

27401

T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

ATRIAL FİBRİLASYONUN AKUT TEDAVİSİNDE
İNTRAVENÖZ DİLTIAZEM VE VERAPAMIL'İN
ETKİNLİK VE GÜVENLİLİĞİ

UZMANLIK TEZİ

Dr.HAKAN TEZCAN

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İSTANBUL 1993

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	2
GENEL BİLGİLER.....	5
HASTALAR VE YÖNTEM.....	38
BULGULAR.....	43
TARTIŞMA	54
ÖZET.....	63
KAYNAKLAR.....	65

GİRİŞ VE AMAÇ

Atrial fibrilasyon (AF) klinikte en sık rastlanan aritmi çeşididir ; 60 yaşın üzerindekielerde %1 sıklıkla görülmektedir (1) . Önceleri sıklıkla romatizmal kapak hastalıklarıyla beraber görülmesine karşın son yıllarda bu hastalıkların insidensinin azalmasıyla daha çok koroner arter hastalıkları , konjestif kalp yetmezliği ve hipertansiyon ile beraber ortaya çıktığı görülmektedir (2) . Bu vakaların klinik değerlendirmesi , antiaritmik ilaç seçimi ve antikoagülasyon planlaması oldukça komplike bir tablo ortaya çıkarmaktadır (3) .

Atrial fibrilasyon genelde kalp ve akciğer hastalığı olanlarda görülse de normal kişilerde de emosyonel stress , egzersiz ile cerrahi girişimleri takiben veya alkol intoksikasyonu sonucu ortaya çıkabilmektedir (4) .

Atrial fibrilasyon ile ilişkili morbiditedeki en önemli faktörler hızlı ventrikül cevabına bağlı olarak kalp yetmezliğinin veya anginaların alevlenmesi ve gelişebilecek sistemik embolizasyondur . AF en sık serebral embolizme yol açan hastalıktır . Ayrıca yine hızlı ventrikül cevabına bağlı gelişebilen hipotansiyon , palpitasyona sekonder duyulabilen anksiyete, ve bazen de senkop atakları hastalar için önemli problem olabilir (5) .

Atrial fibrilasyonun tedavisinde ilk amaç ventrikül hızını yavaşlatmak , daha sonra fibrilasyonu sonlandırıp normal sinüs ritmine dönüşü sağlamaktır . Eğer hastada ventrikül hızının artmasına bağlı olarak hemodinamik dekompanzasyon gelişmiş ise mutlak tedavi elektrik kardiyoversiyondur (1,6) .

Diğer vakalarda ise hız kontrolü amacıyla digitalis preparatları , beta adrenerjik blokerler veya kalsiyum kanal blokerleri kullanılabilir (6) . Bu ilaçlar atriyoventriküler düğümde iletiyi anterograd yönde bloke ederek hız kontrolü sağlarlar .

Digitalis preparatları bu amaçla en uzun süredir kullanılan ilaçlardır . Digital ile ventrikül hızında düşme nispeten geç dönemde gözlenmektedir (1) . Beta adrenerjik blokerler aynı amaçla kullanılabilirler de eliminasyon yarı ömürlerinin uzun olması nedeniyle konjestif kalp yetmezliği ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda kullanımları bazen sakıncalı olabilmektedir . Diğer bir seçenek olan kalsiyum kanal blokerleri ise koroner arter hastalıkları ve hipertansiyonda olduğu gibi atrial fibrilasyon ve diğer supraventriküler taşiaritmilerde de başarıyla kullanılabilirler (7) . Bunların içinden diltiazem ve verapamil atriyoventriküler (AV) iletiyi deprese ederek ventrikül hızını yavaşlatırlar . İntravenöz verapamil , etkisinin çabuk başlaması nedeniyle bugüne dek çok yaygın olarak kullanılmıştır . Etkisi genellikle 5 dakika içerisinde kendini gösterir . Ayrıca küçük bir grupta da sinüs ritmine dönüşü sağladığı gösterilmiştir (8) . Verapamilin bu faydalı etkilerinin yanında bazen kullanımında kısıtlamalar ortaya çıkabilmektedir . Bazı olgularda semptomatik hipotansiyon uygunsuz bir yan etki olarak görülebilir ; ayrıca verapamil 'in direkt negatif inotropik etkisinden dolayı da kalp yetmezliği olan vakalarda kullanımı sakıncalı olabilmektedir . Verapamil kullanımı , elektrofizyolojik özelliklerinden dolayı geniş QRS 'li taşikardilerde ve atrial fibrilasyonla gelen Wolff- Parkinson- White sendromlu vakalarda potansiyel olarak tehlikeli kabul edilmektedir . Bu tür vakalarda verapamil kullanımı hayati tehdit edici " malign " aritmiler ve ölümle sonuçlanabilmektedir (9,10) .

Ayrıca verapamil , digoksin ve beta blokerler ile birlikte kullanıldığında etkileşime girebileceğinden dolayı ek problemler ortaya çıkarabilmektedir (7) . Diltiazem 1980 ' li yıllarda kullanıma giren klinik ve elektrofizyolojik etkileri verapamile benzeyen bir kalsiyum kanal blokeridir . Son birkaç yıldır intravenöz formunun kullanıma girmesiyle atrial fibrilasyon ve diğer supraventriküler taşiaritmilerde kullanımı ile ilgili pek çok çalışma yayınlanmıştır (11,12) .

Klinik ve elektrofizyolojik çalışmalarda hız kontrolünde diltiazemin verapamil gibi etkili olduğu ve bunun yanında sınırlı yan etki profili nedeniyle güvenli bir şekilde kullanılabilceği gösterilmiştir . Ancak atrial fibrilasyonun akut tedavisinde intravenöz verapamil ile diltiazemi karşılaştıran bir çalışma henüz literatürde yayınlanmamıştır .

Bu çalışmanın amacı ; intravenöz verapamil ile diltiazemi atrial fibrilasyonun akut tedavisinde hız kontrolündeki etkinlikleri , yan etkileri ve buna bağlı olarak güvenlilikleri açısından karşılaştırmaktır . Bu amaçla çift kör , randomize , karşılaştırmalı bir çalışma planlanmıştır .

GENEL BİLGİLER

ATRIAL FİBRİLASYON

Atrial fibrilasyon (AF) klinikte oldukça önemli sorunlarla beraber bulunabilen çok sık karşılaşılan bir aritmi çeşididir. Bu aritmi efektif atrial kontraksiyonlar olmadan tamamen dezorganize atrial depolarizasyonlardan oluşur (1). Elektrokadiyogramda P dalgası gözlenmez ; atrium aktivitesi değişik amplitüd ve morfolojideki küçük düzensiz ondülasyonlar şeklinde görülür , bunlara " f " dalgası adı verilir (13). Normal (AV) iletisi olan vakalarda ventrikül hızı ortalama 100 -160 / dk civarındadır ; irregüler ventrikül cevabı nedeniyle elektrokadiyogramda RR araları düzensiz seyreder .

Atrial fibrilasyonun genel popülasyonda görülme insidensi %1-2 civarındadır ve yaş ilerledikçe bu insidenste artış gözlenir (1) . Atrial fibrilasyon heriki cinste de yaklaşık aynı oranda görülür , ancak altta yatan hastalığa göre dağılım değişebilir (14) . AF paroksizmal veya kronik şekilde kendini gösterir ; 6 aydan daha uzun süreli vakalar kronik AF olarak kabul edilmektedir .

İskemik kalp hastalığı ve romatizmal kalp hastalıkları en sık AF nedenleridir ; romatizmal kalp hastalıklarının insidensinin giderek azalmasıyla iskemik kalp hastalıklarına bağlı A F daha ön plana çıkmıştır (14) . AF' nin diğer nedenleri arasında hipertansif kalp hastalığı , hipertiroidizm , kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kardiyomiyopatiler sayılabilir . Ayrıca akut myokard infarktüsü , perikardit , pnömoni , pulmoner emboli , kardiak cerrahiler ve alkol entoksikasyonu sonucu geçici AF görülebilmektedir (15) .

Bir grup hastada da altta yatan herhangi bir kardiyovasküler hastalık veya presipite edici faktör bulunmadan AF ortaya çıkabilir , bunlara " idiyopatik " veya " lone " atrial fibrilasyon adı verilir ; bu grup tüm AF hastalarının yaklaşık % 2-10 kadranını oluşturur . Lone atrial fibrilasyon (LAF) genellikle paroksizmal formdadır ve erkeklerde daha sık görülmektedir (16,17) . Atrial fibrilasyonun varlığı morbidite ve mortalitede önemli artışa yol açmaktadır. Framingham çalışmasında kronik atrial fibrilasyonu olan vakaların mortalitesi kontrollere göre yaklaşık iki kat artmış bulunmuştur (18) ; 70 yaşından büyüklerde bir yıllık mortalite %16 iken 70 yaşın altında yaklaşık %10 civarındadır (19) . LAF ' ın ise mortaliteye herhangi bir etkisinin olmadığı düşünülmektedir (17) .

Atrial fibrilasyon serebrovasküler ve periferik tromboembolik olayların riskini önemli ölçüde arttırmaktadır ; AF ile ilişkili tromboembolik olayların kümülatif insidensi yaklaşık %25 civarındadır (19) . Framingham çalışmasında nonvalvüler atrial fibrilasyon stroke riskini 5 kat artırırken , valvuler kalp hastalığıyla beraber olan AF riski 17 kez arttırmaktadır (20) . Lone atrial fibrilasyon yaşlı popülasyonda cerebral emboli riskini 4 kez artırırken 60 yaşından küçüklerde bu risk artışı gösterilememiştir (17,21) .

Atrial fibrilasyonlu hastada semptomlar ventrikül hız cevabıyla paralel seyreder . AF ile senkronize atrial kontraksiyonların ortadan kalkmasıyla atrial transport faktörü " atrial kick " gerçekleşemez (3,22) . Hastalarda ayrıca diyastolik dolum zamanı da taşikardi nedeniyle kısalmıştır ; bunlara bağlı olarak kardiyak outputta azalma meydana gelir.

Kalp yetmezliği olanlarda klinik kötüleşme görülebilir , koroner arter hastalığı bulunanlarda ise diyastoldeki koroner kan akımının azalması ve myokardın oksijen ihtiyacının artması sonucu angina semptomunda alevlenme meydana gelir .

Mitral stenozu olan vakalarda AF ile birlikte sol atrium basıncı hızla yükselip pulmoner konjesyon ve akut pulmoner ödem gelişebilir (23) . Bir kısım hastada paroksizmal AF atakları halsizlik ve anksiyete gibi şikayetlere sebep olurken küçük bir grup hastada da AF semptomsuz olduğu için tanı tesadüfen konur (4) .

Atrial Fibrilasyonun Tedavisi

Atrial fibrilasyonun tedavisinde ilk amaç ventrikül hızını kontrol altına almak ve daha sonra da mümkünse sinüs ritmine dönüşü sağlamaktır (1, 22) . Sinüs ritmine dönüşü sağlanamayan vakalarda ise kronik dönemde kabul edilebilir bir hız kontrolü ile hastayı takip etmek ve gelişebilecek tromboembolik komplikasyonlardan hastayı korumak amaçlanır . Eğer AF ile birlikte hastada belirgin hemodinamik dekompanzasyon gelişmişse ilk denemesi gereken acil elektrik kardiyoversiyondur (1, 22) .

Akut gelişen AF ' da pnömoni , pulmoner emboli , perikardit , alkol intoksikasyonu ve ateş gibi presipite edici durumlar söz konusu ise bir yandan da bunlara yönelik tedavi yapılmalıdır (4) .

Sinüs ritmine dönüşü sağlama :

Atrial fibrilasyona bağlı olumsuz hemodinamik etkileri ve riskleri ortadan kaldırmak için en ideal çözüm sinüs ritmine dönüşü sağlamaktır . Bazı hastalarda presipite edici faktörler ortadan kalkınca saatler veya birkaç gün içinde spontan sinüs ritmine dönüş gözlenebilir . Yine paroksizmal AF ' da akut ataklar spontan olarak sonlanabilmektedir .

Mitral kapak hastalığı , dilate sol atrium gibi patolojileri olanlarda ve bir yıldan daha uzun süreli AF olan vakalarda sinüs ritmine dönme şansı çok düşüktür (1,22) .

AF sinüs ritmine elektrik kardiyoversiyon ya da antiaritmik ilaç uygulanmasıyla döndürülebilmektedir .

Elektrik Kardiyoversiyon : Atrial fibrilasyonun semptomatik hipotansiyon , angina veya kalp yetmezliğine sebep olduğu vakalarda direkt akımlı kardiyoversiyon sinüs ritmine dönüşü sağlamada en hızlı ve etkili yöntemdir . Kalbe uygulanan elektrik akımı generalize kardiyak depolarizasyona neden olur ve bunu takip eden asistoli anında sinüs düğümü pace maker görevini tekrar üzerine almaktadır . Elektrik deşarjının R dalgasıyla senkronize verilmesi ventrikül fibrilasyonunu önlemektedir . Elektrik kardiyoversiyon ile sinüs ritmine döndürmede yaklaşık % 90 oranında başarı sağlanmaktadır (1, 3, 6 ,24) . Birkaç günden uzun süreli AF olduğu bilinen ve elektrik kardiyoversiyon düşünülen hastalara , tromboembolik olaylardan korunmak amacıyla en az 2-3 hafta süreyle antikoagüle ettikten sonra , elektif şartlarda kardiyoversiyon yapılmalıdır (25) .

Atrial fibrilasyonda acil senkronize elektrik kardiyoversiyon endikasyonu olanlar ; hemodinamik dekompanzasyon gösterenler , akut myokard infarktüsü geçirenler ve aktif iskemisi olanlar , kritik aort stenozu , mitral stenozu veya hipertrofik kalp hastalığı olanlar şeklinde sıralanabilir (6) . Elektif şartlarda kardiyoversiyon ise sistolik veya diyastolik kalp yetmezliği olanlarda kardiyak performansı artırmak , kronik atrial fibrilasyonda embolizasyon riskini azaltmak ve semptomları azaltmak amacıyla yapılmaktadır (6) .

Daha önce elektrik kardiyoversiyon denenmiş ve bunda başarısız olunmuş veya komplikasyon gelişmiş olan vakalarda , presipite edici faktörleri yeterince tedavi edilmemiş olanlarda , etkin antiaritmik tedaviye rağmen atrial fibrilasyonu devam edenlerde , digital entoksikasyonu olanlarda ve bir yıldan uzun süredir AF olanlarda elektrik kardiyoversiyon kontrendikedir (6) . Elektrik kardiyoversiyonun bir dezavantajı da hastalara anestezi sağlama zorunluluğunun bulunmasıdır .

Kimyasal (farmakolojik) Kardiyoversiyon : Atrial fibrilasyonun sinüs ritmine döndürülmesinde digitalis , beta blokerler ve kalsiyum antagonistleri genellikle başarısız kalmaktadırlar. Digoksinin sinüs ritmine dönüşü sağladığına dair yaygın inanış olmasına rağmen yapılmış plasebo kontrollü çalışmalarda digoksinin yeni başlamış AF ' lu vakalarda sinüs ritmine dönüşü sağlamada placebodan daha üstün olduğu gösterilememiştir (26,27) . Digoksin AF tedavisinde yaklaşık ikiyüz yıldır süren popülaritesini kaybetmiştir ; sadece beraberinde konjestif kalp yetmezliği olan vakalarda pozitif inotropik ve negatif kronotropik etkileri nedeniyle hemodinamik değişkenleri düzelterek belli bir zamanda spontan sinüs ritmine dönüş için uygun ortam hazırlayabilmektedir (27) .

Kinidin , prokainamid ve disopramid gibi tip 1 A antiaritmik ilaçlar uzun yıllar kimyasal kardiyoversiyon amacıyla kullanılmışlardır . Bu ajanlar hızlı Na kanallarını bloke ederler ; aksiyon potansiyeli süresini ve efektif refrakter periodu uzatırlar , ayrıca bu ilaçlarla depolarizasyon eşiği yükseldiğinden otomatik fokusler ve ektopik pacemaker görevi gören odaklar baskılanmış olur (3, 28,29) .

Kinidinin oral yükleme şeklinde kullanıldığında sinüse çevirmede % 60 civarında başarılı olduğu gösterilmiştir . Ancak bu etkisi saatler içinde ortaya çıkmaktadır (6) . Kinidinin bir avantajı sinüs ritmine çevirdikten sonra rekürrensi önleme açısından idame olarak kullanılabilmesidir . Yapılan çalışmalarda kinidin AF ' nu baskılamada placeboya oranla 2 misli etkin olmasına rağmen , mortalitenin ilaç alanlarda 3 misli arttığı gözlenmiş ve bu nedenle kullanımları sınırlı kalmıştır (28) . Ayrıca sinüs ritmine dönüşün sağlanamadığı vakalarda kullanılmasının bir faydası yoktur . Kinidin bugün için kimyasal kardiyoversiyonda çok yüksek olmayan başarı yüzdesi , etkisinin geç çıkması , vagolitik etkisi nedeniyle ventrikül hızını arttırabilmesi ve yan etkilerinin fazlalığı nedeniyle çok sık kullanılmamaktadır (6) .

Tip 1 C ajanlardan flekainid , enkainid ve propafenon AF dahil pek çok aritmi çeşidinde kullanılmışlardır . Bu ilaçlar iletim hızını azaltıp , aksiyon potansiyeli süresini ve refrakter periyodu uzatırlar (29) . Bu gruptaki ilaçların hem kimyasal kardiyoversiyonda hem de rekürrensi önlemede etkili oldukları gösterilmiştir (30,31,32,33) .

Ancak flekainid ve enkainid proaritmojenik ve negatif inotropik etkileri nedeniyle kullanılmaları oldukça sakıncalı ajanlardır (34,35,36) . Ayrıca flekainid ve enkainid gibi ajanların özellikle myokard infarktüsü sonrası ventriküler aktiviteyi baskılamak amacıyla kullanıldıklarında mortaliteyi iki kez arttırdıkları gösterilmiştir (35) . Flekainid ve enkainid ancak diğer antiaritmik ajanlara cevap vermeyen refrakter AF ve preeksitasyonu olan vakalara saklanmalıdır (3) .

Propafenon tip 1 C antiaritmik ajanlar içinde nispeten yeni kullanıma girmiş bir ilaçtır . Hem kimyasal kardiyoversiyon amacıyla hemde rekürrensleri önlemede oldukça etkili olduğu gösterilmiştir ; ortalama yarım saat içerisinde etkisini gösterir ve sinüse döndürmede %50-70 civarında başarılıdır (37,38,39) . Aynı gruptaki diğer ilaçlardan daha iyi tolere edilir ve daha az yan etkiye sahiptir ; proaritmik etkisi daha azdır ve mortalite ile ilişkisi henüz gösterilememiştir (3 , 40 , 41) .

Tip 3 antiaritmik ajanlardan amiodaron ve sotalol de yeni kullanıma girmiş ilaçlardır . Bunlar primer olarak kardiyak hücre membranlarının repolarizasyonunu etkilerler (3) . Amiodaron aksiyon potansiyel süresini , atrial ve ventriküler refrakter periyodu uzatır . Ayrıca atrial ve ventriküler myokard da iletim hızını azaltır (29) , güçlü supraventriküler ve ventriküler antiaritmik etkisi vardır . Amiodaron kimyasal kardiyoversiyonda olduğu gibi rekürrensleri önlemede de kullanılabilir (42,43,44) ; ancak uzun dönem kullanımındaki yan etki profili ve henüz bu alanda kontrollü çalışmaların henüz yapılmamış olması nedeniyle halen yaygın kullanılmamaktadır (6 , 24) .

Tip 2 ve 3 antiaritmik etkileri beraberinde bulunan sotalol nonspesifik bir beta bloker ajandır ; amiodarondan daha az efektif olduğu halde yan etkileri yönünden daha güvenilir görülmektedir . Kardiyoversiyon sonrası sinüs ritminin devamını sağlamada kinidin kadar etkili olduğu gösterilmiştir (45) .

Beta blokerler tip 2 antiaritmik ajanlardır ve kimyasal kardiyoversiyon ile profilakside etkileri gösterilememiştir ancak beta blokerlerin AF da ventrikül cevabını kontrolde etkinliğini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (46,47,48) .

Tip 4 antiaritmik etkiye sahip kalsiyum kanal blokerleri de beta blokerler gibi hız kontrolünde kullanılırlar ; çok küçük bir grupta sinüs ritmine dönüşü sağlayabilirler ayrıca rekürrensleri önlemede de etkili değildirler (3,6) .

Özetlenecek olursa sinüs ritmine çevirmenin acilen endike olduğu hallerde elektrik kardiyoversiyon , diğerlerinde de propafenon ve amiodaron bugün için etkili ve güvenilir seçenekler olarak görülmektedir . Tip 1 A ve C antiaritmikler etkilerinin nispeten geç ortaya çıkması ve potansiyel yan etkileri nedeniyle bugün için ikinci sırada tercih edilen ilaçlardır (3 , 6 , 49 , 50) .

Atrial Fibrilasyonda Hız Kontrolü :

Sinüs ritmine dönüşün sağlanamadığı veya dönme ihtimalininin çok düşük olduğu vakalarla , elektrik kardiyoversiyona uygun olmayan hastalarda ventrikül hızını kabul edilebilir seviyelerde tutmak önemlidir . AF ' da istirahatte optimum kalp hızı 90 / dk . gibi normalin üst değerleri civarında olmalıdır (51) .

Atrial fibrilasyonda ventrikül hızını kontrol etmek amacıyla digitalis preparatları , beta blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri kullanılabilir (6) .

Digitalis preparatları bu amaç için ikiyüz yılı aşkın zamandır kullanılmışlardır . Digoksin tek doz alınması , ucuz olması , iyi tolere edilebilmesi ve toksisite şüphelenildiğinde plazma konsantrasyonlarının ölçülebilir olması nedeniyle bugüne dek oldukça yaygın olarak kullanılmıştır (6) .

Digoksin atrial dokuyu ve AV düğümü direkt olarak etkilese de asıl etkisi otonomik sinir sistemi üzerinden gerçekleşir ; istirahat halindeki digitalize hastalarda AV düğüm üzerine vagal etkiler artmıştır ve bunun sonucu olarak ventrikül hızı yavaşlar (6) . Digoksin AV düğümün refrakterliğini uzatır ve iletiyi yavaşlatır .

Uygun dozlarda digoksinin istirahat ventrikül hızını yavaşlattığı konusunda şüphe olmasa da vagal etkilerin ortadan kalktığı akut paroksizmal AF atakları ve egzersiz esnasında kalp hızını kontrol etmedeki yeterliliği tartışmalıdır (52,53) ; bunun nedeni katekolamin salgılanmasının artması ve artmış sempatik tonusun ilacının vagatonik etkisini aşmasına bağlıdır (27) .

Akut AF sırasında hızlı digitalizasyon ile sinüs ritmine dönüşü inceleyen çalışmalar ilacın placebodan üstünlüğünü gösterememiştir , ventrikül hızında bir düşme gözlemlense de bu oldukça geç bir etki olarak görülmüştür (26,53) .

Ayrıca digoksinin kullanımının sakıncalı olabileceği vakalar mevcuttur ; sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu ve septal hipertrofisi olanlar da digoksin ile kontraktilite artınca sol ventrikül çıkım yolunda obstrüksiyon artar ve kardiak output düşer (54) . Wolff - Parkinson - White sendromu olanlarda ise digoksin aksesuar yoldan ileti geçişini hızlandırıp malign aritmileri davet edebilir (55) . Digoksin sol ventrikül disfonksiyonu olan kronik vakalarda uygun bir seçenek olarak gözükmemektedir , bu grupta beta blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri negatif inotropik etkileri nedeniyle her zaman uygun olmayabilirler (56) .

Beta blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri oldukça potent AV düğümü bloke edici etkileri , otonomik tonustaki değişikliklere rağmen etkilerini gösterebilmeleri ve bu etkilerinin de birkaç dakika içinde ortaya çıkması nedeniyle bugün artık digoksine oranla daha çok tercih edilmektedir (56) .

Beta blokerlerin AF ' da sinüs ritmine döndürmede ve profilaktik tedavide etkileri olmasa da gerek tek başlarına gerekse de diğer ilaçlarla kombine edildiklerinde ventrikül hızını kontrol etmede oldukça başarılıdır (3) .

Bu ajanlar antiadrenerjik etkileriyle AV nodal refrakterliği uzatırlar ve iletiyi yavaşlatırlar ; özellikle sempatik tonusun artmış olduğu hallerde , ömeğin egzersiz sırasındaki kalp hızını kontrol etmede başarılı oldukları gösterilmiştir (57,58) . Beta blokerlerin yarı ömürlerinin uzun olması nedeniyle sol ventrikül disfonksiyonu veya bronkospazmı olanlarda kullanımları sakıncalı olabilmektedir . Son yıllarda kullanıma giren ve eliminasyon yarı ömrü 9 dk . civarında olan esmololün supraventriküler aritmilerde ventriküler hız kontrolünde etkili ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (59) , ayrıca atrial fibrilasyon ve flutter ' ın akut tedavisinde verapamil kadar etkili olduğunu bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (60) .

Kalsiyum antagonistleri de beta blokerler gibi AF da hız kontrolünde kullanılabilirler ; özellikle verapamil bu amaçla oldukça sık kullanılan bir ajandır (8) . Verapamil ile etki 4 dk . içerisinde başlar ve 90 dk . kadar sürer (61) , ancak gerek negatif inotropik etkisinin olması gerekse de kullanımında sık olarak hipotansif yan etkilerin görülmesi özellikle kalp yetmezliği olan vakalarda kullanımını kısıtlamaktadır (6) .

Diltiazem son birkaç yıldır intravenöz formunun kullanıma girmesiyle AF ve atrial flutter ' da hız kontrolü amacıyla kullanılmaya başlamıştır . Daha hafif negatif inotropik etkisi olması ve daha az yan etki profili nedeniyle oldukça avantajlı bir seçenek olarak ortaya çıkmıştır (11) . Bu ilaçlarla ilgili geniş bilgi ileride verilecektir .

Wolff-Parkinson-White sendromu ve atrial fibrilasyon :

Preeksitasyon sendromlarıyla birlikte ortaya çıkan atrial fibrilasyon özel bir problem oluşturmaktadır ; çünkü mevcut aksesuar ileti yolları üzerinden daha hızlı geçiş malign aritmilerle sonuçlanabilir (6) . Bu hastalarda aksesuar yoldan iletiyi anterograd yönde bloke edebilecek Tip 1 A ve C antiaritmik ilaçlar kullanılabilir .

AV düğümde iletiyi bloke ederek ventrikül hızını azaltan digitalis preparatları , beta blokerler ve kalsiyum antagonistleri aksesuar yoldan iletiyi yavaşlatmadıklarından dolayı klinik durumu daha da kötüleştirebilmektedirler . Özellikle digoksin ve verapamil bazen ölümlerle sonuçlanabilecek komplikasyonlara yol açabilmektedir (1,6) .

Atrial fibrilasyonda nonfarmakolojik tedaviler :

Farmakolojik ajanlarla AF ve buna bağlı semptomları kontrol altına alınamayan vakalarda AV düğümün ablasyonu etkili olabilir . Bu yöntem irreversible oluşu ve kalıcı pace maker takılmak zorunda kalınması nedeniyle son çare olarak düşünülmelidir (6) . Bu teknik eskiden cerrahi olarak yapılıyorsa da artık kateter teknikleriyle yapılabilmektedir (62,63) . Başka bir cerrahi yöntemde sinüs düğümüyle AV düğüm arasındaki ilişki bir doku koridoruyla korunur kalan bölümler ise izole edilir ; burada AV ileti bu koridor sayesinde sağlanır , atriumun diğer kısımları ise fibrile olmağa devam eder (63) .

Labirent prosedürü adı verilen diğ̈er bir yöntemde atrium içine çok sayıda insizyon yapılır ve mevcut olduğu varsayılan reentrant devrelerin ilişkileri kesilir . Sinüs ile AV düğüm arası ileti yolu açılarak normal sinüs mekanizması sağlanmaya çalışılır , atrial kontraksiyon geri gelir ve kardiak hemodinami düzelmiş olur (63) .

Atrial fibrilasyonda cerrahi tedavinin yeri henüz tam olarak tanımlanmamıştır . Bu şekilde tedavi olmuş çok az sayıda hasta mevcuttur , ayrıca bu yöntemlerin standart tedavilere göre etkinlik ve güvenilirliklerini gösteren çalışmalara ihtiyaç vardır . Bu nedenlerle invazif girişimler farmakolojik tedaviden fayda görmeyen , ileri derecede semptomatik ve hayati tehlikesi olan vakalara saklanmalıdır (3) .

Atrial Fibrilasyonda Stroke ve Embolik Komplikasyonların Önlenmesi :

Atrial fibrilasyonu olan vakalar artmış tromboemboli riskiyle karşı karşıyadırlar . Framingham çalışmasına göre romatizmal kalp hastalığıyla beraber giden AF 'lu hastalarda stroke riski sinüs ritminde olan hastalara göre 17 kez daha fazladır (21,24) ; kapak hastalığı olmayanlarda ise stroke riski 5 kat artmıştır (20) .

İzole atrial fibrilasyonu olan vakalarla paroksizmal AF 'nu olan vakalarda stroke riski daha düşüktür (24) ; özellikle 60 yaşın altındakilerde bu risk oldukça azalmaktadır .

AF olan hastalar içinde stroke için en yüksek risk altındaki grup romatizmal mitral kapak hastalığı , prostetik kapağı olanlarla daha önce stroke geçirmiş olanlardır (3) .

Romatizmal kapak hastalığı ve AF olan vakalarda stroke ' tan korunmak amacıyla antikoagülasyonun gerekliliği konusunda bir şüphe yoktur , ancak nonromatizmal AF olan hastalarda antikoagülasyonun değeri son yıllara dek tartışılmıştır . Copenhagen Atrial Fibrillation , Aspirin , Anticoagulation (AFASAK) çalışmasında kronik nonromatizmal AF olan vakalarda aspirin , warfarin ve placebonun tromboembolik olayları önlemedeki etkinliği araştırıldı . Warfarin grubunda tromboembolizm insidensi % 1.5 iken , aspirinde % 5.5 , placeboda ise % 6 olarak bulundu ve warfarin kullanımının yararlı olduğu sonucuna varıldı (64) .

Bu çalışmanın sonucu bir başka büyük çalışma olan Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation (BAATAF) tarafından da desteklendi . Bu çalışmada paroksizmal veya kronik nonromatizmal AF olan vakalarda düşük doz warfarinin etkinliği araştırıldı , kontrol grubundaki hastalar aspirin alıp almamakta serbest bırakıldı . Stroke insidensi kontrol grubunda bir yılda % 3 iken , warfarin alan grupta % 0.4 olarak bulundu ve stroke riskinin önemli ölçüde azaltıldığı sonucuna varıldı (65) .

Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) çalışmasında ise kronik veya paroksizmal AF olan vakalarda warfarin , aspirin (325 mg) ve placebo karşılaştırıldı . Aspirin alan grupta iskemik stroke ve sistemik emboli insidensi yılda % 3.6 iken placebo grubunda % 6.3 olarak bulundu . Warfarin ile placebo karşılaştırıldığında ise değerler % 2.3 ve % 7.4 olarak bulundu . Bu çalışmaya göre warfarin ve aspirin placeboya göre stroke riskini önemli ölçüde azaltmaktadır ; aspirin ve warfarinin karşılaştırılmasına ait sonuçlar henüz yayınlanmamıştır , hastalar halen izlenmeye devam edilmektedir (66) .

Bu klinik çalışmalarda AF 'da sistemik embolizasyonu önlemede warfarinin etkinliği gösterilmiş , ciddi kanama komplikasyonları ise yılda % 0.8 - 2.5 arasında kalmıştır .

60 yaşın altında lone atrial fibrilasyonu olan ve stroke riski çok düşük olan vakalar antikoagüle edilmeyebilirler ; ancak daha yaşlı olanlarla , önceden stroke öyküsü olanların antikoagüle edilmeleri önerilmektedir . Ayrıca kronik vakalar gibi paroksizmal AF olanlarda antikoagülasyondan faydalanmaktadırlar (3) . Her ne kadar SPAF çalışması aspirinin stroke insidensini azaltabileceğini gösteriyorsa da AFASAK ve BAATAF çalışmaları bunu desteklememektedir . Bugünkü bilgilere göre aspirin AF ' da tromboembolizmi önlemede önerilen ajan değildir ; belki kronik lone AF olan genç vakalarla veya kısa süren nadir paroksizmal AF olan vakalarda tercih edilebilir (5) .

Antitrombotik tedaviye başlamaya karar vermede hangi vakaların yüksek risk altında olduğunu bilmek önem taşımaktadır . SPAF çalışmasının placebo grubunda kalan vakalarda yapılan değerlendirmelerde hastanın hipertansiyon öyküsü olması , son üç ay içinde gelişmiş konjestif kalp yetmezliği olması ve önceden tromboembolik olay öyküsü olması bağımsız birer risk faktörü olarak bulunmuştur (66) . Yine aynı grupta bakılan ekokardiyografik özelliklerde ise sol ventrikül disfonksiyonu ile sol atrium dilatasyonu ilerde gelişebilecek tromboembolik olaylar için yüksek riskin işaretçileri olarak bulunmuştur (67) . Klinik uygulamada bu bilgiler antikoagülasyon kararını vermede oldukça yardımcı olmaktadır .

Kardiyoversiyon öncesi antikoagulasyon :

Sistemik embolizasyonu önlemede en iyi yöntem normal sinüs ritmine dönüşü sağlamak ve rekürrensleri önlemektir . Ancak kardiyoversiyon sırasında da hastalar küçükte olsa sistemik embolizasyon riskiyle karşı karşıya kalmaktadır , bu risk % 3-6 dolayındadır (68) . Bir haftadan daha yeni AF ' lu vakalarda ve lone atrial fibrilasyonu olanlarda antikoagulasyon gerekmez ; ancak diğer vakalar sıklıkla antikoagüle edilmektedirler (3) . Elektif şartlarda yapılacak kardiyoversiyonda 3 hafta önceden antikoagülasyona başlanması ve 4 hafta sonraya dek devam edilmesi sıklıkla kullanılan yöntemdir , bu konuda kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (3) .

Kalsiyum Kanal Blokerleri

Kalsiyum kanal blokerleri günümüzde esansiyel hipertansiyon ve koroner arter hastalıkları gibi geniş bir hastalık grubunda kullanılmaktadırlar . Etkinlikleri ve düşük yan etki profilleri nedeniyle en sık kullanılan kardiyak ilaçlar arasına girmişlerdir (7) . Bu grup ilaçlar yapısal , elektrofizyolojik ve farmakolojik özellikleri bakımından oldukça heterojen bir grup oluştururlar (69) .

Kalsiyum iyonları eksite edilebilen hücrelerin aktivasyonunda , birçok enzimatik reaksiyonda , hemostazda ve kemik metabolizmasında önemli rol oynamaktadır (70) .

Kalsiyum kalpte özelleşmiş otomatisitesi olan ileti sistemindeki hücrelerde aksiyon potansiyelinin oluşumunda , kontraktıl hücrelerde ise enerji depolanması , kullanılması ve kasılma olayında önemli rol alır (70) . Myokardda bulunan aktin ve myosin enerji gerektiren bir süreç sonucu birbirlerine yapışır ve ayrılırlar . Troponin ve tropomyosin denilen regüle edici proteinler ise bu birleşmeyi inhibe ederler ; ancak hücre içindeki Ca konsantrasyonu artınca , Ca troponine bağlanır ve bunun aktin ile myosin üzerindeki inhibe edici etkisini önleyerek myokardın kasılmasını sağlar . Kalsiyumun sarkoplazmik retikulum tarafından depo edilmek üzere alınması veya hücreye girişinin engellenmesiyle konsantrasyonunda düşme meydana gelince troponinden ayrılır ve troponinde aktin myosin bağlanmasına son vererek myokardın relaksasyonunu sağlar (70,71) . Koroner ve sistemik arteriollerde ise mekanizma farklıdır ; burada kalsiyum kalmoduline bağlanır ve bu kompleks de myozin kinaz sistemini aktive eder , bunun sonucu olarak aktin - myosin birleşmesi gerçekleşir , daha sonra da kontraksiyon ve arteriel vazokonstriksiyon ortaya çıkar (70) . Kalsiyum kanal blokerleri ise bu süreçleri önleyerek koroner ve sistemik vazodilatasyon sağlarlar , ayrıca miyokard üzerinde de değişik oranlarda negatif inotropik etki gösterirler (70) .

Kardiak nodal ve ileti sistemini oluşturan hücrelerde aksiyon potansiyelleri hücre membranında sodyumun rol aldığı " hızlı " ve kalsiyumun rol oynadığı " yavaş " kanallara dayanmaktadır . Sinoatrial düğümdeki ve AV düğüm yakınındaki pacemaker hücreleri yavaş yükselen aksiyon potansiyeline sahiptir ve yavaş içeri akımlarla aktive olurlar , bu yavaş kanallar kalsiyuma sodyumdan yaklaşık yüz kez daha hassastırlar .

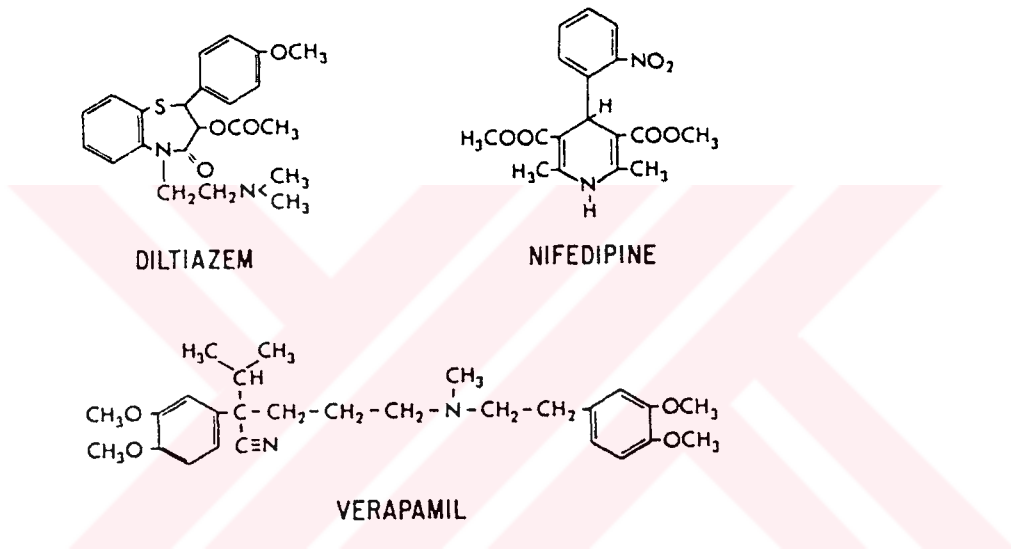
Kalsiyum kanal blokerlerinin en önemli özelliği içeri kalsiyum akımını selektif olarak inhibe etmektir . Bunun sonucu olarak nodal dokularda ve vasküler düz kas hücrelerinde aksiyon potansiyeli süresi uzamış olur (7) . Bu ilaçların kullanımıyla hem uyarı üreten hücrelerin üretme hızı hemde ileti sistemindeki hücrelerin iletme hızlarında azalma görülmektedir (72) .

Son bilgilere göre en az iki tip kalsiyum kanalı mevcuttur , L ve T . Eskiden beri bilinen ve kalsiyum antagonistleri tarafından bloke edilen L kanalından sonra yeni olarak T tipi kanal tanımlanmıştır . T tipi kanallar sinüs ve AV nodal dokuda başlangıç depolarizasyonunda rol alırlar . Bu kanallara spesifik blokerler henüz geliştirilmemiştir , bunlar muhtemelen hem sinüs hem de AV düğümünü çok daha belirgin olarak baskılayacaklardır (7) .

Sempatomimetik ajanlar (beta agonistleri) adenilat siklaz enzimini aktive ederek hücrede siklik AMP düzeylerini artırır , bu da kalsiyum kanallarından daha fazla miktarda kalsiyumun hücre içine girişini sağlar ve kontraksiyonu stimüle eder . Beta blokerler ise buna karşı çalışarak kontraksiyonu azaltıp negatif inotropik etki gösterirler . Vasküler düz kasta siklik AMP , myosin light chain kinase (MLCK) enzimini inhibe ederek aktin-myosin birleşmesini önler ve düz kasta relaksasyona yol açar , beta blokerler ise tersine etkiyle vazokonstriksiyona yol açmış olur (7) .

Verapamil , nifedipin ve diltiazem 1 ci kuşak kalsiyum kanal blokerleri sayılırlar . Şekil 1 de bu ajanların kimyasal yapıları görülmektedir (70) . Son yıllarda çoğu nifedipine benzeyen (dihidropiridinler) , daha uzun yarı ömürü , daha gelişmiş farmakokinetik özellikleri olan ajanlar kullanıma girmiştir .

Bunlar arasında amlodipin , felodipin , nitrendipin , nimodipin , nikardipin sayılabilir . Bu ajanların vasküler selektivitesi daha fazla , negatif inotropik etkileri de daha azdır (7) . Tablo 1 'de kalsiyum kanal blokerlerinin farmakolojik özellikleri gösterilmektedir (70) .



Şekil 1 . Kalsiyum antagonistlerinin kimyasal yapıları .

Tablo 1 . Kalsiyum kanal blokerlerinin farmakolojik özellikleri

	Kalp hızı	Myokard Kontraktilitesi	Kardiak output	Koroner akım	Myokard O ₂ ihtiyacı	Periferel vazodil.
Verapamil	↓	↓↓	D	↑	↓	↓
Diltiazem	↓	↓	D	↑	↓	↓
Nifedipine	↑	↓	↑-	↑	↓	↓↓
Amlodipine	↑	↓	↑-	↑	↓	↓↓
Nitrendipine	↑	↓	↑-	↑	↓	↓↓
Nicardipine	↑	-	↑-	↑	↓	↓↓

Not : ↑ = artma , ↓ = azalma , - = değişme yok , D = değişken

Klinik kullanımda kalsiyum kanal blokerleri :

Tüm kalsiyum kanal blokerlerinin ortak etkisi arteriel düz kasa Ca akımını önlemektir ; bu nedenle koroner vazodilatasyon ortak majör özelliğdir (7) . Antianginal etki mekanizmasındaki diğer faktörler ; kan basıncının düşürülmesine bağlı olarak afterload ' da azalma olması , sinüs düğümüne etkiyle kalp hızı yavaşlaması ve negatif inotropik etkinin ortaya çıkmasıdır (7) . Bu özellikler değişik preparatlarda göreceli olarak farklılık göstermektedir .

Kalsiyum kanal blokerlerinin koroner ateroskleroza bağlı kronik stabil angina pektoris olanlarda anginaları kontrol etmede ve egzersiz toleransını artırmada etkili oldukları gösterilmiştir (70,72) . Benzer şekilde genellikle istirahat anginasıyla seyreden variant anginasında (Prinzmetal 's) da etkilidir (7) .

Kalsiyum kanal blokerleri yalnız başlarına veya beta blokerlerle ve nitratlarla kombine edilerek kullanıldıklarında EKG monitorizasyonu ile tespit edilen sessiz myokard iskemisi episodlarını azaltmaktadır (73) .

Akut myokard infarktüsünde kullanımları tartışmalıdır . Transmural infarktlarda reinfarkt ve mortalite üzerine olumlu etkileri gösterilememiştir (74) . Sadece non - Q wave infarktüslerde diltiazem kullanılmasıyla rekürren infarktüslerin önleniği gösterilmiş ancak mortalite üzerine olumlu etki gösterilememiştir (75) . Kalsiyum antagonistlerinin vazodilatör etkileri sadece koroner damarlar üzerine değildir ; pulmoner , hepatik , femoral , renal , serebral , superior mezenterik arterleri dilate ettikleri ; dolayısıyla klinikte Reynaud fenomeni ve cerebral vazospazmda etkili oldukları gösterilmiştir (70) .

Kalsiyum kanal blokerleri klinikte belkide en yaygın kullanılan antihipertansif ajanlardır . Nifedipin ve diğer dihidropindin türevi ilaçlar periferel vasküler rezistansı belirgin olarak düşürürler , diltiazem ve verapamilde de benzer etkiler mevcuttur (7) . Hipertansif acillerde sublingual ve intravenöz formları kan basıncında hızla düşmeye yol açmaktadır (72) .

Primer pulmoner hipertansiyon , bilinmeyen bir stimülüs sonucu artmış pulmoner vazokonstriksiyon ve artmış pulmoner vasküler rezistans ile karakterize bir klinik tablodur , bu hastalarda da kalsiyum kanal blokerleri faydalı olabilmektedir (70,72) .

Hipertrofik kardiyomyopatilerde propranolol ilk seçenek olarak kullanılsa da verapamille yapılan çalışmalarda hastanın semptomlarında iyileşme görüldüğü ve efor kapasitelerinde artış olduğu saptanmıştır (72) . Benzer etkiyle diastolik disfonksiyonu ve buna bağlı muhtemel yetmezliği olan vakalarda da kalsiyum kanal blokerleri başarıyla kullanılabilir (70) . Kalsiyum kanal blokerlerinin daha geç kullanıma girdikleri başka bir alan da aritmilerdir . Özellikle supraventriküler aritmilerde , hem sinüse döndürmede hem de hız kontrolünde başarıyla kullanılırlar (70,72) . Aşağıda kalsiyum kanal blokerlerinin kardiyovasküler hastalıklarda kullanım endikasyonları gösterilmektedir (7) .

Tablo 2 . Kalsiyum kanal blokerlerinin kardiyovasküler endikasyonları

Angina pectoris (Efor anginası , anstabil angina , Prinzmetal anginası)

Aritmi tedavisi ve profilaksisi

Sistemik hipertansiyon

Hipertansif aciller

Hipertrofik kardiyomyopati

Konjestif kalp yetmezliği (nifedipin)

Non Q wave myokard infarktüsü

Primer pulmoner hipertansiyon (nifedipin)

Periferel vasküler hastalıklar :

Raynaud fenomeni

İntermittan klaudikasyon

Serebral arteriel spazm (subaraknoid kanama) (nimodipin)

Migren profilaksisi (nimodipin)

Verapamil

Verapamil ilk kez 1963 yılında Almanya 'da Haas ve Hartfelder tarafından koroner vazodilatör olarak tanımlanan bir ilaçtır (76). Kalsiyum antagonistlerinin prototipidir ve bu grup içinde üzerinde en fazla çalışılan ajandır. Önceleri daha çok antianginal ve antihipertansif olarak kullanılsada daha sonraları supraventriküler aritmilerin tedavisinde de yaygın olarak kullanıma girmişlerdir .

Farmakolojik özellikleri : Kardiak aksiyon potansiyelinin faz 2 si (plato fazı) kalsiyum iyonlarının hücre içine yavaş akımına bağlıdır ; verapamil bu yavaş akımı önleyerek aksiyon potansiyelinin yavaşlamasına yol açar (77) . Verapamil ile sinüs düğümü hücrelerinin aksiyon potansiyeli amplitüdünü azalır ve spontan ateşleme hızı yavaşlamış olur . İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan elektrofizyolojik çalışmalarda verapamilin sinüs düğümü fonksiyonlarını baskıladığı , AV nodal iletiyi ve refrakterliği uzattığı gösterilmiştir (78) . Verapamilin intraatrial ileti zamanı ve His pürkinje sistemi üzerine etkisi yoktur (78) . Verapamil myokard hücrelerine olan Ca akımını engelleyerek kasılmayı önler . Bu kalp üzerinde negatif inotropik etki olarak kendini gösterirken , koroner ve periferel vasküler yatakta da vazodilatasyona yol açar . Refleks sempatik stimülasyon kalp kası üzerindeki negatif inotropik etkiyi kısmen azaltır (78) .

Farmakokinetik özellikleri : Verapamil oral alındığında absorpsiyonu % 90 civarındadır , karaciğerden ilk geçişte % 85 civarında eliminasyona uğrar . İlacın eliminasyon yarı ömrü 3-7 saat arasındadır ve % 75 'i böbreklerden % 25 'i ise gastrointestinal sistemden atılır .

Norverapamil majör metabolitidir ve benzer elektrofizyolojik özellikler gösterir . Verapamil serum proteinlerine % 90 civarında bağlanır .

Verapamilin oral alımını takiben AV nodal iletide gösterilebilen uzama 30 dk. içinde ortaya çıkar , maksimum etki 3 saatte görülür ve 4-6 saat kadar sürer . İlacın intravenöz kullanımında ise etki 2 - 5 dk . içinde ortaya çıkar , hemodinamik etki 10 - 15 dk . içerisinde kaybolurken AV düğümü üzerine etkisi ise 6 saate kadar uzayabilir (7, 78,79) .

Verapamil digoksin ile beraber kullanıldığında , bu ilacın renal klirensini azaltır ve kan düzeylerini yükseltir (7) .

Klinik kullanımı : Sık kullanılan oral dozu 80 -120 mg x 3 /gün ise de farmakokinetiği değişkenlikler gösterebildiğinden doz titrasyonu gerekebilir . İleri karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlarda düşük dozlarda kullanılır . Yavaş salınımlı tabletleri (SR 240) ise günde 1 -1.5 tablet kullanılabilir (7) .

Atrial fibrilasyon ve flutter ' da akut hız kontrolü amacıyla daha çok intravenöz formunda kullanılır ; 0.10- 0.15 mg / kg dozlar kardiak ritm ve kan basıncı monitorize edilerek bolus tarzında verilir , gereğinde dozlar 10 dk . sonra tekrarlanır . Gerekirse 0.005 / mg / kg / dk ' dan infüzyona geçilebilir (7) . Paroksizmal supraventriküler taşikardilerde (PSVT) verapamil İV bolus olarak kullanıldığında birkaç dakika içinde % 75-90 oranında sinüs ritmine dönüşü sağlamaktadır (7) . Ancak PSVT tedavisinde önce vagal manevralar denenmeli daha sonra verapamil kullanılmalıdır (79) . PSVT ' de verapamil profilaksi amacıyla da kullanılabilir (7) .

Verapamil'in atrial fibrilasyonda kullanımı :

Verapamil atrial fibrilasyon ve flutter'ı olan hastaların ancak küçük bir grubunda sinüse dönüşü sağlar, ancak asıl görülen etki ventrikül hızındaki yavaşlamadır (7). Yapılan çalışmalarda sinüse çevirme % 10 civarında, ventrikül hızındaki yavaşlama ise % 95 üzerinde gösterilmiştir (77,80).

Ventrikül hızını kontroldeki başansı AV düğüm üzerinde iletiyi geciktirme ve refrakterliği uzatıcı etkisine bağlıdır (8). İntravenöz kullanıldığında AV nodal iletiyi geciktirme etkisi dakikalar içerisinde başlar ve 6 saate dek uzayabilir (78). Waxman ve arkadaşlarının yaptığı plasebo kontrollü çalışmada ventrikül hızındaki anlamlı azalma ortalama 5 dk. içerisinde ortaya çıkmıştır (8). Birçok çalışmada ise ventrikül hızını 100'ün altına indirme süresi ortalama 4.4 dk. olarak saptanmıştır (61). Verapamil gereğinde infüzyon şeklinde de kullanılabilir (7). İntravenöz kullanılan verapamilin yarı ömrü 20-30 dk. kadardır.

Verapamil hız kontrolünde atrial flutter'da da benzer şekilde başarılıdır, küçük bir grupta sinüse dönüşü sağlarken, bir kısım vakada da ritmi atrial fibrilasyona çevirir (7).

Digoksinin tek başına kullanımında egzersiz veya istirahat hızı kontrolünde başarılı olamadığı vakalarda verapamil kombine edilebilir (81). Digoksin ile kullanımında verapamil bu ilacın renal klirensini azalttığından serum düzeylerinde 2 misline dek yükselme görülebilir, verapamil digital entoksikasyonunda kontrendikedir (7). Benzer şekilde kinidin ile beraber kullanıldığında da bu ilacın düzeylerinde artışa yol açabilir, disopramid ile kullanıldığında ise negatif inotropik etkinin daha da belirgin ortaya çıkması söz konusudur (7).

Wolff-Parkinson-White sendromuyla beraber atrial fibrilasyonu olan vakalarda İV verapamil kullanılmasıyla bir yandan AV düğümde ileti yavaşlatılırken , bir yandan da aksesuar yolun efektif refrakter periyodunun kısalması nedeniyle ventrikül hızının daha da artması ve malign aritmilerin ortaya çıkması tehlikesi vardır (7 , 78, 81) . Bu grupta kullanımıyla ventrikül fibrilasyonuna giren , ciddi hemodinamik bozulma ve eksitus görülen vakalar yayınlanmıştır (82,83) .

Verapamilin ventriküler taşikardilerde kullanımı yoktur , genellikle etkisizdir ve tehlikeli olabilir (7) . Genel prensip olarak geniş QRS ' li taşikardilerde kullanılmamalıdır (78) . Önceden beta bloker kullanılan vakalarda hipotansiyon , bradikardi ve asistoli gibi etkileri daha belirgin olarak ortaya çıkar . Hasta sinüs sendromu olan vakalarda çok dikkatli olunmalıdır (7,81) .

İstenmeyen yan etkilerin görüldüğü vakalarda isoproterenol , kalsiyum , atropin veya geçici pace kullanılabilir . Bradiaritmi tedavisinde özellikle isoproterenol , hemodinamik bozukluk görülenlerde ise İV kalsiyum 1-2 gr. dozlarda etkili olabilir (78,81) .

Verapamilin bilinen diğer yan etkileri ; konstipasyon , başağrısı ve yüzde flushing olarak sayılabilir (7) .

Bazı deneysel ve klinik çalışmalarda beta bloker kullanan hastalarda verapamil verildiğinde istenmeyen hemodinamik yan etkiler görüldüğü saptanmıştır (7,84,85) . Beta agonist etkiyle kalsiyum kanallarından hücreye Ca girişi artar , beta blokerlerle ise hücreye Ca transportu azalır ; bu da kalsiyum antagonistik etkileri daha belirgin hale getirir , dolayısıyla negatif inotropik ve kronotropik etki belirginleşir (84) .

Verapamilin direkt negatif inotropik etkisi periferik vazodilatasyon ile kısmen hafifleyebilir , ancak bu da sistemik vasküler rezistans ve kan basıncında düşmeye yol açar . Ayrıca refleks adrenerjik stimülasyon ile kalp hızı ve kontraktilite de artış görülür ; net etki tüm bu faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkar . Verapamilin kardiyak depresan etkileri doza bağımlıdır ; düşük doz verildiğinde refleks beta adrenerjik stimülasyon daha baskın hale gelip kardiyak output artabilir , yüksek dozlarda ise depresan etki ön plana çıkar (84) .

Beta bloker alanlarda ise adrenerjik cevap baskılanmış olacağından verapamilin depresan etkisi ön plana çıkar ; bu ilaçların birlikte kullanıldığında kardiyak indeks , stroke volume , kalp hızı ve ortalama arteriel basıncın azaldığı ayrıca sol ventrikül dolum basınçlarının da arttığı gösterilmiştir (84) . Orta derecede kalp yetmezliği olan vakaların miyokard dokularında in vitro olarak yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda tüm kalsiyum kanal blokerlerinin kontraksiyonu azalttığı görülse de , verapamil ve nifedipinin direkt kardiyodepresan etkisinin diltiazemden daha belirgin olduğu ortaya çıkmıştır (86) .

Köpekler üzerinde yapılan , değişik kalsiyum antagonistlerinin miyokard fonksiyonları üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmada verapamil global ejeksiyon fraksiyonu ve iskemik alandaki ejeksiyon fraksiyonunda en belirgin düşmeye yol açan ajan olarak ortaya çıkmış , ayrıca diyastolik doluş hızını da artırdığı görülmüştür . Nifedipin ejeksiyon fraksiyonunu artırırken diltiazemde bakılan parametrelerde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (87) .

Diltiazem

Diltiazem ilk olarak Japonya 'da geliştirilmiş ve son yıllarda dünya çapında kullanıma giren kalsiyum kanal blokeridir (7). İntravenöz formu Amerika 'da son iki yıldır kullanıma girmiştir . Genel özellikleri açısından verapamile benzerlik gösterse de elektrofizyolojik ve farmakodinamik özellikleri bazı farklar göstermektedir (88) . Klinikte diltiazem genel olarak koroner arter hastalıkları , hipertansiyon ve supraventriküler aritmilerde kullanılmaktadır (7) .

Farmakolojik özellikleri : Diltiazem diğer kalsiyum kanal blokerleri gibi miyokard dokusuna Ca akımını önler ; bu da intranodal ileti (A - H aralığı) zamanını uzatır , AV düğümün efektif ve fonksiyonel refrakter periyodunu uzatır (7) . Diltiazem sinüs düğümü üzerine daha aktifken verapamilin AV düğüm üzerine etkisi daha fazladır , bu nedenle kalp hızını daha çok yavaşlatması beklenir (7) .

Diğer yandan diltiazem kalsiyum antagonistik etkiyle myokardın kontraktilesini azaltırken , vazodilatör etkisiyle de periferik vasküler rezistansı düşürür ve afterload 'u azaltarak kardiyak debide artışa açar (88) .

Bu hemodinamik etkileri yanında koroner arter yatağında gerçekleştirdiği vazodilatasyonla ile bir yandan miyokarda oksijen sunumunu artırıp diğer yandan da kalbin yükünü azaltarak myokardın oksijen ihtiyacını azaltır . Bütün bu özellikleriyle diltiazem etkin bir antianginal ajan olarak karşımıza çıkar (88) .

Bunların yanında diltiazem trombositlerin kalsiyum ile ilişkili agregasyon ve salgılama fonksiyonlarını da inhibe etmektedir (88) . Koroner arter düz kası üzerinde yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda diltiazemin nifedipin ve verapamilden daha az düzeyde kontraktiletiyi inhibe ettiği gösterilmiştir (88) .

Farmakokinetik özellikleri : Oral alımı takiben % 90 kadarı absorbe edilir , plazma proteinlerine % 80 oranında bağlanır . Karaciğerde ilk geçişte % 60 kadarı metabolize edilir ve kalanı idrarla atılır ; karaciğerdeki metaboliti deasetildiltiazem % 40 oranında aktivite göstermektedir (7 , 88) . İlacın etkisi 15 - 30 dk . içerisinde başlar , peak etki 30 dakikadan sonra görülür . Diltiazemin eliminasyon yarı ömrü ise yaklaşık 4 - 7 saat arasındadır (7) .

İntravenöz kullanımda ise etki ilk 5 dakika içerisinde başlar , eliminasyon yarı ömrü 2 - 5 saat kadardır (11 , 88) . Diltiazemde verapamil kadar olmasa da kan digoksin seviyelerini artırabilmektedir (7,88) . Beta blokerlerle kullanıldığında negatif inotropik ve kronotropik etki belirginleşir (79) . Siklosporin , lithium ve karbamazepin ile beraber kullanıldığında ise bu ilaçların düzeylerini artırmaktadır (7) . Simetidin diltiazemin biyoyararlanımını artırıp , etkisinin belirginleşmesine yol açar . Disopramid ile kullanımında da sinüs düğümü üzerindeki depresan etki artmaktadır (7) .

Diltiazemin genelde tek İV dozlarında kalp hızı düşer , sistemik vasküler dirençte ve kan basıncında düşme görülür (88) .

Ciddi konjestif kalp yetmezliği (NYHA Class III - IV) olan vakalarda yapılan çalışmalarda diltiazem ile kalp hızında , kan basıncında , sistemik vasküler dirençte ve pulmoner " wedge " basıncında düşme saptanırken , kardiyak indeks ve stroke volüm indeksinde artış gözlenmiştir .

Bu hastalarda myokardın oksijen ihtiyacı azalmış , sol ventrikül performansında da artış saptanmıştır (89) . Bu özellikleri diltiazemi kalp yetmezliği olan vakalarda diğer kalsiyum antagonistlerine oranla daha güvenle kullanılabilir ajan haline getirmektedir (79) .

Klinik kullanımı : Diltiazem stabil angina pectoris , anstabil angina ve Prinzmetal anginasında tek başına veya beta blokerlerle birlikte kullanılabilir (7) . Ayrıca non-Q wave infarktüste erken dönemde reinfarktüsleri önlediği gösterilmiştir (75) . Diltiazem antianginal olarak kullanıldığında 3 veya 4 ' e bölünmüş dozlarda toplam 120-360 mg / gün verilir ; ciddi anginası olan vakalarda altışar saatlik doz araları uygundur . Yavaş salınımlı SR preparatları 2 dozda kullanıma olanak tanır (7) . Önerilen günlük maksimum doz 480 mg ' dır (88) . Benzer dozlarda kullanıldığında diltiazemin antihipertansif olarak etkinliği nifedipin ile hemen hemen eşit düzeylerde olduğu gösterilmiştir (88) .

İntravenöz kullanımında doz 0.15 - 0.25 mg/kg 'dır ve 2 dakikalık bolus halinde verilir ; gerektiğinde 10 -15 mg/saat dozlarda 24 saatlik infüzyon halinde de kullanılabilir (7) . Diltiazem verapamil gibi supraventriküler taşikardilerin tedavisinde ve profilaksisinde kullanılabilir . Temel etkisi AV düğümde depresyon ve refrakter periyodun uzatılmasıdır (7) ; burada ileticiyi hem anterograd hem de retrograd yönde yavaşlatır . His-purkinje sistemi ve aksesuar yol üzerinde ise herhangi bir etkisi yoktur (7) .

Diltiazemin paroksizmal supraventriküler taşikardilerde etkinliğini ve güvenilirliğini araştıran bir çalışmada değişen dozlar arasında sinüse çevirme oranları % 80 -100 arasında ; optimum doz ise 0.25 mg/kg olarak bulunmuştur (90) . İlacın etkisi ortaya yaklaşık 3.0 ± 2.6 dakikada çıkmıştır .

Bu çalışma grubunda sadece 4 hastada semptomatik hipotansiyon görülmüştür . Benzer çalışmalarda hipotansif etkinin , verapamil ile rapor edilenlerden daha nadir ortaya çıktığı gösterilmiştir (90 , 91) , ancak her iki ajanın etkinlik ve yan etkiler açısından karşılaştıran bir çalışma yayınlanmamıştır . Elektrofizyolojik çalışmalarda diltiazemin aksesuar ileti yolları ve His-Purkinje sistemi üzerine herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (91) . Araştırmacılar bu ilacın verapamil gibi Wolff-Parkinson-White sendromu olan vakalarda kullanılmamasını önermektedirler (92) .

Diltiazem 'in atrial fibrilasyonda kullanımı :

Klinik çalışmalar diltiazemin atrial fibrilasyon ve flutter 'da hızlı ventikül cevabını akut olarak yavaşlattığını göstermiştir (12 , 88) . İntravenöz verapamil ile AV iletideki depresan etki 30 dk . civarında sürse de , diltiazem ile etki 5 dk . içerisinde başlamakta ve 3 saati aşkın sürmektedir (88) .

Salemo ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği atrial fibrilasyon ve flutter 'ı olan 113 vakayı içeren plasebo kontrollü çalışmada hız kontrolünde diltiazem ile % 94 oranında terapötik cevap alınmıştır (11) . Bu çalışmada kalp hızındaki maksimal azalma 4.3 dk . içerisinde ortaya çıkmıştır , hastaların hiçbirisinde tedavi gerektiren hipotansiyon gözlenmemiştir . Dias ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği , doz - cevap ilişkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise optimal efektif ve güvenilir dozlann 2 dk . içerisinde infüze edilen 0.25 - 0.35 mg/kg olduğu gösterilmiştir (12) .

Diltiazem akut tedavide intravenöz bolus olarak kullanılabilirdiği gibi sürekli hız kontrolü için infüzyon olarakta verilebilir .

Ellenbogen grubunun 47 hasta üzerinde yaptığı çalışmada 20 mg bolus + 10-15 mg/saat ' lik infüzyon ile % 83 oranında terapötik cevap alınmıştır (93) . Diltiazemin bu kullanımı kardiyoversiyon için beklemekte olan veya daha uzun vadeli antiaritmik tedaviye geçilecek hastalar için bir tür " terapötik köprü " görevi görmektedir .

İntravenöz diltiazemin dekompanze konjestif kalp yetmezliği ve hızlı atrial fibrilasyonu olan vakalarda etkisini inceleyen ve pulmoner arter kataterizasyonu ile hemodinamik parametrelerin kontrol edildiği bir çalışmada ; hız kontrol cevabı 5 dk . içerisinde alınmış ve hastaların hiçbirisinde klinik kötüleşme görülmemiştir (94) . Sistemik kan basıncı , pulmoner arter basıncı ve sistemik vasküler rezistansta düşme saptanırken , kardiak debi ve atım hacminde artış saptanmıştır (94) .

Bu bulguları destekleyen bir başka çalışmada Walsh ve arkadaşları , ileri kalp yetmezliği (NYHA Class III - IV) ve ortalama ejeksiyon fraksiyonu % 26 civarında olan vakalarda önce infüzyon sonrasında da oral diltiazem kullanmışlar . Sonuçta kalp hızında % 23 , kan basıncında ortalama % 18 , pulmoner wedge basıncında % 34 düşme saptarken ; kardiak indekste % 20 , stroke volüm indeksinde % 50 civarında artış gözlemişlerdir (89) .

Bu hemodinamik etkilerin sistemik arteriel vazodilatasyonla afterload azalması ve koroner kan akımının artmasıyla sol ventrikül sistolik performansının iyileşmesine bağlı olduğu düşünülmektedir .

İntravenöz verapamil ile bazal ejeksiyon fraksiyonları düşük olan hastalarda yapılmış bir çalışmada ortalama kan basıncında düşmeyle beraber pulmoner wedge basıncında artış , stroke volüm indeksinde düşme olduğu saptanmıştır (95) .

Diltiazem AF ' nin akut tedavisinde olduğu gibi kronik tedavisinde de hız kontrolü amacıyla tek başına veya digoksin ile beraber kullanılabilir . Digoksin özellikle egzersiz sırasındaki hız kontrolünde yetersiz kalabilir , bu durumda beta blokerler veya kalsiyum antagonistleri kombine edilebilirler . Diltiazem bu grup için iyi bir alternatif olarak ortaya çıkmaktadır (96) .

Intravenöz diltiazem atrial flutter ' da da atrial fibrilasyona benzer şekilde kullanılabilir . Burada AV blok derecesi artırılarak ventrikül cevabı azaltılır , küçük bir grupta fibrilasyona geçiş gözlenirken , % 10 ' dan daha az bir grupta da sinüs ritmine dönüş gözlenmektedir (88) .

Diltiazemin ventriküler aritmilerde hiçbir etkisi yoktur (88) .

Diltiazem ' in yan etkileri :

Genellikle iyi tolere edilen yan etkileri sınırlı bir ilaçtır . Karşılaştırmalı çalışmalarda nifedin ve verapamilden daha az yan etkilere bağlı şikayetlerin ortaya çıktığı gösterilmiştir (88) . Genel yan etki insidansı % 6 -10 arasındadır . En sık görülenleri baş ağrısı , baş dönmesi , bacaklarda ödem , konstipasyon ve flushing olarak bildirilmiştir (7) . Baş ağrısı ve flushing vazodilatasyona bağlı olarak ortaya çıkmaktadır ; bacaklarda görülen ödem ise muhtemelen kapiller permeabilitedeki artışa bağlıdır (88) .

Diltiazemin hasta sinüs sendromu veya değişen derecelerde AV bloğu olanlarda kullanılması sakıncalıdır (7) . Wolff-Parkinson-White sendromu olan vakalarda da kullanımı potansiyel olarak tehlikeli bulunamaktadır (7) . Myokard infarktüsü sonrası sol ventrikül fonksiyonları bozuk olan hastalarda kullanıldığında mortalitenin arttığı gösterilmiştir (75) .

Genel prensip olarak sinüs veya AV düğümü hastalığı olanlarda ve ileri derecede kalp yetmezliği olanlarda kullanılması kontrendikedir (7) .

Diltiazem entoksikasyonlarında görülebilecek ağır bradikardiye karşın atropin veya isoprenalin kullanılabileceği gibi , pacemaker takılması da gündeme gelebilir . Ciddi hipotansiyonla birlikte kalp yetmezliği bulguları da ağırlaşırsa pozitif inotropik ajanlar kullanılabilir (7,88) .



HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 1 Nisan 1993 - 1 Nisan 1994 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Koroner Bakım Ünitesi'ne atrial fibrilasyon tanısıyla yatan ve uygun kriterleri taşıyan toplam 24 hasta alınmıştır . Hastaların klinik özellikleriyle ilgili bilgiler tablo 3 ve 4 ' te ayrıntılı olarak gösterilmiştir .

Çalışmaya alınma kriterleri :

- Herhangi bir nedene bağlı olarak gelişmiş , ventrikül hızı 120 / dk ' nın üzerinde atrial fibrilasyonu olan ,
- Sistolik kan basıncı 90 mm Hg ' nin üzerinde bulunan ,
- 18 yaşından büyük erkek ya da kadın hastalar .

Çalışma dışı tutulma kriterleri :

- Başvuru anında sistolik kan basıncı 90 mm Hg ve altında olanlar ,
- Başvuru anında ağır kalp yetmezliği (NYHA Class IV) olanlar ,
- Son bir ay içerisinde akut myokard infarktüsü geçirmiş olanlar ,
- Bilinen sinüs düğümü fonksiyon bozukluğu olanlar ,

- Bilinen preeksitasyon sendromu veya elektrokardiyogramda QRS genişliği ≥ 0.12 sn . olanlar ,
- Septik veya kardiyojenik şokta olan vakalar ,
- Böbrek yetmezliği olanlar ,
- Karaciğer yetmezliği olanlar ,
- Son 48 saat içinde diğer kalsiyum kanal blokerleri , beta blokerler , kinidin , disopramid ve diğer antiaritmik ilaçları kullananlar ,
- Diltiazem veya verapamil bilinen alerjisi olanlar .

Not : Bir haftadan uzun süredir digoksin kullanan ve toksik plazma düzeyleri saptanmayan hastalar çalışmaya alınmışlardır .

İlaç uygulaması

Hastalar , koroner bakım ünitesine kabul edilerek bazal 12 derivasyonlu EKG ' leri çekilip tanılan konulduktan sonra 15 dakika süreyle monitorize edilerek izlendiler . Atrial fibrilasyonu devam eden ve çalışmaya alınma kriterleri tutan vakalara , çalışma anlatılarak yazılı onay alındı . Başlangıç kalp hızları , birer dakikalık ritm kayıtlarındaki QRS ' ler sayılarak , kan basınçları ise ossilometrik yöntemle non - invaziv olarak Protocol Propaq 106 cihazıyla ölçülerek kaydedildi . Bazal kayıtları alındıktan sonra randomize edilen hastalara , çift kör (hasta ve araştırmacı hekim kör) olarak intravenöz diltiazem veya verapamil koroner bakım hemşiresi tarafından , 10 cc ' lik serum fizyolojik içerisinde 2 dakikada verildi . Diltiazem dozu 0.35 mg / kg , maksimum 25 mg ; verapamil dozu ise 0.15 mg / kg , maksimum 10 mg olarak uygulandı .

Tedavi öncesinde hedeflenen terapötik cevap kriterleri ;

- kalp hızında bazale göre % 20 oranında azalma olması ,
- kalp hızının 100 / dk ' nın altına inmesi ve
- sinüs ritmine dönüş olarak belirlendi (11 , 12) .

İlaç uygulamasının bitiminde (2 . dk) ve sırasıyla 7 , 12 , 17 , 22 ve 30 . dakikalarda birer dakikalık EKG ritm kaydı alındı ve kan basıncı ölçümleri yapılarak kaydedildi . İlk 30 dakika boyunca ritm monitörden sürekli olarak izlendi , başlangıçta hedeflenen terapötik cevap kriterleri ortaya çıktığı anda ise ek ölçümler gerçekleştirildi . Çalışma tamamlandıktan sonra hastaların izlemine birer saatlik aralarla 6 saat süreyle devam edildi . Çalışma sonunda hastalar yan etkiler açısından sorgulandı . Hipotansiyon sistolik kan basıncının 90 mm Hg ' nin altına inmesi olarak kabul edildi . Çalışmayı bitiren hastaların daha sonraki tedavileriyle , çalışma sırasında görülen semptomatik hipotansiyonun tedavisi hastaların primer doktoru tarafından düzenlendi .

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmanın istatistiksel analizleri Graphpad Instat V 2.02 ve Pharm Calc programları kullanılarak gerçekleştirildi . Hastaların bazal klinik özelliklerinin karşılaştırılması için Ki - kare testi , Mann - Whitney U testi ve Fischer ' in " Exact " Ki - kare testi uygulandı . Terapötik cevap ve yan etkiler açısından grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarda , bu testlere ek olarak tek yönlü ve çift yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulandı . Testler $p < 0.05$ olması halinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi . Veriler " ortalama \pm standart sapma " olarak ifade edildi .

Tablo 3. Hastaların klinik özellikleri I .

	Total	Diltiazem	Verapamil
Hasta sayısı	24	12	12
Erkek	7	4	3
Kadın	17	8	9
Yaş * (yıl)	67 ± 15 (23 - 87)	68 ± 16 (23 - 82)	67 ± 15 (29 - 87)
Vücut ağırlığı * (kg)	67 ± 10 (50 - 89)	70 ± 10 (58 - 89)	64 ± 9 (50 - 84)
Eşlik eden hastalıklar			
Koroner arter hastalığı	2	2	-
Hipertansiyon	14	6	8
Konjestif kalp yetmezliği	11	6	5
Valvüler kalp hastalığı	7	2	5
Pulmoner hastalık	2	1	1
Atrial fibrilasyon süresi **			
Yeni (< 48 saat)	9	8	1
Eski (> 48 saat)	8	1	7
Bilinmiyor	7	3	4
Digoxin kullanımı	6	3	3

* Veriler ± standart sapma olarak gösterilmiştir , parantez içinde dağılım aralıkları belirtilmiştir .

** İki grup arasında anlamlı fark bulundu (p < 0.05) .

Tablo 4 . Hastaların klinik özellikleri II .

	Total	Diltiazem	Verapamil
Fonksiyonel kapasite (NYHA **)			
Class I	9	5	4
Class II	7	4	3
Class III	8	3	5
Kalp hızı * (vuru / dk)	144 ± 13 (120 - 168)	142 ± 12 (120 - 161)	145 ± 13 (121 - 168)
Sistolik kan basıncı (mm Hg)	139 ± 24 (94 - 202)	134 ± 29 (94 - 202)	144 ± 19 (120 - 170)
Diastolik kan basıncı (mm Hg)	85 ± 21 (49 - 130)	83 ± 24 (49 - 130)	87 ± 20 (60 - 120)

* Veriler ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir , parantez içinde dağılım aralıkları belirtilmiştir .

** NYHA : New York Heart Association

BULGULAR

Hastalar

Çalışmaya 7 erkek , 17 kadın olmak üzere toplam 24 hasta alınmıştır . Hastaların 12 'si diltiazem , diğer 12 'si ise verapamil almak üzere randomize edilmiştir . Çalışmaya alınan hastaların klinik özellikleriyle ilgili bilgiler tablo 3 ve 4 ' te detaylı olarak görülmektedir . Diltiazem grubunda ortalama yaş 68 ± 16 (dağılım aralığı : 23 - 82) ; verapamil grubunda ise 67 ± 15 (29 - 87) idi . Tedavi öncesi ortalama kalp hızları , sırasıyla dakikada 142 ± 12 (120 - 161) ve 145 ± 13 (121 - 168) olarak saptandı . Ortalama sistolik kan basınçları diltiazem grubunda 134 ± 29 (94 - 202) mm Hg , verapamil grubunda 144 ± 19 (120 - 170) mm Hg ; ortalama diastolik kan basınçları sırasıyla 83 ± 24 (49 - 130) mm Hg ve 87 ± 20 (60 - 120) mm Hg idi .

Her iki grup arasında yaş , cinsiyet , vücut ağırlığı , eşlik eden hastalıklar , fonksiyonel kapasite sınıfı , digoksin kullanım öyküsü , bazal ortalama kalp hızları , sistolik ve diastolik kan basınçları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır . Yalnızca atrial fibrilasyonun süresi açısından karşılaştırıldığında diltiazem grubunda daha çok yeni , verapamil grubunda ise eski AF öyküsü olan hastaların toplandığı görülmektedir ($p < 0.01$) .

Çalışmada diltiazem için kullanılan ortalama doz 23 ± 2 mg , verapamil için ise 9 ± 1 mg olmuştur .

Terapötik Etkinlik :

Başlangıçta hedeflenen terapötik etki kriterlerine göre sonuçlar incelendiğinde ; diltiazem grubunda 12 hastanın 11 ' inde (% 92) , verapamil grubunda ise 12 hastanın tamamında (% 100) terapötik cevap alınmıştır . Tablo 5 ' te grupların cevap şekilleri gösterilmektedir . Diltiazem grubunda cevap , 7 hastada kalp hızında % 20 azalma , 4 hastada kalp hızının 100 / dk ' nın altına inmesi şeklinde alınırken , bir hastada da cevap alınamamıştır . Daha önce cevap alınan 2 hastada 2 . saatte sinüs ritmine dönüş gözlenmiştir .

Verapamil grubunda 5 hastada kalp hızında % 20 azalma , 7 hastada kalp hızının 100 / dk ' nın altına inmesi şeklinde cevap alınırken , önceden cevap alınmış 1 hastada 3 . saatte sinüs ritmine dönüş gözlenmiştir .

İlacın uygulanmasından bir saat sonra diltiazem grubunda 11 hastanın 8 ' inde (% 73) , verapamil grubunda ise 12 hastanın 10 ' unda (% 83) terapötik etkinin devam ettiği gözlenmiştir . Gruplar terapötik cevap şekilleri açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$) . İlacın verilisinden itibaren 1 saat sonunda terapötik etkinin sürmesi açısından bakıldığında da iki grup arasında anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır ($p > 0.05$) .

Diltiazem grubunda terapötik cevap almak için geçen süre ilaç infüzyonunun başlangıcından itibaren ortalama 2.7 ± 1 dk . (1.5 - 7) iken , verapamil grubunda 3.9 ± 5 dk . (1 - 17) olarak saptanmıştır . Gruplar bu değerler açısından karşılaştırıldığında da anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır ($p > 0.05$) .

Tablo 5. Terapötik cevap şekilleri

	Diltiazem	Verapamil
Hasta sayısı	12	12
Cevap alınan hasta	11	12
Cevap şekli		
Kalp hızında % 20 azalma	7	5
Kalp hızının 100/dk altına inmesi	4	7
Cevap alınma süresi * (dk)	2.7 ± 1 (1.5 - 7)	3.9 ± 5 (1 - 17)

*Veriler ortalama ± standart sapma ve dağılım aralığı olarak gösterilmiştir .

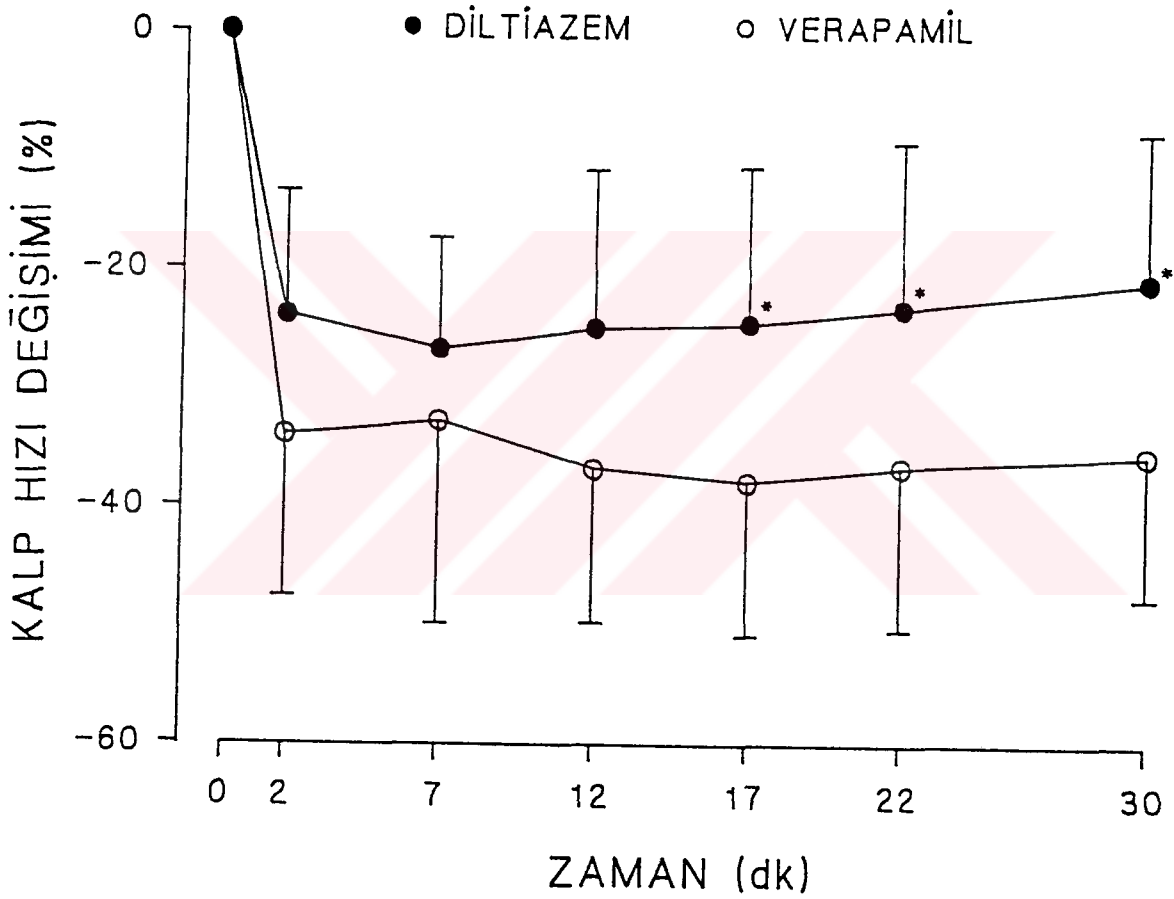
Kalp Hızına Etki :

Her iki ilaç da kalp hızlarında 2 , 7 , 12 , 17 , 22 ve 30 . dakikalarda yapılan ölçümler sonucu bazal değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı düşüşler sağlamışlardır .

Diltiazem ile başlangıçta dakikada ortalama 142 ± 12 olan kalp hızından maksimum 105 ± 17 'ye düşme saptanırken ($p < 0.001$) , verapamil grubunda dakikada ortalama 145 ± 13 ' ten 91 ± 22 ' ye dek düşme gözlenmiştir ($p < 0.001$) .

Diltiazem ve verapamilin kalp hızlarını düşürme yüzdeleri her ölçüm zamanı için ayrı ayrı karşılaştırıldığında 2, 7 ve 12. dakikalarda fark bulunmazken ; 17. dakikada ($p < 0.05$) , 22. dakikada ($p < 0.05$) ve 30. dakikada ($p < 0.05$) anlamlı farklılık ortaya çıkmıştır .

Diltiazem grubu için çalışma boyunca bazale göre kalp hızında ortalama azalma yüzdesi % 24 iken , verapamil için % 35 olarak bulunmuştur .



Şekil 2 . Diltiazem ve verapamilin kalp hızlarına etkisi (bazal değerlerinin yüzdesi olarak) .
* İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$) .

İlaçların kalp hızına 30 dakikalık çalışma süresi içindeki etkileri iki yönlü varyans analizi ile incelendiğinde aralarında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$) .

İlaçların kalp hızlarına olan etkileri şekil 2 ve tablo 6 ' da gösterilmiştir .

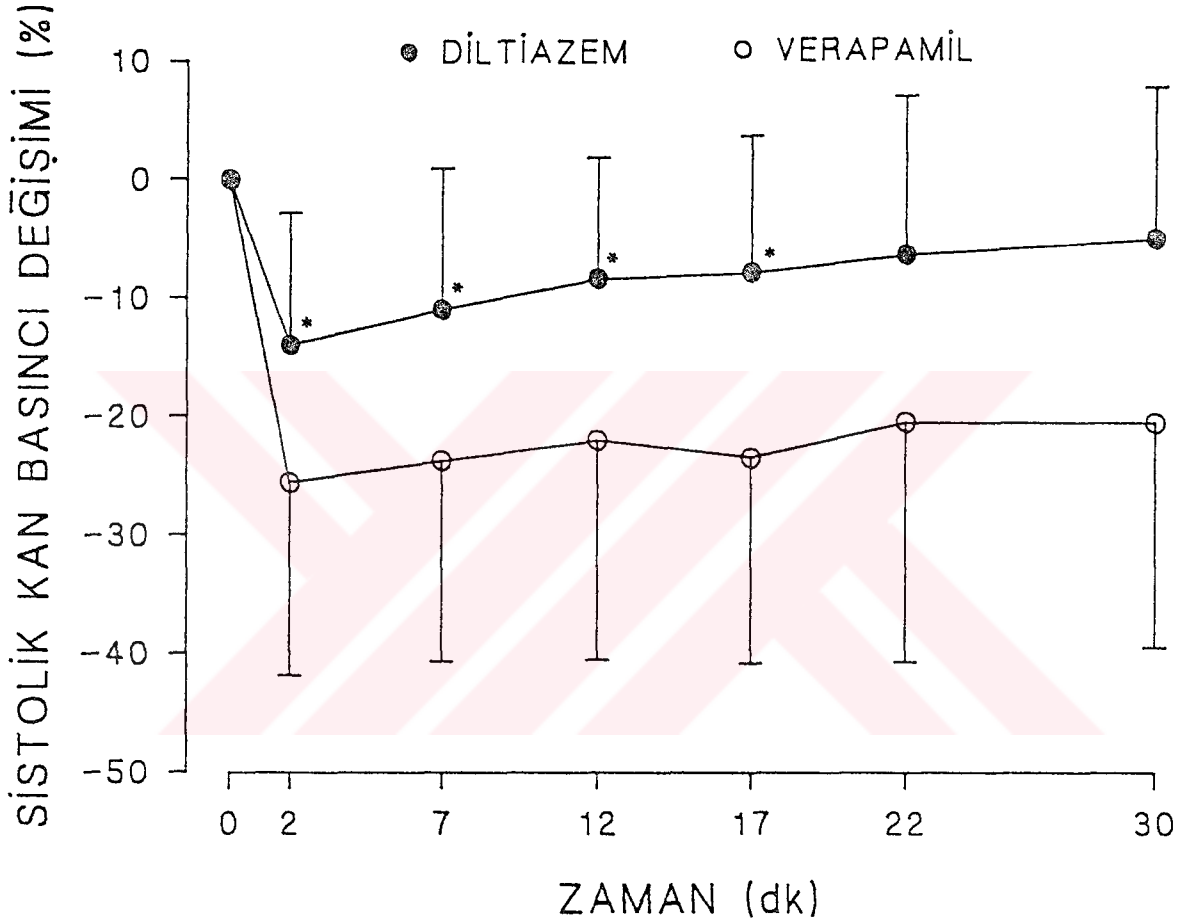
Sistolik kan basıncına etki :

Her iki ilacın verilmesini takiben sistolik kan basınçlarında anlamlı düşüş gözlemlendi . Maksimum düşüşler 2 . dakikada oldu . Diltiazem grubunda ortalama bazal sistolik kan basıncı 134 ± 29 mm Hg iken , 2 . dakikada 113 ± 29 mm Hg ' ya düşmüş ($p < 0.01$) , verapamil grubunda ise 144 ± 19 mm Hg ' dan 103 ± 20 mm Hg ' ya düşüş ($p < 0.001$) gözlemlenmiştir . Diltiazem grubunda 2 . dakikadan sonraki ölçüm zamanlarında bazal değerlere göre olan istatistiksel farklılık ortadan kalkarken verapamil grubunda anlamlı olarak devam etmiştir .

Diltiazem ve verapamilin sistolik kan basınçlarını düşürme yüzdeleri her ölçüm zamanı için ayrı ayrı karşılaştırıldığında 2 . dakikada ($p < 0.05$) , 7 . dakikada ($p = 0.05$) , 12 . dakikada ($p < 0.05$) ve 17 . dakikada ($p = 0.01$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş ; 22 ve 30 . dakikalarda ise fark bulunmamıştır .

Diltiazem grubu için çalışma boyunca bazal değerlere göre sistolik kan basıncında ortalama düşüş yüzdesi % 11 iken , verapamil grubunda % 24 olarak saptanmıştır . İlaçların sistolik kan basıncına 30 dakikalık çalışma süresi içindeki etkileri iki yönlü varyans analizi ile incelendiğinde aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$) .

ilaçların sistolik kan basınçlarına olan etkileri şekil 3 ve tablo 6 'da gösterilmiştir .



Şekil 3 . Diltiazem ve verapamilin sistolik kan basınçlarına etkisi (bazal değerlerinin yüzdesi olarak)
* iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p < 0.05) .

Diastolik kan basıncına etki :

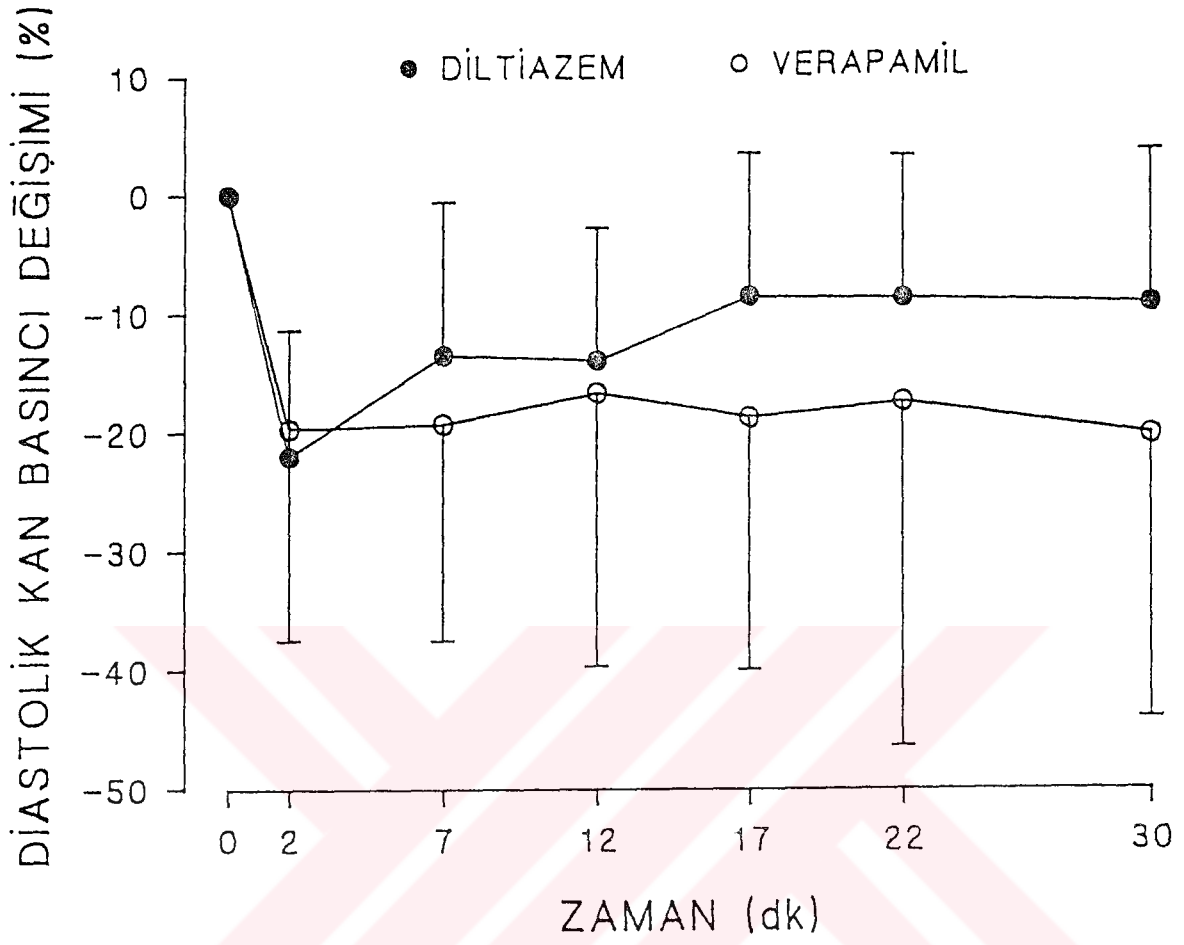
Sistolik kan basınçlarında olduğu gibi , diastolik basınçlarda da her iki grupta bazal değerlere göre anlamlı düşüş gözlemlendi . Maksimum düşüşler 2 . dakikada oldu .

Diltiazem grubunda ortalama bazal diastolik kan basıncı 83 ± 24 mm Hg iken , 2 . dakikada 64 ± 17 mm Hg ' ya düşmüş ($p < 0.001$) ; verapamil grubunda ise başlangıçta ortalama 87 ± 20 mm Hg iken 2 . dakikada 68 ± 15 mm Hg ' ya indiği görülmüştür ($p < 0.001$) .

Diltiazem ve verapamilin diastolik kan basınçlarını düşürme yüzdeleri her bir ölçüm zamanı için karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır . Ek olarak ilaçların diastolik kan basıncına 30 dakikalık çalışma süresi içindeki etkileri iki yönlü varyans analizi ile incelendiğinde de aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$) .

Diltiazem grubu için çalışma boyunca bazale göre diastolik kan basıncında ortalama düşüş yüzdesi % 13 iken , verapamil grubunda ortalama % 20 olmuştur .

İlaçların diastolik kan basınçlarına olan etkileri şekil 4 ve tablo 6 ' da gösterilmiştir .



Şekil 4 . Diltiazem ve verapamilin diastolik kan basınçlarına etkisi (bazal değerlerinin % si olarak) .

Tablo 6 . Hastaların kalp hızı ve kan basıncı ölçümleri .

	Bazal	2 dk	7 dk	12 dk	17 dk	22 dk	30 dk
Kalp hızı (vuru / dk)							
Diltiazem	142±12	110±21	105±17	108±20	109±21	110±22	112±20
Verapamil	145±13	100±24	96±25	93±23	91±23	93±23	94±22
Sistolik kan basıncı (mm Hg)							
Diltiazem	134±29	113±29	121±32	124±34	122±31	125±32	118±48
Verapamil	144±19	103±20	110±29	112±28	110±28	114±31	115±30
Diastolik kan basıncı (mm Hg)							
Diltiazem	83±24	64±17	70±16	72±16	74±17	75±18	74±16
Verapamil	87±20	68±15	69±19	71±20	70±20	70±21	69±21

Veriler ± standart sapma olarak gösterilmiştir .

Yan Etkiler :

Verapamil ile tedavi edilen 12 hastanın 4 'ünde (% 33) tedavi gerektiren semptomatik hipotansiyon gelişmiştir . Bu hastalardan birinde (fonksiyonel kapasitesi NYHA Class I) sadece bacak elevasyonu ile 10 dk . içerisinde düzelme görülmüştür . Diğer bir hastada (NYHA Class II) bacak elevasyonu ve serum fizyolojik infüzyonu ile 5 dk 'da düzelme görülürken , bir diğerinde (NYHA Class III) aynı tedaviyle 1 saatte düzelme görülmüştür .

Bir hastada (NYHA Class II) uzamış semptomatik hipotansiyon gelişmesi üzerine bacak elevasyonu ve serum fizyolojik infüzyonuna ek olarak intravenöz kalsiyum glukonat verilmiştir . Bu hastada 5 saat kadar sonra düzelme gözlenmiştir . Semptomatik hipotansiyon gelişme yüzdesi yönünden her iki ilaç birbiriyle karşılaştırıldığında (verapamil ile 4/12 , diltiazem ile 0/12) , aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$) .

Diltiazem grubunda hiçbir hastada semptomatik hipotansiyon gözlenmemiştir . Fonksiyonel kapasiteleri NYHA Class I olan 3 hastada asemptomatik hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mm Hg) görülmüş , 2 'sinde 5 dakikada , diğerinde ise 25 dakika içerisinde kendiliğinden düzelme saptanmıştır .

Diltiazem grubunda 3 , verapamil grubunda 2 hastada " flushing " (ateş basması) gözlenirken , diltiazem grubunda 1 hastada nadir ventriküler ektopik atımlar gözlenmiş ve kısa sürede kendiliğinden kaybolmuştur . İki grup arasında yan etki gözlenme sıklığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır .

Tablo 7 . Yan etkiler .

	Diltiazem	Verapamil
Hasta sayısı	12	12
Semptomatik hipotansiyon	0	4 (% 33)
Asemtomatik hipotansiyon	3 (% 25)	0
Ventriküler ektopi	1 (% 8)	0
Flushing	3 (% 25)	2 (% 17)
Bulantı	1 (% 8)	3 (% 25)
Baş ağrısı	1 (% 8)	1 (% 8)
Terleme	0	1 (% 8)
Baş dönmesi	0	1 (% 8)

TARTIŞMA

Atrial fibrilasyon (AF) klinikte çok sık karşılaşılan ve özellikle yaşlı hastalarda morbidite ve mortalitede önemli artışlara yol açabilen bir aritmi çeşididir (1 , 5) . AF en sık serebral embolizme yol açan hastalık olmanın yanında , hızlı ventrikül cevaplı AF ile beraber hastalarda kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı ile ilgili semptomlar alevlenebilmekte ve çeşitli subjektif yakınmalar ortaya çıkabilmektedir (1 , 3 , 5) .

AF 'nin tedavisinde ideal çözüm sinüs ritmine dönüşü sağlamaktır . Bu hem olumsuz hemodinamik etkileri ortadan kaldırıp kardiyak performansı artıracak , hem de tromboemboli riskini en aza indirecektir (1 , 3 , 5) . Sinüs ritmine döndürmede elektrik kardiyoversiyon veya antiaritmik ilaçlar kullanılabilir .

Önemli hemodinamik dekompanzasyon , semptomatik hipotansiyon , angina veya dekompanze kalp yetmezliğinin eşlik ettiği vakalarda acil elektrik kardiyoversiyon uygulanmalıdır (1 , 3 , 6 , 24) .

Kinidin , prokainamid ve disopramid gibi tip 1 A antiaritmiklerin kimyasal kardiyoversiyonda % 40 - 80 civarında başarılı olmalarına karşın , potansiyel yan etkileri nedeniyle kullanımları giderek azalmaktadır (3 , 28 , 29) .

Tip 1 C antiaritmik ajanlardan flekainid ve enkainid sinüs ritmine çevirmede % 60 civarında , bazı çalışmalara göre ise çok daha yüksek oranlarda başarılıdır .

Ancak bu ilaçların proaritmojenik ve negatif inotropik etkilerinden dolayı kullanımları sınırlı kalmaktadır . Özellikle düşük ejeksiyon fraksiyonu olan vakalarda kullanımları kontrendikedir (3 , 34 , 35 , 36) . Aynı gruptan daha sonraları kullanıma giren propafenon ile yapılan çalışmalarda sinüs ritmine dönüş % 50 - 70 civarında ilk 30 dk . içerisinde sağlanabilmektedir . Propafenon diğerlerine göre daha sınırlı yan etki profiline sahiptir ; proaritmojenik etkisi daha azdır ve yalnızca ağır kalp yetmezliği olan vakalarda negatif inotropik yan etkisi belirgin hale gelebilmektedir (3 , 40 , 41) .

Amiodaron son yıllarda kullanıma giren Tip 3 antiaritmik ajandır . Gerek sinüs ritmine çevirmede , gerekse sinüs ritminde kalışı sağlamada etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır . Ancak etkisi oldukça geç ortaya çıkmakta ve yan etki profili nedeniyle kullanımında bazı zorluklarla karşılaşabilmektedir (42 , 43 , 44) .

Gerek elektrik , gerekse kimyasal kardiyoversiyonun başarısı hastanın klinik özelliklerine bağlıdır . Altta yatan organik kalp hastalığı bulunmayan yeni gelişmiş AF ' lu vakaların şansı oldukça yüksek olmasına karşın , mitral kapak hastalığı , dilate sol atrium gibi patolojileri olan kronik AF ' lu vakaların sinüs ritmine dönme şansı oldukça düşüktür (1 , 3) .

Hastanın bazal özellikleri ve hastaya uygulanması düşünülen tedavi ne olursa olsun , AF ile başvuran hastada ilk yapılması gereken kalp hızını en hızlı şekilde kontrol altına almaktır . Daha sonra ise , eğer olası gözüküyorsa sinüs ritmine çevirme yolunda seçenekler araştırılmalıdır .

Elektrik kardiyoversiyon acil şartların haricinde belli bir hazırlık süresi gerektiren bir işlemdir . Kimyasal kardiyoversiyonda kullanılan ilaçların etkileri ise en erken 30 dk . içerisinde ortaya çıkmaktadır . Bu nedenlerden dolayı , zaman kazanmak açısından hastaların kalp hızlarını dakikalar içinde kontrol altına alabilecek ajanlara ihtiyaç vardır . Ayrıca sinüs ritmine dönme olasılığı çok az olacağı tahmin edilen veya diğer yöntemlerle başarısız kalınan vakalarda yapılabilecek tek tedavi hız kontrolüdür .

Bu arada belirtmek gerekirse , çok uzun süreden beri AF ' da ilk seçenek olarak düşünülen digoksin ile yapılan çalışmalarda bu ilacın sinüs ritmine çevirmede placebodan daha üstün olduğu gösterilememiştir . Ayrıca hız yavaşlatıcı etkisi de yarım saatten sonra ortaya çıktığı için , bu ilacın AF ' nun akut tedavisinde artık pek yeri kalmadığına inanılmaktadır (26 , 27 , 52 , 53) . Digoksin sadece sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan kronik vakalar için uygun bir seçenek olarak kalmaktadır . Bu hastalarda hız kontrolü için kullanılabilecek diğer ilaçların hemen hepsinde negatif inotropik etkilerinden dolayı hipotansiyon önemli bir yan etki olarak ortaya çıkabilmektedir (56) .

Beta blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri AV düğümünü baskılamada , dolayısıyla da ventrikül hızını yavaşlatmada çok etkili olmalarının yanında , bu etkilerinin oldukça erken ortaya çıkmasından dolayı AF tedavisinde son yıllarda en çok tercih edilen ilaçlar olmuşlardır (56) .

Klasik beta blokerlerin ; yarı ömürlerinin uzun olması , sol ventrikül disfonksiyonu ve bronkospazmı olanlarda ciddi yan etkilere yol açmaları nedeniyle kullanımlarında bazı sakıncalar olabilmektedir (3 , 6 , 60) . Son yıllarda kullanıma giren çok kısa yarı ömüre (9 dk .) sahip olan esmolol ile yapılan hem placebo kontrollü hem de verapamil ile karşılaştırmalı çalışmalarda hız kontrolünde oldukça başarılı sonuçlar bildirilmiştir (59 , 60) . Ancak kısa yarı ömürlü olması nedeniyle idame infüzyonu gerektirmekte ve doz titrasyonu sırasında da % 10 'lara varan semptomatik hipotansiyon görülebilmektedir (59 , 60) .

Kalsiyum kanal blokerlerinden verapamil atrial fibrilasyonda hız kontrolü amacıyla çok yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır . Sinüse ritmine çevirme oranı % 10 -15 civarında kalırken , ventrikül hızı kontrolündeki başarısı yapılan çalışmalarda % 90 - 100 olarak bildirilmiştir (61 , 77) . Hwang ve arkadaşlarının AF ve atrial flutter ' ı (AFL) olan 14 hastada yaptıkları çalışmada 0.075 - 0.15 mg/kg dozlarda kullanılan intravenöz verapamil ile % 100 oranında terapötik cevap almışlardır , cevap alınması için geçen süre ortalama 4.4 dk . olmuştur (61) . Aronow ve arkadaşlarının 28 hastada yaptıkları bir diğer çalışmada ise benzer dozlar kullanılmış ; ventrikül hızının % 15 azalması ve ventrikül hızının 100 / dk 'nın altına inmesi kriter olarak alındığında , terapötik cevap % 95 oranında alınırken , hastaların hiçbirisinde önemli bir yan etki gözlenmemiştir (80) . Ancak her iki çalışmaya da sol ventrikül fonksiyonları tümüyle normal olan hastalar katılmıştır .

İntravenöz verapamil AF ve AFL tedavisinde yüksek derecede terapötik etkinliğe sahip olmakla birlikte bu ilaçla özellikle sol ventrikül disfonksiyonu olanlarda önemli hipotansif etkilerin

preeksitasyon sendromu olanlarda da malign aritmilerin hatta kardiyak arrestin gelişebileceğine dair vakalar literatürde bildirilmiştir (82 , 83 , 84 , 85 , 95) .

Verapamilden sonra kullanıma sunulan intravenöz diltiazem de benzer elektrofizyolojik özelliklere sahip olduğundan AF ' nin akut tedavisinde uygun bir seçenek gibi gözükmemektedir .

Bu ilaçla yapılan placebo kontrollü çalışmalarda oldukça başarılı sonuçlar alınmıştır . Salerno ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği , intravenöz diltiazemin , 113 AF ve AFL vakasında etkinlik ve güvenliliğini araştıran plasebo kontrollü çalışmada % 94 oranında terapötik cevap alınmış , kalp hızındaki maksimum azalma ise ortalama 4.3 dakikada görülmüştür (11) . Bu çalışmada 7 hastada tedavi gerektirmeyen semptomatik hipotansiyon gözlenmiş ve diltiazemin oldukça etkili ve güvenli bir ajan olduğu sonucuna varılmıştır .

Dias ve arkadaşlarının doz-cevap ilişkisini inceleyen plasebo kontrollü çalışmasında ise 0.25 ve 0.35 mg/kg intravenöz bolus dozların optimal etkin ve güvenli dozlar olduğu sonucuna varılmıştır (12) .

Heywood ve arkadaşları akut semptomatik konjestif kalp yetmezliği ve atrial fibrilasyonu olan 9 hastada , invaziv kardiyak ölçümler yaparak intravenöz diltiazemin etkisine baktıklarında , 8 hastada 5 dk. içerisinde cevap alınırken , hiçbir hastada komplikasyon gelişmemiştir (94) . Yapılan ölçümlerde sistemik kan basıncı , pulmoner arter sistolik basıncı ve sistemik vasküler rezistansta azalma saptanırken atım hacmi ve kalp debisinde artış görülmüş , pulmoner kapiller " wedge " basıncı ve sağ atrium basınçlarında ise bir değişiklik gözlenmemiştir .

Burada " afterload " azaltılmasının negatif inotropik etkiyi kompanze ettiği düşünülmektedir . Bu bulguları destekleyen invitro ve klinik çalışmalar , diltiazemin konjestif kalp yetmezlikli kişilerde güvenle kullanılabilir bir ajan olduğunu işaret etmişlerdir (89 , 95) .

Intravenöz verapamil ile yapılan çalışmalarda bu ilacın normal sol ventrikül fonksiyonu olanlarda iyi tolere edilse de , kalp yetmezliği olanlarda önemli hipotansiyon ve hemodinamik bozukluğa yol açabileceği bildirilmiştir (84 , 95) . Bu bilgiler her ne kadar intravenöz diltiazemin benzer etkinlikte ve daha güvenli bir ajan olduğunu düşündürse de , henüz bu iki ilaçla yapılmış karşılaştırmalı bir çalışma yayınlanmamıştır . Sunulan çalışmada intravenöz diltiazem ve verapamilin terapötik cevap açısından etkinlik , yan etkileri açısından da güvenliliği karşılaştırıldı .

Her iki ilaç da kalp hızlarında efektif azalmalar sağladı ; verapamil ile 12 hastanın tamamında (% 100) , diltiazem ile 12 hastanın 11 ' inde (% 92) terapötik cevap alındı ve terapötik etkinlik açısından aralarında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$) . Terapötik etkinlik açısından elde edilen bulgular literatürde yayınlanan çalışmalarla benzerlik göstermektedir (15 , 72 , 90) . Çalışma boyunca diltiazem kalp hızında ortalama % 24 , verapamil ise % 35 azalma sağlamıştır ; ancak ilaçların 30 dakikalık süreç içerisinde kalp hızına olan etkileri iki yönlü varyans analiziyle incelendiğinde anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$) . Verapamilin kalp hızında daha belirgin düşme sağlıyor gibi gözükmesi bu çalışmada kullanılan doz ile ilişkili olabilir . Dominique ve arkadaşlarının ventrikül hız cevabı ile doz ve plazma düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarında ,

0.075 ve 0.15 mg / kg dozlar kullanılmış , sonuçta hızdaki azalmanın direkt olarak doz ve plazma düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (97) . Diltiazem grubunda 2 hastada 2. saatte , verapamil grubunda ise 1 hastada 3. saatte sinüs ritmine dönüş gözlemleniyse de bunun ilaç etkisi ile gerçekleştiğini söylemek oldukça güçtür . Terapötik cevap diltiazem ile ortalama 2.7 ± 1 dk . , verapamil ile 3.9 ± 5 dk ' da alınmıştır . Bu bulgu diltiazem lehine görülse de aradaki fark istatistiksel olarak anlam kazanmamıştır ($p > 0.05$) . Her iki ilaç ile yapılmış plasebo kontrollü çalışmalarda da terapötik cevabın genellikle 3 - 5 dk . içerisinde ortaya çıktığı bildirilmektedir (11 , 12 , 61 , 80) ,

Yan etkiler açısından bakıldığında öncelikle hipotansif etki üzerinde durmak uygun olacaktır . Her iki grupta da sistolik ve diastolik kan basınçlarında bazal değerlere göre anlamlı düşüşler saptanmıştır .

Maksimum düşüş 2. dakikada görülmüş , bu dakikadan sonra diltiazem grubunda bazal değerlere göre anlamlı fark ortadan kalkarken , verapamil grubunda çalışma sonuna dek devam etmiştir . Diğer bir ifadeyle hipotansif etki diltiazem ile daha kısa süreli olurken verapamil ile daha uzun süre devam etmiştir . Çalışma boyunca sistolik kan basıncında düşüş diltiazem ile ortalama % 11 , verapamil grubunda %24 olarak bulunmuştur . Verapamil sistolik kan basıncında daha belirgin düşme yapıyor gibi görünse de , ilaçların 30 dakikalık süre içinde sistolik kan basıncına olan etkileri incelendiğinde aralarında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$) . İlaçların diastolik kan basıncına olan etkileri de benzer özellikler göstermektedir . İki grupta da bazal değerlere göre anlamlı düşüşler kaydedilmiştir .

Diltiazem ile bazale göre düşüş ortalama % 13 , verapamil ile % 20 olarak bulunmuş ; ancak gruplar arasında çalışma boyunca diyastolik kan basıncına etki açısından anlamlı fark saptanamamıştır ($p > 0.05$) . Dominique ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 0.075 - 0.15 mg / kg dozlarda verapamil ile kan basıncında % 10 ' un altında düşüş gözlenirken (97) , Hwang ve arkadaşlarının çalışmasında sadece diyastolik kan basınçlarında bazal değerlere göre anlamlı düşüşler gözlenmiştir (61) .

Mutlak kan basıncı değerlerindeki değişiklik açısından çalışma geneli dikkate alındığında anlamlı fark ortaya çıkmamasına rağmen , semptomatik hipotansiyon görülme sıklığına bakıldığında iki ilaç arasında belirgin fark gözlenmiştir . Verapamil ile 4 hastada semptomatik hipotansiyon görülürken , diltiazem grubunda hiçbir hastada tedavi gerektirecek semptomatik hipotansiyona rastlanmamıştır ($p < 0.05$) . Fonksiyonel kapasiteleri NYHA Class II - III olanlarda bu hipotansif etki daha belirgin ve uzun süreli olmuştur .

Platia ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada 5 - 10 mg verapamil ile % 15 oranında semptomatik hipotansiyon gözlenmiştir (60) . Diğer çalışmalar gözden geçirildiğinde , kalp yetmezliği olmayan hastalarda verapamil ile genelde semptomatik hipotansiyon sık gözlenmemektedir (61 , 97) . Ancak sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olanlarda daha belirgin ve semptomatik hipotansiyon ortaya çıkabilmektedir (85 , 86 , 87) . Haft ve arkadaşları önceden İV kalsiyum verilmesiyle kalp hızına olan etkinin değişmediği halde hipotansif etkinin azaltılabildiğini gösteren bir çalışma yayınlamışlardır (98) .

Sunulan çalışmada gözlenen semptomatik hipotansiyon oranı verapamil dozuyla ve hastaların kalp yetmezliği açısından fonksiyonel kapasite sınıflarıyla ilişkili olabilir .

Diltiazem grubunda sadece 3 hastada asemptomatik hipotansiyon görülmüştür . Klinik çalışmalarda diltiazem ile genelde semptomatik hipotansiyon gözlenmediği gibi bu ilacın kalp yetmezliği olanlarda da güvenle kullanılabileceğini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (11 ,12 , 89 94) .

Diğer yan etkiler açısından bakıldığında önemli sayılabilecek bir bulgu saptanmamıştır .

Sonuç olarak bu çalışmada , hızlı ventrikül cevaplı atrial fibrilasyonun hız kontrolünde intravenöz diltiazemin terapötik açıdan en az verapamil kadar etkin olduğu gösterilmiştir . Ayrıca verapamil ile daha fazla sayıda semptomatik hipotansiyon görülmesi ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da çalışma boyunca bu ilacın daha belirgin hipotansiyona yol açması nedeniyle diltiazemin daha güvenli bir ajan olabileceği ortaya çıkmaktadır . Daha fazla sayıda hastayla ve verapamilin farklı dozlarıyla yapılacak yeni karşılaştırmalı çalışmalarla daha net bir yargıya varmak mümkün olabilecektir .

ÖZET

Bu çalışmada çift kör , randomize ve karşılaştırmalı olarak , atrial fibrilasyonun akut tedavisinde intravenöz diltiazem ve verapamilin etkinlik ve güvenliliği araştırıldı . Çalışmaya ventrikül hızı 120 / dk ' nın üzerinde ve sistolik kan basınçları 90 mm Hg ' den yüksek olan , diltiazem grubu için 12 , verapamil grubu için 12 olmak üzere toplam 24 hasta alındı . İntravenöz diltiazem 0.35 mg / kg (maksimum 25 mg) , verapamil 0.15 mg / kg (maksimum 10 mg) dozlarında uygulandı . Hastaların bazal kan basıncı ve kalp hızları kaydedildikten sonra 2 , 7 , 12 , 17 , 22 ve 30 . dakikalarda ölçümler tekrarlandı . Terapötik cevap kriterleri olarak kalp hızında bazale göre % 20 azalmanın olması , kalp hızının 100 / dk ' nın altına inmesi veya sinüs ritmine dönüşün gözlenmesi kabul edildi . Buna göre diltiazem grubunda 12 hastanın 11 ' inde (% 92) , verapamil grubunda ise 12 hastanın tamamında (% 100) terapötik cevap saptandı . Terapötik cevap alınması için geçen ortalama süre her iki grupta farklı bulunmadı (diltiazem ile ortalama 2.7 ± 1 dk . , verapamil ile 3.9 ± 5 dk .) . Her iki ilaç da kalp hızı , sistolik ve diastolik kan basınçlarında anlamlı derecede düşmeye neden oldu . Ancak iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı . Ortalama azalma yüzdeleri ; kalp hızında verapamil ile % 35 , diltiazem ile % 24 , sistolik kan basıncında sırasıyla % 24 ve % 11 , diastolik kan basıncında ise % 20 ve % 13 olarak bulundu .

Verapamil grubunda bir tanesi ciddi olmak üzere toplam 4 hastada tedavi gerektiren semptomatik hipotansiyon gözlenirken diltiazem grubunda semptomatik hipotansiyon gözlenmedi . İki grup arasında semptomatik hipotansiyon görülme sıklığı anlamlı derecede farklı bulundu ($p < 0.05$) .

Sonuç olarak bu çalışmada hızlı ventrikül cevaplı atrial fibrilasyonun akut tedavisinde intravenöz diltiazem ve verapamilin ventrikül hız kontrolünde benzer şekilde etkin oldukları gösterildi . Ayrıca verapamilin hipotansif yan etkisinin daha belirgin olması ve daha sık semptomatik hipotansiyona yol açması nedeniyle , intravenöz diltiazemin bu amaçla kullanım için daha güvenli bir ilaç olabileceği sonucuna varıldı .

KAYNAKLAR

- 1) Zipes DP . Specific arrhythmias : Diagnosis and treatment . Braunwald , A Text Book of Cardiovascular Medicine . W . B . Saunders Company 1992 , pp 679 - 684 .
- 2) Kalman JM , Tonkin AM . Atrial fibrillation : epidemiology and the risk and prevention of stroke . Pace - Pacing - Clin - Electrophysiol 1992 ; 15 : 1332 - 1346 .
- 3) Repique LJ , Shah SN , Marais GE . Atrial fibrillation 1992 : Management strategies in flux . Chest 1992 ; 101 : 1095 - 1103 .
- 4) Josephson ME , Buxton AE , Marchlins FE . The tachyarrhythmias . Harrison's Principles of Internal Medicine . Mac Graw Hill International Edition 1991 , pp 908 - 923 .
- 5) Sherman DG , Dyken ML , Fisher M . Antithrombotic therapy for cerebrovascular disorders . Chest 1989 ; 95 (supp. 1) : 140S - 155S .
- 6) Pritchett EV . Management of atrial fibrillation . N Eng J Med 1992 ; 326 : 1264 - 1271 .
- 7) Opie LH . Calcium channel antagonists . Drugs for the Heart . Philadelphia , W . B . Saunders Company 1991 , pp 32 - 73 .
- 8) Waxman HL , Myerburg RJ , Appel R , Sung RC . Verapamil for control of ventricular rate in paroxysmal supraventricular tachycardia and atrial fibrillation or flutter . Ann Intern Med 1981 ; 94 : 1 - 6 .
- 9) Rankin AC , Rae AP , Cobbe SM . Misuse of verapamil in patients with ventricular tachycardia . Lancet 1987 ; 2 : 472 - 474 .

- 10) Jacob AS , Nielsen DH , Gianelly RE . Fatal ventricular fibrillation following verapamil in Wolff - Parkinson - White syndrome with atrial fibrillation . *Ann Emerg Med* 1985 ; 2 : 159 - 160 .
- 11) Salemo DM , Dias VC , Kleiger RE et al . Efficacy and safety of diltiazem for treatment of atrial fibrillation and atrial flutter . *Am J Cardiol* 1989 ; 63 : 1046 - 1051 .
- 12) Dias VC , Plumb VJ . Intravenous diltiazem in patients with atrial fibrillation / flutter . *Drug Invest* 1991 ; 3 : 8 - 13 .
- 13) Goldman MJ . Normal cardiac rhythm & the atrial arrhythmias . In : *Principles of clinical electrocardiography* . Lange 11 th edition 1982 , pp 208 - 234 .
- 14) Davidson E , Weinberger I , Rotenberg Z , Fuchs J , Agmon J . Atrial fibrillation . Cause and time of onset . *Arch Intern Med* 1989 ; 149 : 457 - 459 .
- 15) Bennett D . Atrial fibrillation . *Eur Heart J* 1984 ; 5 (supp A) : 89 - 93 .
- 16) Davidson E , Rotenberg Z , Weinberg I et al . Diagnosis and characteristics of lone atrial fibrillation . *Chest* 1989 ; 95 : 1048 - 1050 .
- 17) Kopecky SL , Gersh BJ , Phil D et al . The natural history of lone atrial fibrillation . *N Eng J Med* 1987 ; 317 : 669 - 674 .
- 18) Kannel WB , Abbott RB , Savage DD , Mc Namara PM . Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation : the Framingham Study . *N Eng J Med* 1982 ; 306 : 1018 - 1022 .
- 19) Petersen P , Godtfredsen J . Atrial fibrillation - a review of course and prognosis . *Acta Med Scand* 1984 ; 216 : 5 - 9 .

- 20) Wolf PA , Dawber TR , Thomas HE Jr , Kannel WB . Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke : the Framingham Study . *Neurology* 1978 ; 28 : 973 - 977 .
- 21) Brand FN , Abbott RD , Kannel WB , Wolf PA . Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation : 30 - year follow - up in the Framingham Study . *JAMA* 1985 ; 254 : 3449 - 3453 .
- 22) Michelson EL , Dreifus LS . Acute tachyarrhythmias . Messerli , Cardiovascular Drug Therapy . W.B. Saunders Company 1990 , pp 101 - 102 .
- 23) Sokolow M , Mc Ilroy MB . Cardiac arrhythmias . *Clinical Cardiology* . Lange 1986 , pp 466 - 509 .
- 24) Murgatroyd FD , Camm AJ . Atrial arrhythmias . *Lancet* 1993 ; 341 : 1317 - 1322 .
- 25) Dunn M , Alexander J , de Silva R , Hildner F . Antithrombotic therapy in atrial fibrillation . *Chest* 1989 ; 95 (suppl. 1) : 118s - 127s .
- 26) Falk RH , Knowlton AA , Bernard SA , Gottlieb NE , Battinelli NJ . Digoxin for converting recent - onset atrial fibrillation to sinus rhythm . A randomized , double - blinded trial . *Ann Intern Med* 1987 ; 106 : 503 - 506 .
- 27) Falk RH , Leavitt JI . Digoxin for atrial fibrillation : A drug whose time has gone ? . *Ann Intern Med* 1991 ; 114 : 573 - 575 .
- 28) Coplen SE , Antman EM , Berlin JA , Hewitt P , Chalmers TC . Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion : a meta - analysis of randomized control trials . *Circulation* 1990 ; 82 : 1106 - 1116 .
- 29) Singh BN , Opie LH , Mercus FI . Antiarrhythmic agents . *Drugs for the Heart* . W.B. Saunders Company 1991 , pp 181 - 217 .

- 30) Goy JJ , Maendly R , Grbic M , Finci L , Sigwart U . Cardioversion with flecainide in patients with atrial fibrillation of recent onset . Eur J Clin Pharmacol 1985 ; 27 : 737 - 738 .
- 31) Borgeat A , Goy J , Maendly R , Kaufman U et al . Flecainide versus quinidine for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm . Am J Cardiol 1986 ; 58 : 496 - 498 .
- 32) Chouty F , Coumel P . Oral flecainide for prophylaxis of paroxysmal atrial fibrillation . Am J Cardiol 1988 ; 62 : 35D - 37D .
- 33) Anderson JL , Gilbert EM , Alpert BL et al . Prevention of symptomatic recurrences of paroxysmal atrial fibrillation in patients initially tolerating antiarrhythmic therapy . Circulation 1989 ; 80 : 1557 - 1570 .
- 34) Velebit V , Podrid P , Lown B et al . Aggravation and provocation of ventricular arrhythmias by antiarrhythmic drugs . Circulation 1982 ; 65 : 886 - 894 .
- 35) CAST investigators . Preliminary report : effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction . N Eng J Med 1989 ; 321 : 406 - 412 .
- 36) Franciosa JA , Willen M , Weeks CE et al . Pharmacokinetics and hemodynamic effects of flecainide in patients with chronic low - output heart failure (abstract) . J Am Coll Cardiol 1983 ; 1 : 699 .
- 37) Bianconi L , Roberto B , Pappalardo A et al . Effectiveness of intravenous propafenone for conversion of atrial fibrillation and flutter of recent onset . Am J Cardiol 1989 ; 64 : 335 - 338 .

- 38) Goy JJ , Metrailler JC , Hurmair L et al . Restoration of sinus rhythm in atrial fibrillation of recent onset using intravenous propafenone . Am Heart J 1991 ; 122 : 1788 - 1790 .
- 39) Joseph A , Friedman P , Cantillon C et al . Efficacy of propafenone for the acute management of atrial fibrillation . Am J Cardiol 1989 ; 63 : 1275 - 1278 .
- 40) Antman EM , Beamer AD , Cantillon C et al . Long term oral propafenone therapy for suppression of refractory symptomatic atrial fibrillation and atrial flutter . J Am Coll Cardiol 1988 ; 12 : 1005 - 1011 .
- 41) Hamill SC , Wood DL , Gersh BJ et al . Propafenone for paroxysmal atrial fibrillation . Am J Cardiol 1988 ; 61 : 473 - 474 .
- 42) Vietti RG , Veglio F , Marchisio U et al . Efficacy and safety of short intravenous amiodarone in supraventricular tachyarrhythmias . Int J Cardiol 1992 ; 35 : 77 - 85 .
- 43) Feld GK , Nademanee K , Stevenson W et al . Clinical and electrophysiologic effects of amiodarone in patients with atrial fibrillation complicating the Wolff - Parkinson - White syndrome . Am Heart J 1988 ; 115 : 102 .
- 44) Zehender M , Hohnloser S , Müller B et al . Effects of amiodarone versus quinidine and verapamil in patients with chronic atrial fibrillation : Results of a comparative study and a 2 - year follow - up . J Am Coll Cardiol 1992 ; 19 : 1054 - 1059 .
- 45) Juul - Möller S , Edvardsson N , Rehnqvist - Ahlberg N . Sotalol versus quinidine for the maintenance of sinus rhythm after direct current conversion of atrial fibrillation . Circulation 1990 ; 82 : 1932 - 1939 .

- 46) Schwartz M , Michelson EL , Sawin HS et al . Esmolol : Safety and efficacy in postoperative cardiothoracic patients with supraventricular tachyarrhythmias . Chest 1988 ; 93 : 705 - 711 .
- 47) Platia EV , Michelson EL , Porterfield JK , Das G . Esmolol versus verapamil in the acute treatment of atrial fibrillation or atrial flutter . Am J Cardiol 1989 ; 63 : 925 - 929 .
- 48) Di Bianco R , Morganth J , Freitag JA et al . Effects of nadolol on the spontaneous and exercise - provoked heart rate of patients with chronic atrial fibrillation receiving stable doses of digoxin . Am Heart J 1984 ; 108 : 1121 - 1127 .
- 49) Echt DS , Liebson PR , Mitchell LB et al . Mortality and morbidity in patients receiving encainide , flecainide or placebo . N Eng J Med 1991 ; 324 : 781 - 788 .
- 50) Flaker GC , Blackshear JL , Mc Bride R et al . Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation . J Am Coll Cardiol 1992 ; 20 : 527 - 532 .
- 51) Rawles JM . What is meant by a "controlled " ventricular rate in atrial fibrillation ? . Br Heart J 1990 ; 63 : 157 - 161 .
- 52) Beasley R , Smith DA , Mc Haffie DJ . Exercise heart rates at different serum digoxin concentrations in patients with atrial fibrillation . Br Med J 1985 ; 290 : 9 - 11 .
- 53) Rawles JM , Metcalf MJ , Jennings K . Time of occurrence , duration , and ventricular rate of paroxysmal atrial fibrillation : the effect of digoxin . Br Heart J 1990 ; 63 : 225 - 227 .

- 54) Wenger NK , Abelman WH , Roberts WC . Cardiomyopathy and specific heart muscle disease . In : The Heart . Hurst JW , Schrant RC , Rackley LE , Sonnenblick EH , Wenger NK . Mc Graw Hill 1990 , pp 1278 - 1347 .
- 55) Sellers TD , Bashore TM , Gallagher JJ . Digitalis in the pre-excitation syndrome - analysis during atrial fibrillation . Circulation 1977 ; 56 : 260 - 266 .
- 56) Sarter BH , Marchlinski FE . Redefining the role of digoxin in the treatment of atrial fibrillation . Am J Cardiol 1992 ; 69 : 71G - 81G .
- 57) Ahuja RC , Sinha N , Saran RK , Jain AK , Hasan M . Digoxin or verapamil or metoprolol for heart rate control in patients with mitral stenosis - a randomized cross - over study . Int J Cardiol 1989 ; 25 : 325 - 332 .
- 58) David D , Segni ED , Klein HO , Kaplinsky E . Inefficacy of digitalis in the control of heart rate in patients with atrial fibrillation : beneficial effect of an added beta adrenergic blocking agent . Am J Cardiol 1979 ; 44 : 1378 - 82 .
- 59) Anderson S , Blanski L , Bryd RC et al . Comparison of the efficacy and safety of esmolol , a short acting beta blocker , with placebo in the treatment of supraventricular tachyarrhythmias . Am Heart J 1986 ; 111 : 42 - 48 .
- 60) Abrams J , Anderson S , Di Bianco R . Efficacy and safety of esmolol vs. propranolol in the treatment of supraventricular tachyarrhythmias : a multicenter double - blind clinical trial . Am Heart J 1985 ; 110 : 913 - 922 .

- 61) Hwang MH , Danoviz J , Pacold I , Rad N et al . Double - blind crossover randomized trial of intravenously administered verapamil : its use for atrial fibrillation and flutter following open heart surgery . Arch Intern Med 1984 ; 144 : 491 - 494 .
- 62) Rosenqvist M , Lee MA , Moulinier L et al . Long - term follow - up of patients after transcatheter direct current ablation of the atrioventricular junction . J Am Coll Cardiol 1990 ; 16 : 1467 - 1474 .
- 63) Di Marco JP . Surgical therapy for atrial fibrillation : a first step on what may be a long road . J Am Coll Cardiol 1991 ; 17 : 976 - 977 .
- 64) Petersen P , Boysen G , Godtfredsen J , Andersen ED , Andersen B . Placebo - controlled , randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation : the Copenhagen AFASAK Study . Lancet 1989 ; 1 : 175 - 179 .
- 65) Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators . The effect of low - dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation . N Eng J Med 1990 ; 323 : 1505 - 1511 .
- 66) The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators . Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation : I Clinical features of patients at risk . Ann Intern Med 1992 ; 116 : 1 - 5 .
- 67) The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators . Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation : II Echocardiographic features of patients at risk . Ann Intern Med 1992 ; 116 : 6 - 12 .

- 68) Arnold AZ , Mick MJ , Mazurek RP et al . Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter . J Am Coll Cardiol 1992 ; 19 : 851 - 855 .
- 69) Henry PD . Comparative pharmacology of calcium antagonists : nifedipine , verapamil and diltiazem . Am J Cardiol 1980 ; 46 : 1047 - 1058 .
- 70) Braunwald E . Mechanism of action of calcium - channel blocking agents . Mechanisms of disease . N Eng J Med 1982 ; 307 : 1618 - 1627 .
- 71) Braunwald E , Sonnenblick EH , Ross J Jr . Mechanism of cardiac contraction and relaxation . Braunwald E . Heart Disease , A Text Book of Cardiovascular Medicine . W.B. Saunders Company 1992 , pp 351 - 392 .
- 72) Frishman WH , Sonnenblick EH . Calcium channel blockers . In : The Heart , Seventh International Edition , Mc Graw Hill 1990 , pp 1731 - 1748 .
- 73) Frishman WH , Teicher M . Antianginal therapy for silent myocardial ischemia . Am Heart J 1987 ; 114 : 140 .
- 74) Yusuf S , Furberg C . Effect of acute or chronic administration of calcium antagonists on mortality following myocardial infarction . J Am Coll Cardiol 1987 ; 9 : 24A .
- 75) The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group . The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction . N Eng J Med 1988 ; 319 : 385 - 392 .
- 76) Rosen MR , Wit AL , Hoffman BF . Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias . VI . Cardiac effects of verapamil . Am Heart J 1975 ; 89 : 665 - 673 .

- 77) Schamroth L . The clinical use of intravenous verapamil . Am Heart J 1980 ; 100 : 1070 - 1075 .
- 78) Zipes DP . Management of cardiac arrhythmias : Pharmacological , electrical , and surgical techniques . In : Braunwald E . Heart Disease , A Textbook of Cardiovascular Medicine . W.B. Saunders Company 1992 , pp 628 - 66 .
- 79) Rutherford JD , Braunwald E . Chronic ischemic heart disease . Braunwald E . Heart Disease , A Text Book of Cardiovascular Medicine . W.B. Saunders Company 1992 , pp 1292 - 1364 .
- 80) Aronow WS , Landa D , Plasencia G et al . Verapamil in atrial fibrillation and flutter . Clin Pharmacol Ther 1979 ; 26 : 578 - 583 .
- 81) Schwartz JB . Verapamil in atrial fibrillation : The expected , the unexpected and the unknown . Am Heart J 1983 ; 106 : 173 - 176 .
- 82) Strasberg B , Sagie A , Rechia E et al . Deleterious effects of intravenous verapamil in Wolff - Parkinson - White patients and atrial fibrillation . Cardiovasc Drugs Ther 1989 ; 2 : 801 - 806 .
- 83) Buxton AE , Marchlinski FE , Doherty JU et al . Hazards of intravenous verapamil for sustained ventricular tachycardia . Am J Cardiol 1987 ; 59 : 1107 - 1110 .
- 84) Packer M , Meller J , Medina N . Hemodynamic consequences of combined beta adrenergic and slow calcium channel blockade in man . Circulation 1982 ; 65 : 660 - 668 .
- 85) Singh BN , Phil D , Roche A HG , Effects of intravenous verapamil on hemodynamics in patients with heart disease . Am Heart J 1977 ; 94 : 593 - 599 .

- 86) Böhm M , Schwinger R HG , Erdmann E . Different cardiodepressant potency of various calcium antagonists in human myocardium . Am J Cardiol 1990 ; 65 : 1039 - 1041 .
- 87) Urquhart J , Patterson RE , Bacharach SL et al . Comparative effects of verapamil , diltiazem , and nifedipine on hemodynamics and left ventricular function during acute myocardial ischemia in dogs . Circulation 1984 ; 69 : 382 - 390 .
- 88) Chaffman M , Brogden RN . Diltiazem : A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy . Drugs 1985 ; 29 : 387 - 454 .
- 89) Walsh RW , Porter CB , Starling MR , O'Rourke RA . Beneficial hemodynamic effects of intravenous and oral diltiazem in congestive heart failure . J Am Coll Cardiol 1984 ; 3 : 1044 - 1050 .
- 90) Dougherty AH , Jackman WM , Naccarella GV . Acute conversion of paroxysmal supraventricular tachycardia with intravenous diltiazem . Am J Cardiol 1992 ; 70 : 587 - 592 .
- 91) Frabetti L , Capucci A , Gerometta PS et al . Intravenous diltiazem in patients with paroxysmal re - entrant supraventricular tachycardia . Int J Cardiol 1989 ; 23 : 215 - 21 .
- 92) Waleffe A , Hastir F , Kulbertus HE . Effects of intravenous diltiazem administration in patients with inducible tachycardia . Eur Heart J 1985 ; 6 : 882 - 890 .
- 93) Ellenbogen KA , Dias VC , Plumb VJ et al . A placebo - controlled trial of continuous intravenous diltiazem infusion for 24 - hour heart rate control during atrial fibrillation and atrial flutter : a multicenter study . J Am Coll Cardiol 1991 ; 18 : 891 - 897 .

- 94) Heywood JT , Graham B , Marais GE , Jutzy KR . Effects of intravenous diltiazem on rapid atrial fibrillation accompanied by congestive heart failure . Am J Cardiol 1991 ; 67 : 1150 - 1152 .
- 95) Chew CYC , Hecht HS , Collett JT et al . Influence of severity of ventricular dysfunction on hemodynamic responses to IV administered verapamil in ischemic heart disease . Am J Cardiol 1981 ; 47 : 917 - 922 .
- 96) Steinberg JS , Katz RJ , Bren GB . Efficacy of oral diltiazem to control ventricular response in chronic atrial fibrillation at rest and during exercise . J Am Coll Cardiol 1987 ; 9 : 405 - 411 .
- 97) Dominic J , McAllister RG , Kuo CS , Reddy CP , Surawicz B . Verapamil plasma levels and ventricular rate response in patients with atrial fibrillation and flutter . Clin Pharmacol Ther 1979 ; 26 : 710 - 713 .
- 98) Haft JI , Habbab MA . Treatment of atrial arrhythmias . Effectiveness of verapamil when preceded by calcium infusion . Arch Intern Med 1986 ; 146 : 1085 - 1088 .

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**