

Ventriküler Aritmilerin Tedavisi: Yeni Perspektifler

Doç. Dr. Erdem DİKER

Sevgi Hastanesi Kalp Merkezi, Ankara

ÖZET

Ani ölümün önlenmesi, total mortalitenin azaltılması veya en azından semptomların giderilmesi antiaritmik tedavinin amaçlarıdır. Son on yıl içerisinde aritmi tedavisinde önemli sonuçlara yol açan çok merkezli, randomize çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardan bazıları ventriküler ektopilerin supresyonu ile ilgili kavramlarımızı değiştirmiştir. Amiodaron ile yapılan bazı çalışmalar ise, bu ilacın geniş çaplı kullanılması konusunda önemli bilgiler sağlamıştır. Implante edilebilen kartiyoverter defibrilatör cihazlarının etkileri prospektif çalışmalarda detaylı bir şekilde incelenmişlerdir. Bu derlemede, bu çalışmalardan bazılarının (CAST, ESVEM, GESICA, SWORD, STAT-CHF, CAMIAT, EMIAT, MADIT, CABG-PATCH, AVID, CIDS, CASH) planlanması ve sonuçları hakkında bilgi verilirmeye çalışılmıştır. Böylece aritmi tedavisinin riskleri ve faydaları hakkında daha doğru bilgi sahibi olunması amaçlanmaktadır.

Anahtar kelimeler: Antiaritmik ilaçlar, ventriküler aritmi, defibrilatör

ANTIARİTMİK İLAÇ TEDAVİSİ

Ventriküler aritmilerin tedavisi konusundaki bilgilerimiz son yıllarda büyük değişime uğramıştır. Bu değişimin temelinde yapılan çok merkezli, randomize, kontrollü çalışmalar ve bu çalışmaların metaanalizleri vardır. Son on yılda daha çok konuda kısaltılmış başlıkları (akronim) ile anılan bu tip çalışmalar yapılmakta ve bunların sonuçları bir çok klasik tıbbi yaklaşım da köklü değişikliklere neden olmaktadır. Bu nedenle, ventriküler aritmilerin konusundaki tedavi yaklaşımlarımızın yeniden ve sağlam bir şekilde gözden geçirilmeye ihtiyacı vardır. Bu yazıda antiaritmik ilaçların ventriküler aritmilerde kullanımı ile bilgilerimiz tazelenicek ve konu ile ilgili önemli büyük çalışmalar ve sonuçları tartışılacaktır.

Bilindiği gibi ventriküler aritmileri olan bir hastada en temel hedefimiz yaşam süresini uzatmaktır. Antiaritmik ilaçlardan beklenen öncelikli fayda kardiyak

mortaliteyi, ikincil olarak aritminin oluşturduğu semptomları azaltmasıdır. Ancak antiaritmik ilaçlar proaritmik etkileri, kardiyovasküler sistem ve kardiyovasküler sistem dışında oluşturduğu yan etkiler nedeniyle masum ilaçlar değildirler. Bu güne kadar bir antiaritmik ilaç ile ventriküler prematüre sistollerin (VPS), sürekli olmayan ventriküler takikardi (NSVT) ataklarının baskılanması veya sürekli ventriküler takikardi (VT) indüksiyonun ortadan kaldırılması aritmi nüksünü ve ani ölümü önlemede yeterli görülüyordu. Ancak, son yıllarda yapılan çalışmalarla bazı ilaçlarla ventriküler aritminin baskılanması ile ani ölüm veya tüm mortalitenin azalmadığı gösterilmiştir (1,2). Öte yandan implante edilen kartiyoverter-defibrilatör (ICD)'ler aritmik ölümleri önlemede etkili, fakat pahalı bir tedavi yöntemi olarak görünmektedir.

Ventriküler aritmilerin sınıflandırılması

Ventriküler aritmiler, VPS (izole, uniform veya multiform), ventriküler "couplet" (iki ardışık VPS), NSVT (3 veya daha fazla VPS'nin 100 atım/dakikadan daha hızlı ardışık gelmesi ve atağın 30 sn içinde kendiliğinden sonlanması) veya sürekli VT (30 sn'den uzun süren, antiaritmik ilaçlar veya kartiyoversiyon ile sonlandırılması gereken VT)'dir. Bu aritmiler kişide çarpıntı, presenkop, senkop veya hemodinamik kollaps ile kendini gösterebilir.

Ventriküler prematüre atımların gruplandırılması için çeşitli sınıflandırmalar önerilmiştir. Bunlardan en eskisi Lown klasifikasyonudur. Bilindiği gibi bu klasifikasyon aritmilerin saatteki sıklığına, "couplet"ların varlığına ve R on T fenomenine göre yapılmıştır. Bu sınıflandırma yıllarca ventriküler aritmilerin ciddiyetini belirlemek için kullanılmış, ancak günümüzde prognostik yol göstericiliği olmadığından terk edilmiştir (3). Örneğin Lown klasifikasyonuna göre en ciddi aritmi olan R on T VPS'nin diğer VPS'lerden çok farklı bir prognostik önemi olmadığı

Alındığı tarih: 23 Haziran 1998, revizyon 10 Aralık 1998
Yazışma adresi: Doç. Dr. Erdem Diker, 1. Cadde (Taşkent Cad),
69/10, Bahçelievler, 06500, Ankara
Tel.: (0 312) 223 48 93

anlaşılmıştır. Bu gün için altta yatan kalp hastalığının ventriküler aritmilerde prognostik olarak daha belirleyici olduğu, altta yatan kalp hastalığının olmadığı durumlarda VPS ve NSVT'lerin ani ölüm için ciddi bir risk oluşturmadığı gösterilmiştir (5,6). Bu nokta aritmili hastalara yaklaşımımızda köklü bir değişiklik getirmiştir. VPS ve NSVT'leri olan bir hastada önemli olan, altta yatan organik kalp hastalığının var olup olmadığı, var ise tipidir. Organik kalp hastalığı olmayan ventriküler aritmili bir olguda tedavinin amacı, aritmiye ait semptomları azaltmaktır. Eğer böyle bir hastada semptom yok ise tedaviye de ihtiyaç yoktur. Organik kalp hastalığı olan, özellikle koroner arter hastalığı olan olgularda ise durum biraz daha farklıdır. Bu grupta ventriküler aritmilerin varlığı ani ölüm riskini belirgin arttırmaktadır (7,8). Ancak bu hastalarda spontan veya indüklenen aritmilerin antiaritmik ilaçlarla baskılanmasının ne oranda fayda sağladığı açık değildir.

Ventriküler aritmili olgularda ani ölüm riskinin belirlenmesi

Son yıllarda ventriküler aritmili hastalarda ani ölüm ve aritmi nüksünün belirlenmesi konusunda yoğun çalışmalar vardır. Biz burada üç önemli organik kalp hastalığında risk belirleme konusu üzerinde duracağız. Bunlar koroner arter hastalığı, dilate kardiyomyopati ve hipertrofik kardiyomyopatidir. Bu üç kalp hastalığının ortak yönü ani ölüm riskinin yüksekliğidir. Bu hastalıklarda aritmik ani ölümler tüm kardiyak ölümlerin yaklaşık % 30-50'sini oluşturmaktadır. Tablo 1'de her 3 hastalıkta ani ölümü riskini belirleyen parametreler çeşitli çalışmaların ışığında gösterilmiştir (9-11).

Sınıf 1 antiaritmik ilaçların ventriküler aritmilerde kullanımı ile birikimimiz

Sınıf 1A antiaritmik ajanların (kinidin, prokainamid ve disopramid) spontan ventriküler aritmileri baskılamada etkili olduğu gösterilmiştir. Bu ajanlar VPS'leri % 63'e varan oranlarda baskıladığı gibi, NSVT'leri ise % 42-97 arasında baskılamaktadır. Yapılan meta-analizde Sınıf 1A ilaçların bu etkilerinin birbirinden farklı olmadığı, aynı düzeyde etkin oldukları ortaya konmuştur (12). Ancak burada tartışılması gereken nokta bu ilaçlarla ventriküler aritmi-

lerin supresyonunun hastaya ne kadar fayda sağlayacağıdır. Sınıf 1A ajanların post miyokard infarktüsü (MI) hastalarda kullanımı ile ilgili bir metaanalizde 16 çalışmaya ait 5229 hasta değerlendirilmiştir (13). Bu çalışmada aktif tedavi kolunda (antiaritmik ilaç alanlarda) mortalitenin plasebo koluna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir. Hatta Sınıf 1A antiaritmik ilaçların atriyal aritmili (sıklıkla atriyal fibrilasyon) hastalarda da total mortaliteyi plaseboya göre artırdığı bulunmuştur. Bu konuda yapılan bir retrospektif metaanalizde atriyal fibrilasyonun kardiyoversiyon ile sinüs ritmine döndürüldüğü hastalarda, sinüs ritminin korunması için kinidin verilenler ve verilmeyenler karşılaştırılmıştır. Kinidin verilen olgularda total mortalite % 2.9 bulunurken, verilmeyenlerde mortalite % 0.8 bulunmuştur (14).

Sınıf 1B antiaritmik bir ajan olan meksiletin ise VPS ve NSVT'leri baskılamakta % 40-60 arasında etkindir (12). Meksiletin düşük etkinliği, yüksek oranda görülen gastrointestinal ve nörolojik yan etkileri nedeniyle yaygın olarak yalnız başına bir antiaritmik olarak fazla kullanılmamıştır. Post MI hastalarda yapılan çift-kör, plasebo kontrolü bir çalışma (IMPACT) meksiletin grubunda mortalitenin artma eğilimi göstermesi nedeniyle erken dönemde durdurulmuştur (15). Bu çalışmada miyokard infarktüsü sonrası günde 2 kez 360 mg meksiletin verilenlerde 12 aylık total mortalite % 7.6 bulunurken, verilmeyenlerde % 4.8 bulunmuştur (15).

Sınıf 1C antiaritmik ilaçlardan olan flekainid, enkainid ve propafenon tüm Sınıf 1 grubu içinde VPS ve NSVT'leri baskılamada en güçlü ilaçlardır. Bu yüksek etkinliklerine karşın mortalite üzerine olumlu etkilerinin olmadığı daha sonra değinilecek CAST çalışmasında dramatik bir biçimde gösterilmiştir.

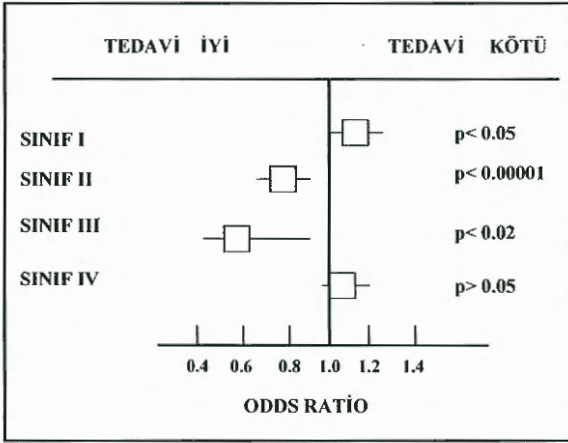
Buraya kadar Sınıf 1 antiaritmik ajanların nispeten daha benign sayılabilecek ventriküler aritmilerde, yani ventriküler prematüre atımlar (VPS) ve sürekli olmayan ventriküler takikardilerde (NSVT) kullanımı ile bilgilerimiz gözden geçirilmiştir. Bundan çıkan sonuç, organik kalp hastalığı zemininde, özellikle koroner arter hastalığında görülen VPS ve NSVT'lerin Sınıf 1 antiaritmik ajanlarla etkili bir şekilde baskılandığı, ancak bu etkinin kardiyak ve total mortalite konusunda bir fayda getirmediği, hatta mortaliteyi arttırdığıdır. Bundan sonra Sınıf 1 ajanla-

rın malign kabul edilen ventriküler aritmilerdeki (sürekli ventriküler takikardi, ventriküler fibrilasyon, kardiyak "arrest") etkinliği tartışılacaktır. Bu ilaçların ciddi ventriküler aritmilerde etkinliğini değerlendirmek zordur. Çünkü bu konuda yapılmış geniş randomize, kontrollü çalışmalar yoktur. Nedeni kolayca anlaşılabilceği gibi hemodinamik kollaps yapan bir ventriküler takikardi veya ventriküler fibrilasyondan (VF) döndürülen bir hastanın tedavisiz izlenmesinin akılcı ve etik olmasıdır. Her ne kadar benign ventriküler aritmilerde bu ajanlar olumsuz etki gösteriyorlarsa da, tedavisiz iki yıllık ani ölüm oranları % 35-40'a ulaşan kardiyak arrest kurbanlarında bu ilaçların etkinliği konusunda ön yargı ile spekülasyon yapmak doğru olmaz. Çünkü hastalığın doğal seyri ilaçların getirebileceği yan etkilerden çok daha ciddidir. Ciddi-malign ventriküler aritmi olarak tanımlayabileceğimiz senkopa yol açan VT'ler hemodinamik kollaps yapan VT ve VF'ler ve kardiyak "arrest" kurbanlarında antiaritmik ilaç etkinliğini değerlendirmenin en güvenilir yolu elektrofizyolojik çalışma (EPS) yapmaktır. Özellikle koroner arter hastalığı olan popülasyonda çeşitli aritmi tiplerinde EPS ile indüklenen takikardi oranları farklı olmaktadır. Örneğin sabit bir aritmojenik substrat varlığında ortaya çıkan sürekli VT eğer geliş aritmisi ise bu hastaların % 95'inde EPS ile sürekli VT indüklenmektedir. Bu karşılık kardiyak "arrest" kurbanlarında sürekli VT indüklenme oranı % 60'larda kalırken polimorfik VT veya VF indüklenme oranları % 25'lere çıkmaktadır (16). Anlaşılacağı gibi ventriküler aritmisi olan hastalarda EPS ile farklı aritmiler indüklenmektedir. Ayrıca ventriküler stimülasyon protokollerindeki ("pacing" siklus uzunluğu, verilen ekstrasitülmus sayısı ve stimülasyon yerleri) farklılıklar çalışmaların sonuçlarında da farklılıklar yaratabilmektedir. Bütün bunlar bu grup hastalarda antiaritmik ilaç etkinliğini değerlendirmede bazı sıkıntılar ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bugün organik kalp hastalığı olan ventriküler aritmili bir olguda EPS laboratuvarında sürekli VT, polimorfik VT veya VF'nin tekrarlanabilir şekilde indüklenmesi hasta için risk kabul edilmekte ve antiaritmik ajanlarla bu indüklenebilirliğin ortadan kaldırılması arzulanmaktadır. Sınıf 1 antiaritmik ajanların yüksek riskli hastalarda etkinliği bu şekilde değerlendirilmektedir (elektrofizyolojik çalışma rehberliğinde antiaritmik ilaç seçimi). Seri elektrofizyolojik test olarak da adlandırılan yöntem ile

tedavinin yönlendirilmesi 1970'li yılların sonu ile 80'li yıllarda popüler olmuştur. Bu şekilde bir inceleme ile Sınıf 1 ajanların etkinlik oranları % 20-50 arasında bulunmuştur (9). Bu konuda en çok referans edilen bir çalışmada antiaritmik ilaç etkisiyle takikardisi EPS ile indüklenemeyen (baskılanan) NSVT'li olgularda hayatta kalma oranlarının hala indüklenenlere göre çok daha iyi olduğu gösterilmiştir (17). Çeşitli çalışmalarda ventriküler takikardili veya kardiyak arrest kurbanı hastalarda seri elektrofizyolojik test ile ilaç seçiminin nüksü belirlemede pozitif prediktif değeri % 22-100, negatif prediktif değeri % 83-100 arasında bildirilmiştir (18). Bunlar arasında Jeremy Ruskin ve Hasan Garan'nın (19) dikkati çeken ve sık olarak kaynak gösterilen çalışmasında hastane dışı kardiyak "arrest" olan hastalarda seri elektrofizyolojik test ile ilaç seçiminin pozitif prediktif değeri, yani antiaritmik ilaçlarla ventriküler aritmisinin suprese edilememesi durumunda aritmi nüksü oranı % 50, negatif prediktif değeri yani, antiaritmik ilaçlarla aritmisinin suprese edilmesi durumunda aritmi nüksünün olmaması oranı % 100 olarak bulunmuştur. Diğer taraftan antiaritmik ajan ile aritmisinin indüklenmesine rağmen, oluşan takikardinin yavaşlamış olması ve hemodinamik olarak daha iyi tolere edilmesinin, aritmi nüksünü ve ani ölüm riskini göstermedeki değeri de tartışmalıdır (20,21). Seri elektrofizyolojik testler ile malign aritmilerde uygun ilaç seçimi konusunda birikimimizin genellikle Sınıf 1 ajanlar ile olduğunu unutmamak gerekir. Bu yöntem ile uygun ilaç seçimi hala kullanılmasına rağmen son yıllarda yapılan ve ileride değinilecek olan çalışmaların sonuçları tedavi ile ilgili yaklaşımlarımıza yeni bir yön vermiştir. Şekil 1'de miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda çeşitli antiaritmik ilaçların mortalite üzerine etkileri gösterilmiştir (22a).

Amiodaron bilmecesi

Amiodaron Sınıf I, II ve IV etkilerine sahip bir Sınıf III antiaritmik ajandır (9). İlaç alışılmamış ve kompleks bir farmakokinetiğe sahiptir. Kronik tedavi sonrası eliminasyonu 50 güne kadar uzamaktadır (9). İlacın ilginç bir takım özellikleri vardır. Bunlardan biri oral ilaç başlanması ile etkinin başlaması arasında geçen süredir. İlaç yağ dokusuna bağlanmakta ve farmakolojik etkisinin başlaması için sabit yağ dokusu konsantrasyonuna ulaşması gerekmektedir. Bu ne-



Şekil 1. Miyokard infarktüsü geçiren hastalarda antiaritmik ilaçlarla plasebonun karşılaştırılması sonucu, antiaritmik ilaçların hayatta kalma üzerine etkilerini gösteren çalışmaların metaanaliz bilgileri. Burada da görüldüğü gibi, Sınıf I ilaçların zararlı etkisi vardır. Sınıf II ve Sınıf III ilaçlarla tedavinin yararlı olacağına dair deliller var iken, Sınıf IV ilaçların herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

denle ilacın etkili kümülatif dozuna ulaşınca kadar yüklenme yapılması gerekmektedir (22). Bazılarına göre bu kümülatif doz ventriküler aritmiler 10-15 gramdır. Bu kümülatif doza ulaşınca kadar ilacın etkisi tam olarak ortaya çıkmamaktadır. İlaç ventriküler aritmileri baskılamada da diğer antiaritmik ilaçlara göre daha başarılıdır. VPS'leri ve NSVT ataklarını % 85'in üzerinde baskılamaktadır (23-25). Diğer antiaritmik ilaçlardan farklı olarak amiodaronun mortalite üzerinde olumlu etkileri olabileceğini düşündürür bulgular vardır. Bu konuda yapılmış ilk çalışmalar olan BASIS (26) ve Polonya (27) çalışmaları bu düşüncelerin ortaya çıkmasına neden olmuşlardır. BASIS çalışmasında miyokard infarktüsü sonrası kompleks aritmisi olanlarda amiodaron verilenler ve verilmeyenlerle karşılaştırılmıştır. Amiodaron verilenlerde 12 aylık mortalite % 5 iken verilmeyenlerde % 13 olarak bulunmuştur (26). Benzer nitelikteki Polonya çalışmasında ise 1 yıllık mortalite oranları amiodaron verilenlerde % 7 verilmeyenlerde % 13 olarak bildirilmiştir (27). Diğer taraftan amiodaron tedavisinin hastalardaki etkinliği değerlendirilmedi elektrofizyolojik testlerin değeri ise tartışmalıdır. Bu konuda bugünkü birikimimiz amiodaron tedavisi altında takikardinin elektrofizyolojik çalışma ile indüklenmesinin kötü prognozlu bir alt grubu belirlediği doğrultusundadır (28,29). İndüklenen takikardinin hızı, görülebilecek spontan takikardinin hızı ile yakından ilgili olmasına karşın, yavaş ve hemodinamik olarak tolere edilebilen bir takikardi indüklen-

Tablo 1. Koroner arter hastalığı, dilate kardiyomiyopati ve hipertrofik kardiyomiyopatide ani kardiyak arrest riskini belirlemeye yardımcı olan faktörler.

Hastalık	Ani kardiyak ölüm riskini arttıran faktörler
Koroner arter hastalığı	Saatte 10'dan fazla VPS olması NSVT olması VT (sürekli) olması Elektrofizyolojik çalışma ile VT indüklenmesi Ejeksiyon fraksiyonunun düşük olması Sinyal ortalamalı EKG'nin pozitif olması Kalp hızı değişkenliğinin azalması Kardiyak arrest olması Senkop olması (VT nedeniyle)
Dilate kardiyomiyopati	NSVT olması (Tartışmalı) VT (sürekli) olması Senkop olması (VT nedeniyle) Ejeksiyon fraksiyonunun düşük olması Sinyal ortalamalı EKG'nin pozitif olması Elektrofizyolojik çalışma ile VT indüklenmesi
Hipertrofik kardiyomiyopati	Arrest veya senkop öyküsü olması Elektrofizyolojik çalışma ile VT indüklenmesi Holter'da NSVT atakları ve senkop olması Genç hastada hipotansiyon ile beraber miyokard iskemisi Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun düşük olması Şiddetli sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu

mesi ileride gelişebilecek bir ani ölüm riskini de azaltmaz (28).

Amiodaron kullanımı ile bilgilerimiz de ileride değişilecek büyük, randomize çalışmalarla önemli ölçüde değişmiştir.

Antiaritmik ilaç kullanımı konusunda düşüncelerimize yeni bir şekil veren büyük, çok merkezli, plasebo kontrollü, randomize çalışmalar

Akronimleri ile anılan bu çalışmalardan belli başlılara CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) (1,2), ESVEM (Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring) (30), GESICA (Grupo de Estudio de la Sbrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina) (31), CASCADE (Conventional Versus Amiodarone Drug Evaluation) (32), SWORD (Survival With Oral d-Sotalol in patients with left ventricular dysfunction) (33,34), STAT-

Tablo 2. ICD tedavisinin etkinliğini değerlendiren primer korunma çalışmaları

	Hasta sayısı	Ortalama yaş (yıl)	Ortalama EF (%)	Giriş kriterleri	3. yıl yaşam ICD	İLAÇ*	ICD"ile Mortalite Azalması
MADIT (39)	196	63	%26	Eski MI+ Asemptomatik NSVT atağı + EF<%35+ Fonksiyonel grup < IV + Elektrofizyolojik çalışma ile IV prokainamid ile suprese olmayan VT/VF indüklenmesi.	% 80	% 56	%54
CABG-PATCH (40)	900	64	%27	Elektif bypass ameliyatına gidecek+ Yaş < 80 + EF < % 36+ Normal sinyal ortalamalı EKG.	%77	% 74	-% 2

* CABG-TACH: İlaç ile karşılaştırma yapılmadı.

CHF (Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Cosgestive Heart Failure) (35), CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial) (25), EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) (24)'dir. Bu çalışmalar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Bunlardan CAST çalışması aritmilerin antiaritmik ajanlarla tedavisi konusunda görüşlerimizde büyük değişiklikler oluşturan ilk çalışmadır (1). Miyokard infarktüsü sonrası ventriküler prematür atımların baskılanmasının mortaliteyi azaltacağı hipotezinden yola çıkan çalışma, tedavi kolunda (enkainid ve flekainid) ani ölümlerin ve tüm mortalitenin artması üzerine yarıda kesilmiştir (1). Benzer sonuçlar çalışmanın devamı niteliğinde olan CAST II çalışmasında da (morisizin ile plasebo karşılaştırması) elde edilmiştir (36). Burada mortalite artışının nedeni ilacın proaritmik etkisidir. Eğer çalışmada bir plasebo kolu olmasaydı, böyle bir sonuca ulaşamayacaktı. Bu çalışmada dikkati çeken bir diğer nokta ise total mortalitenin plasebo kolundaki düşüklüğüdür. Bunun nedenleri nispeten düşük riskli bir popülasyonda çalışılmış olması ve özellikle son yıllarda özellikle trombolitik tedavinin mortalite üzerine getirdiği olumlu katkı ile açıklanmaktadır. ESVEM (30) çalışması ise antiaritmik ilaç seçim ile ilgili bilgilerimize yeni bir boyut getirmiştir. Bu çalışmada aritmi açısından yüksek riskli popülasyonda kullanılacak antiaritmik ilacı seçmede Holter rehberliği, EPS rehberliğinden daha etkili görünse de, her iki grupta da

yüksek oranda aritmi nüksü olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada plasebo kolunun olmaması nedeniyle antiaritmik ilaç tedavisinin faydalı olup olmadığı sorusuna cevap vermek mümkün değildir. ESVEM (30) çalışmasının diğer sınırlamaları ise EPS ile takikardi indüklemesi şartı arandığından hastaların önemli bir kısmı değerlendirmeye alınamamış olması, kardiyak "arrest" grubu hastaların az sayıda olması, antiaritmik ilaç seçimindeki uygunsuzluklardır. Bu nedenlerle ESVEM çalışmasının bize katkısı fazla olamamaktadır. CASCADE (32) çalışması kardiyak "arrest" geçiren hastalarda amiodaron tedavisinin konvansiyonel antiaritmik ilaçlara göre hayatta kalma yönünden daha üstün olduğunu göstermiştir. Ancak örneklem sayısının küçük olması ve hastalara düzensiz şekilde implante edilen kardiyoverter-defibrilatör (ICD) implante edilmesi sonuçların etkisini azaltmaktadır. CASCADE (32) çalışmasında dikkati çeken bir başka nokta ise amiodaron alan hasta kolunda ilacın yan etkileri nedeniyle ilacı bırakma oranlarının yüksekliğidir. GESICA (31) çalışması kalp yetersizliği ve ventriküler aritmisi olan hastalarda amiodaron tedavisi ile total mortalitenin azaldığını gösteren tek çalışmadır. STAT-CHF (35) çalışmasında ise benzer bir hasta grubunda amiodaron tedavisinin olumlu etkisi gösterilememiştir. İki çalışma arasındaki uyumsuzluğu açıklamak güçtür. GESICA (31) çalışmasında plasebo kolunda total mortalite, STAT-CHF çalışmasına göre daha düşük olduğu görülmektedir. GESICA çalışmasında miyokard infarktüsü geçirmiş olanlar hasta grubunun % 39'unu oluşturur-

Tablo 3. ICD tedavisinin etkinliğini değerlendiren sekonder korunma çalışmaları

	Hasta sayısı	Ortalama yaş (yıl)	Ortalama EF (%)	Giriş kriterleri	3. yıl yaşam ICD	İL AÇ*	ICD ile Mortalite Azalman
AVID (42)	1013	65	%32	VF nedeniyle resüsitasyon veya Sürekli VT ve senkop veya Sürekli VT+EF<%40+ Hemodinamiyi bozma semptom	% 75	%64	27%
CASH (43)	316	?	?	VT ve/veya nedeniyle kardiyak arrest olması	% 80	% 88 *2'yıl	% 37
CIDS (43) (*)	659	63	%33	Dokümente VF veya hastane dışı arrest veya EF<%35 olan hastada senkopal VT olması veya Senkop olan bir kimsede spontan veya indüklenbilir VT olması.	%75	%70	%20

(*) Çalışmaların tam metni henüz yayınlanmamıştır.

ken, STAT-CHF çalışmasında bu oran % 70'dir. Diğer taraftan STAT-CHF çalışması noniskemik kardiyomiyopati hastalarda amiodaron tedavisi ile mortalitede bir azalma eğiliminden bahsetmektedirler. İki çalışma arasındaki sonuç farklılığını bu örneklem farklılığı bir ölçüde açıklayabilmektedir. GESICA'nın çift-kör bir çalışma olmaması, STAT-CHF çalışmasında ise belirgin olarak erkek hasta fazlalığı iki çalışma arasındaki diğer farklılıklardır. Her iki çalışmanın CASCADE'dan farklılıkları ise amiodaron grubunda yan etki nedeniyle yüksek oranda ilaç bırakma oranı bildirmemeleridir. SWORD⁽³³⁾ çalışması, CAST çalışmasının Sınıf I ajanlar için verdiği sonucu bir saf Sınıf III ajan olan d-sotalol ile bildirmiştir. Bu çalışmada da miyokard infarktüsü sonrası d-sotalol kullananlarda mortalitenin arttığı bildirilmiştir. Miyokard infarktüsü sonrası amiodaronun etkisini inceleyen çalışmalardan biri olan CAMIAT⁽²⁵⁾ çalışması miyokard infarktüsü sonrası sık VPS'si olan olgularda amiodaron tedavisinin aritmik mortaliteyi azalttığını göstermiştir. Total mortalite üzerinde ilk bir yıl içinde böyle bir etki yok iken, bir yıldan sonra amiodaron lehinde çok net olmayan bir total mortalite azalması dikkati çekmektedir. EMIAT⁽²⁴⁾ çalışmasında ise miyokard infarktüsü geçirmiş ve sol ventrikül fonksiyonları bozuk olan hastalarda amiodaron tedavisi ile aritmik ölümlerde bir düşme olmakla birlikte, total mortalitede bir düşme olmadığı gösterilmiştir. Her iki çalışmada da nisbeten düşük (% 30 civarında) oranda ilaç yan etkisi bildiril-

miştir (plasebo kolunda yan etki nedeniyle ilacın terk edilme oranı yaklaşık % 10-15). İki çalışma arasındaki önemli farklılıklardan biri CAMIAT çalışmasında tüm hastalarda sık VPS var iken, EMIAT çalışmasında sık VPS'li hastaların oranı % 40 civarındadır.

Amiodaron ile ilgili çalışmalar (kalp yetersizliğinde yapılan çalışmalar olan GESICA ve STAT-CHF, miyokard infarktüsü sonrasında yapılan çalışmalar olan CAMIAT, EMIAT) en azından amiodaron kolunda bir mortalite artışı bildirmemektedirler. Ancak amiodaronun tanımlanan hasta popülasyonları üzerindeki olumlu etkileri konusunda da bir görüş birliği de yoktur. Burada amiodaronun daha öncede değinildiği gibi kompleks bir ilaç olmasının katkısı vardır. Örneğin bu etkilerden ne kadarının ajanın saf Sınıf III antiaritmik etkisinden kaynaklandığı, ne kadarının beta blokör etkisinden kaynaklandığı açık değildir. Henüz yayınlanmamış olmakla birlikte ilk sonuçları tebliğ edilen bir ICD çalışması olan CASH çalışmasında ICD'nin amiodaron koluna üstün olduğu, fakat beta blokör kolu ile amiodaron kolu arasında bir fark olmadığı bulunmuştur⁽³⁷⁾. Bu durumda amiodaronun beta blokörlere bir üstünlüğü olup olmadığının sorgulanması gerekir. Henüz tam makalesi yayınlanmamış DIAMOND çalışmasında da, yeni bir potasyum kanal blokörü olan dofetilid'inde sol ventrikül disfonksiyonu olan popülasyonda mortaliteyi azaltmadığı konusunda deliller vardır⁽³⁸⁾.

İMLANTE EDİLEBİLEN KARDİYOVERTER DEFİBRİLATOR (ICD) TEDAVİSİ

Bilindiği gibi ICD göğüs duvarına yerleştirilmiş minyatür bir defibrilatördür. Yeni nesil ICD cihazları tek elektrodla transvenöz olarak subpektoral kas altına kateter laboratuvarında yerleştirilebilmektedirler.

ICD tedavisinin amaçları,

- ani kalp ölümlerini önleme,
- VT'yi otomatik olarak sonlandırma,
- VT'ler nedeniyle olabilecek senkopları önleyerek yaşam kalitesini yükseltmek ve
- yaşam süresini uzatmaktır.

Bu amaçlardan en önemlisi tahmin edileceği gibi yaşam süresini uzatmaktır. ICD tedavisinin yaşam süresi üzerine etkileri ancak kontrollü çalışmalar ile gösterilebilir. Bu konuda son yıllarda sonuçları yayınlanmaya başlayan randomize, kontrollü çalışmalar ICD tedavisinin çerçevesini çizmemize yardımcı olmaktadır.

ICD tedavisinin toplam mortaliteye etkisini inceleyen çalışmaları primer ve sekonder korunma çalışmaları olarak iki başlık altında inceleyebiliriz.

Primer korunma çalışmaları

Bu çalışmalar sürekli ventriküler takiaritmi veya kardiyak arresti olmayan, fakat bu yönden risk altındaki popülasyonda ICD tedavisinin yaşam süresi üzerine etkili olup olmadığı araştırmak amacıyla planlanmıştır. Bu grupta yer alan en önemli çalışmalar MADIT (39) ve CABG-PATCH (41) çalışmalarıdır. Tablo 3'de primer korunma çalışmaları özetlenmiştir.

MADIT (39) çalışmasında, 3 haftadan eski MI'lı olup, asemptomatik NSVT atağı olan (3-30 atım arasında ve hızın > 120 olduğu), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) % 35'in altında olan, fonksiyonel grubu I, II veya III olan ve elektrofizyolojik çalışma ile VT/VF indüklenip intravenöz prokainamid ile bu aritmi suprese edilemeyen olgularda ICD tedavisinin antiaritmik ilaç tedavisine üstün olduğu gösterilmiştir. Burada ilaç kolunda en çok kullanılan ajan amiodaron'dur. Ancak, olguların % 46'sında amiodaron yan etkiler nedeniyle terk edilmiştir. Ayrıca, ICD

kolunda ilaç koluna göre çok daha yüksek oranda beta blokör kullanılmıştır. Bu çalışmaya yazılan bir editöriyal yazıda, çalışmaya önemli eleştiriler getirilmiştir (40). Bu eleştirilerin başında 200'den az sayıda hastayı içeren bir çalışma popülasyonunun sonuçlarına bakarak yılda 1 milyar dolardan fazla mali yükün altına girmenin doğru olmayacağı gelmektedir. Çünkü, Amerika Birleşik Devletlerinde, yılda yaklaşık 16,000 yeni MADIT kriterlerine uygun hasta ortaya çıkmaktadır. Ancak, yine de MADIT çalışması tanımlanan grupta ICD tedavisinin antiaritmik ilaç tedavisine göre üstün olduğunu gösteren bir kilometre taşıdır.

CABG-PATCH (41) çalışmasında ise elektif olarak koroner "bypass" ameliyatına gidecek, 80 yaşının altında, EF < % 36 olan ve sinyal ortalamalı EKG anormal olan hastaların bir kısmına epikardiyal yolla ICD takılmıştır. Bu çalışmanın sonunda ise tanımlanan popülasyonda ICD tedavisinin yaşam süresine bir katkısı olmadığı bulunmuştur. Bu çalışmanın MADIT çalışmasından farkları, MADIT gibi ventriküler aritmi yönünden yüksek riskli bir popülasyonu içermemesi ve ICD'nin cerrahi teknikle takılmasıdır.

Sekonder korunma çalışmaları

Bu çalışmalarda, bir kardiyak "arrest" epizodu sonrası hayata döndürülen hastalarda veya sürekli VT epizodları olan hastalarda, ICD tedavisinin yaşam süresine etkili olup olmadığı araştırılmaktadır. Bu grupta yer alan çalışmaların başında AVID (42) gelmektedir. Ayrıca, sonuçları 1998 yılı içinde kongrelerde yayınlanan CASH (43) ve CIDS (43) çalışmaları da, sekonder korunmada ICD tedavisinin etkinliğini araştırmışlardır. Tablo 4'de sekonder korunma çalışmaları özetlenmiştir.

AVID, (42) çalışmasında, VF nedeniyle resüsitasyon yapılan veya sürekli VT ve senkopları olan veya EF < % 40 olup, sürekli VT epizodları olan ve bu arada hemodinamiyi bozan semptomları olan olgularda ICD tedavisi antiaritmik ilaç tedavisi ile karşılaştırılmıştır. İlaç grubunda sıklıkla amiodaron ve sotalol kullanılmıştır. Bu çalışmanın sonunda tanımlanan popülasyonda ICD tedavisinin antiaritmik ilaç tedavisine üstün olduğu bulunmuştur. AVID çalışması sürekli ventriküler aritmisi olan hastalarda ICD ile yaşam süresinin uzatıldığını gösteren ilk kontrollü, randomize çalışmadır.

CASH (43) çalışmasında ise dokümente VT veya VF nedeniyle kardiyak "arrest" geçiren hastalar incelenmiştir. Hastalar ICD, propafenon, amiodaron ve metoprolol kollarına ayrılmıştır. Ara analizde propafenon kolunda mortalite yüksek bulunduğundan bu kolda çalışma durdurulmuştur. Bu çalışmanın ilk sonuçlarına göre 2 yıllık total mortalite ICD kolunda % 12, antiaritmik ilaç kolunda % 20'dir. Ancak, amiodaron ile metoprolol arasında mortalite farkı bulunamamıştır.

CIDS (43) çalışmasında ise, dokümente VF'si veya hastane dışı "arrest'i olan veya EF < % 35 olup senkopal VT'si olan hastalar veya senkoku olup, spontan veya indüklenbilir VT'si olan hastalar ICD ve antiaritmik ilaç kollarına randomize edilmişlerdir. Sonuçta ICD kolunda total mortalite biraz daha düşük olmakla beraber % 12 ICD, % 20 ilaç kolu ile arasındaki mortalite farkı anlamlı bulunmamıştır.

Bu delillere dayalı bilgiler ışığında 1998 yılı ACC/AHA'nın ICD implantasyon rehberinde, ICD implantasyon indikasyonları aşağıdaki gibi belirlenmiştir (44).

ICD implantasyonunun gerekliliği konusunda herkesin görüş birliğinde olduğu durumlar.

1. VT veya VF nedeniyle kardiyak "arrest" olması,
2. Sağ vertikül çıkış yolu taşikardisi, idiyopatik sol ventrikül taşikardisi ve fasiküler VT gibi kateter ablasyonu ile tedavi edilebilecek olanlar hariç spontan sürekli VT olması,
3. Senkop olan bir kimsede, hemodinamiyi bozan VT VF olması ve bunun ilaç tedavisine iyi cevap vermemesi veya ilaç tedavisinin hasta tarafından istenmemesi,
4. Koroner arter hastalığı ve sol ventrikül disfonksiyonu olan bir kimsede NSVT olması ve bu kişide elektrofizyolojik çalışma ile VF veya sürekli VT indüklenmesi ve oluşturulan takikardinin Sınıf I antiaritmik ilaçlarla baskılanamamasıdır.

KAYNAKLAR

1. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators: Preliminary report: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomised trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406

2. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al: Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 227

3. Bigger JT, Wenger TL, Heissenbuttel RH: Limitations of Lown grading system for the study of human ventricular arrhythmias. *Am Heart J* 1977; 93: 727

4. Kennedy HL, Whitlock JA, Spargue MK, et al: Long-term follow up of asymptomatic healthy subjects with frequent and complex ventricular ectopy. *N Engl J Med* 1985; 312: 193

5. Kinder C, Tamburro P, Kopp D, et al: The clinical significance of nonsustained ventricular tachycardia: Current perspective. *PACE* 1994; 17: 637

6. Kennedy HI, Whitlock JA, Sprague MK, et al: Long-term follow-up of asymptomatic healthy subjects with frequent and complex ventricular ectopy. *N Engl J Med* 1985; 312: 193

7. Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM: Prevalence, characteristics and significance of ventricular tachycardia detected by 24-hour continuous electrocardiographic recordings in the last hospital phase of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1986; 58: 1151

8. Ruberman W, Weinblatt E, Goldberg JD, et al: Ventricular premature beats and mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1977; 297: 750

9. Link MS, Homoud M, Foote CB, et al: Antiarrhythmic drug therapy for ventricular arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7: 653

10. Roelke M, Ruskin JN: Dilated cardiomyopathy: Ventricular arrhythmias and sudden death. In Zipes DP and Jalifa J (eds). *Cardiac Electrophysiology. From cell to bedside*. Second edition. W.B. Saunders Company 1995; 744

11. Fananapazir L, McAveavey D, Epstein: Hypertrophic cardiomyopathy. In Zipes DP and Jalifa J (eds). *Cardiac Electrophysiology. From cell to bedside*. Second edition. W.B. Saunders Company 1995; 769

12. Salerno DM, Gilligham KJ, Berry DA, et al: A comparison of antiarrhythmic drugs for the suppression of ventricular ectopic depolarizations. A meta-analysis. *Am Heart J* 1990; 30: 981

13. Teo KK, Yusuf S, Furberg CD: Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. *JAMA* 1993; 270: 1589

14. Copley SE, Antman EM, Berlin JA, et al: Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomised controlled trials. *Circulation* 1991; 84: 1977

15. IMPACT Research Group: International mexiletine and placebo antiarrhythmic coronary trial. II. Results from 24-hour electrocardiograms. *Eur Heart J* 1986; 7: 749

16. Josephson ME: *Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and interpretations*. Lea and Febiger, 1993; 417

17. Wilber DJ, Olhansky B, Moran JF, et al: Electrophysiologic testing and nonsustained ventricular tachycardia:

Use and limitations in patients with coronary artery disease and impaired ventricular function. *Circulation* 1990; 82: 350

18. Steibeck G, Habert R, Hoffman E: Electropharmacological drug testing. In Saksena S, Luderitz B (eds). *Interventional electrophysiology: A textbook*. Second Edition. Armonk NY. Futura Publishing Company, 1996: 203

19. Ruskin JN, DiMarco JP, Garan H: Out-of-hospital cardiac arrest: Electrophysiologic observations and selection of long-term antiarrhythmic therapy. *N Engl J Med* 1980; 303: 607

20. Borggreffe M, Trampisch HJ, Breithardt G: Reappraisal of criteria for assessing drug efficacy in patients with ventricular arrhythmias. Complete versus partial suppression of inducible arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 140

21. Waller TJ, Kay HR, Spielman SR, et al: Reduction in death and total mortality by antiarrhythmic therapy evaluated by electrophysiologic testing. Criteria of efficacy in patients with sustained ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 83

22. Podrid PJ: Practical follow-up guidelines for patients treated with amiodarone. *Clin Cardiol* 1987; 10: 10

23. Yusuf S, Teo KK: Approaches and prevention of sudden death: need for fundamental reevaluation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1991; 2: 5233

23. Weinberg BA, Miles WM, Klein LS, et al: Five year follow-up 589 patients treated with amiodarone. *Am Heart J* 1993; 125: 109

24. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, et al: Randomized trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997; 349: 667

25. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, et al: Randomized trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarizations: CAMIAT. *Lancet* 1997; 349: 675

26. Burkart F, Pfistere M, Kiowski W, et al: Effects of antiarrhythmic therapy on mortality in survivors of myocardial infarction with asymptomatic complex ventricular arrhythmias. *Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival (BASIS)*. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1711

27. Ceremuzynski L, Kleczar E, Kreminska-Pakula M, et al: Effect of amiodarone on mortality after myocardial infarction: A double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1056

28. Zhu J, Haines DE, Lerman BB, et al: Predictors of effectors of amiodarone and characteristics of recurrence of arrhythmia in patients with sustained ventricular tachycardia and coronary artery disease. *Circulation* 1987; 76: 802

29. Borggreffe M, Breithardt G: Predictive value of electrophysiologic testing in the treatment of drug refractory ventricular arrhythmias with amiodarone. *Eur Heart J* 1986; 7: 735

30. Mason JW for Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring (ESVEM) investiga-

tors: A comparison of electrophysiologic testing with Holter monitoring to predict antiarrhythmic-drug efficacy for ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1993; 329: 445

31. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, et al: for Grupo de Estudio de la Sbrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). Randomized trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994; 344: 493

32. The CASCADE investigators: Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest (CASCADE). *Am J Cardiol* 1993; 72: 280

33. Waldo AL, Camm AJ, de Ruyter H, et al: Survival With Oral d-Sotalol in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: Rational, design and methods (the SWORD trial). *Am J Cardiol* 1995; 75: 1023

34. Waldo A, Camm JA, de Ruyter H, et al: Effects of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. *Lancet* 1996; 348: 7

35. Singh SN, Flecher RD, Fisher SG, et al: Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1995; 333: 77

36. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) II investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 227

37. Kuck KH: Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). Presented at 47th Annual Scientific Session of American College of Cardiology. Atlanta, 1998

38. DIAMOND study group: Dofetilide in patients with left ventricular dysfunction and heart failure or acute myocardial infarction: rationale, design, and patient characteristics of the DIAMOND studies. *Clin Cardiol* 1997; 20: 704

39. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al: (for MADIT investigators) Improved survival with an implantable defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933

40. Friedman PL, Stevenson WG: Unsustained ventricular tachycardia-to treat or not to treat. *N Engl J Med* 1996; 335: 1984

41. Bigger JT (for CABG-PATCH investigators). Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary artery bypass graft surgery. *N Engl J Med* 1997; 337: 1569

42. AVID investigators: A Comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576

43. Ferguson JJ: Meeting Highlights. 47th Annual scientific sessions of the American College of Cardiology. *Circulation* 1998; 97: 2377

44. Gregoratos G: ACC/AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1175