

## KRONİK COR PULMONALEDE BRONKODİLATATÖR İLAÇLARIN KARDİAK ARİTMİLER ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Dr. Sedat DEMİR (x)  
Dr. Pınar ÇELİK(xx)  
Dr. Mehmet ALTINIŞIK(xx)  
Dr. Hülya GÜVENCE(x)  
Dr. Cemal LÜLECİ(xxxx)  
Dr. M. Hamdi MUZ(xxx)

### ÖZET :

*Bu çalışmada kronik korpulonaledé bronkodilatasyon sağlamak amacıyla sıklıkla kullanılan teofilin ve B2 agonisti drogların kardiak aritmojenik potansiyelleri incelendi. 20 Hastaya hiçbir ilaç almazken, tek başına teofilin, tek başına B2 agonisti alırken ve her iki ilaç kombine kullanılırken 24 saatlik Holter monitör kaydı yapıldı. Sonuçda B2 agonistlerinin aritmojenik etkilerinin önemsiz olduğu, teofilin'in önemli aritmojenik potansiyeli bulunduğu, kombine tedavinin tek başına teofilin kullanılmasından daha fazla aritmi riski taşımadığı ortaya konuldu.*

### GİRİŞ :

Kronik cor pulmonaledé hastalığın hemen bütün aşamalarında kardiak aritmilere sıklıkla rastlandığı bilinmektedir (1). Bu hastalarda gerek altta yatan akciğer hastalığı gerekse oluşan veya cor pulmonale'ye sıklıkla eşlik eden çeşitli kardiak patolojiler değişik tipte aritmilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Hipoksi, elektrolit düzensizlikleri, iskemik kardiak bozukluklar, sistemik arteriel hipertansiyon, atrial ve ventriküler hipertrofi veya dilatasyonlar aritmileri kolaylaştıran en önemli faktörlerdir (2). Kronik Cor Pulmonale'li hastaların semptomatik tedavisinde bronkodilatatör ilaçlar sıklıkla kullanılmaktadır. ancak kullanılan bu ilaçların kardiak aritmiler üzerindeki etkileri, mevcut aritmileri provoke etme veya yeni aritmileri ortaya çıkarma riskleri konusu araştırmacıların dikkatini çekmiş ve bu konuda çeşitli çalışmalar birbirlerinden farklı

#### Yazışma Adresi:

Uz.Dr. Sedat Demir S.S.K. Elazığ Hastanesi Tel: 32691/ELAZIĞ

Bu çalışma 10-13 Eylül 1991'de Trabzonda Yapılan Ulusal Kardiyoloji Toplantısında bildiri olarak sunulmuştur.

(x) Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Uz. Dr.

(xx) Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Dr.

(xxx) Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Yard. Doç. Dr.

(xxxx) Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Prof. Dr.

sonuçlar bildirilerek literatürde yerini almıştır. Bizde bu çalışmamızda iki ana bronkodilatatör grup olan teofilinler ile B2 agonistlerinin gerek tek başlarına gerekse kombine kullanımlarındaki aritmojenik etkilerini inceledik, çalışma yöntemimizi ve sonuçlarımızı sunduk.

## MATERYAL VE METOT:

Çalışma kapsamına Fakültemiz İç Hastalıkları ve Göğüs Hastalıkları Kliniklerine kronik or pulmonale tanılara ile yatırılan yaş ortalamaları 57.2 ( $\pm 8.45$ ) olan 20 hasta alındı. Hastalara akciğer fonksiyon testleri uygulandıktan sonra kardiyak aritmilere neden olabilecek bütün medikasyonlar kesildi. Çalışma boyunca birinci gün hiç bir bronkodilatatör ilaç verilmeyen, ikinci gün tek başına teofilin, üçüncü gün tek başına B2 agonisti (salbutamol) ve dördüncü gün iki ilaç kombine verilerek 24'er saatlik ambulatuvar EKG (Holter monitörü) takibi yapıldı. Dekompansasyon kalp yetmezliği olan ve dijital kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaya herhangi bir tedavi yapılmazken, ve ilaç verildiği günlerde görülen aritmiler gözden geçirildi. Kayıtlar hem Holter monitör cihazına bağlı bilgisayar ile hemde tarafımızdan izlenerek değerlendirildi. Ventriküler nodal ve atrial kaynaklı ekstrasistoller, atrial ve ventriküler taşikardi nöbetleri, bigemine, trigemine ve salvo ekstrasistoller ayrı ayrı belirlenip kaydedildi. Çalışma sonuçlarımız istatistiki olarak varyans analiz ve Student's t testleri ile değerlendirildi.

## SONUÇLAR:

Sonuçlar gözden geçildiğinde (Tablo 1) kalp hızının özellikle teofilin olmak üzere salbutamol ve kombine tedavide de arttığı görülmektedir. ( $p \leq 0.05$ ) Aritmojenik etki yönünden bakıldığında teofilin grubu ilaçların sıklıkla atrial kaynaklı olmak üzere aritmi insidansını arttırdığı, mevcut aritmileri çoğalttığı belirlendi. Atrial ekstrasistoller ve supraventriküler taşikardiler teofilin ile belirgin olarak artmaktaydı. B2 agonistleri grubunda da bu etkinin bulunduğu ancak teofilin'e göre çok daha az olduğu belirlendi. Kombine tedavi tek başına teofilin ile tedaviden atrial aritmiler açısından belirgin olarak farklılık göstermemekteydi. Ventriküler ekstrasistollere hasta hiç ilaç almazken çok sıklıkla rastlanmasına karşın teofilin tedavisi ile önemli ölçüde artmakta, basit ekstrasistoller bazen ciddi ventriküler aritmilere dönüşmekteydi. Özellikle R on T özelliği gösteren VPS'ler sık olarak ortaya çıkmaktaydı. B2 agonistlerinde bu etki bulunmakla birlikte ihmal edilebilir düzeylerde olmaktaydı. Ventriküler ekstrasistoller açısından da kombine tedavi ile tek başına teofilin tedavisi arasında belirgin farklılık bulunmamaktaydı. Bigemine ve trigemine VPS 'lere bütün takipler boyunca değişik oranlarda rastlanmaktaydı. Gerek atrial gerekse ventriküler aritmiler istatistiki olarak değerlendirildiğinde bazale göre B2 agonistleri ile tedavide istatistiki farklılığın anlamlılığı belirgin olarak ( $p \leq 0.5$ ), teofilin ve kombine tedavilerde bazale göre belirgin olarak farklı idi ( $p < 0.005$ ). Kombine tedavi ile tek başına B2 agonistleri arasında fark önemli ( $p \leq 0.00$ ), kombine tedavi ile tek başına teofilin tedavisi arasındaki fark ise ihmal edilebilir düzeylerde idi ( $p \leq 0.5$ ).

Tablo 1: Sonuçların genel değerlendirilmesi

	Bazal	Salbutamol	Teofilin	Kombine
Kalp hızı	87.19 (±15.25)	89.8 (17.85)	96.7 (21.56)	95.8 (23.15)
Atrial Ekstrasistol (saat)	75.36(±14.3)	90.41(±27.12)	140.30(±41.21)	135.27(32.21)
Supraventriküler taşikardi (Gün)	14.35(±5.24)	17.21(±8.71)	28.56(±12.35)	25.63(±23.21)
Ventriküler VPS/saat	14.21(±12.13)	17.21(+8.21)	32.45(11.54)	34.21(±13.85)
R on T (gün)	3.88(9.21)	6.61(±12.44)	16.44(±16.65)	24.54(±13.4)
Bigemine (gün)	5.21(3.88)	4.71(±2.13)	6.13(2.64)	5.81(±4.51)
Trigemine (gün)	8.71(+4.56)	6.78(±5.94)	11.45(±7.74)	12.84(8.22)

## TARTIŞMA:

Bugün kronik kor pulmonalede ölüm sebepleri arasında kardiyak aritmilerin de rolü olduğu bilinmektedir. Gerek teofilin ve gerekse B2 agonisti grubu olan ilaçlar kardiyak stimulan maddelerdir ve çeşitli kardiyak aritmilere neden olmaları mümkündür (2). Gerek tek tek gerekse kombine kullanımda olsun eğer hastalarda ek olarak iskemik kalp hastalığı yada diğer kardiyak patolojiler varsa yeni gelişen veya agreve olmuş preeksitan kardiyak aritmilere neden olabilirler. Ancak diğer yandan bronkokonstrüksiyon ve onu takiben ortaya çıkabilen hipoksi önemli kardiyak aritmilere neden olabilir ve tedavisi gereklidir. Burada önemli olan nokta hastayı hipoksiden çıkarmak için kullanılan ilaçların kendilerinin de aritmijenik olabileceğidir. (3,4,5).

Literatürde bronkodilatator ilaçların gerek oral, gerek parenteral, gerekse inhalasyon yoluyla tek tek yada kombine kullanılmalarıyla ortaya çıkabilecek aritmijenik etkiler incelenmiş ve birbirinden oldukça farklı sonuçlar bildirilmiştir.

Bigi R. ve arkadaşları KOAH olan ancak solunum yetmezliği bulunmayan 20 hasta üzerinde intravenöz aminofilin ve salbutamol uygulaması sırasında holter monitör kaydı yaparak supraventriküler aritmilerde artma olmadığını izole VPS'lerin ise önemli artış gösterdiğini tespit etmişler, ancak vakalarında major aritmi gözlemlenmemişlerdir. Bu çalışmacılar kombine tedavi ile ciddi aritmiler için bir risk oluşmadığını bildirmektedirler (6).

Poukkula A. ve arkadaşlarında benzer bir çalışmada çalışma grubu olarak eşlik eden kardiyak hastalığı bulunan 18 kişilik bir hasta grubu kullanmışlar ve kombinasyonun aritmijenik riskinin ihmal edilebilir düzeylerde bulunduğunu bildirmişlerdir (7).

Laapan JP. astma krizi sırasında intravenöz aminofilin ve terbütalinin kombine kullanımları sırasında basit ve multifokal prematüre ventriküler komplekslerde belirgin artma olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışma grubunda % 7 hastada ciddi supraventriküler taşikardi nöbetleri kaydedilmişti (8).

Başka bir çalışmada ise aminofilin ve salbutamolün hipokalemik ve elektrokardiografik etkileri incelenmiş, status astmatikus tedavisi sırasında intravenöz teofilin ve nebulize ventolin'in tek başlarına ve kombine kullanmalarında her iki ilaçta da ciddi hipokalemi, QTc intervalinde uzama, T dalga amplitüdünde düşme belirlenmiştir. Kombine tedavi sırasında bu etkiler daha belirgin olmakta, kişiler arasında ise az veya çok farklılıklar ortaya çıkmaktadır (9).

Eirikson CE Jr. aminofilin'in elektrofizyolojik etkilerini çeşitli yönlerden incelemiş ve teofilin'in kardiak iletiyi direkt olarak etkilemekle birlikte sempatik tonusunda arttırdığını göstermiştir (10).

Literatürde bildirilen çalışma gruplarında genellikle iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, sol ventrikül disfonksiyonu gibi aritmileri ağırlıkta edebilecek çeşitli patolojiler birlikte bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda mümkün olduğu kadar homojen bir hasta grubu oluşturabilmek ve provokan faktörleri ekarte edebilmek amacıyla kronik kor pulmonale dışında elektrokardiografide iskemi bulguları olan, kan gazlarında anlamlı bozukluk, elektrolit anormalliği saptanan ve ciddi hipoksemik bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca çalışma öncesinde ciddi aritmi gösteren hastalar da çalışmaya alınmadı. Vakalar klinik ve laboratuvar tetkikleri ile kronik kor pulmonale tanısı almış ancak klinik olarak stabil durumda bulunanlar arasından seçildi. Bronkodilatatör dışında bir tedaviye ihtiyaç gösterenler çalışmaya dahil edilmedi, böylelikle bronkodilatatör ilaçların aritmojenik etkilerinin daha çarpıcı bir şekilde ortaya çıkarılabilmesi amaçlandı.

Bizim çalışma sonuçlarımız ile teofilin ve salbutamol grubu ilaçların kullanımında çeşitli tipte kardiak aritmilerin görülebileceği, ortaya konuldu. Gerek atrial ve gerekse ventriküler aritmiler açısından en fazla aritmojenik etkinin teofilin'de olduğu B2 agonistleri grubunda ise aritmojenik etkinin çok az olduğu, kombine tedavinin tek başına teofilin kullanılmasından daha fazla aritmi oluşturmadığı tespit edildi. Bronkodilatatör ilaç kullanması gereken kor pulmonaleli hastalarda öncelikle B2 agonistlerinin tercih edilmesi gerektiği, teofilin grubu ilaç alan hastaların ise oluşabilecek ciddi aritmiler açısından yakın gözlem altında tutulmasının önemi vurgulandı. Aritmi riski taşıyan hastalarda Holter monitör izlemine koruyucu bir metot olabileceği bu çalışma ile ortaya konuldu.

#### *SUMMARY:*

#### **CARDIAC ARRHYTHMOGENIC EFFECTS OF BRONCHODILATOR DRUGS**

In this study, we investigated cardiac arrhythmogenic effects of theophylline and B2 agonist drug which were frequently used as bronchodilators in chronic cor pulmonale. 24 hours Holter electrocardiographic findings were recorded in 20

patients during they received no drug, only theophylline, only B2 agonist and both theophylline and B2 agonist.

In conclusion arrhythmogenic effect of B2 agonist was insignificant and theophylline had significant arrhythmogenic potential and arrhythmogenic risk of combined therapy was not greater than theophylline therapy.

#### KAYNAKLAR:

- 1- Demir S., Egeli P., Altınışık M., Lüleci C., Muz M.H.: Kronik kor pulmonalede subklinik düzeydeki aritmilerin Holter montürü ile incelenmesi. 1991 Kardiyoloji Kongresi kongre bildirisi. 10-13 Eylül 1991, Trabzon
- 2- Corradson T.B., Eklundh G., Olofsson B., Pahlm O., Persson G.: Arrhythmogenicity from combined bronchodilator therapy in patients with obstructive lung disease and concomitant ischemic heart disease. *chest* 91, 11 January, 1987
- 3- İncatzi A.R., Pistelli R., Fuso L., Cocchi A., Bonelti. M., Giordano A.: Cardiac arrhythmias and left ventricular function in respiratory failure from chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 97, 5, May 1990.
- 4-Eidelman D., Sami McGregor M., Cosio M.: Combination of theophyllin and salbutamol for arrhythmias in severe COPD. *chest* 91,6, June 1987.
- 5- Skwarski K., Slivinski P., Goracke D., Zielinski J.: The effects of mexiletine on cardiac arrhythmias in patients with cor pulmonale. *Respiration* 56, (3-4), 1989.
- 6- Bigi, R., Camerone G., Corradetti C., Durante V., Occhi G., Toloni V.: Effect of combined use of intravenous salbutamol and aminophylline on cardiac rhythm in chronic obstructive lung disease. *Respiration* 51 (2) 119-26. 1987.
- 7- Poukkula A., Korhonen UR., Huikuri H., Linnaluoto M.: Theophylline and salbutamol in combination in patients with obstructive pulmonary disease and concurrent heart disease.: effects on cardiac arrhythmias. *J Intern Med* Oct. 226 (4), 1989.
- 8- Laaban JP., lung B., Chauvet JP., Psychoyos I., Proteau J., Rochemaure J.: Cardiac arrhythmias during the combined use of intravenous aminophylline and terbutaline in status asthmaticus. *Chest* Sep. 94 (3). 1988
- 9- Crane J., Burgess CD., Graham AN., Maling TJ.: Hypokalaemic and electrocardiographic effects of aminophylline and salbutamol in obstructive airways disease. *Nz Med. J.* May 27. 100 (824), 1987
- 10- Eiriksson CE., Writer SL., Vestal RE.: Theophylline induced alterations in

cardiac electriophysiology in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev. Respir Dis.* Feb 135 (2). 1987.