-blocker analysis [33, 34] (plus 1 study in the process of publication) and 3 in the DHPCCB analysis [33, 35, 36]. Only nebivolol, a  $\beta$ -1 selective beta-blocker without partial agonist activity, was represented in the beta-blocker analysis, while amlodipine, felodipine, nifedipine and isradipine were represented in the DHPCCB analysis.

One hundred and three subjects were potentially eligible for beta-blocker analyses and 184 for DHPCCB analyses. After the exclusion of subjects with co-morbidity (n=2), insufficient washout period (n=23), more than 1 appearance in the data (n=10) and files that did not explicitly address our exclusion/inclusion criteria (n=81), the base population amounted to 73 subjects in the beta-blocker analysis and 98 subjects in the DHPCCB analysis. The population characteristics of the beta-blocker and the DHPCCB groups are presented in Table 1 and are representative of a predominantly male, highly selected group of moderately hypertensive subjects with no co-morbidity. Racial characteristics of subjects were not found in research files. The source population is very homogeneous and nearly all if not all research subjects were caucasians. All subjects were highly compliant (>85% compliance).

Measures of efficacy variables and outcome variables all had normal distributions according to the Shapiro Wilk test except for pretreatment QTc in the DHPCCB

QTc interval and response to antihypertensive drugs



population. Visual inspection of frequency analysis histograms showed that distribution of pretreatment heart rates and pretreatment QTc intervals in the beta-blocker analysis, and pretreatment heart rates in the DHPCCB analysis were slightly skewed.

### **Correlation analyses**

No significant association was found between pretreatment QTc interval and hemodynamic response to beta-blockers or DHPCCB. Point graphs with QTc (Fridericia- or Bazett-corrected) on the X axis and blood pressure change (DBP and SBP) on the Y axis did not reveal any association on visual inspection. All the correlation coefficients calculated from these graphs were below 0.10. Point graphs were drawn between all the other evaluated predictors and measures of response. Pretreatment heart rate and heart rate change with therapy were strongly associated, both in the beta-blocker and DHPCCB analyses. A statistically significant Spearman's correlation coefficient was calculated between pretreatment heart rate and SBP decrease in the beta-blocker analysis ( $r=0.24$ ,  $p=0.03$ ). Pearson's correlation coefficient calculated between the same two variables was nearly identical ( $r=0.20$ ) but was statistically non-significant. No other clinically or statistically significant relationship was observed or calculated from these point graphs. With this one exception, Spearman's and Pearson's correlation coefficients and corresponding p values were nearly identical. Correlation coefficients between predictors and measures of response are summarized in table 2.

### **Quintile analyses**

QTc interval and response to antihypertensive drugs

Quintiles of Bazett and Fridericia QTc intervals did not differ for blood pressure decrease or heart rate change with beta-blocker or DHPCCB therapy. Other pretreatment characteristics such as age, pretreatment blood pressure, gender and Cornell product did not differ significantly between quintiles. When quintiles of pretreatment heart rate and heart rate change with therapy were compared, no significant differences were observed in blood pressure response to antihypertensive therapy, in gender, in average age, in pretreatment blood pressure or in Cornell product. As in the correlation analyses, pretreatment heart rate and heart rate change with therapy were found to be clearly associated as tests for trend were statistically significant (p values all below 0.01). Higher heart rates were strongly associated with greater decreases in heart rate. Parametric and non-parametric tests for trend resulted nearly identical results in all quintile analyses. Analyses by quintiles are summarized in tables 3,4 , 5 and 6. Line graphs of quintiles are illustrated in figure 1.

## DISCUSSION

In the analyses performed, rate-corrected QT interval length did not appear to be a good predictor of the response to  $\beta$ -1 selective beta-blockers or DHPCCB. No statistically significant correlation coefficient was observed between Fridericia's or Bazett's QTc interval and BP change or heart rate change. When quintiles of Fridericia's or Bazett's QTc intervals were compared, no significant trends were observed. Similar results were obtained when the association between pretreatment heart rate, heart rate change with therapy and blood pressure response was assessed. Parametric and non parametric statistical tests gave nearly identical results. In the beta-blocker and DHPCCB analyses, a significant association between pretreatment heart rate and heart rate change with therapy was found. High pretreatment heart rates were associated with higher decrease in heart rate with therapy and vice versa. Though it is possible that beta-blockers or DHPCCB modulation of heart rate is influenced by pretreatment heart rate, this study cannot differentiate this influence from a regression towards the mean phenomenon.

Heart rate is one of the most important modulators of QT length [37, 38]. Different formulas have been designed to calculate a rate-corrected QT interval [38]. Bazett's formula ( $QT/RR^{1/2}$ ) is used most commonly but lacks accuracy. One author even found that it predicted changes in the QT interval in the opposite direction of the changes observed by fixed atrial pacing [26]. Fridericia's formula ( $QT/RR^{1/3}$ ) performs better in correcting the QT interval but is seldom used. Since most computerized algorithms of ECG machines in clinical practice are based on Bazett's formula, it was also used in this study. Monoparametric correction formulas such as these are not considered as accurate

QTc interval and response to antihypertensive drugs

as individual modeling of rate dependent QT interval length or as fixed atrial pacing studies of QT interval. The latter, though very accurate are very bothersome, impractical in a clinical setting and could not be applied in this historical study. Inaccuracy of QTc interval measurement could induce a nondifferential misclassification bias of QTc length that could obscure positive results.

Gender, age, electrolyte abnormalities, cardiac disease, left ventricular hypertrophy, neurological disease, endocrine disorders, position, physical training, prandial state, and various drugs have also been reported to influence the QT interval. Circadian variations of the QT interval also exist. These modulating factors of the QT interval have been addressed at the design or the analysis stages via stratification or exclusion/selection of study subjects. Adjustment for ventricular mass as assessed by Cornell's product was not necessary. The QTc interval should, therefore, have been a proper reflection of sympathovagal balance.

Information bias on drug exposure was accounted for by selecting highly compliant subjects.

There are 2 possible ways of explaining the absence of association between QTc and hemodynamic response to beta-blockers or DHPCCB. Either the QTc interval (as measured and calculated under the conditions specified above) is a poor reflection of sympathovagal balance and/or sympathovagal balance is not a major determinant of the response to  $\beta$ -1 selective beta-blockers and DHPCCB. As some authors have suggested in

QTc interval and response to antihypertensive drugs

the past, it may be that only the parasympathetic part of the autonomic nervous system has a significant influence on the QTc [25, 26, 28]. Beta-blockers and DHPCCB have a selective influence on the sympathetic nervous system [3]. According to this, QTc interval would be a proxy for parasympathetic activity whereas antihypertensive drugs would only influence the sympathetic nervous system. The above results may, therefore, reflect that QTc and antihypertensive drugs relate to different parts of the autonomic nervous system. Power spectral analysis would have been useful in this respect but was, of course, not available in this historical study. An absence of association between sympathovagal balance and BP response to  $\beta$ -1 selective antagonism could also be explained by lack of antagonistic activity on presynaptic  $\beta$ -2 adrenergic receptors. As shown by Moreau et al.,  $\beta$ -2 adrenergic facilitation is associated with norepinephrine release and increased blood pressure in DOCA-salt hypertensive rats [39]. Results of this study should therefore not be inferred to non-cardioselective beta-blockers.

It was already known that pretreatment heart rate did not predict the decrease in blood pressure with  $\beta$ -1 selective beta-blockers [40]. It is interesting though to observe that there was no strong relationship between decrease in heart rate and decrease in blood pressure. It is believed that the decrease in BP induced by  $\beta$ -1 selective beta-blockers (such as nebivolol) is partly induced by a decrease in cardiac output via a decrease in heart rate [30]. Since cardiac output is also dependent of stroke volume, it cannot be inferred from this study that there is no relationship between cardiac output and BP decrease. DHPCCB induce their antihypertensive effects via arterial vasodilatation and the absence of association between pretreatment heart rate and blood pressure decrease

QTc interval and response to antihypertensive drugs

was less surprising. Though it has been reported in the past that calcium antagonist antihypertensive efficacy was decreased by sympathetic activation induced by baroreflex [32], an influence of counterregulatory tachycardia on decrease in BP was not observed in this study.

## CONCLUSION

In conclusion, the QT interval, corrected for heart rate with Bazett's or Fridericia's formula, is not, in this study, a predictor of the decrease in DBP or SBP obtained with  $\beta$ -1 selective beta-blockers or DHPCCB in subjects with essential hypertension. Pretreatment heart rate and heart rate change with  $\beta$ -1 selective beta-blocker or DHPCCB therapy are not, in this study, associated with decrease in DBP or SBP either.

## ACKNOWLEDGEMENTS

We are indebted to Mrs. Alvine Bissery for statistical assistance, to Dr. Maria Karas and Dr. Luc Lanthier for reviewing this manuscript, and to Mr. Ovid Da Silva, Éditeur/Rédacteur, Bureau d'aide à la recherche, Centre de recherche, CHUM for editing it.



**REFERENCES**

1. Rahn KH, Barenbrock M, Hausberg M: The sympathetic nervous system in the pathogenesis of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17 Suppl 3: S11-4.
2. Mancia G, Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G: Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. *Hypertension* 1999; 34(4 Pt 2): 724-8.
3. de Champlain J, Karas M, Toal C, Nadeau R, Laroche P: Effects of antihypertensive therapies on the sympathetic nervous system. *Can J Cardiol* 1999; 15 Suppl A: 8A-14A.
4. de Champlain J, Farley L, Cousineau D, van Ameringen MR: Circulating catecholamine levels in human and experimental hypertension. *Circ Res* 1976; 38(2): 109-14.
5. Goldstein DS: Plasma catecholamines and essential hypertension. An analytical review. *Hypertension* 1983; 5(1): 86-99.
6. Esler M, Jennings G, Korner P, et al.: Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension* 1988; 11(1): 3-20.
7. Anderson EA, Sinkey CA, Lawton WJ, Mark AL: Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans. Evidence from direct intraneural recordings. *Hypertension* 1989; 14(2): 177-83.
8. Esler M, Lambert G, Jennings G: Regional norepinephrine turnover in human hypertension. *Clin Exp Hypertens A* 1989; 11(Suppl 1): 75-89.
9. Floras JS, Hara K: Sympathoneural and haemodynamic characteristics of young subjects with mild essential hypertension. *J Hypertens* 1993; 11(6): 647-55.

10. Grassi G: Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. *J Hypertens* 1998; 16(12 Pt 2): 1979-87.
11. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancia G: Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension* 1998; 31(1): 68-72.
12. de Champlain J, Cousineau D, Lapointe L: Evidences supporting an increased sympathetic tone and reactivity in a subgroup of patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1980; 2(3-4): 359-77.
13. Grossman E, Messerli FH: Effect of calcium antagonists on plasma norepinephrine levels, heart rate, and blood pressure. *Am J Cardiol* 1997; 80(11): 1453-8.
14. de Champlain J, Karas M, Nguyen P, et al.: Different effects of nifedipine and amlodipine on circulating catecholamine levels in essential hypertensive patients. *J Hypertens* 1998; 16(11): 1357-69.
15. van Zwieten PA, van Meel JC, Timmermans PB: Pharmacology of calcium entry blockers: interaction with vascular alpha- adrenoceptors. *Hypertension* 1983; 5(4 Pt 2): II8-17.
16. van Zwieten PA, Timmermans PB: [Interaction between calcium inhibitors and vascular alpha-adrenergic receptors]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1985; 78 Spec No: 7-13.
17. de Champlain J, Petrovich M, Lebeau R, Yacine A, Nadeau R, Spenard J: Chronic effects of diltiazem on the hemodynamic and sympathoadrenal tone in responsive and nonresponsive hypertensive patients at rest and during isometric exercise. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18(Suppl 9): S36-40.

18. Karas M, Larochelle P, Nadeau R, Toal C, de Champlain J: Initial basal sympathetic tone is associated with the fall in blood pressure following therapy with nifedipine and amlodipine. *Journal of Hypertension* 1998; 16(Supplement 2): S234.
19. Fananapazir L, Bennett DH, Faragher EB: Contribution of heart rate to QT interval shortening during exercise. *Eur Heart J* 1983; 4(4): 265-71.
20. Choy AM, Lang CC, Roden DM, et al.: Abnormalities of the QT interval in primary disorders of autonomic failure. *Am Heart J* 1998; 136(4 Pt 1): 664-71.
21. Castellanos A, Moleiro F, Lopera G, Huikuri H, Interian A, Jr., Myerburg RJ: Dynamics of the uncorrected QT interval during vagal-induced lengthening of RR intervals. *Am J Cardiol* 2000; 86(12): 1390-2, A6.
22. Murakawa Y, Inoue H, Nozaki A, Sugimoto T: Role of sympathovagal interaction in diurnal variation of QT interval. *Am J Cardiol* 1992; 69(4): 339-43.
23. Abildskov JA: Adrenergic effects of the QT interval of the electrocardiogram. *Am Heart J* 1976; 92(2): 210-6.
24. Milne JR, Camm AJ, Ward DE, Spurrell RA: Effect of intravenous propranolol on QT interval. A new method of assessment. *Br Heart J* 1980; 43(1): 1-6.
25. Ahnve S, Vallin H: Influence of heart rate and inhibition of autonomic tone on the QT interval. *Circulation* 1982; 65(3): 435-9.
26. Browne KF, Zipes DP, Heger JJ, Prystowsky EN: Influence of the autonomic nervous system on the Q-T interval in man. *Am J Cardiol* 1982; 50(5): 1099-103.
27. Sarma JS, Venkataraman K, Samant DR, Gadgil UG: Effect of propranolol on the QT intervals of normal individuals during exercise: a new method for studying interventions. *Br Heart J* 1988; 60(5): 434-9.

28. Cappato R, Alboni P, Pedroni P, Gilli G, Antonioli GE: Sympathetic and vagal influences on rate-dependent changes of QT interval in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1991; 68(11): 1188-93.
29. Kautzner J, Hartikainen JE, Heald S, Camm AJ, Malik M: The effects of reflex parasympathetic stimulation on the QT interval and QT dispersion. *Am J Cardiol* 1997; 80(9): 1229-32.
30. Prichard B, Cruickshank J: Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Raven Press, New York, 1995, pp 2827-2859
31. Frishman W, Jorde U: Beta-adrenergic blockers. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000. (Oparil S, Weber M, eds.
32. Bühler F: Antihypertensive care with calcium antagonists. Raven Press, New York, 1995, pp 2801-2814
33. Lacourciere Y, Poirier L, Lefebvre J, Provencher P, Arnott W: Comparative effects of a new cardioselective beta-blocker nebivolol and nifedipine sustained-release on 24-hour ambulatory blood pressure and plasma lipoproteins. *J Clin Pharmacol* 1992; 32(7): 660-6.
34. Lacourciere Y, Lefebvre J, Poirier L, Archambault F, Arnott W: Treatment of ambulatory hypertensives with nebivolol or hydrochlorothiazide alone and in combination. A randomized, double-blind, placebo-controlled, factorial-design trial. *Am J Hypertens* 1994; 7(2): 137-45.
35. Lacourciere Y, Poirier L, Dion D, Provencher P: Antihypertensive effect of isradipine administered once or twice daily on ambulatory blood pressure. *Am J Cardiol* 1990; 65(7): 467-72.

36. Lefebvre J, Poirier L, Archambault F, Jewell D, Reed CV, Lacourciere Y: Comparative effects of felodipine ER, amlodipine and nifedipine GITS on 24 h blood pressure control and trough to peak ratios in mild to moderate ambulatory hypertension: a forced titration study. *Can J Cardiol* 1998; 14(5): 682-8.
37. Fisch C: *Electrocardiography and vectorography*. WB Saunders company, Philadelphia, 1992, pp 116-160
38. Funck-Brentano C, Jaillon P: Rate-corrected QT interval: techniques and limitations. *Am J Cardiol* 1993; 72(6): 17B-22B.
39. Moreau P, Drolet G, Yamaguchi N, de Champlain J: Role of presynaptic beta 2-adrenergic facilitation in the development and maintenance of DOCA-salt hypertension. *Am J Hypertens* 1993; 6(12): 1016-24.
40. Menard J, Bertagna X, N'Guyen PT, Degoulet P, Corvol P: Rapid identification of patients with essential hypertension sensitive to acebutolol (a new cardioselective beta-blocker). *Am J Med* 1976; 60(6): 886-90.

**LEGEND FIGURE 1**

Systolic blood pressure change (full line), diastolic blood pressure change (interrupted line) and heart rate change (dotted line) with beta-blocker or DHPCCB therapy are shown for all five QTc (Fridericia and Bazett corrections) quintiles, pretreatment heart rate quintiles or heart rate change quintiles. Blood pressure units are in mm Hg.

**Table 1. Total population characteristics**

	<b>Beta-blockers</b>	<b>DHPCCB</b>
	Total	Total
Number of subjects	73	98
Age (years)	53.9 (8.7)	52.7 (7.9)
Male sex	63%	62%
QTc (ms)	418 (19)	415 (16)
Cornell product (mV*ms)	1450 (505)	1442 (536)
Pretreatment SBP (mmHg)	157.2 (18.9)	158.5 (15.1)
Pretreatment DBP (mmHg)	101.12 (4.9)	102.8 (5.1)
Pretreatment HR (beats/min)	74.1 (8.4)	78.3 (10.4)
Change in SBP (mmHg)*	-11.5 (12.1)	-8.4 (12.1)
Change in DBP (mmHg)*	-10.3 (5.5)	-7.1 (6.3)
Change in HR (beats/min)*	-10.3 (5.5)	+0.7 (10.6)

\* Comparison between baseline and 4 weeks of treatment.

DBP: diastolic blood pressure. DHPCCB: dihydropyridine type calcium channel blockers.

HR: heart rate. NA: not applicable. SBP: Systolic blood pressure. Standard deviations are in parentheses.

**Table 2. Correlation coefficients between potential predictors and pretreatment characteristics or therapeutic response**

	Beta-blockers							
	QTc Bazett		QTc Fridericia		Heart rate		Heart rate difference	
	r	p value	r	p value	r	p value	r	p value
Change in SBP (mmHg)*	0.05	p=0.68	0.06	p=0.60	0.1	p=0.41	0.21	p=0.08
Change in DBP (mmHg)*	0.003	p=0.98	0.02	p=0.85	0.16	p=0.18	0.17	p=0.15
Change in HR (beats/min)*	0.003	p=0.98	0.09	p=0.46	0.52	p<0.0001	----	----
	DHPCCB							
	QTc Bazett		QTc Fridericia		Heart rate		Heart rate difference	
	r	p value	r	p value	r	p value	r	p value
Change in SBP (mmHg)*	0.01	p=0.93	0.03	p=0.79	0.12	p=0.25	0.12	p=0.26
Change in DBP (mmHg)*	0.003	p=0.97	0.03	p=0.74	0.05	p=0.61	0.08	p=0.42
Change in HR (beats/min)*	0.02	p=0.87	0.19	p=0.06	0.59	p<0.0001	----	----

\* Comparison between baseline and 4 weeks of treatment.

DBP: diastolic blood pressure. DHPCCB: dihydropyridine type calcium channel blockers. HR: heart rate. LVH: left ventricular hypertrophy. SBP: systolic blood pressure. Standard deviations are in parentheses.



Table 3. Comparison of quintiles of pretreatment QTc interval (Bazett)

	Beta-blockers					Test for trend
	Quintile 1	Quintile 2	Quintile 3	Quintile 4	Quintile 5	
Number of subjects	14	15	15	15	14	----
Age (years)	50.1 (9.8)	53.3 (9.4)	54.5 (8.5)	56.6 (6.7)	54.6 (8.7)	p=0.09
Male sex	64%	60%	67%	60%	64%	----
QTc (ms)	394 (11)	408 (5)	415 (5)	428 (6)	447 (12)	----
Cornell product (mV*ms)	1439 (536)	1483 (486)	1274 (426)	1528 (609)	1528 (473)	p=0.60
Pretreatment SBP (mmHg)	151.7 (23.3)	156.3 (16.7)	158.3 (14.7)	164.4 (18.9)	154.9 (20.6)	p=0.47
Pretreatment DBP (mmHg)	99.4 (5.6)	101.1 (5.6)	102.5 (3.9)	102.0 (4.8)	100.5 (4.5)	p=0.45
Pretreatment HR (beats/min)	73.0 (7.3)	72.4 (7.4)	76.9 (7.9)	73.6 (10.1)	74.4 (9.4)	p=0.57
Change in SBP (mmHg)*	-8.8 (8.5)	-11.9 (10.0)	-11.4 (14.1)	-17.7 (13.9)	-7.1 (11.9)	p=0.81
Change in DBP (mmHg)*	-9.2 (6.3)	-10.4 (4.9)	-9.3 (5.0)	-12.7 (6.5)	-9.6 (4.7)	p=0.52
Change in HR (beats/min)*	-6.7 (8.1)	-8.0 (8.4)	-10.5 (6.1)	-9.7 (9.7)	-6.1 (6.7)	p=0.91
	DHPCCB					
	Quintile 1	Quintile 2	Quintile 3	Quintile 4	Quintile 5	Test for trend
Number of subjects	20	19	20	19	20	----
Age (years)	49.2 (7.6)	52.7 (8.6)	54.1 (5.2)	54.1 (7.9)	53.9 (9.6)	p=0.06
Male sex	60%	63%	60%	63%	65%	----
QTc (ms)	396 (6)	407 (7)	414 (6)	421 (9)	436 (13)	----
Cornell product (mV*ms)	1372 (562)	1411 (614)	1334 (474)	1548 (481)	1546 (556)	p=0.21
Pretreatment SBP (mmHg)	157.0 (14.1)	152.4 (14.7)	159.8 (16.6)	163.4 (15.4)	160.0 (13.8)	p=0.11
Pretreatment DBP (mmHg)	103.1 (4.8)	100.3 (4.3)	103.7 (5.7)	103.9 (4.4)	103.2 (5.6)	p=0.28
Pretreatment HR (beats/min)	75.6 (9.3)	82.1 (13.5)	78.1 (8.6)	76.2 (9.7)	79.7 (10.3)	p=0.77
Change in SBP (mmHg)*	-11.0 (9.6)	-7.1 (11.4)	-5.1 (12.0)	-11.6 (14.7)	-7.5 (12.3)	p=0.78
Change in DBP (mmHg)*	-8.0 (5.2)	-6.2 (5.7)	-6.3 (5.8)	-8.6 (8.3)	-6.5 (6.7)	p=0.93
Change in HR (beats/min)*	+2.0 (9.2)	+0.2 (17.3)	-1.4 (8.8)	-2.6 (7.0)	+0.1 (8.6)	p=0.84

\* Comparison between baseline and 4 weeks of treatment.

DBP: diastolic blood pressure. DHPCCB: dihydropyridine type calcium channel blockers. HR: heart rate. SBP: systolic blood pressure. Standard deviations are in parentheses.

Table 4. Comparison of quintiles of pretreatment QTc interval (Fridericia)

	Beta-blockers					
	Quintile 1	Quintile 2	Quintile 3	Quintile 4	Quintile 5	Test for trend
Number of subjects	14	15	15	15	14	----
Age (years)	49.6 (10.5)	55.5 (9.7)	54.7 (7.4)	53.0 (6.6)	56.4 (8.4)	p=0.13
Male sex	64%	60%	67%	60%	64%	----
QTc Fridericia (ms)	388 (10)	403 (3)	411 (4)	423 (6)	444 (9)	----
Cornell product (mV*ms)	1400 (601)	1510 (407)	1334 (506)	1639 (556)	1356 (434)	p=0.93
Pretreatment SBP (mmHg)	154.1 (25.5)	153.1 (11.2)	162.2 (18.9)	160.2 (21.9)	156.1 (15.2)	p=0.49
Pretreatment DBP (mmHg)	100.4 (5.2)	99.5 (5.5)	103.0 (3.8)	101.7 (5.2)	100.9 (4.4)	p=0.43
Pretreatment HR (beats/min)	76.0 (5.7)	77.2 (8.7)	73.7 (8.7)	75.2 (8.7)	67.9 (7.6)	p<0.01
Change in SBP (mmHg)*	-11.8 (9.7)	-11.9 (10.4)	-10.9 (10.5)	-9.6 (17.7)	-13.2 (11.9)	p=0.96
Change in DBP (mmHg)*	-12.1 (6.3)	-9.1 (5.2)	-9.6 (5.0)	-7.7 (5.2)	-13.1 (4.8)	p=0.91
Change in HR (beats/min)*	-8.1 (8.3)	-10.4 (9.2)	-8.8 (5.4)	-7.3 (7.2)	-6.6 (9.5)	p=0.37
	DHPCCB					
	Quintile 1	Quintile 2	Quintile 3	Quintile 4	Quintile 5	Test for trend
Number of subjects	19	20	20	20	19	----
Age (years)	49.4 (7.7)	54.4 (7.6)	51.4 (7.0)	55.4 (8.9)	53.0 (7.8)	p=0.15
Male sex	63%	60%	65%	60%	63%	----
QTc Fridericia (ms)	392 (4)	401 (3)	412 (5)	420 (5)	433 (9.3)	----
Cornell product (mV*ms)	1230 (434)	1498 (714)	1451 (403)	1510 (540)	1513 (530)	p=0.14
Pretreatment SBP (mmHg)	153.1 (12.1)	157.5 (15.9)	161.1 (15.2)	161.3 (17.3)	159.5 (14.3)	p=0.13
Pretreatment DBP (mmHg)	101.8 (4.3)	102.7 (4.9)	103.3 (5.5)	104.1 (5.5)	102.3 (5.2)	p=0.54
Pretreatment HR (beats/min)	78.3 (10.4)	85.2 (10.4)	75.2 (10.0)	75.5 (9.9)	76.0 (8.7)	p<0.01
Change in SBP (mmHg)*	-9.3 (9.1)	-6.9 (9.8)	-9.8 (12.1)	-8.0 (16.3)	-8.1 (12.7)	p=0.89
Change in DBP (mmHg)*	-7.8 (5.9)	-6.4 (3.9)	-6.3 (5.8)	-7.7 (9.2)	-7.4 (6.2)	p=0.92
Change in HR (beats/min)*	-2.1 (12.5)	-2.4 (11.9)	+4.5 (10.2)	+1.7 (8.6)	+1.7 (9.0)	p=0.13

\* Comparison between baseline and 4 weeks of treatment.

DBP: diastolic blood pressure. DHPCCB: dihydropyridine type calcium channel blockers. HR: heart rate. SBP: systolic blood pressure. Standard deviations are in parentheses.

Table 5. Comparison of quintiles of pretreatment heart rate

<b>Beta-blockers</b>						
	Quintile 1	Quintile 2	Quintile 3	Quintile 4	Quintile 5	Test for trend
Number of subjects	14	15	15	15	14	----
Age (years)	52.1 (8.9)	51.3 (8.9)	54.0 (9.1)	57.3 (5.2)	54.5 (10.5)	p=0.64
Male sex	64%	60%	67%	60%	64%	----
QTc (ms)	417 (26)	415 (21)	421 (20)	422 (16)	416 (14)	p=0.36
Cornell product (mV*ms)	1457 (554)	1297 (582)	1491 (524)	1597 (392)	1404 (470)	p=0.64
Pretreatment SBP (mmHg)	154.1 (21.2)	154.5 (15.1)	152.3 (15.7)	167.1 (22.0)	157.9 (18.5)	p=0.56
Pretreatment DBP (mmHg)	99.9 (5.7)	102.9 (4.0)	102.5 (5.4)	99.8 (3.8)	100.4 (5.2)	p=0.78
Pretreatment HR (beats/min)	68.9 (9.1)	71.2 (7.1)	73.1 (6.2)	76.0 (8.0)	81.3 (6.6)	----
Change in SBP (mmHg)*	-6.4 (8.2)	-11.1 (11.2)	-12.1 (11.3)	-15.1 (15.1)	-12.2 (13.7)	p=0.11
Change in DBP (mmHg)*	-9.3 (5.2)	-10.0 (5.1)	-10.6 (4.3)	-8.9 (5.9)	-12.6 (6.9)	p=0.13
Change in HR (beats/min)*	+2.7 (3.1)	-3.9 (1.8)	-8.5 (2.4)	-12.3 (1.0)	-19.6 (4.2)	p<0.01
<b>DHPCCB</b>						
	Quintile 1	Quintile 2	Quintile 3	Quintile 4	Quintile 5	Test for trend
Number of subjects	19	20	20	20	19	----
Age (years)	51.3 (8.9)	55.6 (8.6)	52.0 (7.4)	52.6 (7.8)	52.2 (7.0)	p=0.85
Male sex	63%	60%	65%	60%	63%	----
QTc (ms)	415 (16)	412 (14)	414 (16)	420 (20)	416 (16)	p=0.17
Cornell product (mV*ms)	1417 (410)	1508 (616)	1531 (570)	1325 (529)	1424 (559)	p=0.67
Pretreatment SBP (mmHg)	159.7 (17.0)	160.4 (15.4)	162.3 (17.1)	155.4 (11.0)	154.7 (14.4)	p=0.17
Pretreatment DBP (mmHg)	101.8 (4.9)	103.7 (5.7)	103.6 (4.4)	102.2 (4.8)	103.0 (5.7)	p=0.83
Pretreatment HR (beats/min)	65.3 (4.0)	71.8 (2.4)	77.2 (3.0)	83.6 (1.3)	93.9 (6.1)	---
Change in SBP (mmHg)*	-10.1 (13.8)	-9.9 (11.0)	-10.1 (14.5)	-5.2 (12.5)	-6.9 (7.8)	p=0.22
Change in DBP (mmHg)*	-7.1 (8.0)	-6.2 (5.4)	-9.7 (7.1)	-6.3 (4.2)	-6.2 (6.3)	p=0.70
Change in HR (beats/min)*	+9.2 (7.7)	+4.1 (8.6)	+1.9 (7.2)	-0.8 (9.5)	-11.1 (9.1)	p<0.01

\* Comparison between baseline and 4 weeks of treatment.

DBP: diastolic blood pressure. DHPCCB: dihydropyridine type calcium channel blockers. HR: heart rate. LVH: left ventricular hypertrophy. SBP: systolic blood pressure. Standard deviations are in parentheses.

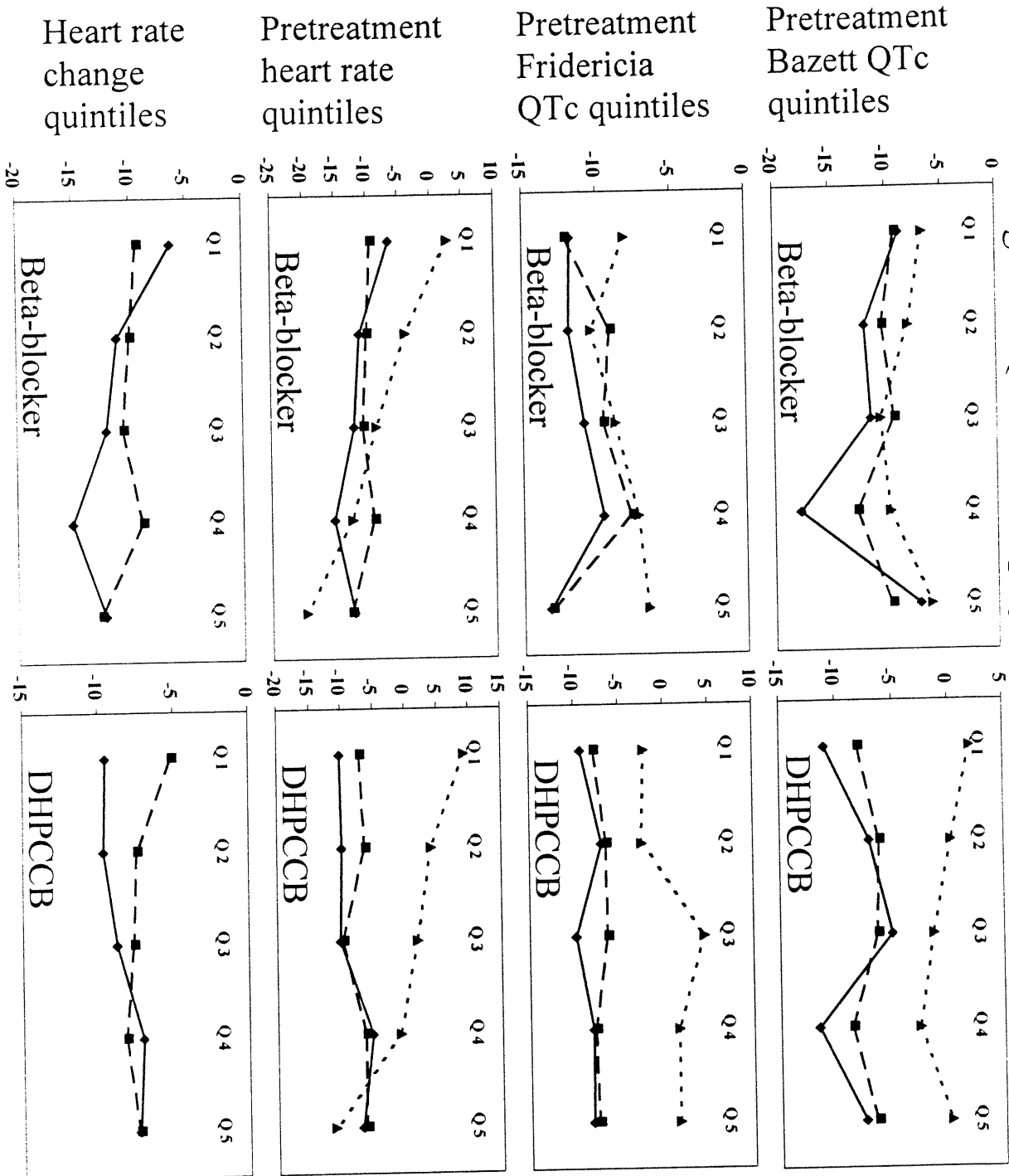
**Table 6. Comparison of quintiles of heart rate change with therapy**

<b>Beta-blockers</b>						
	Quintile 1	Quintile 2	Quintile 3	Quintile 4	Quintile 5	Test for trend
Number of subjects	14	15	15	15	14	----
Age (years)	52.1 (8.9)	51.3 (8.9)	54.0 (9.1)	57.3 (5.2)	54.5 (10.6)	p=0.15
Male sex	64%	60%	67%	60%	64%	----
QTc (ms)	417 (26)	415 (21)	421 (20)	422 (16)	416 (14)	p=0.75
Cornell product (mV*ms)	1457 (554)	1297 (582)	1491 (524)	1597 (392)	1404 (470)	p=0.65
Pretreatment SBP (mmHg)	154.1 (21.2)	154.5 (15.1)	152.3 (15.7)	167.1 (22.0)	157.9 (18.5)	p=0.20
Pretreatment DBP (mmHg)	99.9 (5.7)	102.9 (4.0)	102.5 (5.4)	99.8 (3.8)	100.4 (5.2)	p=0.61
Pretreatment HR (beats/min)	68.9 (9.1)	71.2 (7.1)	73.1 (6.2)	76.0 (8.0)	81.3 (6.6)	p<0.01
Change in SBP (mmHg)*	-6.4 (8.2)	-11.1 (11.2)	-12.1 (11.3)	-15.1 (15.1)	-12.2 (13.7)	p=0.13
Change in DBP (mmHg)*	-9.3 (5.2)	-10.0 (5.1)	-10.6 (4.3)	-8.9 (5.9)	-12.6 (6.9)	p=0.24
Change in HR (beats/min)*	+2.7 (3.1)	-3.9 (1.8)	-8.5 (2.4)	-12.3 (1.0)	-19.6 (4.2)	----
<b>DHPCCB</b>						
	Quintile 1	Quintile 2	Quintile 3	Quintile 4	Quintile 5	Test for trend
Number of subjects	19	20	20	20	19	----
Age (years)	53.1 (9.4)	54.9 (7.8)	50.3 (9.0)	53.3 (6.1)	52.2 (7.1)	p=0.55
Male sex	63%	60%	65%	60%	63%	----
QTc (ms)	414 (16)	416 (15)	411 (18)	419 (16)	415 (17)	p=0.75
Cornell product (mV*ms)	1483 (673)	1496 (544)	1338 (426)	1429 (513)	1465 (544)	p=0.80
Pretreatment SBP (mmHg)	156.1 (11.5)	162.3 (15.0)	161.3 (15.1)	157.0 (18.7)	155.8 (14.4)	p=0.59
Pretreatment DBP (mmHg)	101.3 (4.1)	103.6 (5.2)	102.5 (5.3)	102.8 (4.8)	104.2 (5.8)	p=0.19
Pretreatment HR (beats/min)	72.3 (8.1)	71.8 (9.7)	79.1 (7.8)	79.6 (9.5)	89.1 (7.4)	p<0.01
Change in SBP (mmHg)*	-9.5 (13.6)	-9.6 (12.4)	-8.7 (12.3)	-7.0 (14.3)	-7.3 (7.6)	p=0.42
Change in DBP (mmHg)*	-5.1 (7.5)	-7.4 (5.8)	-7.6 (6.4)	-8.1 (6.9)	-7.3 (5.3)	p=0.26
Change in HR (beats/min)*	+15.4 (5.4)	+6.5 (2.0)	+0.2 (2.4)	-4.7 (2.9)	-13.8 (6.5)	----

\* Comparison between baseline and 4 weeks of treatment.

DBP: diastolic blood pressure. DHPCCB: Dihydropyridine type calcium channel blockers. HR: heart rate. LVH: left ventricular hypertrophy. SBP: systolic blood pressure. Standard deviations are in parentheses.

Figure 1. Quintile line graphs



## **DISCUSSION/CONCLUSION**

## Sommaire et signification clinique des résultats

Dans cette étude, la diminution de pression artérielle induite par deux classes d'antihypertenseurs a été comparée entre les sujets avec un intervalle QTc court et les sujets avec un intervalle QTc long. Après quatre semaines de traitement avec le nébivolol, une diminution de 9.7 / 9.8 mm Hg et de 13.2 / 10.7 mm Hg (PAS / PAD) a été observée chez les sujets avec un intervalle QTc court et long respectivement. Les baisses de pression artérielle correspondantes obtenues avec un traitement de quatre semaines avec un ACDHP étaient de 8.5 / 6.8 mm Hg et de 8.3 / 7.3 mm Hg (PAS / PAD). L'évaluation statistique utilisée pour comparer les baisses de pression ou les variations de rythme cardiaque entre les sujets présentant un intervalle QTc court et long n'a pas décelé une différence statistiquement significative. De plus, les sous-analyses comparant les groupes de sujets représentant les extrêmes de l'intervalle QTc ont confirmé les résultats de l'analyse principale. L'analyse principale montre, par ailleurs, que les sujets avec un intervalle QTc court et long ont vu, après quatre semaines de traitement, la moyenne de leur intervalle QTc s'allonger et se raccourcir respectivement. Les différences de changements du QTc après quatre semaines de traitement entre les groupes QTc court et QTc long étaient statistiquement significatives. Une sous-analyse similaire à l'analyse principale mais comparant les sujets à fréquence cardiaque rapide et les sujets à fréquence cardiaque lente n'a, pour sa part, pas démontré que la fréquence cardiaque a une valeur prédictive de la réponse aux bêta-bloqueurs ou aux ACDHP. Une diminution plus importante de la fréquence cardiaque a cependant été enregistrée chez les sujets avec

une fréquence cardiaque rapide et ce peu importe la classe d'antihypertenseur utilisée.

Plusieurs analyses de corrélation, brièvement mentionnées dans le corps de ce travail, ont aussi été effectuées et peuvent être retrouvés dans l'annexe 2. Les graphiques correspondant à l'analyse effectuée dans le corps de ce travail présentent sur l'axe des "Y" la longueur de l'intervalle QTc de base ou la fréquence cardiaque de base alors que le changement de la pression artérielle systolique après quatre semaines, le changement de la pression artérielle diastolique après quatre semaines ou le changement de la fréquence cardiaque après quatre semaines se retrouvent sur l'axe des "X". Les groupes de sujets traités à l'aide de bêta-bloqueurs ou d'ACDHP sont analysés séparément. Finalement, des graphiques présentant la diminution de fréquence cardiaque en ordonnée et la diminution de la pression artérielle en abscisse ont été construits considérant qu'il est courant, dans la pratique médicale, d'associer une diminution du rythme cardiaque à un signe de bonne réponse aux bêta-bloqueurs.

Certains pourront soutenir qu'une différence de 3.5 mm Hg de diminution de pression artérielle systolique entre les sujets avec un intervalle QTc court et long, telle qu'obtenue dans l'analyse des bêta-bloqueurs, est cliniquement significative bien que statistiquement non significative compte tenu du nombre limité de sujets dans cette étude. Effectivement, à partir des études SHEP (2) et Syst-Eur (6) on pourrait déduire qu'une réduction de pression artérielle systolique de trois mm Hg



équivalait à une diminution de huit pourcents de la mortalité cardiovasculaire. Surprenamment cette différence favorise le groupe de sujets avec un QTc long alors que l'hypothèse de base stipule que la différence de baisse de pression artérielle devrait favoriser le groupe de sujets avec un intervalle QTc court. De plus, la sous-analyse comparant les quartiles extrêmes des intervalles QTc n'accentue pas la différence de diminution de pression artérielle systolique et même la diminue à 2.4 mm Hg. Il semble ainsi probable que la différence de baisse de pression systolique entre les sujets à QTc court et long traités avec des bêta-bloqueurs est principalement due au hasard. Parmi les résultats présentés dans les tableaux un, deux et trois, les seules différences significatives concernaient les changements de l'intervalle QTc dans les comparaisons entre les sujets à QTc court et long et les changements de fréquence cardiaque dans les comparaisons entre les sujets à fréquence cardiaque rapide et lente. Ces résultats s'expliquent selon toute probabilité par un phénomène de régression vers la moyenne.

Des 16 tests de corrélations effectués, seuls ceux associés aux graphiques avec, en ordonnée, la fréquence cardiaque de base et, en abscisse, la diminution de fréquence cardiaque après quatre semaines de traitement, sont statistiquement significatifs. Il est fort probable, encore une fois, qu'un phénomène de régression vers la moyenne explique ces résultats. Il est, par ailleurs, surprenant que les coefficients de corrélation calculés entre la fréquence cardiaque de base ou la diminution de la fréquence cardiaque et la diminution de la pression artérielle induite par les bêta-bloqueurs  $\beta$ -1 sélectifs soient petits et non différents de l'hypothèse

nulle. En effet, bien que le mécanisme exact expliquant la baisse de pression artérielle induite par les bêta-bloqueurs ne soit pas connu (96), il est courant de penser que l'effet chronotrope négatif des bêta-bloqueurs participe à leur effet antihypertenseur (97).

### **Recherche de biais**

D'après les résultats ci-haut, il semble que l'intervalle QTc n'est pas un prédicteur de la réponse hémodynamique obtenue avec les bêta-bloqueurs  $\beta$ -1 sélectifs ou les ACDHP. Cette interprétation ne peut cependant être effectuée qu'après avoir considéré les différents biais qui peuvent affecter la validité ou la précision des résultats. L'intervalle QT peut être influencé par plusieurs facteurs autres que la balance sympathovagale (voir l'annexe 1). Considérant que plusieurs d'entre eux peuvent être liés de près ou de loin à la réponse aux antihypertenseurs, plusieurs confondants potentiels existent. Conséquemment, un contrôle adéquat de ces facteurs a été effectué dans la collecte des données et dans l'analyse: le rythme cardiaque à l'aide de la formule de correction du QT de Bazett; le sexe à l'aide d'une stratification; l'âge en excluant les sujets de 17 ans et moins; la postcharge en excluant les sujets présentant une pression artérielle diastolique de base à l'extérieur de limites pré-établies (de 95 à 115 mm Hg); les variations circadiennes de l'intervalle QTc en n'utilisant que des données recueillies le matin; les maladies cardiaques, endocriniennes, neurologiques et rénales significatives par exclusion; la médication en excluant les ECG effectués en présence d'une influence

pharmacologique pouvant modifier l'intervalle QTc et en excluant ceux effectués après une période de lavage pharmacologique insuffisante; les variations de mesure entre les appareils électrocardiographiques en n'incluant que les ECG provenant de deux appareils similaires utilisant les mêmes algorithmes de calcul (Marquette electronics); les sujets présentant une anomalie électrolytique par exclusion; et, l'hypertrophie ventriculaire par une estimation de la masse ventriculaire à l'aide du produit de Cornell -aucun ajustement des résultats n'a cependant été nécessaire. Une distribution inégale des différents antihypertenseurs ou des différentes posologies dans les groupes QTc court et QTc long aurait aussi pu, théoriquement, constituer un confondant. Considérant ceci, sont présentées dans l'annexe 3 la distribution de chaque molécule et de chaque posologie dans les groupes QTc court et long ainsi que leurs effets sur la pression artérielle, la fréquence cardiaque et l'intervalle QTc. Ainsi, la nifédipine se divise très inégalement et a des effets hémodynamiques qui diffèrent des autres ACDHP. Une analyse effectuée après l'exclusion des sujets traités avec la nifédipine est effectuée et présentée dans l'annexe 3. Considérant que cette exclusion ne modifie pas les résultats obtenus dans l'analyse principale, il est possible de conclure que l'importance de ce confondant potentiel est négligeable.

Il est très peu probable qu'un biais d'information différentiel ou non différentiel ait pu influencer les mesures de pression artérielle. En effet, la pression artérielle représentait l'issue principale des essais cliniques utilisés dans cette étude et une moyenne était calculée à partir de trois mesures obtenues vers neuf heures du matin avant la prise de médication antihypertensive. Il est aussi très peu probable

qu'un biais d'information ait pu influencer la mesure de l'exposition au traitement antihypertenseur considérant que la compliance, mesurée dans les essais cliniques, se situait à plus de 85% chez tous les sujets. Il est, par ailleurs, peu probable qu'un biais d'information différentiel ait été introduit par la mesure de l'intervalle QT compte tenu qu'elle était effectuée de façon automatisée. On peut cependant soutenir que l'intervalle QT tel que mesuré sur un électrocardiogramme de base est une mesure trop peu précise qui peut facilement entraîner un biais d'information non différentiel. En effet, les variations induites ou spontanées de l'intervalle QTc se chiffrent de 10 à 40 msec (81-83,85,88-90) habituellement alors qu'un seul mm sur l'électrocardiogramme représente 40 msec. La précision des appareils automatisés utilisés se situant à 4 msec près, il semble cependant peu probable que l'absence de résultat significatif dans l'analyse principale et dans l'analyse des extrêmes soit expliquée par un manque de précision. Il faut, par ailleurs, considérer la possibilité que la formule de Bazett puisse, aussi, introduire un biais d'information non différentiel. Comme le suggèrent plusieurs auteurs, la formule de Bazett estime souvent mal l'intervalle QTc et peut même, à l'occasion, inverser la direction que la correction devrait prendre (82). La direction de l'erreur induite par cette formule n'est cependant pas constante. Conséquemment, le biais d'information introduit par la formule de Bazett est théoriquement non différentiel et pourrait masquer des différences entre les groupes QTc court et long. Il faut néanmoins considérer que la formule de Bazett est la principale formule de correction de l'intervalle QT en pratique courante. Ainsi, un biais d'information introduit par cette formule ne nuit pas nécessairement à l'objectif principal de cette étude qui est de déterminer la

valeur prédictive de l'intervalle QTc mesuré en pratique courante. Il soulève cependant la possibilité qu'un intervalle QTc mesuré différemment puisse être un prédicteur de la réponse aux antihypertenseurs malgré les résultats de cette étude.

### **Explication physiopathologique des résultats**

Il semble ainsi justifié de penser que la longueur de l'intervalle QTc, telle que mesurée à l'aide d'un appareil électrocardiographique automatisé, ne prédit pas la réponse thérapeutique aux bêta-bloqueurs  $\beta$ -1 sélectifs ou aux ACDHP. En omettant, pour les besoins de la cause, de considérer la possibilité d'un biais d'information non différentiel ou d'un autre biais non identifié, les résultats négatifs de cette étude impliquent, théoriquement, que l'hypothèse de base est fausse. Deux explications doivent alors être considérées: que l'intervalle QTc reflète mal la balance sympathovagale ou que la balance sympathovagale n'influence pas significativement la réponse thérapeutique aux bêta-bloqueurs  $\beta$ -1 sélectifs ou aux ACDHP. La littérature qui sous-tend le lien entre l'intervalle QTc et la balance sympathovagale est, telle que présentée dans l'introduction, en partie contradictoire. En effet, les études d'intervention pharmacologiques relèvent l'influence parasympathique sur l'intervalle QTc (81-83,88) alors que les études de variation circadienne du QTc semblent démontrer, qu'au contraire, c'est le système nerveux sympathique qui modifie l'intervalle QTc (89,90). Par ailleurs, la littérature traitant de la valeur prédictive de l'activité du système nerveux sympathique sur la réponse aux anti-hypertenseurs est très mince et, donc, sujette à discussion. Il est ainsi

difficile, à partir de cette revue de littérature, d'identifier l'endroit où l'hypothèse de base a fait fausse route. Il semble cependant possible de rallier les résultats obtenus à la littérature existante. En effet, l'intervalle QTc, si on en croit les études d'intervention pharmacologiques, reflète l'activité parasympathique alors que l'hypertension artérielle et l'effet des antihypertenseurs sont liés à l'hyperactivation sympathique. On peut alors penser que l'absence de relation entre la longueur du QTc et la réponse thérapeutique aux antihypertenseurs reflète leur action sur des composantes différentes du SNA. Ce ne seront cependant que les recherches futures qui pourront confirmer ou infirmer cette hypothèse en joignant, à un protocole similaire à celui-ci, une mesure des activités sympathiques et parasympathiques par analyse spectrale.

L'absence de lien entre la balance sympathovagale, telle que mesurée par l'intervalle QTc, et la réponse thérapeutique au nébivolol pourrait aussi être expliquée par son absence d'activité antagoniste sur les récepteurs  $\beta$ -2 présynaptiques. Il est connu que l'activation  $\beta$ -2 adrénergique présynaptique facilitatrice est associée à une augmentation des concentrations plasmatiques de norépinéphrine chez les rats DOCA-salt hypertendus (98). Un lien existe aussi entre la sensibilité des récepteurs  $\beta$ -2 adrénergique et la pression artérielle. Considérant ceci, les résultats de cette étude ne peuvent être extrapolés aux bêta-bloqueurs non-sélectifs.

Les résultats de cette étude semblent aussi indiquer que la fréquence cardiaque n'est pas un prédicteur de la réponse antihypertensive aux bêta-bloqueurs ou aux ACDHP. Par ailleurs, tel que mentionné plus haut, la diminution de pression artérielle et la diminution de fréquence cardiaque induites par les bêta-bloqueurs ou les ACDHP ne sont pas significativement associées. Bien que ceci ne soit pas surprenant pour les ACDHP qui ont un effet antihypertenseur principalement médié par la vasodilatation artériolaire (14), il en est autrement pour les bêta-bloqueurs. Il a déjà été établi qu'une fréquence cardiaque élevée n'est pas liée à une hyperactivation sympathique (78) et il n'a jamais été établi que les sujets avec une fréquence cardiaque élevée répondent mieux aux bêta-bloqueurs mais il est naturel de penser qu'un bêta-bloqueur sera particulièrement efficace chez les sujets tachycardes. Cette étude suggère que la diminution de pression artérielle obtenue par l'utilisation des bêta-bloqueurs ne dépend pas de la fréquence cardiaque de base ou de leur effet chronotrope négatif. Conséquemment, il semble que l'effet thérapeutique des bêta-bloqueurs est plutôt dû à d'autres mécanismes d'action comme l'inhibition de la production de rénine, la réduction de la résistance vasculaire périphérique ou l'effet sympatholytique sur le système nerveux central (97).

### **Recherches futures**

Outre l'addition de l'analyse spectrale, les chercheurs désireux d'éclaircir les questions non répondues par ce travail devront vraisemblablement étudier ce problème prospectivement et mettre un effort particulier dans la mesure de

l'intervalle QTc. Il serait ainsi idéal d'appliquer une correction du QT par contrôle direct pharmacologique et/ou électrique de la fréquence cardiaque. Mais, considérant que cette approche est difficile et invasive, l'intégration de plusieurs formules de correction différentes à l'appareil électrocardiographique pourrait aussi être appropriée. L'utilisation simultanée des formules de Bazett, de Framingham, de Fridericia et d'autres formules à plusieurs paramètres (80) pourrait ainsi accroître l'exactitude de la mesure de l'intervalle QTc.

### **Implications cliniques**

Cette étude, à défaut de pouvoir répondre à plusieurs questions physiopathologiques, a surtout cherché à obtenir des résultats qui peuvent être applicables en clinique. Ainsi, une division en deux groupes a été effectuée en vue de représenter la réalité dichotomique de la pratique clinique –prescrire ou non un médicament- et les données ont été recueillies à l'aide d'instruments de mesure facilement disponibles. Les applications cliniques de cette étude découlent ainsi directement des résultats obtenus. Cependant, les résultats ne sont généralisables aux autres molécules de la même classe que dans la mesure où un effet de classe des bêta-bloqueurs et des ACDHP est accepté. Le nébivolol est un bêta-bloqueur qui n'est pas commercialisé en Amérique du Nord mais est considéré comme un bêta-bloqueur sans activité sympathomimétique encore plus  $\beta_1$ -sélectif que l'aténolol ou le métoprolol (91). Les ACDHP utilisés dans les cinq essais cliniques inclus dans



cette étude sont tous commercialisés en Amérique du Nord et leur effet de classe est généralement admis (14).

Ainsi, selon les résultats de cette étude, un clinicien ne devrait pas utiliser l'intervalle QTc ou la fréquence cardiaque comme prédicteur de la réponse antihypertensive aux bêta-bloqueurs  $\beta$ -1 sélectifs ou aux ACDHP. Ces résultats négatifs, n'en sont pas moins importants car ils répondent à une question clinique d'une importance pratique considérable.

### **Conclusion**

En conclusion, il semble que la longueur de l'intervalle QTc, tel que mesuré par un appareil à ECG standard, ne soit pas un prédicteur de la réponse antihypertensive aux bêta-bloqueurs  $\beta$ -1 sélectifs ou aux ACDHP. Il semble aussi que la fréquence cardiaque ne soit pas un prédicteur d'une réponse antihypertensive aux bêta-bloqueurs  $\beta$ -1 sélectifs ou aux ACDHP.

## RÉFÉRENCES

1. Kaplan NM. Hypertension in the population at large.. In: Pine JW, ed. Clinical Hypertension 7<sup>th</sup> edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997:1-18
2. SHEP Cooperative research group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the systolic hypertension in the elderly program. JAMA 1991;265:3255-3264
3. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester P-O. Morbidity and mortality in the swedish trial in old patients with hypertension (STOP-hypertension). Lancet 1991;338:1281-1285
4. MRC working party. Medical research council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. Br Med J 1992;304:405-412
5. Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, Kong D, Page V, Ghadirian P, LeLorier J, Hamet P. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). J Hypertens 1996;14: 1237-1245
6. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A. Randomized double blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. Lancet 1997;350:757-764
7. UK prospective diabetes study group. Tught blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 38. BMJ 1998;317:703-713
8. Hansson L, Zanchetti A, for the HOT study group. Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal

- results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998;351:1755-1762
9. Feldman RD, Campbell N, Larochelle P, Bolli P, Burgess ED, Carruthers SG, Floras JS, Haynes RB, Honos G, Leenen FH, Leiter LA, Logan AG, Myers MG, Spence JD, Zarnke KB. 1999 Canadian recommendations for the management of hypertension. Task Force for the Development of the 1999 Canadian Recommendations for the Management of Hypertension. *CMAJ* 1999;161 Suppl 12:S1-17
  10. Donnelly R, Elliott HL, Meredith PA. Antihypertensive drugs: individualized analysis and clinical relevance of kinetic-dynamic relationships. *Pharmacol Ther* 1992;53:67-79
  11. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are b-blockers efficacious as first line therapy for hypertension in the elderly? *JAMA* 1998;279:1903-1907
  12. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Massie BM, Freis ED, Kochar MS, Hamburger RJ, Fye C, Lakshman R, Gottdiener J, Ramirez EA, Henderson WG. For the department of veterans affairs cooperative study group on antihypertensive agents. Single-drug therapy for hypertension in men: a comparison of six antihypertensive agents with placebo. *N Engl J Med* 1993;328: 914-921
  13. Saunders E, Weir MR, Kong W, Hollifield J, Gray J, Vertes V, Sowers JR, Zemel MB, Curry C, Schoenberger J, Wright JT, Kirkendall W, Conradi EC, Jenkins P, McLean B, Massie B, Berenson G, Flamenbaum W. A comparison of the efficacy and safety of a  $\beta$ -blocker, a calcium channel blocker, and a

- converting enzyme inhibitor in hypertensive blacks. *Arch Intern Med* 1990;150:1707-1713
14. Oates J. Antihypertensive agents and the drug therapy of hypertension. In: Hardman JG, Limbird LE, ed. *The pharmacological basis of therapeutics*. Nashville:McGraw-Hill, 1995:781-808
  15. Materson BJ, Reda D, Feis ED, Henderson WG. Cigarette smoking interferes with treatment of hypertension. *Arch Int Med* 1988;148:2116-2119
  16. Kotamaki M, Manninen V, Laustiola KE. Enalapril versus atenolol in the treatment of hypertensive smokers. *Eur J Clin Pharm* 1993;44:13-17
  17. Greenberg G, Thompson SG, Brennan PJ. The relationship between smoking and the response to anti-hypertensive treatment in mild hypertensives in the medical research council's trial of treatment. *Int J Epidemiol* 1987;16:25-30
  18. Mancia G, Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. *Hypertension* 1999;34(Part 2):724-728
  19. Rahn KH, Barenbrock M, Hausberg M. The sympathetic nervous system in the pathogenesis of hypertension. *J Hypertens* 1999;17(Suppl 3):11-14
  20. De Champlain J, Karas M, Toal CB, Nadeau R, Larochelle P. Effects of antihypertensive therapies on the sympathetic nervous system. *Can J Cardiol* 1999;15(Suppl A):8A-14A
  21. Goldstein DS. Plasma catecholamines and essential hypertension: an analytical review. *Hypertension* 1983;5:86-89

22. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1979-1987
23. De Champlain J, Farley L, Cousineau D, Van Ameringen MR. Circulating catecholamine levels in human and experimental hypertension. *Circ Res* 1976;38:109-114
24. Esler MD, Lambert G, Jennings G. Regional norepinephrine turnover in human hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1989;11(Suppl 1):75-89
25. Esler MD, Jennings G, Korner P, Willett I, Dudley F, Hasking G, Anderson W, Lambert G. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension* 1988;1:3-20
26. Anderson EA, Sinkey CA, Lawton WJ, Mark AL. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans: evidence from direct intraneuronal recordings. *Hypertension* 1988;14:1277-1283
27. Floras JS, Hara K. Sympathoneural and haemodynamic characteristics of young subjects with mild essential hypertension. *J Hypertens* 1993;11:647-655
28. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancia G. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension* 1998;31:68-72
29. Julius S, Quadir H, Gajendragadkar S. Hyperkinetic state: a precursor of hypertension? A longitudinal study of borderline hypertension. In: Gross F, Strasser T, ed. *Mild hypertension: natural history and management*. London: Pittman, 1979:116-126

30. Julius S, Schork NJ, Schork MA. Sympathetic hyperactivity in early stages of hypertension: the Ann Arbor data set. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12 (suppl 3): S121-S129
31. Guzzetti S, Dassi S, Pecis M, Casati R, Masu AM, Longoni P, Tinelli M, Cerutti S, Pagani M, Malliani A. Altered pattern of circadian neurological control of heart period in mild in mild hypertension. *J Hypertens* 1991;9:831-838
32. Piccirillo G, Munizzi MR, Fimognari FL, Marigliano V. Heart rate variability in hypertensive subjects. *Int J Cardiol* 1996;53:291-298
33. Levy RL, White PD, Stroud WD, Hillman CC. Transient tachycardia: prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *JAMA* 1945;129:585-588
34. Böhm RO, van Baak MA, van Hoof ME, Mooy J, Rahn KH. A long term study of plasma catecholamine levels and plasma renin activity in borderline hypertension. *Clin Sci* 1981;60:25-31
35. Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Sympathetic nerve hyperactivity precedes hyperinsulinemia and blood mpressure elevation in a young, nonobese Japanese population. *Am J Hypertens* 1997;10:77-83
36. Strawn WB, Bondjers G, Kaplan JR, Manuck SB, Schwenke DC, Hansson GK, Shively CA, Clarkson TB. Endothelial dysfunction in response to psychosocial stress in monkeys. *Circ Res* 1991;68: 1270-1279
37. Hirsch EZ, Maksem JA, Gagen D. Effects of stress and propranolol on the aortic intima of rats (abstract). *Arteriosclerosis* 1984;4:526

38. Kaplan JR, Petterson K, Manuck SB, Gunnar O. Role of the sympathoadrenal medullary activation in the initiation and progression of atherosclerosis. *Circ* 1991;84 (suppl VI):VI23-VI32
39. Grassi G, Giannattasio C, Failla M, Pesenti A, Peretti G, Marinoni E, Fraschini N, Vailati S, Mancia G. Sympathetic modulation of radial artery compliance in congestive heart failure. *Hypertension* 1995;26: 348-354
40. Simon G, Csiky B. Effect of neonatal sympathectomy on the development of structural vascular changes in angiotensin II-treated rats. *J Hypertens* 1998;16:77-84
41. Dinunno FA, Jones PP, Seals DR, Tanaka H. Age-associated arterial wall thickening is related to elevations in sympathetic activity in healthy humans. *Am J Physiology- Heart Circ Physiology* 2000;278: H1205-H1210
42. Pepper GS, Lee RW. Sympathetic activation in heart failure and its treatment with  $\beta$ -blockade. *Arch Int Med* 1999;159:225-234
43. Francis GS, McDonald KM, Cohn JM. Neurohumoral activation in preclinical heart failure: remodeling and the potential for intervention. *Circulation* 1993;87(suppl 5):IV90-IV96
44. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper G. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992;85:790-804
45. Korner P, Bobik A, Oddie C, Friberg P. Sympathoadrenal system is critical for structural changes in genetic hypertension. *Hypertension* 1993;22:243-252
46. Barron HV, Lesh MD. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1053-1060



47. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JTJ, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256-262
48. Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J, Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality: CONSENSUS Trial study group. *Circulation* 1990;82:1730-1736
49. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, Simon AB, Rector T. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984;311:819-823
50. Kaye DM, Lefkovits J, Jennings GL, Bergin P, Broughton A, Esler MD. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1257-1263
51. Meredith IT, Broughton A, Jennings GL, Esler MD. Evidence of a selective increase in cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1991;325: 618-624
52. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, Poole WK, Passamani E, Roberts R, Robertson T. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985;313:1315-1322
53. Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI, Czeisler CA, Rutherford JD, Willich SN, Gleason RE, Williams GH, Muller JE. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med* 1987;316:1514-1518

54. Argentino C, Toni D, Rasura M, Violi F, Sacchetti ML, Allegretta A, Balsano F, Fieschi C. Circadian variation in the frequency of ischemic stroke. *Stroke* 1990;21:387-389
55. Anderson T, Le Riche W. Cold weather and myocardial infarction. *Lancet* 1970;1:291-296
56. Gilbert EM, Olsen SL, Renlund DG, Bristow MR. Beta-adrenergic receptor regulation and left ventricular function in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993;71:23C-29C
57. Olsson G, Rehnqvist N. Ventricular arrhythmias during the first year after acute myocardial infarction: influence of long-term treatment with metoprolol. *Circulation* 1984;69:1129-1134
58. Wikstrand J, Warnold I, Olsson G, Tuomilehto J, Elmfeldt D, Berglund G. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY study. *JAMA* 1988;259:1976-1982
59. Anonymous. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. Mortality results. *JAMA* 1982;247:1707-1714
60. Pederson TR. Six-year follow-up of the norwegian multicenter study on timolol after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1985; 313:1055-1058
61. Anonymous. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1981;304:801-807
62. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, Gilbert EM, Johnson MR, Goss FG, Hjalmarson A. Beneficial effects of

- metoprolol in dilated idiopathic cardiomyopathy: metoprolol in dilated cardiomyopathy (MDC) trial study group *Lancet* 1993;342:1441-1446
63. CIBIS investigators and committees. A randomized trial of  $\beta$ -blockade in heart failure: the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS). *Circulation* 1994;90:1765-1773
64. Australia/New Zealand heart failure research collaborative group. Randomized placebo controlled trial of carvedilol in patients with ischemic heart failure due to ischemic heart disease. *Lancet* 1997;349:375-380
65. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure: US carvedilol heart failure study group. *N Engl J Med* 1996;334:1349-1355
66. Wikstrand J, Warnold I, Olsson G, Tuomilehto J, Elmfeldt D, Berglund Göran. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. *JAMA* 1988;259:1976-1982
67. De Champlain J, Yacine A, LeBlanc R, Bouvier M, Lebeau R, Nadeau R. Effects of trandolapril on the sympathetic tone and reactivity in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1994;73:18C-25C
68. Grossman E, Messerli FH. Effect of calcium antagonists on plasma norepinephrine levels, heart rate, and blood pressure. *Am J Cardiol* 1997;80:1453-1458
69. De Champlain J, Karas M, Nguyen P, Cartier P, Wistaff R, Toal CB, Nadeau R, Larochelle P. Different effects of nifedipine and amlodipine on circulating

- catecholamine levels in essential hypertensive patients. *J Hypertens* 1998;16:1357-69
70. Van Zwieten PA, Timmermans PB. Interaction entre les inhibiteurs calciques et les récepteurs alpha-adrénergiques vasculaires. *Arch Mal Cœur* 1985;78(Spec. No.):7-13
71. Van Zwieten PA, Van Meel JC, Timmermans PB. Pharmacology of calcium entry blockers: interaction with vascular alpha-adrenoreceptors. *Hypertension* 1983;5(4 Pt 2):II8-III7
72. De Champlain J, Cousineau D, Lapointe L. Evidences supporting an increased sympathetic tone and reactivity in a subgroup of patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1980;2:359-377
73. De Champlain J, Petrovich M, Lebeau R, Yacine A, Nadeau R, Spénard J. Chronic effects of diltiazem on the hemodynamic and sympathoadrenal tone in responsive and nonresponsive hypertensive patients at rest and during isometric exercise. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;18(Suppl 9):S36-S40
74. Karas M, Larochelle P, Nadeau R, Toal C, de Champlain J. Initial basal sympathetic tone is associated with the fall in blood pressure following therapy with nifedipine and amlodipine (abstract). *J Hypertens* 1998;16(Suppl 2):S234
75. Meredith IT, Eisenhofer G, Lambert GW, Jennings GL, Thompson J, Esler MD. Plasma norepinephrine responses to head-up tilt are misleading in autonomic failure. *Hypertension* 1992;19:628-633
76. Allyn ML. The sympathetic nervous system in hypertension: a potential long term regulator of arterial pressure. *J Hypertens* 1996;14(suppl 5):S159-S165

77. Zsolt O, Monir G, Weiss J, Sayhouni X, Singer DH. Heart rate variability: frequency domain analysis. *Cardiology Clinics* 1992;10:499-533
78. Grassi G, Vailati S, Bertinieri G, Seravalle G, Stella ML, Dell'Oro R, Mancia G. Heart rate as a marker of sympathetic activity. *J Hypertens* 1998;16:1635-1639
79. Moss AJ. Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: a review. *Am J Cardiol* 1993;72:23B-25B
80. Brentano CF, Jaillon P. Rate-corrected QT interval: techniques and limitations. *Am J Cardiol* 1993;72:17B-22B
81. Ahnve S, Vallin H. Influence of heart rate and inhibition of autonomic tone on the QT interval. *Circulation* 1982;65:435-439
82. Browne KF, Zipes DP, Heger JJ, Prystowsky EN. Influence of the autonomic nervous system on the QT interval in man. *Am J Cardiol* 1982;50:1099-1103
83. Cappato R, Alboni P, Pedroni P, Gilli G, Antonioli G. Sympathetic and vagal influences on rate-dependant changes of QT interval in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1991;68:1188-1193
84. Bazett HC. An analysis of time relations of electrocardiograms. *Heart* 1920;7:353-367
85. Kautzner J, Hartikainen JEK, Heald S, Camm AJ, Malik M. The effects of reflex parasympathetic stimulation on the QT interval and QT dispersion. *Am J Cardiol* 1997;80:1229-1232
86. Fisch C. Electrocardiography and vectorography. In: Braunwald E, ed. *Heart disease, a textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: WB Saunders company, 1992:116-160

87. Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet* 1999;354:1625-1633
88. Abildskov JA. Adrenergic effects on the QT interval of the electrocardiogram. *Am Heart J* 1976;92:210-216
89. Murakawa Y, Inoue H, Nozaki A, Sugimoto T. Role of sympathovagal interaction in diurnal variation of QT interval. *Am J Cardiol* 1992;69:339-343
90. Sarma JSM, Singh N, Schoenbaum MP, Venkataraman K, Singh BM. Circadian and power spectral changes of RR and QT interval during treatment of patients with angina pectoris with nadolol providing evidence for differential autonomic modulation of heart rate and ventricular repolarization. *Am J Cardiol* 1994;74:131-136
91. McNeely W, Goa KL. Nebivolol in the management of essential hypertension: a review. *Drugs* 1999;57:633-651
92. De Champlain J, Karas M, Nguyen P, Cartier P, Wistaff R, Toal CB, Nadeau R, Larochelle P. Different effects of nifedipine and amlodipine on circulating catecholamine levels in essential hypertensive patients. *J Hypertens* 1998;16:1357-1369
93. Sheehy O, LeLorier J. Patterns of amlodipine and felodipine use in an elderly Quebec population. *Can J Cardiol* 2000;16:1109-1117
94. Östergen J, Isaksson H, Brodin U, Schwann A, Öhman P. Effects of amlodipine versus felodipine extended release on 24-hour ambulatory blood pressure in hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11:690-696

95. Lefebvre J, Poirier L, Archambeault F, Jewell D, Vint Reed C, Lacourcière Y. Comparative effects of felodipine ER, amlodipine and nifedipine GITS on 24 h blood pressure control and trough to peak ratios in mild to moderate ambulatory hypertension: a forced titration study. *Can J Cardiol* 1998;14:682-688
96. Hoffman B, Lefkowitz RJ. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE, ed. *The pharmacological basis of therapeutics* 9<sup>th</sup> edition. Nashville: McGraw-Hill, 1995:199-249
97. Frishman WH, Jorde U.  $\beta$ -adrenergic blockers. In: Oparil S, Weber MA, ed. *Hypertension, a companion to Brenner and Rector's the kidney*. Philadelphia: WB Saunders company, 2000:590-594
98. Moreau P, Drolet G, Yamaguchi N, de Champlain J. Role of presynaptic beta 2-adrenergic facilitation in the development and maintenance of DOCA-salt hypertension. *Am J Hypertens* 1993; 6:1016-1024

## **ANNEXE 1**



## **CAUSES D'ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QT (87)**

### **Médicaments antiarhythmiques**

Quinidine, disopyramide, procainamide, sotalol, amiodarone, iutilide, dofetilide, almokalant

### **Antibiotiques**

Macrolides, triméthoprim sulfaméthoxazole, amantadine?, pentamidine, imidazoles, chloroquine?, quinine?, halofantrine?

### **Antihistaminiques**

Terfenadine, astemizole

### **Antagonistes de récepteurs de la sérotonine**

Kétansérine

### **Inhibiteurs des récepteurs de la sérotonine**

Sertindole, fluxétine?, zimeldine

### **Diurétiques**

Indapamide

### **Médication psychiatrique**

Antidépresseurs (tétra/tricycliques), antipsychotiques (phénothiazines, halopéridol, sertindole)

### **Médicaments anticholinergiques**

Cisapride, organophosphates

### **Inotropes positifs**

Amrinone, milrinone

### **Autres médicaments**

Citrate, vasopressine?, carbamazépine?

### **Poisons**

Arsenic, organophosphates

### **Anomalies métaboliques**

Hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie

### **Bradyarhythmies**

Bloc auriculo-ventriculaire complet, toute bradyarhythmie

### **Malnutrition**

Anorexie nerveuse, diètes protéiques liquides, gastroplastie, anastomose iléo-jéjunale, maladie coeliaque

### **Pathologie neurologique**

Hémorragie sous-arachnoïdienne, hématome thalamique, dissection carotidienne droite, hématome du cou droit, phéochromocytome

### **AUTRES FACTEURS POUVANT INFLUENCER L'INTERVALLE QTc (80,86)**

Fréquence cardiaque

Technique de mesure de l'intervalle QT

Activité sympathique et parasympathique

Maladies cardiaques, métaboliques, endocriniennes

Variations de la postcharge

Hypothermie

Prolapsus de la valve mitrale

Anomalies de conduction intra-cardiaques

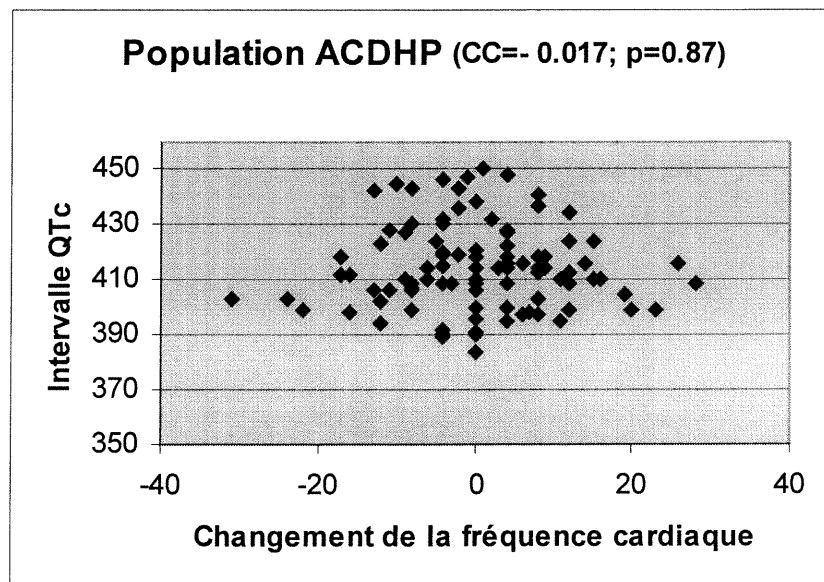
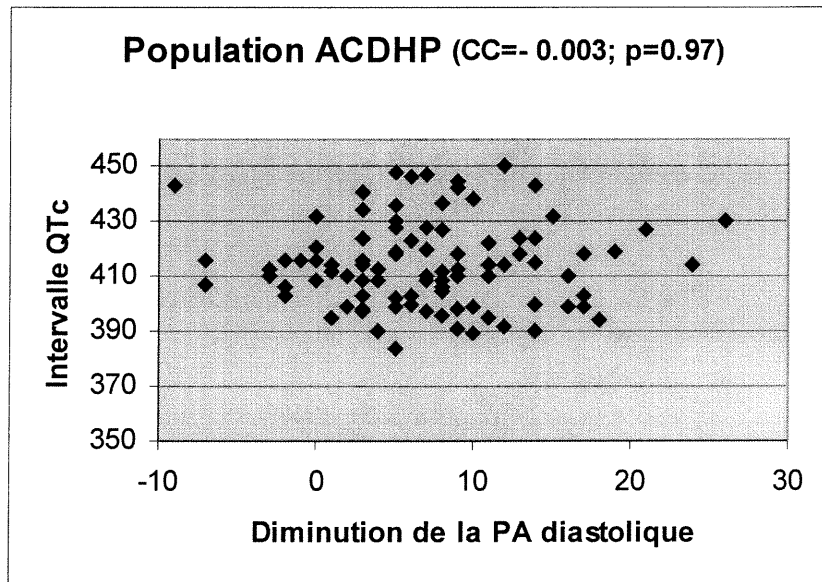
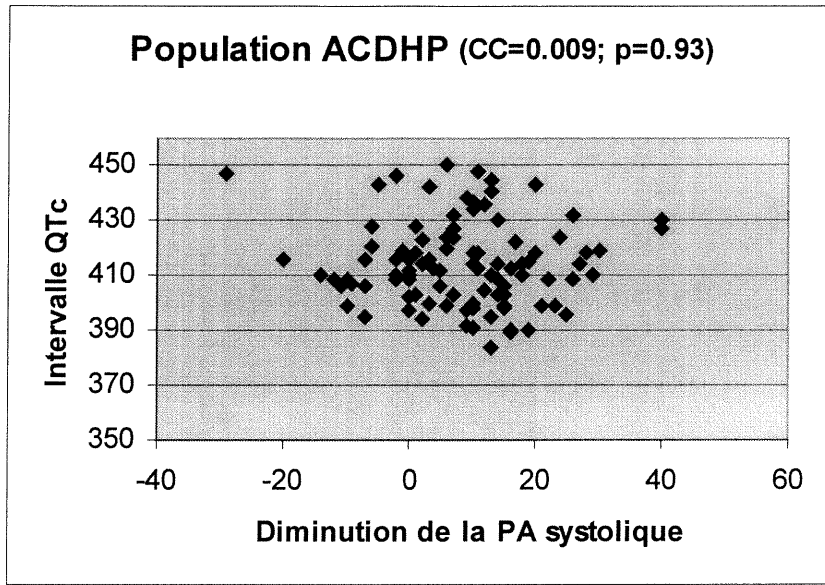
### **FORMULE DE BAZETT CORRIGEANT L'INTERVALLE QT POUR LA FRÉQUENCE CARDIAQUE**

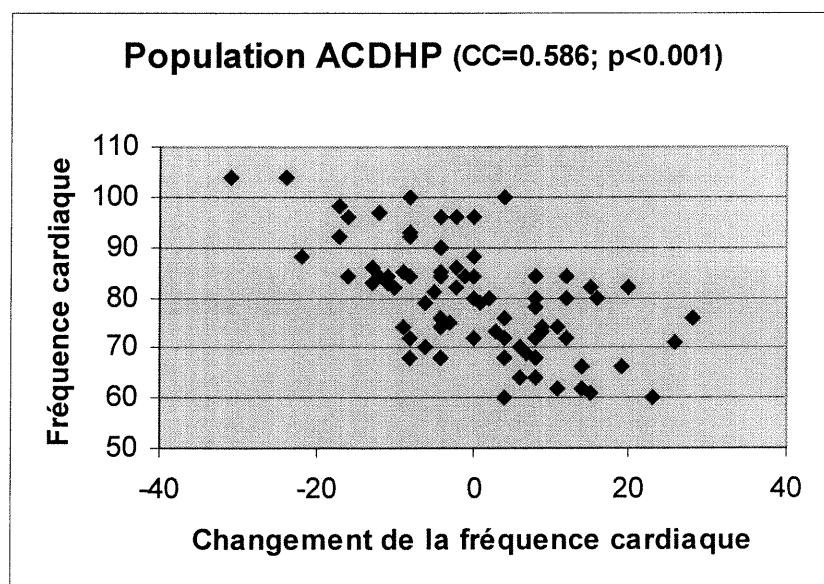
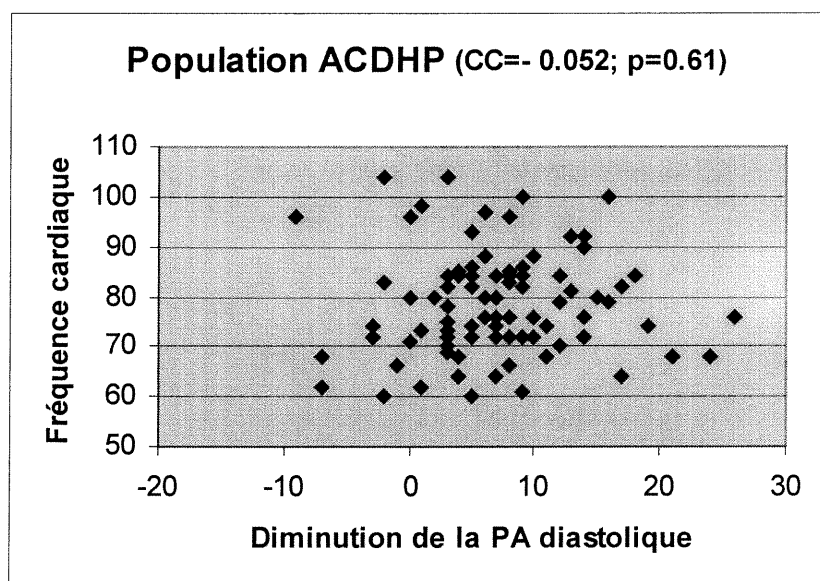
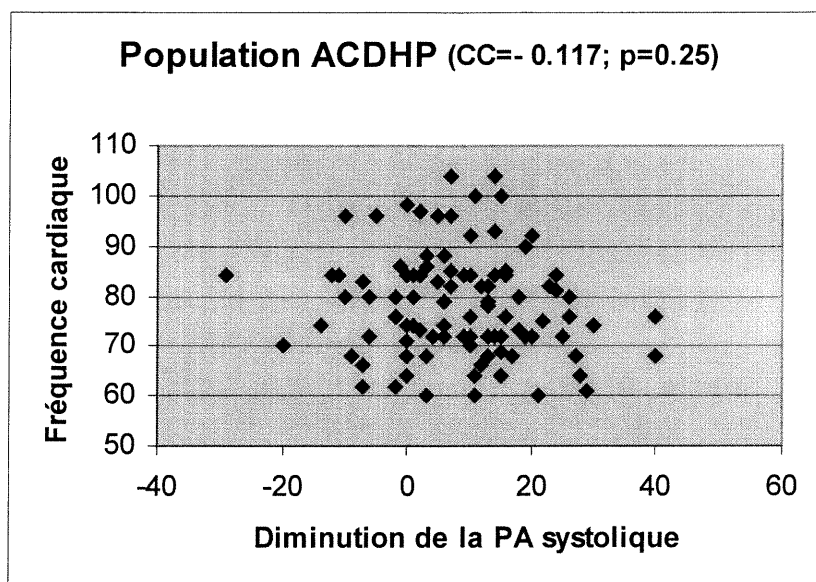
$$QTc \text{ (ms)} = QT \text{ (ms)} / RR \text{ (s)}^{1/2}$$

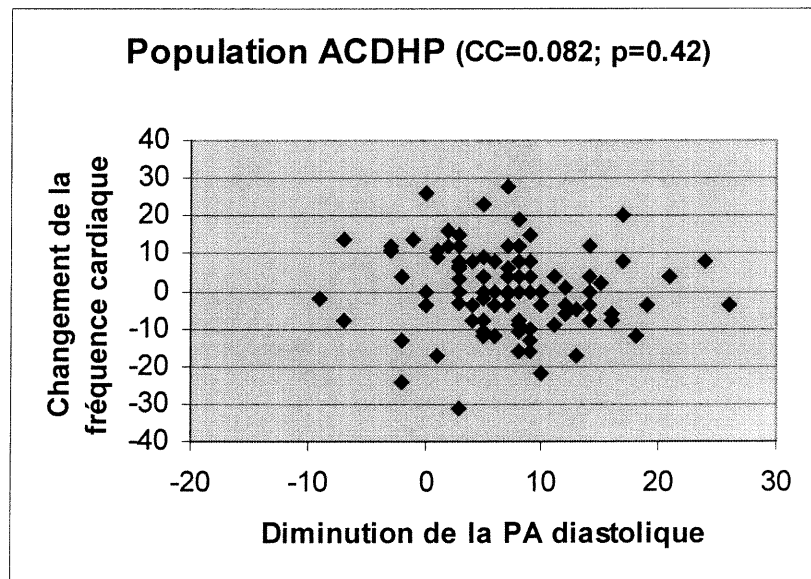
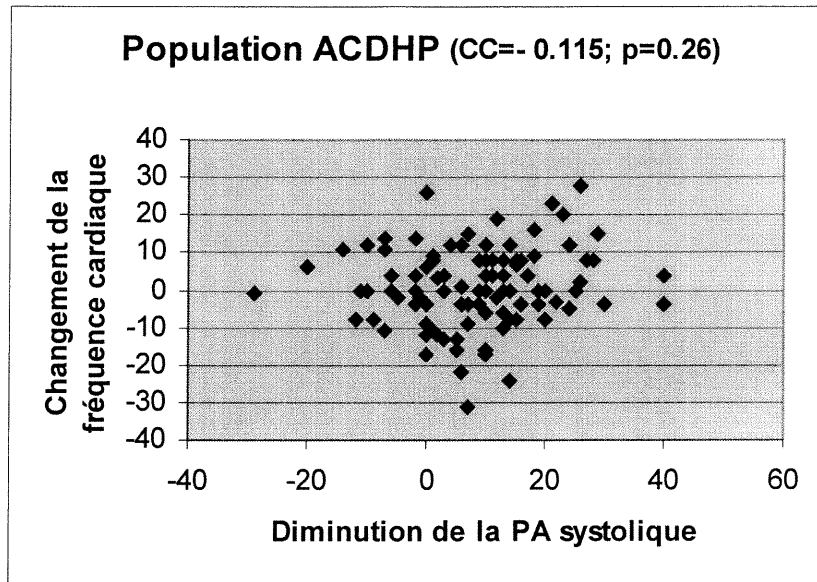
## **ANNEXE 2**

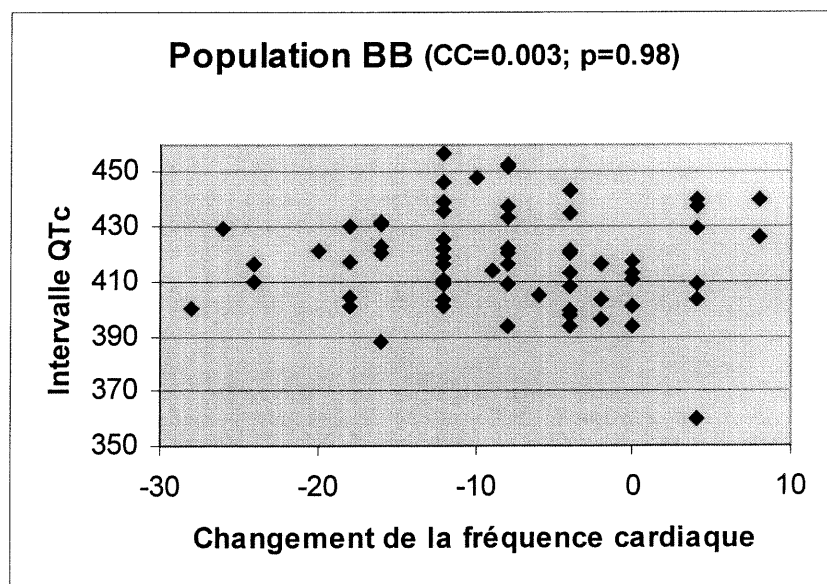
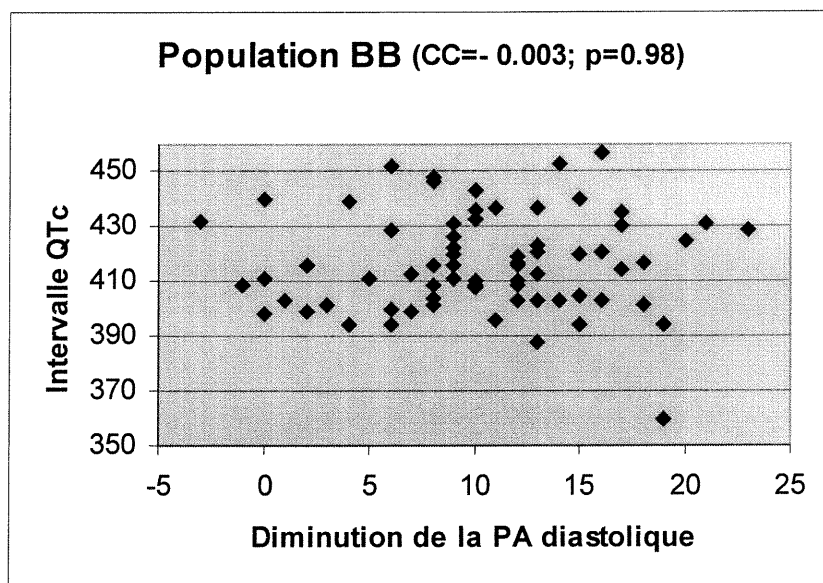
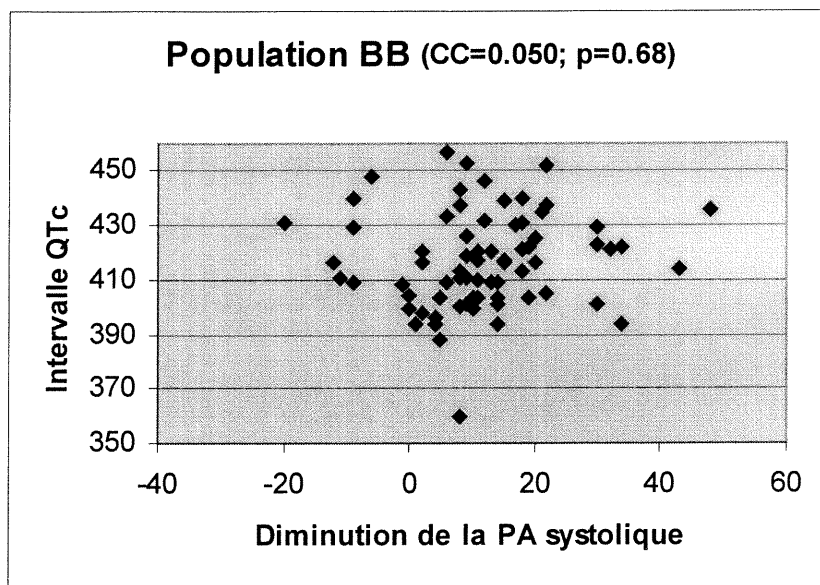
**Légende**

Analyses de corrélation effectuées dans la population des sujets traités avec des ACDHP (anti-calciques de type dihydropyridine) et dans la population des sujets traités avec des BB (bêta-bloqueurs). Les variables présentées sur l'axe "Y" sont: l'intervalle QTc (msec), la fréquence cardiaque de base au repos (batt/min) et le changement de fréquence cardiaque après 4 semaines de traitement (batt/min). Les variables présentées sur l'axe "X" sont: la diminution de la pression artérielle systolique après 4 semaines de traitement (mm Hg), la diminution de la pression artérielle diastolique après 4 semaines de traitement (mm Hg) et le changement de fréquence cardiaque après 4 semaines de traitement (batt/min). Les coefficients de corrélation (CC) et la valeur p les accompagnants se trouvent entre parenthèses au-dessus du graphique correspondant.

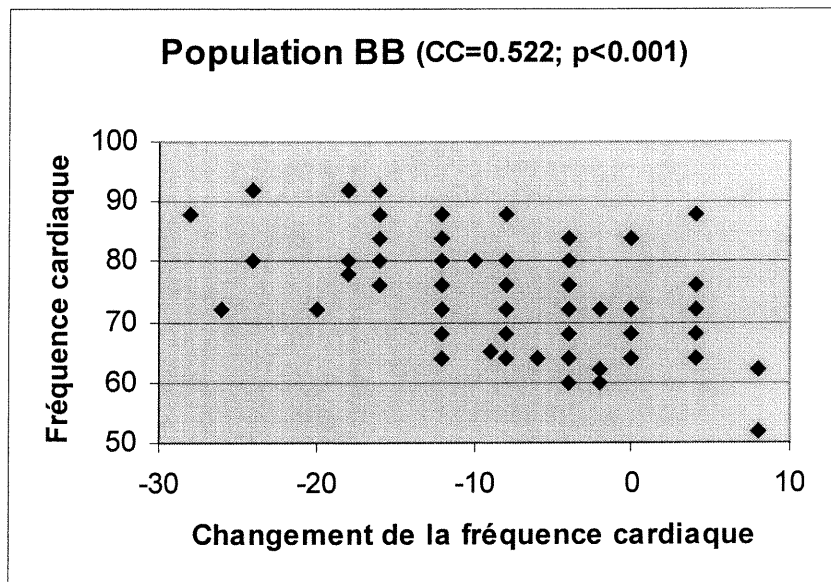
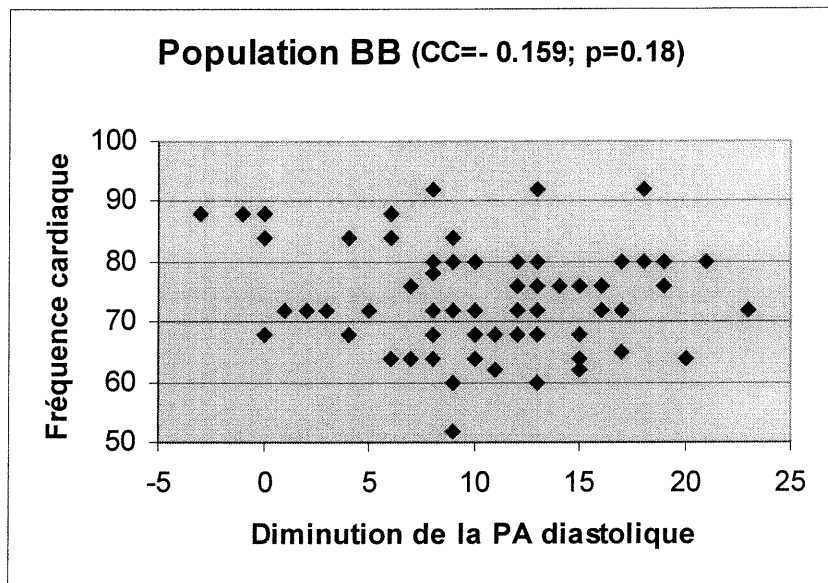
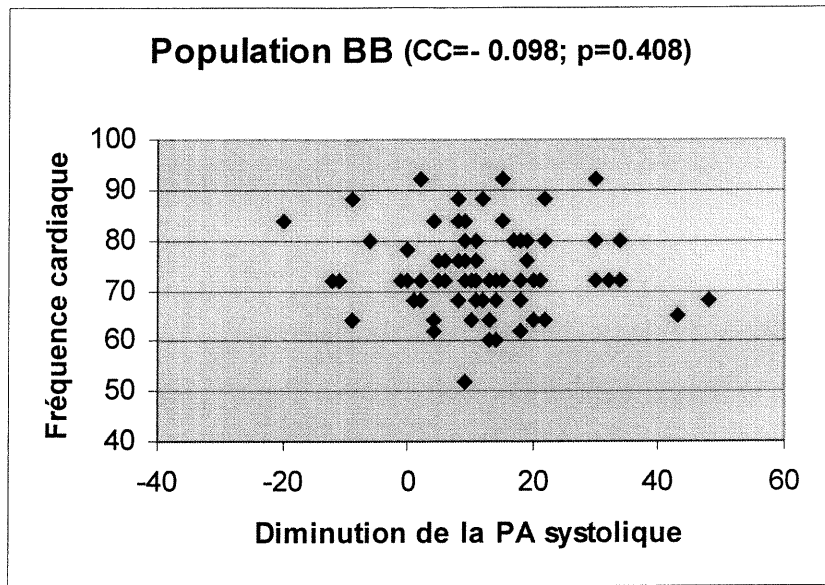


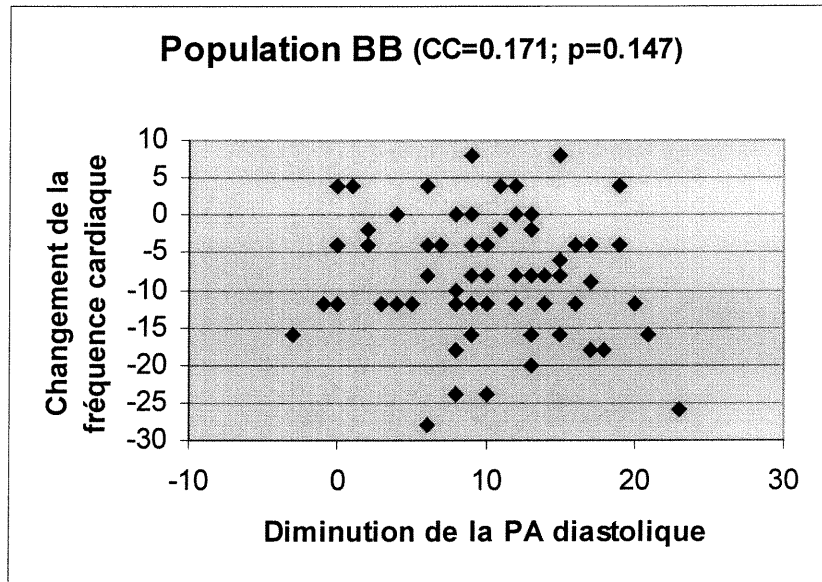
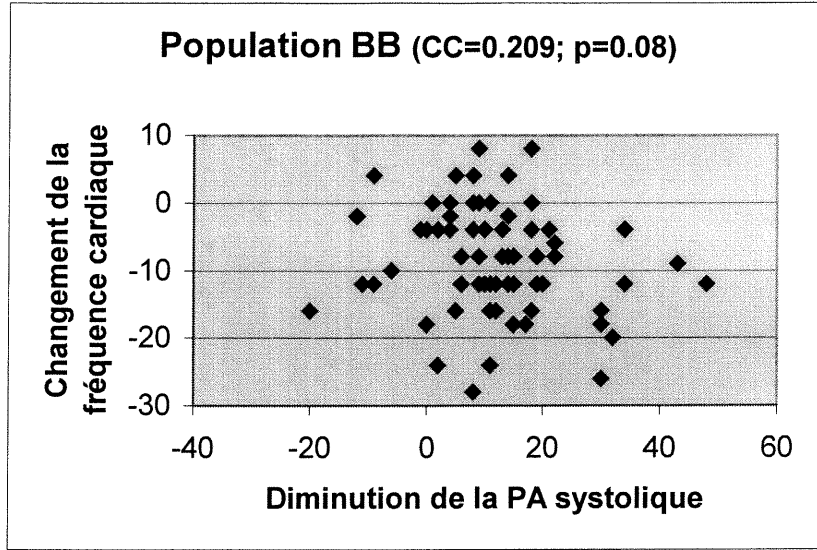












## **ANNEXE 3**

### Légende annexe 3

Analyses de corrélation effectuées dans la population des sujets traités avec des ACDHP (anti-calciques de type dihydropyridine). Ces analyses sont effectuées après l'exclusion de 24 sujets traités avec la nifédipine. Les variables présentées sur l'axe "Y" sont: l'intervalle QTc (msec), la fréquence cardiaque de base au repos (batt/min) et le changement de fréquence cardiaque après 4 semaines de traitement (batt/min). Les variables présentées sur l'axe "X" sont: la diminution de la pression artérielle systolique après 4 semaines de traitement (mm Hg), la diminution de la pression artérielle diastolique après 4 semaines de traitement (mm Hg) et le changement de fréquence cardiaque après 4 semaines de traitement (batt/min). Les coefficients de corrélation (CC) et la valeur p les accompagnants se trouvent entre parenthèses au-dessus du graphique correspondant.

### Effets des différents ACDHP utilisés dans l'analyse et leur distribution dans les groupes QTc court et long

	Amlodipine 5 mg/jr	Felodipine 5 mg/jr	Isradipine 5 mg/jr	Nifédipine 30 mg/j	Nifédipine 40 mg/jr
Nombre de sujets	10	13	51	10	14
Nombre dans le groupe QTc court vs long	6 / 4	5 / 8	24 / 27	2 / 8	11 / 3
Diminution de PA systolique	13.0 (8.7)	11.5 (13.8)	6.4 (11.5)	11.4 (12.2)	7.6 (14.3)
Diminution de PA diastolique	8.2 (5.0)	8.8 (8.4)	5.8 (6.1)	8.7 (6.4)	8.2 (5.6)
Changement de la fréquence cardiaque	-3.6 (12.0)	+1.4 (7.3)	-0.5 (11.7)	+8 (9.0)	+2.3 (7.1)
Changement de l'intervalle QTc	-1.6 (9.1)	+3.8 (20.2)	+2.2 (16.1)	-1.9 (10.8)	-3.8 (16.6)
ACDHP: anti-calciques de type dihydropyridine PA: pression artérielle					

### Comparaison entre les sujets avec un intervalle QTc court et long après l'exclusion des sujets traités avec la nifédipine.

	ACDHP		p
	QTc court	QTc long	
Nombre de sujets	35	39	
Age (années)	51 (8.0)	54.3 (7.5)	0.07
Sexe mâle	57%	64%	0.54
QTc (ms)	403.3 (8.9)	424.4 (12.0)	NA
Produit de Cornell (mV*ms)	1488 (479)	1478 (528)	0.98
PA s avant traitement (mm Hg)	159.4 (16.1)	161.9 (15.4)	0.49
PA d avant traitement (mm Hg)	103.0 (5.3)	104.0 (5.0)	0.41
FC avant traitement (beats/min)	76.4 (11.4)	79.9 (10.1)	0.17
Changement de PA s (mm Hg)*	-9.4 (10.6)	-7.0 (12.7)	0.37
Changement de PA d (mm Hg)*	-6.5 (6.0)	-6.8 (7.0)	0.88
Changement de FC (batt/min)*	+0.2 (13.6)	-1.3 (8.2)	0.59
Change ment du QTc (ms)* #	+4 (14)	-5 (17)	0.03

\* Comparaison entre la mesure de base et la mesure après 4 semaines de traitement. # Les sujets n'avaient pas tous un ECG après 4 semaines de traitement

ACDHP: anti-calciques de type dihydropyridine. FC: fréquence cardiaque. NA: non applicable. PA s: pression artérielle systolique. PA d: pression artérielle diastolique. Les déviations standard sont entre parenthèses

Effets des différentes doses de nébivolol utilisées dans l'analyse et leur distribution dans les groupes QTc court et long

	Nébivolol 5 mg/jr	Nébivolol 10 mg / jr
Nombre de sujets	62	11
Nombre dans le groupe QTc court vs long	30 / 32	6 / 5
Diminution de PA systolique	10.6 (12.2)	16.4 (11.0)
Diminution de PA diastolique	9.8 (5.3)	13.1 (6.2)
Changement de la fréquence cardiaque	-8.1 (7.6)	-9.5 (9.6)
Changement de l'intervalle QTc	-3 (15)	-3 (18)
PA: pression artérielle		

