

KORONER ARTER HASTALARINDA MEYDANA GELEN ARİTMİLERDE PROPAFENON UYGULAMASI*

Servet Çetin**, Ali Ünal***, Emrullah Başar**, Ahmet H.Köker**

Özet: Yeni bir antiaritmik olan propafenon, koroner arter hastalarında meydana gelen ventriküler ve supraventriküler aritmilerde uygulandı. Ventriküler taşikardili (VT) 10 ve supraventriküler taşikardili(SVT) 10 vakaya 1mg/Kg Propafenon intravenöz (IV) olarak verildi. Ventriküler ekstrasistol (VES) tesbit edilen 30 vakaya ise 450 mg/Gün (3x150 mg) propafenon oral olarak başlandı. Vakalar günlük EKG kontrolleri ile 2 hafta takip edildi. SVT tesbit edilen vakaların 9'unda (%90), VT tesbit edilen vakaların ise tamamında (% 100) aritmi düzeldi. VES tesbit edilen vakaların ise 27'sinde (%90) VES tamamen kayboldu. Propafenon tedavisi ile EKG'de R-R ve QRS sürelerinde belirgin bir uzama gözlemlendi (P<0.05). QTc sürelerinde ise minimal bir uzama meydana geldi. Tedavi sırasında üç vakada 1. derecede Atrio-Ventriküler (A-V) blok meydana geldi. Bir vakada sol dal bloku, bir vakada başağrısı ve başdönmesi meydana geldi. Aşırı bulantı ve kusmaları olan bir vaka ile bradikardi gelişen bir vakada tedavi kesildi. Propafenon'un koroner arter hastalarında meydana gelen aritmilerin profilaksi ve tedavisinde kullanılabileceği düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Aritmi, propafenon

Treatment of arrhythmias due to the coronary artery disease with propafenone

Summary: Propafenone, a new antiarrhythmic agent, was administered to the patients who have had ventricular and supraventricular arrhythmias. Propafenone 1 mg/Kg was administered intravenously to ten patients with supraventricular tachycardia (SVT) and ten patients with ventricular tachycardia (VT). Thirty patients with ventricular premature complexes (VPC) were given propafenone 150 mg t.i.d. orally. The cases have been followed with daily ECG controls. Arrhythmias have improved in nine cases (90 %) with SVT and ten cases (100 %) with VT. VPC have been treated completely in 27 (90 %) patient. A significant prolongation in P-R and QRS interval in this treatment have been observed (P<0.05). A minimal prolongation has been observed in QTc interval. Three patients have developed 1° A-V block and one patient developed left bundle branch blok during the treatment is discontinued in two patients due to extreme nausea and vomiting or bradycardia respectively. We conclude that Propafenon may be useful for the treatment and prophylaxis of arrhythmias related to coronary artery disease.

Key Words: Arrhythmia, Propafenone.

* 1989 Kardiyoloji Toplantısında (4-7 Ekim Adana) tebliğ edilmiştir.

** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

*** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanı

Aritmiler, koroner arter hastalığı olanlarda ani ölümler için en büyük risktir. Bu nedenle miyokardial iskemi ve infarktüste meydana gelen aritmiler, dikkatle takip ve tedavi edilmelidir(3).

Son yıllarda, koroner arter hastalarında meydana gelen aritmilerde 1c sınıfı antiaritmiklerden olan propafenon kullanılmaya başlanmış ve ventriküler ve supraventriküler aritmilerde etkili olduğu gösterilmiştir (1,2,3,4,5). Propafenon, lokal anestetik etkili ve miyokard hücrelerinde direkt membran stabilize edici etkisi olan bir antiaritmiktir. EKG üzerindeki etkisi, P-R ve QRS sürelerinde uzama, QTc süresinde ise minimal uzama şeklinde görülmektedir (10,11,12).

Yeni bir antiaritmik olan propafenonu, kliniğimizde ventriküler ve supraventriküler aritmisi tesbit edilen koroner arter hastalarında kullanarak, etkisini, yan etkilerini ve EKG'de yaptığı değişiklikleri inceledik.

Materyal ve Metod

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Koroner Bakım Ünitesinde Koroner arter hastalığı tanısı ile takip edilen ve aritmi tesbit edilen 50 hasta çalışmaya alındı. Bu çalışma Şubat 1989 - Şubat 1990 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Hastalardan ventriküler taşikardi(VT), supraventriküler taşikardi (SVT) ve sık ventriküler ekstrasistol (VES) tesbit edilenlere propafenon tedavisi uygulandı. Konjestif kalp yetmezliği, elektrolit dengesizliği, karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalar çalışmaya dışı bırakıldı.

VT ve SVT tesbit edilen vakalara, 1 mg/Kg propafenon intravenöz (IV) olarak verildi. IV uygulamadan 1 saat sonra günde 450 mg (3x150 mg) oral propafenon tedavisine geçildi. Reentry tipinde VES tesbit edilen vakalara ise günde 450 mg (3x150 mg) oral propafenon tedavisine başlandı. Bu vakalar 3 gün süreyle monitör takibine alındı. Günlük EKG kontrolleri ile takip edildi. Günlük kan basıncı ve nabız takipleri yapıldı. Vakalar 14 gün sonra tekrar EKG bulguları, kan basıncı ve nabız yönünden değerlendirildi. EKG'de P-R, QRS ve QTc süreleri ölçülerek tedavi öncesi değerlerle karşılaştırıldı.

İstatistiki değerlendirilmeler için "iki eş arasındaki farkın anlamlılık testi" uygulandı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 50 hastanın 26'sı erkek, 24'ü kadın, yaş ortalaması ise 55.9 ± 10 idi (Tablo I).

Tablo I. Hastaların Yaş ve Cinsine Göre Dağılımı

	Hasta Sayısı	Yaş Ortalaması
Erkek	26	58.3±10
Kadın	24	53.5±10
Toplam	50	55.9±10

50 hastanın 10'unda SVT, 10'unda VT atağı gözlemlendi. 30 hastada ise sık VES mevcuttu (Tablo II).

Tablo II. Hastaların Aritmilere Göre Dağılımı

Aritmi	Hasta Sayısı	(%)
SVT	10	20
VT	10	20
VES	30	60
Toplam	50	100

Hastaların 30'u daha önceden antiaritmik tedavi alıyordu. Yirmisi ise hiç bir tedavi almıyordu (Tablo III).

Tablo III. Hastaların kullandığı Antiaritmiklere Göre Dağılımı

	SVT	VT	VES	Toplam	(%)
Lidokain	-	4	7	11	22
B-Bloker	-	1	5	6	12
Nifedipine	1	2	7	10	20
Verapamil	2	1	-	3	6
İlaç Kullanmayan	7	2	11	20	40

Hastaların 30'u anjina pektoris, 20'si ise akut miyokard infarktüsü tanısı ile takip ediliyordu (Tablo IV).

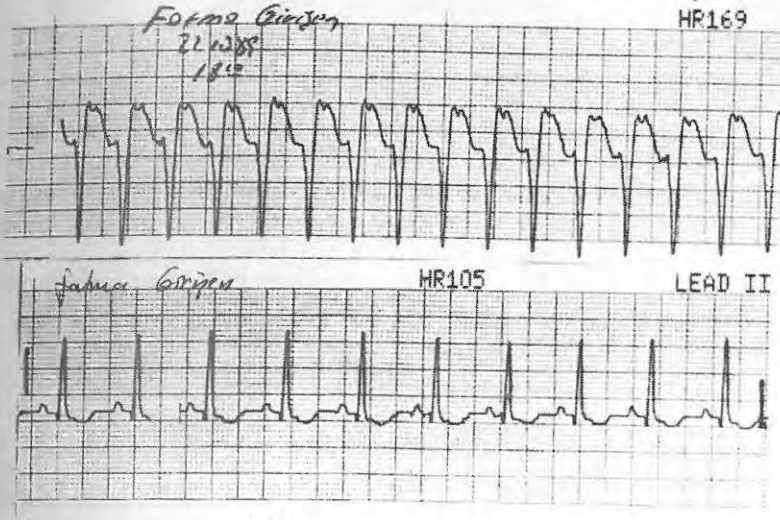
Tablo IV. Infarktüsün Lokalizasyonuna Göre Dağılımı

	SVT	VT	VES	Toplam	(%)
Anjina Pektoris	2	2	26	30	60
Yaygın Ön Cidar	3	5	-	8	16
Antero-septal	4	3	2	9	18
Inferior	1	-	1	2	4
Infero-lateral	-	-	1	1	2

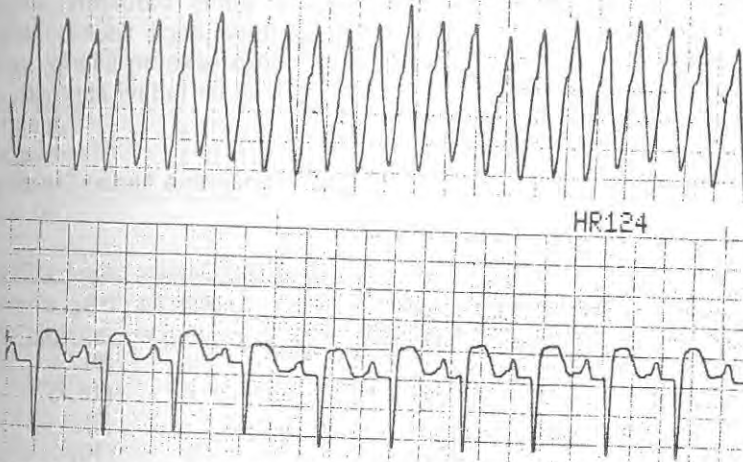
SVT tesbit edilen 10 hastanın 9'unda, VT tesbit edilen 10 hastanın ise tamamında IV propafenon uygulaması ile aritmi düzeldi. Sık VES tesbit edilen 30 hastanın 27'sinde oral propafenon tedavisi ile VES tamamen kayboldu (Tablo V) (Resim 1,2,3).

Tablo V. Propafenon Tedavisine Alınan Cevap

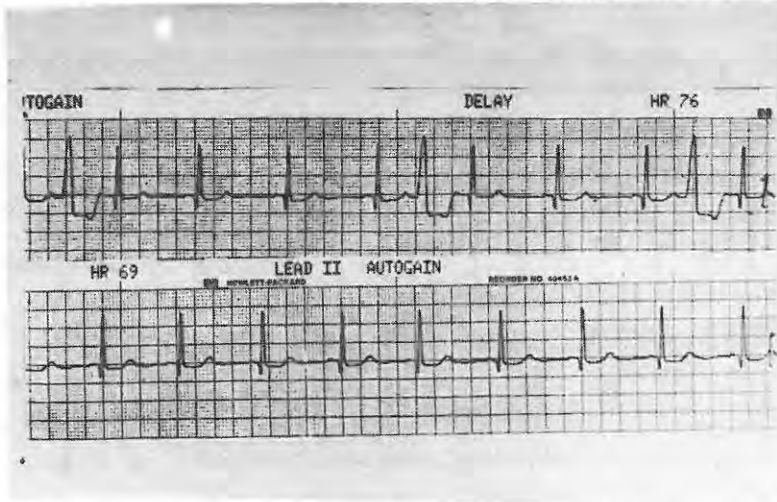
Aritmi	Hasta Sayısı	Tedaviye Cevap	
		Sayı	%
SVT	10	9	90
VT	10	10	100
VES	30	27	90
Toplam	50	46	92



Resim 1. SVT atağı meydana gelen bir vakanın EKG örneği(üstte), aynı vakanın IV Propafenon verildikten hemen sonra çekilen EKG'si (altta).



Resim 2. VT atağı meydana gelen bir vakanın EKG örneği(üstte), aynı vakanın IV Propafenon verildikten hemen sonra çekilen EKG'si (altta).



Resim 3. VES tesbit edilen bir vakanın EKG örneği(üstte), aynı vakanın oral Propafenon tedavisinden 24 saat sonra çekilen EKG'si (altta).

Propafenon tedavisi ile aritmesi düzelen vakaların tamamında takipleri süresince başka bir aritmi atağı gözlenmedi.

Propafenon tedavisi uygulanan vakalar, daha önce almış oldukları antiaritmiklere ve propafenon'a alınan cevaba göre karşılaştırıldığında, daha önce lidokain alan 11 vakanın 10'unda, nifedipin alan 10 vakanın 9'unda, B-Bloker alan 6 vakanın 5'inde, verapamil alan 3 vakanın tamamında propafenon tedavisine cevap alındı. Hiç bir tedavi almayan 20 vakanın ise 19'unda propafenon'a cevap alındı (Tablo VI).

Tablo VI. Tedavi Öncesi Kullandığı İlaçlar ve Propafenon Tedavisine Alınan Cevaba Göre Hastaların Dağılımı

İlaç Adı	Hasta Sayısı	Propafenon'a Cevap			
		Var	%	Yok	%
Lidocaine	11	10	(91)	1	(9)
B-Bloker	6	5	(83.3)	1	(16.7)
Verapamil	3	3	(100)	-	(0)
Nifedipine	10	9	(90)	1	(10)
İlaç Almayan	20	19	(95)	1	(5)
Toplam	50	46	(92)	4	(8)

Hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 15.günü alınan EKG örneklerinde P-R,QRS ve QTc süreleri ölçülerek karşılaştırıldı. Propafenon'un elektrokardiyografik etkileri incelendi. Propafenon tedavisi ile EKG'de P-R ve QRS süresinde belirgin bir uzama meydana gelirken QTc süresinde minimal bir uzama meydana geldiği gözlemlendi (Tablo VII).

Tablo VII. Propafenon'un EKG'de P-R,QRS ve QTc Sürelerine Etkisi

EKG	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P Değeri
P-R(man)	144±22	176±33	<0.01
QRS(man)	73±22	86±17	<0.05
QTc (man)	372±33	386±40	>0.05

Propafenon tedavisi ile kan basıncı ve nabız sayısında minimal bir düşme gözlemlendi. Bu düşme anlamlı derecede değildi($P>0.05$)(Tablo VIII).

Tablo VIII. Propafenon'un Kan Basıncı ve Nabız Sayısına Etkisi

	Kan Basıncı (mmHg)		Nabız Sayısı/Dk.
	Sistolik	Diastolik	
Tedavi Öncesi	127±28	77±15	77±13
Tedavi Sonrası	118±18	74 ±11	71±12

P Değeri>0.05

Propafenon tedavisi sırasında 7 hastada yan etki gözlemlendi. Üç hastada birinci derecede A-V blok meydana geldi, bir hastada sol dal bloku, bir hastada bradikardi gelişti. Aşırı derecede bulantı ve kusması olan bir hasta ile bradikardi gelişen bir hastada propafenon tedavisi kesildi (Tablo IX).

Tablo IX. Tedavi Sırasında Görülen Yan Etkiler

Yan Etki	Hasta Sayısı	%
1° A-V Blok	3	6
Sol Dal Bloku	1	2
Bradikardi	1	2
Başağrısı/Başdönmesi	1	2
Bulantı ve Kusma	1	2
Toplam	7	14

1° A-V Blok gelişen hastalarda propafenon dozu azaltıldı.

Tartışma

İskemik kalpde miyokardın fibrilasyon eşği düşmüştür. Bu nedenle benign seyirli aritmiler kolayca malign ventriküler aritmilere dönüşebilmektedir(14). Ayrıca aritmilerin hemodinamiği bozması ve miyokardın oksijen ihtiyacını artırması nedeniyle koroner arter hastalarında dikkatle takip ve tedavi edilmesi gerekmektedir(14). Bu amaçla kliniğimizde, yeni bir antiaritmik olan propafenon'u kullanarak, etki ve yan etkilerini inceledik.

Propafenon, Clas 1c grubu antiaritmiklerdendir ve yapılan klinik çalışmalarda VT, SVT ve VES tedavisinde etkili olduğu iddia edilmektedir (1,4,6,9,10,12). Singh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 375 mg/Gün propafenon tedavisi ile VES sayısında % 71 azalma, 900 mg/Gün propafenon tedavisi ile % 95 oranında azalma tesbit edilmiştir (10). Bizim çalışmamızda da 450 mg/Gün propafenon tedavisi ile 30 hastanın 27'sinde (% 90) VES tamamen suprese olmuştur. Bu sonuç diğer çalışmaların sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Akut MI sırasında gelişen ventriküler aritmilerin profilaksi ve tedavisinde yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada, lidokain ile % 73, propafenon ile % 75 olumlu sonuç alındığı bildirilmektedir (11). VES tedavisinde lidokainden daha etkili bulunan propafenon'un oral kullanılabilmesi ilave bir tercih sebebi olabilir. Bizim vakaların 11'i daha önceden lidokain tedavisi alıyordu ve lidokaine cevap alınamamıştı. Bunların 4'ünde VT atağı, 7'sinde ise VES mevcuttu. Propafenon tedavisi ile bu vakaların 10'unda aritmi tamamen düzelmiş, VES mevcut olan bir hastada ise tedaviye yeterli cevap alınamamıştı.

VT atağı tesbit ettiğimiz 10 vakanın tamamında (% 100), propafenon tedavisine cevap alındı. Singh ve arkadaşlarının çalışmasında, vakaların %91'inde, Salerno ve arkadaşlarının çalışmasında ise vakaların % 92'sinde propafenon tedavisi ile VT'nin düzeldiği bildirilmiştir (9,10). Propafenon'un ventriküler aritmileri suprese edici etkisi diğer Tip 1c antiaritmiklere benzemektedir (13). Kronik ventriküler aritmilerin tedavisinde ise disopyramide'den daha etkili bulunmuştur (7).

Yapılan klinik çalışmalarda, propafenon'un SVT'lerde de etkili olduğu gösterilmiştir (1,11). Propafenon'un atrial taşikardili vakalarda, B-Bloker ve amiodarone'den daha etkili olduğu bildirilmektedir (11).

Bizim çalışmamızda SVT tesbit edilen 10 vakanın 9'unda (% 90) SVT atağı düzeldi. Propafenon'a cevap alınan 9 vakanın 2'sine daha önce verapamil uygulanmış ve cevap alınamamıştı.

Propafenon tedavisi ile EKG'de P-R, QRS ve QTc sürelerinde uzama meydana gelmektedir(3.10.11.12). Propafenon'un dozu ile P-R süresindeki uzama arasında pozitif bir ilişki bulunduğu gibi propafenon'un antiaritmik etkisi ile QRS süresindeki uzama arasında da pozitif bir ilişki bulunmuştur (3,10). Bizim çalışmada da iki hafta propafenon tedavisinden sonra EKG'de P-R, QRS sürelerinde anlamlı derecede uzama, QTc sürelerinde ise minimal uzama meydana geldi.

Propafenon tedavisi ile kan basıncı ve nabız sayısında, çok az düşme gözlemlendi. Yapılan diğer bir çalışmada da kan basıncı ve nabız sayısında anlamlı derecede olmayan değişiklikler bildirilmiştir (10).

Propafenon tedavisi ile S-A blok, A-V blok, bradikardi, hipotansiyon, ventriküler aritmiler, acı tat duyusu, kusma, yorgunluk, huzursuzluk, görme bozukluğu ve allerjik yan etkiler bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise üç hastada birinci derecede A-V blok, bir hastada sol dal bloku, bir hastada baş ağrısı ve baş dönmesi meydana geldi. Bradikardi ve aşırı bulantı kusmaları olan iki hastada ise propafenon tedavisi kesildi.

Propafenon'un koroner arter hastalarında VT, SVT ve VES tedavisinde etkili olduğu ve komplikasyonsuz vakalarda kullanılabileceği düşüncesindeyiz.

Kaynaklar

1. Breithardt G, Borggreffe M, Wiebringhaus E, et al: Effect of Propafenone in the Wolf-Parkinson-White syndrome: Electrophysiologic findings and long-term follow-Up. *Am J Cardiol* 54:29D-39D, 1984.
2. Brodsky MA, Allen BJ, Abate D, et al: Propafenone therapy for ventricular tachycardia in the setting of congestive heart failure. *Am Heart J* 110:794-799,1985.

3. Connolly SJ, Kates RE- Lebsack CS, et al: Clinical pharmacology of propafenone. *Circulation* 68:589-595,1983.
4. Heger JJ, Hubbard J, Zipes DP, et al: Propafenone treatment of recurrent ventricular tachycardia: Comparison of continous electrocardiographic recording and electrophysiologic study in predicting drug efficacy. *Am J Cardiol* 54:40D-44D,1984.
5. Hodges M, Salerno D, Granrud G: Double-blind placebo-controlled evaluation of propafenone in suppressing ventricular ectopic activity. *Am J Cardiol* 54:45D-50D,1984.
6. Kohlhardt M: Block of sodium currents by antiarrhythmic agents: Analysis of the electrophysiologic effects of propafenone in heart muscle. *Am J Cardiol* 54:13D-19D,1984.
7. Naccarella F, Bracchatti D, Palmieri M, et al: Comparison of propafenone and disopyramide for treatment of chronic ventricular arrhythmias: Placebo-controlled, double-blind, randomized crossover study. *Am Heart J* 109:833,1985.
8. Podric PJ, Cytryn R, Lown B: Propafenone: Noninvasive evaluation of efficacy. *Am J Cardiol* 54:58D-59D,1984.
9. Salerno DM, Granrud G, Sharkey P, et al: A controlled trial of propafenone for treatment of frequent and repetitive ventricular premature complexes. *Am J Cardiol* 53: 77-83,1984.
10. Singl BN, Kaplinsky E, Kirshen E, et al: Effects of propafenone on ventricular arrhythmias: Double-blind, parallel, randomized, placebo-controlled dose-ranging study. *Am Heart J* 116:1542-1550,1988.
11. Somberg JC, Tepper D, Landau S, Bronx: Propafenone. A new antiarrhythmic agent. *Am Heart J* 115:1274-1279,1988.
12. Soyza N, Terry L, Murphy ML, et al: Effect of propafenone in patients with stable ventricular arrhythmias. *Am Heart J* 108:285-289,1984.
13. The flecainide-Quinidine research group: Flecainide versus Quinidine for treatment of chronic ventricular arrhythmias. *Circulation* 67:1117-1123,1983.
14. Zipes DP; Genesis of cardiac arrhythmias; Electrophysiological consideration. In Braunwald E, Baim DS, Baron MG(eds): **Braunwald Heart Disease**. Third ed. WB saunders Co Philadelphia 1988, pp 581-616.