



Yoğun Bakım Ünitesinde Antiarritmik İlaç Kullanımı

Aylin YILDIRIR*, Haldun MÜDERRİSOĞLU*

* Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA

Aritmi patogeneziyle ilişkin bilgilerimizdeki gelişmelere ve antiarritmik ilaçların mekanizmalarının aydınlatılmasına karşın, ideal ajanın seçimi konusu halen tartışmalıdır. Bu hususta karar verirken ilacın farmakokinetiğinin ve farmakodinamiğinin yanısıra hastanın nörohumoral durumu ve olası ilaç etkileşimleri gözönünde bulundurulmalı; ilacın aritmiyi tedavi etmedeki etkinliğinin yanısıra yaşam kalitesi ve yaşam süresi üzerine olan etkileri değerlendirilmelidir.

Sınıf I antiarritmik ajanların supraventriküler ve ventriküler aritmileri tedavi ettiği, fakat yapısal kalp hastalığı olanlarda kullanımının mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir. Buna karşın beta-blokerler sol ventrikül disfonksiyonunda, koroner arter hastalığında kardiyak ve ani ölüm insidansını azaltan ajanlardır. Sınıf III antiarritmik ajanlar ise tekrarlayan supraventriküler ve ventriküler aritmilerin tedavisinde en etkin grup olma özelliğini korumaktadır. Sınıf IV ajanlar

atriyoventriküler düğüm ile ilişkili reentran aritmilerin tedavisinde, atriyal fibrilasyon ve flutterda tercih edilmektedir.

Antiarritmik ajan seçiminde hayatı tehdit edici olmayan aritmilerin tedavisinde, ilacın mortaliteye olan etkileri ve proarritmi riski üzerinde de hassasiyet ile durulmalıdır. Özellikle yoğun bakım hastalarında ortaya çıkan ritim problemlerinde tedaviyi yönlendirirken, soruna yol açabilecek ikincil nedenler ısrarlı bir şekilde araştırılmalı ve düzeltilmelidir.

Antiarrhythmic Drug Therapy in the Intensive Care Unit

Key Words: Antiarrhythmic drug therapy, Intensive care, Mortality.

Anahtar Kelimeler: Antiarritmik ilaç tedavisi, Yoğun bakım, Mortalite.

Ritim bozuklukları yoğun bakım ünitelerinde sık karşılaşılan klinik tablolardır. Hastalar yoğun bakıma öncelikli olarak ritimbozukluğunu tedavi amacıyla yatırılabilirliği gibi, yoğun bakımda izlenmesini gerektiren kritik has-

talığı olanlarda, aritmi gelişimine yol açabilecek ek patolojiler sıklıkla eşlik etmektedir. Sepsis, gastrointestinal kanama, diyabetik ketoasidoz, kronik böbrek yetmezliği, hipotiroidi, ishal, yanık ve kronik obstrüktif akciğer hasta-

Yazışma Adresi: Uzm. Dr. Aylin YILDIRIR

Simon Bolivar Caddesi No: 18/34
Çankaya-ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 18.07.2001

Makalenin Kabul Tarihi: 25.07.2001

lığı gibi klinik durumlar ritimproblemlerinin gelişmesini tetiklemekte veya arttırmaktadır. Bu hastalıkların seyri ve/veya tedavisi sırasında oluşabilecek sıvı/elektrolit dengesizlikleri (hipokalsemi, hipokalemi, hiperkalemi vb.) aritmi gelişimi ve tedavisini daha karmaşık hale getirebilmektedir. Klinik tabloya eşlik edebilen karaciğer ve böbrek yetersizlikleri ise antiaritmik ilacın seçimi ve dozunun ayarlanmasında belirleyici rol oynamaktadır. Bu nedenlerden ötürü yoğun bakımlarda aritmi tedavisi özel bir klinik öneme sahiptir. Genel kural olarak, semptom ve bulgulara yol açan veya hemodinamik bozukluğa sebep olan aritmilerin tedavi endikasyonu vardır. Bu hususta da sıklıkla antiaritmik ilaçlardan faydalanılmaktadır.

Antiaritmik ilaçlar, tedavisi geniş bir spektruma sahip aritmilerin kontrolünde etkin ilaçlardır. Son yıllarda ilaç dışı yöntemlerde kaydedilen gelişmelere rağmen (implant edilebilen kardiyoverter defibrilatör ve radyofrekans ablasyonu gibi) kardiyak aritmilerin tedavisindeki önemlerini korumaktadırlar. Aritmi kliniği ile başvuran hastaların bir kısmı nonfarmakolojik tedaviye uygun bir aday olamazken, bir diğer kısmında ise semptomları önleme, yaşam kalitesini düzeltme ve aritmik ölümleri azaltma amacıyla ilaç eklenmesi gerekmektedir. Bununla birlikte antiaritmik tedavinin çeşitli hasta gruplarında faydadan çok zarar getirebildiği de bilinmektedir. İlaç kullanımına karar verirken gözönünde bulundurulması gereken iki önemli husus; ilacın hastanın semptomlarına ve mortaliteye olan etkileridir. Ayrıca antiaritmik tedavi seçiminde aritminin tipi, ilaç toksisitesi, proaritmik potansiyeli, yan etki profili ve ilaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir.

Bu derlemede; yoğun bakım şartlarında sık kullanılan antiaritmik ajanların endikasyonları, farmakokinetik özellikleri, kullanım şekli, dozları ve potansiyel yan etkileri özetlenmeye çalışılmıştır.

SINIFLANDIRILMASI

Antiaritmik ilaçların sınıflandırılmasına ilişkin çelişkiler sürmektedir. İlaçların karmaşık ve özgün olmayan etkileri konusunda halen mevcut olan bilgi eksiklikleri sınıflamayı güçleştirmekte, klinisyen açısından kolaylık sağlayan sınıflamalar ise elektrofizyolojik mekanizmanın aydınlatılabilmesi açısından yetersiz kalabilmektedir. Antiaritmik ilaçların sınıflan-

dırılmasında en sık kullanılan Vaughan Williams sınıflamasıdır (Tablo 1)^[1]. Bu sınıflama ilacın purkinje fibrillerinin aksiyon potansiyelleri üzerindeki elektrofizyolojik özelliklerini temel alan ve en sık kabul gören sınıflamadır. Buna göre antiaritmik ajanlar dört sınıfa ayrılmakta (sınıf 1, 2, 3, 4); sınıf 1 Harrison alt sınıflamasına göre 1a, 1b ve 1c olarak değerlendirilmektedir. Sınıf 4 ise kalsiyum kanal blokajının doğrudan ya da dolaylı olarak gerçekleştirilmesine göre sınıf 4a ve 4b şeklinde gruplandırılmaktadır.

Diğer sınıflamaların aşırı basitleştirilmiş olmasına bir yanıt olarak geliştirilen Sicilian Gambit sınıflamasında ilaç etkisi için potansiyel hedefler tanımlanmaktadır^[2]. Bu hedefler ilaçların iyon-kanalları (sodyum, potasyum, kalsiyum, klor), reseptörler (alfa-adrenerjik, beta-adrenerjik, muskarinik, pürinerjik) ve iyon pompalarını (sodyum-potasyum ATPase) içermektedir. Sicilian Gambit sınıflaması;

1. Aritmi mekanizmasının tanımlanması,
2. Aritminin değiştirilebilir özelliğinin belirlenmesi,
3. Değişebilir özelliği etkileyebilecek hedefi belirleme,
4. Hedef üzerine etkili antiaritmik ajanı belirleme basamaklarından oluşmaktadır.

Ancak ne yazık ki, bazı aritmilerde mekanizmayı ve iyon kanal-reseptör ilişkilerini tam olarak tanımlayabilmek mümkün olamamaktadır. Buna rağmen, Sicilian Gambit sınıflaması antiaritmik ilaçların etkilerinin ne kadar çok yönlü olabileceğini göstermek bakımından önem taşımaktadır.

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Antiaritmik ajanların farmakokinetiğinin tanımlanması oldukça önemlidir, çünkü bu ajanlar sıklıkla dar toksik-terapötik doz aralığına sahiptir. İlaç plazmada serbest veya plazma proteinlerine bağlı olarak bulunmaktadır. Serbest kısmı dokulara geçmekte ve farmakolojik etkiden sorumlu olmaktadır. İlaç kan düzeyi analizlerinde serbest ve bağlı miktarlar total olarak ölçülmekle birlikte, ilacın total plazma konsantrasyonu elektrofizyolojik etkiler ile yakın korelasyon içindedir. İlacın metabolizma/atılım hızını, genetik özellikler, çevresel faktörler, yaş, eşlik eden hastalıklar ve birlikte kullanılan diğer ilaçlar belirlemektedir.

Tablo 1. Antiaritmik ilaçlar: Sınıflama ve etki mekanizmaları.

Sınıf	Etki mekanizması	İyon kanal etkileri
1	Hücre zarına direkt etki	Hızlı sodyum kanal blokajı (faz 0)
1a		Hızlı sodyum kanallarının orta derecede inhibisyonu
1b		Normal dokuda faz 0'a minimal etki Anormal dokuda faz 0'ın hızını azaltma Repolarizasyonu ve aksiyon potansiyel süresini kısaltma
1c		Faz 0 sodyum kanallarının belirgin inhibisyonu İletide belirgin yavaşlama Repolarizasyon üzerine minimal etki
2	Beta-adrenerjik blokerler	Kalsiyum kanallarının indirekt olarak kapatılması (faz 4)
3	Repolarizasyonun uzaması	Potasyum kanallarından dışa iyon akışının durdurulması (faz 3)
4	Kalsiyum kanal blokerler	
4a	Doğrudan etkili	Yavaş içeri akımlı (atriyoventriküler nodal) kalsiyum kanallarının durdurulması
4b	Dolaylı etkili	Potasyum kanal açıcıları (hiperpolarizasyon)

Klinikte kullanılan antiaritmik ilaçların yüklenme ve idame dozları, metabolizma/atılım yolları, yan etki profilleri ve ilaç etkileşimleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

ENDİKASYONLARI

Sınıf 1 Antiaritmik Ajanlar

a. Sınıf 1a

Kinidin: Atriyal, atriyoventriküler (AV) düğüm ve ventriküler taşiaritmilerden oluşan geniş bir spektruma sahip aritmilerin tedavisinde kullanılmaktadır. Wolf-Parkinson-White sendromlu hastalarda kinidin aksesuar yolun etkin refrakter periyodunu uzatmak suretiyle resiprokal taşikardiyi önlemede; atriyal flutter veya atriyal fibrilasyon sırasında aksesuar yoldan ileti sonucu oluşan ventrikül cevabın hızını azaltmada etkilidir.

Kardiyoversiyon uygulanan atriyal flutter veya fibrilasyonlu olgularda uzun dönem sinüs ritmini korumada yaklaşık %50 hastada etkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, nadiren ventrikül hızında paradoks olarak artışa neden olabilmektedir. Bu cevabın nedeni, kinidin atriyal flutterun hızını yavaşlatarak AV düğümünden iletilen atriyal vuru sayısını artırması ve antikolinerjik özelliği ile AV düğüm refrakterliğini azaltmasıdır. Bu nedenden ötürü, kinidin kullanılması planlanan hastalarda AV düğümü bloke edici ajanların (dijital, beta-

blokerler, kalsiyum kanal blokerleri) ek olarak başlanması önerilmektedir.

Kinidin tedavisi ile sinüs ritminin sağlanması her zaman mortalitede azalmaya eşlik etmemektedir. Atriyal fibrilasyon olgularında sinüs ritminin idamesini sağlamada kinidin ile plaseboyu karşılaştıran 6 çalışmanın meta-analizi kinidin kullanan grupta sinüs ritminin daha uzun süre korunduğunu, ancak mortalitenin daha yüksek olduğunu rapor etmiştir^[3].

Kinidin, ventriküler aritmileri önlemede diğer antiaritmik ajanlar ile kombine edilebilmektedir. Bununla birlikte hastane dışı kardiyak arrest sonrası döndürülen hastalarda, empirik olarak kinidin veya prokainamid kullanımının koroner arter hastalarında mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir ve bu nedenle yüksek riskli hastalarda önerilmemektedir^[4].

Prokainamid: Kinidine benzer şekilde supraventriküler ve ventriküler aritmilerin tedavisinde kullanılmaktadır. Aksesuar yol üzerinden hızlı iletilen atriyal fibrilasyonun tedavisinde özellikle etkilidir. Programlı uyarı sonrası ventriküler taşikardi (VT) gelişimini önlemede ve süregen VT'yi sonlandırmada lidokainden daha etkili olduğu gösterilmiştir^[5].

Disopiramid: Endikasyonları ve etkinliği kinidine benzerlik göstermektedir. Belirgin negatif inotropik etkisi nedeniyle sol ventrikül

Tablo 2. Antiaritmik ilaçlar: Yükleme ve idame dozları, metabolizma/atılım özellikleri, yan etkileri ve temel ilaç etkileşimleri.

İlaç	Yükleme	İdame	Metabolizma/atılım	Yan etki	İlaç etkileşimleri
Sınıf 1a					
Kinidin		PO: 1.2-1.6 g/gün	Hepatik %80 Renal %20	Gİ, hematolojik, hepatik, hipotansiyon, TdP	Digoksin düzeyi ↑, warfarinin etkisini artırır, sınıf 3 ajanlarla TdP riski artar.
Prokainamid	IV: 6-13 mg/kg 0.2-0.5 mg/kg/dakika PO: 500-1000 mg	IV: 2-6 mg/dakika PO: 250-500 mg/6 saat	Hepatik %40 Renal %60	Gİ, MSS, hematolojik, hipotansiyon, lupus benzeri tablo	Sınıf 3 ajanlarla TdP riski artar.
Disopiramid	PO: 300 mg	PO: 100-200 mg/6 saat	Hepatik %50 Renal %50	Antikolinergik, (-) inotropi, hipotansiyon, TdP	Sınıf 3 ajanlarla TdP riski artar.
Sınıf 1b					
Lidokain	IV: 1-1.5 mg/kg başlangıç, 0.5 mg/kg her 10 dakikada bir maksimum 3 mg/kg	IV: 2-4 mg/dakika	Hepatik %90 Renal %10	Yüksek dozda MSS etkileri	Beta-blokerlerle ve hepatik kan akımının azaldığı durumlarda ↑ kan düzeyi.
Meksiletin	IV: 0.5-1 mg/dakika infüzyon, maksimum 500 mg PO: 400-600 mg	PO: 100-400 mg/8 saat	Hepatik %90 Renal %10	MSS, Gİ, bradikardi, hipotansiyon	Rifampin ve fenitoin ilacın düzeyini düşürür, teofilin düzeylerinde artışa neden olur.
Tokainid	PO: 400-800 mg	PO: 400-800 mg/8 saat	Hepatik %40 Renal %60	MSS, Gİ, hematolojik	
Fenitoin	IV: 10-15 mg/kg 1 saatte PO: 1000 mg	PO: 400-600 mg/gün	Hepatik	MSS, hipotansiyon, anemi	Amiodaron, flukonazol ve simetidin düzey artışına, karbamazepin ve rifampin düşüşüne neden olur.
Sınıf 1c					
Flekainid	IV: 1-2 mg/kg 10 dakika içinde	PO: 50-200 mg/12 saat	Hepatik %65 Renal %35	MSS, (-) inotropi, proaritmik	Amiodaron ilaç düzeyini yükseltir. Beta-bloker ve kalsiyum kanal blokerler ile ileri derece AV blok
Propafenon	IV: 1-2 mg/kg 10 dakika içinde	PO: 150-300 mg/8 saat	Hepatik %50 Renal %50	Gİ, (-) inotrop, proaritmik	Digoksin düzeylerini yükseltir. Beta-bloker etkiyi artırır.

Tablo 2. Antiaritmik ilaçlar: Yükleme ve idame dozları, metabolizma/atılım özellikleri, yan etkileri ve temel ilaç etkileşimleri (devamı).

İlaç	Yükleme	İdame	Metabolizma/atılım	Yan etki	İlaç etkileşimleri
Sınıf 2					
Metoprolol	IV: 5 mg q 5 dakika	PO: 25-100 mg/8-12 saat	Hepatik	(-) inotropi, (-) kronotropi, bronkospazm, MSS, impotans	Kalsiyum kanal blokerleri etkisini arttırır.
Propranolol	IV: 0.25-0.5 mg/5 dakika, maksimum 0.15-0.2mg/kg	PO: 10-120 mg/8 saat	Hepatik	(-) inotropi, (-) kronotropi, bronkospazm, MSS, impotans	Kalsiyum kanal blokerleri etkisini arttırır.
Esmolol	IV: 0.5 mg/kg	IV: 0.05- 3 mg/kg/ dakika	Kan esterazları	(-) inotropi, (-) kronotropi, bronkospazm.	Kalsiyum kanal blokerleri etkisini arttırır.
Sınıf 3					
Amiodaron	IV: 5-10 mg/kg 5-30 dakika içinde, 1.0-1.2 g/24 saat PO: 1.2-1.6 g/gün	PO: 200-400 mg/gün	Hepatik	Pulmoner, oftalmolojik, tiroid ve hepatik disfonksiyon, QT'de uzama, (-) kronotropi	Warfarinin etkinliğini arttırır, flekainid ve digoksin düzeylerini yükseltir, sınıf 1a ajanlarla TdT riskini arttırır.
Sotalol		PO: 80-320 mg/12 saat	Renal atılım	(-) kronotropi, AV blok, (-) inotropi, TdP, bronkospazm	Kalsiyum kanal blokerlerinin etkinliğini arttırır, sınıf 1a ajanlarla ve diüretiklerle TdT riskini arttırır.
Bretilyum	IV: 5-10 mg/kg, maksimum 30 mg/kg'a kadar tekrarlanabilir	IV: 1-2 mg/dakika	Hepatik %20 Renal %80	Hipotansiyon, Gİ	Diüretik ve vazodilatatör ajanların hipotansif etkisini arttırır.
İbutilide	IV: 0.015- 0.025 mg/kg 5 dakika içinde		Hepatik %90	TdP, hipotansiyon, baş ağrısı, Gİ	QT intervalini uzatan ajanlarla kombinasyondan kaçınılmalı.
Sınıf 4a					
Verapamil	IV: 2.5-10 mg	PO: 80-120 mg/8 saat	Hepatik	(-) kronotropi, (-) inotropi, KKY'de kötüleşme	(-) kronotropik ve (-) inotropik diğer ajanların etkinliğini arttırır.
Diltiazem	IV: 0.25 mg/kg	IV: 10-15 mg/saat PO: 30-120 mg/8 saat	Hepatik	(-) kronotropi, (-) inotropi, KKY'de kötüleşme	(-) kronotropik ve (-) inotropik diğer ajanların etkinliğini arttırır.
Sınıf 4b					
Adenozin	IV: 6 mg hızlı bolus, etki yoksa 12 mg tekrar			Kızarıklık, nefes darlığı, göğüs ağrısı, asistol, bronkospazm	Etkinliğini dipiridamol arttırır, kafein ve teofilin azaltır.

IV: İntravenöz, PO: Oral, Gİ: Gastrointestinal, MSS: Merkezi sinir sistemi, TdP: "Torsade de pointes", KKY: Konjestif kalp yetersizliği, AV: Atriyoventriküler.

disfonksiyonu olan hastalarda miyokardiyal kontraktilitede ve kardiyak atımda azalmaya neden olabilmektedir. Bu etki ilacın konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda kullanımını sınırlamaktadır. Ancak belirgin negatif inotropik ve antikolinerjik özellikleri nedeniyle disopiramid idiyopatik hipertrofik kardiyomiyopati ve vazodepresör senkopta bir tedavi alternatifi olarak karşımıza çıkmaktadır.

b. Sınıf 1b

Lidokain: Miyokardiyal iskemi veya infarktüs seyri esnasında gelişen ventriküler aritmilerin tedavisinde etkili olmasına karşın, mortaliteyi azalttığına ilişkin bir kanıt mevcut değildir. İki büyük meta-analizde lidokainin plaseboya oranla mortaliteyi %40-60 oranında arttırdığı gösterilmiştir^[6,7]. Lidokainin VT ve ventriküler fibrilasyon (VF)'dan sekonder korunmada etkili olduğunu gösteren kontrollü bir çalışma mevcut değildir. Atriyal ve AV bileşke ile ilişkili taşikardilerde etkinliği minimaldir.

Fenitoin: Çocuklarda gelişen ventriküler aritmilerde sık kullanılan bir ajan olmasına karşın erişkinlerde antiaritmik olarak nadiren kullanılmaktadır. Dijital zehirlenmesine bağlı aritmilerin tedavisinde tercih edilmektedir.

c. Sınıf 1c

Flekainid: Atriyal, AV düğüm ve ventriküler aritmilerde etkilidir. Ventriküler ekstrasistoller ve kısa süreli VT'lerde etkili olduğu gösterilmekle birlikte bu aritmilerin flekainid ile basılanmasının hastanın prognozuna etkisi tartışmalıdır. "Wolf-Parkinson-White" sendromunda aksesuar ileti yoluna bağlı iletiyi yavaşlatmaktadır. Atriyal fibrilasyon ve flutterda sinüs ritminin sağlanması ve korunmasında etkili olduğu gösterilmiştir.

Miyokard infarktüsü sonrası sık ventriküler ekstrasistollerin flekainid ile kontrol edilebildiği, ancak bu kontrolün mortaliteyi plaseboya oranla 2 kat arttırdığı "Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST)" çalışmasında gösterilmiştir^[8]. Flekainidin sinüs düğümü disfonksiyonu olan hastalarda sinüs arrestine neden olabileceği, ventrikülün uyarılma ve defibrilasyon eşiklerini arttırdığı bilinmektedir.

Propafenon: Geniş spektrumlu antiaritmik bir ajan olup çeşitli supraventriküler ve ventriküler aritmilerin tedavisinde kullanılmaktadır. Ventriküler ektopi, süregen olmayan VT, AV

nodal reentran, AV reentran ve aksesuar yola bağlı supraventriküler taşikardilerde endikedir. Altta yatan yapısal kalp hastalığı olmayan bireylerde gelişen atriyal fibrilasyon ataklarından korunma ve tedavide etkili bir ilaçtır. Pil hastalarında uyarılma eşiğini arttırmakla birlikte defibrilasyon eşiği üzerine etkisi minimaldir.

Özet olarak, sınıf 1a ve 1c antiaritmik ajanlar geniş bir spektruma sahip supraventriküler aritmilerin tedavisinde etkilidirler ve birçok çalışmada ventriküler ekstraatımları ve VF'yi kontrol edebildikleri gösterilmiştir. Ancak birçok çalışma ve meta-analizlerde sınıf 1 ajanlar ile ventriküler aritmilerin tedavisinin, mortaliteyi belirgin olarak arttırdığı gösterilmiştir (Şekil 1).

Sınıf 2 Antiaritmik Ajanlar

Beta adrenerjik reseptörlerini bloke etmek suretiyle etki gösteren sınıf 2 antiaritmik ilaçlar arasında asebütölol, atenolol, karvedilol, metoprolol, nadolol, oksiprenol, timolol, zamoterol gibi farklı doz, etki süresi ve reseptör seçiciliğine sahip ajanlar bulunmaktadır.

Beta-blokerlerin antiaritmik özelliklerinin bu ajanların sınıf etkisi olduğu bilinmektedir. Katekolamin fazlalığının sorumlu olduğu anormal ektopik ritim bozukluklarında (feokromasitoma, egzersize bağlı VT vb.) özellikle kullanılmalıdır. Paroksizmal atriyal fibrilasyonu önlemede etkili olduğu; atriyal flutter ve atriyal fibrilasyonda ventriküler hızı digoksinde daha iyi kontrol edebildiği gösterilmiştir. Kalp cerrahisi sonrası gelişen atriyal fibrilasyon ve atriyal flutter olgularının hız kontrolünde de beta-blokerler belirgin olarak üstün bulunmuştur^[9].

AV düğümün bir yol olarak kullanıldığı reentran supraventriküler taşikardilerde taşikardiyi yavaşlatma ve/veya sonlandırmada, taşikardinin tekrarlamasını önlemede endikedir. Multifokal atriyal taşikardinin tedavisinde metoprolol ve esmolol kullanılmaktadır.

Beta-blokerler uygunsuz sinüs taşikardisinin tedavisinde de tercih edilen ajanlardır. Tek ajana cevapsızlık halinde digoksin, kinidin ve diğer sınıf 1 veya sınıf 3 ajanlar ile kombine edilebilirler. Propranololun digoksine bağlı atriyal, nonparoksizmal AV bileşke ve VT'lerin tedavisinde etkin olarak kullanılabilirdiği bilin-

mektedir. Ailesel uzun QT sendromuna bağlı taşiaritmiler de beta-blokerler ile tedavi edilebilmektedir.

Beta-blokerlerin aritmik nedenli ani ölümleri ve miyokard infarktüsü sonrası mortaliteyi anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (Şekil 1)^[10]. Bu azalmada direkt antiaritmik etkinin yanısıra, antiiskemik özelliğinin bir sonucu olan indirekt antiaritmik etkiler de rol oynamaktadır. Bu nedenle, ciddi ventriküler aritmilerde kesin kontrendike olmadığı sürece ve sol ventrikül disfonksiyonu yoksa beta-blokerlerin sürekli kullanımı tercih edilmelidir.

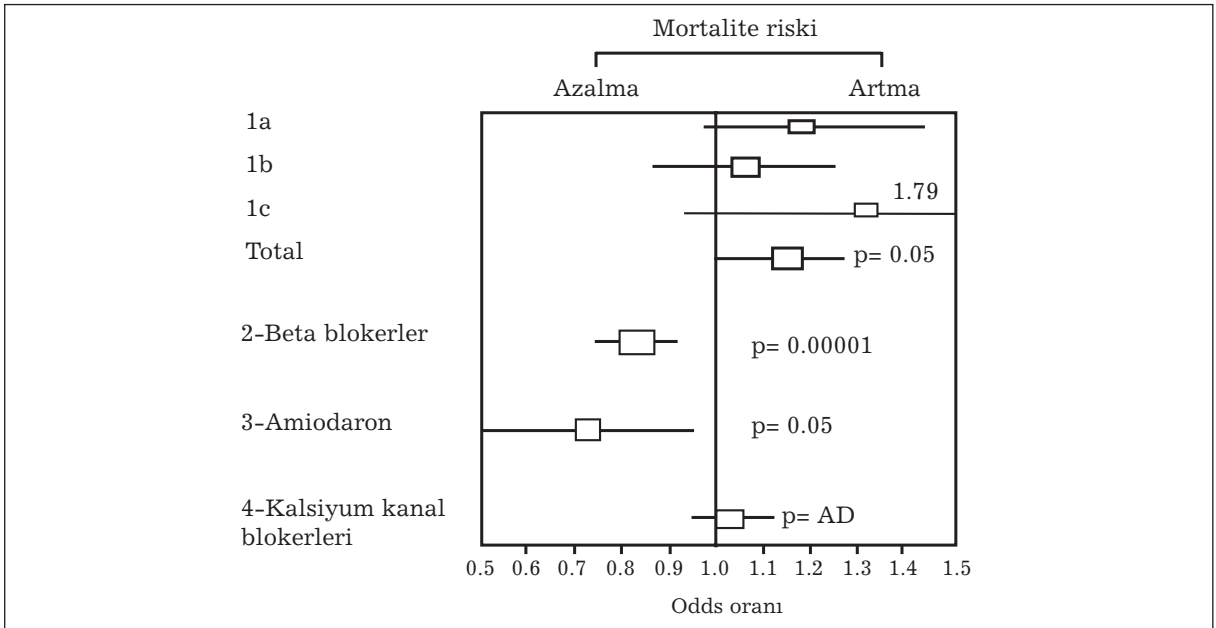
Sınıf 3 Antiaritmik Ajanlar

Amiodaron: Periferik/koroner vazodilatatör ve etkin bir antianjinal ajan olan amiodaron hafif negatif inotropik etkiye sahiptir. Bununla birlikte ciddi sol ventrikül disfonksiyonunun varlığında bile güvenle kullanılmakta ve nadiren klinik önem taşıyan hemodinamik bozulmaya neden olmaktadır.

Sık tekrarlayan VT ve VF'nin tedavisinde intravenöz amiodaron etkin ve güvenli bir ajandır. Oral amiodaron ise geniş bir spektruma sahip supraventriküler taşiaritmilerin tedavisinde, atriyal flutter ve atriyal fibrilasyonda ventriküler hızı yavaşlatmada, kimyasal veya elektriksel kardiyoversiyon sonrası sinüs ritmini korumada endikedir.

Seçilmiş olgularda kardiyak cerrahi öncesi profilaktik amiodaron kullanımının postoperatif atriyal fibrilasyon gelişimini önlediği gösterilmiştir^[11]. Diğer oral ilaçların cevapsız kaldığı, tekrarlayan sürekli VT ve VF'de %60-80 hastada etkin bulunmuştur^[12].

Amiodaronun sürvi üzerine etkisini araştıran birçok çalışma mevcuttur. CASCADE çalışmasında, standart antiaritmik tedavi ile karşılaştırıldığında amiodaron hastane dışı VF nedeniyle resüsite edilen hasta gruplarında kardiyak mortalite, kardiyak arrest ve senkopu anlamlı olarak azaltmaktadır^[13]. CHF-Stat, EMIAT ve CAMIAT çalışmalarında ise antiaritmik etkinliğin yanısıra yaşam süresi üzerine olan faydalı etkileri de gösterilmiştir^[14-16]. Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde yakın zamanda miyokard infarktüsü geçiren veya konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda amiodaronun aritmik nedenli mortaliteyi %29, total mortaliteyi ise %13 oranında azalttığı bulunmuştur (Şekil 1)^[17]. Bu nedenle aritmik ölüm riski yüksek olan hasta gruplarında (konjestif kalp yetersizliği veya ciddi sol ventrikül disfonksiyonu) profilaktik amiodaron tedavisi gündeme gelebilir. Ancak eldeki verilerin ışığı altında amiodaronun hafif sol ventrikül disfonksiyonunda, miyokard infarktüsü sonrası asemptomatik ventriküler aritmilerde ve hipertrofik kardiyomyopatiye morta-



Şekil 1. Antiaritmik ajanların mortalite üzerine etkileri. AD: Anlamlı değil.

litemi azalttığı gösterilememiştir. Yakın zamanda yayınlanan “Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID)”, “Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH)” ve “Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS)” çalışmalarında süregen VT ve VF atağı olan hastalarda implante edilebilen kardiyoverter-defibrilatörün sürviyi arttırmada amiodarondan üstün olduğu saptanmıştır^[18-20]. Bununla birlikte amiodaron ani aritmik ölümleri önleme açısından en etkin antiaritmik ajan olma özelliğini korumaktadır. Bir diğer avantajı da proaritmik riskinin minimal olmasıdır.

Ancak amiodaron toksik etkiler açısından riskli bir ilaçtır. Beş yıllık takiplerde çeşitli yan etkiler %75 olguda rapor edilmiştir ve bunların %18-37’si ilacın kesilmesini gerektiren yan etkilerdir. Yan etki sıklığı düşük doz ve kısa süreli kullanım halinde azalmakta, birçoğu doz azaltılması veya ilacın kesilmesi ile düzelebilmektedir. Amiodarona bağlı olarak görülebilen yan etkiler Tablo 2’de özetlenmiştir. Amiodaron ilaç etkileşimleri açısından da dikkatli olunması gereken bir ilaçtır. Warfarin, fenitoin, digoksin ve sınıf 1 etki gösteren antiaritmik ajanlarla kombine kullanımı halinde ilaç dozu 1/3 ile 1/2 oranında azaltılmalıdır.

Sotalol: Sotalol atriyal fibrilasyon, atriyal flutter, atriyal taşikardi, AV nodal reentriyi içeren geniş bir spektruma sahip supraventriküler taşiaritmilerin tedavisinde etkilidir. Beta-bloker özelliği nedeniyle aritminin tekrarlaması halindeki ventrikül hızını yavaşlatmaktadır. Seçilmiş hasta gruplarında kardiyak cerrahi sonrası atriyal fibrilasyon gelişimini önlediği gösterilmiştir^[21].

Ventriküler taşiaritmilerin tedavisinde klasik antiaritmik ajanlardan üstün olup amiodaron ile eşdeğerdir. Süregen VT’yi sonlandırma da lidokainden üstündür^[22]. Aritmojenik sağ ventrikül displazisinde faydalı olduğu gösterilmiştir^[23]. Defibrilasyon eşliğini azaltmaktadır. Akut miyokard infarktüsü sonrası mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir, ancak bu etki direkt antiaritmik etkisi olmayan beta-blokerlerden farklı değildir^[24].

Diğer sınıf 3 antiaritmik ajanlardan bretilyum ilaca refrakter tekrarlayan VF ataklarının tedavisinde, ibutilide ise yeni başlayan atriyal fibrilasyon ve flutteri sinüs ritmine döndürmede endikedir.

Sınıf 4 Antiaritmik Ajanlar

Verapamil ve diltiazem: AV düğüm kaynaklı reentran aritmileri (AVNRT gibi) sonlandırmada etkili ajanlardır. Atriyal flutter ve fibrilasyonda ventrikül hızını yavaşlatırlar ancak sinüs ritmini sağlama ve korumada faydasızdırlar. Bazı VT tiplerinde (sol septal VT veya sağ ventrikül çıkış yolu taşikardisi gibi) verapamil etkin olarak kullanılmaktadır, ancak rekürrens ventriküler aritmilerde faydalı olmadığı bilinmektedir. Her iki ajan da koroner arter spazmına bağlı ventriküler aritmilerin tedavisinde güvenle kullanılmaktadır.

“Wolf-Parkinson-White” sendromunda gelişen atriyal fibrilasyonda, AV düğüm üzerinde iletiyi yavaşlatarak aksesuar yol üzerinden olan iletiyi hızlandıracağı için ventrikül hızını arttırmaktadır. Bu nedenle kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Diğer Ajanlar

Digoksin: En önemli antiaritmik etkisi atriyal fibrilasyon ve atriyal flutterda hız kontrolüdür. Bununla birlikte paroksizmal veya süregen atriyal fibrilasyonu sinüs ritmine döndürmede veya kardiyoversiyon sonrası sinüs ritmini korumada etkili olduğu gösterilememiştir. Atriyal fibrilasyonda egzersiz sırasında ventrikül hızını kontrol etmede rölatif olarak etkisizdir. Digoksinin vagal uyarıyı artırıcı etkisi sinüs hızında yavaşlamaya neden olmaktadır. Toksik dozlarda anormal otomatisiteye ve VT’ye neden olabilmektedir. Bu etki hipokalemi tarafından potansiyalize edilir ve tedavisinde lidokain ve fenitoin kullanılmaktadır.

Adenozin: AV nodal ve AV reentran aritmilerde ilk tedavi seçeneğidir. Atriyal flutter ve fibrilasyonda geçici AV blok etkisi nedeniyle, altta yatan atriyal ritim probleminin aydınlatılmasında faydalıdır. Geniş QRS’li taşikardilerin ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Şöyle ki, aberan iletiye sahip birçok supraventriküler taşikardileri sonlandırır veya altta yatan atriyal ritim probleminin açığa çıkmasına yardımcı olurken, VT’ye veya aksesuar yol iletilen faydalı olmazlar. Bununla birlikte aksesuar yoldan iletilen atriyal fibrilasyona ventrikül hızını arttırmak suretiyle VF’ye neden olabilir. Adenozinin taşikardi sonlandırıcı etkisi supraventriküler taşikardiler ile sınırlı olmayıp, bazı VT’leri de sonlandırabilmesi nedeniyle tam bir ayırıcı tanı sağlamaz.

Magnezyum: QT uzamasına bağlı (kinidin, prokainamid, sotalol, disopiramid, trisiklik anti-depresanlar, intravenöz eritromisin, terferadin, astemizol kullanımına sekonder) polimorfik VT'lerin sonlandırılmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Umut verici in vitro çalışmalara karşın akut miyokard infarktüsünde mortaliteyi azaltmadığı gösterilmiştir^[25].

Sonuç olarak, antiaritmik ilaç tedavisini yönlendirmedeki amaçlar semptomatik aritmilerin tedavisi ve ani kardiyak ölümün önlenmesi olmalıdır. Sınıf 1 antiaritmik ajanlar supra-ventriküler ve ventriküler aritmileri düzeltmekte, fakat yapısal kalp hastalığı olanlarda mortaliteyi arttırmaktadır. Buna karşın beta-blokerler sol ventrikül disfonksiyonunda ve koroner arter hastalığında mortaliteyi azaltan ajanlardır. Sınıf 3 antiaritmiklerden amiodaron ise tekrarlayan supraventriküler ve ventriküler aritmilerin tedavisinde en etkin ajan olma özelliğini korumaktadır. Sınıf 4 ilaçlar AV düğüm ile ilişkili reentran aritmilerin tedavisinde, atriyal fibrilasyon ve flutterda tercih edilmektedir. Asemptomatik ektopik atımların ise tedavi endikasyonu olmayıp "ritim değil hasta tedavi edilmelidir" prensibi gözardı edilmemelidir. Özellikle yoğun bakım hastalarında ortaya çıkan ritim problemlerinde tedaviyi yönlendirirken soruna yol açabilecek ikincil nedenler (elektrolit dengesizlikleri, hipoksi, asidoz, ağrı vb.) ısrarlı bir şekilde araştırılmalı ve düzeltilmelidir. İlaç seçimi ve dozu hastanın mevcut hemodinamisi ve diğer kullandığı ilaçlar da gözönüne alınarak düzenlenmeli, ilaçların proaritmi riski ve bunu kolaylaştırıcı faktörler konusunda dikkatli davranılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Vaughan Williams EM. Classification of antiarrhythmic drugs. In: Sandoe E, Flensted-Jensen, Olesen KH (eds). Symposium on Cardiac Arrhythmias. Sodertälje, Sweden: AB Astra, 1970:440-69.
2. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. The Sicilian Gambit: A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on antiarrhythmic mechanisms. *Circulation* 1991;84:1831-51.
3. Reimold SC. Avoiding drug problems. The safety of drugs for supraventricular tachycardia. *Eur Heart J* 1997;18(Suppl C):40-4.
4. Moosvi AR, Goldstein S, Wanderbreg PS. Effect of empiric antiarrhythmic therapy in resuscitated out-of-hospital cardiac arrest victims with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990;65:1192-7.
5. Kudenchuk PJ, Halperin B, Kron J, Walance CG, Griffith KK, McAnulty JH. Serial electropharmacologic studies in patients with ischemic heart disease and sustained ventricular tachyarrhythmias: When is drug testing sufficient? *Am J Cardiol* 1993;72:1400-5.
6. MacMahon S, Collins R, Peto R, Koster RW, Yusuf S. Effects of prophylactic lidocaine in suspected acute myocardial infarction: An overview of results from randomized, controlled trials. *JAMA* 1988;260:1910-6.
7. Hine LK, Laird N, Hewitt P, Chalmers TC. Meta-analytic evidence against prophylactic use of lidocaine in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1989;149:2694-8.
8. Epstein AE, Hallstrom AP, Rogers WJ, et al. Mortality following ventricular arrhythmia suppression by encainide, flecainide and moricizine after myocardial infarction. The original concept of the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST). *JAMA* 1993;270:2451-5.
9. Olshansky B. Management of atrial fibrillation after coronary artery by-pass graft. *Am J Cardiol* 1996;78:27-34.
10. Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. *JAMA* 1993;270:1589-95.
11. Daoud EG, Strickberger SA, Man KC, et al. Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery. *N Engl J Med* 1997;337:1785-91.
12. Singh BN. Expanding indications for the use of class III antiarrhythmic agents in patients at high risk for sudden death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995;6:887-900.
13. Investigators TC. Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest (the CASCADE study). *Am J Cardiol* 1993;72:280-7.
14. Singh SN, Fletcher RD, Gross Fisher S, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1995;333:77-82.
15. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997;349:667-74.
16. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M, for the Canadian Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarizations: CAMIAT. *Lancet* 1997;349:675-82.
17. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and congestive heart failure: Meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet* 1997;350:1417-24.

18. The Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576-83.
19. Cappato R, Siebels J, Kuck KH. Value of programmed electrical stimulation to predict clinical outcome in the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 1998;98:1-495.
20. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): A randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297-302.
21. Kloter Weber U, Osswald S, Huber M, et al. Selective versus non-selective antiarrhythmic approach for prevention of atrial fibrillation after coronary surgery: Is there a need for pre-operative risk stratification? *Eur Heart J* 1998;19:794-800.
22. Ho DS, Zecchin RP, Richards DA, Uther JB, Ross DL. Double-blind trial of lignocaine versus sotalol for acute termination of spontaneous sustained ventricular tachycardia. *Lancet* 1994;344:18-23.
23. Wichter T, Borggreffe M, Haverkamp W, Chen X, Breithardt G. Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. *Circulation* 1992;86:29-37.
24. Julian DG, Prescott RJ, Jackson FS, Szekely P. Controlled trial of sotalol for one year after myocardial infarction. *Lancet* 1982;1:1142-7.
25. ISIS-4 (4th International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: A randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669-85.