

Akut Sol Kalp Yetersizliği ve Yüksek Ventrikül Hızlı Atriyal Fibrilasyonu Olan Hastalarda İntravenöz Amiodaronun Kalp Hızına Etkisi

EFFECTS OF INTRAVENOUS AMIODARONE ON HEART RATE IN PATIENTS WITH ACUTE HEART FAILURE AND ATRIAL FIBRILLATION WITH RAPID VENTRICULAR RESPONSE

Mehmet KABUKÇU*, Fatih DEMİRCİOĞLU**, Ekrem YANIK***, İbrahim BAŞARICI***, Aytül BELGİ****, Filiz ERSEL-TÜZÜNER*****

* Doç.Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,

** Uz.Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,

*** Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,

**** Yrd.Doç.Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,

***** Prof.Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, ANTALYA

Özet

Amaç: Akut sol ventrikül yetersizliği ve atriyal fibrilasyonu olan hastalarda taşikardi hastaların hemodinamik durumunu olumsuz etkilemektedir. Bu hastalarda intravenöz verapamil ve beta bloker ilaçların kullanımı sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını daha da olumsuz etkileme olasılığı nedeni ile uygun değildir. Bu çalışmada akut kalp yetersizliği ve atriyal fibrilasyonu olan taşikardik hastalarda intravenöz amiodaronun kalp hızına etkisi değerlendirildi.

Materyal-Metod: Akut kalp yetersizliği, atriyal fibrilasyon ve taşikardisi olan 29 hasta intravenöz amiodaron ile tedavi edildi. Aynı zamanda intravenöz dobutamin ve furosemid tedavisi alan hastaların tamamı NYHA'ya göre sınıf IV idi. Amiodaron ilk 30 dakikada 3 mg/kg (max 150 mg) ve takiben 1 mg/kg dozunda infüzyon olarak verildi. İnfüzyon başlangıcından itibaren kalp hızı (atım/dak) ve sistolik ve diyastolik kan basınçları 0, 30, 60, 90, dakikada ve 2, 4, 6, 12 ve 24. saatte ölçüldü.

Sonuçlar: İntravenöz amiodaron tedavisi ile kalp hızı hipotansiyon olmadan progresif olarak azaldı.

Yorum: Bu prospektif çalışmada intravenöz amiodaronun akut kalp yetersizliği, atriyal fibrilasyon ve taşikardili hastalarda kalp hızını hipotansiyona neden olmadan etkin bir şekilde azalttığı saptandı.

Anahtar Kelimeler: Amiodaron, Atriyal fibrilasyon, Kalp yetersizliği

T Klin Kardiyoloji 2003, 16:63-67

Summary

Purpose: Tachycardia has negative impacts on hemodynamic status of patients with acute left ventricular failure and atrial fibrillation. In these patients, intravenous verapamil and beta-blocking drugs are not appropriate for the negative effects on left ventricular systolic function. In this study, we evaluated the effects of intravenous amiodarone on heart rate in patients with acute heart failure and atrial fibrillation with rapid ventricular response.

Materials: Twenty-nine patients with acute heart failure and atrial fibrillation with rapid ventricular response were put on intravenous amiodarone treatment. All patients were treated with intravenous dobutamine and furosemide as well. All patients were in NYHA class 4. 3 mg/kg amiodarone (max 150 mg) were given first 30 minute and after 1 mg/min were infused. After the beginning of infusion, heart rate (beat/minute) and arterial blood pressures (mm Hg) were determined at 0, 30, 60, 90 minutes and 2, 4, 6, 12, and 24 hours.

Results: We observed that the heart rate progressively decreased without hypotension with intravenous amiodarone treatment.

Conclusion: We demonstrated that intravenous amiodarone infusion has effectively lowered ventricular response without hypotension in patients with acute heart failure and atrial fibrillation with tachycardia.

Key Words: Amiodarone, Atrial fibrillation, Heart failure

T Klin J Cardiol 2003, 16:63-67

Akut sol kalp yetersizliği ve atriyal fibrilasyonu olan hastalarda özellikle pozitif inotrop ve vazopresör ajanların kullanımı ile artan

taşikardi çeşitli mekanizmalar ile hemodinamik durumu olumsuz etkilemektedir. Taşikardi, diyastol süresini kısaltarak ventriküllerin diyastolik

doluşunun azalmasına, koroner akımı kısıtlayarak miyokard perfüzyonunun azalmasına ve sonuçta kalp debisinin düşmesi ve pulmoner konjesyonun artmasına neden olmaktadır. Atriyal fibrilasyonda ventrikül hızının yavaşlatılması amacı ile beta adrenerjik reseptör blokerleri, nondihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri ve digoksin yaklaşık 20 yıldır kullanılmaktadır. Bununla birlikte beta adrenerjik reseptör blokerleri ve nondihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerlerinin negatif inotropik etkilerinin hemodinamik durumu daha da bozma potansiyeli, ventrikül hız kontrolü amacı ile kullanımını kısıtlamaktadır. Digoksin ise, akut etkisinin geç başlaması ve aşırı adrenerjik aktivite nedeni ile etkisiz kalabilmektedir (1,2). Bu nedenlerle kalp hızı kontrolünü sol ventrikül depresyonu yapmadan sağlayabilecek yeni ilaç arayışları sürmektedir.

Amiodaron günümüzde yaygın olarak kullanılan sınıf III antiaritmik bir ilaçtır. Atriyal ve ventriküler dokularda kendine özgü etkileri nedeni ile farklı elektrofizyolojik ve hemodinamik özelliklere sahiptir. Amiodaron sodyum kanal blokajı ile intraventriküler iletiyi yavaşlatır; beta-adrenerjik reseptör ve kalsiyum kanal blokajı ile AV nodal iletiyi yavaşlatarak kalp hızını düşürür; potasyum kanallarını inhibe ederek atriyal ve ventriküler repolarizasyonu uzatır. Periferik vazodilatatör etkisi kalp yetersizliğinde kullanımını teorik olarak güçlendirmektedir (3-6).

Bu prospektif çalışmanın amacı akut sol kalp yetersizliğine eşlik eden yüksek ventrikül hızlı atriyal fibrilasyon olgularında intravenöz amiodaron kullanımının kalp hızı ve kan basıncı üzerine etkilerini araştırmaktır.

Materyal-Metod

Hastalar

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Servisine akut sol kalp yetersizliği ve atriyal fibrilasyon tanısı ile ocak 1998 - kasım 2000 tarihleri arasında yatırılan ve fonksiyonel kapasitesi NYHA sınıf IV olan 33 hasta alındı. Akut sol kalp yetersizliği ve atriyal fibrilasyon tanısı öykü, fizik muayene, EKG,

telekardiyografi ve ekokardiyografi ile konuldu. Hastalarda:

1) Akut sol kalp yetersizliği ile uyumlu öykü ve fizik inceleme bulgularının olması

2) Sistolik miyokardiyal fonksiyon bozukluğunu gösteren indekslerden (telekardiyogramda kardiyotorasik oran >0.50 , ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu <0.35 ve sistol sonu ekokardiyografik boyutun ≥ 4.5 cm) üç tanesinden en az iki tanesinin bulunması

3) Kalp hızının 120 atım/dakika üzerinde olması şartları arandı.

Etyolojide 22 hastada iskemik dilate kardiyomiyopati ve 7 hastada primer dilate kardiyomiyopati bulundu. Hastaların tümü pozitif inotrop olarak intravenöz dobutamin tedavisi alıyordu. Ayrıca 3 hastada intraaortik balon pompası implante edilmiş ve 5 hastada mekanik ventilatör ile solunum desteği sağlanmıştı.

Tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar, mitral stenoz ve aort stenozu olan, akut koroner sendrom ile uyumlu öykü ve labarotuvan bulgusu olanlar, son 3 ay içinde miyokard enfarktüsü geçirenler, hipertrofik ve restriktif kardiyomiyopatisi olanlar, anemisi olanlar, karaciğer enzimleri normalin 3 katından yüksek olanlar ve kronik böbrek yetersizliği bulunan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

İlaç uygulaması ve çalışma protokolü

Intravenöz amiodaron ilk 30 dakika içinde 3 mg/dakika hızında (maksimum 150 mg) ve takiben 24 saat 1 mg/dakika hızında infüzyon halinde verildi. 0., 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda ve 2, 4, 6, 12 ve 24. saatlerde 1 dakika süreli EKG ritm kaydı alınarak kalp hızı hesaplandı, sistolik ve diyastolik kan basınçları koldan manşonla klasik yöntemle ölçüldü.

İstatistiksel analiz

Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak gösterildi. Elde edilen veriler SPSS PC programı kullanılarak değerlendirildi. Hastaların amiodaron başlamadan önceki ve sonra takip eden sürelerdeki kalp hızı, kan basıncı değerleri paired samples T

Tablo1. Hastaların klinik özelliklerinden bazıları (n=29)

Yaş (yıl)	67±10
Cinsiyet (erkek/kadın)	20/9
NYHA sınıf IV	29
Telekardiyogram C/T 0.55< (hasta sayısı)	29
Ekokardiyografi EF (%)	35.2 ± 7.2
Ekokardiyografi LVESD (cm/m ²)	3.20 ± 0.52
Serum Na (mmol/litre)	136.9 ± 5
Serum K (mmol/litre)	4.2±0.4
Serum Üre (mg/dl)	46.9± 17
AST (erkek 10-50 U/L, kadın 10-35 U/L)	56 ± 14
LDH (>70 yaş <650 U/L, <70 yaş <450 U/L)	661 ± 228
Etyoloji : İskemik/ dilate kardiyomyopati (hasta sayısı)	22/7
İntraaortik Balon Pompası takılı (hasta sayısı)	3
Pozitif inotrop alan (hasta sayısı)	29
İntravenöz diüretik tedavisi alan	29

C/T=kardiyotorasik oran; EF=ejeksiyon fraksiyonu;

LVESD=sol ventrikül sistol sonu çapı;

ASAT=aspartat aminotransferaz; LD=laktat dehidrogenaz;

test kullanılarak değerlendirildi. P değerinin 0.05 ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Akut sol kalp yetersizliği ve atriyal fibrilasyon tanısı ile yatırılan ve intravenöz amiodaron tedavisi verilen 33 hasta içinde ilk 24 saat içinde ölen 2 hasta, karaciğer enzimlerinde yükseklik tespit edilen 1 hasta ve hipertiroidi saptanan 1 hastanın sonuçları değerlendirmeye alınmadı. Çalışmada sonuçları değerlendirilen 20 erkek ve 9 kadın hastanın ortalama yaşları 67±10 yıl bulundu.

1) İntravenöz amiodaronun kalp hızı üzerine etkisi

Tedavi öncesi kalp hızları ortalama 145±9 (atım/dakika) idi. Kalp hızınının 30. dakikada 128±29 atım/dak, 60. dakikada 119±24 atım/dak, 90. dakikada 102±21 atım/dak, 120. dakikada 100±31 atım/dak, 240. dakikada 87±17 atım/dak, 360. dakikada 81±13 atım/dak, 720. dakikada 83±13 atım/dak ve 24. saatte 77±14 atım/dak olduğu izlendi. Kalp hızında istenilen azalmaya 120. dakikada ulaşıldığı izlendi.

2) İntravenöz amiodaronun kan basıncı üzerine etkisi

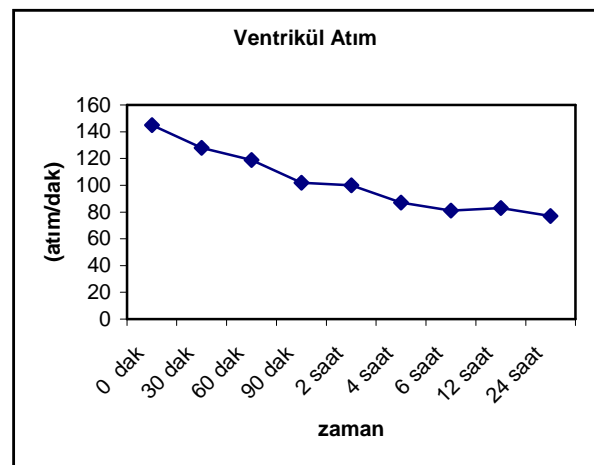
Sistolik kan basıncı tedavi öncesi 120±23 mm Hg iken tedavinin 30. dakikasında 112±20 mm Hg;

60. dakikada 116±22 mm Hg, 90. dakikada 117±21 mm Hg, 120. dakikada 113±13 mm Hg, 240. dakikada 116±12 mm Hg, 360. dakikada 119±14 mm Hg, 720. dakikada 121±12 mm Hg, 24. saatte bulundu. Diyastolik kan basıncı tedavi başlangıcında 74±15 mm Hg, 30. dakikada 70±17 mm Hg, 60. dakikada 73±13 mm Hg, 90. dakikada 68±10 mm Hg, 120. dakikada 66±9 mm Hg, 240. dakikada 74±6 mm Hg, 360. dakikada 75±8 mm Hg, 720. dakikada 75±7 mm Hg ve 24. saatte 68±11 mm Hg bulundu. Amiodaron infüzyonuna başladıktan sonra ilk 30 dakika içinde her ikisinde hafif bir düşme gözlemlendi. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi. 240 ile 360 dakikalar arasında sistolik ve diyastolik kan basınçlarında her ikisinde tekrar hafif bir yükselme gösterdi. Sistolik ve diyastolik kan basınçları 24. saatte infüzyon öncesine göre bir miktar artmıştı. Sonuçlar Şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir.

İntravenöz amiodaron tedavisine başlanan hastalardan ilk 24 saat içinde sinüs ritmi temin edilebilen hasta olmadı.

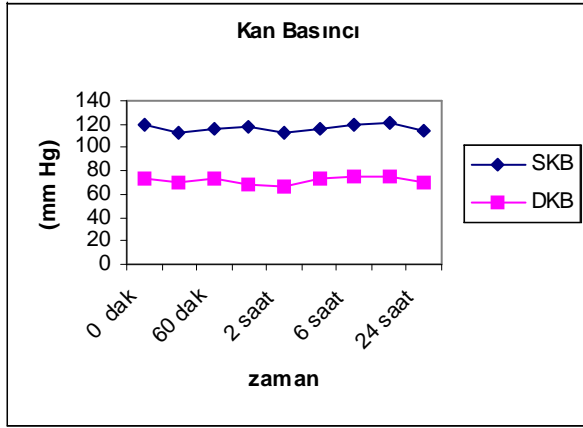
Tartışma

Yüksek ventrikül hızlı atriyal fibrilasyon ile komplike akut sol kalp yetersizliği hastalarında sol ventrikül depresyonunu artırmadan taşikardiyi azaltmanın hemodinamik durumu stabilize etmede büyük önemi vardır. Çalışmamızda bu hasta gru-



Şekil 1. Kalp hızının zaman ile değişimi

KH=kalp hızı; SKB=sistolik kan basıncı; DKB=diyastolik kan basıncı; dak=dakika



Şekil 2. Kan basıncının zaman ile değişimi
SKB=sistolik kan basıncı; DKB=diyastolik kan basıncı;
dak=dakika

bunda intravenöz verilen amiodaronun ventrikül hızını etkin bir şekilde azalttığı saptandı.

1-İntravenöz amiodaron tedavisinin yan etkileri

İntravenöz amiodaron ile ilgili yapılan çalışmalarda en sık bildirilen yan etki hipotansiyon ve ani hemodinamik kollapstır (7,8). İlk 30 dakika içinde 150 mg intravenöz yükleme dozu ve takiben 24 saat içinde 1mg/dakika infüzyon şeklinde amiodaron verilerek yapılan bu çalışmada intravenöz amiodaron tedavisinin kalp hızını hipotansiyon oluşturmadan etkin bir şekilde azalttığı saptandı. Hiçbir hastada hipotansiyon veya ani hemodinamik kollaps görülmedi. Schwartz ve arkadaşları (7) intravenöz amiodaron tedavisi sırasında kalp debisinde ve pulmoner kapiller uç basınçta önemli bir değişme olmadan ilacın arteriyel vazodilatasyon ve negatif inotrop etkisi nedeni ile hakim olan hemodinamik etkinin hipotansiyon olduğunu belirtmişlerdir. Bununla birlikte Gough ve arkadaşları (8) intravenöz amiodaron ile oluşan hipotansif etkiden bazı ilaç formülasyonlarında amiodaronla birlikte kullanılan solvent polysorbate-80 bileşiğini sorumlu tutulmuşlardır. Çalışmamızda amiodaron - hidroklorür içeren bir preparatın (CORDARONE) kullanılmasının hemodinamik kollaps görülmesinde etkili olabileceği düşünülmüştür.

İntravenöz amiodaron ile oluşan hipotansiyondan sorumlu ikinci bir mekanizma yükleme ve idamede yüksek dozda amiodaron kullanılmasıdır. Yüksek dozda (>2000 mg/gün) ve hızlı (>2 mg/dak) intravenöz amiodaron infüzyonu ile hemodinamik kollaps vakaları bildirilmiştir (9). Ancak çalışmamız esnasında verilen amiodaron dozu 24 saatte toplam 1200 mg'ı geçmemiş ve yükleme dozu dışında 1 mg/dk infüzyon hızı aşılmamıştır. Amiodaronun çok yüksek dozda ve hızlı infüzyonunun yapılmamasının kardiyovasküler hemodinami açısından yaşanabilecek olumsuz etkilerden koruyan diğer bir faktör olduğu düşünülmüştür.

2-İntravenöz amiodaronun kan basıncı ve kalp hızına etkisi

Bu çalışmada sistolik ve diyastolik kan basınçlarının amiodaron tedavisi öncesine göre ilk 4 saat içinde hafif düşük seyrettiği, daha sonra yükseldiği saptanmıştır. İntravenöz amiodaron atriyal ve ventriküler dokularda farklı etkileri olan kompleks bir ilaçtır. Amiodaron sodyum kanal blokajı ile intraventriküler iletiyi yavaşlatır; beta-adrenerjik reseptör ve kalsiyum kanal blokajı ile AV nodal iletiyi ve kalp hızını yavaşlatır; potasyum kanal blokajı ile aksiyon potansiyelinin ve repolarizasyonun süresini uzatır (10,11) İlk saatlerdeki hafif kan basıncı azalması muhtemelen ilacın sempatotolitik etkisine bağlıdır.

Çalışmamızda intravenöz amiodaron tedavisi ile ventrikül hızının etkin şekilde kontrol altına alındığı saptanmıştır. Amiodaronun kalp hızını düşürerek diyastol süresini uzatmasının koroner perfüzyonu düzeltmesi, aynı zamanda aksiyon potansiyel süresinin uzatmasının, sitozolik kalsiyumun etki süresinin artmasına ve sonuçta miyokardın inotrop etkilerinin artmasına neden olur (13,14). Ayrıca düşük doz amiodaron tedavisinin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu artırdığını gösteren çalışmalar da vardır (14). Çalışmamıza alınan hastaların önemli bir kısmında iskemik kardiyomiyopati bulunmakta idi. Bu hastalarda kalp hızının kontrolü ile diyastol süresinin uzatmasının, koroner perfüzyonunu artırarak miyokard performansını düzelttiği ve sonuçta hemodinamik durumun düzelmesini sağladığı düşünülmektedir.

3-Amiodaronun antiaritmik özellikleri

Çalışmamızda gözlemediğimiz en önemli sonuçlardan biri de hiçbir hastada malign ventriküler aritmi ve ani ölüm görülmemesidir. Amiodaronun intraventriküler iletiyi yavaşlatıcı etkisi QT uzamasına neden olabilir; QT uzamasının malign ventriküler aritmi riskini artırdığı bilinmesine rağmen amiodaron antiaritmik ajanlar içinde en az proaritmik etkiye sahip ilaçtır. Bu durumun sebebi muhtemelen miyokardiyal repolarizasyon uzaması ile beraber kalsiyum kanal blokajı ve beta adrenarjik blokaj nedeni ile elektriksel stabilitenin sağlanması ve neticede QT dispersiyonunda azalmanın sağlanmasıdır (14,15). Çalışmamızda malign ventriküler aritmi ve ani ölüm görülmemesi bu görüşler ile paralellik göstermektedir.

4-Sonuç ve yorum

Sonuç olarak intravenöz amiodaron tedavisinin yüksek ventrikül hızlı atriyal fibrilasyon ile komplike dekompanse sistolik kalp yetersizliği olgularında; ventrikül hızını düşürmek için intravenöz beta reseptör blokerleri veya kalsiyum kanal blokerleri verilemeyen ve elektriksel kardiyoversiyon için riskli bulunan hastalarda sempatomimetik aminler gibi pozitif inotrop ve kronotrop ilaçlar kullanılmasına rağmen ventrikül hızını etkin bir şekilde azaltan ve hemodinamik olarak iyi tolere edilen bir seçenek olduğu düşünüldü.

KAYNAKLAR

- Francis GS. Pathophysiology of the Heart Failure Clinical Syndrome in Textbook of Cardiovascular Medicine. In: Topol EJ, ed. Lippincott-Raven Publ. Philadelphia, 1998: 2179-203.
- Kelly RA, Smith TW. Drugs used in the treatment of heart failure. In Heart disease. In: Braunwald E, ed. A Textbook of Cardiovascular medicine. Philadelphia: WB Saunders Comp, 1997: 471-91.
- Peter RK, Roger AM, Roland AF. Intravenous Amiodarone. J Am.Coll Cardiol 1997;29:1190-8.
- Mason JW. Amiodarone. N Engl J Med 1987;316:455-66.
- Gomes JA, Kang PS, Hariman RJ, El-Sherif N, Lyons J. Electrophysiologic effects and mechanisms of termination of supraventricular tachycardia by intravenous amiodarone. J Am Coll Cardiol 1984;107:214-21.
- Mostow ND, Vrobel TR, Nonn D Rakita L. Intravenous amiodarone: hemodynamics, pharmacokinetics, electrophysiology, and clinical utility. Clin prog Electrophysiol pacing 1986;4:342-57.
- Schwartz A, Shen E, Morady F, Gillespie K, Scheinman M, Chatterjee K. Hemodynamic effects of intravenous amiodarone in patients with depressed left ventricular function and recurrent ventricular tachycardia. Am Heart J 1983;106:848-56.
- Gough WB, Zeiler RH, Barreca P. Hypotensive action of commercial intravenous amiodarone and polysorbate 80 in dogs. J Cardiovasc Pharmacol 1982; 4(3):375-80.
- Remme WJ, Kruyssen HA, Look MP, van Hoogenhuyze DC, Krauss XH. Hemodynamic effects and tolerability of intravenous amiodarone in patients with impaired left ventricular function. Am Heart J. 1991 Jul;122(1 Pt 1):96-103.
- Singh BH, Sarma JSM. Amiodarone and amiodarone derivatives. In: Singh BN, Dzau VJ, Vanhoutte PM, Woosley RL, eds. Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. New York: Churchill Livingstone , 1994:689-709.
- Singh B, Ahmed R. Class III antiarrhythmic drugs. Current Opin Cardiol 1994;9:12-22.
- Manz M, Jung W, Luderitz B Hemodynamic effects of amiodarone during acute and chronic treatment in patients with recurrent sustained ventricular tachycardia. Clin Investig 1992; 70 :416-20.
- Trobaugh GB, Kudenchuk PJ, Greene HL, Tutt RC, Kingston E, Gorham JR, et al. Effect of amiodarone on ventricular function as measured by gated radionuclide angiography Am J Cardiol 1984;54:1263-6.
- Antimisiaris M, Sarma JS, Schoenbaum MP, Singh BN. Effects of amiodarone on the circadian rhythm and power spectral changes of heart rate and QT interval:significance for the control of sudden death. Am Heart J 1994;128:884-91.
- Morady F,DiCarlo LA. Acute and chronic effects of amiodarone on ventricular refractoriness, intraventricular conduction and ventricular tachycardia induction.J Am Coll Cardiol 1986;7:148-57.

Geliş Tarihi: 05.07.2002

Yazışma Adresi: Dr.Mehmet KABUKÇU
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji AD,
07070 ANTALYA