

Konjenital Kalp Hastalığı Olan Yetişkin ve Çocuklarda Atriyal Aritmilerin İbutilid ile Kimyasal Kardiyoversiyonu

Dr. Deniz Eriş

Makale Tam Adı: Chemical Cardioversion of Atrial Arrhythmias with Ibutilide in Children and Adults with Congenital Heart Disease

Makale linki: <https://doi.org/10.1007/s00246-024-03703-6>

Künye: Aritmi

Giriş

İbutilid bir potasyum kanal blokörü olup aksiyon potansiyelinin faz 3 evresini uzatır; sonuçta His-Purkinje sistemi, atriyoventriküler nod, atriyal ve ventriküler miyositlerin refrakterliğini artırır. Atriyal flutter ve fibrilasyonun kardiyoversiyonunda kullanılır. Konjenital kalp hastalığı (KKH) olmayan yetişkinlerdeki atriyal aritmilerin akut kardiyoversiyonunda ibutilid kullanımı ile ilişkili geniş ölçüde yayın mevcuttur. Bu hastalarda atriyal flutterde intravenöz ibutilid başarısı %50-70'tir. Atriyal fibrilasyonda ise bu oran %30-50'dir. Atriyal aritmilerin yaklaşık %80'i infüzyon uygulamasıyla 30 dakika içinde sonlanmaktadır.

Amaç

Yapısal olarak kalbi normal olan çocuklar ve KKH olan yetişkinler ve çocuklarda ibutilid'in güvenilirliği ve etkinliği ile ilgili veri kısıtlıdır. Bu çalışma; bu popülasyonda ibutilid'in etkinliği ve güvenilirliğini tespit etmek; etkinliğini belirleyen faktörleri tanımlamak amacıyla yapılmıştır.

Metod

1 Ocak 2010 - 1 Aralık 2020 arasında West Virginia Medical Center'da atriyal aritmisi olup ibutilid ile kimyasal kardiyoversiyon uygulanan tedavi edilmiş veya edilmemiş KKH olan yetişkin ve çocuklar ve yapısal olarak kalbi normal olan çocuklar çalışmaya dahil edilmiştir. Yaş, vücut ağırlığı, boy, cinsiyet, özgeçmiş, implante edilebilir kalp cihazı varlığı, elektrokardiyografik (EKG) bulgular, serum elektrolit konsantrasyonları, ibutilid dozu, antiaritmik ilaç kullanımı, ekokardiyografik olarak değerlendirilen ventrikül fonksiyonları ve noninvaziv görüntüleme yöntemleri değerlendirmeye alınmıştır.

ICD'si olan atriyal flutterli hastalarda cihaz aracılığıyla 'overdrive pacing' işlemi uygulanmıştır. İşlemin başarısız olması durumunda ya da ICD olmayan hastalara elektriksel kardiyoversiyon veya ibutilid uygulaması önerilmiştir. İbutilid uygulamasını seçen hastalardan 12 derivasyonlu EKG kaydı alınmıştır. Dozu standart yönergelerle uygun olarak 60 kg altındaki hastalar için 0.01mg/kg/doz; 60 kg üstündeki hastalar için 1 mg/doz 10 dakikada intravenöz olarak verilmiştir. İlk infüzyonun tamamlanmasından sonraki 10 dakika içinde cevap alınamadıysa ikinci doz ibutilid uygulanmıştır.

Düzeltilmiş QT (QTc) ibutilid uygulaması öncesi ve sonrasında değerlendirilmiştir.

Ventriküler fonksiyonların değerlendirilmesinde en güncel ekokardiyografi kullanılmıştır. Ejeksiyon fraksiyonu <%50 ya da parasternal kısa eksen M mod görüntülemeye kılma fraksiyonu <%28 ya da tek ventriküllü hastalarda kalitatif olarak ventrikül fonksiyonunda hafif ya da daha fazla subjektif azalma var ise sol ventrikül disfonksiyonu olarak tanımlanmıştır.

Bulgular

53 hastaya 105 kimyasal kardiyoversiyon uygulanmıştır. Ortalama yaş 27.5 ± 10.4 , erkekler %75'ini oluşturmaktadır. Yapısal olarak kalbi normal olan hasta grubunda (kalp hastalığı olmayanlar, hasta sinüs sendromu, WPW sendromu); dilate kardiyomiyopatinin eşlik ettiği DMD, hasta sinüs sendromu ile aort kök dilatasyonu olan Marfan sendromu olan hastalar vardı.

KKH olan hasta grubunda ise Fontan sirkülasyonu, Glenn sirkülasyonu, 'atriyal switch' ameliyatı, biventriküler tamir yapılmış sistemik sol ventrikül, biventriküler tamir yapılmış sistemik sağ ventrikülü olan hastalar vardı.

Hastaların %80'inde atriyal flutter, %18'inde atriyal fibrilasyon, %2'sinde atriyal taşikardi mevcuttu.

Digoksin (%61) ve beta blokörler (%57) çalışma grubunda en sık kullanılan antiaritmik ilaçlardı. Sotalol %30, amiodaron %0.9, flekainid %0.9 oranında kullanılmaktaydı. İbutilid ile yapılan kardiyoversiyonun başarısında, kullanılan antiaritmik ilaçların istatistiksel anlamlı etkisi olmadığı görüldü.

EKO verilerine ulaşılan hastaların %18'inde ventriküler disfonksiyon mevcuttu. ibutilid ile yapılan kardiyoversiyonun başarısında ventriküler disfonksiyonun istatistiksel anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü.

Ortalama ibutilide dozu 1.5 ± 0.65 mg olup başarısız kardiyoversiyonda daha yüksek doz ibutilide kullanılmıştır (1.73 ± 0.70 mg ile 1.43 ± 0.61 mg).

İbutilid ile yapılan kardiyoversiyonların %70.4'ü başarılıydı. Düşük doz ibutilid ve atriyal flutter varlığı yüksek başarı oranı ile ilişkiliydi. Atriyal flutter ve erkek cinsiyet kardiyoversiyonun başarısını arttırmaktaydı.

Tüm kohort grubunda başarısız kardiyoversiyonda kilograma göre daha yüksek doz ibutilid kullanıldığı tespit edilmiştir (0.026 ± 0.008 mg/kg ile 0.021 ± 0.010 mg/kg). Yan etki açısından karşılaştırıldığında kilograma göre ibutilid dozları arasında farklılık izlenmemiştir.

8 ibutilid uygulamasında (%7.6) yan etki görülmüştür (polimorfik VT, sürekli VT, VF). Tüm yan etkiler KKH olan hastalarda izlenmiştir (Fontan prosedürü uygulanmış tek ventrikül, tüm düzeltme yapılmış atriyoventriküler kanal defekti, opere ASD ve kor triatriatum, tüm düzeltme yapılmış TOF). Kadın hastalarda yan etki görülme sıklığı daha fazlaydı (n=6/8, %75). Fontan sirkülasyonu olan hastaların %20'sinde yan etki görülmüştür. Ancak biventriküler fizyolojideki hastalarda yan etki oranı %5.5'ti.

Yan etki görülen hastalarda ibutilid uygulaması öncesi QTc %3; ibutilid uygulaması sonrası ise %12.1 daha uzun saptanmıştır.

Tartışma ve Sonuç

KKH olanlarda yan etki sıklığının fazla olmasının nedeni sistematik olarak incelenmemiş olup var olan repolarizasyon anormallikleri ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca hastaların kullandığı diğer ilaçlarla etkileşim yan etki insidansını arttırmış olabilir.

İbutilid yarılanma ömrü 2-12 saattir (ortalama 6 saat). Yüksek oranda karaciğerde metabolize olur. Fontan fizyolojisinde pasif akım nedeniyle konjesyon ve böbrek, karaciğer gibi organlarda disfonksiyon görülebilmektedir. Bu nedenle Fontan'lı hastalarda ibutilid metabolizmasında değişiklikler yan etki insidansını arttırmış olabilir. Bu hastalarda ibutilid uygulaması boyunca yakın monitörizasyon gerekmektedir.

Elektrikse kardiyoversiyon medikal kardiyoversiyonun alternatifidir ancak sedasyon veya genel anestezi gerektirir; buna bağlı KKH olanlarda istenmeyen etkiler görülebilmektedir. Ayrıca elektrikse kardiyoversiyon küçük bir ihtimal de olsa implante edilmiş elektronik cihazlara zarar verebilmektedir.

Sonuç olarak atriyal aritmiler için akut kardiyoversiyonda ibutilid başarıları yaklaşık %70'tir. Atriyal flutter ve erkek cinsiyet kardiyoversiyon başarılarını arttırmaktadır. %7.6 hastada yan etki görülmüş olup bu hastaların hepsinde KKH mevcuttur. Fontan palyasyonu yapılmış hastalarda yan etki daha siktir.

Yorum

Makale; Kohli ve ekibi tarafından, West Virginia Üniversitesi hastanesinde yapılmış olup yaklaşık 11 yıllık bir periyotta ibutilid ile kimyasal kardiyoversiyon uygulanmış, atriyal aritmisi olan, kalbi yapısal olarak normal olan çocuklar ile KKH'lı çocuk veya yetişkinlerden oluşan 53 hastalık bir kohort grubunun retrospektif incelemesidir. Bu konuyla ilgili literatürde; KKH olan yetişkin ve çocuklarda yapılmış çok az sayıda çalışma vardır. Bu çalışma ibutilid'in bu popülasyonda etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili değerli bilgiler sağlamaktadır; kardiyoversiyon için ibutilid kullanımının başarı oranı %70.4 saptanmış olup daha önce yapılan çalışmalarla benzer sonuç elde edilmiştir. Yan etki oranına baktığımızda bu çalışmada %7.6 saptanmıştır ve yine bu oran diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir (%2-%8). Çalışma sonuçları bu popülasyon için ibutilid kullanımının çoğunlukla etkin ve çoğunlukla güvenli olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Çalışma çok geniş kapsamlı ve çok fazla verinin karşılaştırıldığı iyi kurgulanmış bir çalışmadır. Ancak literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırdığımızda bu çalışmada; hastaların aritmi süreleri, atriyum boyutları ve ibutilid infüzyonu süresince hemodinamik parametrelerine değinilmemiştir.

Bu çalışmanın en büyük kısıtlılığının, çalışmaya alınan hasta grubunun oldukça heterojen bir hasta grubundan oluşması olduğu düşünülebilir. Bu da verilerin yorumlanmasını oldukça güç hale getirmektedir. Her grubu kendi içerisinde demografik, elektrokardiyografik, ekokardiyografik bulgularıyla değerlendirmek daha net bir bilgiye götürebilirdi ve verilerin analizleri daha sağlıklı yapılabilirdi. Bu duruma örnek olarak; bulgular kısmında belirtilmiş ancak tartışmada değinilmemiş olan ibutilid dozu-kardiyoversiyon başarıları arasındaki ilişki verilebilir. Çalışmada; her olguya standart dozda ibutilid verilmiş. Başarısız olan

kardiyoversiyonlarda kilogram başına daha fazla ibutilid kullanıldığı belirtilmiş. Diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında bu bulgunun beklenen bir sonuç olmadığını düşünüyorum. Bunun nedeni vücut ağırlığı az olanların altta yatan KKH gibi kronik bir hastalığı olması ve kullandığı ek ilaçların ibutilid metabolizması ile etkileşmesi olabilir. Ancak bunu grup heterojenitesi nedeniyle ne yazık ki yorumlayamıyoruz. Benzer şekilde QTc'nin ibutilid uygulaması öncesinde ve sonrasında uzun olmasının yan etki ihtimalini arttırdığı belirtilmiş. KKH olan kişilerde de ibutilid ile yan etki insidansı fazla bulunmuş; bu durumda aslında QTc'nin uzun olmasının nedeni altta yatan KKH ya da operasyonu muydu; yoksa KKH olmayan bireylerde de QTc uzunluğu yan etki riskini artırır mı sorularına net yanıtlar verilememektedir.

Oldukça kapsamlı verilerin analiz edildiği güzel planlanmış bu çalışma; homojen hasta gruplarıyla yapılacak olan yeni çalışmalar için yol gösterici niteliğindedir. İleride yapılacak olan çalışmalar ibutilid kullanımıyla daha az yan etki ile en yüksek başarıyı sağlayabileceğimiz hasta gruplarının seçilmesinde katkıda bulunacaktır.

Kaynaklar:

- 1- Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, Perry KT, Wakefield LK, VanderLugt JT. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. Ibutilide Repeat Dose Study Investigators. *Circulation*. 1996 Oct 1;94(7):1613-21. doi: 10.1161/01.cir.94.7.1613. PMID: 8840852.
- 2- Ellenbogen KA, Stambler BS, Wood MA, Sager PT, Wesley RC Jr, Meissner MC, Zoble RG, Wakefield LK, Perry KT, Vanderlugt JT. Efficacy of intravenous ibutilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter: a dose-response study. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Jul;28(1):130-6. doi: 10.1016/0735-1097(96)00121-0. Erratum in: *J Am Coll Cardiol* 1996 Oct;28(4):1082. PMID: 8752805.
- 3- Hoyer AW, Balaji S. The safety and efficacy of ibutilide in children and in patients with congenital heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007 Aug;30(8):1003-8. doi: 10.1111/j.1540-8159.2007.00799.x. PMID: 17669084.
- 4- Malkoc A, Phan A, Falatoonzadeh P, Mac O, Sherman W, Wong DT. Gender Differences With Ibutilide Effectiveness and Safety in Cardioversion of Atrial Fibrillation. *J Surg Res*. 2024 Apr;296:10-17. doi: 10.1016/j.jss.2023.12.002. Epub 2024 Jan 4. PMID: 38181644.
- 5- Kohli U, Mercer C, Coup T, Rhodes L, Phillips J. Chemical Cardioversion of Atrial Arrhythmias with Ibutilide in Children and Adults with Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol*. 2024 Nov 8. doi: 10.1007/s00246-024-03703-6. Epub ahead of print. PMID: 39516379.