

# Hipertrofik Kardiyomiyopatide İntravenöz Dizopiramidin Etkisi

THE EFFECT OF INTRA VENOUS DISOPYRAMID  
IN HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

Haydar YAVUZ", Haşim MUTLU\*\*\*, Gülsen YAVUZ",  
Serdar KÜÇÜKOĞLU\*\*\*, Nazmi GÜLTEKİN\*\*\*\*, Sinan ÜNER\*\*\*\*

\* Uz.Dr.İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Haseki, İSTANBUL

\*\* Uz.Dr.SSK Bursa Hastanesi, BURSA

\*\*\* Doç.Dr.İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü,

\*\*\*\* Prof.Dr.İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Haseki, İSTANBUL

## ÖZET

Bu çalışma obstrüktif tip hipertrofik kardiyomiyopatili (HOKM) olgularda eksersiz sol ventrikül çıkış yolu (SVÇY) gradientini artırarak hemodinamiyi bozabileceğini, aksine intravenöz (İV) dizopiramidin ise SVÇY gradientini azaltarak hemodinamik durumu düzeltebileceğini ve tedavide etkinliğini araştırmak amacıyla, SVÇY'ndan continuous wave (CW) Doppler ekokardiyografi yöntemiyle istirahatta gradient saptanan 6'sı kadın; 10'u erkek, yaş ortalaması 34±03 olan toplam 16 olguda yapıldı.

Olgularda istirahatte SVÇY gradienti ortalama 31.33±23.46 mmHg olarak bulundu, istirahat gradienti alındıktan sonra maksimal 25 kg kuvvet gerektiren handgrip cihazı olguların sağ ellerinde maksimal kuvvetle siktirildi. Aynı şekil ve pozisyonda SVÇY gradienti ölçüldü. SVÇY gradienti handgrip sonrası anlamlı olarak 44.56±29.73 mmHg'a yükseldi ( $p<0.001$ ). Handgrip yapılarak ölçümler kayıt edildikten sonra 30 dakika istirahat ettirildi. Daha sonra 10 dakikada İV dizopiramid verildi. Yine 15 dakika sonra aynı pozisyonda SVÇY gradienti ölçüldü. SVÇY gradienti ortalama 13.78±12.42 mmHg'ya geriledi. Ayrıca dizopiramidin olgularda sistemik etkileri araştırıldı (kan basıncı, nabız sayısı, yan etkileri). Dizopiramidle, sistolik ve diastolik kan basıncının olgularımızda anlamlı olarak düştüğü saptandı ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ).

Sonuçta İV dizopiramidin SVÇY gradientini istirahate göre ortalama 17 mmHg (%56 oranında) ve anlamlı olarak düşürdüğü ( $p<0.001$ ), negatif inotropik etki gösterdiği ve tedavide etkin olabileceği, eksersiz ise aksine sakıncalı olabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Hipertrofik kardiyomiyopati, Dizopiramid

T Klin Kardiyoloji 1995, 8:215-218

Geliş Tarihi: 1.3.1995

Yazışma Adresi: Dr.Haydar YAVUZ  
SSK Bursa Hastanesi,  
BURSA

T Klin J Cardiol 1995, 8

## SUMMARY

In obstructive type hypertrophic cardiomyopathy exercise worsens hemodynamics by increasing left ventricular outflow tract (LVOT) gradient while intravenous (IV) disopyramid improves hemodynamics by decreasing LVOT gradient. This study has been designed to test the therapeutic effect of IV disopyramid.

This study has been performed on 16 patients (6 women, 10 men, mean age 34±03) who have a mean value of LVOT gradient at rest 31.33±23.46 mmHg determined by continuous wave Doppler echocardiography. After the gradient at rest has been determined an exercise of 25 kg force was performed by each patient with the handgrip device and the gradient was determined in the same position, post exercise LVOT gradient increased significantly to 44.56±29.73 ( $p<0.001$ ). After a resting period of 30 minutes IV disopyramid was administered in 20 minutes. 15 minutes later LVOT gradient measured in the same position decreased to a mean value of 13.78±12.42 mmHg.

We also monitored the systemic effects of disopyramid on our patients, i.e. blood pressure, pulse rate, adverse reactions, in our study group mean values of systolic and diastolic blood pressure have decreased significantly ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ).

We have concluded that IV disopyramid significantly ( $p<0.001$ ) lowers LVOT gradient compared to rest values by a mean 17 mmHg (%56) and has a negative inotropic effect, so that it could be effective in treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy, on the other hand, exercise might have harmful effects in these patients.

Key Words: Hypertrophic cardiomyopathy, Disopyramid

T Klin J Cardiol 1995, 8:215-218

Kalp kasının primer bozukluğu olan hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP) valvüler aortik stenoz ve sistemik hipertansiyon olmadan hemodinamik yüklerle orantısız olarak miyokardın hipertrofişidir (1-3). HKMP yüzyıldan

beri tarif edilmesine karşın histolojisi, patolojisi, semptom ve fizik muayene bulguları 1950'lerden sonra tanımlanmıştır (1-8), Ekokardiyografik yöntemlerin gelişimine **paralel** olarak hastalığın tanısı **daha** kolay ve sık olarak konulmakta olup, daha detaylı bilgiler edinmek imkan dahiline girmiştir.

HKMP'da daha çok **sol** ventrikül tutulması olmasına karşın her iki ventrikülde tutulabilir. Hipertrofi simetrik ve asimetric olabilir (1,6). Hastalığın şiddetinin hipertrofinin yeri ve yaygınlığı ile yakın bir ilgisi vardır.

HKMP'de fonksiyonel bozukluk diastolik fonksiyonda olup, bununla beraber sistolik disfonksiyonda gözlenir. Sistol esnasında interventriküler gradient olabilir veya olmayabilir. Gradientin sistol esnasında mitral ön yaprağın interventriküler septumla uzun süren temasının devam etmesi sonucu oluştuğu ileri sürülmüştür. Gradient devamlı (istirahatte), labil (spontan olarak değişebilen) ve latent (provakasyonla oluşabilen) oluşabilir (1,2,7,10).

HKMP tedavisinde beta blokerler, kalsiyum antagonistleri, dizopiramid, amiodaron gibi droglar ve cerrahi yöntemler kullanılmıştır (1,6,11-27).

Eksersiz HKMP'li olgularda SVÇY gradientini arttırdığı, klinik durumu bozduğunu ve hatta ani ölüme yol açtığına dair literatürde bilgi ve iddialar mevcuttur (23). Negatif inotropik ajanlar gibi etki gösteren dizopiramidin preefeksiyon periyodunu uzatarak SAM'ı ve SVÇY gradientini azalttığı, böylece hemodinamik düzelmeye neden olarak klinik durumu düzelttiği bildirilmiştir. Ayrıca antiaritmik etki nedeniyle ani ölüm riskini de azaltır (1,18,20,28). Oral olarak kullanılan dizopiramidin de aynı etkiyi gösterdiği yapılan bir çalışmada saptanmıştır (19).

## MATERYEL VE METOD

Çalışmaya HKMP tanısı ekokardiyografi ve kateter ile konulan istirahatte SVÇY'da gradient olan 6'sı kadın 10'u erkek 16 olgu alındı. Yaş ortalaması 34±03 idi. Çalışmaya akiz ve konjenital kalp hastalığı olan olgular alınmadı.

Bu olgular kliniğimize çarpıntı, göğüs ağrısı ve nefes darlığı yakınmaları ile başvurmuşlardı. Çalışmaya alınan olguların beta bloker, kalsiyum antagonisti gibi tüm kullandığı ilaçları 2 gün öncesinden kesildi. Ayrıca tüm olguların işlemden en az iki saat önce aç kalmaları sağlandı.

HKMP'de hipertrofi tüm ventrikülü eşit oranda tutarsa simetrik olarak değerlendirildi. Eğer ventrikülün bazı bölgelerinde lokal kalınlaşma varsa sol ventrikül serbest duvarı, anterolateral ve Interventriküler septum kalınlığı sol ventrikül serbest duvar kalınlığından 1.3, 1.5 kat daha fazla ise asimetric hipertrofi olarak değerlendirildi.

Dizopiramid öncesi ve sonrası bütün olguların kan basıncı, nabız sayısı, ölçülerek kaydedildi. EKG bağlan-

tılı Vingment 2D renkli Doppler ekokardiyografi cihazının 3.5 mHz transdüseri kullanılarak hastaların sol lateral yatar pozisyonunda iken 2D ve M-mode ekokardiyografi ile parasternal uzun, kısa eksen ve apikal 4 boşluk pozisyonunda kalp boşlukları ve duvar kalınlıkları ölçüldü.

Apikal dört boşluk pozisyonunda SVÇY'da CW Doppler ile sistolik gradient Bernoulli denklemi  $p-4xV^2$  ile en az üç siklusta hesaplandı ve ortalaması alındı.

istirahat gradienti ölçüldükten sonra maksimal 25 kg kuvvet gerektiren küçük yaylı handgrip cihazım hastaların sağ elleriyle sıkmaları istendi. Bu esnada tekrar SVÇY gradienti ölçüldü.

Handgrip yaptırılıp ölçümler kaydedildikten sonra hastaların 10 dakika dinlenmeleri sağlandı. Daha sonra 2 mg/kg olmak üzere 10 dakikada İV dizopiramid verildi. 15 dakika sonra sistolik ve diastolik kan basıncı ve SVÇY gradienti ölçülerek kaydedildi.

## BULGULAR

16 obstrüktif tip HKMP'li olgumuzda SVÇY ortalaması gradienti 31.33±23.46 mmHg handgrip testi sonrası ise 45.56±29.73 mmHg olarak bulundu. Aradaki fark anlamlıydı (p<0.001, Tablo 1).

Aynı olgularda İV dizopiramid uygulandıktan sonra SVÇY gradienti ortalama 13.78±12.42 mmHg'a kadar düştü. Ortalama SVÇY istirahat gradientine nazaran %56 oranındaki bu düşüş anlamlıydı (p<0.001, Tablo 2).

Olgularda disopiramide karşı oluşan hemodinamik cevapda, kalp hızı 76.56±9.85 vuru/dak.'dan 77.86±9.90 vuru/dak.'ya yükseldi (p>0.005). İstatistiksel olarak önemsiz bulundu. Sistolik kan basıncı 117.80±10.95 mmHg'dan 108.12±10.46 mmHg'ya düştü (p<0.001). Diyastolik kan basıncı 74.68±6.18'den 68.43±4.36 mmHg'ya düştü (p<0.001). Her ikisi de istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 3).

Dizopiramid sonrası 1 hastada ağız kuruluğu ve 1 hastada idrar tutukluğu şeklinde yan etki gözlemlendi.

Tablo 1. İstirahat ve handgrip sonrası SVÇY gradientindeki değişiklikler

istirahat SVÇY gradienti (mmHg)	31.33±23.46	
Handgrip sonrası SVÇY gradienti (mmHg)	44.56±29.73	p<0.001

Tablo 2. İstirahat ve İV dizopiramid sonrası SVÇY gradientindeki değişiklikler

istirahat SVÇY gradienti (mmHg)	31.33±23.46	
İV dizopiramid sonrası SVÇY gradienti (mmHg)	13.78±12.42	p<0.001

Tablo 3. İstirahat ve İV dizopiramid sonrası nabız, sistolik ve diastolik kan basıncındaki değişiklikler

	İstirahat	İV dizopiramid sonrası	
Nabız sayısı (vuru/dak)	75.56±9.85	77.86±9.90	p>0.05
Sistolik kan (mmHg)	117.80*10.95	108.12*10.46	p<0.001
Diastolik kan basıncı (mmHg)	74.68±6.18	68.43±4.36	p<0.001

## TARTIŞMA

HKMP tedavisinde betabloker ve kalsiyum antagonistleri yıllardan beri kullanılmaktadır. Son yıllarda bazı çalışmalarda disopiramidin obstrüktif tip HKMP'de SVÇY gradientini anlamlı ölçüde azalttığı ekzersizin ise hemodinamik durumu kötüleştirdiği gösterilmiştir (18,22,23).

Bizim çalışmamızda ortalama SVÇY gradientli istirahatı 31.33-23.46 mmHg, handgrip testi sonrası 44.56±29.73 mmHg; İV disopiramid sonrası ise 13.78±12.42 mmHg olarak bulundu (sırasıyla p<0.001, p<0.001). Sonuç olarak İV disopiramid SVÇY gradientini ortalama 17 mmHg (%56) oranında düşürdü. Pollick ve arkadaşları 43 olgu üzerinde yaptıkları benzer bir çalışmada İV disopiramidi takiben SVÇY gradientinin 18 mmHg düştüğünü saptamışlardır (20).

Çalışmamızda ekzersizin obstrüktif tipte HKMP'li hastalarda hemodinamik durumlarını bozabilecek şekilde SVÇY gradientini anlamlı olarak arttırdığını saptadık. Olgularımızda bazal basınç gradienti kaydedildikten sonra handgrip takiben SVÇY gradientinin ortalama 13.22±8.35 mmHg arttığı saptandı. Lembo ve arkadaşları yaptıkları çalışmada handgrip'in HKMP'li hastalarda gradient arttırdığını saptamışlardır (43). Erken sistolik ejeksiyonu değiştiren herhangi bir manevra SAM derecesini değiştirir. Ekzersiz (örneğin handgrip) ile kontraktilite, preload, afterload artar. Bu da SAM şiddetini artırır (18). Kasılmadaki artış (kardiotoniklerle) veya afterloaddaki azalma (vazodilatörlerle) bu velositeyi ve SAM şiddetini artırır. Buna bağlı olarak da basınç gradienti ve mitral yetersizliği artar. Negatif inotropik ajanlar ve afterloadı arttıran vazodepressörler ters etki gösterir (1,19).

Disopiramid bilindiği gibi negatif inotropik ajanlar gibi etki göstermektedir. Olgularımızda gerek sistolik gerek diastolik kan basıncının anlamlı olarak düşüşü (p<0.001, p<0.001) disopiramidin negatif inotropik etkisini açıkça kanıtlamaktadır.

Disopiramidin miyokard depresan etkisi invitro olarak kalsiyum antagonisti etkisi göstermesine bağlanmıştır (1). Böylece sol ventrikül enddiastolik basıncı (LVEDB) azalır. Bu da miyokard relaksasyonunda dü-

zelmeye neden olur. Ayrıca mitral rejürstasyonunda azalmaya yol açabilir (1,20,27,28).

Oral olarak kullanılan disopiramidin de aynı etkiyi yaptığı Sherrid ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (19).

Yine gerek İV, gerek oral disopiramidin HKMP'li hastalarda aritmileri, özellikle VEA'ları azalttığına dair literatürde çok sayıda çalışmalar mevcuttur (19,20,22).

Sonuç olarak çalışmamızda özellikle obstrüktif tip HKMP'li hastalarda ekzersizin SVÇY gradientini arttırarak hemodinamik durumu kötüleştirdiğini, İV disopiramidin ise SVÇY gradientini azaltarak hemodinamik durumu düzelttiğini gösterdik. Böylece obstrüktif tip HKMP'li olguların ağır ekzersizden kaçınması gerektiği, disopiramidin ise gerek ani ölüm riskini azaltması ve gerekse negatif inotropik etkisine bağlı olarak SVÇY gradienti azaltarak düzeltilmesi bakımından bu grup olgularda, ekzersiz toleransını arttırabileceği ve tedavide etkin olabileceği konusuna ulaşmış bulunmaktayız.

## KAYNAKLAR

1. Wynae E, Braunwald E. The cardiomyopathies and myocarditis: toxic, chemical and physical damage to the heart. In: Braunwald E et al. Heart disease A textbook of cardiovascular medicine, 4<sup>th</sup> ed. WB Saunders Comp, 1992: 2:1404-15.
2. Louie EK, Edwards LCIII. Hypertrophic cardiomyopathy progress in Cardiovascular Diseases 1994; 36:4:275-308.
3. Wigle ED. Hypertrophic cardiomyopathy A 1987 wiew point. Circulation 1987; 75:311-22.
4. Pearce PC, Hawkey C, Symons C and Olsen EG. Role of calcium in the induction of cardiac hypertrophy and myofibrillar disarray. Experimental studies of a possible cause of hypertrophic cardiomyopathy. Br Heart J 1985; 54:420-7.
5. Brush JE Jr, Eesinofer G, Garry M et al. Cardiac norepineprine kinetics in hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1989; 79:836-44.
6. Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO et al. Hypertrophic cardiomyopathy: Interrelations of clinical manifestations, pathophysiology and therapy. N Engl J Med 1987; 316:780-789; 844-852.
7. Rakowski H, Sasson Z, Wigle ED. Echocardiography and Doppler assessment of hypertrophic cardiomyopathy. J Am Soc Echo Caredigr 1988; 1:31-47.
8. Pollick C, Rakowski H, Wigle ED. Muscular subaortic stenosis, the quantativs relationship between systolic anterior motion and the pressure gradient. Circulation 1984; 69:43-9.
9. Come PC, Riley MF, Carl LV and Lorell B. Doppler evidence that true left ventricular to aortic pressure gradients exist in hypertrophic cardiomyopathy. Am Heart J 1988; 116:1253-61.
10. Romeo F, Pelliccia R, Cristofani R et al. Hypertrophic cardiomyopathy: is a left ventricular outflow tract gradient a major prognostic determinant? Eur Heart J 1990; 11:233-40.

11. Brogden RN, Todd PA. Disopyramide; A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in cardiac arrhythmias. *Drugs* 1987; 34(2):151,187.
12. Udelson JE, Bonow RO, Gurca PT et al. Verapamil prevents silent myocardial perfusion abnormality during exercise in asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1989; 79:1052-60.
13. Rosing DR, Condit JR, Maron BJ et al. Verapamil therapy. A new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981; 48/3:545-53.
14. Shaffer EM, Rocchini AP, Spice RL et al. Effects of verapamil on left ventricular diastolic filling in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1988; 61:413-7.
15. Yamakado T, Okano H, Higashiyama S et al. Effects of nifedipine on left ventricular diastolic function in patients with asymptomatic or minimally symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1990; 81:593-601.
16. Iwase M, Sotobata I, Takagi S et al. Effects of diltiazem on left ventricular diastolic behavior in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Evaluation with exercise pulsed Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:99-1105.
17. Rosing DR, Idanaan Heikkila U, Maron BO et al. Use of calciumchannel blocking drugs in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985; (Suppl) 55:185-95.
18. Pollick C. Muscular subaortic stenosis. Hemodynamic and clinical improvement after disopyramide. *N Eng J Med* 1982; 14:307(16):997-9.
19. Sherrid M, Delia E, Dwyer E. Oral disopyramide in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1988, 62:1085-88.
20. Rollick C, Kimball B, Henderson M, Wigle D. Disopyramide in hypertrophic cardiomyopathy. I. Hemodynamic assessment after intravenous administration. *Am J Cardiol* 1988; 62:1248-51.
21. Blanchard DG, Ross J. Hypertrophic cardiomyopathy: Prognosis with medical or surgical therapy. *Clin Cardiol* 1991; 14:11-9.
22. Pollick C. Disopyramide in hypertrophic cardiomyopathy. II. Noninvasive assessment after oral administration. *Am J Cardiol* 1988; 62:1252-55.
23. Lembo NJ, Dell'Italia LJ, Crawford MH, O'Rourke RA. Bed-side diagnosis of systolic murmurs. *N Eng J Med* 1988; 318:1572-78.
24. Kowey PR, Eisenberg R, Engel TR. Sustained arrhythmias in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *N Eng J Med* 1984; 340(24):1566-69.
25. Cherian G, Brockington IF, Shah PM. Betaadrenergic blockade in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Am Heart J* 1967; 73(1):140-1.
26. Rosing DR, Kent KM, Borer JS et al. Verapamil therapy: A new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation, Hemodynamic Effects* 1979;60:1201-07.
27. Joseph J, Derose JR, John S et al. Current perspectives on sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Progress in Cardiovascular Diseases* 1994; 36:6:475-84.
28. Pollick C, Giacomini KM, Blaschke TF et al. The cardiac effects of a and R. Disopyramide in normal subjects: A noninvasive study. *Circulation* 1982; 66(2):447-53.