

# Atriyal Fibrilasyonun Akut Tedavisinde İntravenöz Diltiazem ve Verapamilin Etkinlik ve Güvenirliliği

Dr. Hakan TEZCAN, Dr. Metin OKUCU, Dr. Ali Serdar FAK, Prof. Dr. Ahmet OKTAY  
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

## ÖZET

*Bu çalışmada çift kör, randomize ve karşılaştırmalı olarak atriyal fibrilasyonun akut tedavisinde intravenöz diltiazem ve verapamilin etkinlik ve güvenliliği araştırıldı. Çalışmaya ventrikül hızı 120/dk'nın üzerinde ve sistolik kan basınçları 90 mmH'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 heriki grupta farklı bulunmadı (diltiazem ile 2.7±1 dk, verapamil ile 3.9±5 dk.) Heriki 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 biri 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 atriyal 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.*

**Anahtar kelimeler:** Atriyal fibrilasyon, diltiazem, verapamil

Atriyal fibrilasyon (AF) klinikte en sık rastlanan aritmi çeşididir; 65 yaşın üzerinde % 5.9 sıklıkla gö-

rülmektedir (1). AF'de hız kontrolü amacıyla digitalis preparatları, beta adrenerjik blokerler veya kalsiyum kanal blokerleri kullanılabilir (2). İntravenöz verapamil etkisinin kısa sürede başlaması nedeniyle bugüne dek yaygın olarak kullanılmıştır. Ayrıca küçük bir grupta da sinüs ritmine dönüşü sağladığı gösterilmiştir. Bazı olgularda verapamil kullanımıyla semptomatik hipotansiyon uygunsuz bir yan etki olarak ortaya çıkabilir; ayrıca verapamilin direkt negatif inotropik etkisinden dolayı kalp yetmezliği olan vakalarda kullanımı sakıncalı olabilmektedir. Verapamil elektrofizyolojik özelliklerinden dolayı geniş QRS'li taşikardilerde ve AF ile gelen Wolff-Parkinson-White sendromlu vakalarda da potansiyel olarak tehlikeli kabul edilmektedir (3,4,5). Diltiazem 1980'li yıllarda kullanıma giren klinik ve elektrofizyolojik etkileri verapamile benzeyen bir kalsiyum kanal blokeridir. İntravenöz diltiazemin AF ve diğer supraventriküler taşiaritmilerde kullanımı ile ilgili çalışmalar yayınlanmıştır (6,7). Ancak AF'nin akut tedavisinde intravenöz verapamil ile diltiazemi karşılaştıran bir çalışma henüz literatürde yayınlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı, intravenöz verapamil ile diltiazemi AF'nin akut tedavisinde hız kontrolündeki etkinlikleri, yan etkileri ve buna bağlı olarak güvenlilikleri açısından karşılaştırmaktır. Bu amaçla çift kör, randomize ve karşılaştırmalı bir çalışma planlanmıştır.

## MATERYEL VE METOD:

Bu çalışmaya acil servise AF tanısıyla yatan ve uygun kriterleri taşıyan toplam 24 hasta alınmıştır. Hastaların klinik özellikleriyle ilgili bilgiler tablo 1'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Çalışmaya alınma kriterleri: Herhangi bir nedene bağlı olarak gelişmiş, ventrikül hızı 120/dk'nın üzerinde AF tanısı alan, sistolik kan basıncı 90 mmHg'nin üzerinde, 18 yaşından büyük erkek ya da kadın hastalar çalışmaya alındı.

Çalışma X. Ulusal Kardiyoloji Kongresinde sözel bildiri olarak sunulmuştur.  
Alındığı tarih: 7 Temmuz, revizyon 10 Ekim 1995  
Yazışma adresi: Dr. Hakan TEZCAN Emlak Kredi Blokları A Blok Daire 23 Koşuyolu İSTANBUL  
Tel. ev: (0 216) 325 29 99 Tel iş: (0 216) 327 10 10/315

Tablo 1. Hastaların klinik özellikleri

	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
Fonksiyonel kapasite (NYHA***)			
Class I	9	5	4
Class II	7	4	3
Class III	8	3	5

\* Veriler ortalama ± standart deviasyon olarak gösterilmiş, parantez içinde dağılım aralıkları belirtilmiştir.

\*\* İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.05$ )

\*\*\* NYHA : New York Heart Association

Çalışma dışı tutulma kriterleri: Başvuru anında sistolik kan basıncı 90 mmHg ve altında olanlar, ağır kalp yetmezliği (NYHA Class IV) olanlar son bir ay içerisinde akut miyokard 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 veya karaciğer yetmezliği olanlar, son 48 saat içinde diğer kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerler, kinidin, disopramid ve diğer antiaritmik ilaçları kullananlar, diltiazem veya verapamile bilinen alerjisi olanlar çalışmaya alınmadı. Bir haftadan uzun süredir digoksin kullanan ve plazma düzeyleri toksik olmayan hastalar ise çalışmaya alındılar. Medikasyon: Hastalar koroner bakım ünitesine kabul edilerek bazal 12 derivasyonlu EKG'leri çekilip tanılarını konulduktan sonra 15 dakika süreyle monitorize edilerek izlendiler. Atriyal 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 be-

lirlendi (6,7). 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 tuttuğu anda ise ek ölçümler yapıldı.

Çalışma tamamlandıktan sonra hastaların izlemine birer saatlik aralarla 6 saate dek devam edildi. Çalışma sonunda hastalar yan etkiler açısından sorgulandı. Hipotansiyon sistolik kan basıncının 90 mmHg'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 Garaphpad 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 yapılan incelemeler, grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarda ise bu testlere ek olarak tek yönlü ve çift yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulandı. Testler  $p < 0.05$  olması halinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya 7 erkek, 17 kadın olmak üzere toplam 24 hasta alındı. Hastaların 12'si diltiazem, diğer 12'si ise verapamil almak üzere randomize edildi. Çalışmaya alınan hastaların klinik özellikleriyle ilgili bilgiler tablo 1'de detaylı olarak görülmektedir. 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 saptanmadı. Yalnızca atriyal fibrilasyonun süresi açısından karşılaştırıldığında diltiazem grubunda daha çok yeni (48 saate kadar), verapamil grubunda ise eski AF öyküsü olan hastaların toplandığı görülmektedir ( $p < 0.01$ ). Çalışmada diltiazem ortalama  $23 \pm 2$  mg, verapamil için ise  $9 \pm 1$  mg dozlarında uygulandı.

**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 alındı. Tablo 2'de 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 alınmadı. Daha önce cevap alınan

Tablo 2. 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.

2 hastada 2. saatte sinüs ritmine dönüş gözlemlendi. 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 gözlemlendi. İlacın uygulanmasından bir saat sonra diltiazem grubunda 11 hastanın 8'inde (% 73), verapamil grubunda ise 12 hastanın 10'unda (% 83) terapötik etkinin devam ettiği gözlemlendi. Gruplar terapötik cevap şekilleri açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). İlacın verilmişinden itibaren 1 saat sonunda terapötik etkinin sürmesi açısından bakıldığında da iki grup arasında anlamlı bir fark ortaya çıkmadı ( $p>0.05$ ). Diltiazem grubunda terapötik cevap almak için geçen süre ilaç infüzyonunun başlangıcından itibaren ortalama  $2.7 \pm 1$  dk. (1.5 - 7) iken, verapamil grubunda  $3.9 \pm 5$  dk. (1-17) olarak saptandı. Gruplar bu değerler açısından karşılaştırıldığında da anlamlı bir fark ortaya çıkmadı ( $p>0.05$ ).

**Kalp Hızına Etki:** Her iki ilaç da kalp hızlarında 2, 7, 12, 17, 22 ve 30. dakikalarda yapılan ölçümler so-

nucu bazal değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı düşüşler sağladı. Diltiazem ile başlangıçta dakikada ortalama  $142 \pm 12$  olan kalp hızından maksimum  $105 \pm 17$ 'ye düşme saptanırken ( $p<0.001$ ), verapamil grubunda dakikada ortalama  $145 \pm 13$ 'ten  $91 \pm 22$ 'ye dek düşme gözlemlendi ( $p<0.001$ ). Diltiazem ve verapamilin bazale göre kalp hızını düşürme yüzdeleri her ölçüm zamanı için ayrı ayrı karşılaştırıldığında 2, 7, ve 12. dakikalarda fark bulunmazken, 17, 22 ve 30. dakikalarda anlamlı fark gözlemlendi ( $p<0.05$ ). Diltiazem grubu için çalışma boyunca bazale göre kalp hızında ortalama azalma yüzdesi % 24 iken, verapamil için % 35 olarak bulundu. 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 1 ve tablo 3'te 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  $134 \pm 29$  mm Hg iken, 2. dakikada  $113 \pm 29$  mm Hg'ya düştü ( $p<0.01$ ), verapamil grubunda ise  $144 \pm 19$  mm Hg'dan  $103 \pm 20$  mm Hg'ya düşüş ( $p<0.001$ ) gözlemlendi. İlaçların bazale göre sistolik kan basıncını düşürme yüzdeleri her ölçüm zamanı için ayrı ayrı karşılaştırıldığında 2, 7, 12 ve 17 dakikalarda anlamlı fark bulunurken 22 ve 30. dakikalarda bu farkın ortadan kalktığı gözlemlendi. Diltiazem grubu için çalışma boyunca bazal değerlere göre sistolik kan basıncında ortalama düşüş yüzdesi % 11 iken, verapamil grubunda % 24 olarak saptandı. İlaçların sistolik kan basıncına 30 dakikalık çalışma süresi içindeki etkileri iki yönlü varyans analizi ile incelendiğinde arala-

Tablo 3. 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	$142 \pm 12$	$110 \pm 21$	$105 \pm 17$	$108 \pm 20$	$109 \pm 21$	$110 \pm 22$	$112 \pm 20$
Verapamil	$145 \pm 13$	$100 \pm 24$	$96 \pm 25$	$93 \pm 23$	$91 \pm 23$	$93 \pm 23$	$94 \pm 22$
Sistolik kan basıncı (mm Hg)							
Diltiazem	$134 \pm 29$	$113 \pm 29$	$121 \pm 32$	$124 \pm 34$	$122 \pm 31$	$125 \pm 32$	$118 \pm 48$
Verapamil	$144 \pm 19$	$103 \pm 20$	$110 \pm 29$	$112 \pm 28$	$110 \pm 28$	$114 \pm 31$	$115 \pm 30$
Diastolik kan basıncı (mm Hg)							
Diltiazem	$83 \pm 24$	$64 \pm 17$	$70 \pm 16$	$72 \pm 16$	$74 \pm 17$	$75 \pm 18$	$74 \pm 16$
Verapamil	$87 \pm 20$	$68 \pm 15$	$69 \pm 19$	$71 \pm 20$	$70 \pm 20$	$70 \pm 21$	$69 \pm 21$

Veriler ± standart sapma olarak gösterilmiştir.

Tablo 4. Yan etkiler

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

rında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). İlaçların sistolik kan basınçlarına olan etkileri şekil 2 ve tablo 3'de gösterilmiştir.

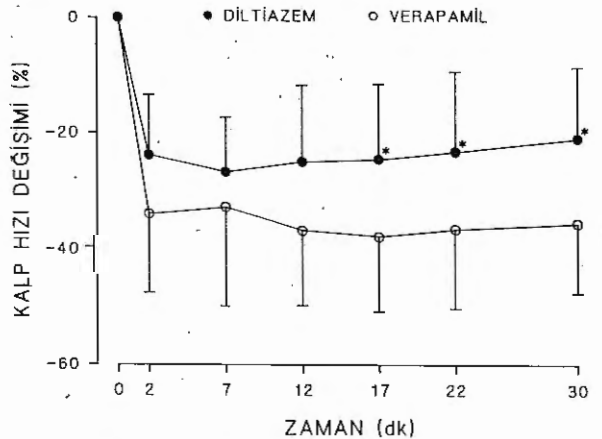
**Diyastolik kan basıncına etki:** Sistolik kan basınçlarında olduğu gibi, diyastolik basınçlarda da her iki grupta bazal değerlere göre anlamlı düşüş gözlemlendi. Maksimum düşüşler 2. dakikada oldu. Diltiazem grubunda ortalama bazal diyastolik kan basıncı  $83 \pm 24$  mm Hg iken, 2. dakikada  $64 \pm 17$  mm Hg'ya ( $p<0.001$ ); verapamil grubunda ise başlangıçta ortalama  $87 \pm 20$  mm Hg iken 2. dakikada  $68 \pm 15$  mm Hg'ya indiği görüldü ( $p<0.001$ ). İlaçların diyastolik kan basıncını bazale göre düşürme yüzdeleri her ölçüm zamanı için ayrı ayrı karşılaştırıldığında ve 30 dakikalık çalışma süresi içindeki etkileri iki yönlü varyans analizi ile incelendiğinde aralarında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Diltiazem grubu için çalışma boyunca bazale göre diyastolik kan basıncında ortalama düşüş yüzdesi % 13 iken, verapamil grubunda ise ortalama % 20 oldu. İlaçların diyastolik kan basınçlarına olan etkileri şekil 3 ve tablo 3'de gösterilmiştir.

**Yan Etkiler:** Verapamil ile tedavi edilen 12 hastanın 4'ünde (% 33) tedavi gerektiren semptomatik hipotansiyon gelişti. Bu hastalardan üçünde bacak eleasyonu ve serum fizyolojik infüzyonuyla kısa sürede düzleme gözlenirken bir diğerinde (NYHA Class II) uzamış semptomatik hipotansiyon gelişmesi üzerine ek olarak intravenöz kalsiyum glukonat verildi. Semptomatik hipotansiyon gelişme yüzdesi yönünden her iki ilaç birbiriyle karşılaştırıldığında (verapamil ile 4/12, diltiazem ile 0/12), aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ). Diltiazem grubunda hiçbir hastada semptomatik hipotansiyon gözlenmedi. Fonksiyonel kapasiteleri NYHA Class I olan 3 hastada aseptomatik hipotansiyon

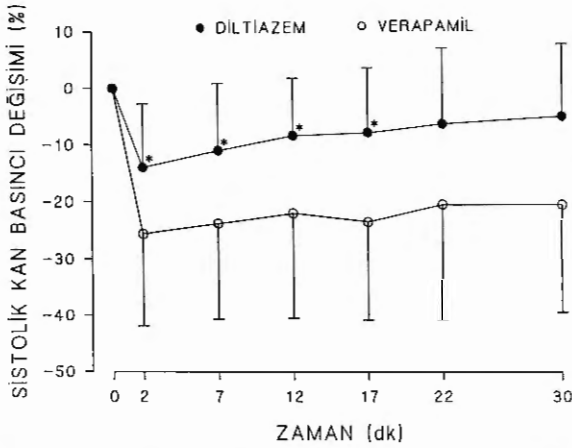
(sistolik kan basıncı  $< 90$  mm Hg) görülürken, 2'sinde 5 dakikada, diğerinde ise 25 dakika içerisinde kendiliğinden düzleme gözlemlendi. Diltiazem grubunda 3, verapamil grubunda 2 hastada "flushing" (ateş basması) gözlenirken, diltiazem grubunda 1 hastada nadir ventriküler ektopik atımlar gözlemlendi ve kısa sürede kendiliğinden kayboldu. İki grup arasında yan etki gözlenme sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. İlaçların yan etkileri ile ilgili bilgi tablo 4'te verilmiştir.

## TARTIŞMA

Verapamil AF'de hız kontrolü amacıyla çok yaygın olarak kullanılmıştır. Sinüs ritmine çevirme oranı % 10-15 civarında kalırken, ventrikül hızı kontrolündeki başarısı yapılan çalışmalarda % 90 - 100 olarak bildirilmiştir (8-10). Hwang ve arkadaşlarının AF ve atriyal flutteri (AFL) olan 14 hastada yaptıkları çalışmada 0.075 - 0.15 mg/kg dozlarda kullanılan intravenöz verapamil ile % 100 oranında terapötik cevap alınmış, cevap alınması için geçen süre ortalama 4.4 dk. olmuştur (8). Aronow ve arkadaşlarının 28 hastada yaptıkları diğer bir çalışmada ise benzer dozlar kullanılmış; ventrikül hızının % 15 azalması ve ventrikül hızının 100/dk'nın altına inmesi kriter olarak alındığında, terapötik cevap % 95 oranında gerçekleşmiş, hastaların hiçbirisinde önemli bir yan etki gözlenmemiştir (10). Ancak her iki çalışmaya da sol ventrikül fonksiyonları tümüyle normal olan hastalar alınmıştır. İntravenöz verapamil AF ve AFL tedavisinde yüksek derecede terapötik etkinliğe sahip olmakla birlikte bu ilaçla özellikle sol ventrikül dis-



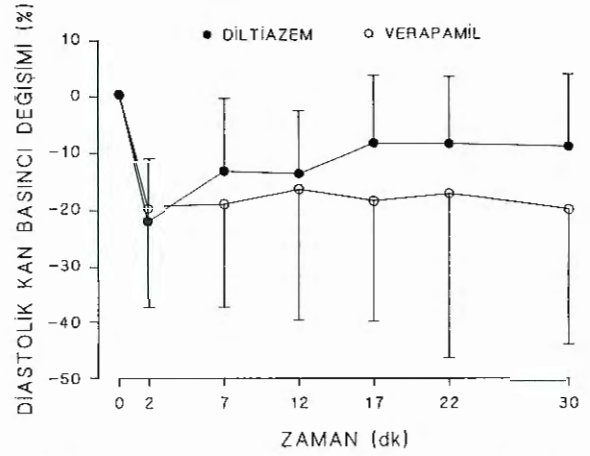
Şekil 1. Diltiazem ve verapamilin kalp hızlarına etkisi (bazal değerlerinin yüzdesi olarak)  
\* İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ )



Şekil 2. Diltiazem ve verapamilin sistolik kan basınçlarına etkisi (bazal değerlerinin yüzdesi olarak)

\* İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05)

fonksiyonu olanlarda önemli hipotansif yan etki görülebilmektedir, ayrıca preeksitasyon sendromu olanlarda da malign aritmiler ve kardiyak arrest gelişebileceğine dair vakalar bildirilmiştir (11-13). Yakın geçmişte kullanıma giren intravenöz diltiazem benzer elektrofizyolojik özelliklere sahip olduğundan AF'nin akut tedavisinde uygun bir seçenek gibi düşünülmektedir. Dias ve arkadaşlarının doz-cevap ilişkisini inceleyen plasebo kontrollü çalışmalarında 0.25 ve 0.35 mg/kg intravenöz bolus dozların optimal etkin ve güvenli dozlar olduğu sonucuna varılmıştır (6) Salerno ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği, intravenöz diltiazemin 113 AF ve AFL vakasında etkinlik ve güvenliliğini araştıran plasebo kontrollü çalışmada ise % 94 oranında terapötik cevap alınmış ve kalp hızındaki maksimum azalma ise ortalama 4.3 dakikada görülmüştür (7). Bu çalışmada 7 hastada tedavi gerektirmeyen semptomatik hipotansiyon gözlenmiştir. Heywood ve arkadaşları akut semptomatik konjestif kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyonu olan 9 hastada invaziv kardiyak ölçümler yaparak intravenöz diltiazemin etkisine baktıklarında, 8 hastada 5 dk. içerisinde cevap alınırken, hiçbir hastada komplikasyon gelişmemiştir (14). 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. Bu çalışmalar her ne kadar intravenöz diltiazemin etkin ve güvenli olduğunu düşündürse de, henüz bu iki ilaçla yapılmış karşılaştırmalı bir çalışma yayınlanmamıştır. Bu çalışmada intravenöz diltiazem ve verapami-



Şekil 3. Diltiazem ve verapamilin diyastolik kan basınçlarına etkisi (bazal değerlerinin yüzdesi olarak)

lin 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 saptanmadı (p>0.05). Bu bulgular literatürde yayınlanan çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Çalışma boyunca diltiazem kalp hızında ortalama % 24, verapamil ise % 35 azalma sağladı; ancak ilaçların 30 dakikalık süreç içerisinde kalp hızına olan etkileri iki yönlü varyans analiziyle incelendiğinde aralarında anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). Verapamilin kalp hızında daha belirgin düşme sağlıyor gibi gözükmesi bu çalışmada kullanılan doz ile ilişkili olabilir. Dominic 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 (15). Diltiazem grubunda 2 hastada 2. saatte, verapamil grubunda ise 1 hastada 3. saatte sinüs ritmine dönüş gözlemlense 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 alındı. Bu bulgu diltiazem lehine görülse de aradaki fark istatistiksel olarak anlam kazanmadı (p>0.05). Her iki ilaç ile yapılmış plasebo kontrollü çalışmalarda da terapötik cevabın genellikle 3 - 5 dk. içerisinde ortaya çıktığı bildirilmektedir (6,7,8,10). Diltiazem ve verapamil gruplarındaki hastaların AF öyküsü sürelerinin farklı olmasının ancak sinüs ritmine çevirme başarıları üzerine etkisi olabilirdi, bu farkın hız kontrolünde etkisi olamayacağı düşünüldü.

Yan etkiler açısından bakıldığında; her iki grupta da sistolik ve diyastolik kan basınçlarında bazal değerlere göre anlamlı düşüşler gözlemlendi. Maksimum düşüşler 2. dakikada görüldü, bu dakikadan sonra diltiazem grubunda bazal değerlere göre anlamlı fark ortadan kalkarken, verapamil grubunda çalışma sonuna dek devam etti. Diğer bir ifadeyle hipotansif etki diltiazem ile daha kısa süreli olurken verapamil ile daha uzun sürdü. Çalışma boyunca sistolik kan basıncında düşüş diltiazem ile ortalama % 14, verapamil grubunda % 24 olarak bulundu. 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 bulunmadı ( $p>0.05$ ). İlaçların diyastolik kan basıncına olan etkileri de benzer özellikler göstermektedir. Diltiazem ile bazale göre düşüş ortalama % 13 iken, verapamil ile % 20 olarak bulundu. Gruplar arasında çalışma boyunca diyastolik kan basıncına etki açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Dominic ve arkadaşlarının çalışmasında 0.075 - 0.15 mg/kg dozlarda verapamil ile kan basıncında % 10'un altında düşüş gözlenirken <sup>(15)</sup>, Hwang ve arkadaşlarının çalışmasında sadece diyastolik kan basınçlarında bazal değerlere göre anlamlı düşüşler gözlenmiştir <sup>(8)</sup>. 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 gözlemlendi. Verapamil ile 4 hastada semptomatik hipotansiyon görülürken, diltiazem grubunda hiçbir hastada tedavi gerektirecek semptomatik hipotansiyona rastlanmadı ( $p<0.05$ ). Fonksiyonel kapasiteleri NYHA Class II-III olanlarda bu hipotansif etki daha belirgin ve uzun süreli oldu. Diğer çalışmalar gözden geçirildiğinde, kalp yetmezliği olmayan hastalarda verapamil ile genelde semptomatik hipotansiyon sık gözlenmemektedir. Ancak sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olanlarda daha belirgin ve semptomatik hipotansiyon ortaya çıkabilmektedir <sup>(8,9,12,13)</sup>. Bu 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.

(6,7,14,16). Diğer yan etkiler açısından bakıldığında önemli sayılabilecek bir bulgu saptanmamıştır. Sonuç olarak bu çalışmada, hızlı ventrikül cevaplı atriyal fibrilasyonun hız kontrolünde intravenöz diltiazemin terapötik açıdan verapamil ile benzer şekilde 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 hasta ile ve verapamilin farklı dozlarıyla yapılacak yeni karşılaştırmalı çalışmalarla daha kesin bir yargıya varmak mümkün olabilecektir.

**Teşekkür:** Bu çalışmanın istatistiksel değerlendirmeleri ve metnin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Şule Oktay'a teşekkür ederiz.

#### KAYNAKLAR

1. **Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A et al:** Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1995; 155: 469-473
2. **Pritchett EV:** Management of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992; 326: 1264-1271
3. **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
4. **Rankin AC, Rae AP, Cobbe SM:** Misuse of verapamil in patients with ventricular tachycardia. *Lancet* 1987; 2: 472-474
5. **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
6. **Dias VC, Plumb VJ:** Intravenous diltiazem in patients with atrial fibrillation / flutter. *Drug Invest* 1991; 3: 8-13
7. **Salerno 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
8. **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
9. **Schamroth L:** The clinical use of intravenous verapamil. *Am Heart J* 1980; 100: 1070-1075
10. **Aronow WS, Landa D, Plasencia G et al:** Verapamil in atrial fibrillation and flutter. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 26: 578-583
11. **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

12. 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

13. 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.

14. Heywood JT, Graham B, Marais GE, Jutzy KR: Ef-

fects of intravenous diltiazem on rapid atrial fibrillation accompanied by congestive heart failure. Am J Cardiol 1991; 67: 1150-1152

15. Dominic J, Mc Allister 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.

16. 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

## BOEHRINGER INGELHEIM KARDİYOLOJİ ARAŞTIRMA BURSUSU

Boehringer Ingelheim İlaç Tic. A.Ş., Türk Kardiyoloji Derneği ile işbirliği içerisinde her yıl bir kişiye 30.000 DM tutarında bir "Araştırma Bursu" verecektir. Kardiyoloji ihtisası yapmış veya ihtisas programında iki yılını tamamlamış her T.C. vatandaşı burs için başvurabilir. Burs aynı kişiye bir kereden fazla verilmez.

Kardiyoloji dalındaki bu araştırma, yurtdışında, araştırmacının belirleyeceği ve Burs Komitesi tarafından onaylanan bir merkezde ya da üniversitede yürütülecektir. Araştırmanın yapılacağı merkez, enstitü veya üniversitenin prensip larak araştırma projesini onaylamış olma şartı aranır.

Oniki aylık burs süresinin en az bir ayı Boehringer Ingelheim Araştırma Laboratuvarlarında geçirilecektir.

Hazır proje ile başvurular 30 Nisan 1996 tarihine kadar Türk Kardiyoloji Derneği Genel Sekreterliği'ne yapılmalıdır.

İlgilenen adaylar detaylı bilgiyi Dernek Genel Sekreterliği'nden edinebilirler.