

Yavaş Ventrikül Cevaplı Atriyal Fibrilasyon Vakalarında Teofillinin Erken ve Uzun Süreli Takibi

ACUTE AND LONG-TERM EFFECTS OF THEOPHYLLINE IN ATRIAL FIBRILLATION WITH SLOW VENTRICULAR RESPONSE

Bülent KILIÇCIOĞLU*

* Dr.Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD, MANISA

ÖZET

İlaçlara bağlı olmayan yavaş ventrikül cevaplı 11 semptomatik atriyal fibrilasyon olgusu yavaş salınımlı teofillin ile tedavi edildi. İlacın istirahat elektrokardiyografisinde (EKG) kalp hızına ve Holter monitör kaydındaki 24 saatlik ortalama, en düşük, en yüksek kalp hızına ve pause sayısına etkisi incelendi. İlaça cevap erken dönemde (ilk 3-5 gün) ve altı aylık tedavi sonunda değerlendirildi. Uzun süreli tedavide 9 hastada günde 700 mg, 2 hastada 350 mg teofillin kullanıldı, istirahat EKG'sinde kalp hızı ortalaması 45 ± 3 /dk iken ilacı takiben erken dönemde 65.4 ± 5.6 ($p<0.001$), altı ay sonra ise 63.8 ± 5.6 /dk'ya yükseldi ($p<0.001$). Böylece istirahat kalp atım sayısında %41.8, Holter monitör de 24 saatlik ortalama kalp hızında %35.3 ve en düşük kalp hızında ise %14.8 oranında ve anlamlı artış saptandı. Yine Holter monitörde 2.5 saniyeden fazla süren pause sayısında da %38'lik bir azalma saptandı. Genellikle ilaç iyi tolere edildi, hastaların bitkinlik, çabuk yorulma gibi şikayetleri azaldı.

Sonuç olarak teofillin'in yavaş ventrikül cevaplı atriyal fibrilasyon olgularında düşük kalp hızına bağlı semptomların tedavisinde yararlı olabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Teofillin, Atriyal fibrilasyon, Yavaş kalp hızı

T Klin Kardiyoloji 1996, 9:142-144

Atriyal fibrilasyon kronik aritmilerin başında gelir. Değişik etiyojik nedenlere bağlı olarak oluşabilir. Genellikle hızlı ventrikül cevaplı, seyrek olarak da düşük ventrikül cevaplı olabilir (1,2). Düşük ventrikül cevaplı atriyal fibrilasyonlu olguların bir kısmı semptomsuz olursa da, pek çoğunda halsizlik, çabuk yorulma, baş dönmesi veya senkop gibi semptomlar görülebilir (3,4). Bazı gözlemlere göre yavaş ventrikül cevaplı atriyal fibrilasyon yaşla birlikte artma gösterir, çünkü yaşlılarda eşlik eden atrioventriküler ileti bozukluğu nedeniyle kalp hızında azalma eğilimi vardır (5).

Teofillin ksantin türevi bir ilaç olup bronş düz kaslarını fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek genişletir.

Geliş Tarihi: 27.04.1994

Yazışma Adresi: Dr.Bülent KILIÇCIOĞLU
Mithatpaşa Cad. No:583/11
Küçükyalı 35280 İZMİR

SUMMARY

Eleven patients with symptomatic atrial fibrillation and a slow ventricular response not related with drug therapy were treated with slow-release theophylline. Response to therapy was evaluated both acutely (in 3-5 days) and after a follow-up of 6 months. During long-term follow-up, with a daily theophylline dosage of 700 mg/day, there was a significant increase in the resting heart rate of 41.7% with an increase of 35.3% in the 24-hour mean heart rate and 14.8% increase in the minimal heart rate on Holter ECG monitoring. In addition, cardiac pauses longer than 2.5 seconds reduced 38%. The drug was generally well tolerated, and patients felt better with less asthenia and fatigue. According to these results theophylline could be considered to be an effective therapy for symptomatic patients with atrial fibrillation and slow ventricular response.

Keywords: Theophylline, Atrial fibrillation, Slow heart rate

T Klin J Cardiol 1996, 9:142-144

Ayrıca bronko-konstriksiyon yapan adenosini inhibe ederek bronkodilatasyon yapar. Kalpte ise pozitif inotropik ve pozitif kronotropik etki yapar. Teofillinin gençlerde saptanan semptomatik paroksimal bradikardilerde veya hasta sinüs sendromunda semptomları gidermede veya pauseleri azaltmada etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (6,7).

Çalışmamızda teofillinin yavaş salınımlı şeklini kullanarak yavaş ventrikül hızlı atriyal fibrilasyon olgularında kalp atım sayısının erken ve 6 aylık tedavi sonunda nasıl etkilenebileceğini araştırdık. EKG'de istirahat kalp hızı 24 saatlik Holter monitörde ortalama kalp hızı, en düşük kalp hızı, en yüksek kalp hızı ve pause sayısına etkisini inceledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

İstirahat elektrokardiyogramlarında (EKG) en az bir yıldan beri atriyal fibrilasyon ritmi olan, kalp hızı ortalama 50/dak'nın altında bulunan ve halsizlik, yorgunluk, baş

dönmesi gibi şikayetleri olan 4'ü kadın, 7'si erkek toplam 11 hasta bu çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalamaları 66 ± 1 (52-80) idi. EKG'lerinde dal bloğu, ileri kalp yetersizliği olmayan, son bir yıl içinde miyokard infarktüsü geçirmemiş ve herhangi bir akut hastalık geçirmekte olmayan olgular seçildi. Hastaların hepsinde de elektrolitler ve tiroid hormonları normal sınırlardaydı. Kardiyak veya otonom sinir sistemini ve adenosin metabolizmasını etkileyen (dipyridamol veya diazepam) ilaç kullanıyorlardı. Hastalara ihtiyaca göre sadece diüretik, konverting enzim inhibitörleri ve nitratlar sabit dozda kullanıldı.

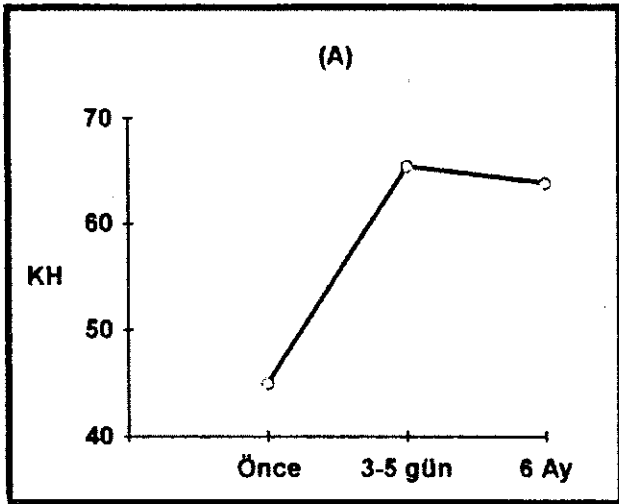
Aktif tedaviye başlamadan önce hastaların istirahat EKG'leri çekildi ve bir dakikalık ritim trasesinde kalp atım sayıları hesaplandı. Fizik muayene ve laboratuvar testleri yapıldıktan sonra Compas model cihaz ile 24 saatlik Holter monitoring kaydı yapıldı. 24 saatlik ortalama, en yüksek ve en düşük kalp hızı saptandı, ayrıca 24 saat içinde 2.5 saniyeyi aşan R-R aralığı sayıları araştırıldı.

Daha sonra hastalara günde 2 defa 350 mg yavaş salınımlı teofilin verildi ve bu tedaviyi takiben 3-5 gün içinde EKG ve Holter monitoring kayıtları tekrarlandı. Elde edilen sonuçlar Hacı'nın erken etkisi olarak değerlendirildi. Bu ölçümlerden sonra 9 hastada aynı dozda, 2 hastada gastrointestinal şikayetler nedeniyle yarı dozda teofilin'le tedaviye altı ay devam edildi, sonunda ölçümler tekrarlandı.

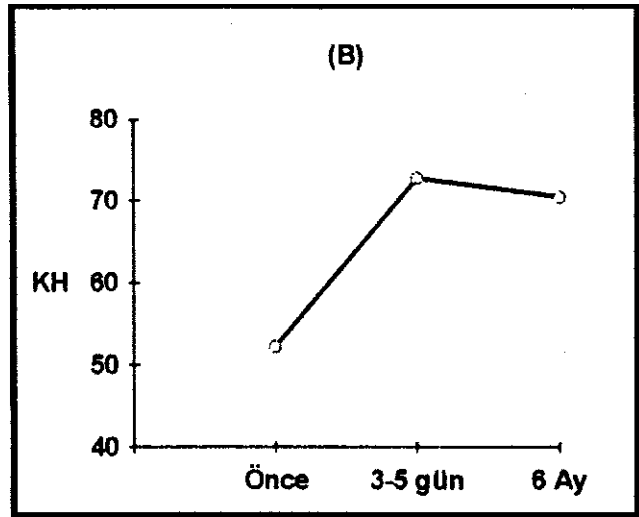
Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesinde ortalama \pm standart sapma ve student t testi kullanılmıştır.

BULGULAR

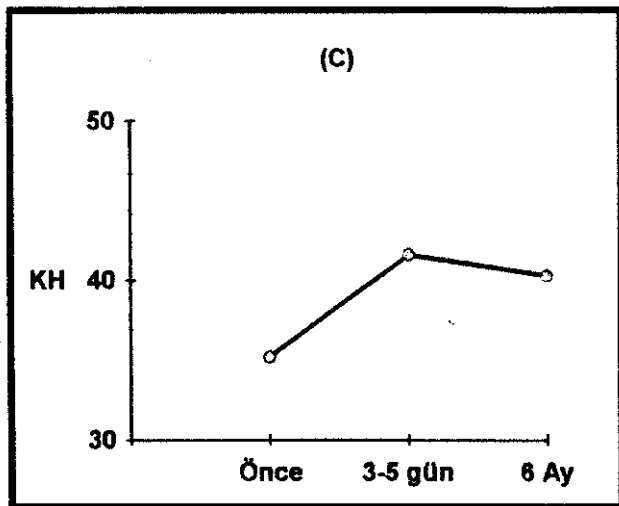
Teofilinin EKG'de istirahat kalp atım sayısına, Holter monitörde ortalama kalp hızı, en düşük kalp hızı, en yüksek kalp hızı ve pause'lerin sayısına ve kan basıncı üzerine erken ve 6 ay sonra etkilerinin sonuçları Şekil 1a, 1b, 1c ve 1d'de verildi.



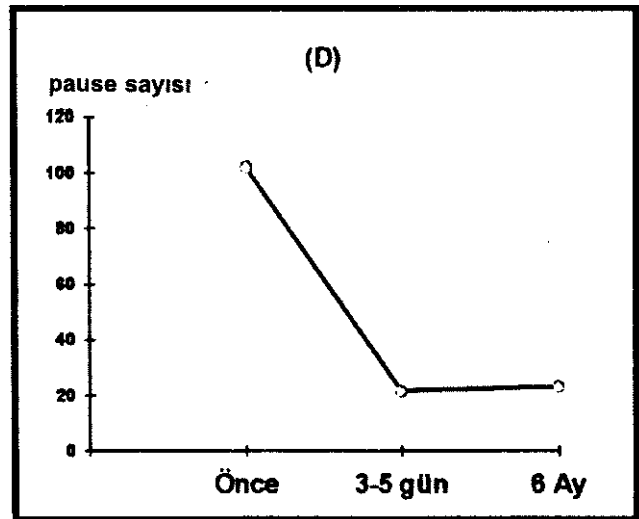
Şekil 1a. Teofilinin kalp hızına etkisi



Şekil 1b. Teofilinin Holter monitörde saptanan 24 saatlik ortalama kalp hızına etkisi



Şekil 1c. Teofilinin Holter monitörde saptanan en düşük kalp hızına etkisi



Şekil 1d. Teofilinin Holter monitörde saptanan 2.5 saniyeden uzun süren pause sayısına etkisi

istirahat kalp atım sayısına ilacın etkisi: EKG'de saptanan 1 dakikalık kalp hızı ortalaması ilaç öncesi 45 ± 3.0 iken ilacı takiben erken dönemde 65.4 ± 5.6 ($p < 0.001$), altı ay sonra 63.8 ± 5.6 'ya yükseldi ($p < 0.001$). ilacın erken etki değeri ile altıncı ay değeri arasında istatistiksel fark yoktu.

Holter'de saptanan 24 saatlik ortalama kalp hızına ilacın etkisi: ortalama kalp hızı ilaç öncesi 52 ± 2.3 /dk iken, ilacı takiben ilk 3-5 günde 72.7 ± 6 /dk'ya ($p < 0.001$), altıncı ayda ise 70.4 ± 5.5 ($p < 0.001$) yükseldi, ilacın erken etki değeri ile altıncı ay değeri arasında istatistiksel fark bulunmadı.

Holter'de saptanan en düşük kalp hızına ilacın etkisi: ilaç öncesi 35.2 ± 3.4 /dk iken, ilacı takip eden ilk 3-5 günde 41.6 ± 7.7 /dk'ya ($p = 0.026$), altıncı ay sonunda ise 40.3 ± 5.2 /dk'ya ($p = 0.015$) yükseldi. İlacın erken ve geç etkisine ait değerler arasında istatistiksel fark bulunmamıştır.

24 saatlik Holter kaydında saptanan en yüksek kalp hızına ilacın etkisi: En yüksek kalp hızı ilaç öncesi 90.3 ± 10.5 iken, ilacın alınmasını takiben ilk 3-5 günde 113.4 ± 10.5 /dk ($p < 0.001$), altı ay sonunda 11.5 ± 9.5 ($p < 0.001$) bulundu. İlaça bağlı erken ve 6 ay sonraki değerler arasında istatistiksel fark bulunmadı.

24 saatlik Holter kaydında saptanan ve 2.5 saniyeyi aşan R-R aralığının sayıları: İlaç öncesinde 101.9 ± 92 ilacı takiben ilk 3-5 günde 21.6 ± 25.3 ($p < 0.001$), altıncı ay sonunda ise 23.0 ± 25.0 ($p < 0.001$) bulundu, ilaç öncesi ile erken ve altı ay sonunda ölçülen kan basıncı değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Altı ay süre ile 700 mg/gün teofilin alan 9 hasta ile 350 mg/gün teofilin alan 2 hastada ilacın istirahat, en düşük ve en yüksek ve ortalama kalp hızına etkisi erken devre ile mukayese edildiğinde belirgin bir fark bulunmadı.

Bu sonuçları % olarak ifade etmek istersek; ilaca bağlı altıncı ay değerleri ile ilaç öncesi değerler karşılaştırıldığında ilaç uygulandıktan sonra istirahat kalp atım sayısında %41.8, Holter monitör ile saptanan 24 saatlik ortalama kalp hızında %35.3 en düşük kalp hızında %14.8'lik bir artış saptanmıştır. Holter monitör ile saptanan pause sayısında da %38'lik bir azalma saptanmıştır.

TARTIŞMA

Atriyal fibrilasyon değişik etiyolojilerle oluşan, özellikle ileri yaşlarda sık rastlanılan bir aritmi şeklidir. Ventrikül hızı yüksek olan kronik olgularda hızı yavaşlatmak ne kadar gerekli ise, ventrikül hızı yavaş olup bu nedenle semptomatik olanlarda da hızı arttırmak o denli gereklidir. Yavaş ventrikül hızı eğer bir ilaca bağlı ise o ilacı kesmek veya azaltmak çoğu kez yeterli olabilir. Eğer ilaca bağlı değil ise, hastaların semptomlarını ortadan kaldırmak için ilaç tedavisi, hatta pacemaker takılarak tedavi edilmesi öngörülebilir (8,9).

Elektrofizyolojik araştırmalarda, teofilinin atrioventriküler düğümüne etki ettiği ve atrioventriküler iletimi hızlandırdığı gösterilmiştir (10). Teofilinin pozitif kronotropik ve pozitif dromotropik etkisi sinüs düğümü otomatitesisi-

ni ve atrioventriküler düğüm iletimini deprese eden adenozin'in bu etkisini antagonize etmesine bağlanmaktadır (7,11,12).

Datillo ve ark. (10), yavaş ventrikül cevaplı atriyal fibrilasyon olgularında teofilinin egzersiz testi esnasında kalp hızını yükselttiğini göstermişlerdir. Olsson ve ark. (2) da bizim çalışmamıza benzer şekilde teofilinin yavaş ventrikül cevaplı semptomatik atriyal fibrilasyon olgularında kalp hızını arttırdığını ve semptomları azalttığını olgularında saptamışlardır.

Olgularımızda istirahat EKG'leriyle ve Holter kayıtları ile saptanan ortalama kalp hızı ile en düşük kalp hızı değerleri ilacın 3-5 günlük kullanılmasını takiben artmış ve bu artış altı ayın sonunda da devam etmiştir. Ayrıca bu olgularda 2.5 saniyeden uzun R-R episodları da ilaç tedavisi ile anlamlı olarak azalmıştır, ilaç tedavisi öncesi hastalarda saptanan halsizlik, çabuk yorulma ve baş dönmesi gibi şikayetlerin azaldığı bazı vakalarda tamamen kaybolduğu saptanmıştır. Genellikle ilaç iyi tolere edilmiş, sadece 2 hastada ilacın 350 mg'a indirilmesini gerektiren gastrointestinal şikayetleri olmuştur.

Bu bulgularımıza dayanarak ilaca bağlı olmayan yavaş ventrikül cevaplı hızlı atriyal fibrilasyon olgularında teofilin'in ritmi hızlandırmada ve semptomların giderilmesinde yararlı bir ilaç olduğu kanısına vardık.

KAYNAKLAR

1. Kastor JA. Atrial fibrillation. In: Kastor JA, ed. Arrhythmias. Philadelphia: WB Saunders, 1994:25.
2. Olsson SB, Allesie MA, Campbell RWF. Atrial fibrillation: Mechanisms and therapeutic strategies. In: Armant NY, eds. Futura Publish Co Inc, 1994:157.
3. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolff PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. JAMA 1985; 254:3449-53.
4. Cameron A, Schwartz MJ, Kronmal RA, Kosinski AS. Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary heart disease (CASS registry). Am J Cardiol 1988; 61:714-7.
5. Alboni P, Ratto B, Scarfo S, Rossi P. Dromotropic effects of oral theophylline in patients with atrial fibrillation and slow ventricular response. Eur Heart J 1991; 12:630-4.
6. Alboni P, Ratto B, Cabbato R, Rossi P, Gatto E, Antordollo GE. Clinical effects of oral theophylline in sick sinus syndrome. Am Heart J 1991; 122:1361-7.
7. Benditt DG, Benson WJr, Kreitt J, et al. Electrophysiologic effects of theophylline in young patients with recurrent symptomatic bradyarrhythmias. Am J Cardiol 1983; 52:1223-9.
8. Channer KS. The drug treatment of atrial fibrillation. British J Clin Pharmacol 1991; 32:267.
9. Banner AS, Suntermajan EV, Agarval MK. Arrhythmogenic effects of orally administered bronchodilators. Arch Intern Med 1979; 139:434.
10. Dattilo GL, Erickson CE Jr, Vestal RE. Increased ventricular response rate during exercise in patients with atrial fibrillation treated with theophylline. Arch Intern Med 1992; 152:797.
- H. Saito D, Tatsubra K, Yamanori H, et al. Effects of oral theophylline on sick sinus syndrome. J Am Coll Cardiol 1993; 21:1199-204.
12. Nelson SD, Stanley M, Love CJ, et al. The autonomic and hemodynamic effects of oral theophylline in patients with vasodepressor syncope. Arch Intern Med 1991; 151:3425.