

Ventriküler Ekstrasistollerin Tedavisinde Propafenon'un Etkinliği ve Tolerabilitesi (Klinik ve Elektrokardiyografik Araştırma)

Jale Cordan*, Mehmet Sakar**

ÖZET. Günümüzde ani ölüm nedenleri arasında kalp damar hastalıkları başta gelmektedir. Ani ölümlerinde % 80'inde etyolojik nedenin aritmiler olduğu bilinmektedir.

Propafenon IC grubunda olan yeni bir antiaritmik ilaçtır. Çalışmamızda değişik etyolojili 25 aritmili hastada klinik ve elektrokardiyografik bulgular izlenerek, propafenon'un etkinliği, tolerabilitesi araştırılmıştır. İskemik kalp hastalıkları başta olmak üzere propafenon'un ventriküler aritmilerde % 92 başarılı ve çok iyi tolere edilebilen bir antiaritmik olduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler .ventriküler ekstrasistoller .propafenon .tolerabilite.

The Effectiveness and Tolerability of Propafenon in The Treatment of Premature Ventricular Systoles (Clinical and Electrocardiographic Investigation)

SUMMARY. Cardiovascular disease is one of the leading cause of sudden death in our day. It has been known that the etiologic cause was arrhythmias in 80 % of sudden deaths.

Propafenon is a new antiarrhythmic drug which is from IC group. In our study, by monitoring clinical and electrocardiographic findings we investigated the effectiveness and tolerability of propafenon in 25 patients. We concluded that propafenon is an antiarrhythmic drug with very well tolerability and high effectiveness in ischemic heart disease, especially in ventricular arrhythmias with % 92 success rate.

Key Words .ventriküler extrasistol .propafenon .tolerabilite.

Kardiyovasküler sistem hastalıkları üzerinde pek çok araştırma yapılmasına rağmen ani ölümler hala bir problem olarak devam etmekte, ABD'de her yıl 350.000'den fazla kişi bu şekilde ölmektedir^{1,2,4}. Ani ölümlerde etyolojik tanı ne olursa olsun aritmi ön plandadır ve ölüm nedenleri arasında kalp-damar hastalıkları ön sırayı oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu hastaların % 70'inde semptomlar başladıktan sonra yarım saat içinde ani ölüm olmakta, bunlarında % 80'i kalbin ritm bozukluğuna bağlanmaktadır. Bu vakalarda ölüm bir organ bozukluğunun son evresi olarak değil myokardın elektriksel instabilitesi sonucu olmaktadır^{1,5,6-9}.

Aritmilerin neden olduğu ölümler klinikte, uygun antiaritmik ilaçların kullanımıyla önlenmeye çalışılmaktadır^{3,7,9-11}. Bu amaçla kullanılan antiaritmikler çok çeşitli olmakla birlikte son yıllarda ülkemizde ve diğer ülkelerde yaygın olarak kullanılmaya başlanan yeni bir antiaritmik olan propafenon ile başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir^{2,4,7,11-14}.

Çalışmamızda ventriküler ektopik vuruları olan değişik etyolojili hastalarda yeni antiaritmik ilaçlardan biri olan propafenon'u kullanarak etkinliğini, tolerabilitesini ve uzun süreli kullanım esnasında bu ilacın ventriküler ekstrasistoller üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız Uludağ Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda aritmi nedeniyle başvuran 25 hasta üzerinde yapılmıştır.

* Prof. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji ABD.

** Araş. Gör. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. İç Hast. ABD

Geliş Tarihi: 21.7.1992

Kabul Tarihi: 6.8.1992

Olguların 15'i erkek 10'u kadın; yaşları 20-64 arası olup ortalama 53.68'dir. Hastaların 20'si ASKH'a bağlı, 1'i fokal myokardite bağlı, 4'ü idiopatik VPS'li idi.

Çalışmaya kalp yetmezliği, kardiyojenik şok, hipotansiyon atriyoventriküler ileti bozukluğu, intraven-triküler ileti bozukluğu, elektrolit bozuklukları ve KOAH tanılarını alan olgular alınmamıştır. Ayırıcı diğer antiaritmiklerle kontrol altında olan hastalarda çalışma dışı bırakılmıştır.

Olgularımıza tedaviden önce EKG, KB (Kan basıncı), NDS (Nabız dakika sayısı) ve VPS/dk takibi yapılmıştır. 2. gün kontrol EKG'sinde ve muayenede aritmilerin devam etmesi üzerine 14 gün süreyle 3x150 mg oral propafenon tedavisine başlanılmıştır. Bütün olgularda 14 gün süreyle EKG, KB, NDS takibi yapıldı. Her gün hastaların ekstrasistol-leri 10 dk süreyle sayılarak dakika VPS sayısı saptanmıştır.

Tedavinin başında ve sonunda hemogram, idrar, biokimyasal tetkikler, PA Akciğer grafileri alındı. Olguların elektrokardiogramları üzerinde NDS, PR segmenti, QRS kompleksi, QTC segmenti ve VPS sayıları değerlendirildi.

Bulunan değerlerin tedavi öncesi ve sonrasındaki istatistiki çalışmaları yapılarak anlamlılık dereceleri ölçüldü.

Bulgular

25 VPS'li olgunun ortalama VPS sayısı 19.6 (8-50/dk) dk olup bunların 19'unda (% 76) 450 mg/gün oral propafenon ile 2. haftanın sonunda VPS'ler tamamen kayboldu. Diğer 6 VPS'li olgunun 2'sinde 450 mg/G ile 2. haftanın sonunda VPS sayısında % 50'den fazla azalma oldu. 4 olguda VPS'lerde azalma olmaması üzerine (% 50'den az azaldılar) propafenon dozu 450 mg/gün den 900 mg/güne çıkarıldı.

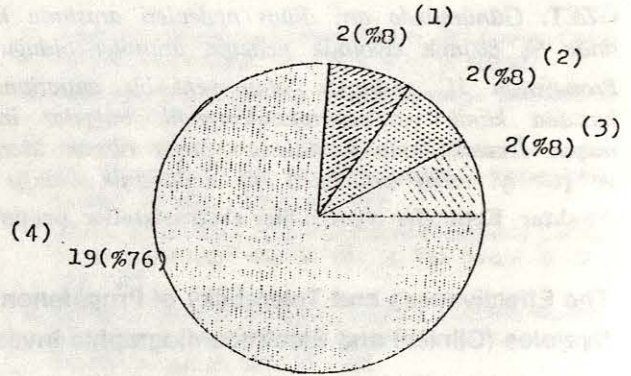
Bu 4 vakanın 2'sinde 900 mg/gün ile VPS'ler % 50'den fazla azaldı. Diğer 2'sinde doz max. doz olan 1200 mg/güne çıkılınca VPS'ler 1 gün gibi kısa bir süre kayboldu. Sonra aynı doza rağmen tekrar ortaya çıktılar. Bu 2 olgu tedaviye cevapsız kabul edildi ve antiaritmik tedavi kesildi.

Tüm VPS'li olgular değerlendirildiğinde (Tablo: I); 19 olguda VPS'ler tamamen kayboldu (% 76), 2 olguda 3x150 mg ile VPS'ler % 50'den fazla azaldı (% 8). 2 olguda 3x300 mg ile VPS'ler % 50'den fazla azaldı (% 8), 2 olguda 4x300 mg ile VPS'ler % 50'den az azaldı ve tedavi cevapsız kabul edildi (% 8). 23 olguda oral propafenon tedavisi ile alınan cevap yeterli kabul edildi (% 92).

Tablo: I - Propafenonun çeşitli parametrelere etkisi

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	İstatistiksel Anlamlılık
TA	128/81 mmHg	126/82 mmHg	P > 0.05
NDS	81/dk	77.7/dk	P > 0.05
PR seg	0.140 sn	0.162 sn	P < 0.001
QRS komp	0.073 sn	0.084 sn	P < 0.01
QT _c seg	0.378 sn	0.380 sn	P > 0.05
VPS sayısı	19.6	2.6	P < 0.001

25 aritmili olguda propafenon kullanımından 14 gün sonra tedaviye alınan cevap grafik 1'de gösterilmiştir.



1. Aritmi 3x150 mg. ile % 50'den fazla azaldı
2. Aritmi 3x300 mg. ile % 50'den fazla azaldı
3. Aritmi 4x300 mg. ile % 50'den fazla azaldı
4. Aritmi 3x150 mg. ile kayboldu

Grafik: 1

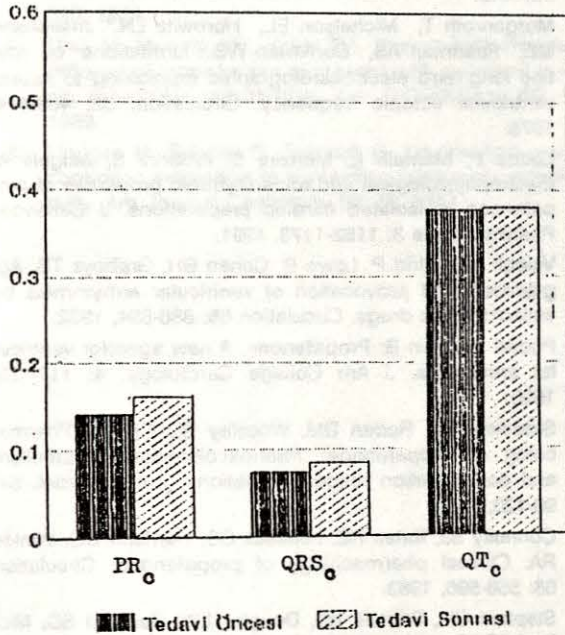
Total 25 aritmili olguda propafenon kullanımından sonra alınan yanıtlar

Bütün olguların elektrokardiogramlarında propafenon'un PR segmentinde bir uzamaya neden olduğu dikkat çekmiştir. Tedavi öncesi PR segmenti: 0.140 sn, tedavi sonrası 0.162 sn idi. PR segmentinde meydana gelen uzama istatistiksel olarak çok anlamlı bulunmuştur (P < 0.001). Olgularımızın QRS komplekslerinde de bir genişleme olmuştur (Tedavi öncesi: QRS: 0.073 sn, tedavi sonrası: 0.084 sn). Bu genişleme istatistiksel olarak az anlamlı bulunmuştur (P < 0.01). QT_c segmenti tedavi öncesi 0.378 sn, tedavi sonrası 0.380 sn bulunmuştur. QT_c segmentindeki bu değişiklik istatistiksel olarak anlamsız kabul edilmiştir (P > 0.05).

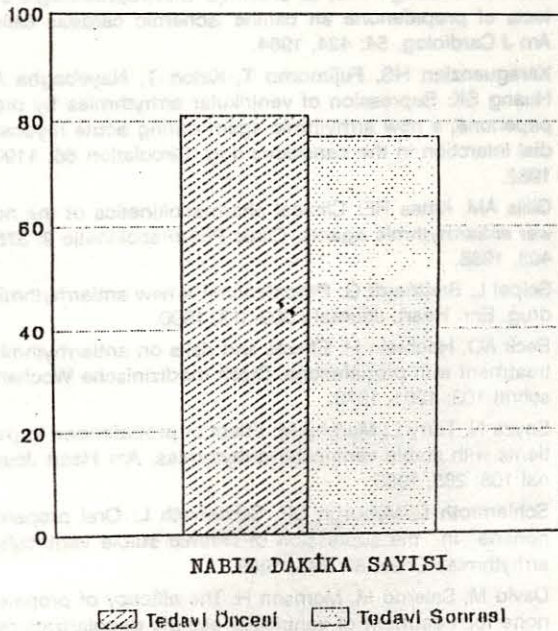
Propafenon'un aritmili olguların elektrokardiogramlarındaki PR, QT_c segmenti ile QRS kompleksleri üzerindeki değişiklikleri Grafik 2'de gösterilmiştir.

Bütün aritmili olguların tedavi öncesi ve sonrasında NDS (Nabız dakika sayısı)'nda anlamlı bir değişim

olmamıştır ($P > 0.05$) (Grafik: 3). Buna karşılık tedaviden önce ve sonra aritmilerin kalktığı ve bu değerlerin istatistiksel olarak çok anlamlı bulunduğu ($P < 0.001$) saptanmıştır (Grafik: 4).

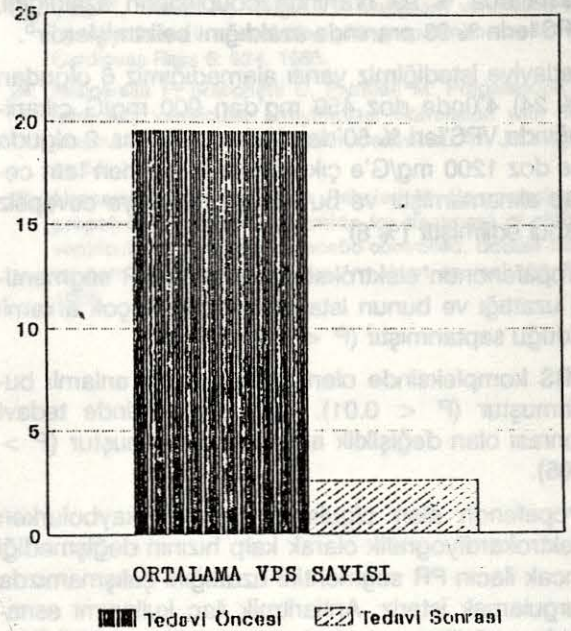


Grafik: 2
Propafenonun aritmili olguların elektrokardiyogramlarında PR, QRS kompleksi ve QT_c segmentine etkileri



Grafik: 3
Propafenonun tedavi öncesi ve tedavi sonrasında NDS üzerine etkileri

Hastaların hiçbirisinde tedaviyi kesmeyi gerektiren yan etki görülmedi. Tedavi süresince görülen yan



Grafik: 4
Propafenonun aritmili bütün olguların ortalama VPS sayılarına etkinliği

etkiler hastalar tarafından iyi tolere edildi. Tedavi seyrinde görülen yan etkiler: Nonkardiyovasküler yan etkiler olarak 4 hastada bulantı, 3 hastada ağız kuruluğu, 3 hastada el ve ayaklarda uyuşma, 2 hastada ciltte ürtiker görülmüş olup hastaların hiçbirisinde kardiyovasküler yan etkilere rastlanmamıştır.

Tartışma

Propafenon klas IC hızlı sodyum kanallarını bloke eden bir antiaritmiktir. İlk defa 1977 yılında Batı Almanya'da kullanılmaya başlanılmış olup son zamanlarda Amerika'da, diğer ülkelerde ve ülkemizde de kullanılmaya başlanılmıştır^{8,9,11,12-14}.

Propafenonun zayıf β adrenoreseptör bloke edici ve kalsiyum antagonisti etkinliği vardır. Tamamen karaciğerde metabolize edilir^{2,8,12,15}.

Çalışmaya alınan 25 olgunun 21'inde de 450 mg oral propafenon ile (% 84) 2 hafta sonunda, 2 olguda 900 mg propafenon ile (% 8) tedaviye yeterli yanıt alınmıştır. Toplam olarak yeterli yanıt 25 olgunun 23'ünde (% 92) alınmış olup, 2 olguda 1200 mg propafenon kullanılmasına rağmen tedaviye cevap alınmamıştır. Bu oran Stephen ve ark. tarafından yapılan çalışmada % 67 olarak bulunmuştur. Uzun süre kullanımda bu oranın % 49'a dek düştüğü literatür verilerinden anlaşılmaktadır^{3,5,8,14,16,17}.

Podrid ve Lown, yaptıkları çalışmada hastaların % 53'ünde aritminin tamamen kaybolduğunu ve bu

hastalarda % 99 oranında coupletlerin azaldığını, VPS'lerin % 93 oranında azaldığını belirtmişlerdir⁵.

Tedaviye istediğimiz yanıtı alamadığımız 6 olgudan (% 24) 4'ünde doz 450 mg'dan 900 mg/G çıkarıldığında VPS'leri % 50'den fazla azalmıştır. 2 olguda ise doz 1200 mg/G'e çıkarılmasına rağmen tam cevap alınmamıştır ve bu iki olgu tedaviye cevapsız kabul edilmiştir (% 8).

Propafenonun elektrokardiyogramda PR segmentini uzattığı ve bunun istatistiksel olarak çok anlamlı olduğu saptanmıştır (P < 0.001).

QRS kompleksinde olan genişleme az anlamlı bulunmuştur (P < 0.01). QTc segmentinde tedavi sonrası olan değişiklik anlamsız bulunmuştur (P > 0.05).

Propafenon alan olgularda aritmiler kaybolurken elektrokardiyografik olarak kalp hızının değişmediği ancak ilacın PR segmentini uzattığını çalışmamızda vurgulamak isteriz. Antiaritmik ilaç kullanımı esnasında görülen elektrokardiyografik değişiklikler önemlidir (PR segmenti, QTc segmenti, QRS genişlemesi, U dalgası ve arborizasyon blokları). Gerek literatür verileri gerekse çalışmamızdaki veriler bu elektrokardiyografik değişikliklerin propafenon alan olgularda diğer antiaritmik ilaçlara göre çok az olduğunu kanıtlamıştır^{1,4,8,11,18-21}.

Hastalarımızın hiçbirisinde tedaviyi kesmeyi gerektirecek boyutta yan etki görülmemiş olup tedavi çok iyi tolere edilmiştir. Literatürde görülen yan etkiler % 2-10 arasında değişmekte olup Stephen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda 45 hastanın % 9'unda yan etki dolayısıyla tedavi kesilmiştir^{4,6,8,12,16,22-25}.

Propafenon VPS'li olguların tedavisinde başarılı olarak kullanılabilir bir antiaritmiktir ve kardiyovasküler yan etkiler yönünden ilaın tolerabilitesi çalışmamızdaki verilere göre % 100'dür. Yan etkiler de hiç yoktur.

Sonuç olarak: Ventriküler ekstrasistollerin tedavisinde propafenon aritminin % 92 oranında supresyonunu başarı ile sağladığı klas 1C antiaritmik bir ilaçtır. Bu mükemmel antiaritmik etkinin yanısıra diğer klas III ve Ib antiaritmiklerin aksine elektrokardiyogramda kalp hızı hiç değişmemiş ve PR segmentinde uzama haricinde QT_c segmenti ve QRS kompleksinde önemli bir değişiklik saptanmamıştır. Propafenonun iyi tolerabilitesinin kanıtlarından biri de çalışma süresinde hiçbir olguda kardiyovasküler yan etkiye rastlanmamıştır.

Prof. Dr. Jale CORDAN
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji ABD
Tel. No: 4428400
16159 Görükle / BURSA

Kaynaklar

1. Graboys TB, Lown B, Podrid PJ, Desilva R: Long-Term survival of patients with malignant ventrikular arrhythmia treated with antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiology*, 50: 437-443.
2. Morganroth T, Michelson EL, Horowitz LN, Josephson ME, Pearlman AS, Dunkman WB: Limitations of routine long-term electrocardiographic monitoring to assess ventricular ectopic frequency. *Circulation*. 58: 408-414, 1978.
3. Ledda F, Mantelli L, Manzini S, Amerini S, Mugelli A: Electrophysiological and antiarrhythmic properties of propafenone in isolated cardiac preparations. *J Cardivasc Pharmacologie* 3: 1162-1173, 1991.
4. Velebit V, Podrid P, Lown B, Cohen BH, Graboys TB: Aggravation and provocation of ventricular arrhythmias by antiarrhythmic drugs. *Circulation* 65: 886-894, 1992.
5. Podrid P, Lown B: Propafenone: A new agent for ventricular arrhythmia. *J Am Collage Cardiology*. 4: 117-125, 1990.
6. Siddoway LA, Roden DM, Woosley RL: Clinical Pharmacology of propafenone: Pharmacokinetics, metabolism and concentration response relations. *Am J Cardiol*. 54: 90-120, 1989.
7. Connolly SJ, Kates RE, Lebsack CS, Harrison DC, Winkle RA: Clinical pharmacology of propafenone. *Circulation* 68: 558-596, 1983.
8. Stephen CH, Patricia BS, Douglas LW, Decland SD, Michael JO: Propafenone for the treatment of refractory complex ventricular ectopic activity. *Mayo Clin, Proc* 61: 98-103, 1986.
9. Moganroth J, Michelson E, Horavitz L: Limitations of routine long-term electrocardiographic monitoring to assess ventricular ectopic frequency. *Circulation*. 58: 408, 1988.
10. Zeiler RH, Gough WB, El-Sherif N: Electrophysiologic effects of propafenone on canine ischemic cardiac cells. *Am J Cardiol*. 54: 424, 1984.
11. Karaguenzian HS, Fujimomo T, Katoh T, Nayeabgha A, Huang SK: Suppression of ventrikular arrhythmias by propafenone, a new arrhythmic agent during acute myocardial infarction in the conscious dog. *Circulation* 66: 1190, 1982.
12. Gillis AM, Kates RE: Clinical pharmacokinetics of the newer antiarrhythmic agents. *Clinic Pharmacokinetic* 9: 375-403, 1988.
13. Seipel L, Breithardt G: Propafenone: a new antiarrhythmic drug. *Enr. Heart. Journal* 1 309-313, 1990.
14. Beck AO, Hochrein H: Effects and risks on antiarrhythmia treatment with propafenone. *Dtsch medizinische Wochenschrift* 103: 1261, 1978.
15. Soyza N, Terry L, Murphy M: Effect of propafenone in patients with stable ventricular arrhythmias. *Am Heart Journal* 108: 285, 1988.
16. Schiamroth L, Myburgh DP, Schamroth L: Oral propafenone in the suppression of chronic stable ventricular arrhythmias *Chest* 87: 448, 1988.
17. David M, Salerno M, Morrison H: The efficacy of propafenone for treatment of ventricular ectopic depolarizations. *Clinic Prog Electrophysiol and pacing* 4: 6, 1986.
18. Klein R, Hwang SK: Combination the rapy of propafenon with quinidine or procainamide: Enhanced efficacy and reduced side effects. *J Am Coll Cardiology* 5: 423, 1988.
19. Klempt HW, Nayeabgha A, Fabry E: Antiarrhythmic efficiency of mexiletine, propafenone and flecainide in ventri-

