

Ventriküler Aritmilerde Propafenon'un Etkisi

Doç.Dr. Murat YEŞİL, Prof.Dr.Güven ÇAĞATAY
Prof.Dr.Nevzat AKPINAR, Doç.Dr.Sena YEŞİL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı,
İzmir Devlet Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İZMİR

ÖZET

Propafenone (PPF) Ic grubunda yeni bir antiaritmik ilaçtır. Bu çalışmada PPF'nun antiaritmik etkisi tek kör plasebo kontrollü olarak araştırıldı. Ekokardiyografide sol ventrikül fonksiyonları normal, 24 saat Holter kayıtlarında ventriküler ektopik depolarizasyon (VED)'leri saat'te 30'dan fazla olan kalp hastan olgular çalışmaya alındı. 3 günlük wash-out periodunu takiben bir haftalık placebo döneminden sonra olgulara günde 450 mg\gün PPF (3x150 mg) 2 hafta süreyle verildi. Bu dönem sonunda VED'da yeterli azalma saptanmayan olgularda doz 900 mg\gün'e arttırıldı. Olgular ilaç tedavisinde 4 hafta takip edildiler. Çalışmaya 16'sı erkek toplam 30 olgu alındı. Ortalama yaş 48 (38-72) idi. 2 hafta sonunda 8 olguda PPF dozu 900 mg\gün'e çıkarıldı (%26). PPF'nun kalp atım sayısı üzerine anlamlı etkisi yoktu. PR intervalini %17, QRS süresini %25 artırdı ($p<0.001$). Q/TC hafifçe arttı (ns). PPF placeboya göre VED sayısını %86.6 azalttı ($p<0.001$). Ayrıca çift VED'larda %83.6, ventriküler taşikardi (VT) ataklarında %100 azalma oldu. PPF tüm olguların %33.3'ünde VED'leri, %63.6'ında çift VED'leri, %76'ında trigeminel bigeminine VED'leri tamamen ortadan kaldırdı. Olguların 6'sında (%20) hafif non-kardiyovasküler yan etkiler oluştu. Bir olguda proaritmik etki görüldü. (%3.3). Sonuç olarak, PPF'nun ventriküler aritmilerin tedavisinde etkili olduğu, VT ve çift VED'lar üzerine olan etkisinin total VED'lara göre daha fazla olduğu kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Propafenone, Ventriküler aritmi, Holler testi.

Geliş Tarihi: 6.11.1989

Kabul Tarihi: 15.12.1989

Yazışma Adresi: Dr.Murat YEŞİL

İzmir Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği
Basın Sitesi, İZMİR

*4-7Ekim 1989-Adana Kardiyoloji Toplantısında sunulmuştur.

SUMMARY

EFFECTS OF PROPAFENONE ON VENTRICULAR ARRHYTHMIA S

Propafenone (PPF) is a new class Ic antiarrhythmic compound, in this study, its effects were studied in a single-blind, placebo controlled design protocol. Patients (pts) enrolled had heart disease with ventricular ectopic depolarization (VED)'s (< 30 hr) documented on 24-hour Holter recordings and normal left ventricular function determined by echocardiography.

The investigation was started with a 3 day wash-out period and a one week-placebo period. Then pts received 450 mg/day PPF for 2 weeks. After this period, PPF dosage was increased to 900 mg/day in pts for two weeks if previous dosage was not effective in reducing VED's sufficient-

PPF was compared to placebo. Pts were followed for 4 weeks. 30 pts were enrolled of whom 16 were men. Mean age was 48 (38-72) years. After 2 weeks, PPF dosage was increased from 450 mg to 900 mg/day in 8pts (26%).

PPF had no effect on heart rate. It increased the PR interval (17%) compared to placebo at baseline ($p<0.001$). It increased the QRS duration (25%) ($p<0.001$). QTc was slightly increased (ns). At 4 weeks, PPF reduced VED's recorded on serial 24 hour Holter recordings by 86.6% decrease in ventricular couplets, and 100% decrease in ventricular couplets in 63.6%, and trigeminel bigemini VED's in 76% of all pts.

6 pts had minor non-cardiovascular adverse reactions (20%). In one patient proarrhythmic effect was seen (3.3%).

In conclusion, PPF is a potent suppressant of ventricular arrhythmias with a more striking effect on ventricular couplets and VT than on total VED's.

KeyWords: Propafenone, Ventricular arrhythmia, Holter recording.

Propafenons (PPF) ilk defa Batı Almanya'da geliştirilmiş ve 1977 yılından beri ventriküler ve supraventriküler aritmilerin tedavisinde kullanılmıştır(1). PPF her 4 gruba ait antiaritmik ilaçların sahip olduğu bazı farmakolojik özelliklere sahiptir. Örneğin hızlı sodyum kanal bloker (class 1), beta adrenerjik bloker (class 2), refrakterliği uzatma (class 3) ve yavaş kalsiyum kanal bloker özelliği vardır (2,3). PPF'nun primer elektrofizyolojik etkisi hızlı sodyum kanal blokajı (lokal anestetik etki) dir. (1,2,3). Bu çalışmada semptomatik ventriküler aritmili olgularda PPF'nun antiaritmik etkisi değerlendirilmiştir.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya semptomatik aritmili 14'ü kadın toplam 30 olgu alındı. Yaş ortalaması 48 (38-72) idi. Olgular 1988-1989 yıllarında kardiyak yakınmalar nedeniyle Özel Kalp Sağlığı Tesislerine başvuran ventriküler aritmili hastalar arasından seçildi. Kalp iletim sistemi bozukluğu, bradikardisi, kalp yetmezliği, ileri karaciğer ve böbrek yetmezliği olan olgular çalışma dışı bırakıldılar. Olguların 22'inde iskemik kalp hastalığı, 2'inde mitral valv prolapsusu, 2'inde valvuler kalp hastalığı, 4'ünde hipertansiyon mevcuttu.

Olguların, varsa daha önceden aldıkları antiaritmik ilaçları 3 gün süreyle bıraktırdıktan (Wash-out periyod) sonra, anamnezleri alınıp fizik ve elektrokardiyografi (EKG) incelemelerini takiben ekokardiyografiyle sol ventrikül fonksiyonları değerlendirildi. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %54'den fazla olan olgulara 24 saatlik Holter testi uygulandı. Holter testinde ventriküler ektopik depolarizasyon (VED), çift VED (couplet), trigemine/bigemine VED (TR/BG), ventriküler taşikardi (VT) atakları, eğer varsa supraventriküler ektopik vurular (SV) değerlendirildi, EKG'de PR intervali, QRS süresi, QTc (düzeltilmiş OT

intervali ; ÖT/y'RR) ve kalp atım sayısı (KAS) incelendi. VED sıklığı saatle 30 dan fazla olan olgular bir hafta süreyle placebo tedavisine alındı (Placebo periyodu). Birinci haftanın sonunda Holter incelemesini takiben olgulara PPF 450 mg/gün (3x150 mg) verilmeye başlandı.

Olgular haftada bir defa kontrole çağrılıp klinik, yan etki, EKG yönünden değerlendirildi. 2. haftanın sonunda Holter testi tekrarlandı. Eğer yeterli antiaritmik etki elde edildiyse tedaviye 2 hafta daha devam edildi. Eğer salvo VT'ler kaybolduysa, çift VED'da %90'dan fazla azalma, VED sayısında %50'den fazla azalma varsa bu yeterli olarak değerlendirildi. Yeterli etki sağlanamayan olgularda eğer EKG'de ÖRS intervalindeki uzama başlangıca göre %50'den az ise ve ilaca tolerans iyi ise doz 900 mg/gün'a(3x300mg) kadar arttırıldı.

Doz arttırılan olgularda 2 hafta sonra Holter testi tekrarlandı. VED'nin sayısında 3 misli artma varsa veya acil tedavi gerektiren VT oluştuysa bu durum aritmide artma olarak değerlendirildi. Değerlendirmedeki istatistik! çalışmalar ASS. İzmir Devlet Hastahanesi istatistik bölümünde yapılmıştır.

BULGULAR

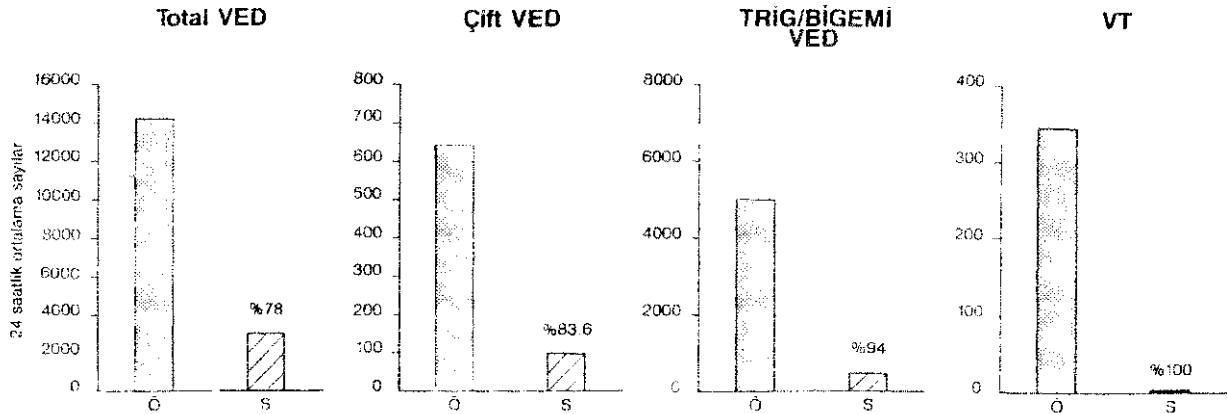
Olguların 22'sinde (%73) 450 mg/gün PPF ile 2 hafta sonunda yeterli etki elde edildi. 8 olguda ise doz 900 mg/gün'e arttırıldı. Tüm olgular değerlendirildiğinde 26 olguda yeterli etki (22'sinde 450 mg/gün, 4'ünde 900 mg/gün ile) (%86) elde edildi. PPF 'un total VED üzerine etkisi değerlendirildiğinde:

10 olguda VED tamamen kayboldu (%33.3)

16 olguda azalma %50'den fazla idi (%53.3)

3 olguda azalma % 50'den az idi (%10)

1 olguda VED 'de artma saptandı (% 3.3) (Şekil-1)



Şekil 1 : Propafenone tedavisinden sonra 30 olgunun aritmilenndeki azalma oranı

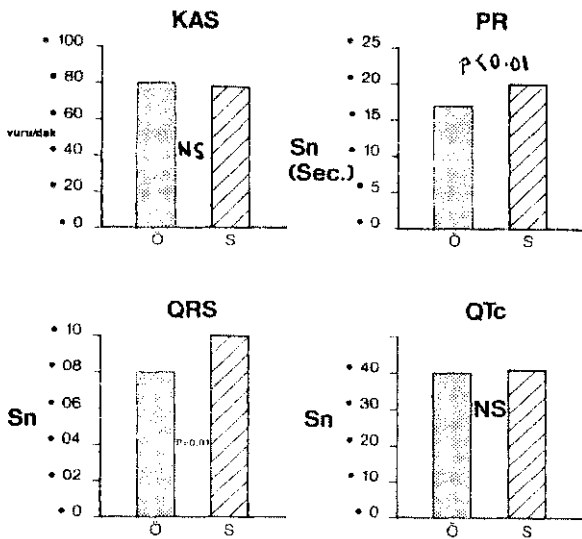
Tablo 1. Tüm Olguların Tedaviden Önce ve 4 Hafta Sonra Aritmi Sıklığındaki Değişme Oranları

Aritmi	Sayı	Tedaviden		%
		Önce 24 Saatte	Sonra 24 Saatte	
Total VED	30	14 244	3 043	-78
TG/BG	21	5 028	256	-94
Çift VED	11	645.6	105.6	-83.6
Paroxysmal VT	7	386.4	0	-100

VED: Ventriküler ektopik depolarizasyon

TG/BG: Trigemine ve bigemine VPC

VT: Ventriküler taşikardi



Şekil 2. Propafenonun kalp atım sayısı (KAS) ve elektrokardiyografik intervallere etkisi.

Genel değerlendirilince PPF'un total VED üzerine etkisi % 86.6 olguda yeterli idi.

Tedaviden önce saat'teki VED sayısı 593.5 iken tedaviden sonra 126.8 saat'te (%78 azalma) (p<0.001) olarak bulundu (Tablo 1).

PPF'un çift VED'ler üzerine etkisi şöyleydi:

30 olgunun 11'inde çift VED'lar saptandı. Sıklığı tedaviden önce saat'te 26.9 iken tedaviden sonra 4.4 bulundu (%83.6 azalma) (p<0.001).

7 olguda tamamen kayboldu (%63.6), 4 (%36.4) olguda ise anlamlı azalma görüldü.

PPF'un TR/BG VED'lar üzerine etkisi değerlendirildiğinde:

30 olgunun 21'inde TR/BG VED saptandı. Tedaviden sonra 16 (%76) olguda tamamen kayboldu, 5 olguda sıklığı azaldı (Şekil-1, Tablo 1)21 olgunun ortalama TR/BG sıklığı 209.5/saat'te bulundu(%94 azal-

ma) (p<0.001). PPF'un VT atakları üzerine etkisi değerlendirildiğinde:

30 olgunun 7'sinde nonsustained VT bulundu. Tedaviden sonra olguların hepsinde VT atakları tamamen kayboldu (% 100 azalma) (p<0.001) (Şekil-1, Tablo 1). VED'larla beraber SV aritmisi de bulunan olgularda PPF'un SV aritmiler üzerine etkisi şöyle idi:

30 olgunun 19'unda VED'ye ilave SV erken vurular vardı. Sıklık saat'te 85 iken tedaviden sonra 11.5 bulundu (%86 azalma) (p<0.001). 3 olguda tamamen geçti (%15.7), 12 olguda yeterli azalma (%63) sağlanırken 4 olguda (%21) cevap alınmadı. Genel olarak değerlendirildiğinde %79 olguda yeterli cevap alındı.

PPF'un KAS üzerine etkisi anlamlı değildi (ns.) (Tedaviden önce 81 ± 11 iken sonra 78 ± 10 dakikada bulundu) (Şekil-2). PPF'un elektrokardiyografi intervaller üzerine etkisi : Tedaviden sonra PR intervalinde anlamlı uzama saptandı (p<0.001) Tedaviden önce 0.17 ± 0.04 sn; sonra 0.20 ± 0.03 sn) (Şekil-2).PPF'un QTc üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi (ns.) (Tedaviden önce 0.40 ± 0.03 sn; sonra 0.41 ± 0.03 sn) (Şekil-2). PPF'un QRS intervali üzerine etkisi anlamlı idi (p<0.001) (Tedaviden önce 0.08 ± 0.01 sn; sonra 0.10 ± 0.02 sn) Şekil-2).

Hastaların arteriyel kan basınçlarında (AKB) tedaviden sonra anlamlı bir değişme bulunmadı (ns).

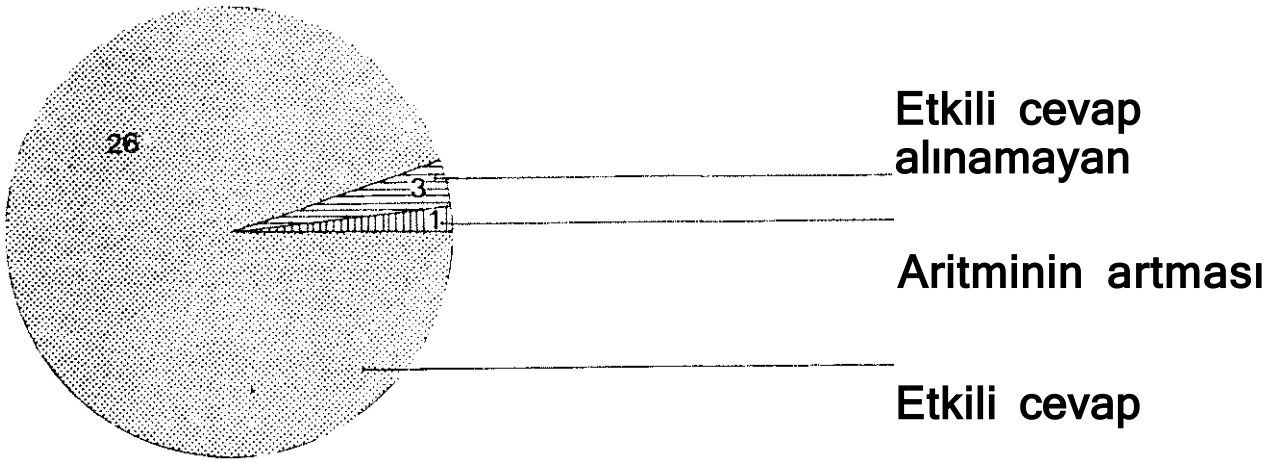
Olguların 7'sinde (%23) yan etki görüldü. 6 olguda görülen yan etkiler minimal non-kardiyovasküler karakterde (bulantı, karında huzursuzluk, metalik tad) olup sadece bir olguda doz azaltılmasına sebep oldu. 1 olguda ise tedavinin sonlandırılmasına yol açan ventriküler aritmilerde artma (proaritmik etki)(%3.3) görüldü (Tablo 2).

TARTIŞMA

Çalışmada PPF'nun semptomatik ventriküler aritmilerin tedavisinde, ambulatuvar EKG takibiyle değerlendirmede, 450 mg\gün dozda %76 ,900 mg\gün dozda %86.6 olguda etkili olduğu ve ilacın hastalar tarafından iyi tolere edildiği görüldü (Şekil-3).

PPF tedavisinde paroxysmal VTİİ 7 olguda atakların tamamen kaybolduğu (%100), TR/BG VED'lu olguların %76'sında tamamen geçtiği, %24'ünde aritmi sıklığında % 75 azalma olduğu örüldü.

Çift VED'lu 11 olgunun 7'sinde PPF'nun %100 etkili olduğu belirlendi. VED'lar üzerine etkisine ilaveten PPF'nun supraventriküler erken vurularda da etkili olduğu görüldü. Podrid ve Lown (4) ambulatuvar EKG takibine dayanan 16 olguluk çalışmalarında PPF'nun çift VED'larda %99, paroxymal VT ataklarını %100, VED sıklığını %93 oranında azalttığını gösterdiler.



Şekil 3. Tüm olgularda total VED tedavisinde propafenone ile elde edilen başarı oranı.

Tablo 2. Olgularda Görülen Yan Etkiler

YAN ETKİ	Sayı	%
Non-Kardiovasküler		
Metalik tad	3	9.9
Bulantı	2	6.6
Karında huzursuzluk	1	3.3
Kardiovasküler		
Ventriküler aritmide artma	1	3.3

PPF'nun EKG'ik değerler üzerine etkisinde PR segment ve QRS süresini anlamlı derecede uzattığı KAS ve QTc üzerine istatistik olarak anlamlı olmayan minimal etkisi olduğu görüldü. Bu nedenle PPF tedavisindeki olgularda periodik kontratlarla bu PR ve QRS intervalierinin değerlendirilmesi uygun olur kanısındayız.

Salerno ve ark. (1) PPF'nun etkisiyle plazma seviyesi arasında pek orantı bulunmadığı halde, etkinin PR ve QRS intervalierinin uzamasıyla çok iyi korelasyon gösterdiğini gösterdiler.

Yapılan çalışmaların hepsinde PPF'nun terapötik dozlarında PR ve QRS intervallerinde uzama saptanmıştır (1,5,6).

Olgularımızın hiç birinde EKG değişiklikleri tedavinin kesilmesine neden olacak derecede patolojik değerlere ulaşmamıştır.

Tedavi boyunca 7 (%23) olguda yan etki gözlemlendi. 6 olguda tedavinin kesilmesine yol açmayacak minimal non-kardiovasküler yan etkilerdi (%20), sadece birinde doz azaltıldı, diğerlerinde aynı dozda tedaviye devam edildi. Literatürde bildirilen PPF'na bağlı yan etki oranı %15-30 arasındadır (4,7,8,9). Bir olguda (%3.3) PPF tedavisinde iken mevcut ventriküler aritmide

artma saptandı; bu nedenle tedaviye son verildi. Literatürde PPF'na bağlı proaritmik etki insidansı değişmekle beraber ortalama % 4 oranındadır (10). Sonuç olarak PPF ventriküler aritmilerin tedavisinde etkili, güvenilir bir anti aritmik ilaç olduğu, VT ve Çift VED'lar üzerine olan etkisinin total VED'lara göre daha fazla olduğu kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Salerno DM, Hodges M : The efficacy of propafenone for treatment of ventricular ectopic depolarizations. Clin Prog Electrophysiol and Pacing 4.6.1986
2. Lyle AS : Clinical pharmacology of antiarrhythmic drugs : Focus on propafenone In : The Medical Management of Ventricular Arrhythmias : Concern and Controversy. Oxford : The Medicine Publishing Foundation, 1985; 5-11.
3. Dukes ID, Vaughan WEM : The multiple nodes of action of propafenone. Eur Heart J 5 : 115, 1984
4. Podrid PJ, Lown B : Propafenone : a new agent for ventricular arrhythmia. J Am Coll Cardiol 4 :117-125, 1984.
5. Blanke H, Aschbrenner B, Karsch KR : Plasma level and effectiveness of propafenone and its organ distribution (German). Dtsch Med Wschr 104 :587,1979.
6. Rutsch W : Influencing ventricular extrasystoles with propafenone (German). Herz/Kreis 10 (4) : 183, 1978
7. Connolly SJ, Kates RE, Lebsack CS, Harrison DC, Winkle RA : Clinical pharmacology of propafenone. Circulation 68 :589-596, 1983.
8. Salerno DM, Granrud Gb, Sharkey P, Asinger R, Hodges M. A controlled trial of propafenone for treatment of frequent and repetitive ventricular premature complexes. Am J Cardiol 53 : 77-83,1984.
9. Seipel L, Breithardt G: Propafenone _ a new antiarrhythmic drug. Eur Heart J 1 :309-313, 1980
10. Dean WGH; Rex NB : Propafenone : A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in the treatment of arrhythmias. Drugs 34 :617-647,1987.