

Propafenon'un Antiaritmik Etkinliği

Nedim ÇOBANOĞLU*
Jale CORDAN**
Mehmet SAKAR***
Ali AYDINLAR****
Sümeyye GÜLLÜLÜ*****
Mahmut ÖZTÜRK***
Fahir ÖZKALEMKAŞ***

ÖZET

1. Propafenon uygulanan tüm VPS'li olgular değerlendirildiğinde yeterli cevap % 94'tür.
14 olguda VPS'ler tamamen kayboldular,
1 olguda VPS'ler % 50'den fazla azaldılar,
1 olguda VPS'ler % 50'den az azaldılar.
2. Paroksizmal supraventriküler taşikardili olgularda başarı oranı % 75'tir.
3. Propafenon'un kalp hızına ve arteriyel tansiyona anlamlı bir etkisi yoktur.
4. Elektrokardiyografik olarak PR-intervalinde ve QRS-kompleksi süresinde uzama meydana gelmemektedir.
5. Hemogram, idrar tahlili ve biyokimyasal değerlerde anlamlı bir değişiklik olmamaktadır.
6. Hastaların hiçbirisinde önemli bir yan etki gözlenmedi.

* Prof. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı.
** Prof. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğr. Üy.
*** Dr.; U.Ü. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araş. Görevlisi.
**** Yrd. Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğr. Üy.
***** Uz. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji Anabilim Dalı.

SUMMARY

Antiarrhythmic Effect of Propafenon

1. When propafenon received all VPS cases are evaluated satisfactory result is found to be 94 %.
VPS are totally vanished in 14 cases
VPS are decreased more then 50 % in 1 case
VPS are decreased less then 50 % in 1 case.
2. The success rate is 75 % cases with paroksizmal supraventriküler tachycardia.
3. Propafenon does not effect the heart rate and arterial tansion in a significant way.
4. In EKG, PR-interval and QRS-complex times has been prolonged.
5. Hematological, urinary and biochemical data have not been effected significantly.
6. No severe side effect is observed in patients.

GİRİŞ

A.B.D.'deki National Heart Institute'un araştırma sonuçları, miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda EKG'de görülen tek bir erken atımın gelecek 2-5 yıl içinde ani kalp ölümü riski anlamına gelebileceğini göstermiştir. Aynı araştırma bu hastaların % 50-70'inin taburcu olduklarında veya daha sonra, ventriküler erken atımları ve % 25'inden fazlasının kompleks ventriküler ektopileri olduğunu ortaya çıkarmıştır. Kompleks ventriküler aritmili hastaların, gelecek 1-3 yıl içinde ani kalp ölümü riski, yaklaşık 3-4 kez daha yüksektir^{1,2}. Ancak bu hastaların birçoğunda ani kalp ölümü, klinikte intravenöz antiaritmik uygulanmasıyla önlenebilmiştir³. Hastaların bu müdahaleden sonraki kaderi ise, oral idame tedavisinin etkenliğine bağlıdır.

Bu gerçek, son yıllarda farmasötik araştırmalarda daha iyi antiaritmiklerin geliştirilmesi yolunda büyük çabalar gösterilmesine neden olmuştur. Bu çabaların sonucu olarak propafenon, ilk kez Batı-Almanya'da supraventriküler aritmi, ventriküler taşikardi ve ventriküler ektopik depolarizasyonları da içeren geniş bir aritmiler grubunun tedavisinde antiaritmik bir drog olarak geliştirilmiştir⁴. 1977 yılından beri Batı-Almanya'da kliniklerde bu drogdan yapılan preparatlar kullanılmaktadır.

Son zamanlarda A.B.D.'de de antiaritmik bir ajan olarak kliniklerde kullanılır olmuştur. Sol ventrikül disfonksiyonu, konjestif kalp yetersizliği ve hayatı tehdit eden aritmiler arasında iyi dökümante edilmiş bir ilişki vardır^{5,6}.

Son çalışmalar, sol ventrikül fonksiyonu azalmış hastalarda yıllık mortali-

tenin % 30-40 olduğunu göstermektedir. Ölümünün % 50'si anidendir ve muhtemelen sebep, kardiyak aritmilerdir^{5,6,7}.

Durum böyle olunca; ümit verici yeni bir antiaritmik ajan olan propafenon ile bir araştırma yapmaya karar verdik.

MATERYAL VE METOD

Çalışma kapsamına çeşitli patogenezi supraventriküler ve ventriküler orijinli aritmisi bulunan 20 olgu alındı. Bu çalışmada propafenonun ventriküler ve supraventriküler taşikardi ve taşiaritmilerin tedavisindeki etkisini araştırdık.

Belirgin kalp yetmezliği, kardiyojenik şoku, hipotansiyonu, bradikardisi, hasta sinus sendromu, önemli elektrolit bozukluğu, şiddetli KOAH ve sinoatriyal, atriyoventriküler ve intraventriküler ileti bozukluğu olan vakalar çalışma kapsamına alınmadılar. Hasta yaşı bakımından bir sınırlandırma yapılmadı.

Çalışma kapsamına alınan ventriküler prematüre sistollü olgularda (VPS) tedaviye başlanmadan önceki ilk gün sadece EKG, tansiyon arteriyel ve nabız/dk takibi yapıldı. 2. gün kontrol EKG de aritmilerin sebat ettiğinin görülmesi üzerine, 450 mg/G (3x150 mg) propafenon ile tedaviye başlandı. Tedavinin 14. gününde VPS lerde yeterli azalma saptanmayan olgularda doz, ilaca karşı tolerans da iyi ise, 900 mg/G'e çıkarıldı.

Paroksizmal supraventriküler taşikardili (PSVT) olgularda, taşikardi nöbeti esnasında, ilk girişim olarak 1 mg/kg (ortalama 70 mg) propafenon i.v. olarak puşe edildi. Taşikardi nöbeti duran hastalarda 450 mg/G (3x150 mg) propafenon'a oral başlanarak 6 aylık gözleme alındılar. 70 mg. propafenon i.v. puşe tarzında verilmesine rağmen taşikardi nöbeti sebat eden olgularda 1 mg/kg propafenon % 5'lik 500 cc dekstroz içerisinde 2 saatte perfüze edildi. Yine taşikardi nöbeti geçmeyen olgular, tedaviye cevapsız olarak kabul edildiler.

Olguların 2'si fokal miyokarditise bağlı ventriküler prematüre sistol, 4'ü paroksizmal supraventriküler taşikardi (2'si ASKH'a bağlı, 2'si idiyopatik), geriye kalan 14'ü de ASKH'na bağlı sık ventriküler prematüre sistol göstermekteydi.

Çalışma süresi 1 ay olarak planlandı. Bu süre içinde her gün hastaların EKG, tansiyon arteriyel ve nabız/dk. ölçümleri yapıldı. Tedavinin başında ve 1. sonunda bütün olguların hemogram, idrar tahlili ve biyokimyasal tetkikleri yapıldı.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 20 aritmili olgunun 12'si erkek, 8'i kadındır. Yaş ortalamaları 53 olup, en küçük hasta 19, en büyük hasta 68 yaşında idi.

Ventriküler prematüre sistollü (VPS) 16 olgunun başlangıçta ortalama VPS sayısı, 12/dk. (6-30) olup, bu olguların 12'sinde (% 75), 450 mg/G propafe-

non verilmesiyle 1. haftanın sonunda VPS'ler tamamen kayboldular. Diğer 4 VPS'li olguda ise, 2. haftanın sonunda da VPS'lerde yeterli azalma olmaması üzerine propafenon dozu 900 mg/G'e çıkıldı. Sonraki takiplerde bu 4 olgunun 3'ünde tedaviye yeterli cevap alındı. 2 olguda VPS'ler tamamen kayboldular. Diğer 1 olguda ise, propafenon dozu 900 mg/G çıkılmasına rağmen, başlangıçta 19/dk olan VPS sayısı, 4 haftalık tedavi periyodu sonrasında 12/dk. düştü ve tedaviye cevapsız olarak kabul edildi.

Tüm VPS'lü olgular değerlendirildiğinde yeterli cevap; % 94'tür (Grafik: 1).

Tablo: I - Propafenon Tedavisine Alınan 20 Olgunun Temel Hastalığı, Semptomları, Aritmi Türü, Yaş ve Cinsi

| HASTA NO. | YAŞ | CİNS | HASTALIĞI | SEMPTOMLAR | ARİTMI TÜRÜ | |
|-----------|------|------|-----------|------------|---------------|------|
| 1 | A.G. | 45 | E | ASKH | Çarpıntı | VPS |
| 2 | S.S. | 19 | K | Miyokardit | Çarpıntı | VPS |
| 3 | M.D. | 65 | E | ASKH | A. Pektoris | VPS |
| 4 | T.K. | 54 | E | ASKH | A. Pektoris | VPS |
| 5 | N.Z. | 56 | K | ASKH | Çarpıntı | VPS |
| 6 | Y.B. | 35 | E | Miyokardit | Çarpıntı | VPS |
| 7 | B.A. | 62 | K | ASKH | Baş dönmesi | VPS |
| 8 | M.F. | 57 | E | ASKH | A. Pektoris | VPS |
| 9 | R.G. | 61 | E | ASKH | Çarpıntı | VPS |
| 10 | M.D. | 56 | E | ASKH | A. Pektoris | VPS |
| 11 | F.M. | 62 | E | ASKH | A. Pektoris | VPS |
| 12 | Ş.Ö. | 48 | K | ASKH | Epigast. ağrı | VPS |
| 13 | N.Y. | 55 | E | ASKH | A. Pektoris | VPS |
| 14 | H.K. | 60 | K | ASKH | A. Pektoris | VPS |
| 15 | R.A. | 70 | E | ASKH | Çarpıntı | VPS |
| 16 | N.K. | 61 | K | ASKH | Çarpıntı | VPS |
| 17 | H.K. | 39 | E | — | Çarpıntı | PSVT |
| 18 | H.D. | 30 | K | — | Çarpıntı | PSVT |
| 19 | R.G. | 68 | K | ASKH | A. Pektoris | PSVT |
| 20 | O.D. | 64 | E | ASKH | Senkop | PSVT |

14 olguda VPS'ler tamamen kayboldular,
1 olguda VPS'ler % 50'den fazla azaldılar,
1 olguda VPS'ler % 50'den az azaldılar.

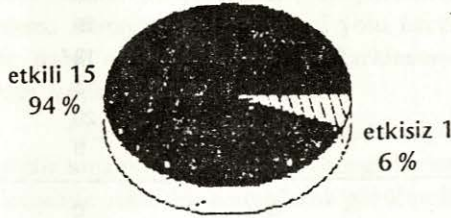
Çalışma kapsamına giren paroksizmal supraventriküler taşikardili 4 olgunun 2'sinde tedaviye tam cevap alındı; 1'inde hiç cevap alınmadı; geriye kalan diğer 1 olguda ise, propafenon ile 450 mg/G idame tedavisine rağmen, hasta 2.5

aylık bir süre sonunda yine paroksizmal supraventriküler taşikardi nöbeti ile bize başvurdu. Hastaya propafenon ve diğer antiaritmik ajanlar uygulanmasına rağmen nöbetin geçmemesi üzerine D/C şok uygulandı. Bu paroksizmal taşikardili 4 olgudaki başarı oranı % 75 idi (Grafik: 2).

Propafenon uygulanması sonucunda elektrokardiyografik olarak PR-intra-valinde bir uzama meydana geldi. Tedavi öncesi PR = 0.14 sn iken, tedavi sonrasında PR = 0.16 sn oldu; uzama oranı % 14 bulundu (Grafik: 4).

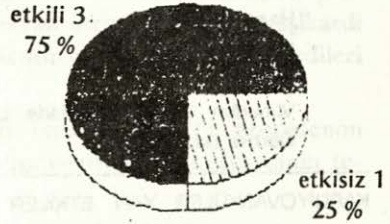
Propafenon'un QRS kompleksi süresi üzerine olan etkisi incelendiğinde; tedavi öncesi 0.07 sn. olan süre, tedavi sonrasında 0.09 sn. olarak saptanmıştır. Uzama oranı % 29'dur (Grafik: 4).

PROPAFENON'un
VPS'e etkisi



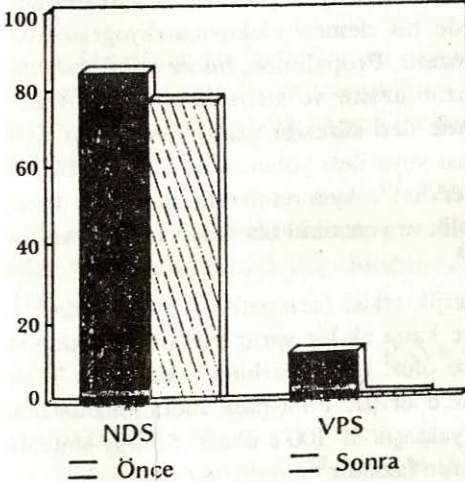
Grafik: 1

PROPAFENON'un
PAT'ye etkisi



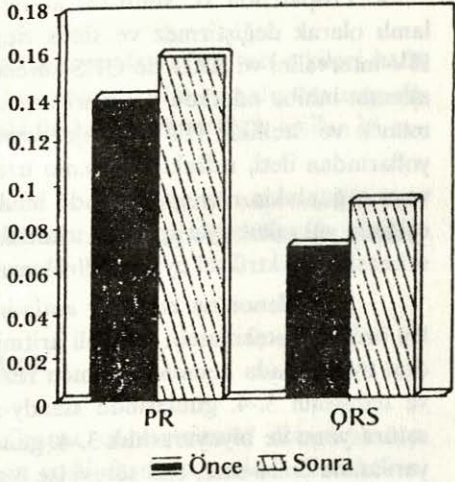
Grafik: 2

VPS ve NABIZ / dk



Grafik: 3

PR VE QRS ZAMANI



Grafik: 4

Çalışmaya alınan 20 vakanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası hemogram, idrar tahlili ve biyokimyasal kan değerlerinde anlamlı bir değişiklik meydana gelmedi.

YAN ETKİLER

Hastaların hiçbirinde ilacı kesmeyi gerektirecek önemli bir yan etki olmadı. Görülen yan etkiler, tedavinin devamı esnasında kendiliklerinden kayboldular. Toplam 11 olguda yan etkiler gözlemlendi (% 55) (Tablo: II).

Tablo: II - Yan Etkiler

| KARDİOVASKÜLER OLMAYAN YAN ETKİLER | n | % |
|------------------------------------|---|----|
| Ağız Kuruluğu | 3 | 15 |
| Baş Dönmesi | 2 | 10 |
| Hazımsızlık | 3 | 15 |
| Konstipasyon | 2 | 10 |
| Bulantı | 3 | 15 |
| Vücudun Çeşitli Yerlerinde Uyuşma | 4 | 20 |
| Görme Bozukluğu | 1 | 5 |
| KARDİOVASKÜLER YAN ETKİLER | 0 | 0 |

TARTIŞMA

Propafenon 1C sınıfı bir antiaritmiktir⁸. Aksiyon potansiyeli süresini anlamlı olarak değiştirmez ve sinüs ritminde his demeti elektrokardiyogramında HV-intervalini ve EKG de QRS süresini uzatır. Propafenon, hücre içine sodyum akımını inhibe ederken depolarizasyon hızını azaltır ve atriyumlarda, AV-düğümünde ve özellikle His-Purkinje sisteminde ileti süresini uzatır⁹. Akseuar ileti yollarından ileti, refrakter sürenin uzaması veya ileti yolunun blokajı ile antero veya çoğunlukla retrograd yönde inhibe edilir¹⁰. Aynı zamanda, ventrikül uyarı eşliğinin yükselmesiyle spontan uyarılabilirlik ve ventrikül fibrilasyon eşliğinin yükselmesiyle elektriksel uyarılabilirlik azalır³.

Propafenon'un hafif bir antiadrenerjik etkisi (sempatikoliz) de vardır^{9,11}. Bu özelliği katekolamin nedenli aritmilere karşı ek bir yarar sağlar. Propafenon oral uygulamada hemen tamamen rezorbe olur. Biyoyararlılığı yaklaşık % 70'tir ve tedavinin 3.-4. günlerinde steady-state'e erişir. First-pass metabolizmasının saturasyonu ile biyoyararlılık 3.-4. günde yaklaşık % 100'e ulaşır. Steady-state'de yararlanma ömrü saat, etki süresi ise 8 saatten fazladır¹².

Propafenon tamamen karaciğerde metabolize edilir. 600 mg. lık tek doz uygulamasından sonra böbrekten itrah edilen oran % 1'in altındadır. Bu nedenle karaciğer yetmezliği olan hastalarda daha dikkatli doze edilmelidir. Böbrek fonksiyonları kısıtlı hastalarda ise propafenon itrahının azalması söz konusu değildir¹³.

Hammill ve ark.¹⁴ na göre propafenon refrakteriteyi uzatır; atriyum, atriyoventriküler aksesuar ileti yollarında iletiyi yavaşlatır. Supraventriküler taşikardiye zemin oluşturan yerlerde iletiye etki ederek ritm bozukluğunun çeşitli mekanizmalarını etkin bir şekilde bertaraf eder. Daha önceki deneyimler, propafen'un elektrofizyoloji laboratuvarında paroksizmal supraventriküler taşikardiyi, hastaların % 50-75'inde kesin sonlandırdığını ve tekrar oluşmasını önlediğini göstermiştir. En az yan etkinin olduğu en etken dozun 2 mg/kg (10 dk. infuzyon olarak) olduğu saptanmıştır.

Propafenon ile uzun süren başarılı tedavi, paroksizmal atriyal fibrilasyon, paroksizmal atriyal flutter, atriyoventriküler düğümde reentran taşikardi, preforme olmayan aksesuar ileti yolu üzerinde reentran atriyoventriküler taşikardi de dahil olmak üzere Wolf-Parkinson-White Sendromuna ilişkin taşikardileri olan hastalarda gösterilmiştir¹⁴.

Literatürde bildirilen hasta sayıları küçük olmakla birlikte, propafenon çeşitli mekanizmalardan herhangi birine bağlı supraventriküler taşikardinin tedavisinde etkili bir ajan olarak görülmektedir¹⁴.

Beck ve arkadaşı 1978 yılında 124 hastaya 1-2 mg/kg olmak üzere i.v. propafenon enjekte etmiş, hastalarda mevcut olan çeşitli aritmilerde, özellikle VPS'lerde istatistiksel olarak anlam ifade eden azalma tesbit etmişlerdir¹⁵. Aynı yılda Meyer-Estorf ve ark.¹⁶, kronik VPS'lü 7 hastaya tek doz halinde 900 mg/G propafenon vermişler ve 7 hastada da VPS'lerde anlamlı azalma olduğunu görmüşlerdir.

Diğer yandan belirtilen bu çalışmalarda propafenon'un yan etkileri hafif ve geçici bulunmuş, ilacın tolerabilitesi iyi bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da ilacı kesmeyi gerektirecek önemli bir yan etki ile karşılaşılmamıştır ve ilaç iyi tolere edilmiştir.

Sonuç olarak Propafenon'un VPS'lerde ve paroksizmal supraventriküler taşikardili hastaların tedavisinde güvenle kullanılabilir, yan etkileri az, tolerabilitesi iyi bir antiaritmik ilaç olduğunu söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. KOTLER, M. et al.: Prognostic significance of ventricular ectopic beats with respect to sudden death in the late postinfarction period. *Circulation* 47: 959, 1973.

2. MOSS, A.J. et al.: Ventricular ectopic beats and their relation to sudden and non-sudden cardiac death after myocardial infarction. *Circulation* 60: 998, 1979.
3. DIEWITZ, M., ANTON, D.: Auswirkungen von propafenon HCL auf die myokardiale Reizschwelle der Menschen bei intravenöser und oraler Verabreichung. In: Hochrein, H., Haple, H.J., Beck, O.A. (Hrg): Fortschritte in der Pharmakotherapie von Herzrhythmusstörungen. Fischer. Stuttgart, New York, s. 56, 1977.
4. SEIPEL, L. and BREITHARDT, G.: Propafenone-A new antiarrhythmic drug. *Eur. Heart. J.*, 1: 309, 1980.
5. WILSON, J.R., SCHWARTZ, J.S., ST. JOHN SUTTON, M., et al.: Prognosis in severe heart failure: Relation to hemodynamic measurements and ventricular ectopic activity, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2: 403, 1983.
6. FRANCIOSA, J.A., WILEN, M., ZIESCHE, S., et al.: Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 51: 831, 1983.
7. UNVERFORTH, D.V., MAGARIAN, R.D., MOESCHBERGER, M.L. et al.: Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 54: 147, 1984.
8. DINH, H. et al.: A long-term study of therapeutic: Efficacy and safety of oral propafenone in the treatment of ventricular arrhythmias. *Circulation* 68 (Suppl. III): 270, 1983.
9. DUKES, I.D., VAUGHAN WILLIAMS, E.M.: The multiple modes of action of propafenone. *Eur. Heart. J.* 5: 115, 1984.
10. WALEFFE, A., KULBERTUS, H.: Elektrophysiologischer effekt und antiarrhythmische wirksamkeit von Rytmonorm. Ermittelt durch programmierte elektrische stimulation des herzens bei patienten mit häufig wiederkehrenden supraventrikulären Reentry-Tachykardien. In: Schlepper, M., Olsson, B. (Hrg). Kardiale Rhythmusstörungen. Bericht 1. Internationaler Rytmonorm-Kongress, München. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, s. 203, 1982.
11. MÜLLER-PELTZER, H. et al.: Beta-blocking and electrophysiological effects of propafenone in volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 25: 831, 1983.
12. CONNOLLY, S.J. et al.: Clinical pharmacology of propafenone. *Circulation* 68: 589-596, Nr. 3, 1983.
13. SESTO, F. et al.: Propafenon/Rytmonorm-Monographie Springer Verlag. Berlin Heidelberg, New York, Tokyo, 1985.
14. HAMMILL, S.C., SORENSON, P.B., WOOD, D.L. et al.: Propafenone for the treatment of refractory complex ventricular ectopic activity. *Mayo Clin. Proc.* 61: 98-103, 1986.

15. BECK, O.A. and HOCHREIN, H.: Effects and risks of antiarrhythmic treatment with propafenone (German). Dtsch. Med. Wschr., 103: 1261, 1978.
16. MEYER-ESTORF, G., KELLER, K., BECK, O.A. et al.: Antiarrhythmic effect of propafenone as a function of the serum concentration and stimulus conduction inhibition (German). Z. Kardiol., 67: 352, 1978.

Prof. Dr. Nedim ÇOBANOĞLU
U.Ü. Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı
Görükle - BURSA