

## HIZLI VENTRİKÜL CEVAPLI ATRIAL FİBRİLASYONLU OLGULARDA İNTRAVENÖZ DİLTIAZEM VE DİGOKSİNİN İSTİRAHAT VE KISA SÜRELİ EGZERSİZ SONRASI ETKİNLİĞİ

Kadriye Altok Reis\* • Sinan Aydoğdu\*\* • Erdem Diker\*\*\* • Sevtap Şimşek\* • Sabiye Akbulut\*

### ÖZET

*Intravenöz digoksin ve intravenöz diltiazem* istirahat ve kısa süreli egzersiz sonrası ventrikül hızı üzerine etkilerini araştırmayı amaçlayan çalışmaya ventrikül hızı 100 atım/dak.'nın üzerinde ve sistolik kan basıncı 90 mmHg'dan yüksek olan 41 atrial fibrilasyonlu olgu alındı. Bu hastalardan 22'sine 0.35 mg/kg dozda intravenöz (İV) diltiazem, 19'una 0.5 mg İV digoksin uygulandı. Uygulama öncesi ortalama kalp hızı diltiazem grubunda  $125 \pm 17.6$  atım/dak. iken, diltiazem sonrası 5. dakikada  $88.9 \pm 13$  atım/dak., 10. dakikada  $86.2 \pm 12.3$  atım/dak., 30. dakikada ise  $87 \pm 12.7$  atım/dak. olarak tespit edildi. Kalp hızındaki en anlamlı düşüş 5. dakikada gerçekleşti ( $p < 0.0001$ ). Kısa süreli egzersiz sonrası diltiazem grubunda ortalama kalp hızı  $89.8 \pm 12.9$  atım/dak seviyesinde kaldı. Digoksin uygulanan grupta uygulama öncesi ortalama kalp hızı  $132.8 \pm 15.3$  atım/dak iken 5. dakikada  $125.7 \pm 10.1$  atım/dak., 10. dakikada  $116.3 \pm 11.6$  atım/dak., 30. dakikada ise  $106.3 \pm 10.6$  atım/dak idi. Takip edilen süre içinde en anlamlı düşüş 30. dakikada gerçekleşti ( $p < 0.0001$ ). Kısa süreli egzersiz sonrası kalp hızı ortalama  $112.1 \pm 9.2$  atım/dak. olarak bulundu. Diltiazem sonrası 5. dakikada kalp hızı bazale göre %29 azalırken digoksin sonrası %5 oranında azaldı ( $p < 0.00001$ ). Kısa süreli egzersiz sonrası kalp hızı diltiazem grubunda %2 artarken digoksin grubunda %5 artış görüldü ( $p < 0.05$ ). Bu sonuçlar İV diltiazemin hızlı ventriküler cevaplı atrial fibrilasyonlu olgularda kalp hızını digoksine kıyasla daha hızlı ve etkin biçimde kontrol edebileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Atrial Fibrilasyon, Digitalis, Kalsiyum Antagonistleri

### SUMMARY

#### *Efficacy of Intravenous Digoxin and Diltiazem at Rest and After Short Term Exercise in Patients With Rapid Atrial Fibrillation*

The effects of intravenous digoxin and diltiazem on ventricular rate at rest and after short term exercise were evaluated on 41 patients with atrial fibrillation and ventricular rates above 100 b.p.m. and systolic blood pressure above 90 mmHg. Twentytwo patients were given IV diltiazem at a dose of 0.35 mg/kg and 19 received 0.5 mg IV digoxin. In the diltiazem group, mean heart rate was  $125 \pm 17.6$  b.p.m. before,  $88.9 \pm 13$  b.p.m. at 5 minutes,  $86.2 \pm 12.3$  b.p.m. at 10 minutes and  $87 \pm 12.7$  b.p.m. at 30 minutes of injection. The most profound lowering in heart rate appeared at the fifth minute ( $p < 0.0001$ ). The mean heart rate was  $89.8 \pm 12.9$  b.p.m. after short term exercise. In the digoxin group, the mean heart rate was  $132.8 \pm 15.3$  b.p.m. before,  $125.7 \pm 10.1$  b.p.m. at 5 minutes,  $116.3 \pm 11.6$  b.p.m. at 10 minutes and  $106.3 \pm 10.6$  b.p.m. at 30 minutes of digoxin injection. The most profound decline in heart rate was observed at 30 minutes of injection ( $p < 0.0001$ ). The mean heart rate was  $112.1 \pm 9.2$  b.p.m. after short term exercise in the digoxin group. The mean heart rate decreased 29% at 5 minutes after diltiazem injection, whereas in the digoxin group there was only a 5% decrease in heart rate at 5 minutes of injection ( $p < 0.00001$ ). Short term exercise led to a 2% increase in heart rate in diltiazem group and to a 5% increase in the digoxin group ( $p < 0.05$ ). These findings suggest that IV diltiazem may provide a faster and effective rate control in patients with atrial fibrillation and rapid ventricular rate when compared to IV digoxin.

**Key words:** Atrial Fibrillation, Digitalis, Calcium antagonists

Atrial fibrilasyon etkili bir atrial kontraksiyon olmaksızın meydana gelen düzensiz depolarizasyonlarla karakterli bir aritmi türüdür (1). Atrial fibrilasyon

tüm popülasyonda %0.5-1'lik ve 70 yaşından sonra %10'lara dek yükselen prevalansıya en sık görülen kardiyak aritmi özelliğini göstermektedir (2).

\* Ankara Hastanesi Dahiliye Kliniği

\*\* T. Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği

\*\*\* A.Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji A.B.D.

Kronik atrial fibrilasyonlu olgularda tedavinin amacı ventrikül hızını optimal değerlerde tutmaktır. İstirahat halindeki atrial fibrilasyonlu bir kalbin optimal vuru sayısı normalden yüksek olabilir. Hemodinamik açıdan ideal atım sayısı ortalama dakikada 90 dolaylarındadır (3). Atrial fibrilasyonda ventrikül hızını kontrol etmek amacıyla digoksin önceden beri kullanılmaktadır. Digoksin kullanan hastalarda istirahat sırasındaki kalp hızları yeterli düzeyde kontrol altına alınabilse de egzersiz sırasında digoksinin etkinliği sempatik tonus tarafından bastırıldığından bu hastalarda egzersize bağlı dispne ortaya çıkabilmektedir (4). Bu nedenle egzersiz esnasında da kalp hızının kontrol edilmesi gerekir. Beta blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri egzersizde kalp hızını digoksinine göre daha iyi kontrol edebilmektedir. Bu nedenle bazı klinisyenler tedavinin ilk aşamasında bu ilaçları kullanmaktan yanadır (4). Bu çalışmada kalp hızı 100 atım/dak. üzerindeki olguların acil tedavilerinde IV diltiazem ve IV digoksinin istirahat ve kısa süreli egzersiz sonrası ventrikül hızı üzerine etkileri araştırılmıştır.

#### MATERYAL VE METOD

Çalışma acil servis veya polikliniğe çarpıntı yakınması ile başvuran ve EKG'lerinde ventrikül hızı 100/dak.'nın üzerinde olan atrial fibrilasyonlu 41 olguda gerçekleştirildi. Hastaların 22'sine diltiazem, 19'una digoksin uygulandı. Diltiazem grubunda yaş ortalaması  $61.1 \pm 9.2$ , digoksin grubunda ise  $60.1 \pm 4.8$  idi ( $p>0.05$ ). Diltiazem uygulanan hastaların 17'si erkek, 5'i kadın, digoksin uygulanan hastaların ise 14'ü erkek, 5'i kadın idi ( $p>0.05$ ). Diltiazem uygulanan hastaların 2'sinde klinik ve laboratuvar olarak hipertiroidi mevcuttu. NYHA sınıf III-IV kalp yetmezliği, hasta sinüs sendromu, 2. veya 3. derece atrioventriküler blok hikayesi, hipotansiyon (sistolik kan basıncı  $< 90$  mmHg), son 6 ay içinde geçirilmiş MI öyküsü, son 24 saat içinde beta bloker veya kalsiyum antagonisti alan hastalar ve dijital kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

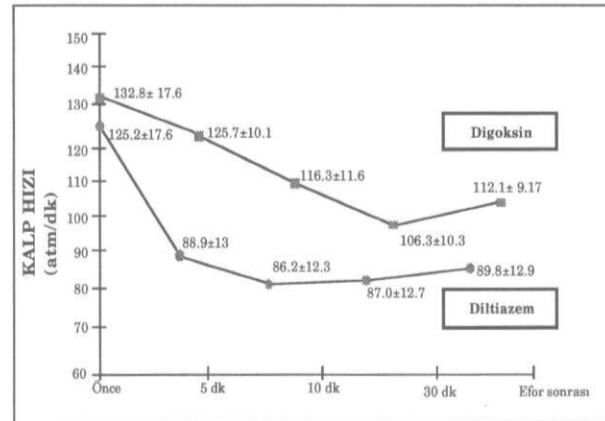
İlaç uygulamasından önce hastaların tam bir fizik muayenesi yapıp EKG'leri çekildi. Diltiazem 2 dakikalık sürede ve  $0.35$  mg/kg IV, digoksin ise  $0.5$  mg IV dozunda uygulandı. Hastaların 5, 10 ve 30. dakikalarda istirahat EKG'leri çekildi ve kan basınçları ölçüldü. Daha sonra, kısa süreli egzersizi (hasta yatağında 10 kez desteksiz yatıp oturduktan sonra) takiben kalp hızı ve kan basıncı ölçüldü. Bu kısa sü-

reli efor için hastalar en fazla 5 dakika süre kullandı.

İstatistiksel değerlendirmeler için student's t-test kullanıldı.

#### BULGULAR

Uygulama öncesi dakikada ortalama kalp hızı diltiazem grubunda  $125 \pm 17.6$ , digoksin grubunda ise  $132.8 \pm 15.3$  olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı. Diltiazem grubunda dakikadaki ortalama kalp hızı ilaç verildikten 5 dak. sonra  $88.9 \pm 13$ , 10 dak. sonra  $86.2 \pm 12.3$ , 30 dak. sonra  $87.0 \pm 12.7$  olarak tespit edildi. Kalp hızındaki en anlamlı azalma 5. dakikada gerçekleşti ( $p<0.0001$ ). Kısa süreli egzersiz sonrası diltiazem grubunda kalp hızı  $89.8 \pm 12.9$  seviyesinde kaldı. Digoksin uygulanan grupta kalp hızı ilaç verildikten 5 dak. sonra  $125.7 \pm 10.1$ , 10 dak. sonra  $116.3 \pm 11.6$ , 30 dak. sonra  $106.3 \pm 10.6$  olarak tespit edildi. Takip edilen süre içinde en anlamlı düşüş 30. dak.'da gerçekleşti ( $p<0.0001$ ). Digoksin grubunda kısa süreli egzersiz sonrası kalp hızı  $112.1 \pm 9.2$  olarak saptandı. Ventrikül hızına etki yönünden her 2 grup karşılaştırıldığında başlangıç hızları arasında fark yokken, ilaç uygulanmasından sonraki 5, 10 ve 30. dakikalardaki kalp hızındaki düşüş diltiazem grubunda digoksin grubuna göre daha belirgindi. Her 3 ölçümde de istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.00001$ ). Diltiazem sonrası 5. dakikada bazale göre kalp hızı %29 azalırken digoksin sonrası bu oran %5 idi. Diltiazem ve digoksin sonrası kalp hızında meydana gelen değişiklikler Şekil 1'de gösterilmiştir. Kısa süreli egzersiz sonrası kalp hızı diltiazem grubunda %2 oranında artarken digoksin grubunda %5 artış tespit edildi ( $p<0.05$ ).



Şekil 1: İntravenöz diltiazem ve digoksinin kalp hızı üzerine etkisi

Intravenöz diltiazem uygulanan grupta bazal sistolik kan basıncı değeri  $125.0 \pm 17.1$  iken ilaç uygulanmasından sonraki 5. dakikada  $113.6 \pm 17.1$ , 10. dak.'da  $111.8 \pm 16.2$ , 30. dak.'da  $111.8 \pm 15.5$  mmHg olarak tespit edildi ( $p < 0.0001$ ). Digoksin uygulanan grupta anlamlı kan basıncı değışikliği olmadı. Diltiazem uygulanan hastalardan birinde 5. dakikada kan basıncı 80/50 mmHg'ya düştü ve hastanın başdönmesi ve bulantı yakınması oldu ancak tedaviye gerek kalmaksızın 10. dakikada kan basıncı 105/70 mmHg oldu ve semptomlar kayboldu. Yine diltiazem grubundaki hipertiroidili 2 hastada da kalp hızı etkin biçimde kontrol altına alındı.

#### TARTIřMA

Kronik atrial fibrilasyonlu olgularda yüksek kalp hızlarının kısa sürede kardiyak dekompanzasyona yol açması nedeniyle ventrikül hızının kontrolü tedavinin esasını oluşturur. Bu amaçla digoksin uzun zamandan beri ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. Digoksin atrial fibrilasyonda ventrikül hızını etkin bir şekilde kontrol edebildiği halde etkisinin yavaş ortaya çıkması bir dezavantajdır (5). Atrial fibrilasyonda ventrikül hızını azaltmak amacıyla beta blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri de kullanılmaktadır. Bu grup ilaçların kalp hızını egzersiz sırasında daha iyi kontrol ettiği, zira digoksinin etkisinin sempatik tonus tarafından baskılanabildiği öne sürülmektedir (4). Bizim çalışmamız yüksek ventriküler cevaplı atrial fibrilasyonda IV diltiazemin digoksine göre ilk yarım saatlik süre içinde kalp hızını daha hızlı ve etkin bir şekilde kontrol edebildiğini göstermektedir. Son yıllarda yapılan pek çok çalışmada diltiazemin atrial flutter ve atrial fibrilasyonlu olgularda kalp hızını düşürmede iyi tolere edilen, hızlı ve etkili bir ilaç olduğu gösterilmiştir (6-9). Bu çalışmalarda bizim bulgularımızla uyumlu olarak IV diltiazemin hastaların %75-95'inde 2-11 dak. içinde kalp hızında bazale göre %20'nin üzerinde azalma sağladığı gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda egzersiz sonrası kalp hızı kontrolü yönünden diltiazem digoksine göre daha üstün bulunmuştur. Bu konuda digoksin ile diltiazemi karşılaştıran yeterli çalışma yoktur. Digoksin almakta olan atrial fibrilasyonlu hastalarda diltiazem kullanımı ile ilgili 2 ayrı çalışmada diltiazemin tek başına digoksin kullanımına kıyasla hem istirahat hem de egzersiz sırasında kalp hızını etkin bir şekilde kontrol edebildiği gösterilmiştir (10,11). Öte yandan, dijitalize hastalarda egzersizin indüklediği taşı-

kardilerde pratik anlamda diltiazemin klinik yararı olmadığı ancak ağır mitral darlığı hastaları gibi az sayıdaki bazı atrial fibrilasyonlu olgularda etkili olabileceği öne sürülmüştür (12).

Bu çalışmada diltiazem uygulanan gruptaki hastalardan 2 tanesi hipertiroidi tanısı almıştı. Her 2 hastada da kalp hızı etkin biçimde kontrol altına alındı. Tirotoksik atrial fibrilasyonu olan 11 hastada yapılan bir çalışmada diltiazem kalp hızını anlamlı derecede düşürmüştür (13). Taşikardi ve taşiaritmi tirotoksik hastalarda sıklıkla görülür. Tirotoksik ratlarda miyokardiyal kalsiyum uptakeinde artış gözlenmiştir (14). Bu bulgularla tirotoksik hastalarda gelişen taşiaritmilerde de diltiazemin kullanılabilirliğini söylemek mümkündür.

Bizim çalışmamızda diltiazem uygulanan hastalarda tedavi gerektirecek hipotansiyon görülmedi. Bu bulgumuzla uyumlu olarak diltiazemin atrial aritmilerin tedavisinde kullanıldığı çok merkezli bir çalışmada hastaların hiçbirinde tedavi gerektiren hipotansiyon görülmemiştir (7). Kalsiyum kanal blokerlerinden verapamilin atrial aritmilerde kullanımı ile ilgili bir çalışmada %10 oranında tedavi gerektiren hipotansiyon geliştiği saptanmıştır (15).

Yine bizim çalışmamızda diltiazem uygulanan hastalarda kalp yetmezliği ile ilgili semptomlar ortaya çıkmadı. Heywood ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada atrial fibrilasyonu olan konjestif kalp yetmezlikli hastalarda diltiazemin sol ventrikül fonksiyonlarını kötüleştirmede gösterilmiştir (6). Bu sonuç, diltiazemin minimal negatif inotropik etkisinin afterloaddaki düşüş ile kompanze edilmesiyle izah edilmiştir. Diltiazem gibi verapamille de kalp hızında etkili bir kontrol sağlanabilir. Ancak diltiazemin verapamille önemli üstünlüğü konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda belirgin yan etki görülmesinin kullanılabilmesidir (16-18).

Sonuç olarak, bizim çalışmamız hızlı ventrikül cevaplı atrial fibrilasyonlu olgularda IV diltiazemin kalp hızını digoksine oranla daha erken dönemde ve daha etkin biçimde kontrol ettiğini göstermektedir. Ayrıca kısa süreli egzersiz sonrası diltiazem kalp hızının kontrolünde digoksine göre daha üstün bulunmuştur. Diltiazem uygulaması sonrası tedavi gerektirecek hipotansiyon ortaya çıkmamıştır. Hızlı ventriküler cevaplı atrial fibrilasyonlu hastalarda kardiyak dekompanzasyonun önlenmesi amacıyla kalp hızının kısa zamanda ve etkin kontrolü gerektiğinden acil tedavide IV diltiazem tercih edilebilir.

## KAYNAKLAR

1. Stanton MS, Miles WM, Zipes DP. Atrial fibrillation and flutter. In Zipes DP and Jalife J.(eds): Cardiac electrophysiology:From cell to bedside. Philadelphia, WB Saunders Company, 1990: 735
2. Kannel WB, Abbot RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of atrial fibrillation: the Framingham Study. N Engl J Med 1982;306:1018-1022
3. Rawles JM. What is meant by a controlled ventricular rate in atrial fibrillation? Br Heart J 1990;63:157-161
4. Falk RH, Leavitt JL. Digoxin for atrial fibrillation:a drug whose time has gone? Ann Int Med 1991;114:573-575
5. Falk RH, Knaulton AA, Bernard SA, Gotlieb NE, Battinell NJ. Digoxin for converting recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm. Ann Int Med 1987;106:503-506
6. Heywood TJ, Graham B, Marais GE, Jutzy KR. Effects of intravenous diltiazem on rapid atrial fibrillation accompanied by congestive heart failure. Am J Card 1991;67:1150-1152
7. Salerno DM, Dias VC, Kleiger RE, Tschida VH, Sung RJ, Sami M, Giorgi LV. the diltiazem-atrial fibrillation/flutter study group. Efficacy and safety of intravenous diltiazem for treatment of atrial fibrillation and atrial flutter. Am J Card 1989;63:1046-1051
8. Dias VC, Plumb VJ. Intravenous diltiazem in patients with atrial fibrillation. Drug Invest 1991;3:8-13
9. Dias VC, Weir SJ, Ellenbogen KA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous diltiazem in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. Circulation 1992;86:1421-1428
10. Roth A, Harrison E, Mitani G, Cohen J. Efficacy and safety of medium and high dose diltiazem alone and in combination with digoxin for control of heart rate at rest and during exercise. Circulation 1986;73:316-324
11. Steinberg JS, Katz RJ, Bren GB, Buff LA, Varghese PJ. 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
12. Lewis RV, Laing E, Moreland TA, Service E, McDevitt DG. A comparison of digoxin diltiazem and their combination in the treatment of atrial fibrillation. Eur Heart J 1988;9:279-283
13. Roti E, Montermini M, Roti S, Gardini E. The effect of diltiazem, a calcium channel blocking drug on cardiac rate and rhythm in hyperthyroid patients. Arch Int Med 1988;148:1919-1921
14. Segal J, Coppens A, Ingbar SH. The effect of thyroid status on the calmodulin content of several tissues in the rat. Endocrinology 1985;116:1707-1711
15. Haft JL, Habbab MA. Treatment of atrial arrhythmias:effectiveness of verapamil when preceded by calcium infusion. Arch Int Med 1986;14:1085-86
16. Walsh RV, Porter CB, Starling MR, O'Rourke RA. Beneficial hemodynamic effects of intravenous diltiazem in severe congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 1984;3:1044-1050
17. Materne P, Legrand V, Vandormael M, Coligman P, Kulbertus HE. Hemodynamic effects of intravenous diltiazem with impaired left ventricular function. Am J Card 1984;154:733-737
18. Kulick DL, McIntosh N, Campese WM, Hsuek V. Central and renal hemodynamic effects and hormonal response to diltiazem in severe congestive heart failure. Am J Card 1987;59:1138-1143