

# Atriyal Fibrilasyonda Güncel Medikal Tedavi Yaklaşımı

## CURRENT MEDICAL APPROACHES IN THE TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION

Seçkin PEHLİVANOĞLU\*, Yılmaz GÜNEŞ\*\*, Alev ARAT-ÖZKAN\*\*\*, Rasim ENAR\*\*\*\*

\* Doç.Dr., İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü,  
\*\* Dr., İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü,  
\*\*\* Uz.Dr., İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü,  
\*\*\*\* Prof.Dr., İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, İSTANBUL

### Özet

Süregen ve semptomatik ritm bozuklukları içinde en sık görüleni olan atrial fibrilasyonun (AF) sıklığı genel popülasyonda %4 civarındadır ve ileri yaşlarda daha da artmaktadır. Atrial fibrilasyon sıklıkla kalp yetersizliği, kapak hastalığı, hipertansiyon gibi primer bir patolojiye sekonder ortaya çıkar, ancak altta yatan hiçbir organik neden bulunmayan olgular da ("lone AF") sözkonusudur. Etiyolojisinde ne olursa olsun AF oluşturduğu semptomlar nedeniyle hem hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte hem de önemli bir morbidite ve mortalite riski getirmektedir. Bu derlemede en son bilgiler ışığında AF'de tedavi stratejileri (hız kontrolü, sinüs ritmine çevirme ve sinüs ritminin devamının sağlanması, komplikasyonların önlenmesi) ele alınmakta ve bireysel tedavinin önemi vurgulanmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Atrial fibrilasyon, Medikal tedavi

T Klin Kardiyoloji 2001, 14:370-382

### Summary

The incidence of atrial fibrillation, the most common persistent and symptomatic rhythm disturbance among general population, is 4% and increases with age. Atrial fibrillation is often secondary to an organic disorder such as heart failure, valvular or hypertensive heart disease, but cases without a primary pathology, "lone atrial fibrillation" are also present. As well as having a negative impact on quality of life, atrial fibrillation also carries a substantial morbidity and mortality risk. This review summarizes the latest information about the medical treatment strategies (rate control, maintenance of sinus rhythm, prevention of complications) emphasizing the importance of tailored therapy.

**Key Words:** Atrial fibrillation, Medical treatment

T Klin J Cardiol 2001, 14:370-382

Atrial fibrilasyon (AF) süregen ve semptomatik ritm bozuklukları içinde en sık görülen aritmidir. Framingham çalışmasına göre AF yetişkin popülasyonun yaklaşık %4'ünde görülmekte (1) ve prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Yirmibeş-35 yaşlarda bu oran %0.5 iken, 60 yaş üzerindeki yaş gruplarında %5 ila %20'lere varan prevalans belirtilmektedir ve erkeklerde kadınlardan iki kat daha sık karşılaşılmaktadır (1,2). Ülkemizde 1990'da elektrokardiyografi ile yapılan taramada erişkin-

lerde atriyal fibrillasyon prevalansı binde 3.5, aynı popülasyonda 1998'de tekrarlanan taramada ise binde 7,1 olarak saptanmıştır. Kırk yaş üzerindeki prevalanslar ise sırasıyla binde 8.3 ve binde 9.3 bulunmuştur (3).

Atriyal fibrilasyon gelişen hastalar, altta yatan etyolojiden bağımsız olarak (veya tespit edilebilen bir kalp hastalığı olmayanlarda) bazı olgularda ortaya çıkan subjektif yakınmalar ötesinde ciddi morbidite ve mortalite riski altındadırlar. Kontrol grubuna göre mortalite riski erkeklerde 1.5 kadınlarda 1.9 kat daha fazladır (4). Ayrıca AF embolik olayların en başta gelen sebebidir ve bu embolilerin %75'i serebrovasküler olay şeklindedir (5). İnme AF'un en ciddi komplikasyonu olup, mortalitenin de en önemli nedenidir.

**Geliş Tarihi:** 30.05.2001

**Yazışma Adresi:** Dr.Seçkin PEHLİVANOĞLU  
İstanbul Üniversitesi, Kardiyoloji Enstitüsü  
Koroner Yoğun Bakım Ünitesi  
34034, Haseki - Aksaray, İSTANBUL

Atriyal fibrilasyonda optimal tedavi yaklaşımı, hastaların semptomlarının azaltılması, morbidite ve mortalitenin önlenmesi yanında uzun süreli ve tekrarlama potansiyeli olan bir hastalığın tedavisinin en yüksek güvenilirlik ve en düşük maliyetle gerçekleştirilebilmesi açısından da önemlidir.

### Etyoloji

Atriyal fibrilasyon sıklıkla altta yatan bir nedenle karşımıza çıkar. Çok sayıdaki muhtemel etyolojileri arasında hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı ve kapak hastalıkları bunlardan en sık görülenlerdir (Tablo 1). Erkeklerde inme, kalp yetersizliği, romatizmal kalp hastalığı ve hipertansiyon, kadınlarda ise kalp yetersizliği ve romatizmal kalp hastalığı atriyal fibrilasyonun en güçlü prediktörleri olarak bildirilmiştir. Olguların %30'unda ise organik bir olaya sekonder gelişmeyen "lone AF" görülür (6).

Atriyal fibrilasyonun "akut tetikleyicileri" arasında; akut alkol alımı ("holiday heart syndrome"), akut miyokard infarktüsü, akut perikardit, akut miyokardit, pulmoner emboli, hipertiroidi ve akut pulmoner hastalık ön sıradadır. Ayrıca kardiak cerrahi sonrası da %30-40'a varan oranda AF görülmektedir. Atriyal fibrilasyonun muhtemel etyolojik nedenleri arasında mitral valve prolapsusu (mitral yetersizliği olmayan), mitral anulus kalsifikasyonu ve sağ atriyumun idiyopatik dilatasyonunu da sayabiliriz, ancak bu olgulardaki yüksek AF insidansının gerçek bir sebep-sonuç ilişkisini ortaya koyduğu kesin değildir (6).

Atriyal fibrilasyon, atrioventriküler re-entran taşikardi, atrioventriküler nodal re-entran taşikardi veya atriyal taşikardi gibi diğer supraventriküler aritmiler ile birlikte ortaya çıkabilir ve söz konusu aritmilerin tedavisi AF'nin de kalıcı tedavisini sağlayabilir. Bir çalışmada AF oluşumunda genetik bozukluklarında bir ölçüde rol oynayabileceği iddia edilmiştir (7).

### Semptomatoloji

Hastaların önemli bir kısmı çarpıntı vb. şikayetlerle gelseler de bir kısmı da asemptomatik olabilmektedir. Dolayısıyla anamnezle veya bir tek doktor vizitinde alınan EKG kayıtlarıyla AF tanısını ekarte etmek mümkün olmayabilir. Diğer

**Tablo 1.** Etyoloji

#### Lone atriyal fibrilasyon

##### Kardiyak nedenler

İskemik kalp hastalığı  
Hipertansiyon (özellikle sol ventrikül hipertrofisi ile birlikte)  
Kapak hastalıkları (mitral stenoz, mitral valve prolapsusu, mitral ring kalsifikasyonu vs)  
Kardiyomyopatiler (dilate, hipertrofik, restriktif,alkolik,..)  
Perikardit (özellikle konstruktif tip)  
Konjenital kalp hastalıkları (özellikle erişkinde atrial septal defekt)  
Sağ atriyumun idiyopatik dilatasyonu  
Sinüs node disfonksiyonu  
Supraventriküler aritmiler

##### Non-kardiyak nedenler

Hipertiroidi  
Kronik obstruktif akciğer hastalığı ve diğer hipoksemi ile seyreden akciğer hastalıkları  
Metabolik (hipokalemi, hipomagnezemi)  
Otonomik; Vagal uyarı: bulantı, kusma,digoksin  
Sempatik uyarı: stres,hipoglisemi,  
Kardiak cerrahi sonrası  
Kolinergik ilaç kullanımı

yanında asemptomatik AF diğer başka bir nedenle hekime başvuru sırasında kalp oskültasyonunda, EKG çekiminde veya Holter kaydı sonucu tespit edilebilir. Bu AF'nin süresinin belirlenememesi nedeniyle önemlidir.

Atriyal fibrilasyon olguları azalmış efor toleransı, nefes darlığı, angina, inme gibi yakınmalar ile başvurabilir. Kalp yetersizliği semptom ve bulguları ile başvuran olgularda AF'nin mi kalp yetersizliğine yol açtığı yoksa kalp yetmezliğinin mi AF'yi indüklediği anlaşılamayabilir (8). Senkop AF'nin nadir, ancak önemli komplikasyonlarından biridir ve özellikle sinüs node hastalığı veya hipertrofik kardiyomyopati gibi obstruktif tip kalp hastalığı olanlarda görülebilir.

### Sınıflama

Bu konuda kesin bir fikirbirliği olmamasına rağmen, "Avrupa Kardiyoloji Derneği Aritmi Çalışma Grubunun raporunda" AF'nin paroksizmal veya kronik olarak iki gruba ayrılması önerilmiştir (6). "Paroksizmal (veya rekürren) AF" formunda; AF atakları kendiliğinden sonlanabilir veya sebat edebilir ("persistant AF"). Genel olarak kronik AF ise; AF ataklarının (paroksizmal veya permanent) ilk başladığı süreye göre (örn. 1 yıldan fazla) veya son atağın süresine göre tanımlanmıştır. Bu raporda kronik AF, AF'nin uzun sürmesi (günlerce veya ay-

**Tablo 2.** Paroksizmal atriyal fibrilasyon sınıflaması**Grup 1: İlk semptomatik AF atağı \***

- a. spontan sonlanma
- b. farmakolojik veya DC kardiyoversiyona gereksinim

**Grup 2: Rekurren AF atakları (tedavi almadan)**

- a. Asemptomatik
- b. Semptomatik <1 atak /3 ay
- c. Semptomatik >1 atak /3 ay

**Grup 3: Rekurren AF atakları (tedavi altında)**

- a. Asemptomatik
- b. Semptomatik <1 atak /3 ay
- c. Semptomatik >1 atak /3 ay

\* *Hasta asemptomatik ise AF'nin ilk tespit edildiği zaman (Eur Heart J 1998;19:1295)*

larca) olarak tanımlanmıştır. Paroksizmal ve kronik AF ayrımının yapılmasında süre yönünden ayırım noktası olarak kesin bir fikir birliği olmamasına karşın, 7 günden kısa süreli olanlar paroksizmal, 7 günden uzun süreli olanlar ise kronik olarak tanımlanmıştır. Paroksizmal AF ilk 48 saat içinde spontan olarak sonlanabilir veya 48 saatten uzun sürebilir (persistant AF). Persistan olanlar acil veya 48 saat içinde farmakolojik veya elektrikli kardiyoversiyon uygulaması sonucu sinüzal ritme dönebilirler. Bu grup içinde hangilerinin kendiliğinden sinüs ritmine dönebileceği önceden söylenemez. Kronik AF tanımı içinde yer alan permanent AF tanımlaması AF'nin uzun süreli olduğu ve kardiyoversiyonun önerilmediği veya birden fazla kardiyoversiyon girişimlerinin başarısız olduğu durum için kullanılmaktadır.

Paroksizmal atrial fibrilasyonun farklı klinik özelliklerini tanımlamaya yönelik bir sınıflama önerilmektedir (Tablo 2). Bu sınıflama AF'da tedavi yaklaşımında belirli bir disiplin getirmesine karşın, diğer sınıflamalar gibi AF'nun her türlü prezantasyonu için kural koyucu özellikte değildir. Ayrıca bu sınıflama hastanın ilk başvurudaki değerlendirmesine göre olup, hasta takipte farklı bir ka-tegoride yer alabilir.

### Tedavi

Genel anlamda herhangi bir antiaritmik tedavinin hedefleri; semptomların azaltılması ve komplikasyonların önlenmesi yoluyla yaşam kalitesinin artırılması ve sağkalım beklentisinin

uzatılması olmalıdır. Atriyal fibrilasyonun tedavisi, elektrofizyolojik anlamda alındığında AF'nin "sinüs ritmine döndürülmesi" demektir. DC şok ve antiaritmik ilaçlar ile genellikle AF sinüs ritmine döndürülebilir ve sonuçta hastalarda semptomatik iyileşme yanında ventrikül ve atriyumları tutan bir taşikardiyomyopatinin önlenmesi ve uzun dönemde periferik ve serebral emboli riskinin ciddi ölçüde azalttığı düşünülebilir. Ancak sinüzal ritme dönen hastalarda normal sinüs ritminin (SR) idamesinde güçlükler vardır. Bu olguların yalnızca %20 ila %30'u kronik antiaritmik tedavi olmaksızın 1 yıldan fazla sürede SR'de kalacaktır. Diğer yandan kronik antiaritmik tedavi ile SR'nin idamesinin embolik olayları önleyeceği kesin değildir (9).

Bugün için antiaritmik tedavi ile AF prevansiyonunun uzun dönemde ölüm ve inme riskini azalttığına dair kesin veri yoktur. Bu bilgiler ışığında AF tedavisindeki öncelikli hedefin sinüs ritminin sağlanması ve idamesi mi, yoksa AF ataklarının tekrar (rekürrens) sıklığının azaltılması ve aralarındaki sürelerin uzatılmasının mı (10) olduğu konusu tartışmalıdır. Atriyal fibrilasyonda tedavi hedefleri hız kontrolü, sinüs ritminin idamesi ve tromboembolik komplikasyonların önlenmesi (antikoagülasyon) veya bunların kombinasyonları şeklinde olabilir. Hız kontrolü ve antikoagülasyon mu yoksa sinüs ritmi için maksimum çabanın gösterilmesi gerektiği konusunda çalışmalar (AFFIRM, PIAF, RACE) devam etmektedir. Bugün için AF tedavisinde en doğru yaklaşım tedavi seçeneklerinin risk / yarar değerlendirmesinin hastaya özelleştirilerek yapılmasıdır.

### Hız Kontrolü

Hız kontrolü tedavisi AF'nin tekrarını önlemeye yönelik antiaritmik tedavinin etkisiz kaldığı durumlarda veya sinüs ritminin idamesine alternatif olarak uygulanabilir. Sinüs ritminin idamesi ile hız kontrolü stratejilerini karşılaştıran çalışmaların sonuçları (AFFIRM,PIAF) henüz bilinmememesine rağmen, günümüzde öncelikli kabul edilen sinüs ritminin sağlanması ve idamesidir. Atriyal fibrilasyonda hız kontrolünün amacı, semptomların iyileştirilmesi ve hıza bağlı taşikardiyomyopatinin önlenmesidir.

Semptomların bir kısmı ventriküler doluma atrial katkının kaybına bağlı olsa da çoğunluğu

**Tablo 3.** Atriyal fibrilasyon tedavisinde hız kontrolüne yönelik tedavi önerileri\*

	LONE	HT	IKH	KKY	HKMP	KOAH	PAH	HSS
İlk basamak	KKB	KKB/BB	BB	DİG	BB	Verapamil	Diltizem	Pindolol
İkinci basamak	BB	KKB/BB	KKB/DİG	BB	Verapamil	Diltizem	Verapamil	DİG
Diğer	DİG	DİG	Abl & pace	Amiodaron, abl & pace	Diltizem, Amiodaron, abl&pace	DİG	DİG	Pace ve diğer ilaçlar

HT= Hipertansiyon; IKH = İskemik kalp hastalığı; KKY= Konjestif kalp yetersizliği; HKMP= Hipertrofik kardiyomyopati; KOAH= Kronik obstruktif akciğer hastalığı; PAH= Periferik arter hastalığı; HSS= Hasta sinus sendromu; KKB= Kalsiyum kanal blokeri; BB= Beta-bloker; DİG= Digoksin; ABL= ablasyon

\* Blitzer et al. PACE 1998;21:560-602

hızlı ve düzensiz ventriküler yanıtı bağlıdır. Hız kontrolü, semptomların önemli bir kısmını giderebilir. Hız kontrolü (genellikle antikoagülasyon ile) hastaların genelinde en uygun ilk seçenek ve persistan AF'lerin hemen hemen yarısında tek mantıklı uzun dönem yaklaşımdır. Hız kontrolüne rağmen semptomatik olan, uzun dönem antikoagülasyona kontrendikasyonu olan hastalarda sinüs ritminin sağlanması için gerekli tüm çaba gösterilmelidir (2).

Hız kontrolünü tanımlamak tam anlamıyla mümkün değildir. Atriyoventriküler (AV) iletiyi bloke edici ilaç kullanmayan olgularda istirahatteki ventrikül hızı genelde 100-160/dk olup belirgin olarak daha düşük hızlar vagal tonus artışı veya AV nodal hastalık varlığını düşündürmelidir. Bu durum eşlik eden hasta sinüs sendromunda da görülebilir. Dakikada 160'ın üstündeki hızlarda ise altta yatan Wolf-Parkinson-White (WPW) sendromu veya ateş, dehidratasyon, hipoksi, konjestif kalp yetersizliği, hipertroidi, akselere AV ileti, stimulan ilaç kullanımı veya genç yaş gibi unsurlar akla getirilmelidir. Muayene odasında 70/dk saptanan bir hız yanıtıcı olabilir zira gün içerisinde kalp hızı birçok değişkenlik göstermektedir. Dolayısıyla holter monitorizasyonu hız kontrolünü yönlendirmede en ideal yöntem olabilir. Egzersiz stres testi veya hastaya birkaç merdiven çıkartmak gibi daha ucuz ve basit yöntemler de tamamlayıcı bilgi verebilir. Transtelefonik monitörler ve olay kaydedici cihazlar (event recorder) alternatif olarak kullanılabilir. En iyi yaklaşım ventriküler yanıtı istirahatte <90 atım/dk (60-80 vuru/dk) ve orta düzeyde eforla 90-120 atım/dk (hastanın yaşına göre <180 vuru/dk) tutmaya çalışmaktır (11).

Ayrıca AF'de kalp hızı değişkenliği ("heart rate variability") analizi hız kontrolünde ek bilgi sağlarken, prognoz açısından bağımsız bilgi verebilir. Nokturnal bradikardi uyanıklık döneminde etkin ilaç kullanımında tedirginlik oluşturabilir. Bu durumda intrinsik sempatomimetik etkisi olan pindolol veya kısa etkili kalsiyum kanal blokeri ile beta blokerlerin gün ortasını geçmeyecek şekilde alınması faydalı olur (12).

Atriyal fibrilasyonda hız kontrolüne yönelik kullanılan ilaçlar AV iletiyi baskılamakta ve AV nodun refrakterliğini artırmaktadır. Bu amaçla en sık kullanılan ajanlar digoksin, beta-blokerler ve kalsiyum kanal blokerleridir. Tercih altta yatan etyoloji, eşlik eden hastalık ve tedaviye tolerans faktörleri göz önüne alınarak yapılmalıdır (Tablo 3).

**Digoksin:** Etkisi parasempatomimetik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. AV noda doğrudan etkisi çok azdır. Asıl etkisi istirahatteki kalp hızına olup sempatik tonun hakim olduğu egzersiz esnasında kalp hızını kontrol edememektedir. Dolayısıyla genç ve hareketli hastalarda tercih edilmemelidir. Yaşlı, sedanter bireylerde kullanımı uygundur. Sol ventrikül disfonksiyonu varlığında ilk seçenektir. Bu grup hastalarda morbiditeyi azaltmakta ancak mortaliteye önemli bir katkısı bulunmamaktadır. Buna karşın diğer bir seçenek olan beta-blokerlerle yapılan çalışmalarda sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda morbidite ve mortalitede belirgin azalma sağlandığının gösterilmesi nedeniyle (13), digoksin bu grupta ilk basamak tedavisindeki yerini olasılıkla beta-blokerlere bırakacaktır. Digoksinin paroksizmal AF'de etkisi yoktur, hatta AF atağının uzamasına neden olabilir (14).

Beta-bloker ve non-dihidropridin kalsiyum kanal blokerleri: İstirahatte ve eforda etkin hız kontrolü sağlarlar. Obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda bir ölçüde bronkodilatör etkisi olan ve multifokal atrial taşikardi sıklığını azaltan verapamil tercih edilebilir. Yine periferik arter hastalarında ve bazı diyabetik hastalarda kalsiyum kanal blokerleri tercih edilir. Bazı çalışmalarda verapamilin sol ventrikül hipertrofini beta-blokerlere kıyasla daha etkin geriletmediği ve atrial remodellingi önlediği gösterilmiştir. Geçirilmiş miyokard infarktüsü öyküsü olanlarda, hipertiroidi, ateş, ağrı ve anksiyete gibi sempatik aktivitenin hakim olduğu durumlarda beta-bloker ilaçlar ilk tercih olmalıdır.

Hız kontrolünde monoterapinin yetersiz kaldığı durumlarda kombinasyona gidilebilir. Verapamil digoksin ile birlikte kullanıldığında digoksin düzeylerinin yükseldiği unutulmamalıdır.

**Amiodaron:** Her ne kadar medikal kardioversiyon veya sinüs ritmini koruma amacıyla kullanılıyorsa da dirençli durumlarda sempatotolitik ve kalsiyum antagonisti etkilerine bağlı AV iletiyi baskılayıcı özelliği nedeniyle hız kontrolü amacıyla kullanılabilir. Ancak geniş yan etki spektrumu nedeniyle diğer ilaçlara dirençli durumlarda tercih edilmelidir.

Atriyal fibrilasyonda sınıf 1 antiaritmikler ile medikal kardioversiyon girişimi öncesi mutlaka hız yavaşlatılmalıdır. Bu ilaçlar (sınıf 1c>1a) sodyum blokajı neticesinde atriyal hızı yavaşlatarak fibrillasyonun fluttere dönmesine yol açarlar, ve bu yavaş flutter hızında bloke olmamış AV noddan ventriküle bire bir geçiş olursa ventrikül hızında paradoksik bir artış olup senkop veya daha kötü bir klinik tablo oluşabilir.

Klinik durumun bozukluğu nedeniyle acil DC kardioversiyon gereksinimi yoksa intravenöz (iv) beta-bloker, kalsiyum kanal blokeri veya digoksin preparatları kullanılmaktadır. Bunlardan en yavaş etkisi başlayan digoksin olup pik etki için yaklaşık bir saat geçer. Dolayısıyla iv digoksin diğer ajanlara ek olarak, çok acil hız kısıtlaması görülmeyen durumlarda ve özellikle bozulmuş sistolik disfonksiyon varlığında kullanılması önerilmektedir. Kalp yetmezliğindeki hastalarda sempatik tonus hakim olduğu için cevap daha da körelir. Kalsiyum kanal blokerleri hızlı etkili olup dakikalar içinde

sonuç verirler. İV beta-bloker de aynı şekilde hızlı etkinlik gösterirler. Özellikle ülkemizde bulunmayan esmolol' un çok kısa yarı ömrü olduğu için kalp hızına ve hemodinamik duruma göre titre edilebilmesi avantaj sağlar.

Atriyal fibrilasyonda hız kontrolünde medikal tedaviye dirençli hastalarda veya ilaç yan etkisi geliştiği durumlarda radyofrekans enerji uygulanımı ile AV nod modifikasyonu, ablasyon ve kalıcı pil uygulaması gibi invazif yaklaşımlar düşünülmelidir.

### **Hız kontrolüne yönelik tedavide özel durumlar**

**Taşikardiyomiyopati:** Kontrol altına alınmamış hızlı ventrikül yanıtı AF taşikardiye bağlı kardiyomyopatiye yol açabilir. Daha sık görülmeye başlanan bu durum kronik taşikardi zemininde kalbin yapısal, elektriksel ve metabolik olarak remodellingi sonucu oluşmakta ve hız kontrolü ile kısmen veya tamamen düzelebilmektedir.

**Braditaşi sendromu:** En sık AF'de olmak üzere atrial taşikardi ataklarında AV nodu bloke eden ilaçlar başarıyla ventriküler hızı yavaşlatılabilmektedir. Ancak daha sonra bradikardik dönemleri ağırlaştırarak, kalıcı pace-maker implantasyonu gerekebilmektedir. Bu sendromlu hastaların önemli bir kısmında intrinsik sempatomimetik (ISA) etkisi yüksek olan pindolol ile kalp piline gerek kalmadan başarı sağlanabilmektedir (15). Sempatik tonusun düşük olduğu istirahat, uykuda ISA etkisiyle kalp hızını biraz arttıran pindolol, kalp hızının yüksek olduğu durumlarda ise beta-bloker etkisiyle ventrikül hızını yavaşlatmaktadır. Acebutololün ISA'sı bu amaçla kullanılabilecek potansiyelde değildir. Alternatif olarak kalıcı pacemaker implantasyonu ve AV nodu baskılayan ajanlar kullanılmaktadır. Atrial pacemaker uygulamasının PAF ataklarının sıklığını azalttığı bildirilmektedir (16).

**Wolf-Parkinson-White sendromu:** Bu hastalarda görüldüğünde AF yaşamı tehdit edici olabilir. İleti primer olarak kısa refrakter periodlu aksesuar yol üzerinden gerçekleşirse aşırı hızlı ventriküler yanıt ventriküler fibrillasyon (VF) ve ani kardiyak ölümle neticenebilir. Digoksin ve verapamil iletinin aksesuar yoldan ilerlemesine kolaylık sağlayarak VF riskini arttırırlar. Ventriküler fibrilasyonun indüksiyonu sadece verapamilin intravenöz formuyla

gösterilmiş olsa da oral formundan ve diltizemden de sakınmak uygun olur. İleti üzerindeki bu etkinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Aksesuar yola direkt etki, refleks sempatik aktivite, aksesuar yolda retrograd aktivitenin blokajı mekanizmada rol alabilir. Uzun dönemde en iyi cevap radiofrekans ablasyondur.

### Sinüs Ritmine Çevirme

Sinüs ritminin sağlanmasının semptomlarda ve hemodinamik durumda iyileşme ve muhtemelen embolik riskin azaltılması gibi potansiyel yararları vardır. Atriyal fibrilasyonun SR'ye çevirme girişimi öncesi üç aşamalı değerlendirme yapılmalıdır;

#### 1. Kardiyoversiyon uygulamasının yararlı olacağı hasta grubunu belirlemek

İlk AF atağında mutlaka sinüs ritminin sağlanmasına çalışılmalıdır. Ayrıca pnömoni, hipertroidi gibi altta yatan klinik bir duruma ikincil AF'de, yeterli hız kontrolüne rağmen semptomatik olan olgular ve kronik antikoagülasyonu kabul etmeyen veya kontrendike olan ve rekürren embolik komplikasyon gelişmiş olgularda SR'nin sağlanmasına yönelik girişim yapılması önceliklidir.

#### 2. Sinüs ritminin temini ve korunmasında başarı olasılığını değerlendirmek (tablo 4).

Atriyal fibrilasyonun SR'ye çevrilmesi farmakolojik veya non-farmakolojik girişimlerle yüksek oranda sağlanabilmekle beraber asıl zorluk sinüs ritminin korunmasındadır. Farmakolojik kardiyoversiyon ile %70'e varan oranda SR elde edilebilir. Antiaritmik etkinlik ilk saatlerde değerlendirilmelidir; zira spontan sinüzal ritme dönme oranı ilk 24 saatte %73, ilk 24 saatte SR'e dönmeyenlerde ise 24-72 saatte %45 olarak bildirilmektedir (17). Yapılan çalışmaların genel değerlendirilmesinde 24 saatten kısa süreli atrial fibrilasyon olgularında sinüs ritmine dönme oranı %44-78 iken 1 aydan uzun süren olgularda bu oran %16 ve daha azdır (19).

Sol atrium çapının >5 cm olması kardiyoversiyon ve idame için kötü bir prognostik faktördür. Uzun süreli AF'da ve yaşlı hastalarda, atriyumların elektrik ve mekanik remodellingi nedeniyle sinüs ritminin idame olasılığı düşüktür. Ancak tabloda belirtilen durumlar mutlak kontraendikasyon ol-

**Tablo 4.** Sinüzal ritmin temini ve idamesi olasılığının düşük olduğu durumlar

-LA büyüklüğü (> 5 cm)
-Kronik AF (> 12 ay)
-Ciddi derecede sol ventrikül disfonksiyonu, mitral kapak hastalığı, romatizmal kapak hastalığı, pulmoner hastalık
-İleri yaş
-Sinüs nod disfonksiyonu
-Presipitan faktörlerin devam etmesi ( hipertiroidi)
-Multipl ilaç başarısızlığı

mayıp sadece göreceli belirteçlerdir. Hastanın kliniğine ve semptomların şiddetine göre bazen sinüzal ritmin sağlanması için çok küçük olasılıkları bile zorlamak gerekebilir.

#### 3. Medikal kardiyoversiyonun akut ve kronik dönemdeki olası yan etki ve komplikasyonlarını değerlendirmek

Atriyal fibrilasyon ile acil ünitelerine başvuran olgularda elektif kardiyoversiyon uygulamasında DC kardiyoversiyon çabuk ve yüksek başarı ile uygulanabilirliği nedeniyle ilk tercih olmalıdır. QRS ile senkronize elektrikli kardiyoversiyon hızlı ve dikkatli sedasyon ile gayet iyi tolere edilen ve %90 başarı oranı olan bir yöntemdir. Başarısız olduğu durumlarda kronik duruma bağlı atrial remodelling, yüksek torasik empedans veya ilaç etkileri düşünülmelidir. Kardiyoversiyon sonrası olgular 3-4 saatlik monitörizasyon ardından taburcu edilebilirler. Acil DC kardiyoversiyon ise, hızlı ventriküler yanıtı bağı olarak iskemi, hipotansiyon ve hedef organ hasarının veya akut akciğer ödeminin presipite olduğu klinik durumlarda uygulanmalıdır. Yeni yapılan bir çalışmada persistan atriyal fibrilasyonda daha başlangıçta 360 joule enerji kullanılmasının güvenli ve 100 veya 200 joule ile başlamakta daha etkin olduğu gösterilmiştir. Bu şekilde toplam enerji gereksinimi de daha az olmaktadır (18). Ayrıca çok daha az enerji uygulanması olanağı sunan intrakardiyak kardiyoversiyon da SR'nin sağlanmasında etkili bir yöntemdir (19).

Medikal kardiyoversiyon ise acil ünite şartlarında elektif DC kardiyoversiyon ile oluşabilecek komplikasyonların giderilmesi için yeterli deneyim ve donanımı olmayan kliniklerde veya acil kardiyoversiyon gereksinimi olmayan ve servise yatırılan hastalarda tercih edilmelidir. Bu konuda ajan seçi-

**Tablo 5.** Atriyal fibrilasyonda medikal kardiyoversiyonda ilaç seçimi

Etyoloji	1. tercih	2. tercih	Hız kontrolü
Kalp hastalığı	Propafenone	Sotalol / Quinidine	BB / CA
Sol ventrikül hipertrofisi	Propafenone	Sotalol	BB
LVH + strain / geniş QRS	Sotalol	-	BB
İskemik kalp hastalığı	Sotalol	Amiodarone	BB
KKY / DKMP	Amiodarone	Sotalol	Dig / BB

BB: beta-bloker; CA: kalsiyum antagonisti; LVH: Sol ventrikül hipertrofisi ; Dig: dijital  
KKY / DKM : Konjestif kalp yetersizliği / dilate kardiyomyopati

mi hızlı ve yüksek oranda etkinlik ve minimal yan etki gibi özellikleri yanında altta yatan etyoloji göz önüne alınarak yapılmalıdır. (Tablo 5).

**Propafenon ve Flecainide:** Sinüs ritminin restorasyonu için, altta yatan kalp hastalığı olmayan hastalarda hız kontrolü sonrası sınıf-1c ilaçlar etkin ve güvenlidirler. Yeni başlayan AF'de oral 600 mg propafenon ya da 300 mg flekainid (ülkemizde yok) ile 3 saatte %50, 8 saatte %80 (ortalama SR'ne dönüş süresi 2-3 saat) başarı bildirilmektedir. İntravenöz (IV) propafenon (70 mg/10 dak) ile ilk saatler içinde %81'e varan başarı oranları bildirilmektedir (2,10). Bu ilaçlar AF'yi 1:1 AV geçişli atriyal fluttera dönüştürebildiklerinden birlikte beta-bloker veya kalsiyum antagonisti ilaçlar kullanılmalıdır. İskemik kalp hastalığı, düşük ejeksiyon fraksiyonu ve sinüs hastalığı, PR-ve QRS uzaması, ciddi ileti bozukluğu ve dal bloğu varlığında sınıf 1c ilaçlardan sakınılmalıdır. Bu ilaçlar ilk verildiklerinde, yapısal kalp hastalığı olmayanlarda nadir de olsa, potansiyel proaritmik riski açısından monitorizasyon yapılmalıdır. Tekrarlayan durumlarda hastalar ayaktan takip edilebilirler. Dirençli vakalarda amiodaron, DC kardiyoversiyon denenebilir.

**Kinidin:** Hipotansif etkisi nedeniyle intravenöz ve direkt yüksek oral dozda kullanılması önerilmemektedir. 330 mg/3 saat toplam 990 mg gibi modifiye bir dozda verilebilir (2). İdame tedavisi olarak >330 mg x 3 verilebilir. Lone AF dışındaki olgularda ilk tercih olarak kullanılmamalıdır.

**Amiodaron:** Oral formunun kardiyoversiyonda sınırlı etkisi vardır. Bir çalışmada diğer ilaçlara dirençli seri kardiyoversiyon sonrasında 600 mg/gün amiodaron ile %20 başarı sağlanmıştır.

Yeni başlayan AF'da yüksek doz iv amodaron ile %25-90 başarı elde edilmiştir (6,21).

**Diğer ilaçlar:** Bu ajanların rutin klinik uygulamalarda kullanımı sınırlı olup, ülkemizde bulunmamaktadır.

**Sotalol:** IV formunun etkisi ibutiliden zayıf olup oral formunun da AF'yi sonlandırmada pek etkisinin olmadığı ancak SR döndürüldükten sonra tekrarlama sıklığını azalttığı bildirilmiştir (2,6,9).

**Prokainamid:** IV formunun akut hipotansif etkisi ve orta dereceli etkinliği nedeniyle tercih edilmemektedir. Sınırlı olarak tekrarlayan post-operative AF'larda birkaç hafta-ay kullanılabilir.

**İbutilid ve dofetilide:** Ülkemizde bulunmayan bu ilaçların IV formları AF'nin akut konversiyonunda sıklıkla kullanılan ilaçlardır. Yeni bir klas III ajan olan ibutilid vakaların %35'inde AF'yi ilk 1 saat içinde sonlandırmaktadır. %2 "sustained" %2 "non-sustained" polimorfik VT gelişme riski vardır. IV prokainamid ibutilid (15 mg/kg/30 dk) kadar etkili değildir.

### Farmakolojik kardiyoversiyonun majör yan etkileri

**Tromboemboli:** Kardiyoversiyonun majör riski antikoagülasyon yokluğunda %5.4 sıklıkta tromboemboli gelişmesidir. Spontan, farmakolojik ya da elektriksel kardiyoversiyon sonrası sol atrium ve sol atrial apendiks mekanik fonksiyonları baskılanmakta ve trombus oluşumuna zemin hazırlanmaktadır. İki-dört haftalık antikoagülasyon ile tromboemboli oranı % 0-1.6'ya gerilemektedir (22,23). 24-48 saatten uzun süreli AF'de kardiyoversiyon öncesi üç hafta ve sonrasında 4 hafta INR 2-3 olacak şekilde antikoagülasyon önerilir. Bir diğer seçenek hastayı heparin ve warfarin ile antikoagüle

ederek 24 saat heparin infüzyonu veya hasta warfarin alıyorsa protrombin zamanı kontrolün 1.3-1.5 katı ise transözefajial ekokardiografi (TEE) ile sol atrium ve apendiksinde pıhtı olmadığı ve sol atrial apendiks boşalım hızının 25 m/s'nin üzerinde olduğunun gösterilmesi sonrası erken kardiyoversiyondur. Heparin INR 2'nin üzerine çıkınca kesilir ve sonrasında 4 hafta warfarin ile antikoagülasyona devam edilir (24,25). Roijer ve arkadaşlarının heparin yerine LMWH(dalteparin) kullandıkları çalışmada olumlu sonuçlar bildirilmiştir (26). TEE'de sol atriumda pıhtı saptanması durumunda aynı şekilde 3 hafta antikoagülasyon sonrası yeniden TEE ile değerlendirip uygunsa kardiyoversiyon yapılmalıdır. Başlangıçta TEE uygulanamayan ve direkt antikoagülasyon uygulanan olgularda da olanak varsa aynı şekilde TEE yapılmasının uygun olacağını düşünüyoruz. 24-48 saat içinde gelen olgularda tromboembolik olay riski düşüktür. Weigner ve arkadaşları ilk 48 saat içinde gelen AF vakalarında kardiyoversiyon ile %0.8 emboli riski saptamışlardır (27), Dolayısıyla antikoagüle edilmeden kardiyoversiyon denenebilir.

**Proarritmi:** "Torsade de pointes" (TDP) K<sup>+</sup> kanal blokerleri tipi antiaritmikler (Klas Ia ve III) ile gözlenebilir. Özellikle bu ajanlar ile SR sağlandıktan sonra "pause" veya yavaş sinüs hızı oluşursa TDP riski yüksektir. Kinidin ile ilacın düşük kan düzeylerinde görülebilen bu durum sotalol yüksek dozlarda (2 x 160 mg/g) kullanıldığında görülmektedir. Bu ajanlar ile yapılan kardiyoversiyon ritm monitörizasyonu sağlandığı durumlarda yapılmalı ve ancak altta yatan hipokalemi ve hipomagnezemi veya bradikardi düzeltildikten sonra uygulanmalıdır. Sınıf Ic ilaç kullanımında taşikardiye bağlı proarritmi riskini değerlendirmek amacıyla ilaç yüklenmesinden sonra egzersiz testi yapılabilir. Sustained TDP gelişimi IV MgSO<sub>4</sub> ile tedavi edilmelidir. Sol ventrikül hipertrofisi, dilate sol ventrikül, kadın cinsiyet ve başlangıçta uzun QT intervali gibi "Torsade de pointes" riskini artıran klinik durumlarda bu grup ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır.

### Sinüs Ritminin Korunması

Kardiyoversiyon ile NSR sağlanan hastalarda sinüzal ritmin korunmasına yönelik idame antiaritmik tedavi verilmesi konusunda aşağıdaki noktalar dikkate alınmalıdır.

**Tablo 6.** Kronik AF'de antikoagülasyon önerileri\*

Yaş	Risk faktörü var	Risk faktörü yok
< 65	Warfarin	Aspirin
65-75	Warfarin	Aspirin veya warfarin
> 75	Warfarin	Warfarin

Risk faktörleri: Hipertansiyon, geçirilmiş serebrovasküler olay öyküsü, KKY, diabet, İKH, mitral kapak hastalığı, prostetik kapak, hipertiroidizm

\*Rodney H Falk, *Atrial Fibrillation, Medical Progress. N Eng J Med, 2001;344:1067-1077*

1. Profilaktik antiaritmik tedavi verilmediğinde bile hastaların %20-30'u 1 yıllık süreçte sinüzal ritimde kalacaktır (2,6). Diğer yandan antiaritmik tedavi altında bile özellikle ilk aylarda olmak üzere, daha düşük olmakla beraber yine de rekürrens oranları yüksektir (%17-89). Bir çalışmada 5 yıllık izlemde seri kardiyoversiyon ve agresif antiaritmik tedaviye rağmen sinüs ritmi idamesinde %30 başarı sağlanmıştır (28).

2. Yüksek risk parametreleri (Tablo 6) yoksa veya AF geliştiğinde ciddi komplikasyonlara (ör:İHSS li bir hastada senkop) yol açması beklenmiyorsa ilk atak sonrası ve sık olmayan PAF ataklarında (Tablo 2: grup 1, grup 2b) kardiyoversiyon sonrası idame antiaritmik gerekmez.

3. Atriyal fibrilasyon nadir haller dışında, ölümcül olmayan bir aritmi türüdür. Diğer yandan kronik antiaritmik ilaç kullanımının mortaliteyi artırdığına dair güçlü veriler mevcuttur.

4. Direkt ilaç-ilaç karşılaştırmalı çalışmalarda SR'nin korunmasında başarı 6-12 ayda %50 civarında olup ilaçlar arasında etkinlik yönünden büyük bir fark yoktur (2). Bu nedenle idame antiaritmik tedavisinde ajan seçiminde şu değerlendirmeler yapılmalıdır;

a) Antiaritmik ilacın uzun dönem kullanımında "majör yan etkileri" göz önüne alınmalıdır. Örneğin kinidin ve sotalolun karşılaştırıldığı bir çalışmada 6 ayda SR oranı %52 ve %48, ancak kinidin grubunda yan etki nedeniyle ilacın bırakılması anlamlı olarak daha yüksek oranda (%16 ve %9) bulunmuştur (29). Uzun dönem kinidin kullanımına bağlı trombositopeni ve lupus; amiodaron kullanımına bağlı pulmoner fibroz, tiroid disfonksiyonu, görme bozukluğu, ciltte pigmentasyon bozukluğu,



karaciğer bozukluğu gibi ciddi yan etkiler görülebilir.

b) Antiaritmik ilacın "proarritmi riski" ilacın elektrofizyolojik özellikleri ve altta yatan etyoloji göz önüne alınarak değerlendirilmelidir.

**Normal kalp:** Bu grupta ilaçların uzun dönem kullanımına bağlı organ toksisitesi göz önüne alındığında sınıf Ic ilaçlar ilk tercih, sotalol ve disopramid ikinci tercih olabilir (2). Klas Ic ilaçlarla ventriküler proarritmi normal kalplerde çok nadirdir (30). Sınıf Ia ilaçlar ve sotalol ile <2 oranında TDP ile görülebilir. Amiodaronun da proaritmik etkisi çok düşüktür ama geniş yan etki yelpazesi nedeniyle ikinci planda tutulmalıdır.

**Sol ventrikül hipertrofisi:** Hipertrofik kalplerde artmış aksiyon potansiyel süresi ve erken after depolarizasyon nedeniyle TDP riski artmıştır. Bu grupta iskemik kalp hastalığı (veya EKG'de strain bulgusu) ve ileti kusuru (geniş QRS) varlığında sotalol en uygun seçenek iken, bu bulgular yokluğunda sınıf Ic ilaçlar ilk tercih olmalıdırlar.

**İskemik kalp hastalığı:** Bu grupta CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) çalışmasında sınıf Ic ilaçlarla mortalitede artış gözlenmiştir (31). Sınıf Ic ilaçlar ancak miyokard infarktüsü geçirmemiş veya tam revaskülarize olmuş vakalarda gündeme gelebilir. Sotalol ile ise iskemik kalp hastalığında plaseboya göre mortalitede az da olsa azalma sağladığı gösterilmiştir. Sotalol, özellikle kaşektik, kalp yetmezliği, renal disfonksiyonu ve TDP öyküsü olan hastalarda ve hastanede başlanmalıdır (32). Amiodaron ile yapılan çalışmalar güven tazelemektedir (33), ancak yan etkileri gözönüne alınarak ikinci seçenek olarak kullanılması uygun olabilir.

**Sol ventrikül disfonksiyonu ve konjestif kalp yetersizliği:** Bu olgularda proarritmi riski yüksektir. Bu sınıf hastalarda amiodaron ilk tercih ilaçtır. Güvenli olması bir yana mortaliteyi azaltmaktadır (33). NYHA evre IV hastalarda bile güvenle kullanılmaktadır. Amiodaron poliklinik hastasında başlanabilir ama uzun dönem takibi gerekir. Üç ayda bir karaciğer ve tiroid fonksiyonlarına bakılması yılda bir göğüs grafisi ve diğer muayenelerin yapılması önerilmektedir. Sotalol ikinci tercih olabilir. Sınıf Ic ilaçların bu olgularda kullanımı kontraindikedir.

5. Atriyal fibrilasyonu presipite eden kafein, nikotin, alkol vb. şeylerden kaçınmak gerekir.

6. Otonomik dengesizlik AF'yi tetikleyici olabilir. Egzersiz esnasında AF gelişenlerde beta-bloker etkisi olan propafenon veya sotalol; uyku, yemek sonrası, egzersiz sonrası gibi vagal tonusun baskın olduğu durumlarda AF gelişenlerde ise antikolinergik etkisi olan dizopiramid, veya kinidin yararlı olabilir.

7. Çalışmalardan alınan sonuçlara göre antiaritmikler plaseboya göre AF sıklık ve süresini azaltmakta fakat rekürrensi önlemede pek etkili olamamaktadırlar. İlaça dirençli semptomatik AF vakalarında AV nod ablasyonu ve kalıcı pace implantasyonu, AV nod modifikasyonu veya cerrahi müdahale (koridor prosedürü, Maze operasyonu) imkanlar dahilinde düşünülebilir.

Sinüs ritminin idamesi için uzun süreli antiaritmik ilaç kullanımında farklı ilaçların değişik çalışmalar ışığında öneriler şu şekildedir;

#### **Sınıf I a (kinidin, disopramid, prokainamid)**

Bu gruptan ülkemizde de bulunan kinidin en fazla araştırılan ilaçtır. Yapılan bir metaanalizde 12 ayda kinidin grubunda plaseboya göre anlamlı olarak sinüs ritmi korunmuş (%50 ve %25) ancak mortalitede üç kat artış gözlenmiştir (34). Yirmibir çalışmanın takip sonuçlarını içeren bir meta-analizde de benzer sonuçlar elde edilmiş ve mortalite artışının kinidinin proaritmik etkisine bağlı olabileceği ve bu nedenle bu ilacın yalnızca semptomatik olgularda kullanılması önerilmiştir (35). Ancak bu meta-analiz sonuçlarının günlük klinik uygulamalardaki geçerliliği tartışmalıdır. Bugün için ABD'de amiodaron ve sotalolün kullanımı artış gösterse de, halen kinidin başarılı kardiyoversiyon sonrası SR'nin idamesi için en sık kullanılan ilaç konumundadır (36). Kinidinin proaritmik etkisi kalp yetersizliği, digoksin ile birlikte kullanımı ve hipokalemi varlığında artmaktadır.

#### **Sınıf I c (flecainide, propafenone)**

Aynı grupta olmalarına karşın birbirlerinden anlamlı olarak farklı elektrofizyolojik ve diğer özellikleri olan bu iki ilaçtan yalnızca propafenone ülkemizde vardır. ABD'de bu iki ilacın AF'da kullanım izni vardır, ancak flekainidin kullanımı yalnızca organik kalp hastalığı olmayanlar ile sınır-

landırılmıştır. Kardiyoversiyon sonrası SR'in idamesi 6 aylık takipte %40-65 düzeyindedir. Flekainid, amiodaron ve kinidinin karşılaştıran çalışmaların metanalizinde kardiyoversiyon sonrası SR'de kalma oranları; amiodaron ile %59.8, kinidin ile %50, flekainid ile %34 bulunmuştur (37).

Bu ilaçların tekrarlayan AF'lerin önlenmesinde belirgin etkinliklerine rağmen yan etkileri nedeniyle kullanımları kısıtlanmıştır. Sınıf Ic ilaçların kardiyak yan etkileri; kalp yetersizliği, bradikardi, ve muhtemelen ilaca bağlı %7 ila %27 hastada atriyal ve ventriküler aritmilerdeki artıştır. %13 hastada AF tekrarlayabilir veya persistan atriyal fluttera dönüşebilir (38), ki bu olgularda radiofrekans ablasyon ile birlikte ilaca devam edilmesi (Hibrid tedavi), aritmi rekürrensi ve süresini azaltmakta en etkili yöntemdir.

Bu gruptan propafenone, sodyum kanal blokajı ötesinde bazı beta-bloker etkileri nedeniyle ilaç toksisitesi yönünden flecainide'den farklılık göstermektedir ve ventriküler aritmilerde proaritmik etkisi daha az olabilir. Atriyal fibrilasyon tedavisinde kademeli propafenon ve sotalolün kullanıldığı yaklaşımda yan etki ve proaritmik riski düşük bulunmuştur (39).

### **Sınıf III (sotalol, amiodaron, ibutilid, dofetilid, azemilid)**

Bu grupta sotalol ve amiodaronun hem potasyum kanallarını bloke edici (repolarizasyon süresini uzatırlar) hem de beta-bloker etkileri vardır. Amiodarone aynı zamanda belirgin kalsiyum kanal blokajı yapar. Bu ilaçların kullanımını daha çok AF'nin konvansiyonel tedavisine refrakter olgular ile sınırlıyken, "düşük doz amiodaron" kullanımının önemi artmaktadır.

**Sotalol:** Tekrarlayan AF ataklarının önlenmesinde etkin bir ilaç olmasına karşın, AF'nin SR'e döndürülmesindeki etkinliği zayıftır (2,6). Kinidin ve sotalolün AF'deki etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmaların değerlendirmesinde, 6 aylık takipte SR'in idamesi sotalol ile %50, kinidin ile %53, plasebo ile %32 iken, uzun dönem takipte her iki ilaç ile mortalitede artış gözlenmiştir (sotalol %2.2, kinidin %3, plasebo %1) (40). Kinidin ile proaritmik daha sık bulunmuş ve kardiyoversiyon sonrası 4-7 gün monitorizasyon önerilmiştir. Rekürren AF tedavisinde sotalol ile propafenonun karşılaştırıldığı

1 yıllık dönemde sinüzal ritmin idamesi %30-37 oranında bulunmuştur (41). Normal sinüs ritminin idamesinde sotalol amiodarona kıyasla daha az etkin bulunmuş. Oniki aylık takipte düşük doz amiodarone ile %70 hasta sinüs ritminde kalırken, sotalol grubunda bu oran %40 bulunmuştur (42). Sotalolün bir potansiyel yan etkisi de DC kardiyoversiyon sonrası atriyal disfonksiyonu agreve edebilmesidir, ki bu da tromboemboli riskini artırabilir (43).

**Amiodaron:** Amiodarone atrium, atrioventriküler nod ve ventriküllerde refrakterliği uzatır. Amiodaron ile yapılmış çalışmaların yeniden değerlendirilmesi sonucunda "düşük doz amiodaron" kullanımını AF tedavisinde öncelikli seçenek olma yolundadır (42,44). Sınıf-I antiaritmik ilaçlar ile karşılaştırıldığında amiodaronun oral veya iv formları AF'nin SR'ne çevrilmesi ve idamesinde daha az etkindir, buna karşın sinüs ritminin sağlandığı olgularda AF'nin rekürrensini önlenmesinde daha etkindir. (44). Buna ek olarak yapılan çalışmalarda, amiodaron ile diğer antiaritmik ilaçlara dirençli, paroksizmal veya kronik AF olgularında 15-27 aylık takip döneminde %53-79 oranında NSR idamesi gözlenmiştir. AF süresi 1 yılın üzerinde veya sol atriyumunu geniş olan olgularda amiodaronla %50-60 oranında NSR idamesi mümkün olmaktadır (2,6,21).

**İbutilide, Dofetilide, Azemilide:** Oral formu olmayan ibutilidin idame tedavisinde yeri yoktur. Kardiyoversiyon sonrası dofetilide kullanılan çalışmalarda 6 ay ile 1 yıllık takipte %34 - 48 rekürrens gözlenirken, bu oran plasebo grubunda %68 - 79 arasındadır (45). Dofetilide çalışmalarının toplu analizinde plaseboya kıyasla ani ölümden artış saptanmamıştır. Azemilide ile de benzer sonuçlar alınmıştır (46).

**Beta-blokerler:** Bazı hastalarda AF oluşumunda otonomik dengesizliğin rolü olduğu düşünülmektedir. Bazı bulgular, hipertroidi vb durumlarda sempatik aktivasyona bağlı AF gelişiminin beta-blokerlerle önlenebileceği yönündedir. Bir çalışmada persistan AF olgularında DC kardiyoversiyon sonrası metoprolol kullanımının AF rekürrensini azalttığı gösterilmiş (%49 vs %60); ancak rekürrens görülen olgularda da kalp hızının metoprolol ile anlamlı olarak düşük olduğu belirtilmiştir (47). Bazı deneysel ve klinik çalışmaların

sonuçları da sempatik stimülasyon ve katekolaminlerin, antiaritmiklerin elektrofizyolojik etkilerini geriye çevirdiği yönündedir. Bu nedenle sınıf-I antiaritmikler ile birlikte beta-bloker ilaç kullanımı AF rekürrensinde ventrikül hızının kontrolü yanında ilacın antiaritmik etkilerini de arttırabilir.

## Antikoagülasyon

Atriyal fibrilasyonun tedavi hedeflerinden en önemlisi embolik komplikasyonların önlenmesidir. Antikoagülasyon planlanan hastada aşağıdaki hususlar değerlendirilmelidir.

### 1. Hastanın emboli ve kanama riski değerlendirilmesi

Embolik risk altta yatan kalp hastalığı ile ilişkilidir. Framingham çalışmasında kontrol grubuna kıyasla embolik risk romatizma dışı olgularda 5.6 iken, romatizmal olgularda 17.6 kat fazla bulunmuştur. Atriyal fibrilasyonun tipi (paroksizmal veya kronik) veya süresi emboli riski yönünden farklılık göstermez. Emboli riskinin yüksek olduğu dönemler; AF başlangıcından hemen sonra, ilk bir yıl içinde ve NSR'e döndürüldükten sonraki erken dönemdir. Daha önce embolik olay veya inme geçirme, >65 yaş, anamnezde hipertansiyon, diabetes mellitus ve Mİ olması, sol ventrikül disfonksiyonu ve/veya konjestif kalp yetersizliği, ekokardiyografide sol atriyum çapı>50 mm, sol atriyal trombus veya sol atriyumun mekanik disfonksiyonu emboli riskinin yüksek olduğu durumlardır. Aspirin ve warfarinin karşılaştırıldığı çalışmalarda minör veya majör kanama riski warfarin ile >75 yaşın üstünde artmaktadır.

### 2. Optimal antikoagülasyon stratejisinin saptanması

Atriyal fibrilasyonda antikoagülasyon stratejisi AF sınıflaması göz önüne alınarak yapılmalıdır. Optimal antikoagülasyon stratejisi belirlenirken öncelikli olarak tromboemboli riskinin önlenmesi yanında antikoagülasyon tedavinin potansiyel sorunları göz önüne alınarak "kronik antikoagülasyon tedavi alacak hastaların belirlenmesi" de önemli bir unsurdur.

#### a) Paroksizmal AF

##### I. İlk AF atağı (grup I)

1) <48 saat: Standart veya LMWH ile medikal

/ DC kardiyoversiyon. Yalnızca SR'ne dönmeyen hastalarda oral antikoagülasyon tedavisi başlanması

2) >48 saat: Başlangıçta UFH / LMWH

Bu olgularda medikal / DC kardiyoversiyon sonrası 1 ay süre ile coumadin kullanılmalıdır.

## II. Rekürren AF

*Grup II a-b:* Bu olgularda atak esnasında antikoagülasyon ve medikal / DC kardiyoversiyon uygulanmalı ve medikal / DC kardiyoversiyon sonrası 1 ay süre ile warfarin kullanılmalıdır.

*Grup II c - III:* Bu olgularda atak esnasında uygulanan antikoagülasyon tedavisi SR'ne dönen olgularda post-kardiyoversiyon en az 6 ay - 1 yıl (rekürrensin en sık olduğu süre), emboli riski yüksek olgularda yaşam boyu devam edilmelidir.

Sinüzal ritme dönmeyen olgularda kronik antikoagülasyon tedavisi uygulanmalıdır.

#### b) Kronik AF

Sinüs ritmine döndürülemeyen kalıcı AF'de tedavi hız kontrolü ve etkin antikoagülasyondur. Yapılan çalışmalar da warfarin ile sistemik embolinin primer prevansiyonunda %44-%81 oranında azalma sağlanmış, aynı yönde etki geçirilmiş serebrovasküler olay olanlarda da (sekonder prevansiyon) gösterilmiştir. Ancak özellikle yüksek INR düzeylerinde (INR>4) yılda %1 oranında kanama riski artmaktadır. Yapılan antikoagülasyon ve inme riskini araştıran büyük kontrollü çalışmalar (AFASAK, SPAF I, SPAF II, BAATAF, CAFA) (6) ve yeni yayınlar sonucunda antikoagülasyon stratejisi aşağıdaki öneriler doğrultusunda yapılmalıdır;

- Antikoagülasyon ajan seçimi (aspirin veya warfarin) yaş ve emboli riski değerlendirilerek yapılmalıdır (Tablo 6). Yetmişbeş yaş üzerindeki olgularda yüksek kanama riski nedeniyle antikoagülasyonda hedef INR düzeyi düşük (2-2.5) olmalıdır. Hasta takibinin güç olacağı koşullarda 325 mg/gün aspirin diğer bir seçenek olabilir.

- Non-romatizmal AF'de INR = 2-3, yüksek emboli riski olan olgularda (valvüler kapak hastalığı, prostetik kapak gibi) INR= 3-4 düzeyi hedeflenmelidir.

- Antikoagülan tedavide aspirin ancak warfarin kullanımına kontraendikasyon varsa veya inme riski düşük olgularda (60 yaşın altında ve organik kalp hastalığı olmayan) kullanılabilir. Ülkemizde non-valvüler atriyal fibrilasyonlu hastalarda yapılan bir çalışmada aspirin grubunda %5.9, coumadine grubunda %0.8, kontrol grubunda %10 tromboembolik olay; aspirin grubunda %0.8, coumadine grubunda %4.2 majör kanama saptanmıştır. Warfarinin ilk tercih olması gerektiği ancak emboli riskini %46 azalttığı göz önüne alınarak ülkemiz koşullarında aspirinin alternatif tedavi olabileceği yorumu yapılmıştır (23).

İnme riskinin yüksek olduğu olgularda düşük doz warfarin (INR=1.2 - 1.5) ile aspirinin (325 mg/gün) birlikte kullanıldığı Stroke Prevention in Atrial Prevention (SPAF)-III çalışmasında kombinasyon tedavisinde warfarine kıyasla mortalite ve inme riskinin artması nedeniyle kombinasyon tedavisi önerilmemiştir. AFASAK çalışmasında düşük doz aspirin (75 mg/gün) stroke önlenmesinde plasebodan etkin gözükmezken, SPAF ve SPAF II çalışmalarında yüksek doz aspirinin 75 yaşın altındaki altındaki olgularda stroke insidansında bir miktar azalma sağladığı gözlenmiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Benajmim EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population based cohort. The framingham Heart Study. JAMA 1994; 171:840-4.
2. Blitzer M, Costeas C, Kassotis J, Reifel JA. Rhythm management in atrial fibrillation with a primary emphasis on pharmacological therapy part 1. PACE 1998; 21:590-602,742-752,,11133-1140.
3. Adalet K, Onat A, Keleş İ, Sansoy V. Türk yetişkinlerde EKG bulguları ve aritmi sıklığı. Türk Kardiyoloji Arşivi 2000;28:9.
4. Benjamin EJ, Wolf PA, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death. The Framingham Heart Study. Circulation 1998; 98:946-9.
5. Cabin HS, Clubb KS, Hall C, Perlmutter RA, Feinstein AR. Risk of systemic embolization of atrial fibrillation without mitral stenosis. Am J Cardiol 1990; 61: 714-7.
6. S. Levy G, R.W.F Campbell, et al: Working Group Report: Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Eur H J 1998; 19:1294-1320.
7. Brugada R, Tapscott S, Czernuszewicz G, et al. Identification of the first locus for familial atrial fibrillation utilizing a rapid novel pooled DNA strategy.(abstracr). Am Coll cardioll 29(suuppl 2)2A,407-1.
8. Zipes DP. Atrial fibrillation. A tachycardia-induced atrial cardiomyopathy. Circulation 1997; 95:562-4.
9. Morton F Arnsdorf: Use of antiarrhythmic drugs to maintain sinus rhythm after cardioversion in atrial fibrillation. Uptodate 2001(Medscape).
10. Connolly SJ. Appropriate outcome measures in trials evaluating treatment of atrial fibrillation(in Process Citation). Am Heart J 2000; 139:752.
11. Rawles JM. What is meant by a 'controlled' ventricular rate in atrial fibrillation? Br Heart J 1990; 63: 157-161.
12. Coumel P, Thoamas O, Leenhardt A. Drug therapy for prevention of atrial fibrillation. Am J Cardiol 1996;77(suppl) 3A-9A.
13. Lechat P, et al. Clinical effects of b-adrenergic blockade in chronic heart failure. Circulation 1998;98:1184-91.
14. Rawlers JM, Metcalfe JM, Jennings K. Time of occurrence, duration and ventricular rate of paroxysmal atrial fibrillation. The effect of digoxin. Br Heart J 1990; 63:225-7.
15. Stricberger SA, Fish RD, Lamas GA, et al. Comparison of effects of propranolol versus pindolol on sinus rate and pacing frequency in sick sinus syndrome. Am J cardiol 1993; 71:53-56.
16. Saksena S, Delfaut P, Prakash A, Kaushik RR, Krol RB,. Multicite electrode pacing for prevention of atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 1998;9(suppl8):155-62.
17. Danias PG, Caulfield TA. Weigner MJ, Silverman DI, Manning WJ. Likelihood of spontaneous conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. J Am Coll Cardiol 1998; 31:588-92.
18. Joglar J., et al. Initial energy for elective external cardioversion of persistent atrial fibrillation. Am J Cardiol 2000; 86:348-350.
19. Dokumacı B, Atalay S, Ünalır A, Ata N, Timuralp B. Kronik atriyum fibrilasyonunun tedavisinde intrakardiyak kardiyoversiyon. Türk Kardiyol Dern Arş 1998; 26:93-7.
20. Capucci A, Boriani G, Botto GL, et al. Conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm by a single oral loading dose of propafenone or flecainide. Am J Cardiol 1994; 74:503-5.
21. Vardas E.Pt, Kochiadakis G, Igoumenidis N, et al. amiodarone as a first-choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. Chest 2000; 117:1538-45.
22. Arnold Az, Mick MJ, Mazurek RP, Trohman RG. Role of anticoagulation for direct cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. J Am Coll Cardiol 1992; 19:851-5.
23. Yiğit Z. TAF Araştırmacıları adına. Türk Atrial Fibrilasyon Çalışması. Non-valvüler atriyal fibrilasyonlu hastalarda antikoagülan ve aspirinin tromboembolik risk üzerine etkileri. Türk Kardiyol Dern Arş 2000; 28: 1: 8-19.
24. Yiğit Z, Küçüköğlü S, Sansoy V, Şişli K, Mutlu H, ve ark. Nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu hastalarda kardiyoversiyon öncesi yapılan transözefajiyal ekokardiyografi ile emboli riski azaltılabilir mi?. Türk Kardiyol Dern Arş 1998; 26:348-53.
25. David I Silverman, Warren O. Manning. Role of echocardiography in patients undergoing elective cardioversion of atrial fibrillation. Circulation 1998; 98:479-86.

26. Roijer A, Eskilsson J, Olsson B. Transesophageal echocardiography-guided cardioversion of atrial fibrillation or flutter. Selection of a low-risk group for immediate cardioversion. *Eur Heart J* 2000; 21:837-8.
27. Weigner M, Caulfield F, Canias P, et al. Risk of clinical thromboembolism associated with cardioversion to sinus rhythm in patients with atrial fibrillation lasting less than 48 hours. *Ann Intern Med* 1997; 126: 615-20.
28. Gerald V. Naccarelli. American Heart Association scientific sessions 2000 New Orleans, Louisiana.
29. Halinen MO, Huttunen M, Paakkinen S, et al. Comparison of sotalol with digoxin-quinidine for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm (the sotalol-digoxin quinidine trial). *Am J Coll Cardiol* 1995; 76:495-8.
30. Aliot E, Denjoy I and Flecainide AF French Study Group. Comparison of the safety and efficacy of flecainide versus propafenone in hospital-outpatients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation-flutter. *Am J Cardiol* 1996; 77:60A-65A.
31. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: Effect of encainid flecainid on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Eng J Med* 1989; 321:406-12.
32. James A. Reiffel. Selecting an antiarrhythmic agent for atrial fibrillation should be a patient-specific data-driven decision. *Am J Cardiol* 1998; 82:72N-81N.
33. Julian DG, Camm AJ, Frangia G, et al. Randomized trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent myocardial infarction. (EMÍAT) European Myocardial Infarction Amiodarone Trial. *Lancet* 1997; 349:662-3.
34. Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, Hewitt P, Chalmers TC. efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A metaanalysis of randomized control-trials. *Circulation* 1990; 82:1106-16.
35. Reimold SC, Chalmers TC, Berlin JA, Antman EM. Assessment of the efficacy and safety of antiarrhythmic therapy for chronic atrial fibrillation: observations on the role of trial design and implications of drug-related mortality. *Am Heart J* 1992; 124:924.
36. Stafford RS, Robson DC, Misra B, et al. Rate control and sinus rhythm maintenance in atrial fibrillation: National trends in medications use, 1980-1996. *Arch Intern Med* 1998; 158:2144.
37. Zaremski DG, Nolan PE, Slack MK, Caruso AC. Treatment of resistant atrial fibrillation. a meta analysis comparing amiodarone and flecainide. *Arch Intern Med* 1995; 155:1885.
38. Schumacher B, Jung W, Timmermans C, et al. Radiofrequency ablation of atrial flutter due to administration of class 1c antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 83:710.
39. Antman EM, Beamer AD, Cantillon C, et al. Therapy of refractory symptomatic atrial fibrillation and flutter. A staged care approach with new antiarrhythmic drugs. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:698.
40. Southworth MR, Zaremski D, Viana M, Bauman J. Comparison of sotalol versus quinidine for maintenance of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 83:1629.
41. Reimold SC, Cantillon CO, Friedman PL, Antman EM. Propafenone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1993; 71:558.
42. Kochiadakis GE, Igoumenidis, Marketou ME, et al. Low-dose amiodarone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 81:995.
43. Pollak A, Falk RH. Aggravation of postcardioversion atrial dysfunction by sotalol. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:665.
44. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342:913.
45. Singh S, Berg M, Yellen L, et al. Efficacy and safety of oral dofetilide in maintaining normal sinus rhythm in patients with atrial fibrillation/flutter: A multicentre study. *Eur Heart J* 1998; 19(abstract supplement):363.
46. Pritchett EL, Page RL, Connolly SJ, et al, and the Azimilide Supraventricular Arrhythmia Program 3 (SVA-3) Investigators. Antiarrhythmic effects of azimilide in atrial fibrillation: efficacy and dose-response. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:794.
47. Kuhlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, et al. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo controlled study (In Process Citation). *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:139.

