

Propafenone ve Lidocaine'in Antiaritmik Etkilerinin Akut Miyokard İnfarktüsünde Oluşan Ventriküler Aritmilerde Değerlendirilmesi

ASSESSMENT OF THE ANTIARRHYTHMIC EFFECTS OF PROPAFENONE AND LIDOCAINE IN PATIENTS WITH VENTRICULAR ARRHYTHMIAS DURING ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Dr. Aylekin OĞUZ, Dr. Metin AKİNCİLAR, Dr. Saadet ERSANLI

SSK Göztepe Hastanesi, İSTANBUL

ÖZET

Bu çalışmada akut miyokard infarktüsü teşhisi ile koroner bakım ünitesinde takip edilmekle olan hastalarda gelişen ventriküler aritmilerde propafenonun etkinliği araştırılmıştır. 1 saatlik takipten sonra Lown sınıflamasına göre 3'üncü derece veya daha ileri ventriküler aritmisi olan 40 hasta randomize olarak 20'şer kişilik 2 gruba ayrıldı. Birinci gruba propafenone 1 mg/kg ikinci gruba lidocaine 1 mg/kg intravenöz olarak verildi. Daha sonra birinci gruba 1 mg/dk propafenone, ikinci gruba da 2-3 mg/dk lidocaine intravenöz infüzyonla 24 saat süreyle verildi. Hastalar 1. ve 24'üncü saatlerde değerlendirildi. 1 saat sonunda lidocaine ventriküler erken atımların %45.6'sını baskılamakta, propafenone %72.9'unu baskıladı ($p < 0.05$). 24 saat sonunda ise lidocaine %96.3, propafenone %98.2 oranında baskıladı ($p > 0.05$). Propafenone özellikle ilk 1 saatte ventriküler erken atımların kontrolünde lidocaineden daha etkili görünmesine rağmen 24 saatin sonunda her iki ilacın da etkinliği eşit bulunmuştur.

Anahlar Kelimeler: Akut miyokard infarktüsü, Ventriküler aritmi, Propafenone, Lidocaine

T Klin Kardiyoloji, 1991;4:83-87

Geliş Tarihi: 20.8.1990

Kabul Tarihi: 3.12.1990

Yazışma Adresi: Dr. Aylekin OGUZ,
SSK Göztepe Hastanesi, İSTANBUL

SUMMARY

The purpose of this study is to assess the value of propafenone to suppress the ventricular arrhythmias occurring at the patients recovered in the coronary care unit with the diagnosis of acute myocardial infarction. 40 patients who had 3rd degree or more complicated ventricular arrhythmias according to the Lown classification after 1 hour follow-up period, were assembled randomly in 2 groups of 20. One of the groups was administered propafenone, the other lidocaine, both at the initial dose of 1 mg/kg intravenously. Afterwards, the lidocaine group was administered 2-3 mg/min of lidocaine, and the propafenone group was given 1 mg/min of propafenone, both by continuous infusion. All of the patients were evaluated at the 1st and 24th hours. After 1 hour, lidocaine suppressed 45.6% of the premature ventricular contractions (PVCs), while propafenone suppressed 72.9%. After 24 hours lidocaine and propafenone suppressed 96.3% and 98.2% of the PVCs respectively. We concluded that, propafenone was significantly more efficient than lidocaine in suppressing the PVCs, especially during the 1st hour ($p < 0.05$). After 24 hours, however, the effectiveness of the two drugs were equal.

KeyWords: Acute myocardial infarction, Ventricular arrhythmia, Propafenone, Lidocaine

Turk. J. Cardiol. 1991;4:83-87

Koroner bakım ünitesine yatırılan akut miyokard infarktüsü (AMI) hastaların hemen hepsinde 24 saatlik monitorizasyonda aritmi tespit

edilir (1). Supraventriküler aritmilere göre daha tehlikeli olan ventriküler aritmilerden izole olanlar genellikle "benign"dir ve müdahaleye gerek kalmadan kaybolabilir. Fakat hayatı tehdit eden ventriküler aritmilerin acilen tedavisi yapılmalıdır. Bu grup içinde "R-on T fenomeni", multifokal ventriküler erken atımlar (VEiA), bigemine veya trigemine atımlar, "couplet"ler ve dakikada 5'ten daha sık gelen "salvo" VEA'lar bulunur (1,2).

Ventriküler aritmilerin tedavisinde yıllardır başarıyla kullanılan lidocaine bazı vakalarda etkisiz kalmakta, bazan da ciddi yan etkilere yolaçabilmektedir (3,4). Class Ic türü antiaritmik bir ilaç olan propafenone sıklıkla lidocaine'in yerine kullanılmaktadır (3,5).

Bu çalışmada AMI nedeniyle koroner bakım ünitesine yatırılan hastalarda en kritik dönem olan ilk 24 saatte oluşan kompleks ventriküler aritmilerin tedavisinde lidocaine ve propafenoneun etkileri karşılaştırılarak propafenoneun etkili ve güvenilir bir lidocaine alternatifi olup olmadığının tespiti amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma SSK Göztepe Hastanesi koroner bakım ünitesinde 1989 yılı Şubat-Aralık ayları arasında klinik ve elektrokardiografik olarak AMI düşünülerek yatırılan 35 erkek ve 5 kadın toplam 40 hasta üzerinde yapılmıştır.

Hastalar koroner bakım ünitesine yattığından itibaren monitörize edildiler. Daha önceden tespit edilmiş numaralara göre rasgele olarak 1'inci ve 2'inci gruplara ayrıldılar. Acil antiaritmik tedavi gerektirmeyen hastalarda ilk 1 saatteki ritim bozuklukları monitörde takip edildi, 1'inci saat sonunda çalışma kriterlerine uyan, Lown sınıflamasına (6) göre üçüncü derece veya daha kompleks ventriküler aritmileri olan hastalarda tedaviye başlandı.

70 yaşın üstündeki hastalar, lokal anestezi ilaç allerjisi olanlar, belirgin sol kalp yetmezliği veya konjestif kalp yetmezliği bulunanlar, II. ve III. derece antrioventriküler bloğu olanlar, belirgin hasta sinüs sendromu bulguları gösterenler, ileri derecede karaciğer, böbrek yetmezliği ve kronik obstruktif akciğer hastalığı bulunanlar, ciddi elektrolit dengesizliği veya digital inloksikasyonu belirtileri olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Lidocaine ve propafenone başlangıçta 1 mg/kg intravenöz bolus tarzında verildi. Propafenone dozu maksimum 70 mg'ı geçmeyecek şekilde verildi.

Bolus dozunun hemen akabinde birinci gruba 2 mg/dk lidocaine, ikinci gruba ise 1 mg/dk propafenone infüzyonuna başlandı. Lidocaine grubundaki 20 hastanın 12'sinde infüzyon dozu bir süre sonra 3 mg/dk'ya yükseltildi.

Tedaviye başlamadan önce hastaların kan basıncı kaydedildi. Packard monitöründen simultane olarak EKG kaydı alındı. Hastaların primer hastalıkları ve aritmi türleri kaydedildi. 24 saat süreyle monitörden saatlik VEA sayıları takip edildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 59.45 ± 7.31 idi. Lidocaine grubunda 60.0 ± 6.9 , propafenone grubunda 58.9 ± 7.6 idi. Her iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Tedavi öncesindeki 1 saatlik sürede toplam VEA sayısı ortalama 598.4 idi. Lidocaine grubunda 563.9 (306-1071), propafenone grubunda 632.9 (302-1810) ($p > 0.05$). 1'inci saat sonunda lidocaine grubunda saatlik VEA sayısı 306.7'ye düştü. Toplam %45.6'lık bir azalma oldu ($p < 0.01$). Propafenone grubunda ise %72.9'luk bir azalma ile 171.7'ye düştü ($p < 0.001$).

24 saat sonunda lidocaine grubunda VEA sayısı 20.9'a (%96.3), propafenone grubunda 11.9'a (%98.1) düştü. Her iki gruptaki azalma da ileri derecede anlamlı idi ($p < 0.001$).

Lidocaine grubunda nabız sayısı başlangıçta 92.0 ± 16.7 /dk, 1'inci saatte 83.4 ± 17.3 /dk ($p < 0.001$). 24'üncü saatte 82.9 ± 12.9 /dk ($p < 0.01$) idi. Propafenone grubunda ise başlangıçta 80.8 ± 10.9 /dk, 1'inci saatte 78.7 ± 12.3 /dk ($p > 0.05$), 24'üncü saatte 80.7 ± 12.4 /dk ($p > 0.05$) idi.

PR intervalleri lidocaine grubunda başlangıçta 0.16 sn iken, 1 saat sonunda 0.15 sn'ye düştü ($p > 0.05$). Propafenone grubunda ise başlangıçta 0.14 sn olan PR intervali 1 saat sonunda 0.166 sn'ye yükseldi ($p < 0.05$). 24 saat sonunda lidocaine grubunda 0.15 sn olan PR intervali, propafenone

Tablo 1. Hastaların Özellikleri

	Lidocaine Grubu	Propafenon Grubu	
— Yaş	60.0 ± 6.9	58.9 ± 7.6	p > 0.05
— Cins			
Erkek	17	18	p > 0.05
Kadın	3	2	
-Ağırlık(kg)	72.6 ± 8.6	70.9 ± 7.4	p > 0.05

grubunda 0.16 sn idi. Her iki grupta da farklar anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Başlangıçta QRS süresi lidoeaine grubunda 0.068 sn iken, 1. saatte 0.069 sn, 24. saatte 0.060 sn olarak ölçüldü ($p > 0.05$). Propafenone grubunda başlangıçta 0.062 sn, 1. saatte 0.072 sn ($p < 0.05$), 24. saatte 0.77 sn ($p < 0.001$) bulundu.

Düzeltilmiş QT intervalleri (QTc) her iki grupta da başlangıçta 0.37 sn iken lidoeaine grubunda 1. saat sonunda 0.36 saniyeye düştü. 24. saatteki QTc

değeri de gene 0.36 sn idi. Azalmalar istatistiki olarak anlamsızdı ($p > 0.05$).

Propafenone grubunda ise 1. saat sonunda 0.38 saniyeye, 24. saat sonunda 0.379 saniyeye uzadı. Her iki değer de istatistiksel olarak anlamsızdı ($p > 0.05$).

Bu bulgular Tablo 2 ve Tablo 3'de gösterilmiştir.

Lidoeaine grubunda 4 hasta, propafenone grubunda 1 hasta tedavi esnasında exitus oldular (Tablo 4).

Tablo 2. Lidoeaine Tedavisinin Etkileri

	Tedavi Öncesi	1. Saat	24. Saat
Nabız (/dk)	92.0 ± 16.7	83.4 ± 17.3***	82.9 ± 12.9***
Kan basıncı (mmHg)			
Sistolik	134.0 ± 31.2	123.8 ± 28.7**	119.7 ± 31.18**
Diastolik	85.2 ± 19.8	82.8 ± 19.24**	76.6 ± 19.86**
EKG bulguları			
PR (sn)	0.16	0.15	0.15
QRS (sn)	0.068	0.069	0.069
QTc (sn)	0.37	0.36*	0.36*
VEA (/saat)	563.9	306.7**	20.9***

VEA: Ventriküler erken atım

- * p<0.05
- * p<0.01
- *** p<0.001

Tablo 3. Propafenone Tedavisinin Etkileri

	Tedavi Öncesi	1. Saat	24. Saat
Nabız (/dk)	80.8 ± 10,9	78.7 ± 12.3	80.7 ± 12.4
Kan basıncı (mml lg)			
Sistolik	134.7 ± 42.22	124.36 ± 28.74	120.3 ± 28.43
Diastolik	87.3 ± 20.32	83.5 ± 19.33	77.4 ± 18.35
EKG bulguları			
PR (sn)	0.14	0.166*	0.16
QRS (sn)	0.062	0.072	0.077***
QTc (sn)	0.37	0.38	0.379
VEA (/saat)	632.9	171.7***	11.9***

VEA: Ventriküler erken atım

- * p<0.05
- ** p<0.01
- *** p<0.001

Tablo 4. Eksitus Olan Hastaların Özellikleri

Vaka / Grup	AMI	Görülen Aritmiler	Ölüm Saati ve Nedeni
1) Lidoeaine	Yaygın anterior	Multifokal, salvo VEA + VT	22. saat Asistoli
2) Lidoeaine	Anteroseptal	Multifokal, salvo VEA + Ron T	13. saat Ventr. fibr.
3) Lidoeaine	Yaygın anterior	Multifokal, salvo VEA + Ron T	23. saat R on T Ventr. fibr
4) Lidoeaine	inferior	Multifokal, salvo VEA + VT	13. saat Kardiojenik şok Ventr.fibr
5) Lidoeaine	Inferior	Unifokal, salvo VEA	15. saat AV disosiasyon, Asistoli

Lidocaine grubundaki 10 hastada ekstrakardiyak yan etki, 2 hastada kardiyak komplikasyonu, 4 hastada ise hem kardiyak, hem de ekstrakardiyak yan etki ortaya çıktı. 4 hastada ise hiçbir yan etki görülmedi.

Propafenone grubundaki 9 hastada ekstrakardiyak yan etki, 1 hastada istenmeyen kardiyak komplikasyon, 7 hastada ise hem kardiyak hem de ekstrakardiyak yan etki ortaya çıktı. 3 hastada hiçbir yan etki görülmedi.

Tedavi esnasında görülen kardiyak ve ekstrakardiyak komplikasyonlar Tablo 5 ve Tablo 6'da gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Miyokard infarktüsünün akut dönemindeki ventriküler aritmiler "Class I" antiaritmik bir ajana

Tablo 5. Tedavi Esnasında Görülen Kardiyak Komplikasyonlar

Komplikasyon	Lidocain Grubu 20 hasta	Propafenon Grubu 20 hasta
Proaritmik etki	5	1
Bradikardi	1	—
Dal blokları	—	5
A-V bloklar	i	—
Kalpyetmezliği	—	2
Kardiyojenik şok	i	—
Ciddi hipotansiyon	1	—
Kardiyak arrest	i	1

Tablo 6. Tedavi Esnasında Görülen Ekstrakardiyak Yan Etkiler

Komplikasyon	Lidocain Grubu 20 hasta	Propafenon Grubu 20 hasta
Baş dönmesi	4	9
Sersemlik, uyuklama	9	—
Ajitasyon	1	—
Parcsteci	2	—
Öfori	4	—
Tinnitus	2	—
Bulanık görme	1	2
Bulantı, kusma	6	7
Konvülsiyon	1	—
Solunum depresyon	1	—
Konstipasyon	—	6
Ağızda metalik tad	—	13
Bağ ağrısı	—	1

yeterince cevap vermeyebilir, halta bazan ilaçlar durumu daha da kötüleştirir (4,7). Buna karşılık subakut dönemde görülen aritmiler Hiss-Purkinje sisteminden çıkar ve bu sebeple "Class I" antiaritmik ilaçlara özellikle cevap verir (1).

Propafenone, Class Ic antiaritmik bir ilaçtır. Aksiyon potansiyelinin sıfır fazının hızını düşürmekle kalmayıp repolarizasyonu da yavaşlatır. Bu etkisi ile QRS'i genişletir ve/veya QT intervalini hafifçe uzatır (5,8). Bu grup ilaçların ciddi yan etkilerinin olması sebebiyle klinik pratikte yalnızca AMİ'nde görülen refrakter aritmilerde kullanılması önerilir (1,29). Çalışmamızda lidocaine grubunda 4 hasta, propafenone grubunda ise 1 hasta exilus nedeniyle çalışmayı tamamlayamamıştır. Literatürde de bu civarda mortalite bildirilmektedir (3).

Propafenonun aritmi üzerine akut etkisi lidocaine'den daha iyi bulunmuştur. 24 saat sonunda ise etkiler birbirine eşittir. Rehnquist ve arkadaşları (2) ilk gün sonunda lidocaine için %73, propafenone için %75 oranında supresyon bildirmişlerdir. Burada da aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

Propafenonun hem multifokal, hem de unifokal VEA'ları baskılayabildiği, buna karşılık lidocaine'in daha çok unifokal VEA'ları baskıladığı bildirilmiştir (2,3,10). Çalışmamızda hem lidocaine hem de propafenone her iki tip VEA'lar üzerine etkili bulunmuştur.

Lidocaine grubunda 6 hastada başlangıçta kısa da olsa bir ventriküler taşikardi (VT) atağı mevcuttu. Bu hastaların 4'ünde tedavi süresince VT tekrarlamadı. 2 hastada ise ventriküler fibrilasyon (VF) gelişti. Ayrıca başlangıçta VT'si olmayan 3 hastada tedavi esnasında VF gelişti. Propafenone grubunda ise başlangıçta 3 hastada VT atakları vardı. Tedavi süresince bunlarda VT tekrarlamadı. Diğer araştırmacılar da VT ataklarını önleme açısından propafenonun lidocaine'den daha etkili olduğunu bildirmişlerdir (9).

Lidocaine ve propafenone kan basıncı üzerine hipotansif etki göstermiştir. Rehnquist ve arkadaşları (2) 24 saat sonunda hem lidocaine hem de propafenone grubunda 20 mmHg'lik bir kan basıncı düşüşü tespit etmişlerdir.

Kalp hızı üzerine yavaşlatıcı etkileri her iki ilaç içinde aynı derecede bildirilmiş olmasına rağmen (3,8) çalışmamızda lidocaine'in bradikardik

etkisi propafenondan fazla idi. Bunun, başlangıçta nabız hızları arasındaki farktan, propafenone dozunun nispeten düşük olmasından, propafenone grubundaki 2 hastada görülen kalp yetmezliğinin kalp hızını arttırmamasından olabileceği düşünülmüştür.

PR intervalini lidoeaine etkilemezken propafenonda hafif bir uzama tespit edilmiştir. Ancak hiç bir hastada I. derecede atrioventriküler blok ortaya çıkmamıştır.

Lidoeaine aksiyon potansiyelinin faz-sıfırında bir değişiklik yapmadığından ORS süresine etkisizdir (3). Propafenone ise faz-sıfırı kuvvetle baskılar (5,8,11). Çalışmamızda propafenone QR8 süresini anlamlı derecede uzatmıştır.

Lidoeaine grubunda %80, propafenone grubunda %85 oranında yan etki tespit edilmiştir. Kardiyak komplikasyonlar bakımından diğer çalışmalara (1,2,4,10) benzer sonuçlar elde edilmesine rağmen ekstrakardiyak yan etkiler bizim hastalarımızda daha fazla idi. Burada, kullanılmak zorunda kalınan diğer ilaçların etkili olduğu düşünülebilir. Dikkati çeken bir özellik ise lidoeaine grubunda genellikle santral sinir sistemi ile ilgili yan etkiler görülürken, propafenone grubunda gastrointestinal yan etkilerin ön planda oluşu idi.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre propafenone AMI'de oluşan ventriküler aritmilerin tedavisinde etkili bir lidoeaine alternatifi olabilir. Ancak yan etkilerin çıkabileceği bilinmelidir, Lidoeaine ise eskiden beri bilinen etkili bir ilaç olmasına rağmen tahmin edilenden fazla yan etkiye sahip olabilir. Bu sebeple antiaritmik bir ilaca başlamadan önce tedavi endikasyonu titizlikle değerlendirilmelidir.

*Derghin Notu: "CAST" sonuçlarına göre, IC grubunda olan Propafenonun da uzun süreli kullanımındaki etkileri için dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Furberg CD: Effect of antiarrhythmic drugs on mortality after myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1983, 52:32C-36C.
2. Rehnquist N, Friesson CG, Eriksson S, Olsson G, Suenson G: Comparative investigation of the antiarrhythmic effects of propafenone (Rytmonorm) and lidoeaine in patients with ventricular arrhythmias during acute myocardial infarction. *Acta Med Scand*. 1984, 216:525-30.
3. Mycrburg RJ, Kessler KM: Clinical assesment and management of arrhythmias and conduction disturbances. In *The Heart*, Hurst 1W (Ed) McGraw-Hill. New York, 1990, 535-60.
4. Nathan AW, Bexton RS, Iellestrand K.I, Canım AJ: Fatal ventricular tachycardia in association with propafenone, a new class Ic antiarrhythmic agent. *Postgrad Med J*, 1984, 60:155-6.
5. Podrid PI, Lown B: Propafenone a new agent for ventricular arrhythmia. *Am Coll Cardiol*, 1984,4:117-25.
6. Lown B, Wolf M: Grading system for ventricular ectopy. *Circulation*. 1971,44:130-42.
7. Torres V, Mowers D, Somberg JC: The arrhythmogenicity of antiarrhythmic agents. *Am Heart J*. 1987, 109:1090-7.
8. Dukes ID, Vaughan Williams EM: The multiple modes of action of propafenone. *Eur Heart J*. 1984, 5:115-25.
9. Brodsky MA, Allen BI: Ventricular tachycardia in patients with impaired left ventricular function: The role of propafenone. *Clin Prog Electrocardiol*, 1986, 4:546-52.
10. Salerno DM, Hodges M: The efficacy of propafenone for treatment of ventricular ectopic depolarizations. *Clin Prog Electrocardiol*, 1986,4:528-34.
11. Michelson EL, Dreifus LS: Newer antiarrhythmic drugs. *Med Clin North Am*. 1988, 72:275-319.