

İntravenöz Diltiazemin Supraventriküler Taşikardilerin ve Atrial Fibrilasyonun Akut Tedavisinde Etkinliği ve Güvenilirliği

E RELIABILITY AND EFFECTIVITY OF INTRAVENOUS DILTIAZEM ON ACUTE THERAPY OF SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIAS AND ATRIAL FIBRILLATION

za ALİCANOĞLU, Ali Osman BUĞDAYCI, Erdoğan ARIKAN,
İlan ÇELEBİ, Erhan SAYALI, M Emip AKSOY

ksim Hastanesi II. Dahiliye Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

Verapamile benzer tedavi spektrumuna sahip bir ilk işak kalsiyum antagonisti olan diltiazem son zamanlar- ı supraventriküler taşikardilerin tedavisinde İntravenöz v.) yoldan denenmektedir. 0.25-0.35 mg/kg iv. diltiazem-in etkinlik ve güvenilirliği, paroksizmal supraventriküler şikardı' (PSVT) (n:16) ve yüksek ventriküler cevaplı ryal fibrilasyon (AF) olgularından (n:17) oluşar iki grup istada çalışıldı. PSVT'nin normal sinüs ritmine döndürmesinde i.v. diltiazem etkin bulunurken AF olgularında idece akut olarak ventrikül cevabını yavaşlattı. Yan etki- ' hafif ve ihmal edilebilir bulundu.

nahter Kelimeler: Supraventriküler taşikardi,
Atrial fibrilasyon, İntravenöz diltiazem

Klin Kardiyoloji 1996, 9:105-109

SUMMARY

Diltiazem, a first generation calcium antagonist having similar therapeutic spectra like verapamil, has recently being tested for supraventricular tachyarrhythmias by intravenous (i.v.) route. The safety and efficiency of 0.25-0.35 mg/kg i.v. diltiazem was studied in two groups of patients with paroxysmal supraventricular tachycardia (n:16) and atrial fibrillation with high ventricular rate (n:17). Intravenous diltiazem appeared as an effective drug for the conversion of paroxysmal supraventricular tachycardia to normal sinus rhythm. On the other hand, i.v. diltiazem only acutely slowed down the high ventricular rate in patients with atrial fibrillation. The side effects were found to be mild and negligible.

Key Words: Supraventricular tachycardia,
Atrial fibrillation, Intravenous diltiazem

T Klin J Cardiol 1996, 9:105-109

Supraventriküler taşiaritmiler klinik pratikte sık astlanılan, özellikle altta yatan kalp hastalığı sözkonusu olduğunda genel durumu ve hemodinamiği bozma ve /arolan hastalığın kötüleşmesi gibi riskleri beraberinde getiren antitelerdir.

Supraventriküler taşiaritminin tedavisinde çeşitli atriyoventriküler (AV) blok yapan ajanlar kullanılmaktadır.

Verapamile benzer elektrofizyolojik özelliklere sahip, antianginal, antihipertansif olarak yaygın kullanılan bir kalsiyum kanal blokeri olan diltiazemin son yıllarda i.v. formu ile bahsedilen ilaçlara alternatif olabileceği üzerinde durulmaktadır (1).

Geliş Tarihi: 2.9.1995

Yazışma Adresi: Dr.Rıza ALİCANOĞLU
Taksim Hastanesi II. Dahiliye Kliniği
Sıraselviler, İSTANBUL

Çalışmamızda SVT ve AF'nun sinüs ritmine çevrilmesi ve atrial fibrilasyonda hızlı ventriküler yanıtın akut olarak düşürülmesinde 0.25-0.35 mg/kg referans dozlarında i.v. diltiazemin etkinlik ve güvenilirliği araştırılmıştır.

MATERYEL VE METOD

Çalışmaya Taksim Hastanesi Acil Dahiliye Kliniğine Temmuz 1993 ile Ocak 1994 tarihleri arasında başvuran PSVT saptanan 16 ve hızlı ventriküler yanıtı AF saptanan 17 hasta alındı.

Çalışmaya alınan olgularda 12 derivasyonlu EKG'de düzenli ve dar ORS'li (<0.12 san.) supraventriküler taşikardi veya bir dakikalık EKG kaydında ve 15 dakikalık izleme sırasında ventrikül yanıtı 120 atım/dk'nın üzerinde AF mevcuttu.

Kronik ve ağır seyreden kalp yetmezliği (NYHA klas III-IV), bilinen hasta sinüs sendromu ve variantları olanlar, II. ve III. derece AV blok öyküsü olanlar,

preeksitasyon sendromu, multifokal atrial taşikardi, kardiyjenik şok, septik şok, gebelik ve diltiazeme karşı alerji öyküsü bulunanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma kriterlerini taşıyan tüm olgular koroner yoğun bakım ünitesine alınarak monitörü bağlandı. Diltiazem uygulaması öncesinde heriki koldan kan basıncı ölçümü, oskültasyonla kalp tpe atımı sayımı, 12 derivasyonlu EKG çekimi ve bir dakikalık Dil kaydı alındı. Tüm olgulara birinci aşamada 0.25 mg/kg i.v. diltiazem (Doz A) iki dakika içinde uygulandı ve uygulamayı takiben 15 dakika süreyle izlemeye alındı. Bu süre içinde 5 dakika arayla kan basıncı, kalp tepe atımı sayımı ve bir dakikalık Dil kaydı alındı. 15 dakikalık izleme süresi içinde olgular PSVT'nin sonlanması, AF'nun sinüs ritmine dönmesi, AF'nun devamı ancak ventriküler yanıtın 100 atım/dk'nın altına düşmesi ve AF'nun devamı açısından değerlendirildi. Sinüs ritmine dönen PSVT'li ve AF'lu olgular ile ventriküler yanıt 100/dk'nın altına düşen AF'lu olgular 12 derivasyonlu EKG kaydı alınarak gözleme alındı.

Doz A uygulamasına yanıt vermeyen tüm PSVT'li olgular ve ventriküler yanıtta başlangıca göre %20 azalma olmasına karşın ventriküler hızın 100 atım/dk'nın üzerinde sepettiği AF'lu olgulara 0.35 mg/kg (dozB\ B) diltiazem i.v. yoldan 2 dakikalık infüzyonla verildi. Aynı şekilde 5 dakika ara ile kan basıncı ölçümü, kalp tepe atımı sayımı ve bir dakikalık DM kayıtları alındı. Uygulama sonrası 15 dakikalık sürede PSVT'nin sonlanması, AF'nun sinüs ritmine dönmesi, AF'nun devamı ancak ventriküler yanıtın 100 atım/dk'nın altına düşmesi ve AF'nun devamı ancak ventriküler hızın başlangıca göre %20 azalması açısından değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirmeler için student t testi kullanıldı ve p<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

PSVT ve AF grubundaki klinik özellikler Tablo-1'de gösterilmiştir. 16 olgunun 7'si (%44) erkek, 9'u (%56) kadın, yaş ortalaması 53.37±14.53'dür.

PSVT grubunda Doz A uygulanan 16 olgudan 12'sinde (%75) sinüs ritmine dönüş oldu. Ortalama cevap verme süresi 2.75 dk (1-5 dk) idi. Yanıt vermeyen 4 olgudan 3'üne Doz B uygulandı. 3 (%100) olguda PSVT sonlandı. Bir olguya Doz A sonrası ventriküler fibrilasyon gelişmesi nedeniyle Doz B uygulanamadı. Doz B'de ortalama yanıt süresi 3 dk (2-5 dk) olarak bulundu. Heriki doz için toplam yanıt (%93) ve toplam yanıt süresi 3 dk (1-5 dk) idi.

AF grubunda 17 olgunun 10'u (%59) erkek, 7'si (%41) kadın ve yaş ortalaması 57.47±11.58 idi. 17 olgunun tümüne doz A (0.25 mg/kg) i.v. diltiazem uygulandı. Ortalama başlangıç kalp hızı 150.4±15.24 idi. Doz A uygulanan 17 olgunun 1'inde (%5) sinüs ritmine dönüş oldu. 10(%58) olguda ventriküler yanıt 100/dk'nın altına düştü ve ortalama kalp hızı 71.12±13.21 oldu (p<0.01). Toplam 13(%76) olguda

Tablo 1. Paroksizmal supraventriküler taşikardi (PSV1 ve atrial fibrilasyon gruplarında klinik özellikler

	PSVT	Atrial Fibrilasyo
Olgu sayısı	16	17
Erkek	7	7
Kadın	9	10
Yaş	(29-78) 53.37±14.53	(26-68) 57.47±11.58
İskemik kalp hastalığı	3	8
Akut Miyokard infarktüsü	1	2
Hipertansiyon ^	1	1
kapak hastalığı	—	3
Konj. kalp yet. (Class II)	—	1
Kalp dışı hastalık	—	1
Alkolizm	3	—
Hastalık öyküsü yok	8	1
Kullanılan ilaçlar		
Verapamil	3	
Beta-blokör	1	
Dijital	5	
Class 1 b anti-itmik	1	

kaydedildi. Ortalama kalp hızı 104.00±13.12 oldu (p<0.01). Doz A'da ortalama yanıt süresi 4.66 dk (4-10 dk) idi. Doz A sonrası ventrikül yanıtı 100 atım/dk üze rinde seyreden 7 olguya Doz B uygulandı. 4(%57) olguda yanıt 100 atım/dk'nın altına düştü ve bu olgularda ortalama başlangıç kalp hızı 128.00±22.53 idi. Cevap sonrası ortalama kalp hızı 90.14±12.51 oldu (p<0.01). 5 (%71) olguda %20 veya daha fazla azalma kaydedildi. Ortalama başlangıç kalp hızı 136.12±13.17 iken cevap sonrası ortalama kalp hızı 96.12±25.32 oldu (p<0.05). 2(%28) olguda ise olumlu yanıt alınamadı. Ortalama kalp hızı .değişiklikleri için Doz A'da — 46.47±9.48 atım/dk (p<0.001) bulunurken Doz B'de — 44.76±8.3 atım/dk (p<0.01) olarak bulundu. (Tablo-2). Her iki dozda ortalama yanıt süresi 5.73 dk (4-10 dk) olarak belirlenmiştir.

PSVT ve AF gruplarında Doz A ve Doz B için cevap oranları Tablo-3'de gösterilmiştir.

PSVT'li grupta ortalama sistolik/diastolik kan basınçlarında: Doz A'da —5.27±2 / —4.34±1 mmHg, Doz B'de —7.54±2 / —3.57±4 mmHg düşme oldu (p<0.05) ve (p<0.05). Heriki grupta ortalama değerler ise sistolik kan basıncında —7.25±2 mmHg, başlangıca göre düşüş %5.6, diastolik kan basıncında —3.5±3 mmHg başlangıca göre düşüş %4.6 olarak saptandı. (Tablo 4-5).

Toplam olarak doz A uygulanan 17 olgu ve doz B uygulanan 7 olgudan; 1(%5)'inde AF sinüs ritmine döndü, 14 (%82)'ünde ventriküler yanıt <100 atım/dk oldu ve 15 (%88) olguda ventriküler yanıtta başlangıca göre %20 veya daha fazla azama oldu. (Tablo-3).

İbulo 2. Atrial fibrilasyon grubunda Doz A ve Doz B ile ortalama kalp hızı değerleri (atım/dakika)

İşlangıçkalp hızı/dk	5 dk.	10 dk.	15 dk.	
DZA	140.47±15.24	101.44±25.91*	<u>100.35±22.28*</u>	104.00±25.76*
DZ B	128.00±22.53	110.85±14.63*	105.67±31.96*	105.71±22.71*
3Z A	Başlangıç-5.dk.	Başlangıç-10.dk.	Başlangıç-15.dk.	
ozB	<0.001	<0.001	<0.001	
	0.05	<0.001	0.05	

ortalamaya cevap vermeyen olgular da dahil edilmiştir.

İbulo 3. Paroksizmal supraventriküler taşikardi (PSVT) ve atrial fibrilasyon grubunda Doz A ve Doz B diltiazeme cevap oranları

	Toplam olgu	SR(+)	<100/dk	%20 azalma*
'SVT	16			
)ozA	16	12(%75)		
tozB	3	3(%100)		
'toplamlam	16	15(%93)		
Vtrial Fibrilasyon	17			
)ozA	17	1(%5.8)	10(%58)	13(%76)
3ozB	7	0(%0)	4(%57)	5(%71)
Toplam	17	1(%4)	14(%82)	15(%88)

3R+; Sinus ritmi

'Sinus ritmi ve <100/dk kalp hızı dahil

Çalışmaya dahil edilen heriki grupta Doz A uygulanan toplam 33 ve Doz B uygulanan toplam 10 olgudan bir tanesinde (%3) çalışma sırasında ventriküler fibrilasyon, 2 olguda (%6) ise bulantı kusma gözlemlendi. Ventriküler fibrilasyon gelişen olgu PSVT grubunda idi ve başarılı defibrilasyon uygulanırken diğerlerine semptomatik tedavi yapıldı. Başkaca ek tedavi gerektirir bir durum gözlenmedi.

İRDELEME

IV diltiazem AV düğüm üzerine AV iletimi yavaşlatıcı ve efektif refrakter periodu artırıcı etkisi ile antiaritmik etkinliğe sahiptir. Diltiazem esas olarak yavaş Ca²⁺ kanallarına etkili bir kalsiyum kanal blokeridir. Literatürde 0.25—0.35 mg/kg dozlarında i.v. diltiazemi PSVT'leri sinus ritmine çevirmede etkili bulduk. (Sırasıyla Doz A'da %75, Doz B'de %100 ve total olarak %93). Bu etkinlik literatürde %90—100 olarak belirtilmektedir. Cevap veren olgularda etkinlik infüzyonu takiben ortalama 2.75 dk (1-5 dk) ortaya çıktı. Literatürde bu süre 2-3 . 6 dakika olarak belirtilmektedir (5-8). 0.25-0.35 mg/kg i.v. diltiazemin antiaritmik etkinliği Verapamil değerleri ile ilgili verilerle eşdeğerlilik göstermektedir (2,5,6). Diğer yandan PSVT tedavisinde kullanılan beta-bloker, dijital ve diğer antiaritmiklere göre etkisinin daha hızlı olduğu bildirilmektedir (9-11).

AF'lu olguların %88'inde başlangıca göre %20 veya daha fazla azalma ve/veya kalp hızı 100 atım/dk'nın altında oldu (1 hastada aynı zamanda sinus ritmine dönüş oldu). İnfüzyonu takiben cevap süresi ortalama 5.73 dakika olarak bulundu. Başlangıca göre kalp hızında heriki dozda ortalama azalma 45.76±23.39 atım/dk olarak bulundu. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.001). Literatürde bu oranlar sırasıyla 0.25 mg/kg i.v. diltiazemin atrial fibrilasyonda ventriküler yanıtın azalmasındaki etkinliğini anlamlı bulduk. Çalışmamızın sonuçları literatürle uygunluk göstermektedir.

PSVT ve AF grubunda infüzyonu takiben 17 dk. izleme süresince diltiazem heriki dozda sistolik ve diastolik kan basınçlarında düşmeye neden oldu. Bu düşüş sistolik kan basıncında başlangıca göre %5.6 ve diastolik kan basıncında %4.6 oranında oldu. Sistolik —7.25±2 mmHg, diastolik kan basıncında ise ortalama —3.5 ± 3mmHg düşme oldu. Bu düşme İstatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.05). Diltiazemin kan basınçlarında düşmeye neden olması sürpriz değildir. Damar düz kasları üzerine vasodilatator etkisi mevcuttur. Bu etkinlik antiaritmik etkinlik dozlarında (0.25—0.35 mg/kg) hafif düzeyde olmakta, semptomatik hipotansiyona yol açmamaktadır. 0.45 mg/kg i.v. diltiazem dozlarında kan

Tablo 4. Paroksizmal supraventriküler taşikardi (PSVT) grubunda doz A ve doz B diltiazem uygulaması sonrası kan basıncı değişiklikleri

	Başlangıç mmHg	5.dk	10.dk	15.dk
Doz A				
Sistolik	114.00±22.13	108.33±24.10	108.66±24.33	111.33±22.07
Diastolik	74±35.49	69.66±13.15	70±12.53	73.33±12.19
Doz B				
Sistolik	116.66±22.14	106.66±11.54	110.00±8.66	106.66±1.54
Diastolik	77.33±11.54	74.33±10.40	75.00±5.00	75.00±5.00
	Başlangıç—5dk	Başlangıç—10dk	Başlangıç —15dk	
Doz A				
P	<0.05/<0.05	<0.05/<0.05	>0.05/>0.05	
Doz B				
P*	-i-	-t-	-t-	

*Olgu sayısı yetersiz olduğu için İstatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Tablo 5. Atrial fibrilasyon Doz A, Doz B diltiazem uygulaması sonrası kan basıncı değişiklikleri.

	Başlangıç mmHg	5.dk	10.dk	15.dk
Doz A				
Sistolik	126.47±28.75	114.70±25.20	116.76±22.35	121.47±21.34
Diastolik	78.70±15.85	<u>73.52±9.14</u>	74.76±8.28	75.40±10.88
Doz B				
Sistolik	124.28±24.39	116.42±19.51	116.42±20.14	123.57±23.17
Diastolik	72.85±9.51	69.28±10.96	70.85±9.51	71,42±8.99
	Başlangıç—5dk	Başlangıç—10dk	Başlangıç—15 dk	
Doz A				
P	<0.05/<0.05	<0.05/<0.05	>0.05/>0.05	
Doz B				
P	<0.05/<0.05	<0.05/>0.05	>0.05/>0.05	

basıncında düşmenin daha belirgin olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (12). Bizim çalışmamızda 0.25 mg/kg ile 0.35 mg/kg dozları arasında kan basıncına etkisi açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı.

PSVT grubunda üç olgu öncesinde verapamil, 1 olgu beta-bloker, AF grubuna 5 olgu dijital, bir olgu Class Ib antiaritmik kullanmakta idi. Kalsiyum kanal blokeri ile dijital kombinasyonunun AV düğüm üzerine potansiyel supresyon etkileri bilinmektedir. Çalışmamızda kronik dijital kullanan olgularda bu tür yan etkiye rastlanılmadı. Mitchell ve arkadaşları 0.018 mg/kg digoksin i.v. uygulamadan 45 dk. sonra i.v. diltiazem uygulamasını takiben yapılan elektrofizyolojik incelemelerde, digoksinle sinüs siklusunda %12, AV düğüm refrakter periodunda %9 uzama ve diltiazemle sinüs siklusunda %7, AV düğüm refrakter periodunda %6 uzama olduğunu belirtmektedirler (15). Bu nedenle iki ilacın birlikte kullanımı SA ve AV düğüm üzerine hafif

additif depresan etki yapmakla birlikte, bu etkiye bağlı yan etkiler görülmemektedir. Diğer AV blok yapan ilaçlarla (verapamil, beta-bloker, antiaritmik) kombinasyonuna bağlı potansiyel yan etkiler de çalışmamızda görülmemiştir. Bu durum olasılıkla 0.25 — 0.35 mg/kg i.v. diltiazemln antiaritmik etkinliğinin AV nodal hızla doğrudan ilişkili olması ve/veya i.v. diltiazemin tek doz kullanımına bağlı olabilir.

Supraventriküler taşikardilerin diltiazemle tedavisinde güvenli antiaritmik doz olark 0.25 —0.35 mg/kg i.v. dozlar önerilmektedir (2,3,5,6). Çalışmamızda her iki dozun da PSVT ve AF'da antiaritmik etkinliklerini anlamlı ve gücvenli bulduk. Antiaritmik etki açısından PSVT'de verapamille eşdeğer olmasına karşın yan etkileri verapamille eşdeğer olmasına karşın yan etkileri verapamilde belirtilene göre daha az bulundu. Verapamille semptomatik hipotansiyon %10 olarak belirtilmektedir (14).

AF'da ventriküler yanıtın acil düşürülmesinde di-
şin ve antiaritmikler için belirtilen sürelerle göre etki-
n daha hızlı başlaması, beta-blokerlerdeki gibi po-
siyel yan etkilerinin olmaması, (örneğin %8 sempto-
tik hipotansiyon) gibi nedenlerle diltiazem 0.25 —
5 mg/kg i.v. dozlarda acil ve güvenli uygulama açı-
dan bu ilaçlara üstün gibi görünmektedir. Ancak
yük ventriküler yanıtın idamesinde ve AF'nun sinus
line çevrilmesinde klasik tedavilere (dijital, antiarit-
c, DC konversiyon) göre yetersizdir. Özel olarak AF-
n ilk atağında diğer AV blok yapan ilaçlar gibi diltia-
Ti de presipitan faktörlerin ortadan kaldırılmasına rağ-
:n atağın devam etmesi durumunda kullanılmalıdır.

Sonuç olarak 0.25 — 0.35 mg/kg i.v. diltiazem
ıVT'lerin sonlandırılmasında ve AF'da ventriküler ya-
rn acil düşürülmesinde etkin ve güvenilir bir birinci
samak tedavi seçeneği olarak kabul edilebilir.

KAYNAKLAR

- Opie LH. Drugs for the Heart, 3rd ed. **WB Saunders Compa-**
ny, 1991: 46-57,
- Sterbach GL, Schroeder MD, Ellfastam Md, **Beier Scott**, I.V. diltiazem for the treatment of supraventricular tachycardia. *Clin Cardiol* **1989**; **9**:145-9.
- Oyama Y, Imai Y, Nokaya H, **Kanda K**. The effect of **diltia-**
zem hydrochloric on the cardiac **conduction**, a clinical study of his bundle electrogram. *Jpn Circ J* 1978; 42:1257.
- Kwai C, Konishi T, **Matsuyama H**, **Comparative** effect of three calcium antagonists diltiazem, verapamil and nifedipin on the sinoatrial nodes: experimental and clinical studies. *Circulation* **1981**; **63**:1035.
- Lorenzo F, **Alessandro C**, **Gerametta PS**, I.V. **diltiazem** in patients with paroxysmal re-enterant supraventricular **tachy-**
cardia. *IntJ of Card* **1989**; **23**:215-21.
6. Edward C, Huycke MD, Reay Ss, Virgil CD, I.V. Diltiazem for termination of reenterant supraventricular tachyrdia: a placebo controlled randomized double blind multicenter study. *J ACC* 1989;67:88-94.
7. Amadeo B, Bernard R, Chairman MD, Matrial G, Beneficial effect of I.V. diltiazem in the acute management of paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1993; 67:88-94.
8. Anne H, Donyherty et al. Conversion of paroxysmal supra-ventricular tachycardia with I.V. diltiazem. *Am J Cardiol* 1992; 70:587-92.
9. Falk RH, Knowlton AA, Bernard SA, Gottlieb NE. et I. Di-goxin for converting recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm. *Ann Intern Med* 106 1987; 503-6.
10. Anderson S, Blaski L, Byrd RC, Das G. et al. Comparison of the efficacy and safety of esmolol a short acting beta-blocker with placebo in the treatment of supraventricular tachyarrhythmias. *Am Heart J* 1986; 111:42-8.
11. Morganroth J, Horowitz LN, Anderson J, Comparative effi-cacy and tolerance of esmolol to propranolol for control of supraventricular tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* **1985**; 56:33-9.
12. Virgil CD, Vance JP, Intravenous diltiazem in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. *Drug Invest* 1991; 3:8-13.
13. David M, Salerno MD, Virgil C, Robert E. et al. Efficacy and safety of intravenous diltiazem for treatment of atrial fibrilla-tion and atrial flutter. *Am J Cardiol* 1989; 63:1046-51.
14. Heart JC, Habbab MA, Treatment of atrial arrhythmias; ef-fectiveness of verapamil when preceded by calcium infu-sion. *Arch Intern Med* 1986; 146:1085-9.
15. Mitchell LB, Jatzky KR, Levis JR et al. Comparative clinical electrophysiologic study of intravenous diltiazem and the combination of intravenous diltiazem and digoxln in man. *Am Heart J* 1982; 103:57.