

Antiaritmik Tedavinin Aritmi Oluşturucu Etkisi (Proaritmiler)

Dr.İ.Haldun MÜDERRİSOĞLU, Dr.İ.Cem SUNGUR, Doç.Dr.M.Ali OTO

Hacettepe Oniveritesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kardiyoloji Ünitesi, ANKARA.

Hayatı tehdit eden bir aritmiyi sonlandırmak için önerilen bir ilacın kendisinin fatal aritmilere yol açabileceği konusu uzun süreden beri bilinmekle birlikte, son yirmi yıl içinde güncellik kazanmıştır. Ani kardiyak ölüm sonucunda yaşamını yitiren kişilerin risk faktörleri analiz edildiğinde, bunlardan birinin antiaritmik tedavi olduğu saptanmıştır (1).

Bir hastaya antiaritmik tedavi başlandıktan sonra aritmisi belirgin biçimde artmışsa, klinik olarak proaritmik tanısına varmak zor değildir. Öte yandan söz konusu olan bir miktar sıklaşma ise bunu proaritmik olarak yorumlamak zordur. Hele aritminin sıklığı azsa işler daha da güçleşmiş demektir. Antiaritmik tedavi alan bu tip hastalara sağlıklı yaklaşımda bulunabilmek için proaritmik kavramının ve tanısının çok iyi bilinmesi gereklidir.

Antiaritmik ilaçların genel olarak ya da altta yatan aritminin niteliğinde değişme veya yeni bir aritminin oluşması biçiminde ortaya çıkan proaritmik etkileri yandaki tabloda özetlenmiştir (2).

Tabloda yer alan çeşitli aritmi tiplerinin ortaya çıkış biçimleri aşağıdaki dört kalıptan birine uymaktadır (3):

- 1) Tedavi edilen aritminin süresinde veya sıklığında artış olması: Kısa süreli VT'leri olan olgulara encainide veya flecainide verildiğinde uzun süreli ve yaşamı tehdit eden VT'lerinin ortaya çıkabildiği gözlenmiştir (4).
- 2) Ventrikül ekstrasistollerinin sayısında artış olması: Bu proaritmik etki için şu kriterler kullanılmaktadır:

GeKj Tarihi: 30.11.1988

Kabul Tarihi: 17.1.1989

Yazışma Adresi: Doç.Dr.M.Ali OTO,
Hacettepe Tıp Fakültesi
İç Hastalıklardan Anabilim Dalı
Kardiyoloji Ünitesi, ANKARA.

Tablo 1. Antiaritmik İlaçların Proaritmik Etkileri

- A) Altta yatan aritminin niteliğinin değişmesi
 - 1) Aritminin süresinde ve/veya sıklığında artış olması.
 - 2) Ekstrasistollerin sayısında artış olması.
 - 3) Aritminin hızında artış olması.
 - B) Antiaritmik tedaviye bağlı olarak yeni aritmilerin ortaya çıkması.
 - 1) Supraventriküler aritmiler:
 - a) Bloklu atrial taşikardi (dijital)
 - b) Nonparoksizmal atrioventriküler junctional taşikardi (dijital)
 - 2) Ventriküler taşikardiler:
 - a) Kısa süreli ventriküler taşikardinin (VT) uzun süreli hale gelmesi.
 - b) Polimorfik ventriküler taşikardi
 - c) Torsades de pointes
 - d) Ventrikül fibrilasyonu.
 - a) Bazal kayıtlara göre, bir saat içinde oluşan ventriküler ekstrasistollerin sayısında dört artış olması,
 - b) Bazal kayıtlara göre, bir saat içinde oluşan arka arkaya gelen ventriküler ekstrasistoller (VES) veya VT ataklarının sayısında 10 kat artış gözlenmesi,
 - c) İlk kez uzun süreli VT oluşması.
- Elektrofizyolojik çalışmalar (EPS) için geliştirilmiş kriterler ayrıca ele alınacaktır.
- 3) Aritminin hızının değişime uğraması: Taşikardinin siklus uzunluğunda en az %10 oranında kısalma ile karakterize hız artışı hastanın semptomatik hale gelmesine veya ventrikül fibrilasyonuna (VF) yol açabilir, öte yandan bradikardisi olan hastalarda kalsiyum kanal blokerleri veya beta adrenerjik blokerler hızı daha da yavaşlatabilirler (5).

- 4) Yeni aritmilerin ortaya çıkışı: Bu etki açısından klasikleşmiş olan ilaç dijitaldir. VES için Class IC antiaritmik tedavi başlanan olguların %1'ine 2'inde VF'nu geliştirdiği bilinmektedir (6).

Bütün bu proaritmiler içinde morbidite ve mortalite açısından en önemlileri ventriküler olanlardır. Proaritmiler olarak nitelendirilen ventriküler aritmilerin özellikleri aşağıdaki tabloda verilmiştir (7):

Tablo 2. Ventriküler Proaritmilerin Özellikleri

- i) İlk kez oluşan ventriküler aritmiler:
- 1) Ventriküler ekstrasistoller > 5/saat.
 - 2) Kısa süreli ventrikül taşikardisi.
 - 3) Uzun süreli ventrikül taşikardisi.
 - 4) Torsades de pointes, polimorfik ventrikül taşikardisi.
 - 5) Ventriküler flüiter/fibrilasyon.
- II) Daha önce gösterilmiş ventriküler aritminin sıklığında değişimle birlikte olan ventriküler proaritmiler:
- 1) Ventriküler ekstrasistollerin sayısında artış: Bazal ventriküler ekstrasistol sayısı saatte 10 ila 50 arasındaysa, proaritmiler için 10 kat artış gereklidir. Bazal ventriküler ekstrasistol sayısı/saat oranı 51 ila 100 ise proaritmiler için 5 kat artış gereklidir. Bazal ventriküler ekstrasistol sayısı/saat oranı 101 ila 300 ise proaritmiler için 4 kat artış gereklidir. Bazal ventriküler ekstrasistol sayısı/saat oranı > 300 ise proaritmiler için 3 kat artış gereklidir.
 - 2) Bir saat içinde saptanan ventrikül taşikardisi atımlarının ortalama sıklığında 10 kat fazla artış olması.
- III) Araştırmacının gözlemlerine göre, ventrikül taşikardisinin veya ventrikül fibrilasyonunun, kardiyoversiyon veya başka bir yöntemle sonlandırılmasının eskiye göre daha zor hale gelmesi.
- IV) Ani kardiyak ölüm veya açıklanamayan senkop.

Ancak Tablo 2'deki aritmiler miyokard infarktüsünü izleyen ilk 24 saat içinde gelişmişlerse, hasta ilacı aynı dozda, birbirini izleyen 30 gün veya daha uzun süre kullanıldıktan sonra oluşmuşlarsa (uzun süreli VT hariç), hasta ilacı aynı dozda hergün alıyorken bir sonraki elektrokardiyografik monitörizasyon sırasında saptanamıyorlarsa, veya ilacın kesilmesi, hipokalemi ve hipomagnezemi gibi aşikar nedenlere bağlanabiliyorlar» proaritmiler olarak nitelendirilemezler (8).

Genellikle kronik ambulatuar monitörizasyon ile saptanan proaritmilerin tanısında ve mekanizmalarının anlaşılmasında önemli aşamalardan birisi de elektrofizyolojik çalışmalar olmuştur. Laboratuvar koşullarında yapılan bu çalışmalarda %13 ila 24 arasında değişen oranlarda proaritmik olay bildirilmiştir (9). Bazal kayıtlar elde edildikten sonra, ilaç oral veya parenteral yolla verilerek sabit bir plazma düzeyi sağlanmakta ve elektriksel uyarılar verilmeden ve verilerek çalışma tamamlanmaktadır. EPS'lar belirli açılardan kronik ambulatuar monitörizasyondan farklı oldukları için daha değişik proaritmik kriterleri belirlenmiştir (10). Bunlar:

- 1) Bazal kayıtlar sırasında uyarım sonucu sadece kısa süreli VT'si saptanan bir hastada, antiaritmik ilaçtan sonra uzun süreli VT'lerin gözlenmesi.
- 2) Bazal kayıtlar sırasında programlı uyarılarla sonlandırılabilen uzun süreli VT'lerin, yalnızca kardiyoversiyona yanıt veren VT'ler haline gelmesi.
- 3) Bazal kayıtlarda daha güçlü uyarılarla oluşturabilen uzun süreli VT'lerin daha zayıf uyarılarla oluşturulabilir hale gelmesi.
- 4) Bazal kayıtlarda aritminin oluşturulabilmeleri için programlı uyarı gerekirken, spontan olarak uzun süreli VT'lerin ortaya çıkması.

EPS'lar sırasında belirlenen diğer bir proaritmiler biçimi de, uzun süreli VT'lerin ağırlaşmasıdır, ancak bu proaritmiler tipi objektif kriterlerden uzak tartışılmalı bir konudur. EPS'ların en önemli yararlarından biri de proaritmilerin fizyopatolojik mekanizmalarının anlaşılmasında ortaya çıkmıştır.

FİZYOPATOLOJİ

Bir aritmiyi sonlandırmak ya da tekrarlamasını önlemek amacıyla kullanılan antiaritmik ilacın bazı şartlarda aritmiyi kötüleştirilebilmesi veya yeni aritmilerin ortaya çıkmasına neden olabildiğini açıklayabilmek üzere değişik mekanizmalar ileri sürülmüştür. Ancak bugün bile proaritmilerin fizyopatolojisi tam açıklığa kavuşmuş değildir.

Coumel proaritmiyi de genel olarak aritminin oluşma şekline benzer tarzda açıklamaya çalışmıştır (11). Buna göre reentry mekanizmasının varlığında ekstrasistol, temel ritmdeki değişimler gibi bazı tetikleyiciler ve otonom sinir sistemi, elektrolit değişiklikleri, iskemi, hormonal değişiklikler eşliğinde taşikardi gelişmektedir. Bu üç temel faktör arasında sürekli bir denge olmalıdır. Çeşitli faktörler (bu arada örneğin antiaritmik alımı) bu dengeyi bozarak bazen varolan aritmiyi kötüleştirilebilir.

Hemen tüm antiaritmikler belli şartlar altında aritmijenik olabilir. Ayrıca bir antiaritmik ilacın ne zaman aritmijenik etki göstereceğini de önceden saptamak çoğu kez mümkün değildir (2).

Yine de bazı predispozan faktörler aritmi oluşumunu kolaylaştırır (8):

Aritmi Oluşumunu Kolaylaştıran Faktörler

1. Organik Kalp Hastalığı: Aterosklerotik koroner arter hastalığı, belirli kapak hastalıkları, doğuştan kalp hastalıkları, kardiyomyopati varlığında antiaritmiklerin aritmi yapma olasılığı, altta organik bir nedenin yatmadığı vakalara oranla iki üç kat daha fazladır. Organik kalp hastalıklarında görülen ani ölümlerin önemli nedenlerinden biri de kullanılan antiaritmik ilaçlar olabilir (12).

2. Kalp Cerrahisi Sonrası

3. Antiaritmik Tedaviye Başlama Yeri: Hastanede başlanan antiaritmik tedavi, hastane dışında başlanılana oranla daha sık proaritmii geliştirir. Bu durum ciddi ventriküler fibrilasyona ya da organik kalp hastalıklı hastaların hospitalize edilmiş olmasına bağlanmıştır (8).

4. Ventriküler Taşikardinin Cinsi: 30 sn den u/un süren, kardiyoversiyon gerektiren ventrikül taşikardisi veya ventriküler fibrilasyonda da tedavi sırasında proaritmii gelişebilir. Letal ventriküler aritmilerde %3.1, diğer ventriküler aritmilerde ise %0.1 ölüm görülmüştür (8).

5. Kullanılan Antiaritmik İlacın Cinsi: Flecaïnide, encainide ile proaritmii daha sık gelişir (8, 13). Buna karşın yapılan çeşitli ilaç çalışmalarında grup IA antiaritmiklerden disopyramide'nin proaritmik etkisi oldukça az bulunmuştur (7). Bu durum sonraları ilaca ait bir etki olmaktan çok, seçilmiş olgularda kullanılmasıyla açıklanmaya çalışılmıştır. Disopyramide negatif inotropik etkisi kuvvetli bir ajan olup zaten ciddi sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılmamaktadır.

6. Elektrolit Bozuklukları: Özellikle grup IA ilaçları hipokalemi ve/veya hipomagnezemi varlığında daha kuvvetli aritmik etkiye sahiptir (14).

7. Kalp Hızı: Bazı ilaçlar optimal etkilerini kalp hızı belli sınırlar içindeyken gösterirler.

8. Elektrofizyolojik Çalışmalar: Elektrofizyoloji gibi invaziv çalışmalar sırasında, bazen aritminin daha az sayıda ekstra uyarı ile başlar hale gelmesi, oluşan taşikardinin hızında artma, devamlı olmayan bir taşikardinin devamlı hale gelmesi gibi bulgular saptanabilir. Horowitz ve arkadaşları 160 hastayı kapsayan bir çalışmada elektrofizyolojik araştırma sırasında hastaların %32'sinde proaritmii rapor ettiler (10). Procainamide ve mexiletine'nin beraberce verilmesi bu çalışmada en yüksek oranda aritmi oluşturuyordu. Bu sırada reentry halkasındaki iletimde yavaşlama ve refrakterlikteki değişimin proaritmiden sorumlu olduğu düşünülmüştür (10,15).

Bunların yanında, bir ilacın ne zaman aritmojenik ne zaman antiaritmik olarak davranacağını belirleyen ilaca ait bazı faktörler de vardır.

Proaritmiojenik Etkiyi Belirleyen Başlıca Faktörler

1. Antiaritmik İlacın Serum Düzeyi: Her antiaritmik ilacın maksimum antiaritmik etki gösterdiği bir serum düzeyi vardır (16). Bazı genetik faktörler, ilacın başka ilaçlarla olan etkileşimleri, karaciğer ya da böbrek bozuklukları bu düzeyi değiştirir.

Örneğin; procainamide organizmada N-acetylprocainamide'e dönüşerek etki gösterir. Bazı kişilerde genetik olarak bu asetillenme işlemi hızlı olarak yapılır. Organizmada biriken ilacın aktif formu ise aritmilere neden olabilir (17).

Quinidine, verapamil, amfodarone serum digoxin düzeylerini artırırken, cimetidine, beta bloke edici ilaçlar, karaciğer kan akımını dolayısıyla klirensini azaltmak suretiyle lidocaine konsantrasyonunu artırır. Barbütirat ve phenytoin karaciğer enzim induksiyonu yaparak hepatik klirensi hızlandırılır. Amiodarone, warfarin ve digoxinin yanısını hemen tüm antiaritmik ilaçların serum düzeylerini yükseltir. Ayrıca karaciğer fonksiyonlarının bozuk olduğu durumlarda Quinidine, lidocaine ve verapamilin serum konsantrasyonları artarken; kronik böbrek yetmezliğinde Quinidine, disopyramide ve procainamide düzeyleri yükselir ve yeni duruma göre doz ayarlaması yapılmazsa, bazıları ciddi olmak üzere çeşitli aritmiler gelişebilir (18). Ciddi kalp yetmezliğinde efektif plazma hacmi azalmıştır. Verilen antiaritmik ilaç, daha küçük bir ortama dağılır, etkili konsantrasyon daha düşük değerlerde ulaşır. Yine sigara ya da alkol alımını kesmek çeşitli antiaritmik ilaçların hepatik klirenslerini azaltır (19).

2. İdiosenkratik Reaksiyon: Bazı hastaların bazı ilaçlara özellikle bazı ilaç kombinasyonlarına daha hassas olmaları sonucu, ilaç düzeyleri normalden de bazı ciddi aritmiler gelişebilir.

3. Serum K ve Mg Konsantrasyonlarındaki Değişmeler: Hipokaleminin, dijitalin oluşturduğu afterdepolarizasyonu kuvvetlendirerek intoksikasyona zemin hazırladığı yaygın olarak bilinmektedir. Yine hipokalemi ve hipomagnezemi **QJ** yi uzatarak, **QJ** yi uzatan ilaç alan hastalarda tehlikeli aritmilerin gelişimine neden olabilirler (2).

4. Antiaritmik İlaç, Otonom Sinir Sistemi ve Kalp Arasındaki Karşılıklı Etkileşim: Antiaritmikler birçok etkilerini otonom sinir sistemini etkileyerek gösterirler. Bu konuda en çok bilinen örnek, dijitalin vagusu uyarıcı etkisi ve kalp hızını düşürmede bu yolun da katkıda bulunmasıdır (2, 18). Vagal uyarım **QT** uzamasına ve uzamış ventriküler refrakterliğe neden olur. (Quinidine ve disopyramide ise vagal tonusu azaltır. Sempatik sistemin uzun süreli hakimiyeti ise miyokardiyal nekroza ve hücreel elktrikel dengenin bozulmasıyla sonuçlanabilir (2).

5. Antiaritmik İlacın Myokardiyal Fonksiyonlar ve Periferik Dirençte Oluşturduğu Değişiklikler: Başta beta bloke edici ajanlar olmak üzere disopyramide, flecainide bradikardi yoluyla konjestif kalp yetmezliğini artırıcı, koroner kan akımını azaltıcı etki göstererek özellikle ventriküler aritmilerin gelişimini kolaylaştırabilirler. İntravenöz hızlı verilen yuinidine alfa blokaj yaparak kanın periferde göllenmesine yol açar, ciddi hipotansiyona neden olabilir.

Proaritmimin Gelişiminde Hüresel Düzeydeki Mekanizmalar

Genel anlamda aritmi; uyarının başlaması ve/veya uyarının yayılımı (iletimi) sırasındaki anormallikler sonucu gelişir.

Bugünkü bilgilerimize göre hücrenin depolarizasyonu sırasında, istirahat halinde var olan negatif membran potansiyeli hücre içine hızlı Na girişi ile beraber hızla pozitifleşir, bunu yavaş Ca kanalları yoluyla Ca'nun hücre içine girişi izler, bu arada K hücre dışına çıkar, daha sonraki aşamada enerji bağımlı Na/K pompası aracılığıyla Na hücre dışına taşınırken, K tekrar hücre içine girer. Pacemaker hücreleri de denilen ve spontan depolarizasyon özelliği olan hücrelerde ise Na'un hızlı hücre içine girişi belli aralıklarla ve belli uyarıya gerek almadan olaylanır (20). Aksiyon potansiyelinin oluşumunda, dolayısıyla hücreye gelen uyarının iletilmesinde esas görev hızı Na kanallarına düşmektedir. Esas olarak protein yapısında olan hızlı Na kanalının dış yüze yakın kısmında içeri giren molekülün iyon olup olmadığını tanıyan seçici filtre ile iç yüze yakın kesimde kanalda adeta bir kapı görevi seçici filtre ile iç yüze yakın kesimde kanalda adeta bir kapı görevi gören m ve h proteinleri yer alır. İstirahat döneminde kanalı kapayan bu proteinler depolarizasyonda açılarak Na'un hızla hücre içine akmasına olanak sağlar. İşte çoğu lokal anestetik de olan birçok antiaritmik kanalda seçici filtre ile m ve h proteinleri arasına oturur ve kanalın şeklini değiştirir (21). Sonuçta hücre depolarizasyonu ve aksiyon potansiyelinin amplitüdü azalır. Bazı antiaritmikler bu hızlı Na kanalını hızla bağımlı olarak (örn. quinidine), bazıları ise voltaja bağımlı olarak (örneğin lidocaine) bloke ederler. Antiaritmiklerin hızlı Na kanalını bloke etme gücü de farklıdır. Örneğin lidocaine hızlı bağlanma ve çabuk çözülme özelliği gösterir; intoksikasyon nadiren gelişir. Buna karşın disopyramide kanala hızlı bağlanma gösterirken, özellikle kalp hızı yüksekse kanaldan ayrılması daha yavaştır, birikerek ilaca bağımlı blok oluşturma olasılığı daha yüksektir. Antiaritmik bir ilacın molekül ağırlığı ne kadar fazlaysa kanala yapışma ve ayrılma hızı o kadar yavaş olmaktadır.

Bugün özellikle ileti tipi aritmilerde en fazla sorumlu tutulan mekanizma reentridir. Reentride tek yönlü blokların, refrakterliği birbirinden farklı hü-

relerin bulunması gereklidir. İşte **antiaritmikler refrakterliği** birbirinden farklı hücre **grupları** yaratarak, bazen de uyarı yolu üzerinde refrakter **hücre grupları** yaratmak yoluyla reentri mekanizmasını başlatarak yeni taşiaritmilere neden olurlar. Sotalol, **procainamide**, quinidine aksiyon potansiyel süresini **uzatarak** aritmi gelişimini kolaylaştırırlar. Aksiyon potansiyelinin repolarizasyon safhasının uzaması supernormal fazda yeni bir uyarının gelerek (**R on T fenomeni**) bazen tehlikeli olabilecek aritmilerin **başlamasına** (örneğin torsades de pointes) yol açabilir (2). **Torsades de pointes** quinidine, disopyramide **ve** procainamide gibi antiaritmik ilaç alanların %2-3 **ünde** görüldüğü bildirilmiştir (18). Hipokalemi, devamlı ventriküler taşikardi konjestif kalp yetmezliği varsa görülme oranı artar (2).

Zayıf beta bloke edici etkisi de olan Grup **1 antiaritmikler**den propafenone günümüzde özellikle komplike ventriküler aritmilerde giderek yaygın **bir** şekilde kullanılmaya başlanmıştır (8). 1579 hastalık bir seride ise propafenone'nun proaritmik etkisi **%4** olarak bildirilmiştir (2). Propafenone'nin proaritmik etkisinin tedavisi daha güçtür. Bu durum genellikle propafenone'nin diğer ilaçlara dirençli, sol ventrikül fonksiyonları sınırda olan vakalarda kullanılmasıyla açıklanmaya çalışılmaktadır (8).

Antiaritmikler ve ciddi aritmiler arasındaki ilişkilerle ilgili olarak son zamanlarda yapılmış **birçok** çalışma vardır, örneğin, Minardo ve arkadaşları **30** hastada gelişen 40 ventrikül fibrilasyonu **olgusunu** incelemişlerdir. Bunlardan 15'inin quinidine, 11'inin procainamide, 6'sının disopyramide, 8'inin ise diğer ilaçların alımı sırasında geliştiği gözlenmiş, ventrikül fibrilasyonunun tedavinin ortalama 3. günü geliştiği belirtilmiştir. Hastaların 15'inde serum ilaç düzeyleri normal sınırlarda bulunmuştur. Oniki hastada **hipokalemi** saptanmıştır. Çalışmadaki hastaların **25 aylık** izlenilen sırasında bir hastada ani ölüm görülmüştür (6).

Proaritmiler içinde çok sık görüldüğü halde **belki** de fazla üzerinde durulmayan bir grubu da **bradiaritmiler** oluşturmaktadır. A-V **düğüm** refrakterliğini ve vagal tonusu artıran dijital, beta bloke **edici ilaçlar**, sinüs düğümü disfonksiyonuna yol açan **verapamil** bradikardi yapan başlıca antiaritmiklerdir. Kombine kullanımda bu etki fazlalaşır.

TEDAVİ

Proaritmilerin tedavisi, **proaritmiiyi tanımak, en** azından proaritmiden şüphe **etmekle başlar. Bunun** için de antiaritmik ilaçlar bir **hastanın** izleminde **bu** antiaritmik **ilacın bizzat kendisine** bağımlı **aritmilerin** gelişebileceği **fikri akılda** tutulmalıdır.

Proaritmi tanısı konduğunda **ilk yapılacak olan** sorumlu **olan ya da sorumlu olduğu düşünülen** ilacın

kesilmesidir (2). Birçok aritmide eğer hasta hemodinamik yönden stabil ise, hastanın gözlenmiş bu arada başta elektrolit bozuklukları olmak üzere kolaylaştırıcı faktörlerin elden geldiğince giderilmesi, kalp yetmezliği veya iskemik kalp hastalığına yönelik tedavi yeterlidir. Bu arada hastanın aldığı ilaç kombinasyonları da proaritmeye yol açma açısından yeniden gözden geçirilmelidir.

Tedavide daha sonraki aşama; ortaya çıkan yeni aritminin tedavisidir. Ortaya çıkan aritmeye yönelik spesifik tedavi şekillerini kısaca özetlemeden önce pratik bir kaç noktaya değinmek yararlı olacaktır.

Hem proaritmimin ilaçla tedavisinde, hem de daha önemli olarak bir aritminin tedavi edilmesi gündeme geldiğinde hekim öncelikle olaya risk/yarar ilişkisi açısından yaklaşmalıdır. Aritminin bir ilaçla bastırılması mortaliteyi azaltacak mıdır? Verilmesi düşünülen ilacın yan etkileri ve bunların görülme sıklığı nelerdir? Eğer yeni bir ilacın kullanılması düşünülüyorsa bu ilacın klasik ilaç rejimine oranla ne gibi üstünlükleri vardır? Kullanılması düşünülen ilaç hastanın almakta olduğu ve almak zorunda olduğu ilaçlarla nasıl etkileşecektir. Başlanması düşünülen tedavi bu sorulara bulunacak yanıtlara göre planlanmalıdır. Halen elimizdeki ilaçlardan hiçbirinin ideal olmadığı unutulmamalıdır.

Aritmi tedavisi ampirik bir tedavi olmamalı, tedavi edilmesi planlanan aritminin oluş şekli eldeki olanaklarla çözümlenmeye çalışılmalıdır.

Antiarritmik ilaçların standart dozları yoktur. Doz, hastaya ve aritminin cinsine göre hekim tarafından saptanmalıdır. Pratik olarak ilaca ufak dozdan başlanmalı, doz gerekiyorsa giderek artırılmalıdır.

Eğer akut ventriküler taşikardi gibi kısa sürede ilaç cevabının görülmesi gereken bir aritmi ile karşı karşıya değilseniz; antiarritmik ilaca doğrudan idame doz ile başlanmalı, yükleme dozundan kaçınmalıdır. Özellikle myokardiyal (düzeye) ulaşmada yükleme dozu vermenin ek yarar sağlamadığı unutulmamalıdır (19).

İdeal olarak antiarritmik tedaviye hastane koşullarında başlanmalıdır. (2). Genellikle proaritmik tedavinin ilk birkaç gününde gelişmektedir. Pratik olarak antiarritmik tedaviye poliklinikte erken saatte başlanmalı, hasta ilk biriki doz boyunca gözlenmelidir.

Proaritmilerde Aritminin Cinsine Göre Tedavi Prensipleri Şu Şekilde Özetlenebilir (Tablo 3) (2)

— Sinüs Bradikardisi, Sinüs Arresti: İlaç kesildikten sonra atropin ve/veya isoproterenol denenmeli, cevap yok ve hasta semptomatik ise geçici pacemaker uygulanmalıdır. İlacın çok uzun süre alındığı bazı durumlarda kalıcı pacemaker gerekli olabilir.

— Supraventriküler Taşikardi (Bloklu, nonparoksizmal, dijitale bağlı): Dijitalisin kesilmesi, K verilmesi, gerekirse lidocaine, phenytoin, beta bloker verilmesi gerekebilir. Hemodinamik bozukluk gelişirse

Tablo 3. Proaritmilerde Tedavi Prensipleri

	Semptomatik bradikardi	Taşikardi (unstable)	Dijitale bağlı SVT	SVT	Dijitale bağlı VT	VT (kısa Qi)	VT (uzun QT)	Torsades de pointes
Sorumlu ilacın kesilmesi	•	•	•	•	•	•	•	•
Pacemaker	•	○		○		○	•	•
Kardiyopulmoner canlandırma	○	•		○	○	○	○	○
Kardiyoversiyon, defibrilasyon		•	•	○	•	○	○	○
Potasyum			•		•		○	○
Magnezyum sülfat			•		•	•	•	○
Lidocaine		○	•		•	•	•	○
Procainamide, quinidine, disopyramide, flecainide, amiodarone		○	•	○	○	•		
Phenytoin			•	•	•			
Propranolol		○				○	○	○
Bretylium		○				○	○	○
Mexiletine, tocainide						○	○	○
Atropin, isoproterenol, pace	•						•	•

• : önerilen tedavi
○ : Bazen yararlı ya da gerekli
SVT: Supraventriküler taşikardi
VT : Ventriküler taşikardi.

kardiyoversiyon ancak dikkatle yapılabilir (dijitalis intoksikasyonu açısından).

— Ventrikül Taşikardisi (**QT uzaması olmadan**): Kısa süreli lidocaine uygulamasına cevap alınmazsa procainamide, amiodarone denenebilir. Renal atılımı olan bir ilaçta hemodializ de yararlı olabilir. Hemodinamik bozuklukta kardiyoversiyon yapılmalıdır.

— Ventrikül Taşikardisi (Uzun **QT**): Lidocaine, tocainide, mexiletine gibi **QJ** yi daha fazla uzatmayacak ilaçlar denenmelidir.

— Torsades de Pointes: Grup I A ve Grup III ilaçlardan kaçınılmalıdır. Beta blokerler, propafenone denenebilir. Bir ilaçtan sonra torsades de pointes oluşuyorsa aynı gruptan bir başka ilaçla da geliştirilir.

KAYNAKLAR

1. Ruskin JN, Mc Govern B: Garan H: Antiarrhythmic drugs: A possible cause of out-of-hospital deaths. *N Engl J Med* 309: 1302-1306, 1983.
2. Zipes DP: Proarrhythmic effects of antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol* 59: 26E-31E, 1987.
3. Bigger JT, Sahar DI: Clinical types of proarrhythmic response to antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol* 59: 2E-9E, 1987.
4. Nathan AW, Hellestrand KJ, Camm AJ: Proarrhythmic effects of the new antiarrhythmic agent, flecainide acetate. *Am Heart J* 107: 222-228, 1984.
5. Schwartz A, Matlib MA: Balwierzczak J: Pharmacology of calcium antagonist *Am J Cardiol* 55: 3C-7C, 1985.
6. Minardo J, Zipes DP, Miles WM: Drug associated ventricular fibrillation: Analysis of clinical features and **QT** prolongation. *JACC* 7: 158A, 1986.
7. Velebit V, Podrib P, Lown B: Aggravation and provocation of ventricular arrhythmias by antiarrhythmic drugs. *Circulation* 65: 886-894, 1982.
8. Morganroth J: Risk factors for the development of proarrhythmic events. *Am J Cardiol* 59: 32E-37E, 1987.
9. Buxton AE, Josephson ME. Role of electrophysiologic studies in identifying arrhythmogenic properties of antiarrhythmic drugs. *Circulation* 73: Suppl 11: 67-72, 1986.
10. Leonard NH, Greenspan AM: Alan PR: Proarrhythmic responses during electrophysiologic testing. *Am J Cardiol* 59: 45E-48E, 1987.
11. Coumel P: The management of clinical arrhythmias. An overview on invasive versus non-invasive electrophysiology. *Eur Heart J* 8: 92-99, 1987.
12. Bigger JT: Weld FM, Rolinitsky M S : Prevalence of characteristics and significance of ventricular tachycardia (three or more complexes) detected with ambulatory electrocardiographic recordings in the late hospital phase of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 48: 815-823, 1981.
13. Harrison DC: Antiarrhythmic drug classification: New science and practical applications. *Am J Cardiol* 57: 185-187, 1985.
14. Brugada P, Hein JJ, Vvelens H: Arrhythmogenesis of antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol* 51: 1108-1111, 1988.
15. Rinckenberger RL, Prystowsky EN, Jackman WM, Naccarelli GV, Heger JJ, Zipes DP: Drug conversion of nonsustained ventricular tachycardia to sustained ventricular tachycardia during serial electrophysiologic studies: Identification of drugs that exacerbate tachycardia and potential mechanisms. *Am Heart J* 103: 177-184, 1982.
16. Nygaard TW, Sellers TD, Cook TS, Di Marco JP: Adverse reactions to antiarrhythmic drugs during therapy for ventricular arrhythmias. *JAMA* 256: 55-57, 1986.
17. Roden DM: New concepts in antiarrhythmic drug principles. *Prog Cardiol* 15:19-36, 1987
18. Zipes DP: Management of cardiac arrhythmias: Pharmacological, electrical and surgical techniques. In: Braunwald E (ed) *Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine*, 2nd ed. Philadelphia. WB Saunders. 648-682, 1984.
19. Woosley RL, Roden DM: Pharmacological causes of arrhythmogenic actions of antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol* 59:19E-25E, 1987.
20. Chung EK: Some aspects of the anatomy, electrophysiology and hemodynamic of the heart In: Chung EK. *Principles of Cardiac Arrhythmias*. 3rd ed. Baltimore, Williams and Wilkins Co, 1983: 13-53.
21. Rosen MR, Wit AL: Arrhythmogenic actions of antiarrhythmic Drugs. *Am J Cardiol* 59: 10E-18E, 1987.
22. Woosley RL: Risk/benefit considerations in antiarrhythmic therapy (ed) *JAMA* 256: 82-84, 1986.