

FLEKAINIDE TEDAVİSİNE BAĞLI HEPATOTOKSİSİTE VE KRONİK "PACİNG" EŞİĞİNİN YÜKSELMESİ SONUCU SENKOP'LA SEYREDEN BİR OLGU

Dr. Basri AMASYALI (*), Dr. Sedat KÖSE (*), Dr. Sait DEMİRKOL (*),
Dr. Hürkan KURŞAKLIOĞLU (*), Dr. Turgay ÇELİK (*), Dr. Ersoy IŞIK (*)

Gülhane Tıp Dergisi 47 (1) : 73 - 76 (2005)

ÖZET

Birçok farmakolojik ajanın, kalp pili eşik düzeylerini olumsuz yönde etkiledikleri bilinmektedir. Bu ajanlardan biri olan flecainide alımına bağlı kronik kalp pili eşik yükselmesi sonucu, kalp pili "capture" kaybı literatürde bildirilmiş olsa da, bildiğimiz kadarıyla hepatotoksisite'nin de eşlik ettiği bir olgu bildirilmiş değildir. Bu yazıda, flecainide kullanımına bağlı karaciğer toksisitesi ve kalıcı pili eşik yükselmesi sonrası, senkop gelişen idiyopatik hipertrofik subaortik stenozlu bir olgu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Flecainide; Kalp Pili; Senkop; Antiaritmikler.

SUMMARY

A Case of Syncope Resulting From Pacemaker Capture Loss Due to Flecainide Treatment and Hepatotoxicity

It is known that several pharmacologic agents have deleterious effect on pacing threshold. Although pacemaker capture loss due to flecainide treatment, one of these pharmacologic agents, has been reported in the literature, in our best knowledge there are no reports of a case with concomitant hepatotoxicity. We report a case presenting with syncope resulting from pacemaker capture loss due to flecainide treatment and hepatotoxicity.

Key Words: Flecainide; Pacemaker; Antiarrhythmics

GİRİŞ

Birçok farmakolojik ajanın, deneysel çalışmalardan elde edilen verilere göre, pace-maker eşik düzeyi üzerine olumsuz etkilerinin olduğu bilinmektedir (1-3). Bu ajanlardan biri olan flecainide alımına bağlı kronik kalp pili eşik yükselmesi sonucu, "kalp pili capture" kaybı ile ilgili literatürde bildirilmiş vakalar olsa da, bildiğimiz kadarıyla hepatotoksisite'nin de eşlik ettiği bir olgu bildirilmiş değildir (4-6). Bu yazıda, senkop nedeniyle koroner yoğun bakım ünitesinde değerlendirilen ve flecainide kullanımına bağlı karaciğer toksisitesi ve kronik pil eşik yükselmesi tespit edilen bir olgu sunulmakta ve tedavisi tartışılmaktadır.

OLGU SUNUMU

48 yaşında bayan hasta koroner, yoğun bakım ünitesinde senkop atağı nedeniyle hospitalize edildi. Hastanın anamnezinden son 1 haftadır halsizlik, zaman zaman baş dönmesi ve bulantı şikayeti olduğu anlaşıldı.

Öyküye göre hasta, 1989 yılından bu yana İdiyopatik Hipertrofik Subaortik Stenoz (IHSS) tanısıyla takip edilmekteymiş ve hastaya 1993 yılında DDD-R modlu kalıcı pil implantasyonu yapılmış. Hastada 2000 yılında paroksizmal atrial fibrilasyon (PAF) gelişmiş. Takip eden aylarda antiaritmik tedaviye rağmen, hastada yüksek ventrikül cevaplı PAF ataklarının gelişmesi ve bu ataklar sırasında "near senkop" şeklinde yakınmaların görülmesi üzerine, hastaya 2001 yılında kinliğimiz tarafından atrioventriküler nod ablasyonu yapılmıştı. Sinüs ritminin mümkün olduğunca idamesi amacıyla, hastaya yaklaşık 2 yıl kadar sotalol tedavisi verilmişti. Yetersiz etkinlik nedeniyle, sotalol tedavisinin ardından hastaya, amiodaron tedavisi başlanmıştı. Amiodaron tedavisi altındayken son 1 ay içerisinde hastada, 3 kez atrial fibrilasyon rekürrensini gözlenmesi sebebiyle de, amiodarone tedavisi sonlandırılmıştı. Hasta, son 5 aydır flecainide tedavisi (200 mg/gün) altında sinüs ritminde seyretilmekteydi.

Fizik muayenede, hastanın genel durumu orta, ileri derecede halsiz, arteriyel kan basıncı:90/50

(*) GATA Kardiyoloji ABD.
Reprint Request: Dr. Basri AMASYALI, GATA Kardiyoloji ABD., 06018, Etlik / ANKARA
Kabul Tarihi: 25.01.2005
e-mail: dramasyali@yahoo.com

mmHg, nabız 50-55 atım/dakika şeklinde düzensiz idi. Kalpte dinlemekle aort odağında 2/6 derecede sistolik suflı vardı. Akciğerler dinlemekle normal bulundu. Laboratuvar tetkiklerinde; SGOT: 318 U/L, SGPT:529 U/L, GGT:97 U/L ve LDH: 1633 U/L olmak üzere belirgin derecede yüksek bulundu. Serum elektrolit düzeyleri normal değerler içersindeydi. EKG'de intermittan "capture" kaybı gösteren VVI modunda çalışan kalp pili ritmi vardı (Şekil-1). Telegrafide pil jeneratörü ve elektrotları normal anatomik lokalizasyondaydı. Ekokardiyo-grafide, IHSS ile uyumlu bulgular mevcuttu. Sol ventrikül çıkış yolu, gradientinin maximum 45 mmHg ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun da %68 olduğu tespit edildi.

1993 yılında implante edilen DDD-R modlu pil ömrünün tükenmesi sebebiyle, hastaya 2000 yılında batarya değişimi yapılmıştı. Altı ay önce, son kontrolün yapıldığı andaki verilere göre, pil uyarı eşik düzeyinin 0.5 msn vuru genişliğinde (pulse width) atriyumlar için 0,8 Volt, ventriküller için ise 1,1 volt olduğu belirlendi. Bu veriler sonrası kalp pilinin hem atriyumlar hem de ventriküller için 3.5 Volt uyarı amplitüdünde ve 0.5 ms vuru genişliğinde programlanmış olduğu saptandı.

Yoğun bakıma alınan hastada, kalp pili fonksiyonlarının tekrar değerlendirilmesinde, 0.5 msn vuru genişliğinde ventriküler pace eşik düzeyinin 4 Volt düzeyinde olduğu tespit edildi. Temel ritmin atrial fibrilasyon olması sebebiyle, ilk klinik prezantasyonda atrial eşik düzeyi değerlendirilemedi. Flecainide tedavisi kesilen hastada, kalp pili uyarı amplitüdünün maksimum düzey olan 7.5 Volt düzeyine alınmasının ardından 1:1 ventriküler capture'in sağlandığı görüldü (Şekil-2). Gerektiğinde derhal implante edilmek üzere geçici kalp pili seti hazır bekletildi. Karaciğer enzimlerinin yüksek olması sebebiyle hastaya, parenteral destek tedavisi uygulandı ve oral alım kesildi. Kalp pili uyarı eşik düzeyleri günlük takip edildi ve 1 hafta içinde tedrici olarak, ventriküler lead eşik düzeyinin 2.5 Volt'a gerilediği görüldü. Karaciğer enzimlerinin de destek tedavisi ile düzelmesinin ardından, hasta hospitalizasyonunun 10. günü herhangi bir antiaritmik tedavi verilmeksizin taburcu edildi. Kalp pili, fonksiyonları yönünden haftalık takibe alınan hastanın elektrot eşik düzeyleri, flecainide'in kesilmesinden 5 hafta sonra 6 ay önceki normal değerlere döndü.

TARTIŞMA

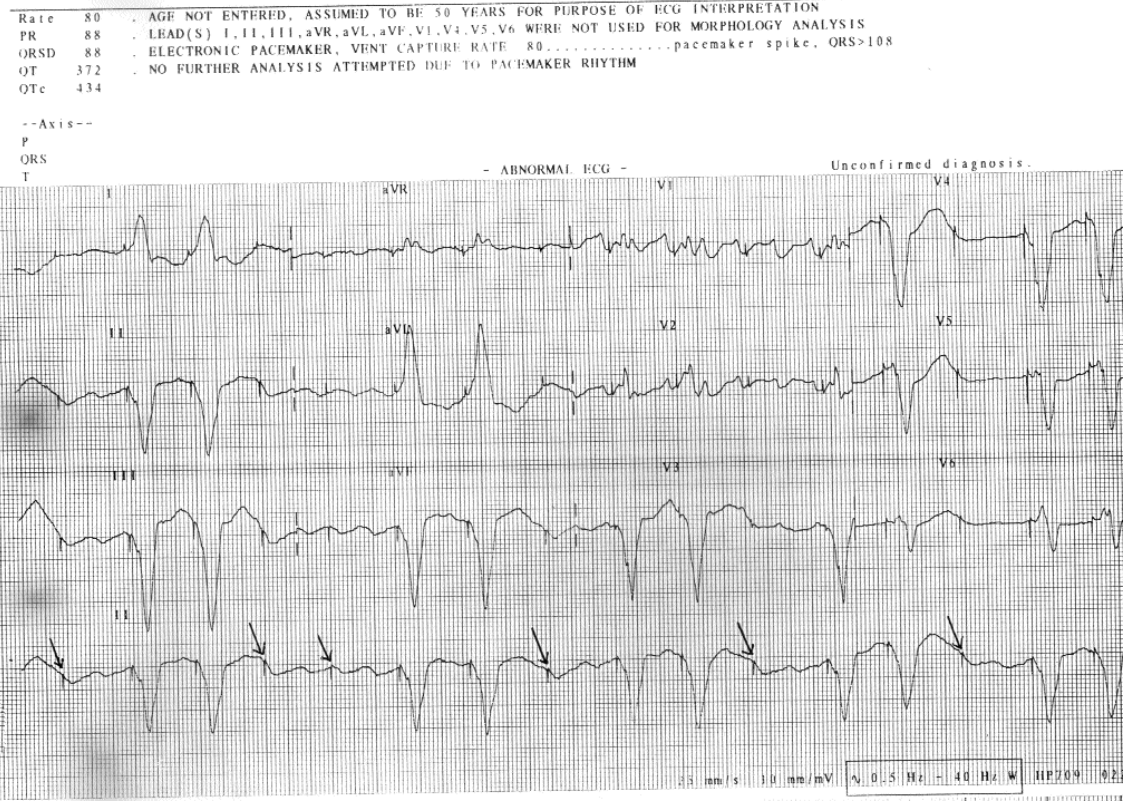
Flecainide sodyum kanallarını bloke eden sınıf IC antiaritmik ajandır. Klinik olarak, atriioventriküler nodda ve ventrikül içinde iletiyi yavaşlatmaktadır. Bunun etkinin sonucu olarak intrakardiyak ölçüm-

lerde, AH ve HV sürelerini, yüzey EKG'de de PR ve QRS intervallerini uzatır (7). Pacing eşik yükselen bir hastanın değerlendirilmesinde, pace elektrodunun lokalizasyonu, elektrodun yaşı ve kullanılan antiaritmik ajanlar ilk başta düşünülmesi gereken etkenlerdir. (8). Sunmuş olduğumuz vakada, alınan akciğer filminde elektrodun normal beklenen lokalizasyonda olduğu görüldü. Her ne kadar elektrodun yaşı 10 yılın üzerinde olsa da, primer elektrot patolojisine bağlı olarak, pil eşik düzeyinin 6 ay içinde yaklaşık 4 katı kadar yükselmesi, olasılığı az olan bir klinik durumdur. Dolayısıyla, olgumuzda kalp pili eşik düzeyinin bu kadar yükselmesinde ana sorumlu etkenin, flekainide tedavisi olduğu düşünüldü. Flekainide kesildikten sonra, 5 hafta içinde pil eşik düzeyinin 6 ay önceki değerlere geri dönmüş olması da, asıl sorumlu etkenin antiaritmik ajan olduğunu doğrulamaktaydı.

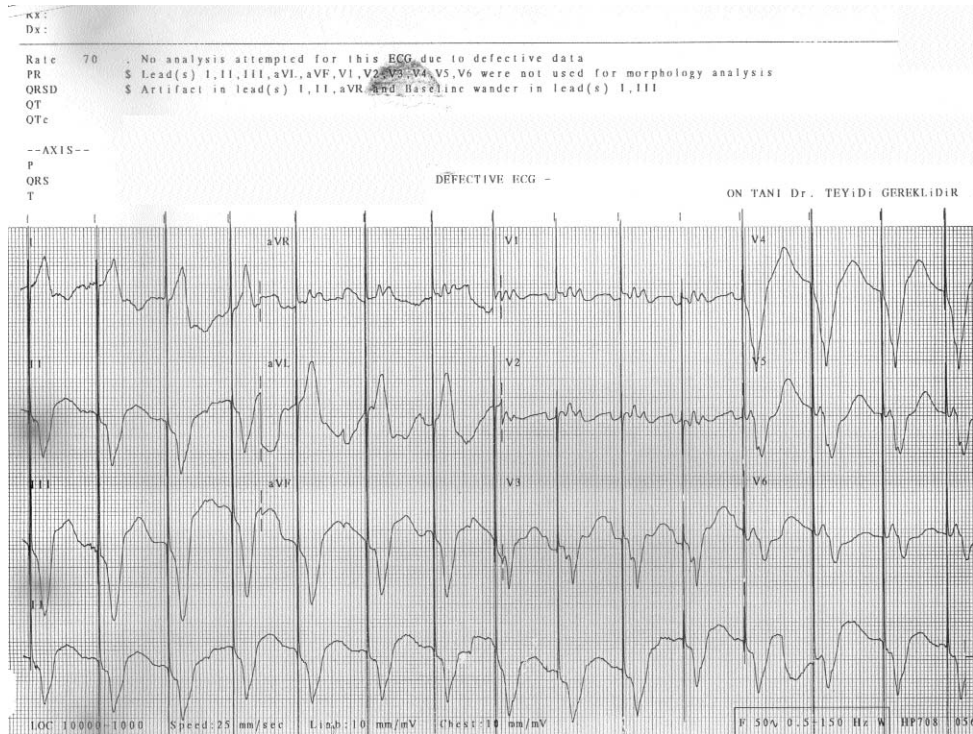
Flekainide'in %30'u, oral alıma müteakiben değişmeden üriner sistem ile atılmakta ve %50'si de, karaciğerde konjüge metabolitlerine metabolize olmaktadır. En önemli yan etkisi olan proaritmik, %5 ila % 30 düzeyinde görülmektedir. Flecainide'in, 1 mg/l'den daha yüksek konsantrasyonunun toksik olduğu kabul edilmektedir. Postmortem çalışmalarda, birçok vakada 13.0-16.3 mg/l arasında değişen konsantrasyonlarda flecainide düzeyleri tespit edilmiştir (9). Ancak olgumuzda, teknik sebeplerden dolayı serum flecainide düzeyi tespit edilemedi.

Flekainide kullanımına bağlı kronik pacing eşik yükselmesinin, çoğu vakada bazal eşik seviyesinin 2 katından daha fazla olduğu ifade edilmiştir (3-6). Bizim olgumuzda da, 4 katı düzeyinde bir eşik artışı gözlenmiştir. Diğer taraftan flekainide'in, kronik eşik yükselmesinin yanı sıra akut olarak da pil eşik düzeyini yükseltebileceği belirtilmiştir. Perez ve arkadaşları, flekainide kullanımına bağlı akut eşik yükselmesinin ilk dozla başladığını ve pacing eşik düzeyinin ilaç kesildikten 3 hafta sonra normal seviyesine geri döndüğünü belirtmiştir (5). Olgumuzda da, bazal ventriküler pacing eşik düzeyinin 1.1 Volt düzeyinde olması ve ventriküler elektrot amplitüdünün de 3.5 Volt düzeyine programlanmış olması sebebiyle, subklinik seyretmiş olabilen akut pacing eşik yükselmesi muhtemeldir. Araya giren hepatotoksisitenin de, subklinik seyreden bu eşik yükselmesini, daha aşikar hale getirmiş olması olasıdır.

Sonuç olarak, flekainide tedavisine bağlı pacing eşik yükselmesi, ilaç kesildikten sonra her ne kadar ilk bir hafta içersinde dramatik bir şekilde düzelmeye başlasa da, tam düzelme yaklaşık 1.5 ay sonra olmaktadır. Dolayısıyla gerek intravenöz, gerekse oral flekainide tedavisinin geçici ya da kalıcı kalp pili bulunan hastalarda mümkün olduğunca kullanılmaması gerektiği kanısındayız.



Şekil-1: Olgunun, VVI modunda çalışan kalıcı pilinin intermittan "capture" kaybı (oklar) görülmektedir.



Şekil-2: Kalp pili uyarı amplitüdünün maksimum düzey olan 7.5 Volt düzeyine alınmasının ardından 1:1 ventriküler "capture"ın sağlandığı görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Huang, S.K., Hedberg, P.S., Marcus, F.I.: Effects of antiarrhythmic drugs on the chronic pacing threshold and the endocardial R wave amplitude in the conscious dog. *Pacing Clin Electrophysiol* 9:660-669, 1986.
2. Hellestrand, K.J., Nathan, A.W., Bexton, R.S., Camm, A.J.: Electrophysiologic effects of flecainide acetate on sinus node function, anomalous atrioventricular connections, and pacemaker thresholds. *Am J Cardiol* 53:30B-38B, 1984.
3. Hellestrand, K.J., Burnett, P.J., Milne, J.R., Bexton, R.S., Nathan, A.W., Camm, A.J.: Effect of the antiarrhythmic agent flecainide acetate on acute and chronic pacing thresholds. *Pacing Clin Electrophysiol* 6:892-899, 1983.
4. Walker, P.R., Papouchado, M., James, M.A., Clarke, L.M.: Pacing failure due to flecainide acetate. *Pacing Clin Electrophysiol* 8:900-902, 1985.
5. Fornieles-Perez, H., Montoya-Garcia, M., Levine, P.A., Sanz, O.: Documentation of acute rise in ventricular capture thresholds associated with flecainide acetate. *Pacing Clin Electrophysiol* 25:871-872, 2002.
6. Antonelli, D., Freedberg, N.A., Rosenfeld, T.: Acute loss of capture due to flecainide acetate. *Pacing Clin Electrophysiol* 24:1170, 2001.
7. Estes, NAM3., Garan, H., Ruskin, J.N.: Electrophysiological properties of flecainide acetate: *Am J Cardiol* 53(Suppl): 26B-29B, 1984.
8. Hook, B.G., Perlman, R.L., Callans, D.J., Hanna, M.S., Kleiman, R.B., Flores, B.T., Marchlinski, F.E.: Acute and chronic cycle length dependent increase in ventricular pacing threshold. *Pacing Clin Electrophysiol* 15:1437-1444, 1992.
9. Lynch, M.J., Gerostamoulos, J.: Flecainide toxicity: cause and contribution to death. *Legal Medicine* 3:233-236, 2001.