

VERAPAMILİN (ISOPTİN) ANTIARİTMİK TESİRİ İLE İLGİLİ BİR ÇALIŞMA.

Dr. Aydoğan ALBAYRAK (x)

Dr. Baki KOMŞUOĞLU (xx)

Dr. Hilmi ÖZKUTLU (xx)

Ö Z E T :

Taşikardisi veya aritmisi bulunan 40 vak'ada verapamilin İ.V. yolla verilmesi ile alınan neticeler tartışılmış ve verapamilin antiaritmik özelliği gözden geçirilmiştir.

Vak'alarımızın 20 tanesinde istenen kesin sonuç alınmış 6 vak'ada tamamen tesirsiz olduğu saptanmıştır.

Yetersizliği bulunmayan ve aktivasyonsuz romatizmal kapak lezyonları ile ASK Hastalığı bulunan hastaların taşı-aritmik komplikasyonlarının önlenmesinde isoptinin iyi bir etkiye sahip olduğu kanısına varılmıştır.

Ayrıca ventriculer orijinli ekstrasistollerin önlenmesinde iyi bir tesire sahip olduğu, supra ventriküler taşikardilerin tedavisinde ilk tercih edilecek ilaçlar arasında bulunduğu araştırmamızda saptanmıştır.

Romatizmal orijinli kalp hastalıklarının aktivasyonlu olup olmadıklarının tesbitinde; ayrıca tanıda verapamilin bir test olarak kullanılabileceği bunun için ileri araştırmaların lüzumlu olduğu kanısına varılmaktadır.

G İ R İ Ş

Kalp hastalıklarında ritim bozuklukları nedeni ile meydana gelen ani ölümlere oldukça sık olarak rastlanır (1) Bunlara karşı gerekli tedbirlerin zamanında alınması ve tedavilerinin zamanında, uygun şekilde yapılması

pratik yönden büyük önem taşır. Çünkü aritmiler kalp hastalıklarında terminal bir belirti veya komplikasyon olmaktan çok gelip geçicidirler. Miyokardı oldukça sağlam durumda olan ve bu nedenle belki daha uzun yıllar yaşama şansı

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları
(xx) Aynı Klinik Uzmanı.

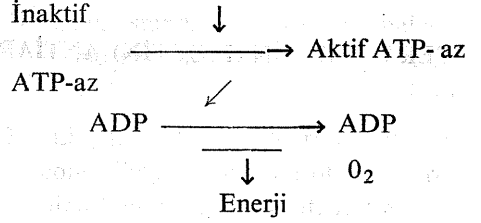
Kürsü Yöneticisi Doç. Dr.

bulunan bir hastada ansızın ortaya çıkan ve fetal olabilecek özellik taşıyan bir aritmiyi, dakika ve hatta saniyelerle sayılabilecek kısa bir süre içinde tedavi etme zorunluluğu vardır.

Ülkemizde isoptin olarak tanınan verapamil, ilk olarak miyokardın iskemik hastalıklarında kullanılmış, fakat uygulanması sırasında ayrıca antiaritmik özellikleri de olduğu öğrenilmiştir (2,3). Verapamil, kalbin depolarizasyonu sırasında miyofibril içine girerek adenosin trifasfatazı inaktif durumdan aktif durum getiren kalsiyum iyonunun bu etkisini, onun hücre, içine girmesini engelliyerek inhibe eder. Böylece, miyofibril içindeki inaktif adenosin trifosfataz aktif duruma dönüştürülemez. ATP az aktive edilemeyince ATP de ADP ye dönemez ve böylece miyokardın oksijen sarfı azalır. Bu durum şu şekilde şematize edilebilir (Şekil: I).

Hücre Uyarımı

1. Ca^{++} nın hücre içine girmesi
2. Mitokondrilerdeki Ca^{++} nın serbest hale gelmesi.



Verapamilin bu etkisi yanında, koroner arterler üzerine doğrudan doğruya vazodilatör etkisi de vardır ve bu, pentaitrol tetranitrat yada nitroglicerin gibi diğer koroner dilatatörlerin etkisini bloke etmeksizin meydana gelir. Verapamilin klinik yönden önemli bir üstünlüğü de kalp yetersizliği meydana getirmemesidir ki, bu beta reseptörleri uygulanması sırasında sık sık karşılaşılan bir problemdir.

MATERYEL VE METOD :

Materyelimiz, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Numune Hastanesine 14.3.1972-10.12.1974 tarihleri arasında başvuran hastalar arasında, kendilerinde tedaviyi gerektiren aritmi hali bulunan 40 vak'adan oluşmuştur. Bu vak'aların tanılarına ve aritmi şekillerine göre dağılımları Tablo: I ve II'de görüldüğü gibidir.

Hastaların adı, cinsi, yaşı, hastalığı, aritmi tipi, aritminin isoptinden önceki ve sonraki durumu ve sonuçların değerlendirilmeleri Tablo: 3,4 ve 5 te özetlenmiştir. Burada, isoptine alınan cevap, kalp atımlarında isoptinden önce ve sonraki sayı farkı, isoptinden önceki nabzın

% 40' ı veya onun üzerinde ise sonuç (+4), % 30-40 arası ise (+3), % 20-30 arası ise (+2), % 10-20 arası ise (++) olarak değerlendirilmiş ve % 10 un altındaki yavaşlamalar "cevap alınmadı" şeklinde kabul edilmiştir. Bu tedaviden önce bütün hastaların tam bir hikayeleri alınmış ve fizik muayeneleri ile, kendilerinde mevcut organik hastalıkların kesin tanıları için gerekli idrar, kan, biyokimya, elektrokardiografik ve radyolojik incelemeler yapılmıştır. Isoptin uygulanacağı zaman hastalara EKG aleti bağlanıp 5 mg isoptinin İ.V. olarak 1 dakikada verilmesinden önce ve 1,3,5, 10 dakika sonra traseler alınmıştır.

TABLO: I- ISOPTİN UYGULANAN ARİTMİLİ HASTALARIN TANILARI

H A S T A L I K	Vak'a Sayısı
Romatizmal valvuler kalp hastalığı	4
Aktif	
İnaktif	11
Arteriosklerotik-Hipertansif Kalp Hastalığı	12
Kronik Pulmonale	5
Tireotoksikoz	2
Lösemi-Miyokardik	1
Adrenalin İntoksikasyonu	1
Akut Kolesist.	1
Kendilerinde kesin hastalık bulunmayan	3
T O P L A M	40

TABLO: II- ISOPTİN UYGULANAN HASTALARDA SAPTANAN ARİTMİ TIPLERİ

A R İ T M İ T İ P İ	Vak'a Sayısı
Sinuzal Taşikardi	12
Sinuzal Taşikardi + Vent. Ekstrasistoller	1
Atrial fib.; Atrial Flatter	13
Atrial Fib + Sık Ekstrasistoller	1
Subraventrikuler Taşikardi	6
Bigemine Ekstrasistoller	3
Sık Ekstrasistoller (>20/dk)	1
Salvo Halinde Ekstrasistoller	1
Sinus Duraklaması	1
Ventriküler Taşikardi	1
T O P L A M	40

TABLO I: III- ROMATİZMAL VALVÜLER KALP HASTALIKLARINDA ARITMİLAERİN CEVAP VERME DURUMLARI

Sıra	Adı		Cins		T a n ı	Arıtmı	N a b ı z		Fark	Düşüş		Sonuç	
	Soy.	Yaş	Önce	Sonra			Yüzdesi	+					
1	Ş. Y	E. 20	Romatizma Val.			Kalp Hast.	A. F.	138	124	14	> 10	1	
2	A. Ç.	K. 25	Kalp Hast.					Sin. Taş.	150	144	6	< 10	0
3	B. İ.	K. 21	"					A. F.	184	140	44	> 20	2
4	S. İ.	E. 45	"					" "	108	75	33	> 30	3
5	H. A,	E. 28	"					" "	154	72	82	> 40	4
6	H. A.	E. 77	"					" "	144	69	575	> 40	4
7	H. B.	E. 43	"					" "	150	64	86	> 40	4
8	M. Y.	E. 29	"					" "	148	58	90	> 40	4
9	S. S.	K. 35	"					" "	160	58	102	> 40	4
10	G. Y.	E. 34	"					" "	160	55	105	> 40	4
11	M. K.	K. 32	"					" "	176	84	92	> 40	4
12	G. G.	K. 23	"					" "	164	80	84	> 40	4
13	P. A.	K. 22	"					" "	163	60	103	> 40	4
14	A. A.	E. 30	"					" "	150	94	56	> 30	3
15	F. T.	K. 32	"					" "	260	80	18	> 40	4

TABLO: IV- Arteriosklerotik Kalp Hastalarında Aritmilerin İsoptine Cevap Verme Durumu

Sıra	Adı Soy.	Cins Yaş	T a r i	Aritmi Tipi	N a b i z		Fark	Düştüş Yüzdesi	Sonuç +
					İsoptinden Önce	İsoptinden Sonra			
1	C.G.	K.62	Asterasklerotik Kalp Hast.	Supr. V. T.	190	80	110	>40	4
2	S.K.	K.65	"	"	164	104	60	>30	3
3	S.Ö.	K.51	"	Sin. T.	210	89	121	>40	4
4	M.A.	E.49	"	"	144	68	76	>40	4
5	M.D.	E.71	"	A.F.	140	60	80	>40	4
6	M.A.	K.46	"	S.T.	140	130	10	<10	0
7	M.E.	E.65	"	A.F.	144	55	89	>40	4
8	H.Ş.	K.68	"	Sin. T.	124	120	4	<10	0
9	G.D.	K.65	"	A.F.	128	64	64	>40	4
10	A.G.	K.60	"	Sin. T.	136	115	21	>10	1
11	G.T.	K.61	"	"	168	56	112	>40	4
12	A.T.	K.53	"	"	132	120	12	<10	0

TABLO: V- ÇEŞİTLİ HASTALIKLARDA ARITMİLERİN ISOPTİNE CEVAP VERME DURUMLARI

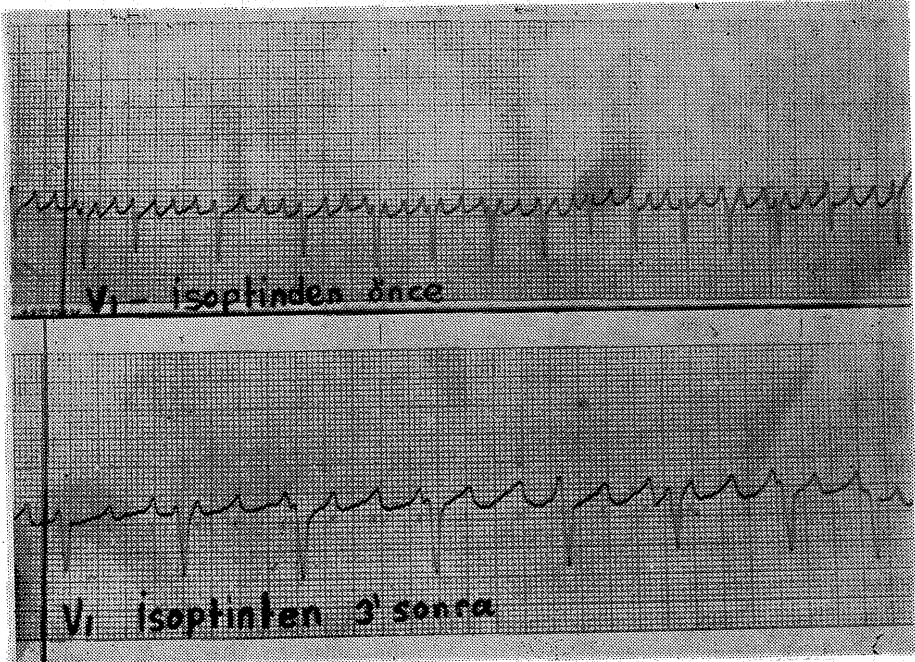
Sıra	Adı	Cins	Tanı :	Aritmi	N a b i z		Fark	Düşüş	Sonuç
					Yaş	İsoptinden Önce			
1	Z.B.	K.45	Kr. Kor. P.	Sim. T.	180	136	44	>30	3
2	S.E.	K.65	"	"	138	104	34	>20	2
3	K.B.	K.50	"	Bigel, E.	94	45	49	>40	4
4	Z.Ö.	K.68	"	"	95	75	20	>20	2
5	M.O.	K.65	"	Sık Ekskt.	88	80	8	<10	0
6	N.M.	K.23	Tireotoksikoz	Supr. V.T.	260	100	160	>40	4
7	N.K.	K.19	"	Sin. T.	144	102	42	>20	2
8	A.G.	K.18	Adrenalin İnt.	"	150	120	30	=20	2
9	H.K.	E.42	Akut Kolesistit	Bigem. E.	108	79	38	>30	3
10	A.O.	E.27	Normal	Supr. V.T.	214	100	114	>40	4
11	Z.K.	K.33	Lösemi	Sin. T.	160	144	16	=10	21
12	N.İ.	E.39	Normal	Salvo E.	124	75	49	DV < 30	3
13	F.A.	K.17	"	Sin. Dur.	80	80	0	>10	0

BULGULAR :

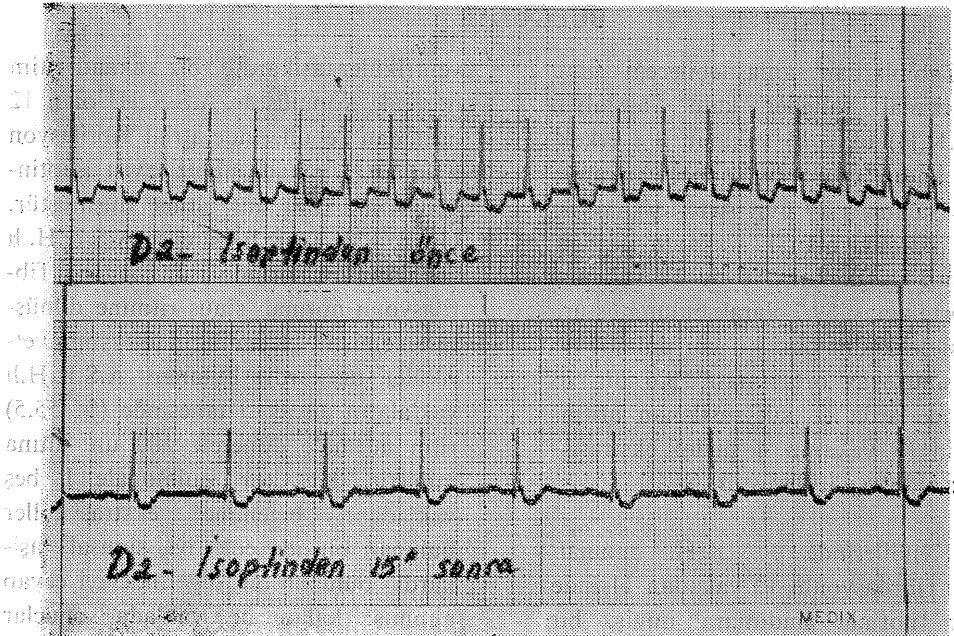
Tablolardan anlaşılacağı gibi romatizmal valvüler kalp hastalığı (R.V.K.H) olan 15 vakanın 8 i erkek 7 si kadın olup, bu onbeş vakanın yaş ortalaması 29 dur. Arteriosklerotik kalp hastalığı olan 12 vakanın ise 9 u kadın 3 ü erkektir ve bu 12 vakanın yaş ortalaması 59.7 olarak bulunmuştur. Hepsi de kadın olan kr. kor pulmonale vakasının yaş ortalaması 58.6 dır ve bu vakalarda en sık rastlanan aritmi tipinin (5 vakanın 4 ünde) ekstrasistoller olduğu görülmüştür.

Kendilerinde R.V.K.H. bulunan atrial fibrilasyonlu 13 vakadan 11 inde nabız normal hudutlara inmiş, bir vakada % 10, bir diğer vakada % 20 kadar bir yavaşlama meydana gelmekle beraber 100 ün üzerinde kalmıştır. Sinuzal taşikardisi olan bir vakada hiç bir düzelme olmamasına rağmen

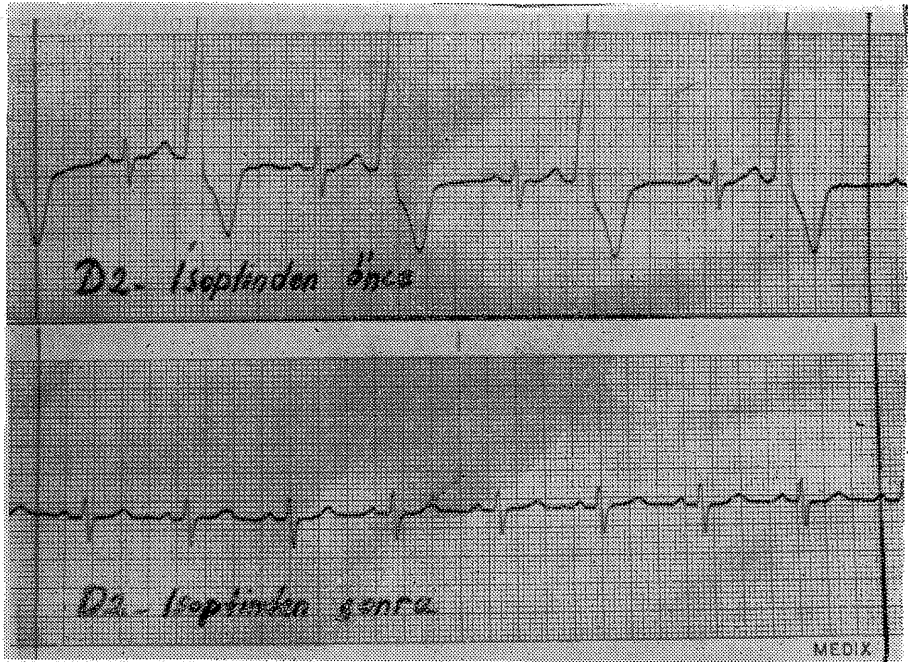
ventriküler taşikardili bir vakaad ritim normale dönmüştür. A.S.K.H. olan 12 hastadan kendilerinde atrial fibrilasyon bulunan 3 vakada nabız sayısı isoptinden sonra 100 ün altına düşmüştür. Gerek R.V.K.H. lı, gerekse A.S.K.H. lı vakaların hiç birinde isoptin atrial fibrilasyonu normal sinus ritmine dönüştürmemiştir. Kendilerinden supraventriküler taşikardi bulunan A.S.K.H.lı vak'aların ancak 5 tanesinde (% 55,5) ritim normale dönerek 100 un altına inmiştir. Kr. kor pulmonale li beş vak'adan; bigemine ekstrasistoller bulunan birinde çok iyi, sinusal taşikardi bulunan bir diğerinde iyi cevap alınmış; kalan üç vak'ada sonuçlar yeterli bir düzelme olmadığını göstermiştir. Çeşitli hastalıklarda aritmilerin isoptine cevap verme durumları Resim: 1,2,3 ve 4 de toplu olarak gösterilmektedir.



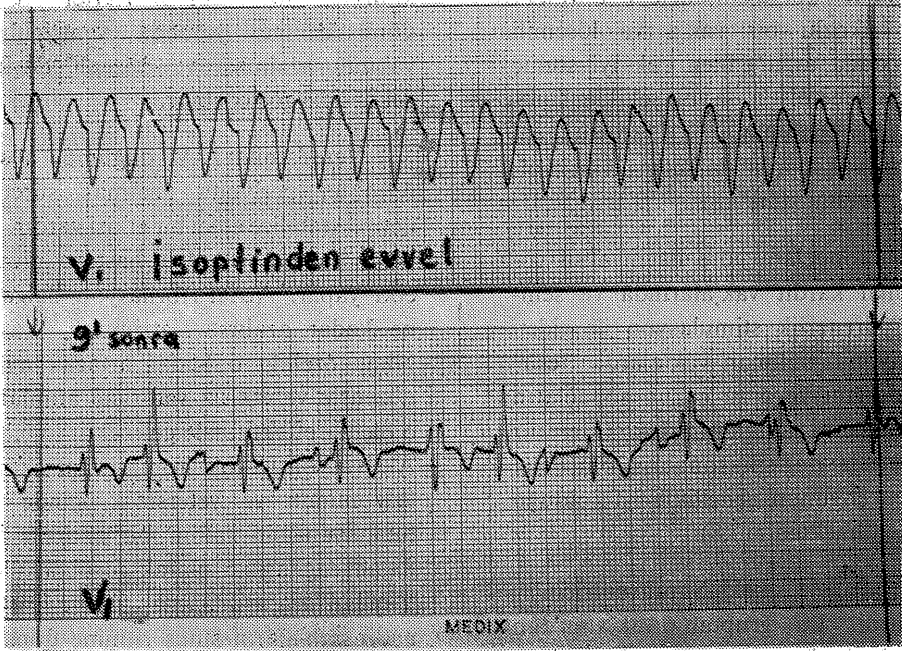
Resim: 1-C.G. Kadın. 23 Yaşında Teşhis: Romatizma valvuler kapaklezyonu EKG: Fibrilo-Filatter.



Resim:2- A. O., Erkek, 27 yaşında
Teşhis : Fizik Muayene ve Labratuvar normal. EKG: S.V. Taşikardi.



Resim : 3- H.K. Erkek, 42 yaşında.
Teşhis : Akut Kolesistit.
EKG: Bigemine ekstrasistol



Resim: 4- F.T. Kadın, 32 Yaşında.

Teşhis : Romatizmal Valvüler kalp hastalığı.

EKG: Ventriculer Taşikardı.

T a r t i ş m a

Normal şahıslarda yapılan çalışmalar verapamilin koronerlere dilatatör olarak tesir ettiğini göstermiştir. Arteriosklerotik kalp hastalığı bulunan şahıslarda koroner kanlanmayı istatistik ve klinik anlamda değiştirmedeği bilinmektedir (4). İletime olan etkisi üzerinde yapılan araştırmalar biraz daha değişik sonuçlar vermektedir. Sağlam kişilerde İ.V. olarak 20-40 mg. lık dozlarda verildiğinde EKG de p dalgası ve PO mesafesinde istatistik anlamda önemli bir genişleme ve QRS komplekslerinde herhangi bir değişme olmadığı saptanmıştır (5). Bu sonuçlara göre Verapamil sağlam kimselerde, koroner dilatatör tesire sahip bulunmaktadır. A-V iletimin

yavaşlamasını sağlamakta fakat ventrikül komplekslerine etkisiz bulunmaktadır. Bu sonuçlar verapamilin koroner dilatasyonu ve iletim üzerine etkisini gösterdiğinden çalışmamız dışında bırakılmıştır.

Verapamilin antiaritmik özelliği anlaşıldıktan sonra birçok klinikler bunu çeşitli aritmi tiplerinde kullanmışlar; aritmideki etkisi hakkında bazen önemli bazen önemsiz sonuçlar aldıklarını rapor etmişlerdir (6,7).

1. Sinus Taşikardisi : Bu gruptaki 12 vak'ımızda oldukça değişik sonuçlar elde edilmiştir. ASK Hastalığı bulunan 7 vak'ının 3 tanesinde kesin sonuç

alınmış, K. kor Pulmonele'li 2 vak'a, Tiretoksikozlu bir vak'a ve lösemili bir vak'ada arzu edilen çok iyi sonuç elde edilememiştir. Aynı şekilde sinus taşikardisi bulunan aktif romatizmal karditli vak'alarda da ilacın etkisiz olduğu görülmüştür.

Bu sonuçlara göre ilacın aktif romatizmal kardit vak'alarında ve sempatik adrenerjik stimülasyon ile giden infeksiyonu bulunan vak'alarda tesirsiz kaldığını ve arzu edilen sonuçların alınmadığını saptamış olduk. Literatür bilgilerinde değişik sonuçlar olmasına rağmen çoğunun genellikle iyi olduğu rapor edilmektedir (7,8).

2. Paroksizmal Supraventriculer Taşikardi: Bu gruptan 6 vak'amızdan hepsinde kesin sonuç alınmış ve sinus ritmine döndükleri saptanmıştır. Bir vak'amızda 4 saat sonra tekrar S.V. Taşikardi meydana gelmiş, İ.V. 10 mg isoptir tekrarlandıktan sonra cevap alınamamış ve Pronestyl ile sonuç elde edilmiştir. Aritmili 181 vak'alık bir seride 20 paroksizmal supraventriculer taşikardi tesbit edildiği vechesinde kesin sonuç alındığı bildirilmiştir (8). Bu konuda bütün araştırmacıların genellikle çok başarılı sonuçlar aldıkları rapor edilmektedir (2,8).

3. Atrial Fibrilasyon ve Flutter Vak'alarımızın 16 sında hızlı atrial fibrilasyon bulguları bulunuyordu. İki vak'a hariç, diğer bütün vak'alarda kesin olarak atrial hızda yavaşlama ve ventriculer cevapta bariz bir düzelme saptanmıştır. Vak'alarımızın hiçbirinde sinus ritmine dönüş olmamıştır. Atrial fibrilasyonda ventrikül iletimindeki düzensizliğin kaynağı A-V blok ve gizli iletim meydana getirir. Bu durum

klonikte, fibrilasyonun flutter haline dönüştürülmesi yanında ventriculer cevabının azalması ve düzenli duruma gelmesi ile gözlenebilir.

Verepamilin A-V, düğümde absolu refrakter periyodu uzatmak suretiyle iletimi stabilize edici bir etkisi vardır. Bu, hemodinamik yönden hastaya olumlu etki yapar. Atrial fibrilasyon dalgaları ne kadar azalırsa atriumun kasılabilme özelliği o kadar artacak ayrıca düzensiz ve etkisiz ventriculer atımlarında o ölçüde efektif hale gelecektir (5,6,8,9). Aktivasyonsuz bir romatizmal kapak lezyonunun ve yetersizlik içinde bulunmayan bir kalbin bu etkiden faydalanacağı aşikar olarak görülmektedir. Yapılan araştırmalarda fibrilo-flatterli nadir vak'aların sinus ritmine dönmesi dışında fibrilasyonlu hastaların sinus ritmine dönüş göstermediği, buna karşılık atrial hızda önemli ölçüde azalma olduğu bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda literatür bilgilerinin doğrular durumdadır. Scamroth(8) un 115 atrial fibrilasyonlu vak'asının 11 inde ventriculer hızda yavaşlama olduğu, Atrial-flatterli 15 vak'anın 11 inde ventriculer cevabın azaldığı rapor edilmiştir. Bir çalışmada (2) 20 vak'anın 19 unda ventriculer atım sayısında azalma olduğu saptanmıştır.

4. Ventriculer Taşikardi: Ventriculer taşikardi saptanan bir vak'aya İ.V. verepamil verilmiş ve 9 dk sonra ani bir cevapla hastanın taşikardi nöbetinden çıktığı ve 2. derecede blokla seyreden bir ritm gösterdiği saptanmıştır. Genellikle bu tür aritmide verepamil tesirsizdir (8,10).

5. Ventriculer Ekstrasistol: Literatür bilgileri verepamilin İ.V. tatbi-

katı ile ektopik odakları süprese ettiği ve vak'aların yarısında çoğunda iyi neticeler elde edildiğini kaydetmektedirler (8,10,11). Schamroth'uh 23 ventriküler ekstrasistolü vak'asının 11'inde düzelme veya kaybolma saptanmıştır. Değişik şekillerde meydana gelir 7 V, ekstrasistolü vak'anızın hepsinde çok iyi netice alınmıştır. Bunlardan ; 6 tane-

sinde ekstrasstoller tamamen kaybolmuş Salvo ekstrasistolü bir vak'ada ise durum normale dönüşmüştür.

6. Sinüs Duraklaması: Tesbit edilen bir vakamızda verapamilin hiçbir etkisi olmamıştır. Bu tip aritminin verapamille düzeltilmesine dair de herhangi bir çalışma literatürde tesbit edilememiştir.

SUMMARY :

A Study Concerning the Antiarrhythmic Effect of Verapamil (İsoptin)

The results of İ.V. administration of verapamil on 40 cases, who had tachycardias or arrhythmias, were discussed and antiarrhythmic effect of the drug reviewed.

Complete recovery were obtained on 20 cases and no improvement were seen on six.

It was concluded that verapamil is markedly effective to prevent of arrhythmias of patients who have

arteriosclerotic heart disease or rheumatismal valvular heart disease without failure and activation.

It is also effective to control ventricular premature beats and may be considered among the Selected drugs for treatment of supraventricular tachycardias.

It is our opinion that verapamil may be used as a test drug for deciding about the presence of activation on a case with R. valvular, heart disease, However further studies seems be necessary to speak with certainty.

KAYNAKLAR :

1. N. Akçalı,: Akut Miyokard İnfarktüs Hastalarının Koroner Unitede takibi ile aritmi komplikasyonlarının tesbiti ve tedavisi, uzmanlık tezi Erzurum, 1972
2. Bender, F., Kojima, N., Replah, M.D., and Oelmann, G.: Behandlung von kammer tachykardien mit isoptin. Medizinische Welt. 18: 715, 1968.
3. Rodrigues-Pereira, E., and Viana, A.P., The actions of verapamil experimental arrhythmias. Arzneimittel- Forschung (1968), 18, 175.
4. Luebs, ED., et all Effect of nitroglycerin, intensain, isoptirn and papaverine on coronary blood flow in man. Amer. J.. Cardiol, 17: 535, 1966

5. Bass, O., et al.: Ein Beitrag zum antiarrhythmischen Wirkungsmechanismus von isoptin. SCHWEIZ. Med. WSCHR., 101: 792, 1971.
6. Feraso, J.D., et al.: The Effect of iproveratril in cardiac arrhythmias. Rev. Argent. Cardiol., 34: 211, 1967.
7. Brichard, G., et al.: Verapamil in cardiac dysrhythmias during anaesthesia. Brith. J. ANAESTH. 42: 1005, 1970.
8. Schamrot, L., et al.: Immediate effects of intravenous verapamil in cardiac arrhythmias. Brit. J. Med., 2: 660, 1972.
9. Diewitz, M., et al.: Zur Behandlung tachykarder rhythmusstörungen mit verapamil. med. klin. 64: 1699, 1969.
10. Dostschschizin, W.L., et al.: Primjenije isoptina pri grudnoj zabze i naruschenijach ritmasserdca. Kardiologia., 8: 32, 1967.
11. Barosch, R.: Die Behandlung von Herzarrhythmien mit dem Herzsympatikolytikum. Iproveratril. W. Clin. Wochenschrift., 46: 856, 1967.
12. Nazli, N.: Verapamilin atrial fibrilasyonu etkisi. Uzmanlık tezi. Hacettepe 1973.