

# Kronik Ventriküler Aritmilerde Propafenon ile Alınan Sonuçlar

Doç. Dr. İnci FIRATLI, Uz. Dr. Vedat AYTEKİN, Uz. Dr. Saide AYTEKİN,  
Prof. Dr. Muzaffer ÖZTÜRK, Prof. Dr. Cem'i DEMİROĞLU  
İstanbul Üniversitesi, Kardiyoloji Enstitüsü, İstanbul

## ÖZET

Bu çalışmada kronik ventriküler aritmili 19 olguda oral propafenonun etkinliği 24 saatlik Holter monitör yöntemiyle araştırıldı. Olguların 9'u kadın, 10'u erkek, yaş ortalaması 51 (30-70) idi. Olguların 13'ünde süresiz ventriküler taşikardi (VT), 6'sında ise sadece ventriküler erken atımlar (VEA) mevcuttu.

Propafenon 450 mg/gün ile başlandı. Yanıt alınamayan olgularda EKG kontrolü ile kademeli olarak 900 mg/gün'e kadar çıkıldı. Tedavinin 15. günü Holter kaydı tekrarlandı.

Propafenona yanıt veren olgu oranı tek VEA'lılarda % 74, ikili VEA'lılarda % 75, VT'lilerde % 92 olup total VEA yönünden de % 79 bulundu. Propafenon ile tedavide tek VEA'ların toplam sayısında % 73.5, 2'li VEA'larda % 52, VT'lerde % 99.9, total VEA'larda % 75 oranında azalma saptandı ( $p<0.01$ ). P-R ve QRS süresinde anlamlı uzama görüldü ( $p<0.01$ ).

Propafenon ile tedavide 3 olguda (% 15.8) kardiyak komplikasyon (ventrikül fibrilasyonu -VF, ciddi sinüs arresti ve süresiz VT), 2 olguda (% 10.5) ekstrakardiyak yan etki (başdönmesi) oluştu.

Propafenonun 450-900 mg/gün dozlarında ventriküler aritmilerde etkin ve tolere edilir antiaritmik olduğu ancak ciddi kardiyak yan etki olasılığı açısından daha kapsamlı araştırma sonuçları alınıncaya kadar hayatı tehdit edici aritmilere yönelik tedavide kullanılmasının uygun olacağı kanısına varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Propafenon, ventriküler aritmi

Propafenon class Ic grubuna ait bir antiaritmik olup ayrıca zayıf betabloker ve kalsiyum antagonisti aktiviteye sahiptir (1-3). Yapılan klinik çalışmalarda oral uygulama ile kronik ventriküler aritmili olgularda % 53-90 arasında etkin olduğu gösterilmiştir (4-8). Bu çalışmalarda ayrıca propafenonun iyi tolere edilen

ilaç olduğu, nadir olgularda ciddi yan etkiler görüldüğü belirtilmiştir.

Biz de Kliniğimizde Holter monitör yöntemi ile kronik ventrikül aritmilerinde propafenonun etkinliğini değerlendirmek amacıyla bu çalışmayı yaptık.

## MATERYEL ve METOD

Çalışmaya kronik ventriküler aritmili 9'u kadın, 10'u erkek toplam 19 olgu alındı. Yaş ortalaması 51 (30-70) idi. Olguların 3'ünde iskemik kalp hastalığı, 5'inde kardiyomyopati, 3'ünde mitral kapak prolapsusu, 4'ün de hipertansiyon mevcuttu. 4'ünde belirgin kalp hastalığı yoktu. Konjestif kalp yetersizliği, bradikardi, A-V iletim kusuru, gebelik, akut miyokard infarktüsü, kronik karaciğer ve böbrek yetersizliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan olgular çalışmaya alınmadı. Olgulara daha önce 1-6 arasında değişen sayıda (ortalama 3,4 adet) antiaritmik uygulanmış, yanıt alınmamıştır.

Olgularda almakta oldukları antiaritmik ilaçlar kesildi. Fizik muayene yapıldı. EKG telereyografi çekildi. Rutin biyokimyasal tetkikler için kan örneği alındı. Antiaritmikler kesildikten en az 48 saat sonra Oxford Medilog 4000-II Holter monitör kayıt cihazı ile 24 saatlik kayıt yapıldı. Saatte 30'un üzerinde VEA'sı olan olgular çalışmaya alındı. 13 olguda süresiz VT (bu olgulardan 3'ünde daha önce sürekli VT atağı kaydedilmişti), 6 olguda ise sadece VEA'lar mevcuttu. Holter kaydında 24 saatlik total VT sayısı 5 olguda 2-5, 2 olguda 47-117, 3 olguda 247-346, 3 olguda 1086-2594 arasında bulundu. VT ataklarının süresi 12 olguda 1-5 sn arasında değişiyordu, 1 olguda ise 30 sn idi. VT atakları 7 olguda 120-143/dk, 6 olguda ise 150-205/dk hızda idi.

Olgularda EKG alındıktan sonra Holter kaydı devam ederken propafenon 450 mg tek doz halinde verildi. Propafenon 3x150 mg dozda devam edildi. Günlük EKG kontrollerinde VEA'ları devam eden olgularda P-R, QRS, QT süresi kontrolleri altında en az 2 günlük aralarla doz 150 mg/gün olarak artırıldı, gereken olgularda en fazla 900 mg/gün'e çıkıldı. EKG kontrollerinde VEA gözlenmeyen olgular saatte 15/dk'lık sürelerle monitörize edildi. Yeterli VEA azalması sağlandığı düşünülen olgularda tedavinin 15. gününde Holter kaydı tekrarlandı. Biyokimyasal tetkikler kontrol edildi. İskemik kalp has-

Alındığı tarih: 18 Ocak 1991

Yazışma Adresi: Prof. Dr. Muzaffer Öztürk, İ. Ü. Kardiyoloji Enstitüsü, İstanbul

talığı olan bir olgu tedavinin 2. gününde ventrikül fibrilasyonuna (VF) girdiğinden kontrol Holter kaydı yapılamadı.

Holter kayıtlarında tek, 2'li, bigemine, trigemine VEA, VT, hızlanmış idioventriküler ritm ve total VEA'lar incelendi.

Tek VEA'larda % 75, 2'li VEA'larda % 90, VT'lerde % 100 azalma başarı kriteri olarak alındı. Tek VEA'larda 4 kat artma, 2'li VEA'larda % 90, süreksiz VT'de 10 kat artma aritmojenite olarak alındı.

EKG'de sinüs hızı, P-R, QRS, QTc ve JT süresi ölçüldü.

Bulgulara Wilcoxon testi, t testi uygulandı.  $p < 0.05$  düzeyi anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

19 olgunun 4'ünde (% 21) 450 mg/gün ile 4'ünde (% 21) 600 mg/gün ile 3'ünde (% 15.8) 750 mg/gün ile 3'ünde (% 15.8) 750 mg/gün ile 3'ünde (% 15.8) 900 mg/gün ile yeterli yanıt alındı.

Olguların 14'ünde (% 74) tek VEA'larda, 12'sinde (% 75) 2'li VEA'larda, 12'sinde (% 92) VT'lerde, 15'inde

**Tablo 1. Ventriküler aritmili olgularda propafenon tedavisinin başağrısı**

Ventriküler Aritmi	Total olgu sayısı n	Başarılı olgu sayısı n	%
Tek VEA	19	14	74
2'li VEA	16	12	75
VF	13	12	92
Hızlanmış idioventriküler ritm	5	5	100
Bigemine	19	15	79
Trigemine			
Total VEA	19	15	79

**Tablo 2. Propafenonun ventriküler aritmi üzerine etkisi**

Ventriküler Aritmi		Propafenondan önce Ort±SS	Propafenondan sonra Ort±SS	% Fark	
Tek VEA	n: 18	8567 ± 5017.8	2268 ± 2699.7	- 73.5	$p < 0.01$
2'li VEA	n: 15	2957.8 ± 8206.5	1416 ± 5377.5	- 52	$p < 0.01$
VT atağı sayısı	n: 12	603 ± 949	0.17 ± 0.58	- 99.9	$p < 0.01$
Hızlanmış idioventriküler ritm	n: 5	101 ± 110	1 ± 2	- 99	$p < 0.01$
Bigemine VEA		1996.7 ± 1603	335 ± 787	- 83	$p < 0.01$
Trigemine VEA	n: 18				
Total VEA	n: 18	35359 ± 24693	8737 ± 18398.5	- 75	$p < 0.01$

Ort: Ortalama

SS: Standart sapma

(% 79) total VEA'larda yeterli yanıt alındı (Tablo 1).

19 olguda propafenon ile tedavide tek VEA'ların total sayısında ortalama azalma % 73.5, 2'li VEA'larda % 52, VT'lerde % 99.9, total VEA'larda % 75 bulundu. Tüm olgularda propafenon öncesi ve sonrası ortalama tek VEA, 2'li VEA, VT ve total VEA sayısı ile ayrıca bigemine, trigemine VEA ve hızlanmış idioventriküler ritm sayısı ve azalma derecesi Tablo 2'de verildi. Tüm olgularda propafenon sonrası ventriküler aritmilerde azalma anlamlı bulundu ( $p < 0.01$ ).

Propafenon uygulamasında ilaç öncesi ve sonrası sinüs hızı, P-R ve QRS süresi, QT ve JT süresi ortalama değerleri Tablo 3'de verildi. P-R, QRS süresinde uzama anlamlı bulundu ( $p < 0.01$ ). Biyokimya değerlerinde anlamlı farklılık bulunmadı.

Propafenonla tedavide toplam 5 olguda (% 26) yanıt etki gözlemlendi. Bunlardan 1 olgu QRS ve QT süresinde anlamlı uzama olmaksızın 2. gün VF'ye girdi, defibrile edildikten sonra sinüsal ritme döndü. Propafenon kesildi, başka bir antiaritmik tedavi altında 4 gün sonra tekrar VF ile kaybedildi. 1 olguda 900 mg/gün dozda senkopun eşlik ettiği spontan düzelen 9 sn'lik sinüs arresti gözlemlendi. 1 olguda 450 mg/gün doz ile kontrol Holter kaydında başlangıçta olmayan 14 süreksiz VT atağı saptandı. 2 olguda ise başdönmesi olduğundan tedaviye devam edilmedi.

## TARTIŞMA

Propafenon verilen kronik ventriküler aritmili 19 olgudan tek VEA'lılarda % 74, 2'li VEA'lılarda % 75, VT'lilerde % 92 oranında yeterli yanıt alındı.

**Tablo 3. Propafenonun elektrokardiyografik parametrelere etkisi**

EKG		Propafenondan önce Ort±SS	Propafenondan sonra Ort±SS	% Fark	
Sinüs hızı	n: 19	69±7.8	70±8	+ 1.9	p: ns
PR süresi (san)	n: 17	0.16±0.02	0.19±0.01	+ 18.6	p < 0.01
QRS süresi (san)	n: 19	0.08±0.02	0.09±0.02	+ 12.5	p < 0.01
QTc süresi (san)	n: 19	0.41±0.04	0.43±0.04	+ 4.9	p: ns
JT süresi (san)	n: 19	0.34±0.03	0.35±0.04	+ 2.9	p: ns

VEA'ların supresyonu yönünden Palma ve ark. çalışmasında % 59, De Soyza ve ark. çalışmasında % 80'den fazla, Connoly ve ark. çalışmasında ise % 90 üzerinde sonuç alındığı belirtilmiştir (5,7,9).

Çalışmamızda propafenon öncesi, propafenon sonrası tek VEA, 2'li VEA, hızlanmış idioventriküler ritim, VT atağı, bigemine, trigemine ve total VEA'ların ortalama sayısındaki azalmada anlamlı bulundu.

Hamill ve ark. çalışmasında (10) refrakter kompleks aritmili olguların % 67'sinde, Podrid ve Lown'un çalışmasında (4) refrakter ventriküler taşiaritmili olguların % 53'ünde yanıt alınırken bu olgularda 2'li VEA'larda % 99, VT'lerde tam supresyon, VEA'ların sıklığında % 93 azalma saptandığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda propafenon 450-900 mg/gün dozlarda etkili bulunmuştur. Kan düzeyi bakılarak yapılan çalışmalarda 60-3200 ng gibi geniş tedavi edici doz sınırlarının olduğu görülmüştür (5,6).

Olgularımızda daha önce ortalama 3,4 adet antiaritmige yanıtız kalmış olma anamnezine karşın propafenonla yeterli yanıt alınabilmiştir. Esasen grup Ic antiaritmiklerin çok etkin olduğu bilinmektedir, ancak istenmeyen yan etkileri de bulunmaktadır.

Propafenon tedavisinde P-R ve QRS süresinde anlamlı uzama görüldü. Sinüs hızında ve grup Ic antiaritmiklerde beklendiği gibi QTc ve JT süresinde anlamlı değişiklik görülmedi. Tedavi edici dozlarda P-R, QRS süresinde uzama, yapılan çalışmalarda da görülmüştür (6,10). Ayrıca VEA supresyon oranının P-R, QRS süresinin uzama oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (6). 5 olguda (% 26) yan etki saptanmıştır. Literatürde propafenon ile tedavide yan etkiye % 15-30 oranında rastlanmıştır (4-6,10,11). 2 olguda ilacın kesilmesini gerektiren ekstrakardiyak yan etki başdönmesi oluştu. 3 olguda ise ciddi kardiyak

komplikasyon VF, sinüs arresti ve aritmiojenite görüldü. Bu olgularda P-R, QRS, QTc sürelerinde anlamlı uzama yoktu.

Propafenonla yapılan çalışmalarda aritiminin kötüleşmesi % 4-10 oranında bulunmuştur (8,10,12). Podrid ve ark. çalışmasında 2 olguda VF, 4 olguda nonsustained salvolarda 10 kat artıma, 1 olguda ise senkopla sonlanan sinüs arresti bildirilmiştir (8). Propafenonla dozla ilişkili olarak EKG sürelerinde uzama bilinmektedir. Ancak bu çalışmada yan etkiler tedaviden 1-2 ay sonra çıkmıştır. Klinik yönden önemli ritim ve iletim problemlerinin provakasyonunun doz ve kan düzeyi ile ilişkili olmadığı düşünülmüştür.

CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) çalışmasında miyokard infarktüsü geçiren hastalarda flecainid ve encainid verilenlerde mortalite oranı placebo grubundan yüksek bulunmuştur. Çalışmanın sadece infarktüs geçirmiş olgularda uygulanmış olması, propafenonun ayrıca beta bloker etkiye sahip bulunması ve CAST bünyesinde yar almamış olmasına rağmen Ic grubuna dahil olması nedeniyle özellikle infarktüs sonrası olgulardaki kullanımında istenmeyen yan etki gözönünde bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak propafenonun klinik ventriküler aritmilerde etkin ve tolere edilir antiaritmik olduğu ancak istenmeyen ciddi kardiyak yan etki olasılığı açısından daha kapsamlı araştırma sonuçları alınmaya kadar hayatı tehdit edici aritmilere yönelik tedavide kullanılmasının uygun olacağı kanıtına varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Vaughn Williams EM: Classification of anti-dysrhythmic drugs. *Pharmacol Ther (B)* 1:115, 1975
2. McLeod AA, Stiles GL, Shand DG: Demonstration of beta-adrenoceptor blockade by propafenone hydrochloride: clinical, pharmacologic, radioligand binding and adenylate cyclase activation studies. *J*

Pharmacol Ther 228:461, 1984

3. **Dukes ID, Vaughn Williams EM:** The multiple modes of action of propafenone. *Eur Heart J* 5:115, 1984

4. **Podrid PJ, Lown B:** Propafenone a new agent for ventricular arrhythmia *Am Coll Cardiol* 4:117, 1984

5. **Connolly SJ, Kates RE, Lebsack CS, Harrison DC, Winkle RA:** Clinical pharmacology of propafenone. *Circulation* 68:589, 1983

6. **Salerno DM, Granrud G, 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, 1984

7. **De Soyza N, Terry L, Murphy ML, et al:** Effect of propafenone in patients with stable ventricular arrhythmias. *Am Heart J* 108:285, 1984

8. **Podrid PJ, Cytryn R, Lown B:** Propafenone: Noninvasive evaluation of efficacy. *Am J Cardiol* 54:53 D, 1984

9. **Palma JJ, Bayes de Luna A, Flo M, et al:** Antiarrhythmic effect and study of segmentary contractility following administration of propafenon in coronary patient with ventricular arrhythmias. In: Schleppe M, Olsson B, et. *Cardiac Arrhythmias: Diagnosis, Prognosis and Therapy Proceedings of 1st International Rhythmnorm Congress Berlin: Springer-Verlag* 199, 1983

10. **Hammil SC, Sorenson PB, Wood DL, et al:** Propafenone for the treatment of refractory complex ventricular ectopic activity. *Mayo Clin Proc* 61:98, 1986

11. **Seipel L, Breithardt G:** Propafenone-a new antiarrhythmic drug. *Eur Heart J* 1:309, 1980

12. **Harron DWG, Brogden RN:** Propafenone- A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in the treatment of arrhythmias. *Drug* 34:617, 1987