

Atriyal fibrilasyon tedavi kılavuzu

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) Atriyal Fibrilasyon Tedavisi İçin Görev Grubu

Avrupa Kalp Ritmi Birliği'nin (EHRA) özel katkısı ile geliştirilmiştir.†

Avrupa Kardiyotorasik Cerrahi Derneği (EACTS) tarafından onaylanmıştır

Yazarlar/Görev Gubu Üyeleri: A. John Camm (Başkan (İngiltere)*, Paulus Kirchhof (Almanya), Gregory Y.H.Lip (İngiltere), Ulrich Schotten (Hollanda), Irene Savelieva (İngiltere), Sabine Ernst (İngiltere), Isabelle C.Van Gelder (Hollanda), Nawwar Al-Attar (Fransa), Gerhard Hindricks (Almanya), Bernard Prendergast (İngiltere), Hein Heidbuchel (Belçika), Ottavio Alfieri (İtalya), Annalisa Angelini (İtalya), Dan Atar (Norveç), Paolo Colonna (İtalya), Raffaele De Caterina (İtalya), Johan De Sutter (Belçika), Andreas Goette (Almanya), Bülent Görenek (Türkiye), Magnus Heldal (Norveç), Stefan H. Hohloser (Almanya), Philippe Kolh (Belçika), Jean-Yves LeHeuzey (Fransa), Piotr Ponikowski (Polonya), Frans H. Rutten (Hollanda).

ESC Uygulama Kılavuzu Komitesi (UKK): Alec Vahanian (Başkan) (Fransa), Angelo Auricchio (İsviçre), Jeroen Bax (Hollanda), Claudio Ceconi (İtalya), Veronica Dean (Fransa), Gerasimos Filippatos (Yunanistan), Christian Funck-Brentano (Fransa), Richard Hobbs (İngiltere), Peter Kearney (İrlanda), Theresa McDonagh (İngiltere), Bogdan A. Popescu (Romanya), Zeljko Reiner (Hırvatistan), Udo Sechtem (Almanya), Per Anton Sirnes (Norveç), Michal Tendera (Polonya), Panos E. Vardas (Yunanistan), Petr Widimsky (Çek Cumhuriyeti).

Belgeyi Gözden Geçirenler: Panos E.Vardas (CPG İnceleme Koordinatörü) (Yunanistan), Vazha Agladze (Gürcistan), Etienne Aliot (Fransa), Toshio Balabanski (Bulgaristan), Carina Blomstrom-Lundqvist (İsveç), Alessandro Capucci (İtalya), Harry Crijns (Hollanda), Björn Dahlöf (İsveç), Thierry Folliguet (Fransa), Michael Glikson (İsrail), Marnix Goethals (Belçika), Dietrich C.Gulba (Almanya), Siew Yen Ho (İngiltere), Robert J. M.Kloutz (Hollanda), Sedat Köse (Türkiye), John McMurray (İngiltere), Pasquale Perrone Filardi (İtalya), Pekka Raatikainen (Finlandiya), Maria Jesus Salvador (İspanya), Martin J.Schalij (Hollanda), Alexander Shpektor (Rusya Federasyonu), João Sousa (Portekiz), Janina Stepinska (Polonya), Hasso Uuetoa (Estonya), Jose Luis Zamorano (İspanya), Igor Zupan (Slovenya).

Yazarların ve gözden geçirenlerin açıklama formları ESC websitesinde mevcuttur www.escardio.org/guidelines

*Sorumlu yazar. A. John Camm, St George's University of London, Cranmer Terrace, Londra SW17 0RE, İngiltere. Tel: +44 20 8725 3414, Fax: +44 20 8725 3416, Email: jcamm@sgul.ac.uk

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Kılavuzları'nın içeriği yalnızca bireysel ve eğitim amaçlı kullanım için yayımlanmıştır. Ticari kullanıma izin verilmemektedir. ESC kılavuzlarının hiçbir bölümü ESC'nin yazılı izni olmaksızın tercüme edilemez, hiçbir şekilde çoğaltılamaz. European Heart Journal'ın yayımcısı ve ESC adına bu tür izinler konusunda yetkili olan Oxford University Press'e yazılı olarak başvurulur, izin alınabilir.

†Bu belgenin gelişimine katılmış olan diğer ESC birimleri:

Dernekler: Avrupa Ekokardiyografi Derneği (EAE), Avrupa Kardiyovasküler Korunma & Rehabilitasyon Derneği (EACPR), Kalp Yetersizliği Derneği (HFA).

Çalışma Grupları: Kardiyovasküler Cerrahi, Gelişim Anatomisi ve Patolojisi, Kardiyovasküler Farmakoloji ve İlaç Tedavisi, Tromboz, Akut Kardiyak Bakım, Valvüler Kalp Hastalığı.

Konseyler: Kardiyovasküler Görüntüleme, Kardiyoloji Uygulaması, Kardiyovasküler Birinci Basamak Bakım.

Uyarı: ESC Kılavuzları ESC'nin görüşlerini yansıtmaktadır ve kaleme alındıkları zamanda mevcut kanıtlar dikkatli bir şekilde gözden geçirildikten sonra ulaşılmış görüşlerdir. Sağlık çalışanlarının, klinik açıdan karar verirken, bunların hepsini dikkate almaları tavsiye edilir. Bununla beraber, kılavuzlar, sağlık çalışanlarının her bir hasta için hasta ile veya gerekli olduğunda hastanın velisi veya bakıcısına danışarak uygun karar vermek için gereken bireysel yükümlülüklerini ortadan kaldırmaz. Reçete edilen ilaç veya cihazlarla ilgili kural ve yasal hükümlerin geçerliliğini kontrol etmek de sağlık çalışanının sorumluluğundadır.

© European Society of Cardiology 2010. Bütün hakları saklıdır. İzin için e-posta adresi: journals.permissions@oxfordjournals.org

Anahtar kelimeler: • Atriyal fibrilasyon • Avrupa Kardiyoloji Derneği • Kılavuz • Antikoagülasyon • Hız kontrolü • Ritm kontrolü • Upstream tedavi • Pulmoner ven izolasyonu • Sol atriyal ablasyon

İçindekiler

Kısaltmalar ve akronimler	2	4.2 Hız ve ritm tedavisi	24
1. Önsöz	4	4.2.1 Akut hız ve ritm tedavisi	24
2. Giriş	5	4.2.1.1 Akut hız kontrolü	25
2.1 Epidemiyoloji	5	4.2.1.2 Farmakolojik kardiyoversiyon	25
2.1.1 Atriyal fibrilasyon ile ilgili kardiyovasküler olaylar ("sonuçlar")	5	4.2.1.3 'Hap cepte" yaklaşımı	27
2.1.2 Atriyal fibrilasyon ile ilişkili kardiyovasküler ve diğer durumlar	7	4.2.1.4 Doğru akım kardiyoversiyon	27
2.2 Atriyal fibrilasyon mekanizmaları	7	4.3 Uzun vadeli tedavi	28
2.2.1 Atriyal faktörler	7	4.3.1 Hız ve ritm kontrolü	28
2.2.2 Elektrofizyolojik mekanizmalar	7	4.3.2 Uzun vadeli hız kontrolü	31
2.2.3 Genetik yatkınlık	7	4.3.3 Farmakolojik hız kontrolü	32
2.2.4 İlişkili klinik durumlar (klinik korelatlar)	8	4.3.4 Atriyoventriküler düğüm ablasyonu ve modifikasyonu	34
3. Saptama, 'doğal' seyir ve akut tedavi	8	4.3.5 Uzun vadeli ritm kontrolü	35
3.1 Tanım	8	4.3.5.1 Sinüs ritminin korunmasına yönelik antiaritmik ilaçlar	35
3.2 Saptama	8	4.3.5.2 Sol atriyal kateter ablasyonu	39
3.3 'Doğal' Seyir	9	4.3.5.3 Cerrahi ablasyon	45
3.4 Atriyal fibrilasyonun tanı ve takibine yönelik elektrokardiyogram teknikleri	9	4.4 Upstream tedavi	45
3.5 Atriyal fibrilasyon tipleri	10	4.4.1 Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri	45
3.6 İlk değerlendirme	10	4.4.2 Aldosteron antagonistleri	46
3.7 Klinik izlem	12	4.4.3 Statinler	47
4. Tedavi	12	4.4.4 Poliansatüre yağ asitleri	48
4.1 Antitrombotik tedavi	12	5. Özel hasta grupları	48
4.1.1 İnme ve tromboembolizm için risk sınıflaması	13	5.1 Kalp yetersizliği	48
4.1.2 Antitrombotik tedavi	15	5.2 Atletler	49
4.1.2.1 Kontrole karşı vitamin K antagonisti ile antikoagülasyon tedavisi	15	5.3 Kalp kapak kalp hastalığı	50
4.1.2.2 Kontrole karşı antitrombotik tedavi	15	5.4 Akut koroner sendromlar	50
4.1.2.3 Antitrombotik tedaviye karşı vitamin K antagonisti ile antikoagülasyon tedavisi	15	5.5 Diyabetes mellitus	51
4.1.2.4 Diğer antitrombotik ilaç rejimleri	16	5.6 Yaşlılar	51
4.1.2.5 Araştırılan ajanlar	16	5.7 Gebelik	51
4.1.3 Antitrombotik tedavi için güncel öneriler	16	5.8 Postoperatif atriyal fibrilasyon	52
4.1.4 Kanama riski	17	5.9 Hipertirodizim	54
4.1.5 Optimal uluslararası normalleştirilmiş oran	18	5.10 Wolff–Parkinson–White sendromu	54
4.1.6 Özel durumlar	18	5.11 Hipertrofik kardiyomiopati	55
4.1.6.1 Paroksizmal atriyal fibrilasyon	18	5.12 Akciğer hastalığı	56
4.1.6.2 Perioperatif antikoagülasyon	18	Kaynaklar	56
4.1.6.3 Stabil damar hastalığı	18	Kısaltmalar ve akronimler	
4.1.6.4 Akut koroner sendrom ve/veya perkütan koroner girişim	19	ACEI anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü	
4.1.6.5 Elektif perkütan koroner girişim	19	ACTIVE Atriyal Fibrilasyonda Vasküler Olayların Önlenmesi için İrbesartan ile Klopidoğrel Çalışması	
4.1.6.6 ST segment yükselmez miyokart enfarktüsü	20	ADONIS Sinüs ritminin idamesi için atriyal fibrilasyon veya flutterda dronedaron ile yapılan Amerika-Avustralya-Afrika Çalışması	
4.1.6.7 Akut ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsü ile birlikte primer perkütan girişim	20	AF-CHF Atriyal Fibrilasyon ve Konjestif Kalp Yetersizliği	
4.1.6.8 Akut inme	23	AFFIRM Atriyal Fibrilasyonda Ritm Tedavisine İlişkin İzlem Araştırması	
4.1.6.9 Atriyal flutter	24	AKS akut koroner sendrom	
4.1.7 Kardiyoversiyon	24	ANDROMEDA Orta-ciddi kalp yetersizliğinde morbidite azalmasını değerlendiren, dronedaron ile	
4.1.7.1 Transözofageal ekokardiyogram kılavuzluğunda kardiyoversiyon	24		
4.1.8 İnmenin önlenmesine yönelik farmakolojik olmayan yöntemler	24		

	yapılan antiaritmik çalışma		Derneği
AP	aksesuar yol	EHRA	Avrupa Kalp Ritmi Birliği
APAF	Paroksizmal Atriyal Fibrilasyon için Ablasyon çalışması	EKG	elektrokardiyogram
ARB	anjijotensin reseptörü blokeri	EMA	Avrupa İlaç Ajansı
ARMYDA	Kardiyak cerrahiden sonra miyokart ritm bozukluğunun azaltılması için atorvastatin	EURIDIS	Sinüs ritminin korunması için dronedaron alan atriyal fibrilasyon veya flutter hastalarında Avrupa çalışması
ATHENA	Atriyal fibrilasyonu/atriyal flutteri olan hastalarda herhangi bir nedene bağlı ölüm veya kardiyovasküler nedenli hastaneye yatışın önlenmesi için dronedaron 400 mg b.i.d.'nin etkinliğinin değerlendirilmesine yönelik, plasebo kontrollü, çift kör, paralel kollu bir çalışma	GA	güven aralığı
ATRIA	Atriyal fibrilasyonda antikoagülasyon ve risk faktörleri	GIA	geçici iskemik atak
AVERROES	İnmelerin önlenmesi için asetilsalisilik aside karşı apiksaban	GISSI-AF	Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza cardiaca Atriyal Fibrillation
AVRO	Yakın zamanda başlayan atriyal fibrilasyonu olan kişilerde amiodarona karşı vernakalant enjeksiyonuna ilişkin prospektif, randomize, çift kör, aktif kontrollü, çok merkezli bir faz III üstünlük çalışması	GPI	glukoprotein inhibitörü
b.i.d.	vuru/dakika	GRACE	Global Akut Koroner Olay Kaydı
BAFTA	Birmingham Yaşlılarda Atriyal Fibrilasyon Tedavisi	HAS-BLED	Hipertansiyon, anormal böbrek/karaciğer fonksiyonu (her biri 1 puan), inme, kanama öyküsü veya yatkınlığı, labil INR, ileri yaş (>65), eşzamanlı olarak ilaçlar/alkol (her biri 1 puan)
BT	bilgisayarlı tomografi	HOPE	Kalp Sonuçlarının Önlenmesine İlişkin Değerlendirme
CACAF	Atriyal Fibrilasyonun Küratif Tedavisi için Kateter Ablasyonu Çalışması	HOT CAFE	Kronik Atriyal Fibrilasyon Nasıl Tedavi Edilir
CFAE	Kompleks parçalanmış atriyal elektrogram	HT	hipertansiyon
CHA2DS2VASc	Kalp yetersizliği, hipertansiyon, yaş \geq 75 (iki katı), diyabet, inme (iki katı), damar hastalığı, yaş 65-74 ve cinsiyet kategorisi (kadın)	i.v.	intravenöz
CHADS2	Kalp yetersizliği, hipertansiyon, yaş, diyabet, inme (iki katı)	INR	uluslararası normalleştirilmiş oran
CHARISMA	Yüksek aterosklerotik risk ve iskeminin stabilizasyonu, tedavisi ve engellenmesi için klopidogrel	J-RHYTHM	Japonya Atriyal Fibrilasyon için Ritm Tedavisi Çalışması
CHARM	Kalp yetersizliğinde kandesartan: mortalite ve morbidite azalması değerlendirmesi	KABG	koroner arter baypas greftleme
CPG	Uygulama Kılavuzları Kurulu	KOAH	kronik obstrüktif akciğer hastalığı
CRT	kardiyak resenkronizasyon tedavisi	LA	sol atriyal
CV	kardiyoversiyon	LAA	sol atriyal apendiks
DAFNE	Elektriksel kardiyoversiyondan sonra dronedaron atriyal fibrilasyon çalışması	LIFE	Hipertansiyonda Sonlanım Noktası azaltılması için Losartan Girişimi
DCC	doğru akım kardiyoversiyon	LV	sol ventrikül
DIONYSOS	Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda sinüs ritminin korunması için en az 6 ay boyunca amiodarona [28 gün boyunca 600 mg q.d. ve ardından 200 mg q.d.] karşı dronedaron [400 mg b.i.d.] etkinliğinin ve güvenliliğinin değerlendirilmesine yönelik randomize çift kör çalışma	LVEF	sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
DMAH	düşük molekül ağırlıklı heparin	MRI	manyetik rezonans görüntüleme
EAPCI	Avrupa Perkütan Kardiyovasküler Girişimler	NYHA	New York Kalp Cemiyeti
		o.d.	her gün
		OAK	oral antikoagülan
		OO	olasılık oranı (odds oranı)
		PAH	periferik arter hastalığı
		PIAF	Atriyal Fibrilasyonda Farmakolojik Girişim
		PKG	perkütan koroner girişim
		PPI	proton pompa inhibitörü
		PROTECT-AF	Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda emboliden koruma sistemi
		PUFA	çoklu doymamış yağ asidi
		PV	pulmoner ven
		PVI	pulmoner ven izolasyonu
		RAAFT	Radyofrekans Ablasyon Atriyal Fibrilasyon Çalışması
		RACE	İsrarcı (Persistan) atriyal fibrilasyon için elektriksel kardiyoversiyona karşı hız kontrolü
		RACE II	Kalıcı (Perminant) atriyal fibrilasyonda hız kontrolü etkinliği
		RE-LY	Dabigatran Eteksilat ile yapılan Uzun

	vadeli Antikoagulan Tedavinin Randomize Değerlendirmesi
RIKS-HIA	İsveç Kalp Yoğun Bakım Başvurularına İlişkin Bilgi Kaydı
RO	risk oranı (hazard ratio)
RR	göreceli risk
SAFE	Yaşlılarda AF Taraması
SAFE-T	Sotalol, Amiodaron, Atriyal Fibrilasyonda Etkinlik Çalışması
SCD	ani kardiyak ölüm
SPAF	Atriyal Fibrilasyonda İnmenin Önlenmesi
STAF	Atriyal Fibrilasyon Tedavi Stratejileri
STEMI	ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsü
STOP-AF	Paroksizmal Atriyal Fibrilasyonun Sürekli Tedavisi
t.i.d.	günde üç kez
TIMI	Miyokart Enfarktüsünde Tromboliz
TÖE	transözofageal ekokardiyografi
TRANSCEND	Kardiyovasküler Hastalığı olan ACE İntoleran bireylerde Telmisartan Randomize Değerlendirme Çalışması
UFH	anfraksiyone heparin
VALUE	Valsartan Antihipertansif Uzun vadeli Kullanım Değerlendirmesi
VKA	vitamin K antagonisti
WASPO	AF'de seksenliklerde inmenin önlenmesi için aspirine karşı warfarin

1. Önsöz

Kılavuzlar belirli tanısız veya terapötik araçların risk-yarar oranının yanı sıra, sonuç üzerine etkiyi hesaba katarak, herhangi bir durumdan şikayetçi olan bireysel bir hasta için en iyi tedavi stratejisinin seçilmesinde doktorlara destek olmak amacıyla özel bir konuya ilişkin güncel olarak mevcut olan tüm kanıtları özetlemekte ve değerlendirmektedir. Kılavuzlar metin kitaplarının yerini tutmamaktadır. Tıbbi kılavuzların yasal anlamları önceden tartışılmıştır.

Son yıllarda Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) yanı sıra diğer dernekler ve organizasyonlar tarafından çok sayıda kılavuz yayınlanmıştır. Klinik uygulama üzerindeki etkisi nedeniyle, tüm kararların kullanıcı açısından net olması için kılavuzların geliştirilmesinde kalite kriterleri oluşturulmuştur. ESC Web Sitesinde (<http://www.escardio.org/guidelines/rules>) ESC Kılavuzlarının formüle edilmesi ve yayınlanmasıyla ilgili öneriler bulunabilir.

Kısaca, bu alandaki uzmanlar seçilmekte ve belirli bir durumun tedavisi ve/veya önlenmesi için yayınlanmış kanıtların kapsamlı bir incelemesini yapmaktadırlar. Risk-yarar oranı değerlendirilmesi de dahil olmak üzere, tanısız ve terapötik işlemlerin kritik bir değerlendirilmesi yapılmaktadır. Daha büyük topluluklar için beklenen sağlık sonuçlarına yönelik tahminler, veriler mevcut olduğunda dahil edilmektedir. Başlıca tedavi seçeneklerine ilişkin önerinin gücü ve kanıt düzeyi, Tablo 1 ve 2'de açıklanan şekilde, tartışılmakta ve önceden tanımlanan ölçeklere göre derecelendirilmektedir.

Yazım panellerinin uzmanları, gerçek veya potansiyel çıkar çatışması kaynakları olarak algılanabilecek sahip olabilecekleri tüm ilişkilere dair açıklama bildirimleri sunmuşlardır. Bu açıklama formları

Tablo 1 Öneri sınıfları

Öneri sınıfları	Tanım
Sınıf I	Belli bir tedavi ya da işlemin yararlı, kullanışlı, etkili olduğu konusunda kanıt ve/veya genel kabul bulunması
Sınıf II	Belli bir tedavi ya da işlemin yararı/etkililiği hakkında çelişkili kanıtlar olması ve/veya fikir ayrılığının ortaya çıkması
Sınıf IIa	Kanıt/görüşlerin ağırlıklı olarak yarar/etkinlik yönünde olması
Sınıf IIb	Yararlılık/etkililiği destekleyen kanıtların/görüşlerin daha az olması
Sınıf II	Belli bir tedavi ya da işlemin yararı/etkililiği hakkında çelişkili kanıtlar olması ve/veya fikir ayrılığının ortaya çıkması

Tablo 2 Kanıt düzeyleri

Kanıt düzeyi A	Çok sayıda randomize klinik çalışma ya da meta-analizden elde edilen veriler
Kanıt düzeyi B	Tek bir randomize klinik çalışma ya da geniş randomize olmayan çalışmalardan elde edilen veriler
Kanıt düzeyi C	Uzman görüşleri ve/veya küçük çalışmalar, retrospektif çalışmalar, kayıtlarda fikir birliği

ESC'nin merkezi olan Avrupa Kalp Evi'nde dosyada saklanmaktadır. Yazım sürecinde ortaya çıkan herhangi bir çıkar çatışması değişikliği ESC'ye bildirilmelidir. Görev grubu raporu ESC'den tüm maddi desteği almıştır ve herhangi bir ilaç, cihaz veya cerrahi gereç sanayisinin rolü olmaksızın geliştirilmiştir.

ESC Uygulama Kılavuzları Komitesi (UKK), Görev Grupları, uzman grupları veya uzlaşma panelleri tarafından üretilen yeni Kılavuzların hazırlanmasını gözetlemekte ve koordine etmektedir. Komite ayrıca, bu Kılavuzların veya bildirimlerin onaylanma sürecinden sorumludur. Belge son halini aldıktan ve Görev Gücü'nde görev alan tüm uzmanlar tarafından onaylandıktan sonra, incelenmek üzere harici uzmanlara sunulmaktadır. Belge revize edilir, son olarak CPG tarafından onaylanır ve ardından yayınlanır.

Yayınlandıktan sonra, mesajın yayılması çok önemlidir. Cep versiyonları ve indirilebilir kişisel dijital asistan versiyonları bakım noktasında yararlıdır. Bazı anketler, ilgili kullanıcıların bazen kılavuzların varlığından haberdar olmadığını veya basitçe bunları uygulamaya çevirmediklerini göstermiştir. Dolayısıyla, yeni kılavuzlar

için hayata geçirme programları bilginin yayılmasında önemli bir bileşeni oluşturmaktadır. Toplantılar ESC tarafından organize edilmekte ve üye Ulusal Derneklere ve Avrupa'daki ana fikir liderlerine yöneltilmektedir. Hayata geçirme toplantıları aynı zamanda kılavuzlar ESC üye dernekleri tarafından onaylandıktan sonra ve ulusal dile çevrildikten sonra ulusal düzeyde yapılabilir. Hayata geçirme programları gereklidir çünkü hastalık sonucunun klinik önerilerin kapsamlı olarak uygulanmasından olumlu etkilenebildiği gösterilmiştir.

Dolayısıyla, yazım Kılavuzlarının görevi yalnızca en yeni araştırmaların entegrasyonunu değil, aynı zamanda öneriler için eğitim araçlarının ve hayata geçirme programlarının yaratılmasını da kapsamaktadır. Klinik araştırma, kılavuzların yazımı ve bunların klinik uygulamada hayata geçirilmesi arasındaki döngü, ancak gerçek yaşamdaki günlük uygulamanın kılavuzlarda önerilenle uyumlu olduğunun anketler ve kayıtlar ile doğrulanmasından sonra tamamlanabilir. Bu tip anketler ve kayıtlar aynı zamanda kılavuzların hayata geçirilmesinin hasta sonuçları üzerindeki etkisini değerlendirmeyi de mümkün kılmaktadır. Kılavuzlar ve öneriler doktorlara günlük uygulamalarında karar almalarında yardımcı olmalıdır; bununla birlikte, bireysel olarak bir hastanın bakımına ilişkin nihai karar bu hastanın bakımından sorumlu doktor tarafından alınabilir.

2. Giriş

Atriyal fibrilasyon (AF) genel popülasyonun %1-2'sinde görülen, en yaygın rastlanan sürekli kardiyak aritmidir. Altı milyondan fazla Avrupalı bu aritmiden şikayetçidir ve hastalığın prevalansının popülasyonun yaşlanması ile gelecek 50 yılda en az iki katına çıkması beklenmektedir. Bugün itibarıyla, son AF kılavuzunun yayınlanmasından bu yana 4 yıl geçmiştir ve artık yeni bir versiyona ihtiyaç duyulmaktadır.

AF inme riskinde 5 kat artışa yol açmaktadır ve tüm inmelerin beşte biri bu aritmeye atfedilmektedir. AF ile ilişkili iskemik inmeler çoğunlukla ölümcüldür ve sağkalan hastalar inme nedeniyle daha özürü kalmaktadır ve bu hastaların başka inme nedenleri olan hastalara göre nüks yaşama olasılığı daha fazladır. Sonuç olarak, AF ile ilgili inmeye bağlı ölüm riski iki kat ve bakım maliyeti 1.5 kat artmaktadır. Bu kılavuzu etkilemiş olan, inmenin önlenmesine ilişkin birçok araştırma yapılmıştır.

Hastaların çoğunluğunda, AF'nin ısrarcı veya kalıcı formuna progresyonu önlenemez gibi görünmektedir ve bu durum aritminin altında yatabilen hastalığın ilerlemesi ile ilişkili olabilir. AF'nin bir "beklemede aritmi" olarak tanımlanan klinik öncesi durumundan nihai formu olan geri dönüşümsüz ve ciddi olumsuz kardiyovasküler olaylar ile ilişkili son evre kardiyak aritmeye dinamik gelişiminin anlaşılmasında bir miktar ilerleme kaydedilmiştir. Altta yatan kardiyovasküler hastalığa ve AF'nin kendisine bağlı AF ilerlemesinin yavaşlatılması veya engellenmesi için "upstream tedaviler" ile son zamanlarda hayli terapötik çaba sarfedilmiştir. Sınırlı başarıya ulaşılmıştır ve bu sınırlı başarı bu kılavuzda tanınmaktadır.

Birçok klinik çalışmada sinüs ritminin idamesine yönelik stratejik amacın, sadece ventrikül hız kısıtlaması şeklindeki "seyrine bırakma" yaklaşımına karşı üstünlük gösterememiş olması klinik hayal kırıklığına neden olmuştur. Sıkı hız kontrolünden hiçbir avantaj sağlanmamıştır. Bu iç karartıcı bulgular açıkça anketlerdeki ve epidemiyolojik çalışmalardaki AF ile ilişkili ağır komplikasyonlarla

bağdaşmamaktadır. Bununla birlikte, yeni antiaritmik yaklaşımlar ilave değer sağlayabilir ve bu kılavuzlara yapılacak eklemeleri desteklemiştir.

Ritm bozukluğunun çoğunlukla "sessiz" olan yapısı nedeniyle AF'nin erken dönemde tanınma sorunu daha da önem kazanmaktadır. Bu aritminin bulunduğu hastaların yaklaşık üçte birinde, hasta "asemptomatik AF"nin farkında değildir. Aritminin çok daha erken dönemde saptanması hastanın yalnızca aritminin sonuçlarından değil, aynı zamanda AF'nin kolayca tedavi edilen bir durumdan tamamiyle dirençli bir soruna ilerlemesinden korunmasına yönelik tedavilere zamanında başlanmasına izin verebilir. Bu kılavuzda savunulan şekilde takip ve tarama yapılması bunun gerçekleştirilmesine yardımcı olabilir.

AF'nin meydana gelişinin kontrol edilmesine veya AF'nin ekspresyonunun sınırlandırılmasına yönelik farmakolojik olmayan girişimler son on yılda önemli oranda gelişmiştir. Çoğunlukla bir kateter kullanılarak perkütan yolla yapılan ablasyon teknikleri, özellikle aritmi ile ilişkili semptom yükünü azaltarak, bazı hastalarda tamamen iyileşme gözlenecek boyutta, AF tedavisinde başarı göstermiştir. Bu yeni kılavuz bu ilerlemeleri değerlendirmeye almaktadır. Yeni antitrombotik ajanlar ve yeni bulunan daha güvenli antiaritmik ilaçlar gibi majör yeni ilaç gelişimleri ile uyum içinde uygulandığında, bu terapötik seçenekler AF hastalarında sonuçların iyileştirilmesine yardımcı olmalıdır.

Avrupa'da tıbbi bakımın olanaklarının ve sınırlamalarının genişlemesi ve çeşitlenmesi Avrupa genelinde geçerli olacak kılavuzların formüle edilmesini zorlaştırmaktadır. Avrupa'da ve dünyanın geri kalan kısımlarında tedavilerin mevcudiyetinde, bakım dağıtımında ve hasta özelliklerinde farklılıklar mevcuttur. Dolayısıyla, bu Avrupa kılavuzları, büyük ölçüde global düzeyde elde edilen verilere dayalı olmalarına karşın, çoklu sağlık bakım koşullarına uygulandıklarında olasılıkla bazı değişiklikler gerektirmektedir.

2.1 Epidemiyoloji

AF popülasyonun %1-2'sini etkilemekte ve bu oran gelecek 50 yıl içinde muhtemelen artacaktır.^{1,2} Standart 12 derivasyonlu elektrokardiyografik (EKG) kayıtları ile saptanmış olandan çok daha büyük bir oranda olmak üzere, akut inme hastalarında sistemik EKG takibiyle 20 hastadan 1'inde AF tanımlanır. AF uzun süre tanı konmadan kalabilir (sessiz AF),³ ve AF'si olan birçok hasta asla hastaneye başvurmaz.⁴ Bu nedenle, AF'nin gerçek prevalansı büyük olasılıkla popülasyonun %2'sine yakındır.³

AF prevalansı 40-50 yaşlarında <%0.5 iken 80 yaşında %5-15 olacak şekilde, yaşla birlikte artmaktadır.^{1-2,5-7} Erkekler kadınlardan daha fazla etkilenmektedir. Yaşam boyu AF gelişim riski 40 yaşına ulaşmış olanlarda yaklaşık %25'tir.⁸ Beyaz olmayan popülasyonlarda AF prevalansı ve insidansı daha az çalışılmıştır. AF insidansı artıyor gibi görünmektedir (son 20 yılda %13).

2.1.1 Atriyal fibrilasyon ile ilgili kardiyovasküler olaylar ("sonuçlar")

AF ölüm, inme ve diğer tromboembolik olayların oranlarında artış, kalp yetersizliği ve hastaneye yatışlar, bozulmuş yaşam kalitesi, azalmış egzersiz kapasitesi ve sol ventrikül (LV) işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmektedir (Tablo 3).

Tablo 3 AF'den etkilenen klinik olaylar (sonuçlar)

Sonuç parametresi	AF hastalarındaki göreceli değişim
1. Ölüm	Ölüm oranı iki katına çıkmıştır.
2. İnme (hemorajik inmeyi ve serebral kanamaları içerir.)	İnme riski artmıştır; AF daha ağır inme ile ilişkilidir.
3. Hastaneye yatışlar	Hastaneye yatışlar AF hastalarında sıkırt ve azalmış yaşam kalitesine katkıda bulunabilirler
4. Yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi	Etki bulunmaması ila majör azalma arasında geniş çapta farklılık. AF çarpıntı ve diğer semptomlar ile belirgin rahatsızlığa neden olabilir.
5. Sol ventrikül fonksiyonu	Hiç değişim olmaması ile akut kalp yetersizlikli taşikardiyomiyopati arasında geniş çapta farklılık.

AF = atriyal fibrilasyon

Sonuçlar yeni bir uzlaşma belgesinde öne sürülen bir öneriden modifiye edilen hiyerarşik bir sırada listelenmektedir.⁹ Bu sonuçların önlenmesi AF hastalarında ana terapötik hedefdir.

Ölüm oranları diğer bilinen mortalite öngördürücülerinden bağımsız olarak AF ile iki katına çıkmaktadır.^{3,9} Yalnızca antitrombotik tedavinin AF ile ilgili ölümleri azalttığı gösterilmiştir.¹⁰

AF'de **inme** çoğunlukla ağırdır ve uzun vadeli özürüllük veya ölüm ile sonuçlanmaktadır. İnmelerin yaklaşık beşte biri AF'ye bağlıdır; bunun da ötesinde, tanı koyulmamış "sessiz AF" olasılıkla bazı "kriptojenik" inmelerin nedenidir.^{3,11} Paroksizmal AF kalıcı veya ısrarcı AF ile aynı inme riskini taşımaktadır.¹²

AF'ye bağlı **hastaneye yatışlar** kardiyak aritmiler için yapılan tüm başvuruların üçte birinden sorumludur. Akut koroner sendrom (AKS), kalp yetersizliğinin ağırlaşması, tromboembolik komplikasyonlar ve akut aritmi tedavisi bu yatışların ana nedenlerdir.

Vasküler demans da dahil olmak üzere **bilişsel işlev bozukluğu** AF'ye bağlı olabilir. Küçük gözlemsel çalışmalar asemptomatik embolik olayların belirgin bir inme olmaksızın AF hastalarında bilişsel işlev bozukluğuna katkıda bulunabildiğini öne sürmektedir.¹¹

Yaşam kalitesi ve **egzersiz kapasitesi** AF'si olan hastalarda bozulmaktadır. AF'si olan hastalarda sağlıklı kontrollere, genel popülasyona veya sinüs ritminde koroner kalp hastalığı olan hastalara göre anlamlı olarak daha kötü yaşam kalitesi gözlenmektedir.¹³

Sol ventrikül (LV) fonksiyonu çoğunlukla düzensiz yüksek ventrikül hızı, atriyal kontraktıl fonksiyon kaybı ve artmış diyastol sonu LV dolum basıncı ile bozulmaktadır. Hem hız kontrolü hem de sinüs ritminin korunması AF hastalarında LV fonksiyonunu iyileştirilebilir.

2.1.2 Atriyal fibrilasyon ile ilişkili kardiyovasküler ve diğer durumlar

AF çeşitli kardiyovasküler durumlar ile ilişkilendirilmektedir.^{14,15} Eşlik eden tıbbi durumlar AF'yi sürdüren bir substrat oluşumunu kolaylaştırarak AF'nin yerleşmesi için katkıda bulunmaktadır (Bkz. Bölüm 2.2). AF ile ilişkili durumlar, basit nedensel faktörler olmaktan

ziyade global kardiyovasküler risk ve/veya kardiyak hasar için de belirteçlerdir.

Yaşlanma olasılıkla yaşa bağlı atriyal miyokart kaybı ve izolasyonu ve bununla ilişkili iletim sorunları nedeniyle, AF gelişim riskini arttırmaktadır (bkz. Bölüm 2.2).

Hipertansiyon insidan (ilk tanı konan) AF için ve inme ve sistemik tromboembolizm gibi AF ile ilgili komplikasyonlar için bir risk faktörüdür.

Semptomatik kalp yetersizliği [New York Kalp Derneği (NYHA) sınıf II-IV] AF hastalarının %30'unda bulunmakta,^{14,15} ve AF altta yatan nedene ve kalp yetersizliği şiddetine bağlı olarak kalp yetersizliği olan hastaların %30-40'ına varan bir kısmında bulunmaktadır. Kalp yetersizliği hem AF'nin bir sonucu (örn. taşikardiyomiyopati veya akut başlangıçlı AF'de dekompanseasyon) hem de artmış atriyal basınca ve aşırı hacim yükü, ikincil valvüler disfonksiyon veya kronik nörohumoral stimülasyona bağlı olarak bir aritmi nedeni olabilir.

Yüksek bir ventrikül hızı olan ancak hiçbir yapısal kalp hastalığı belirtisi olmayan hastalarda LV işlev bozukluğu gözlemlendiğinde **taşikardiyomiyopatiden** şüphelenilmelidir. Bu durum, iyi AF hız kontrolü veya sinüs ritmine dönüşüm sağlandığında LV işlevinin normalleşmesi veya iyileşmesi ile doğrulanmaktadır.

Kalp kapak hastalıkları AF hastalarının yaklaşık %30'unda bulunmaktadır.^{14,15} Sol atriyal (LA) gerilmeye bağlı olarak gelişen AF, mitral darlık ve/veya yetmezliğinin bir erken evre belirtisidir. AF aort kapakçık hastalığının geç evrelerinde meydana gelmektedir. "Romatizmal AF" geçmişte sık rastlanan bir bulgu iken, günümüzde Avrupa'da nispeten seyrekdir.

Birincil elektriksel kardiyak hastalıklar da dahil olmak üzere,¹⁶ kardiyomiyopatiler özellikle genç hastalarda artmış AF riski taşımaktadır. Göreceli olarak seyrek rastlanan **kardiyomiyopatiler** AF hastalarının %10'unda bulunmaktadır.^{14,15} "Tek başına" AF'si olan hastaların küçük bir kısmı "elektriksel" kardiyomiyopatiler için bilinen mutasyonları taşımaktadır.

Atriyal septal defekt daha eski anketlerde hastaların %10-15'inde AF ile ilişkilendirilmektedir. Bu ilişki geçmişte inme veya geçici iskemik atak (GİA) geçirmiş ve atriyal septal defektli olan hastaların antitrombotik tedavisi için önemli klinik etkilere sahiptir.

AF riski oluşturan **diğer konjenital kalp defektleri** arasında büyük arterlerin transpozisyonu için yapılan Mustard operasyonundan sonra veya Fontan ameliyatından sonra, tek ventrikülü olan hastalar yer almaktadır.

Koroner arter hastalığı AF popülasyonunun en az %20'sinde mevcuttur.^{14,15} Komplike olmayan koroner arter hastalığının tek başına (atriyal iskemi) AF'ye yatkınlığı artırıp artırmadığı ve AF'nin koroner perfüzyon ile nasıl etkileştiği¹⁷ belirsizdir.

Aşıkır **tiroid işlev bozukluğu** AF'nin tek nedeni olabilir ve AF ile ilgili komplikasyonlara yatkınlaştırabilir. Yeni anketlerde, hipertiroidizmin veya hipotiroidizmin AF popülasyonlarında nispeten daha seyrek olduğu bulunmuştur,^{14,15} ancak subklinik tiroid işlev bozukluğu AF'ye katkıda bulunuyor olabilir.

Obezite AF hastalarının %25'inde bulunmaktadır,¹⁵ ve ortalama vücut kitle indeksi büyük bir Alman AF kaydında 27.5 kg/m² olarak belirlenmiştir (orta düzeyde obeze eşdeğer).

Tıbbi tedavi gerektiren **diabetes mellitus**, AF hastalarının %20'sinde bulunmaktadır ve atriyal hasara katkıda bulunabilir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), AF hastalarının %10-15'inde bulunmaktadır ve muhtemelen AF için spesifik bir yat-kınlaştırıcı faktör olmaktan ziyade genel olarak kardiyovasküler risk için bir belirteçtir.

Uyku apnesi, özellikle hipertansiyon, diabetes mellitus ve yapısal kalp hastalığı ile ilişkili olduğunda atriyal basınç ve boyutunda gözlenen apne ile indüklenen artışlar veya otonomik değişimler nedeniyle AF için fizyopatolojik bir faktör olabilir.

Kronik böbrek hastalığı AF hastalarının %10-15'inde bulunmaktadır. Böbrek yetersizliği, kontrollü veriler seyrek olmasına karşın AF ile ilgili kardiyovasküler komplikasyon riskini artırabilir.

2.2 Atriyal fibrilasyon mekanizmaları

2.2.1 Atriyal faktörler

Atriyal fibrilasyon öncesinde gözlenen fizyopatolojik değişimler
Her türlü yapısal kalp hastalığı hem ventriküllerde hem de atriyumlarda yavaş ancak progresif bir yapısal yeniden şekillenme sürecini tetikleyebilir. Atriyumlarda, fibroblastların miyofibroblastlara proliferasyonu ve farklılaşması, artmış bağ dokusu birikimi ve fibrozis bu sürecin belirgin özellikleridir. Yapısal yeniden şekillenme kas demetleri ve lokal iletim heterojeniteleri arasında elektriksel ayrışmaya yol açarak AF'nin başlaması ve süreklilik kazanmasını kolaylaştırır. Bu elektroanatomik substrat aritmiyi stabilize edebilen birçok küçük re-entran devreye izin vermektedir. AF hastalarında bildirilen yapısal anormallikler *Tablo 4*'te özetlenmektedir.

Atriyal fibrilasyonun bir sonucu olarak fizyopatolojik değişimler
AF'nin başlamasından sonra, atriyal elektrofizyolojik özellikler, mekanik işlev ve atriyal altyapı değişimleri farklı zaman süreçlerinde ve farklı fizyopatolojik sonuçlar ile meydana gelmektedir.¹⁸ İnsanlarda AF'nin ilk günlerinde atriyal efektif refrakter döneminin kısaldığı gösterilmiştir.¹⁹ Elektriksel yeniden şekillenme süreci AF başlangıcından sonraki ilk günlerde AF stabilitesinin artışına katkıda bulunmaktadır. Refrakter dönemin kısalmasının altında yatan ana

hücrel mekanizmalar L tipi Ca²⁺ içeri akımının down-regülasyonu ve içeri rektifiye K⁺ akımlarının upregülasyonudur. Normal atriyal refrakterliğin geri kazanımı sinüs ritminin yeniden sağlanmasından sonraki birkaç gün içinde meydana gelmektedir.

AF'den sonraki birkaç gün içinde atriyal kontraktıl işlev de bozulmaktadır. Atriyal kontraktıl işlev bozukluğunun ana hücrel mekanizmaları, içeri Ca²⁺ akımının down-regülasyonu, intraselüler Ca²⁺ depolarından Ca²⁺ salınımının bozulması ve miyofibriller enerjilerinin değişimidir.

"Tek başına" AF'si (Lone AF) olan hastalarda, fibrozis ve inflamatuvar değişimler belgelenmiştir.²⁰

2.2.2 Elektrofizyolojik mekanizmalar

Bir taşiaritminin başlaması ve devamı için hem o aritmiyi başlatan tetikleyicilere hem de idamesini sağlayan bir substrata gereksinim vardır. Bu mekanizmalar müşterek şekilde yalnız değildir ve muhtemelen çeşitli zamanlarda birlikte bulunurlar.

Fokal mekanizmalar

AF'nin başlamasına ve devam etmesine potansiyel olarak katkıda bulunan fokal mekanizmalar hayli ilgi çekmiştir.²¹ Hücrel fokal aktivite mekanizmaları hem tetiklenmiş aktivite hem de reentry olabilir. Miyosit lifi oryantasyonundaki ani değişimlerin yanı sıra daha kısa refrakter dönemler nedeniyle, pulmoner venler (PV'ler) atriyal taşiaritmileri başlatmak için daha güçlü bir potansiyele sahiptir.

Çoğunlukla PV'ler ve sol atriyum arasındaki bileşkede veya bu bölgeye yakın bir yerde lokalize olan, yüksek bir baskın frekansa sahip bölge ablasyonu paroksizmal AF'si olan hastalarda AF döngü uzunluğunun progresif şekilde uzaması ve sinüs ritmine dönüş ile sonuçlanırken, ısrarcı AF'de, yüksek baskın frekansa sahip bölgeler tüm atriyum boyunca yayılmaktadır ve ablasyon veya sinüs ritmine dönüşüm daha zordur.

Çoklu dalgacık hipotezi

Çoklu dalgacık hipotezine göre, AF atriyal kaslar boyunca çoğalan birçok bağımsız dalgacığın kaotik bir şekilde sürekli iletimi ile devam etmektedir. Farklı yönlerde ilerleyen fibrilasyon dalgaları sürekli olarak birbirleri ile etkileşerek dalga kırılmasına ve yeni dalga oluşumuna yol açarken, dalgaların bloğu, çarpışması ve füzyonu sayılarının azalmasına yol açar. İlerleyen (wavefront) dalga sayısı kritik bir düzeyin altına düşmediği sürece, çoklu dalgacıklar aritmiyi sürdürecektir. Paroksizmal AF'si olan çoğu hastada, aritminin lokalize kaynakları tanımlanabilirken, bu tip girişimler ısrarcı veya kalıcı AF'si olan hastalarda çoğunlukla başarılı olmamaktadır.

2.2.3 Genetik yatkınlık

AF, özellikle erken başlangıçlı AF ailesel bir bileşene sahiptir.²² Geçmiş yıllarda, AF ile ilişkili birçok kalıtsal kardiyak sendrom tanımlanmıştır. Hem kısa ve uzun QT sendromları hem de Brugada sendromu çoğunlukla AF'yi içeren supraventriküler aritmiler ile ilişkilendirilmektedir.²³ AF ayrıca hipertrofik kardiyomiyopati, ailesel bir ventriküler pre-eksitasyon formu ve PRKAG genindeki mutasyonlar ile ilişkili anormal LV hipertrofisi gibi çeşitli kalıtsal durumlarda sıklıkla meydana gelmektedir. Diğer ailesel AF formları atriyal natriüretik peptidi kodlayan gendeki mutasyonlar,²⁴ kardiyak sodyum kanal geni SCN5A'da fonksiyon kaybı mutasyonları,²⁵ veya bir kardiyak

Tablo 4 AF ile ilişkili yapısal anormallikler

Ekstraselüler matris değişimleri
İnterstitiyel ve replasman fibrozisi
İnflamatuvar değişiklikler
Amiloid birikimi
Miyosit değişimleri
Apoptoz
Nekroz
Hipertrofi
Farklılaşmama
Gap kavşağı (Gap Junction) yeniden dağılımı
İntraselüler substrat birikimi (hemokromatozis, glikojen)
Mikrovasküler değişimler
Endokardiyal yeniden şekillenme (endomiyokardiyal fibrozis)

AF = atriyal fibrilasyon

potasyum kanalında fonksiyon kazanımı²⁶ ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca, PITX2 ve ZFX3 genlerine yakın çeşitli gen lokusları popülasyon genelinde yapılan çalışmalarda AF ve kardiyembolik inme ile ilişkilendirilmektedir.²⁷ AF'nin başlamasında ve devam etmesinde diğer genetik defektlerin fizyopatolojik rolü henüz bilinmemektedir.²³

2.2.4 İlişkili Klinik durumlar

Atriyovenriküler ileti

AF'si ve normal bir iletim sistemi olan hastalarda [aksesuar yolların (AP'ler) veya His-Purkinje işlev bozukluğunun yokluğunda], atriyovenriküler düğüm aşırı ventrikül hızlarını engelleyen bir hız filtresi görevi görmektedir. Atriyovenriküler iletimi sınırlayan ana mekanizmalar atriyovenriküler düğümün intrinsek refrakterliği ve gizli (concealed) iletimdir. Atriyovenriküler düğümüne ulaşan elektriksel impulslar ventriküllere iletilmeyebilirler ancak atriyovenriküler düğüm refrakterliğini değiştirerek müteakip atriyal vuruları yavaşlatabilir veya bloke edebilir.

Sempatik ve parasempatik tonustaki dalgalanmalar diüurnal döngü sırasında veya egzersiz sırasında ventrikül hızının değişkenliği ile sonuçlanmaktadır. Ventrikül hızının aşırı değişkenliği çoğunlukla tedaviyi zorlaştırmaktadır. Parasempatik tonusu artırarak ventrikül hızını yavaşlatan digitaler egzersiz sırasında daha az boyutta olmakla birlikte istirahat halinde kalp hızının kontrol edilmesinde etkilidir. β -blokerler ve non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri hem istirahat sırasında hem de egzersiz sırasında ventrikül hızını azaltmaktadır.

Pre-eksitasyon sendromları olan hastalarda, hızlı ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden ventrikül hızları meydana gelebilir. AF'si ve pre-eksitasyon sendromları olan hastalarda, atriyal/AP refrakter periyodu uzatmadan atriyovenriküler nodal iletimi yavaşlatan bileşimlerin uygulanması (örn., verapamil, diltiazem ve digitalis) AP aracılığıyla iletimi hızlandırabilir.

Hemodinamik değişimler

AF'si olan hastalarda hemodinamik işlevi etkileyen faktörler, koordine atriyal kontraksiyon kaybı, yüksek ventrikül hızları, ventrikül yanıtının düzensizliği, miyokart kan akışında azalma ve bunların yanı sıra, atriyal ve ventriküler kardiyomyopati gibi uzun vadeli değişimleri içermektedir.

AF'nin başlamasından sonra koordine atriyal mekanik fonksiyonun akut kaybı kardiyak debiyi %5-15 oranında azaltmaktadır. Bu etki atriyal kontraksiyonun ventrikül dolumuna anlamlı olarak katkıda bulunduğu, azalmış ventrikül uyumuna sahip hastalarda daha belirgindir. Yüksek ventrikül hızları kısa diyastolik aralığa bağlı olarak ventrikül dolumunu sınırlamaktadır. Hıza bağlı ventriküller arası veya ventrikül içi iletim gecikmesi sol ventrikülden disenkroniye yol açabilir ve kardiyak debiyi daha da azaltabilir.

Buna ilave olarak, ventrikül hızının düzensizliği kardiyak debiyi azaltabilir. Güç-aralık ilişkileri nedeniyle, RR aralıklarındaki dalgalanmalar çoğunlukla nabız defisiti ile sonuçlanacak şekilde, müteakip kalp vurumlarının güçlerinde büyük bir değişkenliğe neden olmaktadır.

Ventrikül hızlarınının 120-130 bpm'nin üzerine ısrarcı şekilde yükselmesi ventriküler taşikardiyomyopatiye neden olabilir.²⁸ Kalp hızı azalması normal ventrikül fonksiyonunu yeniden sağlayabilir

ve daha fazla dilatasyonu ve atriyum hasarını engelleyebilir.

Tromboembolizm

AF'si olan hastalarda inme ve sistemik embolizm riski altta yatan birçok patofizyolojik mekanizma ile ilişkilidir.²⁹ AF'deki "akış anormallikleri" azalmış sol atriyal apendiks (LAA) akış hızları ile birlikte, sol atriyum içinde staz şeklinde ortaya çıkmakta ve transözofageal ekokardiyografide (TÖE) spontan eko-kontrast olarak görüntülenmektedir. "Endokardiyal anormallikler" progresif atriyal dilatasyon, endokardiyal denüstasyon ve ekstraselüler matriksin ödemi/fibro-elastik infiltrasyonunu içermektedir. LAA valvüleri olmayan AF'de baskın embolizm kaynağıdır (>%90).²⁹ "Kan bileşeni anormallikleri" AF'de iyi tanımlanmış olup inflamasyon ve büyüme faktörü anormalliklerinin yanı sıra, hemostaz ve trombosit aktivasyonunu içermektedir.²⁹

3. Saptama, "doğal" öykü ve akut tedavi

3.1 Tanım

AF aşağıdaki karakteristik özelliklere sahip bir kardiyak aritmi olarak tanımlanmaktadır:

- (1) Yüzeysel EKG'si "mutlak olarak" düzensiz RR aralıkları göstermektedir (dolayısıyla, AF bazen *mutlak aritmi* olarak bilinmektedir). – yani, tekrarlayıcı bir patern izlemeyen RR aralıkları.
- (2) Yüzeysel EKG'sinde belirgin bir P dalgası bulunmamaktadır. Görünürde düzenli olan bazı atriyal elektriksel aktiviteler en çok V1'de olmak üzere bazı EKG derivasyonlarında görülebilir.
- (3) Atriyal siklus uzunluğu (gözle görünür olduğunda) – yani, iki atriyum aktivasyonu arasındaki aralık – çoğunlukla değişkendir ve <200 ms'dir (>300 bpm).

Ayrırcı tanı

En belirgin olarak atriyal taşikardiler ve atriyal flutter ve ayrıca daha seyrek olan sık atriyal ektopi veya hatta ikili antegrad atriyovenriküler düğüm iletimi formları gibi çeşitli supraventriküler aritmiler hızlı düzensiz RR aralıkları sergileyebilirler ve AF'yi taklit edebilirler. Çoğu atriyal taşikardi ve flutter en az 200 ms'lik daha uzun atriyal siklus uzunluğu göstermektedir. Antiaritmik ilaç alan hastalar AF sırasında daha yavaş atriyal siklus uzunluğuna sahip olabilirler.

AF'yi seyrek rastlanan ve düzensiz RR aralıkları gösteren diğer supraventriküler ritimlerden veya yaygın gözlenen ventrikül ekstrasistollerinden ayırt etmek için çoğunlukla aritmi sırasında kaydedilen bir EKG'ye ihtiyaç duyulmaktadır. Her şüpheli AF atağında atriyal aktiviteyi değerlendirmek için yeterli süre ve kaliteye sahip 12 derivasyonlu bir EKG kaydı alınmalıdır. Bazen, ventrikül hızı yüksek olduğunda, valsava manevrası, karotid masajı veya intravenöz (i.v.) adenozin uygulaması²⁰ ile meydana gelen atriyovenriküler düğüm blokajı atriyum aktivitesinin açığa çıkartılmasına yardımcı olabilir.

3.2 Saptama

Düzensiz bir nabız her zaman AF şüphesini doğurmalıdır ancak AF tanısının koyulması için bir EKG kaydı gereklidir. AF'nin EKG özelliklerine sahip olan ve 12 derivasyonlu bir EKG'nin kaydedilmesine

izin verecek kadar uzun veya bir ritm şeridinde en az 30 s süren tüm aritmiler AF olarak kabul edilmelidir.^{3,31} AF'de kalp hızı standart bir 12 derivasyonlu EKG'de 10 s'lik şeritte RR aralık sayısının (25 mm/s'de kaydedilen) altı ile çarpılmasıyla hesaplanabilir. AF ile ilgili komplikasyon riski kısa AF epizotları ve aritminin sürekli formları arasında farklı değildir.¹² Dolayısıyla, AF ile ilgili komplikasyonların (örn., inme) önlenmesi için paroksizmal AF'nin saptanması önemlidir. Bununla birlikte, kalp pilleri defibrilatörler veya diğer implante cihazlar ile saptananlar gibi kısa "atriyal yüksek hız epizotları" süreleri birkaç saati aşmadığı sürece tromboembolik komplikasyonlar ile ilişkili olmayabilirler. (bkz. Bölüm 3.4).

AF başlangıçta bir iskemik inme veya GİA gibi kendini gösterebilir ve çoğu hastada AF'nin ilk tanısı konulmadan önce sıklıkla kendi kendine sonlanan asemptomatik aritmi nöbetleri olduğu söylenebilir. AF nüks oranı ilk tanıdan sonraki birinci yılda %10'dur ve ardından her yıl için yaklaşık %5'tir. Komorbiditeler ve yaş hem AF progresyonunu hem de komplikasyon gelişimini anlamlı olarak hızlandırmaktadır.^{3,23}

3.3 "Doğal" seyir

AF kısa, seyrek epizotlardan daha uzun ve daha sık ataklara ilerlemektedir. Zaman içinde (yıllar), birçok hastada sürekli AF formları gelişecektir (Şekil 1). AF başlatıcı durumları bulunmayan hastaların yalnızca küçük bir kısmı (bkz. Bölüm 2.1.2) birkaç on yıl boyunca paroksizmal AF'de kalacaktır (AF hastalarının %2-3'ü).³² Paroksizmal AF nükslerinin dağılımı rastgele değil, kümelenmiş şekildedir.³ "AF yükü" tek tek hastalarda aylar ve hatta yıllar boyunca belirgin derecede farklılık gösterebilir.³ Asemptomatik AF başlangıç tablosunun ısrarcı veya paroksizmal olmasından bağımsız olarak, asemptomatik hastalarda bile yaygındır. Bu, AF ile ilgili komplikasyonların önlenmesini amaçlayan tedavilere devam edilmesi/bu tedavilerin kesilmesi konusunu önemli oranda etkileyen bir durumdur.

3.4 Atriyal fibrilasyonun tanınmasına ve takip edilmesine yönelik elektrokardiyogram teknikleri

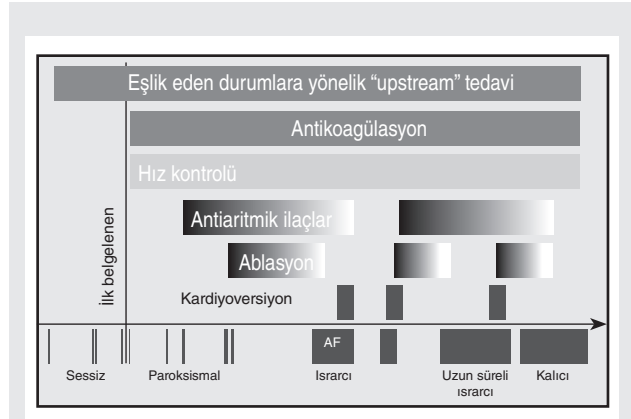
Monitorizasyonun süresi ve yoğunluğu tanıya duyulan klinik ihtiyaç ile belirlenmeli ve esas olarak AF saptanmasının klinik etkisi düşünülerek yönlendirilmelidir. Klinik çalışmalarda genellikle klinik pratiğe göre daha yoğun bir AF kaydı gerekmektedir.^{3,33}

Atriyal fibrilasyon şüphesi olan ancak tanı almamış olan hastalar

AF şüphesi olan hastalarda, tanı koymanın ilk adımı olarak 12 derivasyonlu bir EKG önerilmektedir. Çarpıntılar veya dispne gibi klinik semptomlar, AF'nin gösterilmesine veya altta yatan ritim ile semptomların korele edilmesine yönelik EKG takibini tetiklemelidir. Farklı takip stratejilerinin değerini karşılaştıran sınırlı sayıda veri vardır.^{3,34-37} Daha yoğun ve uzun süreli takip, yüksek derecede asemptomatik hastalarda [Avrupa Kalp Ritmi Derneği IV (EHRA IV) – bkz. Bölüm 3.6], nükseden senkopu olan hastalarda ve antikoagülasyon için potansiyel bir endikasyonu olan hastalarda (özellikle kriptojenik inmeden sonra) yapılabilir.^{34,38} Seçilmiş hastalarda, tanı için kablosuz bir AF takip cihazının implantasyonu düşünülebilir.³⁹

Bilinen atriyal fibrilasyonu olan hastalar

Geçmişte tanı koyulmuş AF'si olan hastalarda AF takibi için endikasyonlar tanı konmamış hastalarla karşılaştırıldığında farklılık göstermektedir. Aritmi veya tedavi ile ilgili semptomlardan şüphelendiğinde, Holter kayıtları veya harici olay kaydedicileri kullanılarak yapılacak takip düşünülmelidir. Ritm veya hız kontrol tedavisi alan ve aritmi veya tedavi ile ilgili ilave semptomu olmayan hastalarda, 12 derivasyonlu bir EKG düzenli aralıklarla kaydedilmelidir. Antiaritmik ilaç tedavisi alan hastalarda, 12 derivasyonlu EKG kaydı sıklığı antiaritmik ilaç tedavisinin tipine, potansiyel yan etkilere, komplikasyonlara ve proaritmi risklerine bağlıdır.



Şekil 1 AF'nin "doğal" zaman süreci. AF = atriyal fibrilasyon. Koyu gri kutular zemindeki sinüs ritmine karşı AF'de tipik bir dönem dizisini göstermekte ve sessiz ve tanı almamış AF'den zaman zaman semptomatik olan, paroksizmal ve kronik AF formlarına AF ilerlemesini göstermektedir. Üst çubuklar alınabilecek terapötik önlemleri göstermektedir. Açık gri kutular inme veya akut kalp yetersizliği gibi, AF'deki "sert sonuçlar" üzerine kanıtlanmış etkileri olan tedavileri göstermektedir. Açık gri kutular güncel olarak semptomların ortadan kaldırılması için kullanılan ancak gelecekte AF ile ilgili komplikasyonların azaltılmasına katkıda bulunabilecek olan tedavileri göstermektedir. Hız kontrolü (gri kutu) semptomun ortadan kaldırılması için değerlidir ve kardiyovasküler sonuçları iyileştirebilir.

Sürekli olmayan EKG takibi için araçlar

Mevcut olan sürekli olmayan EKG yöntemleri planlanmış veya semptom ile aktive olan standart EKG'leri, Holter (24 saat ila 7 gün) takibini ve transtelefonik kayıtları, hasta tarafından ve otomatik olarak aktive edilen cihazları ve harici loop kaydedicilerini içermektedir. Eğer AF kayıt zamanında mevcutsa, tanının doğrulanması için standart 12 derivasyonlu EKG'nin kullanımı yeterlidir. Paroksizmal AF'de, uzamış sürekli olmayan kayıt AF tespitini kolaylaştıracaktır. 7 günlük Holter EKG kaydının veya günlük ve semptom ile aktive edilen olay kayıtlarının AF hastalarının yaklaşık %70'inde aritmeyi belgeleyebileceği ve AF yokluğu için negatif öngördürücü değerlerinin %30 ila 50 arasında olduğu tahmin edilmiştir.³ İnmeden sağkalanlarda, beş adet günlük kısa dönemli EKG, takiben bir adet

24 saatlik Holter EKG ve daha sonra diğer bir 7 günlük Holter EKG şeklinde yapılan kademeli bir yaklaşımda her bir yöntem AF tespit oranını benzer miktarda artırmaktadır.³⁴

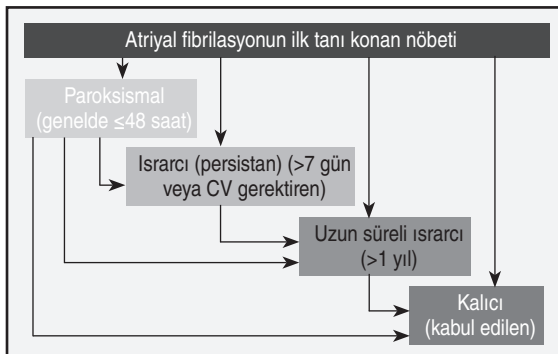
Sürekli EKG takibi için araçlar

İki odacıklı pacemakerlar ve defibrilatörler gibi intrakardiyak atriyal elektrogram kaydı yapabilen implante edilebilir cihazlar, özellikle ≥ 5 dakikalık bir aritmi süresi kestirim değeri olarak kullanıldığında, AF'yi doğru olarak saptayabilir. Daha uzun atriyal yüksek hız nöbetleri (örn., 5.5 saat) tromboembolik olaylar ile ilişkilendirilebilir.^{35,36} Kabloşuz implante edilebilir loop kaydediciler RR aralığı analizine dayalı otomatik AF saptaması ile 2 yıllık bir dönem boyunca sürekli AF takibi sağlamaktadır. İlk klinik veriler AF tespiti için iyi duyarlılık ancak daha düşük özgüllük göstermektedir.⁴⁰ Klinik rutin AF takibinde bu tip cihazların implantasyonuna ilişkin hiçbir veri bulunmamaktadır.

3.5 Atriyal fibrilasyon tipleri

Klinik olarak, aritminin tablosuna ve süresine dayalı olarak beş AF tipinin ayrımının yapılması mantıklıdır: ilk kez tanı alan, paroksizmal, ısrarcı, uzun süre ısrarcı ve sürekli AF (Şekil 2).

- (1) İlk kez AF sergileyen her hasta aritminin süresinden veya AF ile ilgili semptomların varlığından ve şiddetinden bağımsız olarak, **ilk kez tanı alan AF'si** olan bir hasta olarak kabul edilmektedir.
- (2) **Paroksizmal AF** çoğunlukla 48 saat içinde kendi kendine sonlanmaktadır. AF atakları 7 güne kadar devam edebilmesine karşın, 48 saatlik zaman noktası klinik açıdan önemlidir – bu zaman noktasından sonra, spontan sinüs ritmine dönüş olasılığı düşüktür ve antikoagülasyon düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.1).
- (3) **Israrcı (persistan) AF** bir AF nöbeti 7 günden uzun sürdüğünde veya ilaçlar veya doğrudan akım kardiyoversiyon (DCC) ile sonlandırma gerektiğinde mevcuttur.
- (4) **Uzun süreli ısrarcı AF** bir ritm kontrol stratejisinin benimsenmesine karar verildiğinde, en az 1 yıl sürmüştür.
- (5) **Kalıcı AF**, aritminin varlığı hasta (veya doktor) tarafından kabul edildiğinde mevcut olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle, ritm



Şekil 2 Farklı AF tipleri. AF = atriyal fibrilasyon. CV = kardiyoversiyon. Aritmi paroksizmalinden (kendi kendine sonlanan ve çoğunlukla <math>< 48</math> saat süren) ısrarcıya [kendi kendine sonlanmayan veya kardiyoversiyon (CV) gerektiren], uzun süreli ısrarcı (1 yıldan daha uzun bir süre süren) ve nihayetinde kalıcı (kabul edilen) AF'ye ilerleme eğilimi göstermektedir. İlk başlayan AF tekrarlayan atakların ilki olabilir veya halihazırda kalıcı olarak adlandırılabilir.

kontrolü girişimleri, tanım itibarıyla, kalıcı AF'si olan hastalarda izlenmemektedir. Bir ritm kontrol stratejisinin benimsenmesi halinde, aritmi "uzun süreli ısrarcı AF" olarak yeniden adlandırılmaktadır.

Bu sınıflandırma, özellikle AF ile ilişkili semptomlar da göz önünde bulundurulduğunda, AF hastalarının klinik yönetimi için yararlıdır (Şekil 2). Birçok terapötik karar ilave bireysel faktörlerin ve komorbiditelerin dikkatlice değerlendirilmesini gerektirmektedir.

Sessiz AF (asemptomatik) AF ile ilişkili bir komplikasyon olarak kendini gösterebilir (iskemik inme veya taşikardiyomiopati) veya fırsatçı bir EKG ile tanınabilir. Sessiz AF geçici AF formlarının herhangi biri olarak gözlenebilir.

3.6 İlk değerlendirme

Şüpheli veya bilinen AF'si olan hastadan kapsamlı bir tıbbi öykü alınmalıdır (Tablo 5). AF hastalarının akut tedavisi semptomların ortadan kaldırılmasına ve AF ile ilişkili riskin değerlendirilmesine yönelik olmalıdır. Klinik değerlendirme EHRA skorunun belirlenmesini (Tablo 6³), inme riskinin hesaplanmasını (bkz. Bölüm 4.1) ve AF'ye yatkinlaştıran durumların (bkz. Bölüm 2.1.2) ve aritminin komplikasyonlarının (Bkz. Bölüm 2.1.1) araştırılmasını içermelidir.

Tablo 5 Şüpheli veya bilinen AF'si olan bir hastaya sorulacak konu ile ilgili sorular

Nöbet sırasında kalp ritmi düzenli mi düzensiz mi hissediliyor?
Egzersiz, heyecan veya alkol alımı gibi herhangi bir hızlandırıcı faktör var mı?
Orta veya ağır düzeyde ataklar sırasında herhangi bir semptom var mı? – şiddet CCS-SAF skoruna benzer EHRA skoru kullanılarak ifade edilebilir. ^{3,41}
Nöbetler sık mı yoksa seyrek mi ve uzun mu yoksa kısa mı?
Hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, kalp yetersizliği, periferik damar hastalığı, serebrovasküler hastalık, inme, diyabet veya kronik pulmoner hastalık gibi bir eşlik eden hastalık öyküsü var mı?
Alkol kötüye kullanımı alışkanlığı var mı?
Ailede AF öyküsü var mı?

AF = atriyal fibrilasyon; CCS-SAF = Kanada Kardiyovasküler Derneği Atriyal fibrilasyonda Şiddet; EHRA = Avrupa Kalp Ritmi Birliği.

Tablo 6 AF ile ilişkili semptomların EHRA skoru

AF ile ilgili semptomların sınıflandırması (EHRA skoru)	
EHRA sınıfı	Açıklama
EHRA I	"Semptom yok"
EHRA II	"Hafif semptomlar"; normal günlük aktivite etkilenmemektedir.
EHRA III	"Ciddi semptomlar"; normal günlük aktivite etkilenmektedir.
EHRA III	"Özürülüğe yol açan semptomlar"; normal günlük aktivite gerçekleştirilememektedir.

AF = atriyal fibrilasyon; EHRA = Avrupa Kalp Ritmi Birliği.

Tanı ve ilk tedavi için öneriler

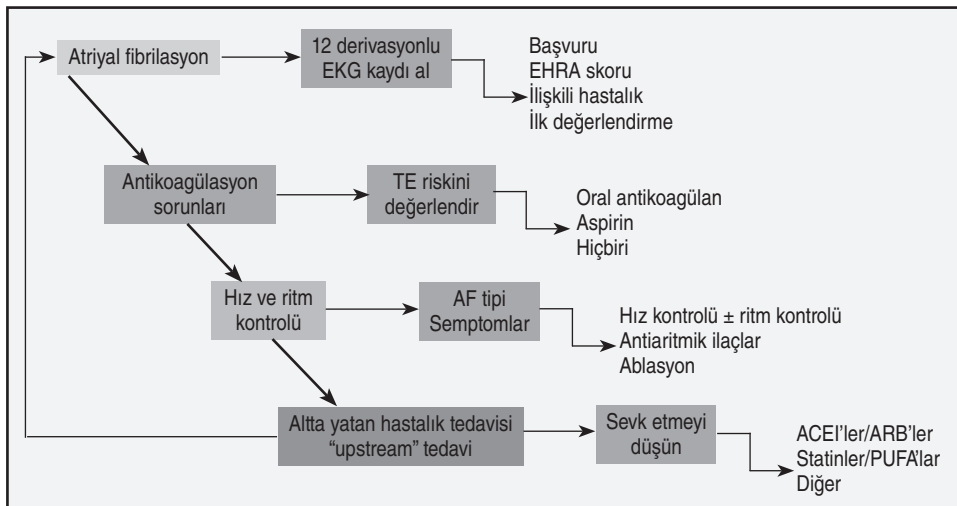
Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay. ^c
AF tanısı EKG ile belgelemeyi gerektirmektedir.	I	B	3, 31
Şüpheli AF'si olan hastalarda, EKG kaydına yönelik bir çaba AF düşündürülen semptomlar meydana geldiğinde sarfedilmelidir.	I	B	3, 43
AF ile ilgili semptomların hesaplanması için basit bir semptom skoru (EHRA skoru) önerilmektedir.	I	B	3, 41
AF'si olan tüm hastalara kapsamlı bir fizik muayene yapılmalıdır ve kardiyak ve aritmi ile ilgili öyküler alınmalıdır.	I	C	
Ağır semptomları, belgelenmiş veya şüpheli kalp hastalığı veya risk faktörleri olan hastalarda, bir ekokardiyogram önerilmektedir.	I	B	3, 23, 44
Antiaritmik ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda, 12 derivasyonlu bir EKG izlem boyunca düzenli aralıklarla kaydedilmelidir.	I	C	
Şüpheli semptomatik AF'si olan hastalarda, aritminin belgelenmesi için ilave EKG takibi düşünülmelidir.	Ila	B	3, 33
AF ile ilgili bir komplikasyonun sürmüş olabileceği hastalarda "sessiz" AF tespiti için ilave EKG takibi düşünülmelidir.	Ila	B	3, 34
Hız kontrolü ile tedavi edilen AF hastalarında, hız kontrolü veya bradikardi değerlendirmesi için Holter EKG takibi düşünülmelidir.	Ila	C	
Hız kontrolü ile tedavi edilen AF'si olan genç aktif hastalarda, ventrikül hızı kontrolünün değerlendirilmesi için egzersiz testi düşünülmelidir.	Ila	C	
Belgelenmiş veya şüpheli AF'si olan hastalarda, bir ekokardiyogram düşünülmelidir.	Ila	C	
Semptomatik AF'si veya AF ile ilgili komplikasyonları olan hastalar için, bir kardiyoloğa sevk düşünülmelidir.	Ila	C	
Bir uzman tarafından hazırlanan yapılandırılmış bir izlem planı genel pratisyen veya bir birinci basamak doktoru tarafından izlem için kullanışlıdır.	Ila	C	
Ritm kontrolü ile tedavi edilen hastalarda, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için yinelenen EKG takibi düşünülebilir.	Ilb	B	3, 45, 46
AF'si olan çoğu hasta düzenli aralıklarda yapılan uzman izleminden yarar sağlayabilir.	Ilb	C	

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

AF = atriyal fibrilasyon; EKG = elektrokardiyogram; EHRA = Avrupa Kalp Ritmi Birliği.



Şekil 3 AF'si olan hastalar için tedavi kaskadı. ACEI = anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; AF = atriyal fibrilasyon; ARB = anjiyotensin reseptör blokeri; PUFA = çoklu doymamış yağ asidi; TE = tromboembolizm.

On iki derivasyonlu EKG yapısal kalp hastalığı belirtileri için incelenmelidir (örn., akut veya uzak miyokart enfarktüsü, LV hipertrofisi, dal bloğu veya ventriküler pre-eksitasyon, kardiyomiyopati belirtileri veya iskemi).

Tanısal değerlendirme

Yakın zamanda önerilen semptom skoru (EHRA skoru, 3 Tablo 6) AF sırasında gözlenen semptomların değerlendirilmesi için basit bir klinik araç sağlamaktadır. Çok benzer bir ölçek Kanada Kardiyovasküler Derneği tarafından onaylanmıştır.⁴¹ EHRA skoru yalnızca AF'ye atfedilebilir ve sinüs ritminin yeniden sağlanması veya etkili hız kontrolü ile düzelen veya azalan semptomları değerlendirmektedir.

İlk tanısal çalışmayı başlangıçtaki ortaya çıkış biçimi belirler. AF tipini belirlemek için **aritmî atağının başlangıç zamanı** tespit edilmelidir (Şekil 2). AF süresi 48 saatin altında olan çoğu hastada inme riski olmaksızın düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile kardiyoversiyon sağlanabilir (bkz. Bölüm 4.1.7). Eğer AF süresi >48 saat ise, veya süreye dair şüphe varsa, akut rahatsızlığı olan hastalardaki zorluğuna ve acil koşullarda temininin zor olmasına rağmen, **TÖE** kardiyoversiyondan önce intrakardiyak trombüsün dışlanması için kullanılabilir.⁴² Transtorasik ekokardiyogram klinik karar alınmasına yön vermek için yararlı bilgiler sağlayabilir ancak LAA trombüsünü dışlayamaz.

AF'si ve **akut kalp yetersizliği** belirtileri olan hastalarda acil hız kontrolü ve sıklıkla kardiyoversiyon gerekmektedir. Hemodinamik bozukluğu olan hastalarda LV ve valvüler işlevlerin ve sağ ventrikül basıncının değerlendirilmesi amacıyla acil bir ekokardiyogram yapılmalıdır.

Inme veya GİA'sı olan hastalarda çoğunlukla acil bilgisayarlı tomografi (BT) ile hızlı bir inme tanısı ve yeterli serebral revaskülarizasyon gereklidir.

Hastalar inme riski için değerlendirilmelidirler. Kardiyoversiyon gerekmeyen (örn., AF 24-48 saat içinde sonlanan) ve tromboembolik komplikasyon riski düşük olanlar (hiçbir inme risk faktörünün bulunmaması) hariç çoğu AF hastası antikoagülasyona ihtiyaç duyacaktır.

Semptomların ve komplikasyonların ilk tedavisinden sonra, **AF'nin altta yatan nedenleri** araştırılmalıdır. Bir ekokardiyogram seyrek rastlanan konjenital kalp hastalığının yanı sıra ventriküler, valvüler ve atriyal hastalığın saptanmasında yararlıdır. *Tiroid fonksiyon testleri* (çoğunlukla serum tiroid uyarıcı hormon ölçümü), bir tam *kan sayımı*, bir serum *kreatinin* ölçümü ve *proteinüri* analizi, *kan basıncı* ölçümü ve *diabetes mellitus* testi (çoğunlukla bir açlık glukoz düzeyi ölçümü) yararlıdır. Hepatik fonksiyon için bir serum testi seçilmiş hastalarda düşünülebilir. Koroner arter hastalığı belirtileri veya risk faktörleri olan hastalarda bir stres testi mantıklıdır. Israrlı LV işlev bozukluğu belirtileri ve/veya miyokart iskemisi belirtileri olan hastalar *koroner anjiyografi* için adaydır.

3.7 Klinik izlem

AF hastasının bakımından sorumlu bir uzman yalnızca başlangıç değerlendirmelerini yapmakla ve uygun tedaviyi yapılandırmakla kalmayıp, aynı zamanda izlem için yapılandırılmış bir plan önermelidir.

AF hastasının izlemi sırasındaki önemli konular aşağıda liste-

lenmektedir:

- Özellikle antikoagülasyon endikasyonu açısından, risk profili değişmiş midir (örn., yeni diyabet veya hipertansiyon)?
- Şimdi antikoagülasyon gerekli mi – yeni risk faktörleri gelişmiş midir veya antikoagülasyon ihtiyacı geçmiş midir; örn., düşük tromboembolik riski olan bir hastada postkardiyoversiyon?
- Hastanın semptomları tedavi ile iyileşmiş midir; eğer iyileşmemişse, başka bir tedavi düşünülmeli midir?
- Proaritmi belirtileri veya proaritmi riski var mıdır; eğer varsa, bir antiaritmik ilaç dozu azaltılmalı mıdır veya başka bir tedaviye değiştirilmeli midir?
- Antiaritmik ilaçlara rağmen, paroksizmal AF ısrarcı/kalıcı bir forma ilerleme göstermiş midir, böyle bir durumda, başka bir tedavi düşünülmeli midir?
- Hız kontrol yaklaşımı doğru şekilde çalışıyor mu; istirahat halindeki ve egzersiz sırasındaki kalp hızı hedefine ulaşılmış mıdır?

İzlem ziyaretlerinde, 12 derivasyonlu bir EKG, ritmin ve hızın belgelenmesi ve hastalık ilerlemesinin araştırılması amacıyla kaydedilmelidir. Antiaritmik ilaç tedavisi altında olanlar için, PR, QRS veya QT aralıklarının uzaması, sürekli olmayan ventrikül taşikardi veya duraklamalar gibi potansiyel proaritmik EKG öncülerinin değerlendirilmesi önemlidir. Eğer herhangi bir semptom kötüleşmesi meydana gelirse, kan testlerinin tekrar edilmesi, uzun vadeli EKG kayıtlarının alınması ve yeniden bir ekokardiyogram yapılması düşünülmelidir.

Antikoagülasyon, hız kontrol ilaçları, antiaritmik ilaçlar veya girişimsel tedavi seçeneklerinin hangisi olursa olsun, farklı tedavi seçeneklerinin olumlu ve olumsuz yanları konusunda hasta tam olarak bilgilendirilmelidir. Ayrıca, "tek başına" veya idiyopatik AF'si olan hastanın, kardiyovasküler hastalık dışlandıktan sonra, iyi prognoz hakkında bilgilendirilmesi uygun olacaktır.

4. Tedavi

AF hastalarının tedavisi AF ile ilişkili ağır komplikasyonların önlenmesini ve semptomların azaltılmasını amaçlamaktadır. Bu tedavi hedefleri özellikle yeni saptanan AF'nin ilk başvurusuyla birlikte, paralel olarak izlenmelidir. AF ile ilgili komplikasyonların önlenmesi antitrombotik tedaviye, ventrikül hızının kontrolüne ve eşlik eden kardiyak hastalıkların yeterli tedavisine dayanmaktadır. Bu tedaviler halihazırda semptomları hafifletebilir ancak semptomların ortadan kalkması kardiyoversiyon, antiaritmik ilaç tedavisi veya ablasyon tedavisi ile yapılacak ilave bir ritm kontrolü tedavisi gerektirebilir (Şekil 3).

4.1 Antitrombotik tedavi

Kohort verilerinin yanı sıra klinik çalışmaların warfarin verilmeyen kolları AF'de artmış inme riski ile ilgili olabilecek klinik ve ekokardiyografik risk faktörlerini tanımlamıştır.^{47,48} Bu risk faktörleri bu çalışmalarda belgelenenler ile sınırlı olup birçok başka potansiyel risk faktörü sistematik olarak belgelenmemiştir.

AF'de inme risk faktörlerini kanıta dayalı olarak araştıran/ortaya koyan iki yeni sistematik derleme^{47,48} geçmişte inme/GİA/tromboembolizm varlığı, yaş, hipertansiyon, diyabet ve yapısal kalp hastalığının önemli risk faktörleri olduğu sonucuna varmıştır. İki boyutlu transtorasik ekokardiyografide orta ila ciddi LV sistolik iş-

lev bozukluğunun varlığı çok değişkenli analizde inme için bulunan tek bağımsız ekokardiyografik risk faktördür. TÖE'de, LA trombüs varlığı (göreceli risk (RR) 2.5; $p=0.04$), kompleks aortik plaklar (RR 2.1; $P < 0.001$), spontan ekokontrast (RR 3.7; $P < 0.001$) ve düşük LAA hızları (≤ 20 cm/s; RR 1.7; $P < 0.01$) inme ve tromboembolizmin bağımsız öngördürücüleridir.

Paroksizmal AF'si olan hastalar risk faktörleri varlığında, ısrarcı veya kalıcı AF ile benzer bir inme riskine sahip olarak kabul edilmektedirler.

"Tek başına AF"si olan – yani, hiçbir klinik kardiyovasküler hastalık öyküsü veya ekokardiyografik bulgusu olmayan -, 60 yaş altı hastalar 15 yıl boyunca %1.3 olarak tahmin edilen çok düşük bir kümülatif inme riski taşımaktadırlar. Tek başına AF'si olan genç hastalarda inme olasılığı, zaman içinde inme risk faktörlerinin yeniden değerlendirilmesinin önemini vurgulayacak şekilde, ilerleyen yaş veya hipertansiyon gelişimi ile artıyor gibi görünmektedir.

Uyarılar ve tutarsızlıklar

Bazı serilerde, eşzamanlı aspirin kullanımı tromboembolik olay oranları üzerine etki göstermiş olabilir. Belirtmek gerekir ki, inme oranları genelde azalmaktadır. Buna ilave olarak, antikoagülasyon takibi vitamin K antagonistleri (VKA'lar) alanlar için iyileşmektedir ve takip gerektirmeyen yeni oral antikoagülan (OAK) ilaçlar ufukta görünmektedir.

Ayrıca, risk faktörü tanımlamaları ve kategorizasyonu zaman içinde tutarsızlık göstermiştir. Örneğin, bir risk faktörü olarak yaş bir "evet/hayır" fenomeni değildir ve AF'de inme riski 65 yaş öncesinde artmaya başlarken, 75 yaş ve üzeri AF hastalarının (hatta hiçbir ilişkili risk faktörü bulunmayan) belirgin bir inme riski taşıdığı ve aspirine göre VKA'dan yarar sağladığı açıkça görülmektedir.^{47,48} AF hastasının yaşlanması ile birlikte, iskemik inmenin önlenmesine yönelik antitrombotik tedavinin göreceli etkinliği azalırken, VKA'ların etkinliği değişmemektedir. Dolayısıyla, inmenin önlenmesinde VKA'ların mutlak yararı AF hastasının yaşlanması ile artmaktadır. Bu durum diğer "gerçek yaşam" verileri ile desteklenmektedir.

Daha eski çalışmalarda, hipertansiyon çoğunlukla tedavi edilmemiş $>160/95$ mmHg kan basıncı veya antihipertansif ilaç kullanımı olarak tanımlanmıştır. İyi kontrol edilmiş kan basıncı düşük bir inme ve tromboembolizm riskini temsil edebilir. Buna ilave olarak, klinik bir kalp yetersizliği tanısı yukarıda bahsedilen sistemik derlemelerde inme için tutarlı bir risk faktörü olmamıştır; aslında, bir "kalp yetersizliği" etiketi mutlaka sistolik LV bozukluğu yansıtmayabilir. Orta ila ağır şiddette sistolik bozuklukta tromboembolizm riski açıkça görülürken, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinde tromboembolizm riski daha zayıf olarak tanımlanmıştır.^{44,47,48}

Aterosklerotik damar hastalığı varlığı inme riskine katkıda bulunabilir. Miyokart enfarktüsü öyküsü ile artmış bir inme ve tromboembolizm riski çoğu çalışmada (hepsinde olmasa da) mevcuttur,⁴⁹ ancak tek başına "anjina" tanısı güvenilir değildir çünkü bu tipte birçok hastada koroner kalp hastalığı mevcut değildir. Ayrıca, AF periferik arter hastalığı (PAH) olan hastalarda kötü bir prognoza yol açmaktadır ve TÖE'de desandan aortada kompleks aort plağı varlığı inme ve tromboembolizm için bağımsız bir risk faktördür.

Kadın cinsiyeti tromboembolizm için 1.6 [%95 güven aralığı (GA) 1.3-1.9] düzeyinde ayarlanmış bir RR ile sonuçlanmaktadır.

Tablo 7 CHADS₂ skoru ve inme oranı

CHADS ₂ skoru	Hastalar (n = 1733)	Ayarlanmış inme oranı (%/yıl) ^a (%95 güven aralığı)
0	120	1.9 (1.2-3.0)
1	463	2.8 (2.0-3.8)
2	523	4.0 (3.1-5.1)
3	337	5.9 (4.6-7.3)
4	220	8.5 (6.3-11.1)
5	65	12.5 (8.2-17.5)
6	5	18.2 (10.5-27.4)

^aAyarlanmış inme oranı aspirin kullanımının varsayılmadığı çok değişkenli analizden elde edilmiştir; bu inme oranları 2001'de yayınlanan, hastaneye yatırılan AF hastalarının bir grubundan elde edilen ve bu hastalardaki riskin doğru şekilde değerlendirilmesine imkan verecek 5 ve 6 CHADS₂ skorlu hasta sayısının az olduğu verilere dayanmaktadır. İnme oranlarının genelde düştüğü göz önünde bulundurulduğunda, güncel hastaneye yatırılmayan gruplardaki gerçek inme oranları da bu değerlere göre farklılık gösterebilir. Gage BF ve ark.'dan uyarlanmıştır.⁵⁰ AF = atriyal fibrilasyon; CHADS₂ = Kalp yetersizliği, hipertansiyon, yaş, diyabet, inme (iki katı).

Popülasyon çalışmalarından, kohort çalışmalarından, çalışma kohortlarından ve anketlerden elde edilen cinsiyet analizleri de kadın deneklerde daha yüksek tromboembolizm oranları ortaya koymaktadır.

Yakın zamanda yapılan bir analiz <45 ml/dak'lık bir tahmini glomerüler filtrasyon hızında daha yüksek bir inme riski ile beraber, proteinürinin tromboembolizm riskini %54 (RR 1.54; %95 GA 1.29–1.85) oranında artırdığını öne sürmüştür. Böylece, kronik böbrek hastalığı AF'de tromboembolizm riskini artırabilir ancak bu tip hastalar aynı zamanda artmış mortalite ve kanama riski altındadır ve bu prospektif klinik çalışmalarda çalışılmamıştır.

Tirotoksikozu olan hastalar AF gelişim riski altındadırlar ancak inme riski daha çok eşlik eden klinik inme risk faktörlerinin varlığı ile ilişkili olabilir. Hipertrofik kardiyomiopati ve amiloidoz gibi diğer durumlar inme için risk faktörleri olabilir ancak bunlar tromboprofilaksiye ilişkin klinik çalışmalarda çalışılmamış veya bu çalışmalara dahil edilmemiştir.

4.1.1 İnme ve tromboembolizm için risk tabakalandırması

Çeşitli klinik inme riski faktörlerinin tanımlanması çeşitli inme riski şemalarının yayınlanmasına yol açmıştır. Çoğu, inme riskini (yapay olarak) "yüksek", "orta" ve "düşük" risk tabakalarına kategorize etmiştir. En basit risk değerlendirme şeması *Tablo 7*'de gösterildiği üzere **CHADS₂ skorudur**. CHADS₂ [kardiyak yetersizlik, hipertansiyon, yaş, diyabet, inme (iki katı)] risk indeksi AF Araştırmacıları ve Atriyal Fibrilasyonda İnmenin Önlenmesi (SPAF) Araştırmacıları kriterlerinden türetilmiş olup 2 puanın inme veya GİA öyküsü için ve 1'er puanın > 75 yaş, hipertansiyon öyküsü, diyabet veya yakın zamanda geçirilen kardiyak yetersizlik için verildiği bir puanlama sistemine dayanmaktadır.⁵⁰

Dolayısıyla, CHADS₂ inme riski tabakalandırma şeması inme

riskinin değerlendirilmesi için başlangıç niteliğinde, hızlı ve hatırlanması kolay bir araç olarak kullanılmalıdır. CHADS₂ skoru ≥ 2 olan hastalarda, kontrendike olmadığı sürece, 2.5'lik (aralık, 2.0-3.0) bir uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) hedefine ulaşmak için doza göre ayarlanmış bir yaklaşımda bir VKA ile kronik OAK tedavisi önerilmektedir. Bu tip bir uygulama rutin bakımda AF hastalarında daha iyi sonuçlar doğuruyor gibi görünmektedir.^{10,51}

Tablo 7'de gösterildiği gibi, CHADS₂ skoru ve inme oranı arasında net bir ilişki bulunmaktadır.⁵⁰ Bu şemanın orijinal şekli CHADS₂ skorlarını şöyle sınıflandırmıştır: 0 = düşük risk; 1-2 = orta düzeyde risk; ve >2 = yüksek risk.

AF'de İnme Çalışma Grubu non-valvüler AF'si olan hastalarda inmenin öngördürülmesi amacıyla 12 adet yayınlanmış risk-sınıflama şemasının bir karşılaştırmasını yapmıştır ve AF'si olan hastalarda inme riskinin sınıflaması için tasarlanan yayınlanmış şemalar arasında önemli, klinik açıdan anlamlı farklar olduğu sonucuna varmıştır. Çoğunda inme için çok zayıf bir öngördürücü değer bulunmuştur (c-istatistiği – öngördürücü değer ölçüsü olarak ~0.6); ayrıca, bireysel risk kategorilerine yerleştirilen hastaların oranı şemalar arasında geniş çapta farklılık göstermiştir. CHADS₂ skoru çoğu hastayı "orta düzeyde risk" grubunda kategorize etmiştir ve tüm grup genelinde inmenin öngördürülmesi için 0.58'lik bir c istatistiğine sahip bulunmuştur.

Mevcut kılavuzda, biz bu tip yapay kategorilerin öngördürücü değerinin zayıf olmasını göz önünde bulundurarak, "düşük", "orta", ve "yüksek" risk kategorizasyonlarının kullanımını gözden düşürmeye ve riskin bir süreklilik olduğunu tanımaya çalıştık. Dolayısıyla, biz inme risk faktörlerinin varlığına (veya yokluğuna) dayalı olarak antitrombotik tedavi kullanımını önererek, daha ayrıntılı inme riski değerlendirmesi için risk faktörüne dayalı bir yaklaşımı desteklemekteyiz.

Bu yaklaşım için destek "orta düzeyde risk" taşıyan hastaların bile (güncel olarak 1'lik bir CHADS₂ skoru olarak tanımlanan – yani, bir risk faktörü), çoğunlukla düşük majör kanama oranları ile, aspirin kullanımına göre OAK'den hala anlamlı yarar sağladığı, çeşitli yayınlanmış analizlerden gelmektedir. Önemli olarak, bir antitrombotik ajanın reçete edilmesi daha düşük bir olumsuz olay riski ile ilişkilendirilmemiştir. Ayrıca, CHADS₂ skoru birçok inme riski faktörünü içermemektedir ve diğer "inme riski değiştiricilerinin" kapsamlı bir inme riski değerlendirmesinde göz önünde bulundurulması gerekmektedir (Tablo 8).

"Majör" risk faktörleri (geçmişte "yüksek" risk faktörleri olarak adlandırılan) geçmiş inme veya GİA, veya tromboembolizm ve ileri yaştır (≥ 75 yaş). Bazı valvüler kalp hastalığı tiplerinin varlığı (mitral darlık veya protez kalp kapakçıkları) bu tip "valvüler" AF hastalarını "yüksek risk" grubunda kategorize edecektir.

"Klinik açıdan anlamlı majör olmayan" risk faktörleri (geçmişte "orta düzeyde" risk faktörleri olarak adlandırılan) kalp yetersizliği [özellikle, bazen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) $\leq 40\%$ olarak tanımlanan, orta ila ağır düzeyde sistolik LV işlev bozukluğu], hipertansiyon veya diyabettir. Diğer "klinik açıdan anlamlı majör olmayan" risk faktörleri (geçmişte "daha az geçerliliği kanıtlanmış risk faktörleri" olarak adlandırılan) kadın cinsiyetini, 65-74 arası yaşı ve damar hastalığını (spesifik olarak, miyokart enfarktüsü, kompleks aort plağı ve PAH) içermektedir. Risk faktörlerinin kümülatif olduğunu ve iki veya daha fazla "klinik açıdan anlamlı

Tablo 8 CHA₂DS₂-VASc skoru ve inme oranı

(a) Non-valvüler AF'de inme ve tromboembolizm risk faktörleri		
Majör risk faktörleri	Klinik açıdan önemli majör olmayan risk faktörleri	
İnme, GİA veya sistemik embolizm yüküsü Yaş ≥ 75	Kalp yetersizliği veya orta ila ağır derecede LV sistolik işlev bozukluğu (örn., LV EF ≤ 40) Hipertansiyon – diabetes mellitus Kadın cinsiyeti – 65–74 arası yaş Damar hastalığı ^a	
(b) CHA ₂ DS ₂ -VASc kısaltması ile, puanlama esaslı skorumu sistemi olarak ifade edilen risk faktörü-temelli yaklaşım (Not: Maksimum skor 9'dur çünkü yaş 0, 1 veya 2 puan katkıda bulunabilir)		
Majör risk faktörleri	Skor	
Konjestif kalp yetmezliği/LV işlev bozukluğu	1	
Hipertansiyon	1	
Yaş ≥ 75	2	
Diabetes mellitus	1	
İnme/GİA/tromboembolizm	2	
Damar hastalığı ^a	1	
Yaş 65–74	1	
Cinsiyet kategorisi (yani, kadın cinsiyeti)	1	
Maksimum skor	9	
(c) CHA ₂ DS ₂ -VASc skoruna göre ayarlanmış inme oranı		
CHA ₂ DS ₂ -VASc skoru	Hastalar (n = 7329)	Ayarlanmış inme oranı (%/yıl) ^b
0	1	%0
1	422	%1.3
2	1230	%2.2
3	1730	%3.2
4	1718	%4.0
5	1159	%6.7
6	679	%9.8
7	294	%9.6
8	82	%6.7
9	14	%15.2

Tanımlamalar için metne bakınız.

^aGeçmişte yaşanan miyokart enfarktüsü, periferik arter hastalığı, aort plağı. Güncel gruplardaki gerçek inme oranları bu değerlere göre farklılık gösterebilir.

^bLip ve ark.'a dayalıdır.⁵³

AF = atriyal fibrilasyon; EF = ejeksiyon fraksiyonu (ekokardiyografi, radyonüklid ventrikülografisi, kardiyak kateterizasyon, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme, vs. ile belgelenen); LV = sol ventrikül; GİA = geçici iskemik atak.

majör olmayan" risk faktörünün eşzamanlı olarak mevcut olmasının antikoagülasyon gerektirecek kadar yüksek bir inme riskini doğru-

layacağını unutmayınız.

Valvüler olmayan AF'si olan hastalar için bu risk faktörüne dayalı yaklaşım bir kısaltma ile de ifade edilebilir: **CHA₂DS₂-VASc** [konjestif kalp yetersizliği, hipertansiyon, yaş \geq 75 (iki kat), diyabet, inme (iki kat), damar hastalığı, 65-74 arası yaş, ve cinsiyet kategorisi (kadın)].⁵² Bu şema 2 puanın inme veya GİA öyküsü veya yaş \geq 75 için verildiği ve 1'er puanın 65-74 arası yaş, hipertansiyon öyküsü, diyabet, yakın zamanda geçirilen kardiyak yetersizlik, damar hastalığı (miyokart enfarktüsü, kompleks aort plağı ve geçmiş revaskülarizasyon, PAH'a bağlı ampütasyon veya anjiyografik PAH bulgusu da dahil olmak üzere PAH) ve kadın cinsiyeti için verildiği bir puanlama sistemine dayanmaktadır (Tablo 8). Dolayısıyla, bu kısaltma antikoagülasyon uygulanıp uygulanmayacağına dair kararı etkileyebilecek ilave inme riski faktörlerini değerlendirecek CHADS2 şemasını genişletmektedir (bkz. Bölüm 4.1.1).

4.1.2 Antitrombotik tedavi

Birkaç klinik çalışma AF'de antitrombotik tedavi kullanımı için kapsamlı bir kanıt temeli sağlamıştır.

4.1.2.1 Kontrole karşı K vitamini antagonisti ile antikoagülasyon tedavisi

1989 ila 1992 yılları arasında yayınlanan beş büyük randomize çalışma esas olarak valvüler olmayan AF'si bulunan hastalarda tromboembolizmden birincil korunma için VKA'yı değerlendirdi. Altıncı bir çalışma özürlülüğe yol açmayan inmeden veya GİA'da sağlanmış olan hastalar arasında ikincil korunmaya odaklandı.

Bir meta-analizde, VKA ile RR azalması tüm inmelerde %2.7 oranında bir mutlak yıllık risk azalmasına karşılık gelecek şekilde, yüksek derecede anlamlıydı ve %64 idi.⁵⁴ Yalnızca iskemik inmeler değerlendirildiğinde, ayarlanmış dozda VKA kullanımı %67'lik bir RR azalması ile ilişkilendirildi. Bu azalma hem birincil ve ikincil korunma için hem de özürlülüğe yol açan ve açmayan inmeler için benzerdi. Belirtmek gerekir ki, VKA ile tedavi edilen hastalarda meydana gelen birçok inme hastalar tedavi almıyorken veya subterapötik olarak antikoagüle olduklarında meydana geldi. Tüm nedenlere bağlı mortalite kontrole karşı ayarlanmış dozda VKA ile anlamlı olarak azaldı (%26). İntrakraniyal hemoraji riski düşüktü.

Bu çalışmaların dördü plasebo kontrollüydü; antikoagülasyon açısından çift kör olan iki çalışmanın biri VKA ile OAK'nin plasebodan üstün olduğuna dair harici kanıtlar nedeniyle erken dönemde sonlandırıldı ve diğeri hiçbir kadın denek içermedi. Çalışmaların üçünde, VKA dozlaması protrombin zaman oranına göre düzenlenirken, iki çalışmada 2.5–4.0 ve 2.0–3.0'lük INR hedef aralıkları kullanıldı.

Yukarıda belirtilen çalışmaların bulguları ile desteklendiği üzere, VKA tedavisi, özellikle hastanın değerlerinin ve tercihlerinin değerlendirilmesi ve risk-yarar oranının dikkatli bir değerlendirmesi ile, hiçbir kontrendikasyon olmadığı varsayılarak \geq 1 inme riski faktörü bulunan AF hastaları için düşünülmelidir.

4.1.2.2 Kontrole karşı antiplatelet tedavi

Toplamda 4867 hastayı içeren, sekiz bağımsız randomize kontrollü çalışma, en yaygın olarak plaseboya karşı aspirin olmak üzere, antiplatelet tedavinin AF'si olan hastalarda tromboembolizm riski üzerine profilaktik etkilerini araştırmıştır.⁵⁴

Yedi çalışmada tek başına aspirin plasebo ile veya hiçbir tedavi uygulanmaması ile karşılaştırıldığında, aspirin tedavisi inme insidansında %19 oranında (%95 GA -%1 ila -%35) anlamlı olmayan bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Aspirin kullanımı ile sağlanan birincil korunma çalışmaları için yıllık %0.8 oranında ve ikincil korunma için %2.5 oranında bir mutlak risk azalması saptanmıştır.⁵⁴ Ayrıca, aspirin özürlülüğe neden olan inmelerde %13 oranında (%95 GA -%18 ila -%36) ve özürlülüğe neden olmayan inmelerde %29 oranında (%95 GA -%6 ila -%53) bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Yalnızca iskemik olarak sınıflandırılan inmeler değerlendirildiğinde, aspirin inmelerde %21 oranında (%95 GA -%1 ila -%38) azalma ile sonuçlanmıştır. Tüm antiplatelet ajanları ve plasebo veya kontrol gruplarının karşılaştırmalarından elde edilen veriler meta-analize dahil edildiğinde, antiplatelet tedavi inmeyi %22 oranında (%95 GA 6-35) azaltmıştır.

Aspirin dozu günlük 50 ila 1300 mg arasında değişmek suretiyle, çalışmalar arasında belirgin farklılıklar göstermiş ve bireysel çalışmaların bulguları arasında hiçbir anlamlı heterojenlik saptanmamıştır. Aspirinin yararlı etkisinin çoğu plaseboya karşı aspirin 325 mg ile %42'lik bir inme riski azalması ortaya koyan, tek bir pozitif çalışma olan SPAF-I'in bulgularından elde edilmiştir. Bu çalışmada, çalışmanın warfarine uygun (RR azalması %94) ve warfarine uygun olmayan (RR azalması %8) kollarının bulguları arasında aspirin etkisi için tutarsızlıklar ile, dahili heterojenlik saptanmıştır. Ayrıca, aspirin 75 yaş üzeri kişilerde daha az etki göstermiş ve ağır veya nökseden inmeleri engellememiştir. SPAF-I çalışması da erken dönemde durdurulmuştur ve bu çalışmanın bulguları abartılmış olabilir. Farmakolojik olarak, tama yakın platelet inhibisyonu aspirin 75 mg ile sağlanmaktadır. Bunun ötesinde, daha yüksek aspirin dozları ile gözlenen kanama oranlarının anlamlı olduğu göz önünde bulundurulduğunda, düşük dozda aspirin (<100 mg) yüksek dozlardan (300 mg gibi) daha güvenilirdir. Dolayısıyla, aspirin kullanılıyorsa, izin verilen aralığın (günlük 75 ila 100 mg) alt limitindeki dozların kullanılması makuldür.

Meta-analizde plaseboya karşı aspirinden elde edilen inme azalmasının büyüklüğü (%19) aspirin damar hastalığı olan deneklere verildiğinde gözlenen ile büyük ölçüde benzerdir. AF'nin yaygın olarak damar hastalığı ile eşzamanlı olarak mevcut olduğu göz önünde bulundurulduğunda, AF'de aspirin için görülen mütevazı yararın damar hastalığı üzerine oluşan etkiler ile ilgili olması olasıdır. AF olmayan kohortlarda daha yakın zamanda yapılan kardiyovasküler birincil korunma çalışmaları kardiyovasküler olay riskinin azaltılmasında aspirinden sağlanan anlamlı bir yararı göstermemiştir.

Japon Atriyal Fibrilasyon İnme Çalışmasında,⁵⁵ tek başına AF'si olan hastalar bir aspirin grubuna (150-200 mg/gün aspirin) veya antiplatelet veya antikoagülan tedavisinin uygulanmadığı bir kontrol grubuna randomize edilmiştir. Aspirin grubundaki birincil sonuçlar (yıllık %3.1) kontrol grubundakinden (yıllık %2.4) daha kötü olmuş ve aspirin tedavisi kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı olmayan şekilde artmış bir majör kanama riskine neden olmuştur (%0.4'e karşı %1.6).

4.1.2.3 Antiplatelet tedaviye karşı K vitamini antagonisti ile antikoagülasyon tedavisi

Dokuz çalışmada VKA ve aspirin etkileri arasında doğrudan kar-

şılaştırma yapılmış ve %39 oranında bir RR azalması ile, VKA'nın anlamlı olarak üstün olduğunu göstermiştir.

Birmingham Yaşlılarda Atriyal Fibrilasyon Tedavisi (BAFTA) çalışması, warfarin ve aspirin arasında majör kanama riskinde hiçbir fark olmaması ile, VKA'nın (hedef INR 2-3) ölümcül veya özürüllüğe neden olan inme (iskemik veya hemorajik), intrakraniyal hemoraji, veya klinik açıdan anlamlı arteriyel embolizmi içeren birincil sonlanım noktasının %52 oranında azaltılmasında günlük 75 mg aspirinden üstün olduğunu göstermiştir.⁵⁶ Bu bulgu, ciddi kanama da dahil olmak üzere, warfarine göre (%6, P=0.002) aspirin ile (%33) anlamlı olarak daha fazla olumsuz olayın gözleendiği AF'si olan Seksenlik Kişilerde İnmenin Önlenmesi için Aspirine Karşı Warfarin adlı (WASPO) küçük çalışma ile uyumlu olmuştur. BAFTA'dan önce yürütülen çalışmalar değerlendirildiğinde, intrakraniyal hemoraji riski aspirine karşı ayarlanmış dozda warfarin ile iki katına çıkmıştır ancak mutlak risk artışı küçük olmuştur (yıllık %0.2).⁵⁴

4.1.2.4 Diğer antitrombotik ilaç rejimleri

Atriyal Fibrilasyonda Vasküler Olayların Önlenmesi için İrbesartan ile Klopidoğrel Çalışması – Warfarin kolu (ACTIVE W) çalışmasında, tedavi kolları arasında kanama olayları açısından hiçbir fark bulunmaması ile, antikoagülasyon tedavi, klopidoğrel artı aspirin kombinasyonunda üstün olmuştur (RR azalması %40; %95 GA 18-56).⁵⁷ Aspirin Kolu (ACTIVE A) çalışması, öncelikle kombinasyon tedavisi ile inme oranında gözlenen %28'lik bir göreceli azalmaya bağlı olarak, tek başına aspirin tedavisine karşı aspirin-klopidoğrel alan hastalarda majör vasküler olaylarının azaldığını bulmuştur (RR 0.89; %95 GA 0.81–0.98; P =0.01).⁵⁸ Majör kanama VKA tedavisi ile görülme geniş çapta benzer olacak şekilde, anlamlı olarak artmıştır (yıllık %1.3'e karşı %2.0; RR 1.57; %95 GA 1.29–1.92; P <0.001). Belirtmek gerekir ki, hastaların %50'si çalışmaya "doktorun VKA tedavisi için uygun bulmaması" nedeniyle girmiştir ve %23'ünde çalışmaya girişte kanama için bir risk faktörü mevcuttur. Dolayısıyla, aspirin artı klopidoğrel tedavisi büyük olasılıkla VKA tedavisinin uygun olmadığı zamanlarda bir ara önlem olarak kabul edilebilir ancak yüksek kanama riski taşıyan hastalarda VKA'nın bir alternatifi olarak kabul edilemez.

İndobufen ve triflusal gibi diğer antiplatelet ajanlar da bazı yarar bulguları ile AF'de araştırılmışlardır ancak daha fazla veri gerekmektedir. Antiplatelet tedavi ile VKA kombinasyonları (INR 2.0-3.0) çalışılmamıştır ancak, daha fazla kanama gözlenirken, iskemik inme veya damar olayları üzerine hiçbir yararlı etki görülmemiştir. Dolayısıyla, ayarlanmış dozda VKA'ya rağmen (INR 2.0-3.0) bir iskemik inme gelişen AF hastalarında, majör kanamada elle tutulur bir riskin yalnızca 3.5'in üzerine INR'lerde başladığı göz önünde bulundurulduğunda, bir antiplatelet ajanın ilave edilmesinden ziyade, antikoagülasyon yoğunluğunun 3.0-3.5'lik daha yüksek bir INR aralığına artırılması düşünülebilir.

4.1.2.5 Araştırma ajanları

AF'de inmenin önlenmesi için çeşitli yeni antikoagülan ilaçlar – oral direkt trombin inhibitörleri (örn., dabigatran eteksilat ve AZD0837) ve oral faktör Xa inhibitörleri (örn., rivaroksaban, apiksaban, edoksaban, betriksaban, YM150, vs.) olmak üzere iki sınıfta geniş çapta – geliştirilmektedir.

Dabigatran eteksilate ile uzun vadeli antikoagülan tedavisinin

randomize değerlendirmesi (RE-LY) çalışmasında,⁵⁹ dabigatran 110 mg b.i.d. daha düşük majör kanama oranları ile inme ve sistemik embolizmin önlenmesi için VKA'dan kötü olmazken, dabigatran 150 mg b.i.d. VKA ile benzer majör hemoraji oranları ile daha düşük inme ve sistemik embolizm oranları ile ilişkilendirilmiştir.⁵⁹ İnmenin Önlenmesi için Asetilsalisilik Aside karşı Apiksaban (AVERRO-ES) çalışması, kabul edilebilir bir güvenilirlik profili ile, VKA'ya tolere edemeyen veya VKA için uygun olmayan hastalarda günde bir kez uygulanan 81-324 mg aspirine karşı apiksaban 5 mg b.i.d. ile inmede ve sistemik embolizmde bir azalmaya ilişkin elde edilen net kanıtlara bağlı olarak erken dönemde durdurulmuştur.

4.1.3 Antitrombotik tedavi için güncel öneriler

Antitrombotik tedavi için öneriler yüksek, orta veya düşük risk kategorilerine yapılan yapay bir sınıflandırmadan ziyade, inme ve

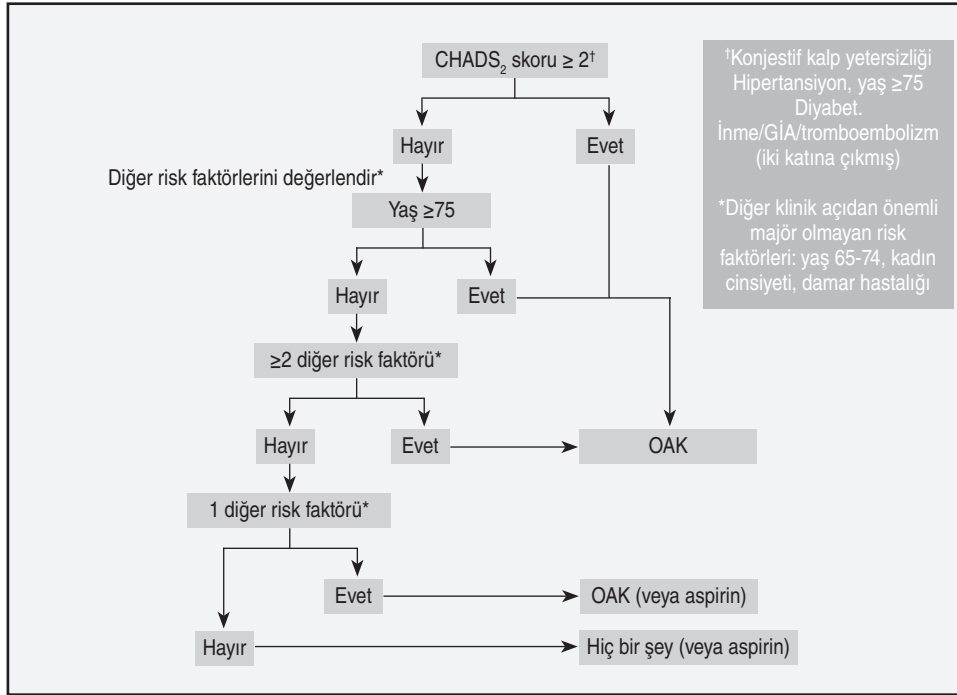
Tablo 9 AF'si olan hastalarda trombotik profilaksiye yaklaşım

Risk kategorisi	CHA ₂ DS ₂ -VASc skoru	Önerilen antitrombotik tedavi
Bir "majör" risk faktörü veya ≥ 2 "klinik açıdan önemli majör olmayan" risk faktörü	≥ 2	OAK ^a
Bir "klinik açıdan önemli majör olmayan" risk faktörü	1	OAK ^a veya günlük 75-325 mg aspirin. Tercih edilen: aspirinden ziyade OAK.
Risk faktörü yok	0	Günlük 75-325 mg aspirin veya hiçbir antitrombotik tedavi uygulanmaması. Tercih edilen: aspirinden ziyade hiçbir antitrombotik tedavi uygulanmaması.

AF = atriyal fibrilasyon; CHA₂DS₂VASc = Kalp yetersizliği, hipertansiyon, yaş ≥ 75 (iki kat), diyabet, inme (iki kat), damar hastalığı, yaş 65-74 ve cinsiyet kategorisi (kadın) ; INR = uluslararası normalleştirilmiş oran; OAK = 2.0-3.0 INR'lik (hedef 2.5) bir yoğunluk aralığına ayarlanmış K vitamini antagonisti (VKA) gibi oral antikoagülasyon.

*2.0-3.0 INR'lik (hedef 2.5) bir yoğunluk aralığına ayarlanmış VKA gibi OAK. VKA'nın canlı alternatifleri olabilen yeni OAK ilaçları son çare olarak düşünülebilirler. Örneğin, AF'de inmenin engellenmesi için her iki dabigatran eteksilat dozunun da ruhsatlandırma onayı olması halinde, trombotik profilaksi için öneriler inme ve kanama riski tabakalandırması düşünülerek şu şekilde ilerleyebilir:

(a) Oral antikoagülasyon uygun tedavi olduğunda, dabigatran ayarlanmış dozda VKA tedavisinin bir alternatifi olarak düşünülebilir. (i) Eğer bir hasta düşük bir kanama riski taşıyorsa (örn., HAS-BLED skoru 0-2; HAS-BLED skoru tanımlaması için bkz. Tablo 10), inme ve sistemik embolizm önlenmesinde iyileşmiş etkinliği göz önünde bulundurularak (ancak warfarin ile karşılaştırıldığında, daha düşük intrakraniyal hemoraji oranları ve benzer majör kanama olayı oranları), dabigatran 150 mg b.i.d. düşünülebilir; ve (ii) eğer bir hastada ölçülebilir bir kanama riski varsa (örn., HAS-BLED skoru ≥ 3), inme ve sistemik embolizm önlenmesinde benzer etkinlik göz önünde bulundurularak (ancak VKA'ya karşı, daha düşük intrakraniyal hemoraji majör kanama olayı oranları), dabigatran eteksilat 110 mg b.i.d. düşünülebilir. (b) Bir "klinik açıdan önemli majör olmayan" inme riski faktörü olan hastalarda, inme ve sistemik embolizm önlenmesinde benzer etkinlik göz önünde bulundurularak (ancak VKA'ya ve (büyük olasılıkla) aspirine karşı, daha düşük intrakraniyal hemoraji majör kanama olayı oranları), dabigatran eteksilat 110 mg b.i.d. düşünülebilir. (c) Hiçbir inme riski faktörü olmayan hastalar (örn., CHA₂DS₂-VASc = 0) açıkça çok düşük risk altındadırlar, günlük 75-325 mg aspirin uygulanması veya hiçbir antitrombotik tedavi uygulanmaması önerilmektedir. Mümkün olduğunda, bu hasta grubunda (yani, tek başına AF) aspirinin yararlarına ilişkin sınırlı sayıda veri ve başta kanama olmak üzere olumsuz etki potansiyeli göz önünde bulundurularak, aspirinden ziyade hiçbir antitrombotik tedavinin uygulanmaması düşünülmelidir.



Şekil 4 AF'de inmenin önlenmesine yönelik oral antikoagülasyon kullanımı için klinik akış şeması. AF = atriyal fibrilasyon; OAK = oral antikoagülan; GIA = geçici iskemik atak. CHADS₂'nin tam bir tanımı sayfa 13'te bulunabilir.

tromboembolizm için risk faktörlerinin varlığına (veya yokluğuna) dayandırılmalıdır.

CHADS₂ inme risk sınıflama şeması (bkz. Bölüm 4.1.1), özellikle birinci basamak bakım doktorları ve uzman olmayan doktorlar için uygun olan, başlangıç için basit (veya kolay hatırlanan) bir inme riski değerlendirme aracı olarak kullanılmalıdır. CHADS₂ skoru ≥ 2 olan hastalarda, kontrendike olmadıkça, 2.0-3.0 aralığında bir INR değerine ulaşmak için ayarlanmış bir dozda VKA tedavisi gibi kronik OAK tedavisi önerilmektedir.

CHADS₂ skoru 0-1 olan hastalarda veya daha ayrıntılı bir inme riski değerlendirmesinin endike olduğu durumlarda, tromboembolizm için diğer risk faktörlerini de içeren, daha kapsamlı bir, faktöre dayalı yaklaşımın kullanılması önerilmektedir (Tablo 9 ve Şekil 4). Bu risk faktörüne dayalı yaklaşım CHA₂DS₂-VASc skoru⁵² şeklinde, puana dayalı bir skorlama sistemi olarak da ifade edilebilir (tanımlama için bkz. Tablo 8). AF'de inmenin önlenmesine ilişkin birçok güncel klinik çalışma dahil edilme kriterlerinin bir parçası olarak bu ilave risk faktörlerinin bazılarını içermiştir.⁵⁷⁻⁵⁹

OAK'nin düşünüldüğü tüm olgularda, hasta ile tedavinin olumlu ve olumsuz yanları tartışılmalı, kanama komplikasyonu riski, ayarlanmış kronik antikoagülasyonun güvenli şekilde sürdürülebilirliği ve hasta tercihlerinin değerlendirilmesi gereklidir. Bazı hastalarda – örneğin, başka hiçbir risk faktörü olmayan < 65 yaşındaki kadınlar (yani, bir CHA₂DS₂-VASc skoru 1) – OAK tedavisinden ziyade aspirin düşünülebilir.

4.1.4. Kanama riski

Kanama riski değerlendirmesi antikoagülasyona başlamadan önce

Tablo 10 HAS-BLED kanama riski skorunu içeren klinik özellikler

Harf	Klinik özellikler*	Verilen puanlar
H	Hipertansiyon	1
A	Anormal böbrek ve karaciğer işlevi (her biri 1 puan)	1 veya 2
S	İnme	1
B	Kanama	1
L	Labil INR'ler	1
E	Yaşlılar (örn., yaş >65)	1
D	İlaçlar veya alkol (her biri 1 puan)	1 veya 2
		Maksimum 9 puan

*Hipertansiyon 160 mmHg'nin üzerinde sistolik kan basıncı olarak tanımlanmaktadır. "Anormal böbrek işlevi" kronik diyaliz veya böbrek naklinin bulunması veya serum kreatininin ≥200 mmol/L olarak tanımlanmaktadır. "Anormal karaciğer işlevi" kronik karaciğer hastalığı (örn., siroz) veya biyokimyasal anlamlı karaciğer hasarı kanıtı (örn., aspartat aminotransferaz/alanin aminotransferaz/alkalin fosfatase >3x üst normal limit ile birlikte, bilirubin >2 x üst normal limit vs.). "Kanama" geçmişte ait kanama öyküsünü ve/veya kanama diyatezi, anemi gibi kanama yatkınlığını referans almaktadır. "Labil INR'ler" terapötik aralıkta geçen zamanın düşük olması (yani, <60) veya stabil olmayan/yüksek INR'leri referans almaktadır. İlaç/alkol kullanımı antiplatelet ajanlar, steroid dışı antiinflamatuar ilaçlar gibi eşzamanlı ilaç kullanımını veya alkol kötüye kullanımını referans almaktadır.
INR = uluslararası normalleştirilmiş oran. Pisters ve ark'dan uyarlanmıştır.⁶⁰

hasta değerlendirmesinin bir parçası olmalıdır. AF'si olan daha yaşlı hastaların da antikoagüle edilmelerine rağmen, intraserebral hemoraji oranları güncel raporlarda tipik olarak %0.1 ile 0.6 arasında olmak suretiyle geçmişten önemli ölçüde daha düşüktür. Bu daha düşük antikoagülasyon şiddetini, daha dikkatli doz düzenlemesini veya daha iyi hipertansiyon kontrolünü yansıtabilir. İntrakraniyal kanama >3.5-4.0'luk INR değerleri ile artmaktadır ve daha düşük INR düzeylerine karşı 2.0 ile 3.0 arasında INR değerlerinde kanama riskinde hiçbir artış gözlenmemektedir.

Antikoagülasyon uygulanmış hastalarda kanama riski için çeşitli kanama riski skorları onaylanmıştır ancak bunların tümü kanama risklerinin değerlendirilmesinde ve, çoğunlukla majör kanama riski için, düşük, orta ve yüksek risk sınıflarına kategorizasyon için farklı modalitelere sahiptir. Özellikle yaşlı bireylerde, aspirinin ile gözlenen majör kanama riskinin VKA ile gözlenen ile benzer olduğunun varsayılması makuldür.⁵⁶ Düşmeye yönelik endişeler gereğinden fazla vurgulanmış olabilir, zira intrakraniyel kanamanın OAD ile iskemik inmenin önlenmesindeki yarara ağır basması için bir hastanın yılda ~ 300 kez düşmesi gerekir.

EuroHeart Anketi'ne ait AF'si olan 3978 Avrupalı deneği içeren bir "gerçek yaşam" grubu kullanılarak, yeni bir basit kanama riski skoru, **HAS-BLED** (hipertansiyon, anormal böbrek/karaciğer işlevi, inme, kanama öyküsü veya yatkınlığı, labil INR, ileri yaş (>65), eşzamanlı olarak ilaçlar/alkol) elde edilmiştir (Tablo 10).⁶⁰ AF hastalarında kanama riskinin değerlendirilmesi için ≥ 3 şekildeki bir skorun "yüksek riski" gösterdiği HAS-BLED skorunun kullanılması mantıklı gibi görünecektir ve VKA veya aspirin olmasına bakılmaksızın, antirombotik tedaviye başladıktan sonra hastanın dikkatlice ve düzenli olarak kontrol edilmesi gerekmektedir.

4.1.5 Optimal uluslararası normalleştirilmiş oran

Güncel olarak, antikoagülen düzeyi gerçek protrombin zamanı ve standartlaştırılmış kontrol serum arasındaki orandan elde edilen INR ile ifade edilmektedir. Düşük INR'ler ile inme riski ve yüksek INR'ler ile artan bir kanama riski arasında bir dengeye ulaşmaya dayalı olarak, valvüler olmayan AF'si olan hastalarda inmenin ve sistemik embolizmin önlenmesi için 2.0-3.0'luk bir INR muhtemelen optimal aralıktır.

VKA ile antikoagülasyonda yaşanan birçok sorundan biri INR'deki yüksek birey içi ve bireyler arası değişkenliktir. VKA'lar ayrıca anlamlı ilaç, gıda ve alkol etkileşimlerine sahiptir. Ortalama, hastalar kontrollü klinik çalışmalarda zamanın %60-65'inde 2.0-3.0'luk bir amaçlanan INR aralığında kalabilirler ancak birçok "gerçek yaşam" çalışması bu değerlerin <%50 olabileceğini düşündürmektedir. Aslında, zamanın <%60'ında terapötik aralığın altında olduğunda hastalar için VKA'nın yararı tamamen ortadan kalkabilir.

Yaşlılar için daha düşük bir hedef INR aralığı (1.8-2.5) önerilirken, bu herhangi bir büyük çalışma kaynaklı kanıt temeline dayanmamaktadır. Grup çalışmaları 1.5-2.0'luk INR'de inme riskinde 2 katlık bir artışı düşündüğü için < 2.0 olan bir INR önerilmemektedir.

Aralık dahilindeki INR'nin idamesi, güvenliliği ve etkinliği, özellikle sitokrom P450 2C9 geni (CYP2C9) ve K vitamini epoksit redüktaz kompleks 1 geni (VKORC1) başta olmak üzere, VKA tedavisinin farmakogenetiğinden etkilenebilir. CYP2C9 ve VKORC1 genotipleri

warfarin dozu gereksinimlerini etkileyebilirken, CYP2C9 varyantı genotipleri kanama olayları ile ilişkilendirilmektedir. Valvüler olmayan AF'si olan tipik hastalar için maliyet-etkinlikten uzak olan sistematik genotipleme çoğunlukla gerekli değildir ancak VKA tedavisine başlayan yüksek hemoraji riski taşıyan hastalarda maliyet-etkilili olabilir.

Antikoagülasyon için yakın-hasta testi ve kendi kendine takip

Kendi kendine takip hem fiziksel hem de bilişsel olarak kendi kendini takip edebilme yetisine sahip olan ve bunların olmadığı durumlarda, yetkili bir bakım yardımını alabilecek durumda olan bir hasta tarafından tercih edilmesi halinde düşünülebilir. Uzman bir sağlık bakım profesyoneli tarafından verilecek uygun eğitim önemlidir ve hasta ismi önceden belirlenmiş bir klinisyen ile temas içinde kalmalıdır. Kendi kendine takip cihazları aynı zamanda yeterli kalite güvencesi ve kalibrasyon gerektirmektedir.

4.1.6 Özel durumlar

4.1.6.1 Paroksizmal atriyal fibrilasyon

Paroksizmal AF'de inme ve tromboembolik risk yeteri kadar tanımlanmamıştır ve bu tip hastalar tromboprofilaksiye ilişkin klinik çalışmalarda azınlığı (çoğunlukla <%30) temsil etmiştir. Paroksizmal AF'de inme riski kalıcı veya ısrarcı AF'dekinden farklı değildir,¹² ve inme için risk faktörlerinin varlığına bağlıdır (bkz. Bölüm 4.1.1). Dolayısıyla, paroksizmal AF'si olan hastalar risk skorlarına göre OAK almalıdırlar.

4.1.6.2 Perioperatif antikoagülasyon

Antikoagüle olan AF'li hastalarda ameliyattan veya invazif bir işlemten önce VKA tedavisinin geçici olarak durdurulması gerekecektir. Birçok cerrah ameliyatı yapmadan önce < 1.5 bir INR ve hatta INR normalleşmesi talep etmektedir. Minör işlemler geçiren ayaktan hastalar arasında bile, köprüleme (bridging) antikoagülasyon tedavisi uygulanmadan önce her bir hasta için klinik olarak belirgin kanama riski, inme ve tromboembolizm riski ile karşılaştırılmalıdır.

Eğer kullanılan VKA 36-42 saatlik bir yarı ömre sahip olan warfarin ise, INR'nin uygun şekilde düşmesine imkan tanımak için, ameliyattan ~ 5 gün önce (warfarinin yaklaşık olarak beş yarı ömrüne karşılık gelir) tedavi kesilmelidir. Eğer VKA fenprokumon ise, fenprokumonun 96-140 saatlik yarı ömrüne dayalı olarak, tedavi ameliyattan 10 gün önce kesilmelidir. Bu dönemde düşük tromboembolizm riski göz önünde bulundurulduğunda, subterapötik antikoagülasyon varlığında kanama riski taşıyan cerrahi veya tanısız işlemlerin heparin vermeksizin 48 saate kadar yapılması makul olacaktır. Yeterli hemostaz olduğu varsayıldığında, ameliyat akşamında (veya sonraki sabah) VKA'ya "olağan" idame dozunda (bir yüklem dozu olmadan) yeniden başlanmalıdır. Eğer INR hala yüksek ise (>1.5) ameliyata veya bir işleme ihtiyaç duyulursa, INR'nin normalleştirilmesi için düşük dozda oral K vitamini (1-2 mg) uygulaması düşünülebilir.

Yüksek tromboembolizm riski taşıyan, mekanik bir kalp kapakçığı veya AF'si olan hastalarda, tedavi sorunlu olabilir. Bu tip hastalar VKA tedavisinin geçici olarak kesilmesi sırasında DMAH veya anfraksiyone heparinin (UFH) terapötik dozları ile "köprüleme" antikoagülasyonu için değerlendirilmelidir.

Tablo 11 Orta ila yüksek düzeyde tromboembolik riski olan AF hastalarında (oral antikoagülasyon tedavisinin gerekli olduğu) koroner arter stentleminin ardından izlenen antitrombotik stratejiler

Hemorajik risk	Klinik durum	Implante edilen stent	Antikoagülasyon rejimi
Düşük veya orta (örn., HAS-BLED skoru 0-2)	Elektif	Çıplak metal	1 ay: VKA (INR 2.0-2.5) + aspirin ≤100 mg/gün + klopidogrel 75 mg/gün ile üçlü tedavi Yaşam boyu: tek başına VKA (INR 2.0-3.0)
	Elektif	İlaç salınımlı	3 (-olimus ^a grubu) ila 6 (paklitaksel) ay: VKA (INR 2.0-2.5) + aspirin ≤100 mg/gün + klopidogrel 75 mg/gün ile üçlü tedavi 12. aya kadar: VKA (INR 2.0-2.5) + klopidogrel 75 mg/gün ^b (veya aspirin ≤100 mg/gün) kombinasyonu Yaşam boyu: tek başına VKA (INR 2.0-3.0)
	AKS	Çıplak metal/ ilaç salınımlı	6 ay: VKA (INR 2.0-2.5) + aspirin ≤100 mg/gün + klopidogrel 75 mg/gün ile üçlü tedavi 12. aya kadar: VKA (INR 2.0-2.5) + klopidogrel 75 mg/gün ^b (veya aspirin ≤100 mg/gün) kombinasyonu Yaşam boyu: tek başına VKA (INR 2.0-3.0)
Yüksek (örn., HAS-BLED skoru ≥3)	Elektif	Çıplak metal ^c	2-4 hafta: VKA (INR 2.0-2.5) + aspirin ≤100 mg/gün + klopidogrel 75 mg/gün ile üçlü tedavi Yaşam boyu: tek başına VKA (INR 2.0-3.0)
	AKS	Çıplak metal ^c	4 hafta: VKA (INR 2.0-2.5) + aspirin ≤100 mg/gün + klopidogrel 75 mg/gün ile üçlü tedavi 12. aya kadar: VKA (INR 2.0-2.5) + klopidogrel 75 mg/gün ^b (veya aspirin ≤100 mg/gün) kombinasyonu Yaşam boyu: tek başına VKA (INR 2.0-3.0)

AKS = akut koroner sendrom; AF = atriyal fibrilasyon; INR = uluslararası normalleştirilmiş oran; VKA = K vitamini antagonisti. Gerekli olduğunda, bir proton pompa inhibitörü (PPI) ile mide koruması düşünölmelidir.

^aSirolimus, everolimus ve takrolimus.

^bBir alternatif olarak, VKA (INR 2.0-3.0) + aspirin ≤100 mg/gün (endike ise, PPI ile) kombinasyonu düşünölebilir.

^cİlaç salınımlı stentlerden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır, ancak, kullanılmaları halinde, daha uzun süreli (3-6 ay) üçlü antitrombotik tedavi düşünölmelidir. Lip ve ark.'dan uyarlanmıştır.⁶¹

4.1.6.3 Stabil damar hastalığı

Birçok antikoagüle AF hastasında stabil koroner veya karotid arter hastalığı ve/veya PAH bulunmakta ve yaygın uygulama bu tip hastaların VKA artı çoğunlukla aspirin olmak üzere bir antiplatelet ilaç ile tedavi edilmesi şeklindedir. VKA'ya aspirin eklenmesi inme veya damar olayı riskini (miyokart enfarktüsü de dahil) azaltmamakta ancak kanama olaylarını önemli ölçüde arttırmaktadır.

4.1.6.4 Akut koroner sendrom ve/veya perkütan koroner girişim

AKS ve/veya perkütan koroner girişim (PKG) için güncel kılavuzlar AKS'den sonra aspirin-klopidogrel kombinasyonu kullanımını ve bir stenti (çıplak metal stent için 4 hafta, ilaç salınımlı stent için 6-12 ay) önermektedir. VKA tedavisinin uygulanmaması, VKA ile tedavi edilen ve edilmeyen hastalar arasında kanama oranlarında hiçbir anlamlı fark olmaması ile birlikte, mortalitede ve majör olumsuz kardiyak olaylarda bir artış ile ilişkilendirilmektedir. Üçlü tedavi ile (VKA, aspirin ve klopidogrel) majör kanama prevalansı 30 günde %2.6-4.6'dır ve bu oran 12 ayda %7.4-10.3'e yükselmektedir. Dolaşısıyla, üçlü tedavi, kısa sürmesi (örn., 4 hafta) ve kanama riskinin düşük olması göz önünde bulundurulduğunda kabul edilebilir bir risk-yarar oranına sahip gibi görünmektedir.

EHRA ve Avrupa Perkütan Kardiyovasküler Girişimler Birliği (EAPCI) tarafından desteklenen, ESC Tromboz Çalışma Grubu tarafından yayınlanan sistematik bir derleme ve uzlaşma belgesi, ilaç salınımlı stentlerden kaçınılması gerektiğini ve kısa dönemde

üçlü tedavinin (VKA, aspirin ve klopidogrel) ve ardından VKA artı tek bir antiplatelet ilaç ile (klopidogrel veya aspirin) daha uzun tedavi uygulanması gerektiğini önermektedir (Tablo 11).⁶¹ Stabil damar hastalığı olan hastalarda (örn., son bir yılda akut iskemik olay yaşamamış olan veya PKG/stent işlemi geçirmemiş olan), tek başına VKA kullanılmalıdır ve eşzamanlı antiplatelet tedavisi reçete edilmemelidir. Yayınlanmış veriler koroner arter hastalığı olan hastalarda ikincil korunma için VKA kullanımını desteklemektedir ve VKA en az aspirin kadar etkilidir.

4.1.6.5 Elektif perkütan koroner girişim

Elektif PKG'de, ilaç salınımlı stent kullanımı, çıplak metal stentlere göre anlamlı bir yararın beklendiği, uzun lezyonlar, küçük damarlar, diyabet vs. gibi klinik ve/veya anatomik durumlar ile sınırlandırılmalı ve üçlü tedavi (VKA, aspirin ve klopidogrel) 4 hafta boyunca kullanılmalıdır. Çıplak metal stentler ile yapılan PKG'nin ardından, AF'si ve stabil koroner arter hastalığı olan hastalar OAK artı günlük 75 mg klopidogrel ile uzun vadeli tedavi (12 ay) veya, alternatif olarak, günlük 75-100 mg aspirin artı bireysel olarak hastanın kanama ve tromboz risklerine bağlı olarak proton pompa inhibitörleri (PPI'ler), H2-reseptör antagonistleri veya antasidler ile mide koruması alınmalıdır. Üçlü tedavi (VKA, aspirin ve klopidogrel) bir çıplak metal stentin implantasyonundan sonra en az 1 ay boyunca uygulanmalıdır, ancak ilaç salınımlı stentler ile bu süre çok daha uzundur ["-olimus" (sirolimus, everolimus, takrolimus) tipi ilaç salınımlı stent

için en az 3 ay ve paklitaksel salınlımlı bir stent için en az 6 ay] ve bunun ardından, VKA ve günlük 75 mg klopidogrel veya alternatif olarak, günlük 75-100 mg aspirin artı PPI'ler, H2-reseptör antagonistleri veya antasidler ile mide korumasına devam edilebilir.

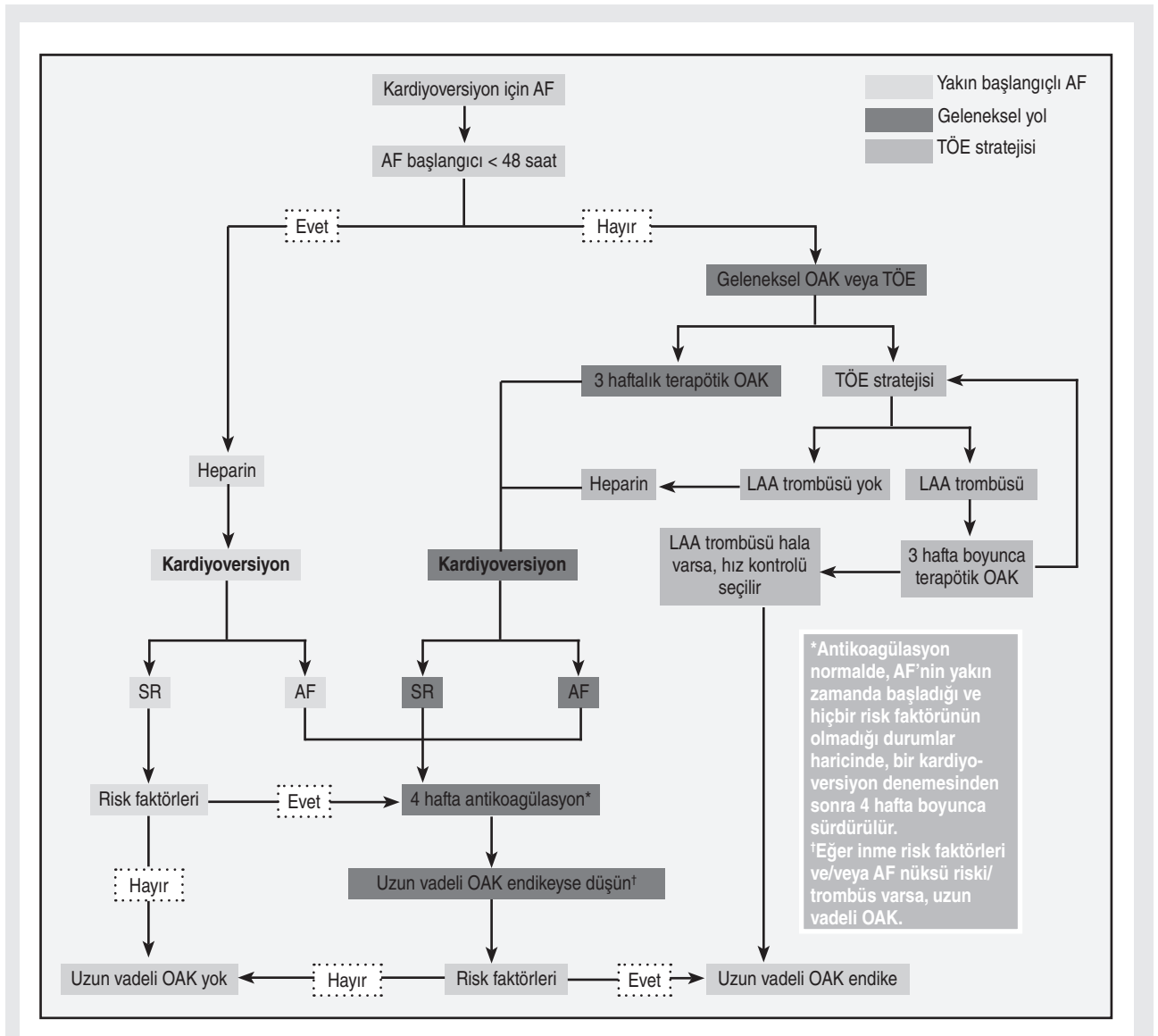
Antikoagüle AF hastaları orta ila yüksek düzeyde tromboembolizm riski altında olduklarında, PKG sırasında duraklatılmayan bir antikoagülasyon stratejisi tercih edilebilir ve terapötik antikoagülasyon sırasında bile (INR 2-3) ilk tercih olarak radyal girişim kullanılmalıdır.

4.1.6.6 ST segment yükselmesiz miyokart enfarktüsü

ST segment yükselmesiz miyokart enfarktüsü olan hastalarda, aspirin artı klopidogrel ile ikili antiplatelet tedavi önerilmektedir ancak, orta ila yüksek derecede inme riski olan AF hastalarında, OAK de

verilmelidir. Akut koşulda, hastalara çoğunlukla aspirin, klopidogrel, UFH, veya DMAH (örn., enoksaparin) veya bivalirudin ve/veya bir glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü (GPI) verilmektedir. İlaç salınlımlı stentler yukarıda tarif edildiği gibi klinik durumlarla sınırlı kalmaktadır (bkz. Tablo 11). Duraklatılmayan bir OAK stratejisi tercih edilmektedir ve radial girişim ilk tercih olarak kullanılmalıdır.

Orta ila uzun vadeli tedavi için, başlangıç döneminde (3-6 ay) veya düşük kanama riski olan seçilmiş hastalarda daha uzun süre üçlü tedavi (VKA, aspirin ve klopidogrel) kullanılmalıdır. Yüksek bir kardiyovasküler trombotik komplikasyon riski olan hastalarda [örn., yüksek Global Akut Koroner Olay Kaydı (GRACE) veya TIMI risk skoru], VKA ile uzun vadeli tedavi 12 ay boyunca günlük 75 mg klopidogrel (veya alternatif olarak, günlük 75-100 mg aspirin artı mide koruması) ile kombine edilebilir.



Şekil 5 Hemodinamik açıdan stabil AF'nin kardiyoversiyonu, TÖE kılavuzluğunda yapılan kardiyoversiyonun rolü ve müteakip antikoagülasyon stratejisi. AF = atriyal fibrilasyon; DCC = doğru akım kardiyoversiyon; LA = sol atrium; LAA = sol atriyal apendiks; OAK= oral antikoagülan; SR = sinüs ritmi; TÖE = transözofageal ekokardiyografi.

Tromboembolizmin önlenmesi için öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay. ^c
Tromboembolizmin önlenmesine yönelik antitrombotik tedavi düşük risk altında olanlar haricinde (tek başına AF, 65 altı yaş veya kontrendikasyonları olan), AF'si olan tüm hastalar için önerilmektedir.	I	A	47, 48, 63
Antitrombotik tedavi seçiminin inme/tromboembolizm ve kanama mutlak risklerine ve belirli bir hasta için göreceli riske ve yarara dayanması gerekmektedir.	I	A	47, 48, 50
CHADS2 [Kalp yetersizliği, hipertansiyon, yaş, diyabet, inme (iki kat)] skoru valvüler olmayan AF'de inme riskinin değerlendirilmesi için basit bir başlangıç (kolayca hatırlanan) aracı olarak önerilmektedir.	I	A	50
<ul style="list-style-type: none"> CHADS2 skoru 2 veya üzerinde olan hastalarda, kontrendike olmadığı sürece, 2.0-3.0 aralığında (hedef 2.5) bir INR değerine ulaşmak için ayarlanmış bir dozda VKA tedavisi gibi kronik OAK tedavisi önerilmektedir 	I	A	47, 48, 54
Daha ayrıntılı ve kapsamlı bir inme riski değerlendirmesinin endike olduğu durumlarda (örn., CHADS2 skoru 0-1 olan hastalarda), "majör" ve "klinik açıdan önemli majör olmayan" inme riski faktörlerinin değerlendirildiği risk faktörüne dayalı bir yaklaşım önerilmektedir.	I	A	52
<ul style="list-style-type: none"> 1 "majör" veya en az 2 "klinik açıdan önemli majör olmayan" risk faktörü olan hastalar yüksek risk altındadır ve, kontrendike olmadığı sürece, OAK tedavisi (örn., 2.0-3.0 arası yoğunlukta bir hedef INR'ye ulaşmak için ayarlanan dozda bir VKA ile) önerilmektedir. 	I	A	52
<ul style="list-style-type: none"> Bir "klinik açıdan önemli majör olmayan" risk faktörü bulunan hastalar orta düzeyde risk altındadır ve antitrombotik tedavi önerilmektedir; bu tedavi şunları içermektedir: <ul style="list-style-type: none"> i. OAK tedavisi (örn., VKA), veya ii. Günlük 75-325 mg aspirin 	I	A	52
	I	A	52
	I	B	48
<ul style="list-style-type: none"> Hiçbir risk faktörünün bulunmadığı hastalar düşük risk taşımaktadır (esas olarak, risk faktörlerinin hiçbirinin bulunmadığı, tek başına AF'si olan 65 yaş altı hastalar) ve günlük 75-325 mg aspirin kullanımı veya hiçbir antitrombotik tedavi kullanılmaması önerilmektedir. 	I	B	52
Mekanik kalp kapakçıkları olan AF hastaları için, mitral pozisyonunda en az 2.5'lik ve aort kapağı için en az 2.0'lik bir INR'yi koruyarak, protez tipine ve konumuna dayalı olarak VKA ile antikoagülasyonun hedef yoğunluğunun belirlenmesi önerilmektedir.	I	B	63, 64
AF'si olan hastalar gibi atriyal flutteri olan hastalar için de antitrombotik tedavi önerilmektedir.	I	C	
Antitrombotik tedavi seçimi AF paterninden bağımsız olarak (yani, paroksizmal, ısrarcı veya kalıcı) aynı kriterler kullanılarak değerlendirilmelidir.	IIa	A	47, 48
Bir "klinik açıdan önemli majör olmayan" risk faktörü olan çoğu hastada, kanama komplikasyonu riskinin değerlendirilmesi, ayarlanmış kronik antikoagülasyonu güvenle sürdürebilme yetisi ve hasta tercihlerine dayalı olarak, aspirinden ziyade OAK tedavisi (örn., VKA ile) düşünülmelidir.	IIa	A	47, 48
Düşük risk taşıyan hiçbir risk faktörünün bulunmadığı hastalarda (esas olarak, risk faktörlerinin hiçbirinin bulunmadığı, tek başına AF'si olan < 65 yaşındaki hastalar), aspirin kullanımından ziyade hiçbir antitrombotik tedavinin kullanılmaması düşünülmelidir.	IIa	B	47, 48
Düşük bir kanama riskinin bulunduğu, net bir OAK tedavisi kontrendikasyonu olan (örn., antikoagülasyon takibini başaramayan veya sürdüremeyen) veya OAK tedavisi almayı reddeden hastalarda inmenin önlenmesi için günlük 75-100 mg aspirin artı 75 mg klopidogrel ile kombinasyon tedavisi düşünülmelidir.	IIa	B	58
Özellikle yaşlılarda, antitrombotik tedavi reçete ederken (VKA veya aspirin) kanama riski değerlendirilmesi yapılmalı ve aspirin ile kanama riski VKA ile gözlenen kanama riski ile benzer kabul edilmelidir.	IIa	A	56, 60, 65
OAK veya aspirin ile antitrombotik tedaviye başladıktan sonra, dikkatli ve düzenli inceleme gerektiren ve kanama riskinin değerlendirilmesi için ≥ 3 olan bir skorun "yüksek risk" gösterdiği, HAS-BLED skoru (hipertansiyon, anormal böbrek/karaciğer işlevi, inme, kanama öyküsü veya yatkınlığı, labil INR, ileri yaş (>65), eşzamanlı olarak ilaçlar/alkol) kanama riskinin değerlendirilmesine yönelik hesaplama olarak kabul edilmelidir.	IIa	B	60
Mekanik protez kalp kapakçıkları veya yüksek tromboembolizm riski olmayan ve kanama riski taşıyan cerrahi veya tanısal işlemler yapılacak hastalarda heparin ile köprüleme antikoagülasyon tedavisi olmaksızın, OAK kesilebilir (48 saatte varan bir süre boyunca subterapötik antikoagülasyon ile).	IIa	C	
Mekanik protez kalp kapakçığı veya yüksek tromboembolizm riski olan ve cerrahi veya tanısal işlemler yapılacak AF'li hastalarda OAK tedavisinin geçici olarak duraklatılması sırasında DMAH veya unfaksiyone heparinin terapötik dozları ile "köprüleme" antikoagülasyonu düşünülmelidir.	IIa	C	
Cerrahi işlemlerin ardından, yeterli hemostazın mevcut olduğu varsayılarak, cerrahi girişim aşamında (veya bir sonraki sabah) OAK tedavisine "olağan" idame dozunda (bir yüklem dozuna olmaksızın) yeniden başlanmalıdır.	IIa	B	
Antitrombotik tedavi için yararların, risklerin ve ihtiyacın düzenli aralıklarda yeniden değerlendirilmesi düşünülmelidir.	IIa	C	
Akut inme veya GİA ile başvuran AF hastalarında, kontrol altında olmayan hipertansiyonun tedavisi antitrombotik tedaviye başlamadan önce sağlanmalı ve hemorajinin dışlanması için serebral görüntüleme (bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme) yapılmalıdır.	IIa	C	
Hemoraji yokluğunda, inmeden yaklaşık 2 hafta sonra OAK tedavisi düşünülmeli ancak, hemoraji varlığında, antikoagülasyon verilmemelidir.	IIa	C	
Büyük bir serebral enfarktüs varlığında, hemorajik dönüşüm riski göz önünde bulundurularak, antikoagülasyona başlama zamanının geciktirilmesi düşünülmelidir.	IIa	C	

Devamı var

Devam

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay. ^c
AF'si ve akut bir TIA'sı olan hastalarda, serebral enfarktüs veya hemoraji yokluğunda OAK tedavisi mümkün olduğunca çabuk uygulanmalıdır.	IIa	C	
Başka hiçbir risk faktörü olmayan < 65 yaşındaki kadın hastalar gibi, bir "klinik açıdan önemli majör olmayan" risk faktörü olan bazı hastalarda, OAK tedavisinden ziyade aspirin düşünülebilir.	IIb	C	
Yüksek risk altındaki hastalarda cerrahi işlemler OAK tedavisinin 48 saatten daha uzun bir süre duraklatılmasını gerektirdiğinde, unfraksiyone heparin veya subkutan DMAH düşünülebilir.	IIb	C	
VKA ile uygulanan olağan yoğunlukta antikoagülasyon tedavisi altında (INR 2.0-3.0) iskemik inme veya sistemik embolizmi tekrarlayan AF hastalarında, bir antiplatelet ajanının eklenmesinden ziyade, antikoagülasyonun yoğunluğunun 3.0-3.5'lik maksimum hedef INR'ye artırılması düşünülebilir.	IIb	C	

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

"Majör" risk faktörleri AF'si olan inme hastaları için en yüksek risk ile ilişkilendirilenlerdir ve geçmişteki tromboembolizmi (inme, GİA veya sistemik embolizm), yaş \geq 75'i, ve romatizmal mitral darlığını içermektedir. "Klinik açıdan önemli majör olmayan" risk faktörleri hipertansiyonu, kalp yetersizliğini veya orta ila ağır derecede LV işlev bozukluğunu (ejeksiyon fraksiyonu en fazla %40) ve diabetes mellitusu içermektedir. (Kanıt Düzeyi A). Diğer "klinik açıdan önemli majör olmayan" risk faktörleri kadın cinsiyetini, 65 ila 74 arası yaşı ve damar hastalığını (miyokart enfarktüsü, kompleks aort plağı, karotid hastalığı, periferik arter hastalığı) içermektedir. Bu risk faktörüne dayalı valvüler olmayan AF yaklaşımı şu kısaltma ile de ifade edilebilir: CHA₂DS₂-VASc, [Kalp yetersizliği, hipertansiyon, yaş \geq 75 (iki kat), diyabet, inme (iki kat), damar hastalığı, yaş 65-74 ve cinsiyet kategorisi (kadın)]. Bu şema 2 puanın bir inme veya GİA öyküsüne veya yaş \geq 75'e verildiği ve her bir puanın yaş 65-74'e, hipertansiyon öyküsüne, diyabete, yakın zamanda geçirilen kardiyak yetmezliğe, damar hastalığına (miyokart enfarktüsü, kompleks aort plağı, karotid hastalığı, periferik arter hastalığı) ve kadın cinsiyetine verildiği bir puanlama sistemine dayanmaktadır.

AF = atriyal fibrilasyon; CHADS₂ = Kalp yetersizliği, hipertansiyon, yaş, diyabet, inme (iki kat); INR = uluslararası normalleştirilmiş oran; DMAH = Düşük molekül ağırlıklı heparin; OAK = oral antikoagülan; GİA = geçici iskemik atak; VKA = K vitamini antagonisti.

AF ve AKS/PKG'de antitrombotik tedavi için öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay. ^c
Stabil koroner arter hastalığı olan AF hastalarında elektif PKG'nin ardından, ÇMS düşünülmelidir ve ilaç salınımlı stentlerden kaçınılmalıdır veya bunların kullanımı ÇMS'ye karşı anlamlı bir yararın beklendiği klinik ve/veya anatomik durumlar (örn., uzun lezyonlar, küçük damarlar, diyabet vs.) ile sınırlandırılmalıdır.	IIa	C	
Elektif PKG'nin ardından, kısa dönemde üçlü tedavi (VKA, aspirin ve klopidogrel) düşünülmelidir ve bunun ardından daha uzun vadeli tedavi için (1 yıla varan), VKA artı günlük 75 mg klopidogrel (veya alternatif olarak, günlük 75-100 mg aspirin artı PPI'ler, H2 antagonistleri veya antasidler ile mide koruması) düşünülmelidir.	IIa	C	
Elektif PKG'nin ardından, klopidogrel bir ÇMS implantasyonundan sonra en az 1 ay boyunca ancak ilaç salınımlı bir stent ile daha uzun bir süre boyunca (sirolimus salınımlı stent için en az 3 ay ve paklitaksel salınımlı stent için en az 6 ay) VKA artı aspirin ile kombine olarak düşünülmelidir; gerekli olması halinde, bunun ardından, VKA artı günlük 75 mg klopidogrel (veya alternatif olarak, günlük 75-100 mg aspirin artı PPI'ler, H2 antagonistleri veya antasidler ile mide koruması) düşünülmelidir.	IIa	C	
AF'si olan hastalarda PKG ile veya PKG olmadan bir AKS'nin ardından, üçlü tedavi (VKA, aspirin ve klopidogrel) kısa vadede (3-6 ay) veya düşük kanama riski olan seçilmiş hastalarda daha uzun vadede düşünülmelidir ve bunu VKA artı günlük 75 mg klopidogrel (veya alternatif olarak, günlük 75-100 mg aspirin artı PPI'ler, H2 antagonistleri veya antasidler ile mide koruması) ile uzun vadeli tedavi takip etmelidir.	IIa	C	
Çok yüksek tromboembolizm riski olan antikoagüle hastalarda, VKA ile duraklatılmayan tedavi tercih edilen strateji olmalıdır ve radial giriş terapötik antikoagülasyon sırasında bile (INR 2-3) ilk tercih olmalıdır.	IIa	C	
VKA klopidogrel veya düşük doz aspirin ile kombine halde verildiğinde, 2.0-2.5'lik bir INR aralığı ile, antikoagülasyon dozu yoğunluğunun dikkatlice düzenlenmesi düşünülebilir.	IIb	C	
AF'si olan hastalarda revaskülarizasyonun ardından, ilk 12 ayda VKA artı tek bir antiplatelet ilaç düşünülebilir ancak bu strateji kapsamlı şekilde değerlendirilmemiştir ve artmış bir kanama riski ile ilişkilendirilmektedir.	IIb	C	
Stabil damar hastalığı olan hastalarda (örn., akut olay olmaksızın, >1 yıl), VKA monoterapisi düşünülebilir ve müteakip bir kardiyovasküler olay yokluğunda eşzamanlı antiplatelet tedavi reçete edilmemelidir.	IIb	C	

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

AKS = akut koroner sendrom; AF = atriyal fibrilasyon; ÇMS = çıplak metal stent; INR = uluslararası normalleştirilmiş oran; PKG = perkütan koroner girişim; PPIs = proton pompa inhibitörleri; VKA = K vitamini antagonisti.

Kardiyoversiyonda antikoagölasyon önerileri

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay. ^c
En az 48 saat süren AF'si olan hastalar için veya AF süresi bilinmediğinde, OAK tedavisi (INR 2.0-3.0) yöntemden bağımsız olarak (elektiriksel veya oral/i.v. farmakolojik) kardiyoversiyondan önce en az 3 hafta boyunca ve kardiyoversiyondan sonra 4 hafta boyunca önerilmektedir.	I	B	63
Hemodinamik instabilite nedeniyle acil kardiyoversiyon gerektiren AF hastaları için, heparin (infüzyonun izlediği i.v. UFH bolusu veya ağırlığa göre ayarlanmış terapötik dozda DMAH) önerilmektedir.	I	C	
En az 48 saat süren AF'si olan hastalar için veya AF süresi bilinmediğinde acil kardiyoversiyondan sonra, elektirik kardiyoversiyon yapılan hastalarla benzer şekilde, OAK tedavisi en az 4 hafta boyunca önerilmektedir.	I	B	63
48 saatin altında AF'si olan ve yüksek inme riski taşıyan hastalar için perikardiyoversiyon, i.v. heparin veya ağırlığa göre ayarlanmış terapötik dozda DMAH ve takiben bir VKA ile uzun vadeli OKA (INR 2.0-3.0) tedavisi önerilmektedir.	I	B	47, 54, 63
Eğer AF 48 saat veya daha uzun süreliyse, elektirik kardiyoversiyon geçiren hastalarla benzer şekilde, OAK tedavisi acil kardiyoversiyondan sonra en az 4 hafta boyunca önerilmektedir.	I	B	63
Yüksek inme riski taşıyan hastalarda, VKA (INR 2.0-3.0) ile uygulanan OAK tedavisinin uzun süre devam ettirilmesi önerilmektedir.	I	B	47, 54, 63
Kardiyoversiyondan önce antikoagölasyona bir alternatif olarak, sol atrium veya sol atriyal appendiks trombüsünü dışlamak için TÖE kılavuzluğunda kardiyoversiyon önerilmektedir.	I	B	42
Tanımlanabilir trombüs olmayan ve TÖE kılavuzluğunda kardiyoversiyon uygulanan hastalar için, heparin ile antikoagölasyondan hemen sonra kardiyoversiyon önerilmektedir ve kardiyoversiyondan sonra en az 4 hafta boyunca sürdürülmesi gereken OAK tedavisi sağlanana kadar heparine devam edilmelidir.	I	B	42
TÖE kılavuzluğunda bir strateji izlenen ve trombüs saptanan hastalar için en az 3 hafta boyunca VKA (INR 2.0-3.0) tedavisi ve takiben trombüsün çözüldüğünden emin olmak için tekrar TÖE önerilmektedir.	I	C	
Kardiyoversiyon yapılan atrial flutter hastaları için, AF hastalarındaki gibi antikoagölasyon önerilmektedir.	I	C	
İnme veya AF nüksü için risk faktörleri olan hastalarda, kardiyoversiyondan sonra belirgin olarak sinüs ritminin idamesi sağlansa bile OAK tedavisi yaşam boyu sürdürülmelidir.	IIa	B	63
Eğer TÖE tekrarda trombüsün çözüldüğü açıkça görülmüşse, kardiyoversiyon yapılmalı ve OAK tedavi 4 hafta boyunca veya yaşam boyu (risk faktörleri varsa) sürdürülmelidir.	IIa	C	
Eğer TÖE tekrarda trombüs kalmışsa, alternatif bir strateji (örn., hız kontrolü) düşünülebilir.	IIb	C	
Açıkça 48 saatin altında AF süresi olan ve hiçbir tromboembolik risk faktörü olmayan hastalar için, kardiyoversiyon sonrasında oral antikoagölasyona ihtiyaç duyulmaksızın, i.v. heparin veya ağırlığa göre ayarlanmış terapötik dozda DMAH kardiyoversiyon sırasında düşünülebilir.	IIb	C	

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

AKS = akut koroner sendrom; AF = atriyal fibrilasyon; ÇMS = çıplak metal stent; INR = uluslararası normalleştirilmiş oran; PKG = perkütan koroner girişim; PPIs = proton pompa inhibitörleri; VKA = K vitamini antagonisti.

4.1.6.7 Akut ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsü ile birlikte primer perkütan girişim

Bu tip hastalara genelde akut koşulda aspirin, klopidogrel ve heparin verilmektedir. Hastalar yüksek bir trombüs yükü sergilediklerinde, bir "bail-out" seçeneği olarak bivalirudin veya GPI'ler verilebilir. Trombüsün mekanik yolla çıkarılması (örn., trombüs aspirasyonu) desteklenmektedir. Bu tip antitrombotik tedavi kombinasyonları ile gözlenen kanama riski göz önünde bulundurulduğunda, GPI'ler veya bivalirudin "bail-out" seçeneği haricinde, INR>2 olduğunda düşünülmeyecektir. Orta ila uzun vadeli tedavi için, üçlü tedavi (VKA, aspirin ve klopidogrel) başlangıç döneminde (3-6 ay boyunca)

ca) veya düşük kanama riski olan seçilmiş hastalarda daha uzun süre boyunca kullanılmalı ve bunu VKA artı günlük 75 mg klopidogrel ile (veya alternatif olarak, günlük 75-100 mg aspirin artı mide koruması) daha uzun vadeli tedavi (12 aya varan) izlemelidir.

4.1.6.8 Akut inme

Aritminin çoğunlukla asemptomatik olarak geliştiği göz önünde bulundurulduğunda, AF'si olan bir hastanın yaygın gözlenen ilk tablosu bir akut inmedir. Bu hastaların tedavilerine yön verecek sınırlı sayıda çalışma verisi bulunmaktadır ve kardiyembolik inmeden sonraki ilk 2 hafta içinde bulunan hastaların daha fazla tromboem-

bolizm nedeniyle daha büyük nükseden inme riski altında olduğuna dair endişe vardır. Bununla birlikte, akut fazda antikoagülasyon, intrakraniyal hemorajiye veya enfarktın hemorajik dönüşümüne neden olabilir.

Akut inme veya GİA ile başvuran AF'li hastalarda, antitrombotik tedaviye başlanmadan önce kontrol edilmeyen hipertansiyon uygun şekilde tedavi edilmeli ve hemorajinin dışlanması için serebral görüntüleme, BT veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmalıdır. Hemoraji yokluğunda, antikoagülasyona 2 hafta sonra başlanmalıdır ancak, hemoraji varlığında, antikoagülasyon verilmemelidir. AF'si ve akut GİA'sı olan hastalarda, antikoagülasyon tedavisine serebral enfarktüs veya hemoraji yokluğunda mümkün olduğunca çabuk başlanmalıdır.

Sessiz inme

AF'si olan hastalarda inme esas olarak embolik olduğundan, asemptomatik serebral embolilerin saptanması yüksek tromboembolizm riski altındaki hastaları tanımlayacaktır. Serebral görüntüleme çalışmaları (BT/MRG) sinüs ritmindeki kontrollere karşı AF hastalarında daha yüksek bir sessiz inme insidansı göstermektedir. Transkraniyal Doppler ultrason aktif bir embolik kaynağa sahip asemptomatik hastaları veya inme öyküsü olup yüksek bir inme nüksü riski altında olan hastaları tanımlayabilir.

4.1.6.9 Atriyal flutter

Atriyal flutter ile bağlantılı inme riski çok sayıda yaşlı hastada geriye dönük olarak çalışılmıştır ve AF'de görülenle benzer bulunmuştur. Dolayısıyla, atriyal flutter'ı olan hastalarda tromboprofilaksi AF hastalarındaki ile aynı kılavuzları izlemelidir.

4.1.7 Kardiyoversiyon

Kardiyoversiyonun ardından artmış tromboembolizm riski iyi bilinmektedir. Dolayısıyla, 48 saatin üzerinde AF veya süresi bilinmeyen AF için elektif kardiyoversiyondan önce antikoagülasyon zorunlu kabul edilmektedir. Gözleme dayalı grup çalışmalarına dayalı olarak, kardiyoversiyondan önce en az 3 hafta boyunca VKA tedavisi (INR 2.0-3.0) verilmelidir. Kırk sekiz saatten uzun AF'nin elektriksel ve farmakolojik kardiyoversiyonu için tromboprofilaksi önerilmektedir. Kardiyoversiyondan sonra sol atriyum/LAA işlev bozukluğuna bağlı (atriyal stunning olarak adlandırılır) tromboembolizm riski nedeniyle kardiyoversiyondan sonra en az 4 hafta boyunca VKA'ya devam edilmelidir. İnme veya AF nüksü için risk faktörleri bulunan hastalarda, kardiyoversiyonun ardından sinüs ritminin görünür idamesinden bağımsız olarak VKA tedavisine yaşam boyu devam edilmelidir.

AF başlangıç süresi kesin olarak < 48 saat olan hastalarda, kardiyoversiyon i.v UFH altında uygun bir şekilde yapılabilir ve tedaviye infüzyon şeklinde veya subkutan DMAH ile devam edilebilir. İnme için risk faktörleri bulunan hastalarda (bkz. Bölüm 4.1.1), OAK'ye kardiyoversiyondan sonra başlanmalı ve OAK'ye yaşam boyu devam edilmelidir. INR terapötik düzeyde olana kadar (2.0-3.0) UFH'ye veya DMAH'a devam edilmelidir. Tromboembolik risk faktörleri olmayan hastalarda OAK gerekmemektedir.

Hemodinamik instabilitesi olan ve AF süresi 48 saatin üzerindeki hastalarda (anjina, miyokart enfarktüsü, şok veya pulmoner ödem), acil kardiyoversiyon yapılmalı ve kardiyoversiyondan önce

UFH veya DMAH uygulanmalıdır. Kardiyoversiyondan sonra, OAK başlanmalı ve heparin INR terapötik düzeye (2.0-3.0) gelene kadar devam ettirilmelidir. OAK tedavisinin süresi (4 hafta veya yaşam boyu) inme risk faktörlerinin varlığına bağlı olacaktır.

4.1.7.1 Transözofageal ekokardiyogram kılavuzluğunda kardiyoversiyon

Kardiyoversiyondan önceki zorunlu 3 haftalık OAK dönemi, TÖE ile LA veya LAA'de trombüs görülmemişse kısaltılabilir. TÖE yalnızca LAA içindeki veya sol atriyumun herhangi bir yerindeki trombüsü göstermekle kalmayıp, aynı zamanda spontan eko-kontrast veya kompleks aort plağını da tanımlayabilir. Erken kardiyoversiyon gerektiğinde, kardiyoversiyon öncesi OAK hasta seçimine veya potansiyel kanama risklerine bağlı olarak verilemediğinde veya yüksek bir LA/LAA trombüs riski olduğunda TÖE kılavuzluğunda kardiyoversiyon stratejisi deneyimli ekip ve uygun olanaklar mevcut ise 3 haftalık kardiyoversiyon öncesi antikoagülasyona alternatif olarak önerilmektedir.⁴² Eğer TÖE'de LA trombüsü saptanmazsa, UFH veya DMAH'a kardiyoversiyondan önce başlanmalı ve bu uygulama OAK ile hedef INR'ye ulaşılan kadar sürdürülmelidir.

Eğer TÖE'de sol atriyumda veya LAA'da bir trombüs saptanırsa, en az 3 hafta boyunca VKA (INR 2.0-3.0) tedavisi gerekir ve bu sürenin sonunda TÖE tekrar edilmelidir.

Eğer trombüs açıkça çözülmüşse, kardiyoversiyon yapılabilir ve kardiyoversiyondan sonra OAK yaşam boyu devam edilir. Eğer trombüs hala aşıkarsa, özellikle AF ile ilgili semptomlar kontrol edildiğinde, ritm kontrol stratejisi bir hız kontrolü stratejisine değiştirilebilir çünkü kardiyoversiyonun yapılması halinde yüksek bir tromboembolizm riski vardır (Şekil 5).

4.1.8 İnmenin önlenmesine yönelik farmakolojik olmayan yöntemler

LAA atriyal trombogenez için ana bölge olarak kabul edilmektedir. Dolayısıyla, LAA orifisinin oklüzyonu AF'si olan hastalarda atriyal trombüs gelişimini ve inmeyi azaltabilir. Belirtmek gerekir ki, tam olmayan oklüzyon izlem boyunca olguların %40'a varan bir kısmında meydana gelebilir ve bu tip bir tam olmayan LAA oklüzyonu inmenin meydana gelmesi için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Özellikle, kronik antikoagülasyon tedavisine karşı kontrendikasyonları olan hastalar LAA oklüzyonu için aday olarak kabul edilebilir. PROTECT AF (Atriyal Fibrilasyonu olan Hastalarda Embolik Korunma için WATCHMAN Sol Atriyal Appendiks Sistemi) çalışması⁶² 707 uygun hastayı LAA'nın perkütan olarak kapatılmasına (WATCHMAN cihazı kullanılarak) ve ardından warfarinin kesilmesine (girişim, n=463) veya VKA tedavisine (INR aralığı 2-3; kontrol, n=244) randomize etmiştir. WATCHMAN cihazının birincil etkinlik oranı (inmeyi, kardiyovasküler ölümü ve sistemik embolizmi içeren bir bileşik sonlanım noktası) VKA'ninkinden aşağı bulunmamıştır (oran 0.62; %95 güven aralığı 0.35-1.25). Esas olarak işlem ilişkili komplikasyonlara bağlı olarak, kontrol grubuna göre girişim grubunda daha yüksek oranda olumsuz güvenilirlik olayı gözlenmiştir.

4.2 Hız ve ritm tedavisi

4.2.1 Akut hız ve ritm tedavisi

AF'si olan hastaların akut tedavisi tromboembolik olaylara karşı

akut koruma ve kardiyak fonksiyonun akut iyileşmesi ile gerçekleştirilmektedir. AF ile ilgili semptomların şiddeti sinüs ritminin akut şekilde yeniden sağlanmasına (ağır şekilde bozukluk bulunan hastalarda) veya ventrikül hızının akut yönetimine (çoğu diğer hastada) ilişkin kararı etkilemelidir.

4.2.1.1 Akut hız kontrolü

Uygun olmayan bir ventrikül hızı ve ritmin düzensizliği AF hastalarında semptomlara ve ağır hemodinamik rahatsızlığa neden olabilir. Hızlı bir ventrikül yanıtına sahip hastalar çoğunlukla ventrikül hızının akut kontrolüne ihtiyaç duymaktadırlar. Stabil hastalarda, bu β -blokerlerin veya nondihidropiridin kalsiyum kanal antagonistlerinin oral yolla uygulanması ile sağlanabilir. Ciddi bozukluk bulunan hastalarda, atriyoventriküler düğüm iletiminin hızlıca yavaşlatılmasında i.v. verapamil veya metoprolol çok kullanışlı olabilir. Akut koşullarda, hedef ventrikül hızı genellikle 80-100 bpm olmalıdır. Seçilmiş hastalarda ve özellikle ileri derecede bozulmuş LV fonksiyonu olan hastalarda, amiodaron kullanılabilir. Yavaş ventrikül hızlarının gözlendiği AF atropine (0.5-2 mg i.v.) yanıt verebilir ancak semptomatik bradikardisi olan birçok hasta acil kardiyoversiyon veya sağ ventriküle geçici bir kalp pili elektrodu yerleştirilmesine ihtiyaç duyabilir.

Hız kontrol tedavisine akut olarak başlanmasının ardından ge-

nelde bir uzun vadeli hız kontrol stratejisi uygulanmalıdır; ilaçların ve dozların ayrıntıları Bölüm 4.3.2'de verilmektedir.

4.2.1.2 Farmakolojik kardiyoversiyon

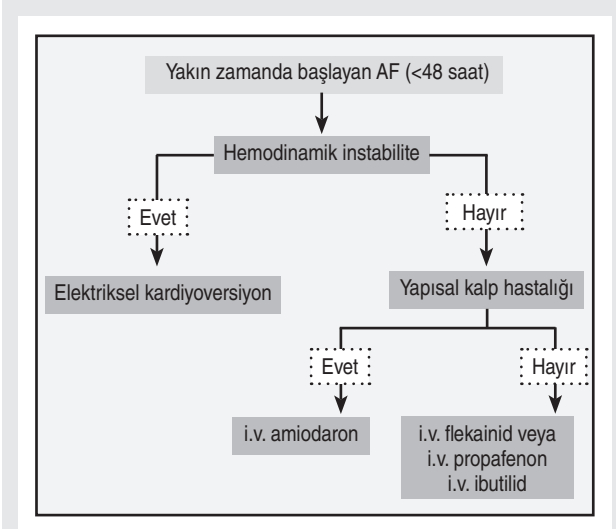
Birçok AF nöbeti ilk saatler veya günler için kendiliğinden sonlanmaktadır. Eğer tıbbi açıdan endikeyse, (örn., ciddi bozukluk bulunan hastalarda), yeterli hız kontrolüne rağmen semptomatik kalan hastalarda veya ritm kontrolü tedavisinin izlendiği hastalarda, farmakolojik AF kardiyoversiyonuna antiaritmik bir ilacın bolus uygulaması ile başlanabilir.

Antiaritmik ilaçlar ile konversiyon hızı DCC ile olduğundan daha düşüktür, ancak uyanık sedasyon veya anestezi gerektirmemektedir ve AF nüksünün önlenmesi için antiaritmik ilaç tedavisi seçimini kolaylaştırabilir. Farmakolojik kardiyoversiyon geçiren çoğu hasta ventriküler proaritmik blok gibi proaritmik olayların saptanması için ilaç infüzyonu sırasında ve ardından bir süre boyunca (çoğunlukla ilaç eliminasyon yarı ömrünün yaklaşık yarısı kadar) sürekli tıbbi gözetim ve EKG takibi gerektirmektedir. Tekrarlanan oral farmakolojik kardiyoversiyon ("hap cepte" tedavisi)⁶⁷ bu tip bir girişimin güvenliliğinin belirlenmesinden sonra seçilmiş ambulator hastalarda uygun olabilir (bkz. Sayfa 26). Farmakolojik kardiyoversiyon için çeşitli ajanlar mevcuttur (Tablo 12).

Tablo 12 (Yakın zamanda başlayan) AF'nin farmakolojik konversiyonu için ilaçlar ve dozlar

İlaç	Doz	İzlem dozu	Riskler
Amiodaron	1 saat boyunca 5 mg/kg i.v.	50 mg/h	Flebit, hipotansiyon, ventrikül hızını yavaşlatacaktır. Sinüs ritmine gecikmiş AF konversiyonu.
Flekainid	10 dakika boyunca 2 mg/kg i.v. veya 200-300 mg p.o.	N/A	Belirgin yapısal kalp hastalığı olan hastalar için uygun değildir; QRS süresini ve dolayısıyla QT aralığını uzatabilir; ve atriyal fluttera konversiyona ve ventriküllere 1:1 iletime bağlı olarak ventrikül hızını artırabilir.
İbutilid	10 dakika boyunca 1 mg i.v.	10 dakika beklemeden sonra 10 dakika boyunca 1 mg i.v.	QT aralığının uzamasına ve torsades de pointes'a neden olabilir; anormal T-U dalgaları veya QT uzaması izlenmelidir. Ventrikül hızını yavaşlatacaktır.
Propafenon	10 dakika boyunca 2 mg/kg i.v. veya 450-600 mg p.o.		Belirgin yapısal kalp hastalığı olan hastalar için uygun değildir; QRS süresini uzatabilir; ventrikül hızını biraz yavaşlatacaktır ancak atriyal fluttera konversiyona ve ventriküllere 1:1 iletime bağlı olarak ventrikül hızını artırabilir.
Vernakalant	10 dakika boyunca 3 mg/kg i.v.	15 dakikalık istirahatten sonra 10 dakika boyunca 2 mg/kg i.v.'lik ikinci infüzyon	Bu zamana kadar yalnızca klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir; yakın zamanda ruhsatlandırılmıştır. ^{68-70a}

^aVernakalant Avrupa İlaç Ajansı tarafından erişkinlerde yakın zamanda başlayan AF'nin sinüs ritmine hızlı kardiyoversiyonu için ruhsatlandırılmak üzere yakın zamanda önerilmiştir (cerrahi olmayan hastalarda ≤ 7 gün; cerrahi hastalarda ≤ 3 gün).^{68,69} AVRO çalışmasında (Yakın zamanda başlayan atriyal fibrilasyonu olan kişilerde amiodaron karşı vernakalant enjeksiyonuna ilişkin ileriye dönük, randomize, çift kör, aktif kontrollü, çok merkezli bir faz III üstünlük çalışması) amiodaron ile yapılan doğrudan bir karşılaştırmada, AF'nin sinüs ritmine hızlı konversiyonu için vernakalant amiodarondan daha etkili bulunmuştur (tedaviye başladıktan 90 dakika sonra %5.7'ye karşı %51.7; $p < 0.0001$).⁷⁰ Başlangıçta bir intravenöz infüzyon olarak verilecektir (10 dakika boyunca 3 mg/kg) ve gerekli olması halinde, 15 dakikalık gözlemden sonra, bir başka intravenöz infüzyon verilecektir (10 dakika boyunca 2 mg/kg). Vernakalant sistolik kan basıncı < 100 mmHg olan, ciddi aort darlığı olan, kalp yetersizliği olan (sınıf NYHA III ve IV), son 30 gün içinde AKS geçiren veya QT aralığı uzaması olan hastalarda kontrendikedir. Kullanımından önce hastalar yeterli düzeyde hidrate edilmelidirler. EKG ve hemodinamik takip kullanılmalıdır ve gerekli olması halinde infüzyonun ardından DCC uygulanabilir. İlaç stabil koroner arter hastalığı, hipertansif kalp hastalığı veya hafif kalp yetersizliği olan hastalarda kontrendike değildir. Bu ilacın klinikteki konumu henüz belirlenmemiştir ancak olasılıkla, hipertansiyon, koroner arter hastalığı veya hafif ila orta derecede (NYHA sınıfı I-II) kalp yetersizliği ile ilişkili AF'si veya tek başına AF'si olan hastalarda yakın zamanda başlayan AF'nin akut şekilde sonlandırılması için kullanılacaktır. AKS = akut koroner sendrom; AF = atriyal fibrilasyon; DCC = doğru akım kardiyoversiyon; i.v. = intravenöz; N/A = uygulanabilir değil; NYHA, New York Kalp Derneği; p.o. = per os; QRS = QRS süresi; QT = QT aralığı; T-U = anormal repolarizasyon (T-U) dalgaları.



Şekil 6 Farmakolojik kardiyoversiyon için değerlendirilen hastalarda yakın zamanda başlayan AF'nin doğrudan akımla konversiyonu ve farmakolojik kardiyoversiyonu. AF = atriyal fibrilasyon; i.v. = intravenöz.

Kısa süreli (özellikle 24 saat) AF'si olan hastalara intravenöz yolla verilen **flekainid** sinüs ritminin yeniden sağlanması üzerine belirli bir etki göstermektedir (6 saatte %67-92). Olağan doz 10 dakika boyunca 2 mg/kg'dir. Hastaların çoğunluğu intravenöz uygulamadan sonraki ilk saat içinde sinüs ritmine dönmektedir. Flekainid atriyal flutter'ın veya ısrarcı AF'nin sonlandırılmasında nadiren etkilidir.

Oral flekainid uygulaması yeni başlayan AF için etkili olabilir. Önerilen dozlar 200-400 mg'dır (ayrıca, bkz. "hap cepte" yaklaşımı). Flekainid anormal LV fonksiyonunu ve iskemiyi içeren altta yatan kalp hastalığı bulunan hastalarda kullanılmamalıdır.

Çeşitli plasebo kontrollü randomize çalışmalar yeni başlayan AF'nin sinüs ritmine dönüşümünde **propafenonun** etkinliğini göstermiştir. Birkaç saat içinde, beklenen dönüşüm oranı intravenöz kullanımdan sonra %41 ile 91 arasında bulunmuştur (10-20 dakika boyunca 2 mg/kg). Plasebo ile tedavi edilen hastalarda karşılık gelen erken dönüşüm oranları %10-29 olarak belirlenmiştir. Propafenon ısrarcı AF'nin konversiyonu ve atriyal flutter için yalnızca sınırlı bir etkinliğe sahiptir. Flekainid ile benzer olarak, propafenon anormal LV fonksiyonunu ve iskemiyi içeren altta yatan kalp hastalığı olan hastalarda kullanılmamalıdır. Buna ilave olarak, zayıf β -bloke edici özelliklerine bağlı olarak, propafenon ağır obstrüktif akciğer hastalığında kullanılmamalıdır. Konversiyona kadar geçen zaman 30 dakika ile 2 saat arasında değişmektedir. Propafenon oral yolla uygulanması halinde de etkilidir (2 ile 6 saat arasında konversiyon).

Amiodaron ile kardiyoversiyon flekainid veya propafenondan birkaç saat sonra meydana gelmektedir. Plasebo ile tedavi edilen hastalarda 24 saatte gözlenen yaklaşık konversiyon oranı, %40-60 düzeyinde iken amiodaron tedavisinden sonra bu oran %80-90'a yükselmiştir. Kısa ve orta dönemde, amiodaron kardiyoversiyon sağlamamaktadır. Yirmi dört saatte, tümünde olmasa da bazı randomize çalışmalarda amiodaron kontrole göre daha iyi etki göstermiştir.

Farmakolojik kardiyoversiyon için öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay. ^c
Farmakolojik kardiyoversiyon tercih edildiğinde ve yapısal kalp hastalığı olmadığında, yakın zamanda başlayan AF'nin kardiyoversiyonu için intravenöz flekainid veya propafenon önerilmektedir.	I	A	71-73
Yakın zamanda başlayan AF'si ve yapısal kalp hastalığı olan hastalarda, intravenöz amiodaron önerilmektedir.	I	A	74-76
Yakın zamanda başlayan AF'si ve anlamlı yapısal kalp hastalığı olmayan seçilmiş hastalarda, tıbbi açıdan güvenli bir ortamda önceden yapılan testlerde güvenilirliği kanıtlanmış olan flekainid veya propafenonun tek bir yüksek oral dozunun uygulanması (hap cepte yaklaşımı) düşünülmelidir.	IIa	B	67
Yakın zamanda başlayan AF'si ve yapısal kalp hastalığı olan ancak hipotansiyonu olmayan veya konjestif kalp yetersizliği sergilemeyen hastalarda, ibutilid düşünülebilir. Serum elektrolitleri ve QTc aralığı normal aralık dahilinde olmalıdır ve hastalar proarritmi riski nedeniyle infüzyon boyunca ve infüzyondan sonra 4 saat boyunca yakından takip edilmelidirler.	IIb	A	71, 77
Diğoksın (kanıt düzeyi A), verapamil, sotalol, metoprolol (kanıt düzeyi B), diğer β -blokerler ve ajmalin (kanıt düzeyi C) yakın zamanda başlayan AF'nin sinüs ritmine konversiyonunda etkili değildir ve önerilmemektedir.	III	A B C	

^aÖneri sınıfı.

^bKanıtlı düzeyi.

^cKaynaklar.

AF = atriyal fibrilasyon; i.v. = intravenöz.

Yeni başlayan AF'si olan hastalarda, dozlar arasında 10'ar dakika beklemek suretiyle, her biri 10 dakika boyunca 1 mg'lık bir veya iki infüzyon halinde uygulanan **ibutilid**, bilinen az bir etkisi olan ilaçları içeren bir kontrol grubunu veya plasebo kontrolü barındıran, çeşitli iyi düzenlenmiş randomize çalışmalarda 90 dakika içinde ~ %50 oranında konversiyon oranları göstermiştir. Konversiyona kadar geçen zaman ~ 30 dakikadır. En önemli yan etki çoğunlukla sürekli olmayan polimorfik ventrikül taşikardisidir ancak DCC gerekebilir ve QTc aralığının ~ 60 ms kadar artması beklenmektedir. Bununla birlikte, ibutilid AF'ye göre atriyal flutter konversiyonu için daha etkilidir.

Diğer ilaçlar (Tablo 12'deki ^a dipnotuna bakınız)

İki farklı **sotalol** dozajına karşı plasebo etkisini karşılaştıran bir çalışmada %14 (2/14 hasta), %11 (2/11 hasta) ve %13 (2/16 hasta) konversiyon oranları bulunmuştur. Bu farklar anlamlı olmamıştır.

AF'si olan 79 hastada yapılan bir çalışmada (ancak kontrol grubu olmayan), hastaların %13'ü intravenöz **β -bloker** (metoprolol) tedavisinden sonra sinüs ritmine konversiyon göstermiştir. Atenolol,

karvedilol, bisoprolol, propranolol, timolol veya esmolol için hiçbir önemli rapor yayınlanmamıştır.

Plasebo ile **verapamili** karşılaştıran yeterli büyüklüğe sahip hiçbir randomize kontrollü çalışma yayınlanmamıştır. Verapamili flekainid, esmolol veya propafenon ile karşılaştıran çalışmalarda, verapamil verilen 17, 24 ve 29 hastada sırasıyla %6, %12 ve %14 oranında sinüs ritmine dönüşüm olmuştur.

Digoksin AF'nin sonlandırılması için etkili değildir. Yedi günden daha kısa süren AF'si olan 239 hastada yapılan bir çalışmada, 16 saatteki konversiyon oranı plasebo ile tedavi edilen hastalarda %46 ve digoksin verilen hastalarda %51 olmuş; 40 ve 82 hastada yapılan diğer iki çalışma ise, sırasıyla %47'ye karşı %40 ve %32'ye karşı %14 (digoksine karşı plasebo) konversiyon oranları saptamıştır.

Sonuç olarak, digoksinin hiçbir etkisi olmadığına dair iyi kanıtlar bulunmaktadır. Kanıtlar verapamil için daha az anlaşılır olmasına karşın, bildirilen konversiyon oranları ihmal edilebilir bir etkiye işaret etmektedir. Bir çalışmada sotalol herhangi bir etki göstermemiştir ve ajmalin için hiçbir veri mevcut değildir. Metoprolol bildirilen bir çalışmada herhangi bir etki göstermemiştir ve diğer β -bloke edici ajanlar için hiçbir veri bulunmamaktadır.

İlaçlar arasında karşılaştırmalar

Flekainid ve propafenon arasında çeşitli karşılaştırmalar yapılmış ancak yalnızca bir çalışma flekainid için daha iyi konversiyon (sinüs ritminin sağlanması) oranları göstermiştir (sırasıyla, %90 ve 64). İbutilid, hastaların %71'inde konversiyon gösterirken, propafenon hastaların %49'unda konversiyon göstermiş, ancak ibutilid grubunun %10'unda sürekli olmayan ventriküler taşikardi görülmüştür.

Bu çalışmalara dayalı olarak, bu ilaçların konversiyon üzerine olan etkilerinin farklılığına dair net bir sonuca varılamamaktadır. Dolayısıyla, seçim kontrendikasyonlara, yan etkilere ve/veya maliyetlere dayalı olarak yapılabilir.

Özet olarak, yeni başlayan AF'si olan uygun hastalarda (genelde 48 saatten kısa süren), sinüs ritmine farmakolojik kardiyover-siyon için intravenöz flekainid veya propafenon (az düzeyde veya tamamen yok olan alta yatan yapısal kalp hastalığı durumunda) veya amiodaron (yapısal hastalık bulunduğu) denenebilir. (Şekil 6). Beklenen konversiyon oranı ~15-120 dakika içinde \geq %50'dir. İbutilid etkilidir ancak ciddi proaritmi riski ihmal edilemez.²

4.2.1.3 'Hap cepte' yaklaşımı

Hastane içinde uygulanan oral propafenon 3.saatte plasebo alan 121 hastanın 22'sine (%18) karşı 119 hastanın 55'inde (%45) konversiyon sağlamıştır. Daha küçük çalışmalarda, hem propafenon hem de flekainid benzer bir etki göstermiştir.

Orta ölçekli bir çalışmaya göre, oral propafenon (450-600 mg) veya flekainid (200-300 mg) hasta tarafından hastane dışında güvenli (hızlı iletili atriyal fluttera yol açan 1/569 nöbet) ve etkili şekilde (%94, 534/569 nöbet) uygulanabilir.⁶⁷

Bu yaklaşım sık olmayan (örn., ayda bir kez ila yılda bir kez) AF nüksleri olan seçilmiş, yüksek derecede semptomatik hastalarda kullanılabilir. "Hap cepte" tekniğinin hayata geçirilmesi amacıyla, hastalar endikasyonlar ve kontrendikasyonlar için taranmalıdır ve oral tedavi etkinliği ve güvenliliği hastanede test edilmelidir. Hastalara AF semptomları meydana geldiğinde flekainid veya propafenon almaları söylenmelidir.

4.2.1.4 Doğru akım kardiyoversiyon

DCC AF'nin sinüs ritmine konversiyonu için etkili bir yöntemdir.

İşlem

Üç hafta boyunca yeterli antikoagülasyonun veya AF'nin kesin bir başlangıçtan itibaren <48 saat sürdüğünün belgelenememesi durumunda, atriyal trombusların dışlanması için TÖE yapılmalıdır (bkz. Şekil 5). Eğer asistoli veya bradikardi meydana gelirse, bir kalp pili kateteri veya harici pil petlerine ihtiyaç duyulabilir.

Başarılı DCC genellikle şok uygulamasından sonra iki veya daha fazla ardışık P dalgasının varlığı olarak belgelenen, AF sonlanması olarak tanımlanmaktadır. Kanıtlar monofazik defibrilatörlerle göre daha düşük enerji gereksinimleri ve daha büyük etkinlikleri nedeniyle bifazik harici defibrilatörlerin kullanımını desteklemektedir. Çalışmalar bifazik dalga formları kullanıldığında AF için DCC'nin ilk şok başarı oranında anlamlı bir artış göstermiştir.

Günümüzde, elektrot yerleşimi için iki konvansiyonel konum yaygın olarak kullanılmaktadır. Çeşitli çalışmalar anteroposterior elektrot yerleştirmesinin anterolateral yerleştirmeden daha etkili olduğunu göstermiştir.⁷⁸ Eğer ilk şok aritminin sonlandırılması için başarılı olmazsa, elektrotlar yeniden yerleştirilmelidir ve kardiyoversiyon tekrar edilmelidir.

Ayaktan /ambulatuar DCC, hemodinamik açıdan stabil olan ve alta yatan ağır bir kalp hastalığı olmayan hastalarda yapılabilir. İşlemden sonra hastanın hastaneyi terk etmesine izin vermek için en az 3 saatlik EKG takibi ve hemodinamik takip gerekmektedir.

Dahili (internal) kardiyoversiyon özel durumlarda yararlı olabilir; örneğin, bir hastada invazif bir işlem yapılıyor ve kardiyoversiyon kateterleri daha fazla damar girişi gerekmeden yerleştirilebiliyorsa. Ancak, implante edilmiş bir defibrilasyon cihazının bulunması haricinde, bir kardiyoversiyon yöntemi olarak büyük ölçüde terk edilmiştir.

Komplikasyonlar

Kardiyoversiyonun riskleri ve komplikasyonları esas olarak tromboembolik olaylar, kardiyoversiyon sonrası aritmiler ve genel anestezi riskleri ile ilişkilendirilmektedir. İşlem kardiyoversiyondan önceki haftalarda yeterli antikoagülasyon ile veya işlemden önce sol atriyum trombuslarının dışlanması ile azaltılabilen, %1-2 oranında tromboembolizm riski ile ilişkilendirilmektedir. Cilt yanıkları yaygın bir komplikasyondur. Özellikle yapısal kalp hastalığı olan yaşlı hastalar başta olmak üzere, sinüs düğümü işlev bozukluğu olan hastalarda, yeterli bir kaçış ritmi olmayan uzamış sinüs arresti meydana gelebilir. Ventriküler taşikardi ve fibrilasyon gibi tehlikeli aritmiler hipokalemi, digitalis intoksikasyonu veya doğru olmayan senkronizasyon varlığında ortaya çıkabilir. Hasta sedasyon durumunda hipoksik veya hipoventile hale gelebilir ancak hipotansiyon ve pulmoner ödem seyrekir.

Implante kalp pilleri ve defibrilatörleri olan hastalarda kardiyoversiyon

Elektrotlar pacemaker piliinden en az 8 cm uzaklıkta olmalıdır ve anteroposterior konumlandırması önerilmektedir. Bifazik şoklar tercih edilmektedir çünkü bunlar AF'nin sonlandırılması için daha az enerji gerektirmektedirler. Kalp piline bağımlı hastalarda, pacing eşliğinde bir artış beklenmelidir. Bu hastalar dikkatlice takip edilme-

Doğru akım kardiyoversiyon için öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay. ^c
AF'si ve devam eden miyokart iskemisi, semptomatik hipotansiyonu, anjinası veya kalp yetersizliği olan hastalarda yüksek ventrikül hızı farmakolojik önlemlere hemen yanıt vermediğinde acil DCC önerilmektedir.	I	C	
Hızlı taşikardi veya hemodinamik instabilite mevcut olduğunda, preeksitasyonu ve AF'si olan hastalar için acil DCC önerilmektedir.	I	B	82
AF'si olan hastalar için uzun dönem bir ritm kontrol yönetim stratejisine başlamak için elektif DCC düşünülmelidir.	IIa	B	46, 78, 83
DCC başarısının artırılması ve nükseden AF'nin engellenmesi için amiodaron, flekainid, propafenon, ibutilid veya sotalol ile ön tedavi düşünülmelidir.	IIa	B	79-81
Diğer tedavilere refrakter olan yüksek derecede semptomatik hastalarda DCC tekrarlanabilir.	IIb	C	
β-blokerler, diltiazem veya verapamilin DCC başarısının artırılmasındaki veya AF'nin erken dönem nüksünün engellenmesindeki etkinlikleri belirsiz olmasına karşın, hız kontrolü için bu ajanlar ile ön tedavi düşünülebilir.	IIb	C	
Dijitalis toksisitesi olan hastalarda DCC kontrendikedir.	III	C	

^aÖneri sınıfı.^bKanıt düzeyi.^cKaynaklar.

AF = atriyal fibrilasyon; DCC = doğru akım kardiyoversiyon.

lidir. Kardiyoversiyondan sonra, cihaz normal fonksiyondan emin olunması için sorgulanmalı ve değerlendirilmelidir.

Kardiyoversiyon sonrası nüks

DCC'den sonra meydana gelen nüksler üç faza ayrılabilir:

- (1) DCC'den sonraki ilk birkaç dakika içinde meydana gelen, hızlı nüksler.
- (2) DCC'den sonraki ilk 5 gün içinde meydana gelen erken nüksler.
- (3) Daha sonra meydana gelen geç nüksler.

AF nüksüne yatkılaştırıcı faktörler yaş, kardiyoversiyondan önceki AF süresi, geçmiş nüks sayısı, artmış LA boyutu veya azalmış LA fonksiyonu, ve koroner kalp hastalığı veya pulmoner veya mitral kapak hastalığı varlığıdır. Uzun-kısa intervaller şekli den gelen atriyal ektoptik vurumlar, daha yüksek kalp hızları ve atriyal iletimde varyasyonlar AF nüksü riskini arttırmaktadır.

Amiodaron, ibutilid, sotalol, flekainid ve propafenon gibi antia-

ritmik ilaçlar ile ön tedavi sinüs ritminin yeniden sağlanma olasılığını arttırmaktadır.⁷⁹⁻⁸¹

AF'nin sık olmayan bir şekilde (yani, yılda bir veya iki kez) meydana geldiği bazı yüksek derecede semptomatik hastalar rahatsızlık yaşayabilecekleri diğer ritm kontrol modaliteleri veya hız kontrolünden ziyade uzun vadeli ritm kontrol stratejisi olarak olarak tekrar kardiyoversiyon yapılmasını tercih etmektedirler.

4.3 Uzun vadeli tedavi**Genel tedavi**

AF'si olan hastaların klinik tedavisi aşağıda belirtilen beş amacı içermektedir:

- (1) Tromboembolizmin önlenmesi.
- (2) Semptomların ortadan kaldırılması.
- (3) Eşzamanlı kardiyovasküler hastalığın optimal tedavisi.
- (4) Hız kontrolü.
- (5) Ritm bozukluğunun düzeltilmesi.

Bu hedefler münferit değildir ve eşzamanlı olarak takip edilebilirler. İlk strateji uzun vadeli terapötik hedeften farklı olabilir. Birkaç hafta süren semptomatik AF'si olan hastalar için, başlangıç tedavisi anti-koagülasyon ve hız kontrolü iken, uzun vadeli hedef sinüs ritminin yeniden sağlanması olabilir. Eğer hız kontrolü yetersiz semptom azalması sağlarsa, sinüs ritminin yeniden sağlanması net bir uzun vadeli hedef haline gelmektedir. AF'nin hipotansiyona veya kalp yetersizliğinde kötüleşmeye neden olması halinde, erken kardiyoversiyon gerekli olabilir. Bunun aksine, yaşlı hastalarda hız kontrolü ile semptomların iyileşmesi klinisyeni sinüs ritminin yeniden sağlanmasına yönelik çabalardan caydırabilir.

4.3.1 Hız ve ritm kontrolü

AF'nin başlamasından sonraki ilk tedavi her zaman yeterli antitrombotik tedaviyi ve ventrikül hız kontrolünü içermelidir. Eğer nihai hedef sinüs ritminin yeniden sağlanması ve sürdürülmesi ise, sürekli sinüs ritmi bulunmadığı sürece, hız kontrol ilacına izlem boyunca devam edilmelidir. Hedef, nükseden AF'nin meydana geldiği zamanlarda ventrikül hızının yeterli düzeyde kontrol edilmesidir.

Hastanın seyrine bağlı olarak, başlangıçta seçilen strateji yetersiz kalabilir ve ardından ritm kontrol ilaçları veya girişimleri ile desteklenmesi gerekebilir. Uzun süreli AF'nin sinüs ritminin korunmasını zorlaştırması olasıdır,^{23,84-85} ancak erken ritm kontrol tedavisinin yararına ilişkin klinik veriler eksiktir. Bununla birlikte, değerlendirme sürecinin başlarında AF'si olan hastada sinüs ritminin korunmasına yönelik bir fırsat penceresinin olması muhtemeldir.

Ritm kontrolü ile hız kontrolünü karşılaştıran klinik çalışmalar

AF'si olan hastalarda hız kontrolüne karşı ritm kontrolü stratejilerinin sonuçlarını karşılaştıran randomize çalışmalar *Tablo 13* ve *14*'te özetlenmektedir.⁸⁶⁻⁹² Bunlar arasında, Atriyal Fibrilasyonda Ritm Tedavisine İlişkin İzlem Araştırması (AFFIRM) hastalardatüm nedenlere bağlı mortalite (birincil sonuç) veya inme oranı açısından tedavi stratejileri arasında hiçbir fark bulmamıştır⁸⁶ İsrarcı atriyal fibrilasyon için elektriksel kardiyoversiyona karşı hız kontrolü (RACE) çalışması kardiyovasküler mortalitenin ve morbiditenin önlenmesi için (bileşik sonlanım noktası) hız kontrolünün ritm kontro-

Tablo 13 AF'si olan hastalarda ritm kontrolünün ve hız kontrolünün genel özellikleri.⁸⁶⁻⁹²

Çalışma	Kay	Hastalar (n)	Ortalama yaş (yıl)	Ortalama izlem (yıl)	Dahil edilme kriterleri	Birincil sonuç parametresi	Birincil sonuca ulaşan hastalar (n)		
							Hız kontrolü	Ritm kontrolü	P
PIAF (2000)	92	252	61.0	1.0	Isırcı AF (7-360 gün)	Semptomatik iyileşme	76/125 (%60.8)	70/127 (%55.1)	0.32
AFFIRM (2002)	86	4060	69.7	3.5	Paroksizmal AF veya ısırcı AF, yaş ≥65 veya inme veya ölüm riski	Tüm nedenlere bağlı mortalite	310/2027 (%25.9)	356/2033 (%26.7)	0.08
RACE (2002)	87	522	68.0	2.3	<1 yıl boyunca ısırcı AF veya flutter ve 2 yıl boyunca 1-2 kardiyoversiyon ve oral antikoagülasyon Isırcı AF	Bileşik: kardiyovasküler ölüm, KKY, ağır kanama, kalp pili implantasyonu, tromboembolik olaylar, antiaritmik ilaçların ciddi yan etkileri	44/256 (%17.2)	60/266 (%22.6)	0.11
STAF (2003)	88	200	66.0	1.6	(>4 hafta ve <2 yıl), LA boyutu >45 mm, KKY NYHA II-IV, LVEF <%45	Bileşik: toplam mortalite, serebrovasküler komplikasyonlar, KPR, embolik olaylar	10/100 (%10.0)	9/100 (%9.0)	0.99
HOT CAFÉ (2004)	89	205	60.8	1.7	klirik açıdan aşikar ilk ısırcı AF (≥7 gün ve <2 yıl), yaş 50-75 yıl	Bileşik: ölüm, tromboembolik olaylar; intrakraniyal/majör hemoraji	1/101 (%1.0)	4/104 (%3.9)	>0.71
AF-CHF (2008)	90	1376	66	3.1	LVEF ≤35%, KKY semptomları, AF öyküsü (≥6 saat veya DCC <son 6 ay)	Kardiyovasküler ölüm	175/1376 (%25)	182/1376 (%27)	0.59
J-RHYTHM (2009)	91	823	64.7	1.6	Paroksizmal AF	Total mortalite, semptomatik serebral infarktüs, sistemik embolizm, majör kanama, kalp yetersizliği için hastaneye yatış veya fiziksel/psikolojik özürülük bileşimi	89/405 (%22.0)	64/418 (%15.3)	0.012

AF = atriyal fibrilasyon; AFFIRM = Atriyal Fibrilasyonda Ritm Tedavisine İlişkin İzlem Araştırması; KKY = konjestif kalp yetersizliği; KPR = kardiyopulmoner resüsitasyon; DCC = doğru akım kardiyoversiyon; HOT CAFÉ = Kronik Atriyal Fibrilasyon Nasıl Tedavi Edilir; J-RHYTHM = Japonya Atriyal Fibrilasyon için Ritm Tedavisi Çalışması; LVEF = sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; NYHA = New York Kalp Derneği; PIAF = Atriyal Fibrilasyonda Farmakolojik Girişim; RACE = Isırcı atriyal fibrilasyon için elektriksel kardiyoversiyona karşı hız kontrolü; STAF = Atriyal Fibrilasyon Tedavi Stratejileri.

lünden aşağı olmadığını bulmuştur.⁸⁷ Atriyal Fibrilasyon ve Konjestif Kalp Yetersizliği (AF-CHF) çalışması LVEF'si ≤%35, konjestif kalp yetersizliği semptomları ve AF öyküsü olan, hız veya ritm kontrolüne randomize edilmiş hastalar arasında kardiyovasküler mortalite veya herhangi bir nedene bağlı ölüm ve kalp yetersizliği kötüleşmesini içeren ikincil sonuçlarda hiçbir fark gözlemlenmemiştir.⁹⁰

Hastaya göre ayarlanan tedavi

AF tedavisine ritim kontrolü tedavisinin eklenmesine ilişkin karar bireysel bir kararı gerektirmektedir ve dolayısıyla AF tedavisinin başlangıcında tartışılmalıdır. Uzun vadeli bir strateji olarak tek başına hız kontrolünün seçilmesinden önce, klinisyen kalıcı AF'nin gelecekte bireysel olarak hastayı nasıl etkileyebileceğini ve ritm kontrolünün ne derece başarılı olmasının beklendiğini değerlendirmelidir (Şekil 7). AF ile ilgili semptomlar, ritm kontrolü başarısını etkileyebilecek faktörlere ilaveten, hız veya ritm kontrolünün seçilmesine ilişkin kararın alınmasında önemli bir belirleyicidir (örn., global olarak EHRA skoru ile değerlendirilir, Tablo 6). Bu faktörler uzun bir AF öyküsünü, ileri yaşı, daha ağır ilişkili kardiyovasküler hastalıkları, diğer ilişkili tıbbi durumları ve büyümüş LA'yı içermektedir.

Yaşam kalitesi üzerine etkiler

AFFIRM, RACE, Atriyal Fibrilasyonda Farmakolojik Girişim (PIAF) çalışması, ve Atriyal Fibrilasyon Tedavi Stratejileri (STAF) çalışması hız kontrolüne karşı ritm kontrolü ile yaşam kalitesinde hiçbir fark bulmamıştır. Buna karşılık, yaşam kalitesi sağlıklı kontrollere karşı AF'si olan hastalarda anlamlı olarak bozulmaktadır ve post-hoc analizler sinüs ritminin korunmasının yaşam kalitesini iyileştirebileceğini ve iyileşmiş sağkalım ile ilişkilendirilebileceğini öne sürmektedir.

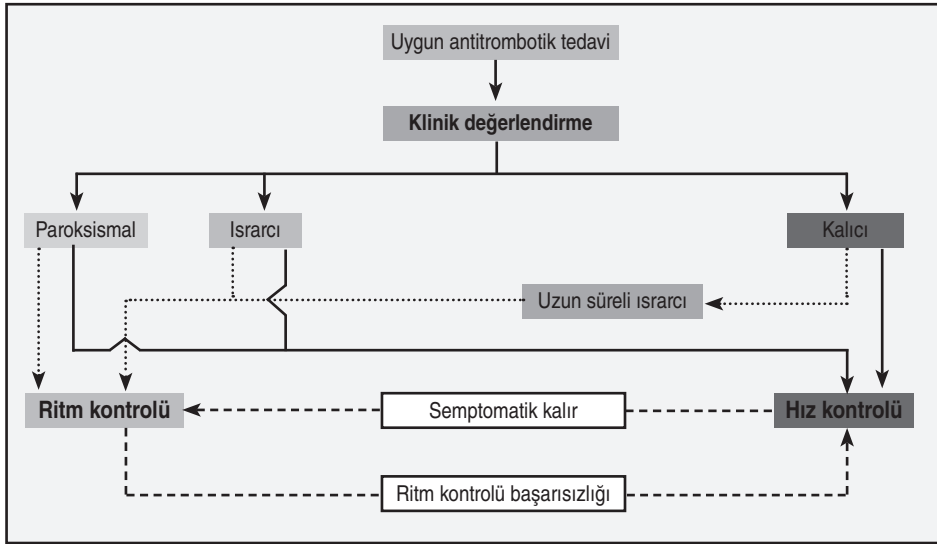
Çalışmalarda AF ile ilgili yaşam kalitesinin değerlendirilmesine yönelik araçlar optimal olmaktan çok uzak bulunmuştur. En sık kullanılan Tıbbi Sonuçlar Çalışması Kısa Form sağlık anketi (SF-36) AF ile ilgili semptomları değil, genel yaşam kalitesini ölçmeye yönelik bir araçtır. Daha yeni anketler AF'ye daha spesifik olup (Toronto Üniversitesi AF Şiddet Ölçeği ve Kanada Kardiyovasküler Derneği AF Şiddeti Ölçeği; sonucusu EHRA skoru ile çok benzerdir^{3,41}) AF'de yaşam kalitesinin değerlendirilmesine yönelik birçok hastalığa spesifik araçlar klinik değerlendirme altındadır. Bunlar yaşam kalitesi ve semptomların değerlendirilmesi için daha iyi araçlar olabilir ancak majör çalışmalarda bu araçlar kullanılmamıştır.

Tablo 14 AF'si olan hastalarda ritm kontrolü ve hız kontrolü çalışmalarındaki olumsuz sonuçların karşılaştırması

Çalışma	Ref.	Tüm nedenlere bağlı ölümler (hız/ritm)	Kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümler	Kardiyovasküler olmayan nedenlere bağlı ölümler	İnme	Tromboembolik olaylar	Kanama
PIAF (2000)	92	4	1/1	1 ^a	ND	ND	ND
AFFIRM (2002)	86	666 (310/356)	167/164	113/165	77/80	ND	107/96
RACE (2002)	87	36	18/18	ND	ND	14/21	12/9
STAF (2003)	88	12 (8/4)	8/3	0/1	1/5	ND	8/11
HOT CAFÉ (2004)	89	4 (1/3)	0/2	1/1	0/3	ND	5/8
AF-CHF (2008)	90	228/217	175/182	53/35	11/9	ND	ND

^aToplam hasta sayısı bildirilmemiştir.

AF = atriyal fibrilasyon; AFFIRM = Atriyal Fibrilasyonda Ritm Tedavisine İlişkin İzlem Araştırması; HOT CAFÉ = Kronik Atriyal Fibrilasyon Nasıl Tedavi Edilir; ND = belirlenmemiştir, PIAF = Atriyal Fibrilasyonda Farmakolojik Girişim; RACE = Isıracı atriyal fibrilasyon için elektriksel kardiyoversiyona karşı hız kontrolü; STAF = Atriyal Fibrilasyon Tedavi Stratejileri.



Şekil 7 Hız ve ritm kontrol stratejilerinin seçimi. AF sırasında kalp hızı doğal olarak yavaş olmadığı sürece, AF'si olan çoğu hastada hız kontrolüne ihtiyaç duyulmaktadır. Hastanın yeterli hız kontrolüne rağmen semptomatik olması veya semptom derecesi, daha genç yaş veya daha yüksek aktivite düzeyleri gibi faktörler nedeniyle bir ritm kontrol stratejisinin seçilmesi halinde, ritm kontrolü hız kontrolüne eklenebilir. Kalıcı AF, AF kategorisi "uzun süreli ısıracı" olarak yeniden tanımlandığında, sinüs ritminin yeniden sağlanması mümkün olmadığı sürece, hız kontrolü ile yönetilmektedir. Paroksizmal AF, özellikle semptomatikse ve altta yatan kalp hastalığı hafif veya hiç yoksa, çoğu kez bir ritm kontrol stratejisi ile yönetilmektedir. Sürekli çizgiler birinci basamak yönetim stratejisini göstermektedir. Kesikli çizgiler geri çekilme amaçlarını temsil etmektedir ve noktalı çizgiler seçilmiş hastalarda kullanılabilen alternatif yaklaşımları göstermektedir.

Kalp yetersizliği ve sol ventrikül fonksiyonu üzerine etkiler

Kalp yetersizliği gelişimi AFFIRM, RACE veya AF-CHF çalışmalarında hız kontrolü ve ritm kontrolü tedavi grupları arasında farklı bulunmamıştır.^{96-97,90} RACE'in alt çalışmaları ve AF için yaygın kateter ablasyonu yapılan kalp yetersizlikli seçilmiş hastaların ekokardiyografik değerlendirmeleri, ritm kontrolü tedavisi ile hastaların LV fonksiyonunun daha az etkileneceğini, hatta iyileşebileceğini düşündürmektedir,^{93,94} ancak AFFIRM'in ekokardiyografik analizi

böyle bir etki tanımlamamıştır. Her türlü AF tedavisi sırasında, altta yatan kardiyak hastalığın ilerlemesi, AF nükslerinde ventrikül hızının yeterince kontrol edilmemesi veya antiaritmik ilaç toksisitesine bağlı olarak kalp yetersizliği gelişebilir veya kötüleşebilir. Bu nedenle, seçilmiş hastalarda ritm kontrolü tedavisi daha iyi bir LV fonksiyonu sağlamasına rağmen, sinüs ritminin korunmasına yönelik çaba bireyselleştirilmelidir.

AF'nin hız ve ritm kontrolü için öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay. ^c
Hız kontrolü, AF'si ve minör semptomları (EHRA skoru 1) olan yaşlı hastalarda ilk yaklaşım olmalıdır.	I	A	86-87,90
AF nöksleri sırasında yeterli ventriküler hız kontrolünün sağlanması için ritm kontrolü yaklaşımı boyunca hız kontrolüne devam edilmelidir.	I	A	86
Yeterli hız kontrolüne rağmen semptomatik olan (EHRA skoru ≥ 2) hastalarda ritm kontrolü önerilmektedir.	I	B	3, 46, 93-94, 96
AF'si ve AF ile ilgili kalp yetersizliği olan hastalarda ritm kontrolü semptom iyileşmesi için düşünülmelidir.	Ila	B	93-94, 97
Kateter ablasyonu tedavisinin dışlanmadığı genç semptomatik hastalarda bir ilk yaklaşım olarak ritm kontrolü düşünülmelidir.	Ila	C	
Düzeltilmiş bir tetikleyiciye veya substrata (örn., iskemi, hipertiroidizm) ikincil AF'si olan hastalarda ritm kontrolü düşünülmelidir.	Ila	C	

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

AF = atriyal fibrilasyon; EHRA = Avrupa Kalp Ritmi Birliği.

Mortalite ve hastaneye yatışlar üzerine etkiler

Ritmeye karşı hız çalışmalarının hiçbirisi çalışmaların başlangıcında beklenen, ritm kontrolü tedavisinin mortalite üzerine yararını göstermemiştir.^{86-87,90} AFFIRM veritabanının bir post-hoc analizi antiaritmik ilaçların zararlı etkilerinin (%49 oranında bir mortalite artışı) sinüs ritminin yararlarını gölgede bırakmış olabileceğini düşündürürken (mortalitede %53 oranında bir azalma ile ilişkilendirilen), RACE veritabanının bir analizi alta yatan kalp hastalığının prognozu kendi başına AF'den daha fazla etkilediğini düşündürmüştür.

Hıza karşı ritm kontrolü çalışmalarının anlamları

Bir tarafta sinüs ritminin sürdürülmesinin algılanan yararları (bkz. Bölüm 2.1) ve diğer taraftan gerçekte tüm "ritme karşı hız" çalışmalarının sonuçları ile sinüs ritminde olanlara karşı AF hastalarındaki zararlı sonuç arasında net bir bağlantısızlık bulunmaktadır.^{86,87,90} ATHENA (Atriyal fibrilasyonu/atriyal flutteri olan hastalarda herhangi bir nedene bağlı ölüm veya kardiyovasküler nedenli hastaneye yatışların önlenmesi için dronedaron 400 mg b.i.d.'nin etkinliğinin değerlendirilmesine yönelik, plasebo kontrollü, çift kör, paralel kollu bir çalışma) çalışmasının sonucu (bkz. Bölüm 4.3.5.1) güvenli şekilde korunan sinüs ritminin AF'de önemli sonuçları engelleyebileceğine dair ilk sinyaldir,⁹⁵ ancak tek başına bu çalışma bu bağlantı eksikliğini uzlaştıramamaktadır. Hız kontrolünün AF ile ilgili semptom düzeyinin kabul edilebilir olduğu (EHRA skoru = 1) yaşlı hastalarda makul bir strateji olduğu sonucuna varılabilir. Ritm kontrolü tedavisi semptomların iyileştirilmesi için makuldur, ancak antitrombotik, hız kontrolü veya alta yatan kalp hastalığına yönelik tedavilerin kesilmesi ile sonuçlanmamalıdır. Sinüs ritminin korun-

Akut hız kontrolü için öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay. ^c
Pre-eksitasyonun eşlik etmediği akut durumlarda hipotansiyonu veya kalp yetersizliği olan hastalarda dikkatli olunmak suretiyle, AF'ye verilen ventrikül yanıtının yavaşlatılması için intravenöz β -blokerler veya non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonisti uygulaması önerilmektedir.	I	A	100
Akut durumda, AF'si ve eşzamanlı kalp yetersizliği olan hastalarda veya hipotansiyon durumunda kalp hızının kontrol edilmesi için intravenöz digitalis veya amiodaron uygulaması önerilmektedir.	I	B	101
Pre-eksitasyonda, tercih edilen ilaçlar sınıf I antiaritmik ilaçlar veya amiodaronur.	I	C	
Pre-eksite AF mevcut olduğunda, β -blokerler, non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri, digoksin ve adenozin kontrendikedir.	III	C	

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

AF = atriyal fibrilasyon; i.v. = intravenöz

masına yönelik yeni araçlar olarak, güvenilir antiaritmik ilaçların ve kateter ablasyonunun hız kontrolüne karşı ciddi kardiyovasküler sonuçlar üzerine etkilerini değerlendirecek kontrollü bir çalışmaya açıkça ihtiyaç duyulmaktadır.

4.3.2 Uzun vadeli hız kontrolü

AF'de düzensiz bir ritm ve yüksek bir ventrikül hızı çarpıntı, dispne, yorgunluk ve baş dönmesi gibi semptomlara neden olabilir. Ventrikül hızının yeterli kontrolü ventrikül dolumu için yeterli zamana ve taşikardiyomiopatinin önlenmesine imkan tanıyarak, semptomları azaltabilir ve hemodinamik bulguları iyileştirebilir.

Hız kontrolü tedavisinin yoğunluğu

Morbidite, yaşam kalitesi ve semptomlar açısından optimal kalp hızı kontrol düzeyi hala bilinmemektedir. Geçmiş kılavuzlar AF-FIRM çalışmasında uygulanan tedavi tipine dayalı olarak, orta düzeyde egzersiz sırasında 90-115 bpm ve istirahatte 60-80 bpm kalp hızını amaçlayan sıkı hız kontrolü önermiştir.⁸⁶ Sıkı hız kontrolü tedavisi AFFIRM çalışmasında 147 hastada (%7.3) semptomatik bradikardi için kalp pili implantasyonunu gerektirirken, daha yüksek istirahat kalp hızları kötü prognoz ile ilişkilendirilmemiştir. Yakın zamanda yayınlanan RACE II (kalıcı atriyal fibrilasyonda hız kontrolü etkinliği) çalışması bu iki tedavi stratejisinden birine randomize edilen 614 hastada sıkı hız kontrolünün hafif hız kontrolü tedavisinden üstün bir yararını tanımlamamıştır.⁹⁸ Hafif hız kontrolü terapötik hedef olarak AF'de 110 bpm'nin altında bir istirahat kalp hızı kullanırken, sıkı hız kontrolü 80 bpm'nin altında bir istirahat kalp hızını ve orta düzeyde egzersiz ile kalp hızında yeterli bir artışı

Uzun vadeli hız kontrolü için öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay. ^c
Paroksizmal, ısrarcı, veya kalıcı AF'si olan hastalarda farmakolojik ajanlar kullanılarak yapılan (β -blokerler, non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri, digitalis veya bunların bir kombinasyonu) hız kontrolü önerilmektedir. İlaç seçimi bireyselleştirilmelidir ve bradikardinin engellenmesi için doz ayarlaması yapılmalıdır.	I	B	100
Aktivite sırasında AF ile ilgili semptomu olan hastalarda, hız kontrolünün yeterliliği egzersiz sırasında değerlendirilmeli ve fizyolojik bir kronotropik yanıtı ulaşmak ve bradikardiyi engellemek için tedavi ayarlanmalıdır.	I	C	
Pre-eksite AF'de veya AF öyküsü olan hastalarda, hız kontrolü için tercih edilen ilaçlar propafenon veya amiodaron'dur.	I	C	
İstirahat halinde <110 bpm'lik bir kalp hızının amaçlandığı hafif bir hız kontrolü protokolü ile tedaviye başlanması makuldür.	IIa	B	98
Hafif hız kontrolüne rağmen semptomların ısrarcı olduğu veya taşikardiomyopatinin meydana geldiği durumlarda daha sıkı bir hız kontrol stratejisinin benimsenmesi makuldür: istirahat durumunda kalp hızı <80 bpm ve orta düzeyde egzersiz sırasında kalp hızı <110 bpm. Sıkı kalp hızı hedefine ulaştıktan sonra, güvenliliğin değerlendirilmesi için 24 saatlik Holter monitörizasyonu önerilmektedir.	IIa	B	98
NYHA sınıf III-IV veya unstabil kalp yetersizliği olan hastalar haricinde, kalıcı olmayan AF'de dronedaron uygulaması ile hız kontrolü sağlanması makuldür.	IIa	B	95, 99, 103
Kalp yetersizliği ve LV işlev bozukluğu olan hastalarda ve sedanter (aktif olmayan) hastalarda digoksin endikedir.	IIa	C	
Diğer önlemler başarısız olduğunda veya kontrendike olduğunda, hız kontrolü oral amiodaron uygulaması ile sağlanabilir.	IIb	C	
Paroksizmal AF'si olan hastalarda ventrikül yanıt hızının kontrol edilmesi için tek ajan olarak digitalis kullanılmamalıdır.	III	B	104

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

AF = atriyal fibrilasyon; bpm = vuru-dakika; LV = sol ventrikül; NYHA = New York Kalp Cemiyeti.

amaçlamıştır.⁹⁸ Birincil bileşik sonuca 81 hastada ulaşılmıştır (hafif hız kontrolü grubunda 38 ve sıkı hız kontrolü grubunda 43 hasta). Semptomlar, olumsuz olaylar ve yaşam kalitesi her iki grupta da benzer bulunmuştur. Hafif hız kontrolüne ayrılan hastalar daha az hastane viziti gerçekleştirmişti. Çalışma yüksek bir ventrikül hızına bağlı ağır semptomları olmadığı varsayılan RACE II'ye kaydedilen

Tablo 15 Hız kontrolü için ilaçlar

	Intravenöz uygulama	Olağan oral idame dozu
β-blokerler		
Metoprolol CR/XL	2.5–5 mg	100–200 mg o.d. (ER)
Bisoprolol	N/A	2.5–10 mg o.d.
Atenolol	N/A	25–100 mg o.d.
Esmolol	10 mg	N/A
Propranolol	1 mg	10–40 mg t.i.d.
Karvedilol	N/A	3.125–25 mg b.i.d.
Non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri		
Verapamil	5 mg	40 mg b.d. ila 360 mg (ER) o.d.
Diltiazem	N/A	60 mg t.d.s. ila 360 mg (ER) o.d.
Digitalis glikozidleri		
Digoksin	0.5–1 mg	0.125 mg–0.5 mg o.d.
Digitoksin	0.4–0.6 mg	0.05 mg–0.1 mg o.d.
Diğerleri		
Amiodaron	1 saatte 5 mg/kg ve idame olarak 50 mg/saat	100 mg–200 mg o.d.
Dronedaron ^a	N/A	400 mg b.i.d.

ER = genişletilmiş salınlı formülasyonlar; N/A = uygulanabilir değil.

^aYalnızca kalıcı olmayan atriyal fibrilasyonu olan hastalarda.

hastalarda, hafif bir hız kontrolü tedavisi yaklaşımının makul olduğunu göstermiştir.

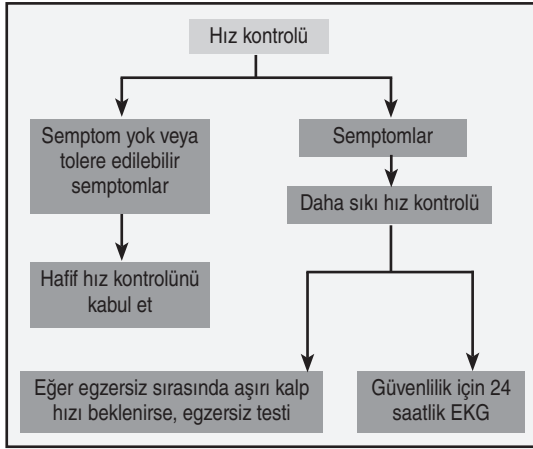
4.3.3 Farmakolojik hız kontrolü

Farmakolojik hız kontrolü için kullanılan ilaçlar

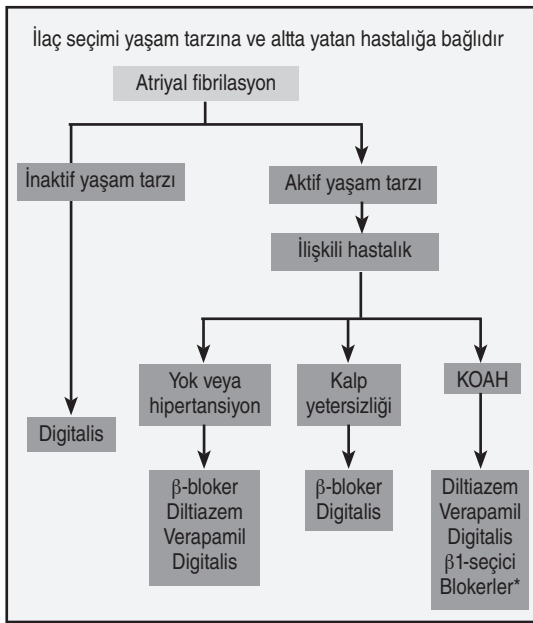
AF sırasında ventrikül hızının ana belirleyicileri atriyoventriküler düğümün iletim karakteristikleri ve refrakterliği ve sempatik ve parasempatik tonustur. Yaygın olarak kullanılan ilaçlar β -blokerler, non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri ve digitalistir. Akut tedavi Bölüm 4.2.1'de tarif edilmektedir. İlaç kombinasyonları gerekli olabilir. Dronedaron da AF nüksleri sırasında kalp hızının etkili şekilde düşürülmesinde etkili olabilir. Amiodaron başka şekilde hız kontrolünün sağlamadığı bazı hastalar için uygun olabilir. Bir β -bloker ve digitalis kombinasyonu kalp yetersizliği olan hastalarda yararlı olabilir.

Hız kontrolü için ilaçlar şunlardır (Tablo 15):

- **β -blokerler** özellikle AF ile ilişkili olarak meydana gelen semp-



Şekil 8 Kalp hızı kontrolünün optimal düzeyi.



Şekil 9 Hız kontrolü. KOAH = kronik obstrüktif akciğer hastalığı. *Hız kontrolünün non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri ve digoksin ile yeterli olmaması halinde KOAH'da küçük dozlarda selektif β1 blokerleri kullanılabilir. Glikozidlere, β-blokerlere veya non-dihidropiridin kalsiyum antagonistlerine yanıt vermeyen hastalarda hız kontrolü için amiodaron da kullanılmaktadır. Nükseden atrial fibrilasyon nöbetleri olan hastada hız kontrolü için dronedaron da kullanılabilir.

tomatik miyokart iskemisinde ve yüksek adrenerjik tonus varlığında yararlı olabilir. Kronik tedavi sırasında, β-blokerlerin plaseboya ve digoksin karşı yapılan çeşitli çalışmalarda etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. AFFIRM'de, β-blokerler sıkı hız kontrolünün sağlanması için yaygın şekilde kullanılmıştır. Yaygın olarak kullanılan β-blokerlerin dozajları Tablo 15'te verilmektedir.

AF hastalarında atriyoventriküler düğüm ablasyonu için öneri

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay. ^c
Kalp hızının kontrol edilmesi için AV düğümün ablasyonu, hız farmakolojik ajanlar ile kontrol edilemediğinde ve AF antiaritmik tedavi ile engellenemediğinde veya tolere edilemeyen yan etkiler ile ilişkili olduğunda ve AF'nin doğrudan kateter bazlı veya cerrahi ablasyonu endike olmadığında, başarısız olduğunda veya reddedildiğinde düşünülmelidir.	Ila	B	106,107
Kalıcı AF'si ve bir CRT endikasyonu olan (optimal tıbbi tedaviye rağmen NYHA fonksiyonel sınıf III veya ambulator sınıf IV semptomlar, LVEF ≤%35, QRS genişliği ≥130 ms) hastalar için AV düğümünün ablasyonu düşünülmelidir.	Ila	B	105, 108-110
AF'nin etkili biventriküler stimülasyonu engellediği ve amiodaronun etkili olmadığı veya kontrendike olduğu CRT'ye yanıt vermeyen hastalar için AV düğümünün ablasyonu düşünülmelidir.	Ila	C	
Herhangi bir tipte AF'si ve ileri derecede bozuk LV işlevi (LVEF ≤%35) ve ciddi kalp yetersizliği semptomları (NYHA III veya IV) olan hastalarda, AV düğümü ablasyonundan sonra biventriküler uyarı düşünülmelidir.	Ila	C	
Taşikardi aracı kardiyomyopatiden şüphelenildiğinde ve hız farmakolojik ajanlar ile kontrol edilemediğinde ve AF'nin doğrudan ablasyonu endike olmadığında, başarısız olduğunda veya reddedildiğinde, kalp hızının kontrolü için AV düğümünün ablasyonu düşünülebilir.	Ilb	C	
AV düğüm ablasyonu ve takiben CRT implantasyonu, kalıcı AF'si olup, LVEF ≤%35 ve NYHA fonksiyonel sınıf I veya II semptomları olan, kalp hızı kontrolü için optimal tıbbi tedavi alan ve farmakolojik tedavinin yetersiz olduğu veya tedaviye bağlı yan etkilerin görüldüğü hastalarda düşünülebilir.	Ilb	C	
AV düğümün kateter ablasyonu, AF'si olan hastalarda AF ve/veya ventrikül hızı kontrolü için, öncesinde ilaç tedavisi veya AF için kateter ablasyonu olmadan denenmemelidir.	III	C	

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

AF = atriyal fibrilasyon; AV = atriyoventriküler; CRT = kardiyak resenkronizasyon tedavisi; LV = sol ventrikül; LVEF = sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; NYHA = New York Kalp Cemiyeti.

- **Non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri** (verapamil ve diltiazem) AF'nin akut ve kronik hız kontrolü için etkilidir. Bu ilaçlar negatif inotropik etkileri nedeniyle sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Atrioventriküler düğüm ablasyonundan sonra kalp pilleri için öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay. ^c
Herhangi bir AF tipi, orta derecede bozulmuş LV işlevi (LVEF ≤%45) ve hafif kalp yetersizliği semptomları (NYHA II) olan hastalarda, AV düğüm ablasyonundan sonra bir CRT kalp pili implantasyonu düşünülebilir.	IIb	C	
Paroksizmal AF'si ve normal LV işlevi olan hastalarda, AV düğüm ablasyonundan sonra mod-değiştirme işlevi olan iki odacıklı (DDD) bir kalp pili implantasyonu düşünülebilir.	IIb	C	
Isırcı veya kalıcı AF'si ve normal LV işlevi olan hastalarda, AV düğüm ablasyonundan sonra tek odacıklı bir (VVIR) kalp pili implantasyonu düşünülebilir.	IIb	C	

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

AF = atriyal fibrilasyon; AV = atrioventriküler; CRT = kardiyak resenkronizasyon tedavisi; LV = sol ventrikül, LVEF = sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; NYHA = New York Kalp Cemiyeti.

- **Digoksin** ve digitoksin istirahat halinde (egzersiz halinde değil) kalp hızı kontrolü için etkilidir. Bir β-bloker ile kombine halde, kalp yetersizliği olan veya olmayan hastalarda etkili olabilir. Digoksin (yaşamı tehdit eden) olumsuz olaylara neden olabilir ve dolayısıyla dikkatlice uygulanmalıdır. Diğer ilaçlar ile etkileşimler meydana gelebilir.
- **Dronedaron** istirahat halinde ve egzersiz sırasında kalp hızını anlamlı olarak azaltarak, kronik tedavi için hız kontrolü sağlayan bir ilaç olarak etkilidir. Dronedaron etkileri diğer hız kontrol ajanlarının etkilerine aditifdir. Ayrıca, AF relapsları sırasında kalp hızını başarılı bir şekilde düşürmekte,⁹⁹ ancak kalıcı AF için halihazırda onay almamıştır.
- **Amiodaron** etkili bir hız kontrol ilacıdır. İntravenöz amiodaron hemodinamik açıdan hasta kişilerde etkilidir ve iyi tolere edilmektedir. Amiodaron ayrıca konvansiyonel önlemler etkili olmadığı kronik tedavi için kullanılabilir ancak tiroid işlev bozukluğu ve bradikardi gibi ciddi kalp dışı olumsuz olaylara neden olabilir. Çoğunlukla ritm kontrolü için başlanan amiodaron, AF'nin kalıcı hale gelmesi durumunda hız kontrolü için farkında olunmayarak kullanılmaya devam edilebilir. Daha güvenli ajanlar uygun olduğu sürece, amiodaron bu durumda kesilmelidir.

Diğer sınıf I antiaritmik ilaçlar hız kontrolü için etkili değildir. Sotalolün ilave hız kontrolü özellikleri esas olarak ritm kontrolü için kullanıldığında değerli olabilmesine karşın, sotalol yalnızca hız kontrolü için kullanılmamalıdır.

Hız kontrolü nasıl sağlanır?

RACE II sonucu ve randomize olmayan çalışmalarda elde edilen geçmiş gözlemler istirahat durumunda 110 bpm'nin altında bir kalp

hızını amaçlayan başlangıçta hafif bir hız kontrol yaklaşımının kullanılması gerektiğini öne sürmektedir. Bu hedefe ulaşılan kadar, hız kontrol ilaçlarının dozu artırılabilir ve ilaçlar kombine edilebilir. Eğer hastalar semptomatik kalırsa ve özellikle şikayetler aşırı hız veya düzensizlik ile ilgiliyse, daha sıkı bir hız kontrolü hedefi uygulanmalıdır. Ventrikül hızı hasta asemptomatik hale gelene kadar veya semptomlar tolere edilebilir hale gelene kadar veya semptomların ventrikül hızından veya ritminden ziyade altta yatan hastalığa bağlı olduğu anlaşılana kadar azaltılmalıdır. Sıkı bir hız kontrol politikası benimsendiğinde (istirahat durumundaki kalp hızı <80 bpm ve orta düzeyde egzersiz sırasında hedef kalp hızı <110 bpm), duraklamaların ve bradikardinin değerlendirilmesi için 24 saatlik bir Holter takibi yapılmalıdır. Eğer semptomlar egzersiz ile ilgiliyse, bir egzersiz testi yapılabilir (Şekil 8). Hız kontrolüne yönelik ilaçların seçimi yaşa, altta yatan kalp hastalığına ve tedavi hedefine bağlıdır (Şekil 9). Sıkı hız kontrolü tedavisinde semptomatik kalan hastalarda, ritm kontrolü tedavisi düşünülebilir.

4.3.4 Atrioventriküler düğüm ablasyonu ve modifikasyonu

Atrioventriküler düğüm ablasyonu AF'si olan hastalarda yüksek derecede etkili ventrikül hızı kontrolü sağlamaktadır. Tam kalp bloğu, baskın ablasyon enerjisi kaynağı olan radyofrekans akımı ile, atrioventriküler düğüm veya His demetinin seçici kateter aracılı hasarı ile sağlanmaktadır.

Atrioventriküler düğümün ablasyonu palyatif ancak geri dönüşümsüz bir işlemdir ve dolayısıyla, ilaç kombinasyonu da dahil olmak üzere farmakolojik hız kontrolünün başarısız olduğu veya ilaçlar ve/veya LA ablasyonu ile ritm kontrolünün başarısız olduğu hastalarda uygulanması makuldür. Bu tip hastalarda, atrioventriküler düğüm ablasyonu yaşam kalitesini iyileştirmektedir ve mortaliteyi genel popülasyondaki ölüm oranları ile benzer kılmaktadır. Uygun kardiyak implantın seçimi (VVI, DDD, kardiyak resenkronizasyon tedavisi; kalp pili veya implante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör) AF tipine (paroksizmal, ısırcı veya kalıcı), ilişkili kardiyovasküler hastalık varlığına ve şiddetine, LVEF'ye ve kalp yetersizliği semptomlarının varlığına ve şiddetine bağlıdır. Azalmış LV fonksiyonu olan hastaların LV fonksiyonunun kötüleşmesini engellemek için atrioventriküler düğüm ablasyonundan sonra biventriküler kalp pili uygulamasına ihtiyaç duyabileceklerinin varsayılması mantıklıdır. LV işlev bozukluğu olmayan hastalarda, biventriküler kalp pili uygulamasının gerekli olup olmadığı henüz bilinmemektedir: bazı veriler biventriküler kalp pili uygulamasının yararlı olabileceğini düşündürürken,¹⁰⁵ diğerleri sağ ventrikül kalp pili uygulaması ile benzer yararlar olduğunu göstermektedir.

Hız kontrolü için atrioventriküler düğüm modifikasyonu

Küçük ve ilk çalışmalar atrioventriküler nodal iletim özelliklerinin kateter bazlı radyofrekans modifikasyonunun ventrikül hızını ve AF ile ilgili semptomları azaltabileceğini düşündürmüştür. Bununla birlikte, işlem için hiçbir sonlanım noktası tanımlanmamıştır ve atrioventriküler düğüm ablasyonu ve kalp pili implantasyonu üstün gibi görünmektedir. Dolayısıyla, kalıcı pacemaker yerleştirilmesini içermeyen atrioventriküler düğüm modifikasyonu seyrek olarak kullanılmaktadır.

Tablo 16 Yaygın olarak kullanılan antiaritmik ilaçlar için önerilen dozlar ve ana uyarılar

İlaç	Doz	Ana kontrendikasyonlar ve önlemler	Dozun düşürülmesini veya kesilmesini gerektiren EKG özellikleri	AV düğüm yavaşlaması
Disopiramid	100–250 mg t.i.d.	Sistolik kalp yetersizliğinde kontrendikedir. QT'yi uzatan ilaçlar ile eşzamanlı tedavide kullanılırken, dikkatli olunmalıdır.	QT aralığı >500 ms	Yok
Flekainid	100–200 mg b.i.d.	Kreatinin klirensi <50 mg/mL ise, koroner arter hastalığında ve azalmış LV ejeksiyon fraksiyonunda kontrendikedir.	QRS süresi artışı başlangıca göre >%25	Yok
Flekainid XL	200 mg o.d.	İletim sistemi hastalığı varlığında dikkatli olunmalıdır.		
Propafenon	150–300 mg t.i.d.	Koroner arter hastalığında, azalmış LV ejeksiyon fraksiyonunda kontrendikedir.	QRS süresi artışı başlangıca göre >%25	Hafif
Propafenon SR	225–425 mg b.i.d.	İletim sistemi hastalığı ve böbrek bozukluğu durumlarında dikkatli olunmalıdır.		
d,l-Sotalol	80–160 mg b.i.d.	Anlamli LV hipertrofi, sistolik kalp yetersizliği, önceden varolan QT uzaması, hipokalemi, kreatinin klirensi <50 mg/mL varlığında kontrendikedir. Orta düzeyde böbrek işlev bozukluğu dozun dikkatlice adapte edilmesini gerektirmektedir.	QT aralığı >500 ms	Yüksek dozda β-blokerler ile benzer
Amiodaron	4 hafta boyunca 600 mg o.d., 4 hafta boyunca 400 mg o.d., ardından 200 mg o.d.	QT uzatan ilaçlar ile eşzamanlı tedavide ve kalp yetersizliğinde dikkatli olunmalıdır. K vitamini antagonistlerinin ve digitoksin/digoksinin dozu azaltılmalıdır.	QT aralığı >500 ms	AF'de 10–12 bpm
Dronedaron	400 mg b.i.d.	NYHA sınıf III-IV veya stabil olmayan kalp yetersizliğinde, QT uzatan ilaçlar ile eşzamanlı tedavide, güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile ve kreatinin klirensi <30 mg/mL olduğunda kontrendikedir. Digitoksin/digoksin dozu azaltılmalıdır. Serum kreatinininde 0.1-0.2 mg/dL'lik yükselmeler yaygındır ve azalmış böbrek işlevini yansıtmamaktadır.	QT aralığı >500 ms	AF'de 10–12 bpm

AF = atriyal fibrilasyon; AV = atriyoventriküler; bpm = vuru-dakika; CYP = sitokrom P; EKG = elektrokardiyogram; LV = sol ventrikül; NYHA = New York Kalp Cemiyeti.

4.3.5 Uzun vadeli ritm kontrolü

4.3.5.1 Sinüs ritminin korunmasına yönelik antiaritmik ilaçlar

Ritm kontrolü tedavisine başlamanın ana hedefi AF ile ilgili semptomların ortadan kaldırılmasıdır. Bunun aksine, asemptomatik hastalar (veya yeterli hız kontrolü tedavisi ile asemptomatik hale gelenler) genel olarak antiaritmik ilaçlar almamalıdır. Aşağıda AF'de sinüs ritminin korunmasına yönelik antiaritmik ilaç tedavisinin prensipleri sunulmaktadır:

- (1) Tedavi AF ile ilgili semptomların azaltılmasına yönelik çabalar ile motive edilmektedir.
- (2) Sinüs ritminin korunmasında antiaritmik ilaçların etkinliği orta düzeydedir.
- (3) Klinik olarak başarılı antiaritmik ilaç tedavisi AF nüksünü ortadan kaldırmak yerine azaltabilir.
- (4) Eğer bir antiaritmik ilaç "başarısız olursa", bir başka ajan ile klinik açıdan kabul edilebilir bir yanıt sağlanabilir.
- (5) İlaç ile indüklenen proarritmi veya ekstrakardiyak yan etkiler sıklıkla.

- (6) Antiaritmik ajan seçimine etkinlikten ziyade güvenilirlik hususları esas olarak yön vermelidir.

Tek tek ilaçlar aşağıda tartışılmış ve temel dezavantajları Tablo 16'da listelenmiştir.

β-blokerler tirotoksikoz ve egzersiz ile indüklenen AF haricinde nükseden AF'nin önlenmesinde yalnızca orta düzeyde bir etki göstermektedirler. Üç yüz doksan dört hastada yapılan randomize bir çalışmada, metoprolol tedavisine randomize edilen bireyler %47.7 oranında bir AF nüks oranı gösterirken, kontrollerde bu oran %59.9 olarak belirlenmiştir ($P=0.005$). Algılanan "antiaritmik etki" aynı zamanda nükseden AF'yi sessiz kılacak iyileşmiş hız kontrolü ile de açıklanabilir (bkz. Bölüm 3.5).

Atriyal fibrilasyon nüksünün önlenmesinde antiaritmik ilaçların etkinliği

Antiaritmik ilaçları kontrol (plasebo veya tedavi uygulanmaması) ile karşılaştıran 44 randomize kontrollü çalışmanın yakın zamanda

yapılan bir metaanalizde, hızlı (disopiramid, kinidin) veya yavaş (flekainid, propafenon) bağlanma kinetiklerine sahip sodyum kanal blokerleri, saf potasyum kanal blokajı (dofetilid), potasyum kanal blokajı artı β -blokajı (sotalol) veya karışık iyon kanalı blokajı artı antisempatetik etkili ajanlar (amiodaron) AF nüks oranını anlamlı olarak azaltmıştır. Toplamda, sinüs ritminin korunma olasılığı antiaritmik ilaç kullanımı ile yaklaşık olarak iki katına çıkmaktadır.¹¹² Amiodaron, sınıf I ajanlardan ve sotalolden üstün bulunmuştur.

Meta-analizde, 1 yıl boyunca tedavi edilmesi gereken hasta sayısı 2-9 olarak belirlenmiştir. Yan etkilere bağlı çekilme sık olarak gözlenmiştir (9-27 hastada 1) ve amiodaron ve propafenon hariçindeki tüm ilaçlar proarritmi insidansını artırmıştır.¹¹¹ Zararlı kabul etmek için gerekli olan hasta sayısı 17-119 olarak belirlenmiştir. Analize alınan çalışmaların çoğuna, eşlik eden ciddi kalp hastalığı olmayan, göreceli olarak sağlıklı hastalar alınmıştır. Mortalite tüm çalışmalarda düşük olmasına karşın (0-%4.4), hızlı ayrışan sodyum kanal blokerleri (disopiramid fosfat, kinidin sülfat) artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir [odds oranı (OR) 2.39; %95 GA 1.03–5.59; $P = 0.04$; zarar için gereken sayı = 109].

Flekainid, propafenon, sotalol ve amiodaron çoğu Avrupa ülkesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Mevcut olan ilk sodyum kanal blokeri olan kinidin QT uzatan etkisine ve ardından gözlenen ilaç ile indüklenen torsades de pointes riskine bağlı olarak son yıllarda daha az kullanılmıştır. Disopiramid vagal olarak indüklenen AF haricinde az kullanılmaktadır ve sibenzolin ve hidrokinidin yalnızca birkaç Avrupa ülkesinde kullanılmaktadır. AF tedavisi için spesifik olarak geliştirilmiş olan yeni bir antiaritmik ilaç olan dronedaron bugün birçok Avrupa ülkesinde, Kuzey Amerika'da ve başka yerlerde mevcuttur. Flekainid sinüs ritminin korunma olasılığını yaklaşık olarak iki katına çıkarmaktadır. Flekainid ilk olarak paroksizmal AF için değerlendirilmiştir ancak DCC'den sonra sinüs ritminin korunması için de kullanılmaktadır. Anlamlı yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda güvenli şekilde kullanılabilir ancak koroner arter hastalığı olan hastalarda veya azalmış LVEF'si olanlarda kullanılmamalıdır. Özellikle sol dal bloğu başta olmak üzere, intraventriküler iletim gecikmesi olduğunda flekainid kullanırken önlemler alınmalıdır.

Flekainid tedavisine başladıktan sonra, düzenli EKG takibi önerilmektedir. Başlangıca göre tedavide QRS süresinde >%25'lik bir artış ilaç durdurulduğunda veya doz azaltıldığında potansiyel bir proarritmi riski belirtisidir. Benzer şekilde, flekainid dozu arttırıldığında, QRS süresi takip edilmelidir. Flekainidin ve propafenonun AF'yi hızlı ventrikül yanıtı atriyal fluttera dönüştürme potansiyeli nedeniyle eşzamanlı atriyoventriküler düğüm blokajı (bkz. Bölüm 4.3.1) önerilmektedir.

Propafenon nükseden AF'yi engellemektedir. Buna ilave olarak, propafenon zayıf bir β adrenoreseptör bloke edici etkiye sahiptir. Anlamlı yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda güvenli şekilde kullanılabilir. Flekainid ile benzer şekilde, propafenon koroner arter hastalığı veya azalmış LVEF'si olan hastalarda kullanılmamalıdır. Propafenon ile de flekainid ile benzer önlemler gözlemlenmelidir.

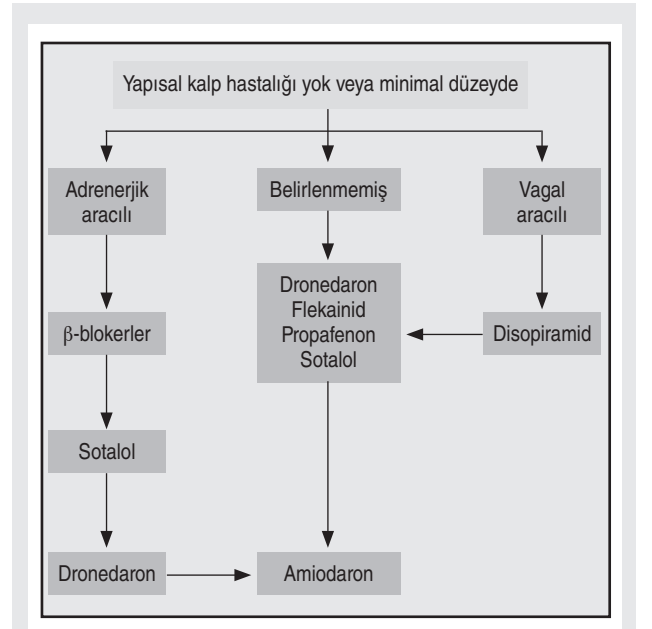
Kinidin ileriye dönük sistematik test yapılan ilk kardiyovasküler ilaçlar arasında yer almaktadır. Kontrollü çalışmalarda, kinidin sinüs ritminin daha iyi korunmasını sağlamıştır. Bununla birlikte, bir meta-analiz kinidin çok büyük olasılıkla QT aralığının uzamasına ikincil ventriküler proarritmiye bağlı olarak (torsades de pointes) mortaliteyi arttırdığını göstermiştir. Kinidin günümüzde büyük ölçüde tercih

edilmemektedir.

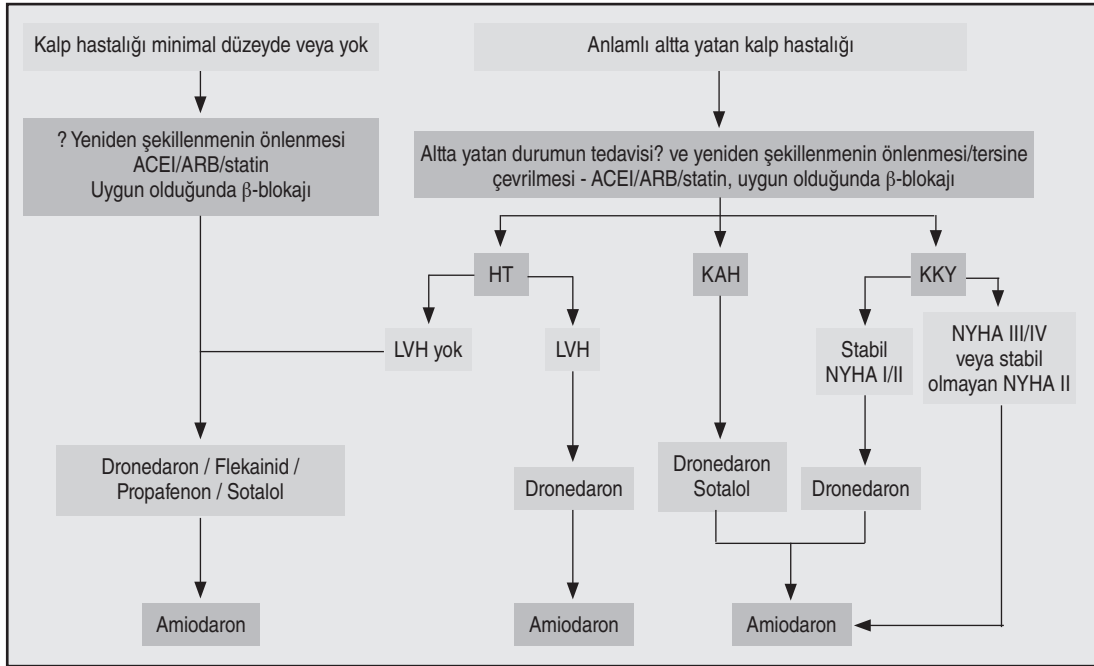
Amiodaron propafenona ve sotalole göre AF nükslerini daha iyi önlemektedir. Tedavi edilmesi gereken hasta sayısı amiodaron ile 3, flekainid ile 4, dofetilid ve propafenon ile 5 ve sotalol ile 8'dir.¹¹¹ Amiodaron diğer antiaritmik ilaçlar ile yapılan tedaviye rağmen, sık, semptomatik AF nüksleri olan hastalarda iyi bir terapötik seçenektir. Çoğu diğer ajandan farklı olarak, amiodaron kalp yetersizliği olan hastalar da dahil olmak üzere yapısal kalp hastalığı olan hastalarda güvenli şekilde uygulanabilir.¹¹³ İlaç ile indüklenen torsades de pointes riski olasılıkla çoklu iyon kanalı inhibisyonuna bağlı olarak, "saf" potasyum kanal blokerlerine göre amiodaron ile daha düşüktür. Bununla birlikte, ilaç ile indüklenen proarritmi amiodaron ile görülmektedir,¹¹⁴ ve QT aralığı yakından takip edilmelidir.

Sotalol kinidin-verapamil sabit doz kombinasyonu ile aynı etkinlik düzeyinde AF nükslerini önlemektedir,⁸³ ancak amiodarona göre daha az etkilidir. Sotalol Amiodaron atriyal fibrilasyon Etkinlik Çalışması'nda (SAFE-T), sotalolün sinüs ritmini korumadaki etkinliği iskemik kalp hastalığı bulunan hasta alt gruplarında amiodarondan düşük bulunmamıştır ($P = 0.53$).⁴⁶ Sotalol ile gözlenen ilaç ile indüklenen proarritmi QT aralığının aşırı uzamasına¹¹⁵ ve/veya bradikardiye bağlıdır. QT uzaması¹¹⁵ ve anormal TU dalgaları¹¹⁴ için dikkatli takip zorunludur. 500 ms'nin üzerinde QT aralığına ulaşan hastalarda, sotalol durdurulmalıdır veya doz azaltılmalıdır. Kadınlar ve belirgin LV hipertrofisi, ağır bradikardisi, ventriküler aritmileri, böbrek işlev bozukluğu veya hipokalemi veya magnezemi olan hastalar artmış proarritmi riski altındadırlar.⁴⁵

Dronedaron sodyum, potasyum ve kalsiyum kanallarını inhibe eden çok kanallı bir blokerdir ve yarışmalı olmayan bir antiadrenerjik aktiviteye sahiptir. Sotalol, propafenon ve flekainid ile benzer olarak, sinüs ritmini korumadaki etkinliği amiodaronunkinden daha



Şekil 10 AF'si olan ve yapısal kalp hastalığı olmayan veya minimal düzeyde olan hasta için antiaritmik ilaç seçimi. İlaç ilk olarak aritmi başlangıç paternine dayandırılabilir (adrenerjik veya vagal aracı). Antiaritmik ajanlar her tedavi kutusu dahilinde alfabetik sırada listelenmektedir.



Şekil 11 Alta yatan patolojiye göre antiaritmik ilaç seçimi. ACEI = anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB = anjiyotensin reseptör blokleri; KAH = koroner arter hastalığı; KKY = konjestif kalp yetersizliği; HT = hipertansiyon; LVH = sol ventrikül hipertrofisi; NYHA = New York Kalp Cemiyeti; stabil olmayan = son 4 hafta içinde kardiyak dekompenstasyon. Antiaritmik ajanlar her tedavi kutusu dahilinde alfabetik sırada listelenmektedir. ? = Atrial yeniden şekillenmenin önlenmesi için "upstream" tedavi kanıtı hala tartışmalıdır.

düşüktür.¹¹⁶ Israrıcı AF'si olan 504 hastada yapılan DIONYSOS (atriyal fibrilasyonu olan hastalarda sinüs ritminin korunması için en az 6 ay boyunca amiodarona [28 gün boyunca 600 mg q.d. ve ardından 200 mg q.d.] karşı dronedaron [400 mg b.i.d.] etkinliğinin ve güvenliliğinin değerlendirilmesine yönelik randomize çift kör çalışma) çalışmasında, dronedaron amiodarona göre daha az etkili ancak aynı zamanda daha az toksik bulunmuştur. Birincil bileşik sonlanım noktası olayları (AF nüksü ve çalışma ilacının bırakılması) dronedaron ve amiodaron ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %75 ve 59'unda meydana gelmiştir [risk oranı (RO) 1.59; %95 GA 1.28–1.98; $P < 0.0001$]. AF nüksü amiodarona karşı dronedaron kolunda daha sık olarak gözlenmiştir (%24.3'e karşı %36.5). İlacın erken dönemde bırakılması dronedaron ile daha seyrek olma eğilimi göstermiştir (%13.32'e karşı %10.4). Ana güvenlilik sonlanım noktası dronedaron ve amiodaron ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %39.3'ünde ve %44.5'inde meydana gelmiştir (RO 0.80; %95 GA 0.60–1.07; $P = 0.129$) ve esas olarak dronedaron grubunda daha az sayıda olan tiroid, nörolojik, cilt ve göz olaylarına bağlı bulunmuştur.

Dronedaronun güvenlilik profili yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda ve kalp hastalığı olan stabil hastalarda avantajlıdır. Spesifik olarak, dronedaron proaritmisi için düşük bir potansiyele sahip gibi görünmektedir.^{95,99} İki büyük pilot çalışmada, dronedaronun nükseden AF'si olan hastalarda sinüs ritminin korunmasında plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir.⁹⁹ İki çalışmadan elde edilen veriler kombine edildiğinde, ilk AF nöbetine kadar geçen medyan

süre plasebo grubuna 53 gün ve dronedaron grubunda 116 gün olmuştur (RO 0.75; GA 0.65–0.87; $P < 0.0001$). Dronedaron ilk AF veya atriyal flutter nüksü sırasında ventrikül hızını anlamlı olarak azaltmıştır.

Sinüs ritminde olan ve ilerlemiş kalp yetersizliği bulunan hastalarda yapılan, morbidite azalmasını değerlendiren orta ila ciddi derecede konjestif kalp yetersizliğinde dronedaron ile yapılan antiaritmik çalışma (ANDROMEDA) dronedaron ile gözlenen artmış mortalite nedeniyle erken dönemde sonlandırılmıştır.¹¹⁷ Bu çalışma semptomatik (NYHA sınıf II-IV) kalp yetersizliği ve ciddi LV işlev bozukluğu olup son 1 ayda en az bir kez NYHA sınıf III-IV ile hastaneye yatış gerektiren hastalarda dronedaron kullanımını değerlendirmiştir. Dronedaron grubundaki ölümler esas olarak kalp yetersizliğinin kötüleşmesine bağlı olarak meydana gelmiş, herhangi bir proaritmisi veya ani ölüm insidansında artış saptanmamıştır.

ATHENA (atriyal fibrilasyonu/atriyal flutteri olan hastalarda kardiyovasküler nedenli hastaneye yatışın veya herhangi bir nedene bağlı ölümün engellenmesi için dronedaron 400 mg b.i.d.'nin etkinliğinin değerlendirilmesine yönelik plasebo kontrollü, çift kör, paralel kollu bir çalışma) çalışması⁹⁵ 4628 hastayı kaydetmiş ve paroksizmal veya ısrarcı AF'si veya flutteri ve kardiyovasküler risk faktörleri olan hastaları günde iki kez dronedaron 400 mg veya plasebo tedavisine randomize etmiştir. Birincil sonuç olaylar (tüm nedenlere bağlı ölüm veya kardiyovasküler nedenli hastaneye yatış) dronedarona randomize edilen 734 hastada (%31.9) ve plaseboya randomize edilen 917 hastada (%39.4) meydana gelmiştir (RO 0.76;

%95 GA 0.69–0.84; $P < 0.0001$). Dronedaron grubunda ölümlerde sayısal ancak anlamlı olmayan bir azalma gözlenmiştir (RO 0.84; %95 GA 0.66–1.08; $P = 0.18$). Kardiyovasküler mortalite oranı dronedaron grubunda daha düşük bulunmuştur (%2.7'ye karşı %3.9; RO 0.71; %95 GA 0.51–0.98). Kalp yetersizliğine bağlı olduğu varsayılan ölüm oranları gruplar arasında farklı bulunmamıştır (RO 0.95; %95 GA 0.49–1.85; $P = 0.89$). Post-hoc analiz dronedaron alan hastalarda alta yatan antitrombotik tedaviden bağımsız bir inme riski azalması göstermiştir. Çeşitli hasta alt gruplarında elde edilen bulgular (örn., kalp yetersizliği veya koroner hastalığı olan hastalar) genel bulgular ile tutarlılık göstermiştir.

Antiaritmik ilaç seçimi

Nükseden AF için antiaritmik tedavi önerileri, daha etkili ancak daha az güvenli bir tedaviden önce, muhtemelen daha az etkili ancak daha güvenilir olan ilacın seçilmesi esasına dayanmaktadır. Alta yatan kardiyovasküler hastalığın minimal düzeyde olduğu veya hiç olmadığı hastalarda meydana gelen AF, AF tedavisi için ruhsatlandırılmış olan ilaçların herhangi biri ile tedavi edilebilir. AF'si olan çoğu hasta ilk olarak hız kontrolü için β -bloker olacaktır. Amiodaron, diğer antiaritmik ilaçlar ile tedavide başarısız olunan veya anlamlı yapısal kalp hastalığı olan hastalar için saklanmalıdır.

Atriyal fibrilasyonu ve minimal düzeyde kalp hastalığı olan veya hiç kalp hastalığı olmayan (tek başına atriyal fibrilasyon) hastalar. Aritminin mental veya fiziksel stresle ilişkili olması durumunda (adrenerjik AF) kalp hastalığı olmayan veya minimal düzeyde kalp hastalığı olan hastalarda AF nüksünü engellemede β -blokerleri ilk seçenek olarak tercih etmek mantıklıdır. β -blokerler "tek başına" AF'si olan birçok başka hastada çok etkili olmadığından, genellikle flekainid, propafenon, sotalol veya dronedaron reçete edilmektedir. Belirgin antikolinerjik etkileri olan disopiramid vagal yolla oluşan AF'de yararlı olabilir (Şekil 10).^{118,119}

Alta yatan kalp hastalığı olan hastalar. Kardiyovasküler hastalık konvansiyonel olarak çeşitli fizyopatolojik substratlara ayrılmıştır: hipertrofi, iskemi ve konjestif kalp yetersizliği (Şekil 11). Bunların her biri için, spesifik ilaçlardan kaçınılması önerilmiştir. AF'si veya başka aritmileri olan hastalarda flekainid ve propafenon çalışmaları önemli düzeyde toksisite göstermiştir ve bu proaritmik ve/veya negatif inotropik etkilere atfedilmiştir. Sotalolün büyük olasılıkla belirgin LV hipertrofisi ve kalp yetersizliği olanları içeren, duyarlı hastalarda QT aralığını uzattığı ve torsades de pointes'i indüklediği bilinmektedir. Miyokart enfarktüsü sonrası hastalarda yapılan çalışmalar sotalolün koroner arter hastalığında güvenli şekilde kullanılabileceğini düşündürmektedir. Başta kalp yetersizliği ve LV hipertrofi olmak üzere, anlamlı yapısal kalp hastalığı olan çoğu hasta için, Avrupa'da yalnızca amiodaron piyasaya sürülmüştür (buna karşılık, Kuzey Amerika'da dofetilid de mevcuttur). Amiodaronun NYHA sınıf III kalp yetersizliği olan hastalarda uzun vadeli kullanım için güvenli olmayabileceğine dair endişeler ortaya çıkmıştır.¹²⁰

Yapısal kalp hastalığı olan hastalarda amiodaron ve dronedaron arasındaki seçime ilişkin önerilerin sunulması zordur. Olumlu olarak, amiodaron herhangi bir tutarlı ve aşikar kardiyak toksisite ortaya çıkmaksızın uzun yıllar boyunca kullanılmıştır. Diğer taraftan, amiodaronla ilgili genel toksisite yüksek dozlarda kullanıldığında önemli ölçüdedir ancak günde en fazla 200 mg'lık dozlarda verildiğinde daha azdır. Amiodaron ATHENA ile benzer büyük ölçekli,

AF kontrolü için antiaritmik ilaç seçimi önerileri

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay. ^c
Alta yatan kalp hastalığına bağlı olarak, AF'si olan hastalarda ritim kontrolü için aşağıdaki antiaritmik ilaçlar önerilmektedir:			
• amiodaron	I	A	46,111,125
• dronedaron	I	A	95,99
• flekainid	I	A	111,127
• propafenon	I	A	111,125
• d,l-sotalol	I	A	46,83,111
Amiodaron sinüs ritminin korunmasında sotalolden, propafenondan, flekainidden (analoji itibarıyla) veya dronedarondan (Kanit düzeyi A), daha etkilidir ancak toksisite profili nedeniyle, genelde diğer ajanlar başarısız olduğunda veya kontrendike olduğunda (Kanit düzeyi C) kullanılmalıdır.	I	A C	46,111,121,125
Ciddi kalp yetersizliği, NYHA sınıf III ve IV veya yakın zamanda stabil olmayan (son bir ayda dekompanasyon) NYHA sınıf II olan hastalarda, amiodaron tercih edilen ilaç olmalıdır.	I	B	126
Anlamlı yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda, ilk antiaritmik tedavi dronedaron, flekainid, propafenon ve sotalol arasından seçilmelidir.	I	A	95,99,111,125-127
Adrenerjik AF'nin önlenmesi için β -blokerler önerilmektedir.	I	C	
Eğer bir antiaritmik ilaç AF nüksünü klinik açıdan kabul edilebilir bir düzeye indiremezse, bir başka antiaritmik ilacın kullanımı düşünülmelidir.	IIa	C	
Kalıcı olmayan AF'si ve kardiyovasküler risk faktörleri bulunan hastalarda kardiyovasküler nedenli hastaneye yatışların azaltılması için dronedaron düşünülmelidir.	IIa	B	95,99
İlk AF nöbetini geçiren hastalarda ritim (artı hız) kontrolü için β -blokerler düşünülmelidir.	IIa	C	
Vagal aracı AF'si olan hastalarda disopiramid düşünülebilir.	IIb	B	111,118,119
NYHA sınıf III ve IV veya yakın zamanda stabil olmayan (son bir ayda dekompanasyon) NYHA sınıf II kalp yetersizliği olan hastalarda, AF tedavisi için dronedaron önerilmemektedir.	III	B	117,122
Fonksiyonel kalıcı kalp pili mevcut değilse, ilerlemiş sinüs düğümü hastalığı veya AV düğümü işlev bozukluğu olan hastalarda sinüs ritminin idamesi için antiaritmik ilaç tedavisi önerilmemektedir.	III	C	

^aÖneri sınıfı.

^bKanit düzeyi.

^cKaynaklar.

AF = atriyal fibrilasyon; AV = atriyoventriküler; NYHA = New York Kalp Cemiyeti.

plasebo kontrollü randomize kontrollü bir çalışmada değerlendirilmemiştir ancak birçok meta-analiz^{111,113,121,122} ve karışık tedavi etki modellemesi¹²³ kardiyovasküler sonuçlar üzerine yararlı bir etkisini gösterememiştir. Daha iyi güvenilirlik ve potansiyel sonuç yararı açısından, dronedaron en azından semptomatik AF'si ve alta yatan kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda, ilk antiaritmik seçenek olarak tercih edilebilir. Dronedaronun semptomları kontrol edememesi halinde, amiodaron gerekli olabilir.

Dronedaron AKS'si, kronik stabil anjinası, hipertansif kalp hastalığı ve stabil NYHA sınıf I-II kalp yetersizliği olan hastalarda güvenli şekilde kullanılabilir. NYHA sınıf III veya IV veya yakın zamanda ortaya çıkan stabil olmayan kalp yetersizliği olan hastalar dronedaron almamalıdır. Belgelenmiş LV hipertrofisi veya hipertrofik kardiyomyopatisi olan hastalarda dronedaron kullanımına ilişkin sistemik olarak toplanmış hiçbir veri bulunmamaktadır.

Sol ventrikül hipertrofisi olan hastalar. LV hipertrofisi olan hastalarda, sotalolün artmış bir proaritmik insidansı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Flekainid ve propafenon kullanılabilir ancak özellikle belirgin hipertrofisi (geçmiş kılavuzlara göre 1.4 cm'den büyük LV duvar kalınlığı) ve ilişkili koroner arter hastalığı olan hastalarda proaritmik riske ilişkin belli endişeler vardır. Hipertansiyonu ve olası LV hipertrofisi olan hastaları içeren büyük bir çalışmada dronedaronun güvenilir olduğu ve iyi tolere edildiği gösterildiğinden, kesin veriler olmasa da, dronedaron bu hasta grubu için bir seçenektir. Semptomatik AF nöksleri hastaların yaşam kalitesini etkilemeye devam ettiğinde amiodaron düşünülmelidir.

Koroner arter hastalığı olan hastalar. Koroner arter hastalığı olan hastalar flekainid¹²⁴ veya propafenon almamalıdır. Sotalol veya dronedaron birinci basamak tedavi olarak uygulanmalıdır. Dronedaron güvenilir profiline dayalı olarak tercih edilebilir. Amiodaron ekstrakardiyak yan etki profiline bağlı olarak bu popülasyonda son çare olarak kabul edilmektedir.

Kalp yetersizliği olan hastalar. Dronedaron ve amiodaron Avrupa'da mevcut olan, stabil NYHA sınıf I-II kalp yetersizliği hastalarında güvenli şekilde uygulanabilecek yegane ajanlardır. Dronedaron NYHA sınıf III-IV veya yakın zamanda (son 4 hafta içinde) dekompanse olmuş kalp yetersizliği olan hastalarda kontrendikedir.¹¹⁷ Bu tip hastalarda, amiodaron kullanılmalıdır.

Başta ATHENA olmak üzere, yeni çalışmaların bulguları AF'si olan hastalarda yeni bir terapötik paradigmaya doğru bir kaymaya yol açmıştır. ATHENA'da gösterildiği gibi, tekrarlanan hastane yatışlarının önlenmesi, özellikle prognostik önemi olan diğer tedaviler (antikoagülasyon, hız kontrolü, eşzamanlı hastalıkların tedavisi) sürdürülürken, hasta ve doktor için, sadece sinüs ritminin idamesinden daha önemli olabilir,

ATHENA'ya kaydedilen hastaların semptomatik olmaması gerekmektedir ancak çoğu semptomatiktir. Çalışma verileri spesifik olarak asemptomatik hastalarda dronedaronun değerini analiz etmek için yeterli değildir. Asemptomatik hastalarda dronedaron tedavisi, diğer antiaritmik ajanlar veya hız kontrolü arasında hiçbir karşılaştırma yapılmamıştır ve dolayısıyla, bu tip hastalarda dronedaronun rutin kullanımının önerilmesi için kanıtlar yetersizdir.

4.3.5.2 Sol atriyal kateter ablasyonu

Ablasyon stratejileri çeşitli hasta gruplarında AF'nin tamamen iyileştirilmesi amacıyla geliştirilmiştir. Bu hastaların uzun vadeli izlemi,

sinüs ritminin antiaritmik ilaçlar ile olduğundan daha iyi korunduğunu ancak, geç nökslerin seyrek olmadığını düşündürmektedir.¹²⁸ Çalışmaların çoğunluğu semptomatik paroksizmal AF'si olan ve yapısal kalp hastalığı hiç bulunmayan veya minimal düzeyde bulunan hastaları içermiştir.

Endikasyonlar

Genelde, kateter ablasyonu hız ve ritm kontrolü de dahil olmak üzere optimal tıbbi tedaviye rağmen semptomatik kalan AF hastaları için saklanmalıdır. Semptomatik bir hastada bir ablasyon işleminin yapılıp yapılmamasına dair karar alırken, şunlar hesaba katılmalıdır:

- (1) Atriyal hastalık evresi (yani, AF tipi, LA boyutu, AF öyküsü).
- (2) Alta yatan kardiyovasküler hastalık varlığı ve şiddeti.
- (3) Potansiyel tedavi alternatifleri (antiaritmik ilaçlar, hız kontrolü).
- (4) Hasta tercihi.

Semptomatik AF'si olan bireysel hasta için, olasılıkla ağır komplikasyonlar ile ilişkili kompleks bir ablasyon işleminin savunulması için yeterli potansiyel yarar olmalıdır. Operatör deneyimi bir tedavi seçeneği olarak ablasyon değerlendirilirken önemli bir husustur. Önerileri desteklemek üzere belirtilen çalışmalar neredeyse yalnızca uzmanlaşmış kurumlarda çalışan yüksek düzeyde deneyimli operatörler ve uzman ekip tarafından yapılmıştır ancak klinik uygulamada, birçok kurumda daha tecrübesiz ve daha az deneyimli operatörler görev alabilir.

Kateter ablasyonu çoğunlukla en az bir antiaritmik ilaca dirençli semptomatik paroksizmal AF'si olan hastalarda yapılmaktadır. Bu uygulama, ablasyondan sonra anlamlı olarak daha iyi bir ritm sonucu gösteren, kateter ablasyonu ile antiaritmik ilaç tedavisini karşılaştırdığı çok merkezli prospektif ve çok sayıda tek merkezli randomize çalışmaların bulguları ile desteklenmektedir (*Tablo 18*). Buna ilave olarak, çoğunlukla paroksizmal AF'si olan hastalarda yapılan ve antiaritmik ilaçlar ile kateter ablasyonunu karşılaştıran çalışmaların meta-analizleri de kateter ablasyonundan sonra açıkça daha iyi bir ritm sonucu göstermiştir.^{96,131-135} Bununla birlikte, bu çalışmaların çoğu antiaritmik ilaç tedavisine halihazırda direnç gösteren hastaları içermiştir ve izlem göreceli olarak kısa sürmüştür.

Semptomatik paroksizmal AF'si olan hastalarda birinci basamak tedavi olarak antiaritmik ilaç tedavisinin ve kateter ablasyonunun doğrudan karşılaştırmasına ilişkin veriler yetersizdir,¹³⁴ ancak AF'de antiaritmik ilaçların ve LA kateter ablasyonunun etkinliğine ilişkin ayrı analizler ablasyondan daha fazla yarar sağlandığını ortaya koymaktadır.¹³¹ Bununla birlikte, paroksizmal AF'si olan ve kalp hastalığı minimal düzeyde olan veya hiç olmayan semptomatik hastalarda ritm kontrolüne ulaşmada AF kateter ablasyonunun potansiyelini ve deneyimli operatörler tarafından yapıldığında tekniğin güvenilirliğini değerlendirdiğimizde, ablasyon seçilmiş hastalarda bir başlangıç tedavisi olarak düşünülebilir (*Şekil 12*).

Isırcı AF'si veya uzun süreli ısırcı AF'si olan ve organik kalp hastalığı olmayan veya minimal düzeyde olan hastalar için, tedavi stratejileri ve kateter ablasyonunun yarar-risk oranı daha az belirlenmiştir. Bu hastalarda yoğun ve sıklıkla tekrar edilen ablasyon işlemleri gerekli olabilir ve ablasyon düşünülmesinden önce antiaritmik ilaç tedavisine dirençli olmaları gerektiğinin önerilmesi makul

Tablo 17 AF kateter ablasyonu komplikasyonları

Tip	Tipik semptomlar	İnsidans	Tedavi seçenekleri ve sonuç	Risk azaltma yolu
Tromboembolizm GİA İnme	Emboli bölgesi ile ilgili nörolojik defisit	%0.93 %0.2 (%0.6) %0.3 (%0.28)	Lizis tedavisi düşünülmelidir.	Islak uçlu kateter kullanılır. Her 30 dakikada bir ACT takip edilir ve intravenöz heparin bolusu ile ayarlanır.
PV daralması /oklüzyonu	Öksürük, efor dispnesi, dirençli pnömoni, hemoptizi	PV ostiumundaki ablasyon bölgesine bağlı olarak Fokal PV ablasyonu için %10'a varan. Segmental PV izolasyonu için <%5.	Sonunda stent implantasyonu gerektiren PV dilatasyonu/ rekanalizasyonu Sık stent içi restenoz	İntra-PV ablasyondan ve sert uçlu ablasyondan kaçınılmalıdır.
Atriyo-özofageal fistül oluşumu	Açıklanamayan ateş, disfaji, nöbet	<%1	Acil cerrahi düzeltme	Arka LA duvarına komşu bölgelerde aşırı enerji uygulamasından kaçınılmalıdır.
Tamponad Acil Geç (işlemden günler sonra)	Hipotansiyon Kardiyak arrest	%0.8 Tüm işlemlerin %6'ya varan kısmında Bilinmiyor	Acil perikardiyosentez	Trans-septal geçiş sırasında doğrudan mekanik travmadan kaçınılmalıdır. Pop oluşumundan kaçınılmalıdır. Aşırı temas kuvvetinden kaçınılmalıdır.
Frenik sinir hasarı (çoğunlukla sağ taraflı)	İstirahatte dispneye ve efor dispnesine yol açan diyafram paralizisi	Geçici olabilir	Bekleyiniz	Stimülasyon manevrası ile PV ostia ile ilgili frenik sinir yerleşiminin tanımlanması. Çoğunlukla balon kateterler kullanırken, PV ostiumun gerilmesinden kaçınılır.
Periözofageal hasar	İntestinal semptomlar (şişkinlik vs.)	Geçici olabilir. İşlemden saatler veya günler sonra gelişir. 367 hastalık grupta %1	Gerekli olması halinde Pilor dilatasyonu Botulinyum enjeksiyonları	Bilinmiyor.
Arteriyovenöz fistül	Damara giriş yerinde ağrı	%0.43	Kompresyon Seyrek olarak cerrahi düzeltme ihtiyacı	Dikkatli damara giriş tekniği
Anevrizma oluşumu	Damara giriş yerinde ağrı	%0.5–0.53	Bekleyiniz Trombin enjeksiyonu	Dikkatli damara giriş tekniği
Radyasyon yaralanması	Radyasyon gelen bölgede ağrı ve kızarma	İzlemin geç dönemlerinde meydana gelir. Akut radyasyon yaralanması çok seyrek.	Yanık yaralanması gibi tedavi edilir.	Aşırı radyasyon maruziyetinden kaçınılmalı ve ALARA konsepti kullanılmalıdır. 3D haritalama teknolojisi kullanılmalıdır. Düşük çerçeve hızına sahip pulslu fluoroskopi kullanılmalıdır. Optimal fluoroskopi maruziyet oranı ayarlaması
Mitral kapak yaralanması	Kateterlerin tuzaklanması Kapakçık dokusunda aşırı ablasyondan sonra yoğun skarlaşma	Çok seyrek	Kılıf ventriküle ilerletildiğinde, kateter nazikçe çekilmelidir. Cerrahi yolla çıkarma.	3D'de LA/LV anatomisinin anatomik ilişkisinin tanınması. Kateterleri manipüle ederken, sinyallerin takibi.
Akut koroner yaralanma	Göğüs ağrısı ST yükselmesi Hipotansiyon	Çok seyrek Tekli olgu raporlarında 1/356 hasta	Akut koroner oklüzyon için standart perkutan tedavi	Koroner arterlere yakın bölgelere aşırı enerji uygulamasından kaçınılmalıdır. Mümkün olduğunda intrakoroner sinus ablasyonundan kaçınılmalıdır.
Hava embolisi	Akut iskemi Hipotansiyon Atriyoventriküler blok Kardiyak arrest		Uzun kılıflarda hava aspirasyonu Gözle ve bekle kalp pili Gerekli olması halinde KPR yapılır.	Tüm içe yerleştirilen kılıfların dikkatli aspirasyonu. Transseptal kılıflar üzerine sabit pozitif basınç
Giriş yerinde hematoma	Ağrı Şişme Renk değişimi	Sık	Kompresyon, seyrek olgularda cerrahi tedavi ACT normalleşmesinden sonra kılıfın çıkartılması.	Dikkatli kompresyon ACT normalleşmesinden sonra kılıfın çıkartılması.
Genel ölüm		%0.7		

ACT = aktive pıhtılaşma zamanı; AF = atriyal fibrilasyon; ALARA = Makul olarak ulaşılabilecek kadar düşük; AV = atriyoventriküler; KPR = kardiyopulmoner resüsitasyon; LA = sol atriyum; LV = sol ventrikül; PV = pulmoner ven; GİA = geçici iskemik atak.

Tablo 18. AF'de antiaritmik ilaçlara veya hiçbir tedavi uygulanmamasına karşı kateter ablasyonuna ilişkin randomize klinik çalışmalar

Çalışma	Kaynak	Hastalar (n)	Yaş, yıl	AF tipi	Geçmişte AAD kullanımı	Ablasyon tekniği	Ablasyon grubunda tekrarlanan ablasyon	AAD grubundan ablasyon grubuna geçiş	Birinci yılda AF yok	
									Ablasyon	AAD
Krittayaphong ve ark. 2003	Online	30	55 ± 10 (ablasyon) 47 ± 15 (AAD)	Paroksizmal, ısrarcı	≥1 ^a	PVI + LA hatları + CTI ablasyon + RA hatları	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	%79	%40
Wazni ve ark. 2005 (RAAFT)	134	70	53 ± 8 (ablasyon) 54 ± 8 (AAD)	Esas olarak paroksizmal	Yok	PVI	%12 ^b	%49 ^c	%87	%37
Stabile ve ark. 2005 (CACAF) ^d	Online	245	62 ± 9 (ablasyon) 62 ± 10 (AAD)	Paroksizmal, ısrarcı	≥ 2	PVI + LA hatları ± CTI ablasyon	Tam veri mevcut değil	%57	%56	%9
Oral ve ark. 2006 ^e	Online	245	57 ± 9	İsrarcı	≥ 1 (ortalama 2.1±1.2)	CPVA	AF için %26; LA flutter için %6	%77	%74	%4
Pappone ve ark. 2006 (APAF)	135	198	55 ± 10 (ablasyon) 57 ± 10 (AAD)	Paroksizmal	≥ 2 (ortalama 2 ± 1)	CPVA + CTI ablasyon	AF için %6; atriyal taşikardi için %3	%42	%86	%22
Jais ve ark. 2008 (A4 çalışması)	133	112	51 ± 11	Paroksizmal	≥ 1	PVI ± LA hatları ± CTI ablasyon	Hasta başına ortalama 1.8 ± 0.8, medyan 2	%63	%89	%23
Forleo ve ark. 2008 ^f	Online	70	63 ± 9 (ablasyon) 65 ± 6 (AAD)	Paroksizmal, ısrarcı	≥ 1	PVI ± LA hatları ± CTI ablasyon	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	%80	%43
Wilber ve ark. 2010 (Thermocool) ^g	96	167	55.5 (ablasyon) 56.1 (AAD)	Paroksizmal	≥1 (ortalama 1.3) ^h	PVI ± LA hatları ± CFAEs ± CTI ablasyon ± RA hatları	İlk işlemi takiben 80 gün içinde %12.6 ⁱ	%59 ^c	%66	%16
Packer ve ark. 2010 (STOP-AF) ^j	Online	245	56.7 (ablasyon) 56.4 (AAD)	Paroksizmal	≥1 ^b	Kriyo-PVI ± LA hatları	İlk işlemi takiben 90 gün içinde %19	%79	%69.9	%7.3

^aGeçmişte amiodaron kullanımı yoktur ancak "başarısız" ilaçlar sınıfı IA ve IC ajanlara ilave olarak β-blokerleri, kalsiyum kanal antagonistlerini ve digitalisi içermiştir.

^bAmiodaron haricinde.

^cBir yıldan sonra; resmi 1 yıllık izlem boyunca izin verilmemiştir.

^dAblasyon kolundaki tüm hastalar antiaritmik ilaçlar ile tedavi edilmiştir.

^eKontrol grubundaki hastalar amiodaron almıştır ve ilk 3 ay boyunca gerekli olduğunda en fazla 2 elektriksel kardiyoversiyon geçirmiştir; hastaların 3 ay sonrasında sinüs ritiminde olması halinde amiodaron kesilmiştir.

^fTip 2 diabetes mellitusu olan.

^g9 ay takip.

^hSon 6 ay içinde amiodaron alan hastalar dışlanmıştır.

ⁱTedavi başarısızlığı olarak kabul edilmiştir.

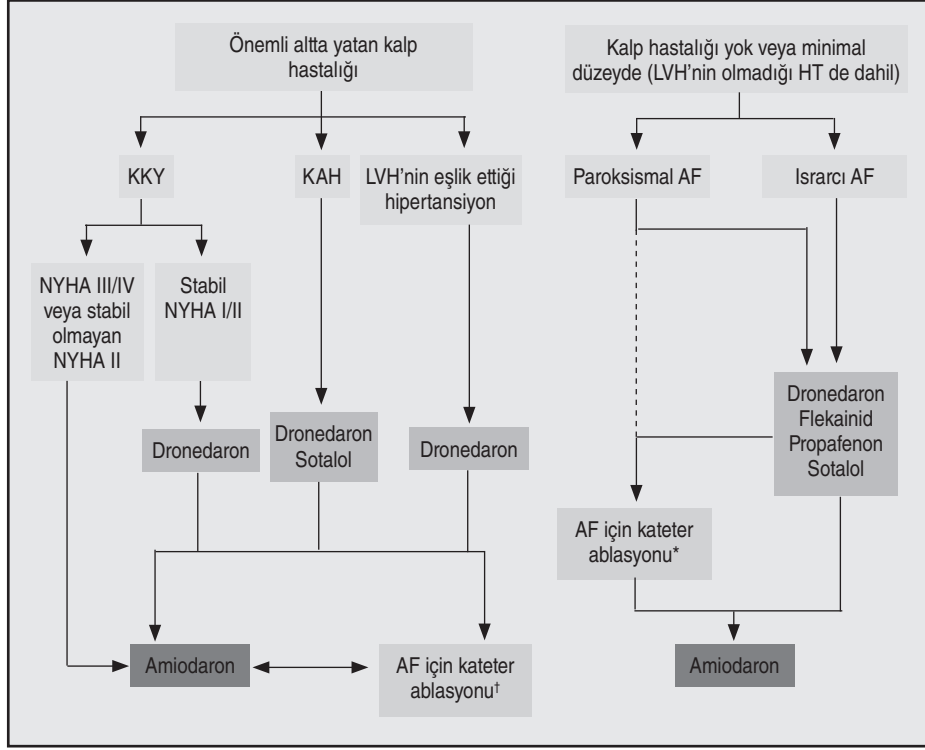
^j2010 yılındaki Amerikan Kardiyoloji Derneği Oturumlarında sunulmuştur.

A4 = Antiaritmik ilaçlara karşı atriyal fibrilasyon ablasyonu; AAD = antiaritmik ilaçlar; AF = atriyal fibrilasyon; APAF = Paroksizmal Atriyal Fibrilasyon için Ablasyon çalışması;

CACAF = Atriyal Fibrilasyonun Tamamen İyileştirilmesi için Kateter Ablasyonu çalışması; CPVA = Çevresel pulmoner ven ablasyonu; CTI = kavotrikuspid istmus; LA = sol atriyal;

PVI = Pulmoner ven izolasyonu; RA = sağ atriyal; RAAFT = Radyofrekans Ablasyon Atriyal Fibrilasyon Çalışması; STOP-AF = Paroksizmal Atriyal Fibrilasyonun Sürekli Tedavisi.

Online = Kaynaklar Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin web Sitesinde belirlenmiş Atriyal Fibrilasyon Kılavuzu sayfasında mevcuttur (www.escardio.org/guidelines).



Şekil 12 Yapısal kalp hastalığı olan ve olmayan hastalar için ablasyon ve antiaritmik ilaç tedavisi arasındaki seçim. Önemli bir altta yatan kalp hastalığı olan hastalarda ve sol ventrikül hipertrofinin (LVH) olmadığı hipertansiyon (HT) gibi, kalp hastalığı hiç olmayan veya minimal düzeyde olan hastalar için, AF'ye yönelik olarak antiaritmik ilaç ve kateter ablasyonu entegrasyonu önerilmiştir. †Daha yoğun LA ablasyonuna ihtiyaç duyulabilir; *çoğunlukla PVI uygundur. AF = atriyal fibrilasyon; KAH = koroner arter hastalığı; KKY = konjestif kalp yetersizliği; HT = hipertansiyon; LVH = sol ventrikül hipertrofisi; NYHA = New York Kalp Cemiyeti; PVI = pulmoner ven izolasyonu. Antiaritmik ajanlar her tedavi kutusu dahilinde alfabetik sırada listelenmektedir. Lütfen birinci basamak tedavi olarak (kesikli çizgi) sol atrium ablasyonunun (LA) hız kontrolüne rağmen yüksek derecede semptomatik kalan ve antiaritmik ilaç tedavisini reddeden, paroksizmal AF'si olan ve kalp hastalığı hiç olmayan veya minimal düzeyde olan hastalar için bir Sınıf IIb önerisi olduğunu unutmayınız.

gibi görünmektedir. Amiodaron tedavisi özellikle uzun vadeli tedavi sırasında ciddi ve sık rastlanan olumsuz etkiler ile ilişkilendirilebildiğinden, daha genç hastalarda amiodaron tedavisine bir alternatif olarak kateter ablasyonunun düşünülmesi mantıklıdır.

Önemli organik kalp hastalığı olan hastalarda semptomatik paroksizmal ve ısrarcı AF için, antiaritmik ilaç tedavisi kateter ablasyondan önce önerilmektedir. Bu tip hastalarda, başarılı ablasyonun gerçekleştirilmesi daha zordur. İşlemin gerekliliğinin kanıtı olarak majör semptomlar aritmi ile ilişkilendirilmelidir. İsrarcı ve uzun süreli ısrarcı AF ablasyonunun değişken ancak cesaret verici başarı oranları mevcuttur ancak sıklıkla birçok deneme gerektirmektedir. Bu işlemler uzun ve teknik açıdan zorlayıcıdır ve tek başına PV izolasyonuna göre daha yüksek riske sahiptir. Daha az toksik antiaritmik ilaç tedavisinin başarısızlığından sonra amiodaron tedavisinin mi yoksa kateter ablasyonunun mu uygulanacağı hasta bazında değerlendirilmelidir. Diğer faktörler arasında, hasta yaşı, organik kalp hastalığının tipi ve şiddeti, LA boyutu, komorbiditeler ve hasta tercihi gözönünde bulundurulmalıdır. AF ile ilgili komorbiditesi olan hastaların birincil ablasyon stratejisinden kazanç sağlayabileceğine

dair kanıtlar mevcuttur; örneğin, kalp yetersizliği olan hastalar LA ablasyonundan yarar sağlamaktadırlar çünkü ejeksiyon fraksiyonu ve egzersiz toleransı gibi fonksiyonel sonuçları anlamlı olarak iyileşebilir.^{93,94}

AF ablasyonu yararlı asemptomatik hastalarda gösterilmemiştir.

Ablasyon öncesi değerlendirme

Bir ablasyon işleminden önce, tüm hastalara aritminin niteliklerinin saptanması için 12 derivasyonlu EKG ve/veya Holter kaydı ve altta yatan yapısal kalp hastalığının tanımlanması/dışlanması için bir transtorasik ekokardiyografi yapılmalıdır. MR veya BT gibi ilave görüntüleme çalışmaları bireysel üç boyutlu geometriyi gösterir ve atriyal fibrozis miktarı hakkında bilgi verir. Herhangi bir LA ablasyon işlemi sırasında tromboembolik olay riskini azaltmak amacıyla, LA trombüs (çoğunlukla LAA içinde) ekarte edilmelidir. LAA trombüsünün TÖE ile dışlanması ve işlemin kendisi arasında geçen zamanı "köprülemek" için (en fazla 48 saat önerilmektedir) uygun antikoagülasyon yapılmalıdır.

Sol atriyal ablasyon için öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay. ^c
AF ablasyon işleminin bir parçası olarak ablasyon sırasında meydana gelen veya ablasyon işleminden önce belgelennmiş yaygın tip atriyal flutter'ın ablasyonu önerilmektedir.	I	B	33
Önceden antiaritmik ilaç çalışmasında başarısız olmuş olan semptomatik hastalarda paroksizmal AF için kateter ablasyonu düşünülmelidir.	IIa	A	96,131, 132,133, 135,137, 138
Antiaritmik tedaviye dirençli olan ısrarcı semptomatik AF'nin ablasyonu bir tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir.	IIa	B	33
Ablasyondan sonra sistemik oral antikoagülasyon yeniden sağlanana kadar DMAH veya intravenöz UFH ile köprüleme tedavisi yapılmalı ve OAK tedavisine ablasyondan sonra en az 3 ay boyunca devam edilmelidir. Takiben, OAK tedavisine devam edilme gerekliliğinin belirlenmesi için bireysel inme risk faktörleri değerlendirilmelidir.	IIa	C	
1 "Majör" ("kesin") veya en az 2 "klinik açıdan önemli majör olmayan" risk faktörü olan (yani, CHA ₂ DS ₂ -VASc skoru ≥2) hastalarda ablasyondan sonra OAK tedavisine devam edilmesi önerilmektedir.	IIa	B	136
Amiodaron da dahil olmak üzere antiaritmik ilaçlar semptomları kontrol edemediğinde, kalp yetersizliği olan hastalarda AF'nin kateter ablasyonu düşünülebilir.	IIb	B	93,94
Paroksizmal semptomatik AF'si olan ve alitta yatan anlamlı kalp hastalığı olmayan, yeterli hız kontrolüne rağmen semptomatik olan hastalarda antiaritmik ilaç tedavisinden önce AF'nin kateter ablasyonu düşünülebilir.	IIb	B	131
Antiaritmik ilaçlara karşı dirençli semptomatik uzun süreli ısrarcı AF'si olan hastalarda AF'nin kateter ablasyonu düşünülebilir.	IIb	C	

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

AF = atriyal fibrilasyon; i.v. = intravenöz; DMAH = düşük molekül ağırlıklı heparin; OAK = oral antikoagulan; UFH = anfraksiyone heparin.

Pulmoner ven izolasyonu ile tetikleyici eliminasyonu

PV'ler içinde "fokal ateşleme" ile başlatılan tetiklenmiş AF epizodlarının olması, atriyal substratın bu tetikleyicilerden elektriksel olarak izole edilmesi stratejisini gündeme getirmiştir. Bu, ablasyona kılavuzluk etmek ve "bağlantı" liflerini hedeflemek için PV ostiumunda konumlandırılan çevresel haritalama kateteri ile yapılan segmental ablasyon sayesinde başarılmıştır. PV'lerde sinus ritmi sırasında da tipik PV potansiyeli görüldüğünden, ablasyon işlemi PV tetikleyici-

sinin herhangi bir aktif "ateşlemesinin" olmadığı zamanda yürütülebilir. Sol atriyum ve PV'yi bağlayan liflerin ablasyonuna yönelik segmental lezyonlar PV ostiumuna yakın yerlerde oluşturulmakta bu da osteal darlık ve/veya oklüzyon riski yaratmaktadır. Ayrıca, AF nükslerinin tek veya iki yönlü elektriksel iletimin yeniden oluşmasına bağlı olduğu bildirilmiş, bazı nükslerin de daha distalde izole edilen PV'lerin varlığında osteal tetikleyicilere bağlı olarak geliştiği görülmüştür.

Doğrusal pulmoner ven izolasyonu ve çevresel pulmoner ven ablasyonu

Ablasyonu kolaylaştırmak ve PV darlığı riskini azaltmak amacıyla, ablasyon bölgeleri bir veya her iki ipsilateral PV'nin etrafında uzun bir lezyon oluşturacak şekilde, atriyal tarafa ("antral" veya "osteal") daha fazla kaydırılmıştır. Bu lezyonların yerleştirilmesi PV antrumun aynı zamanda AF'nin idamesi için bir substrat görevi de görebileceğine dair geçmiş bir gözlemin önemini ortaya koymuştur. Şimdi, PV'lerin ve antrumun aslında, PV'lerin rolünü açıklamak için yeterli olan "tetikleyici" ve "substrat modifikasyonu" arasındaki ayrımı yapacak şekilde, AF idamesi için kritik olduğunu düşündüren güçlü kanıtlar mevcuttur. Tüm PV'leri izole edilen hastaların %54'ünün artık indüklenen AF'yi sürdürmemesi, paroksizmal AF'si olan hastaların önemli bir kısmında AF'yi sürdüren substratın PV'ler olduğunu düşündürmektedir. Tüm venlerin PV izolasyonunun ardından, paroksizmal AF'si olan hastaların anlamlı bir kısmında, PV'lerin AF idame ettirici substratı oluşturduğunu düşündürecek şekilde, hastaların %54'ü artık indüklenmiş AF'yi sürdürmeyebilir.

Çevresel PV ablasyonu saf bir anatomik yaklaşım olup çevrelenen bölgenin elektriksel bağlantılarının kesilmesi şeklinde bir sonlanım noktası gerektirmez. PV'lerin içinde hiçbir eşzamanlı haritalama yapılmadığından, yalnızca tek bir trans-septal ponksiyon gereklidir. Başarılı izolasyondan sonra beklemeye gerek olmadığından işlem zamanı kısalmaktadır. Bu tekniğin kullanılmasıyla, PV'lerin %45'e varan bir kısmı izole değildir, PV-LA iletimi sürdürmektedir ve PV'ler potansiyel olarak aritmojenik kalmaktadır. Buna ilave olarak, organize aritmiler bu ablasyon tipinden sonra daha yaygındır. Yakın zamanda yapılan bir çalışma çevreleyen lezyonların kesintili olmasının organize aritmi gelişimi için en öngördürücü faktör olduğunu bildirmektedir. Bu bulgu lezyonların eksiksiz olması gerektiği konusunda bir kanıt daha oluşturmaktadır.

Pulmoner ven izolasyonu sonlanım noktası

Yakın zamana ait bir uzman uzlaşması PV'leri ve/veya PV antrumu hedef alan ablasyon stratejilerinin çoğu AF ablasyon işlemi için kilometre taşı niteliğinde olduğunu belirtmiştir. Eğer PV'ler hedefleniyorsa, tam elektriksel PV izolasyonu işlemin hedefi olmalıdır.³³ Bu tip işlemler için, tüm PV'lerin tam izolasyonu günümüzde en fazla kabul gören ve en iyi sonlanım noktasıdır. PV izolasyonu ihtiyacına ilişkin daha fazla kanıt ablasyondan sonra AF nüksünü değerlendiren çalışmalar tarafından sağlanmaktadır ve AF nüksü olan hastaların çoğunda PV'lerin yeniden bağlantılı hale geldiği görülmüştür. Tekrar PV izolasyonu kısa ila orta dönem izlem boyunca seçilmiş hastaların %90'a varan bir kısmında tüm AF'lerin eliminasyonu ile ilişkilendirilmiştir.

AF'yi başlatan tetikleyicilerin dışlanmasına rağmen, ısrarcı veya uzun süreli ısrarcı AF'si olan çoğu hasta ilave substrat modifikas-

yonuna ihtiyaç duyabilir. Atriyumların kompartmanlara ayrılması ile substrat modifikasyonu için kavramsal temel çoklu wavelet (dalga) hipotezine dayanmaktadır (bkz. Bölüm 2.2.2). Doğrusal ablasyon bu bölgelerin bölünmesi ve böylece reentrinin engellenmesi için anatomik veya fonksiyonel elektriksel setlerin bağlantılandırılması ile yapılmaktadır. Çeşitli farklı doğrusal konfigürasyonlar araştırılmıştır; bununla birlikte, belirli bir hastada hangi hattın daha uygun olduğunun öngörülmesi hala belirsizdir.

Tam iletim bloğunun tamamlanması için, doğrusal ablasyon lezyonlarının transmural olması gerekebilir. Bunun gerçekleştirilmesi çoğunlukla zordur.

Pulmoner ven izolasyonu için alternative ablasyon teknolojileri ve enerji kaynakları

Ardışık, "noktadan noktaya" lezyon yaratılmasının ve tam olmayan lezyonlara bağlı muhtemel risklerin üstesinden gelmek için, ideal olarak bir (veya birkaç) enerji uygulaması ile, PV izolasyonunun sağlanmasına yönelik olarak çeşitli "tek vuruşluk" cihazlar önerilmiştir. Çoğunlukla yapısal kalp hastalığı veya sol atriyumun anlamlı dilatasyonunun yokluğunda paroksizmal AF'si olan hastalarda, balon teknolojisine, veya genişletilebilir çevresel veya ağ şeklinde dizaynlara dayalı farklı cihazlar çalışılmıştır. Bu cihazlar en çok monopolar veya bipolar şekilde radyofrekans akımı kullanarak çalışırken, krayotermi, ultrason ve lazer enerjisi gibi alternative enerji kaynakları mevcuttur. Hiçbir randomize çalışma verisi mevcut olmadığından, "konvansiyonel" ardışık ablasyona göre üstünlük gösterilmemiştir. Atrio-özofageal fistül oluşumu gibi aşırı kollateral hasara neden olma potansiyeline sahip tüm bu cihazların güvenli ve basit olduğu hala gösterilmemiştir.

Sağ atriyal flutter ablasyonu

Yaygın atriyal fluttera ilişkin herhangi bir klinik kanıt olduğunda AF'nin kateter ablasyonu sırasında ilave bir adım olarak, triküspit annulusu vena kava inferior'a bağlayan inferiyor sağ atriyal istmusta çift yönlü (bidireksiyonel) blok oluşturmak için doğrusal bir lezyon oluşturulmalıdır.

Substrat modifikasyonu için alternatif teknikler

Kompleks fraksiyone atriyal elektrokardiogramlar (CFAE'ler) oluşturan atriyal dokuya, PV'lerin izole edilmesine yönelik herhangi bir çaba sarfedilmeden, ablasyon uygulanmıştır. Tek tek merkezlerden alınan raporlar olumlu bulunurken, ileriye dönük randomize çalışmalar yarar göstermemiştir. İlgili çekici olarak, bu tip işlemlerden sonra meydana gelen aritmi nükslerinde PV'lerden köken alan aritmiler baskındır. PV izolasyonuna bir ilave olarak **gangliyonik pleksusların** radyofrekans ablasyonu çeşitli gruplar tarafından tarif edilmiştir. Bu tekniğin değeri henüz belirsizdir.

Komplikasyonlar

AF'nin kateter ablasyonu belirgin komplikasyonlar ile ilişkilidir (Tablo 17).¹²⁹⁻¹³¹ Majör komplikasyonlar kalıcı yaralanmaya veya ölüme yol açan, tedavi için girişim gerektiren veya hastaneye yatışa neden olan / yatışı uzatan komplikasyonlar olarak tanımlanmaktadır. Özellikle radyofrekans dışında enerji kaynakları kullanıldığında, belirgin sekellere yol açan daha seyrek rastlanan komplikasyonların da meydana gelebileceği vurgulanmalıdır.

İzlem hususları

Antikoagülasyon. Ablasyondan sonra en az 3 ay¹³⁶ sürecek sistemik antikoagülasyon yeniden sağlanana kadar bir köprü tedavi olarak DMAH veya intravenöz UFH kullanılmalıdır. Ancak bazı merkezler ablasyon işlemi için antikoagülasyon tedavisini kesmemektedir. Ardından, hastanın bireysel inme riskine göre (bkz. Bölüm 4.1), oral antikoagülasyona devam edilip edilmeyeceğine karar verilmelidir. AF, özellikle inme riski altında olan hastalarda kronik olarak ilerleyen bir aritmi tipi olduğundan (Bkz. Bölüm 3) bu hastalarda ablasyondan sonra warfarin tedavisinin kesilmesi genelde önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.1).

Atriyal fibrilasyon nüksleri için takip. AF ablasyonundan sonra klinik orta ve uzun vadeli sonuç değerlendirmesi bir tartışma konusu olmayı sürdürmektedir. Semptom bazlı izlem yeterli olabilir çünkü semptomun dindirilmesi AF ablasyonunun ana amacıdır. Farklı işlemlerin ardından başarı oranlarını karşılaştırmak ve ablasyon tekniklerini iyileştirmek amacıyla bilgilerin elde edilmesi için, sistematik, standartlaştırılmış EKG takibi gereklidir.³ Konunun uzmanları ilk viziti 3. ayda ve ardından en az 2 yıl boyunca 6 ay ara ile izlem önermektedir.³³ Gerçek nüks oranı belirgin derecede daha düşük tahmin edilecektir. (Bkz. Bölüm 3.4).

Antiaritmik ilaca karşı ablasyona ilişkin randomize çalışmalar ve meta-analizlerin sonuçları

Tıbbi tedavi halen AF için temel tedavi olmasına rağmen, kateter ablasyonun önemi her geçen gün artmaktadır. Yeni bir meta-analiz, antiaritmik ilaç tedavisi için %52'lik bir başarı oranına karşın kateter ablasyonu stratejileri için %77'lik bir başarı oranı saptamıştır.¹³¹ Diğer meta-analizlerde de benzer sonuçlar bildirilmiş,^{134,140,141} ve bunlardan biri, paroksizmal veya ısrarcı AF'de PV izolasyonunun 1. yılda belirgin derecede artmış bir AF'den kurtulma olasılığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (OR 9.74; %95 GA 3.98–23.87; $P < 0.001$).¹⁴⁰

Birçok ileriye dönük çok merkezli çalışma günümüzde antiaritmik ilaca karşı kateter ablasyonunun üstünlüğünü doğrulamıştır. Ablasyon kollarına kaydedilen birçok hastada birden fazla ablasyon işleminin yapılması bu işlemin mevcut kısıtlılıklarına işaret etmektedir. Geçmişte izole edilen PV'lerin yeniden bağlantılı hale gelmesinin yanında, tam olmayan ablasyon hatlarına bağlı iyatrojenik atriyal reentran taşikardi başka bir ablasyon işlemi gerektirebilen ablasyon sonrası aritmilerin majör nedenidir. Konjestif kalp yetersizliğinde AF gibi hasta alt gruplarında yapılmakta olan, devam eden ileriye dönük çok merkezli çalışmaların sonuçları [örn., LV işlev bozukluğu ve atriyal Fibrilasyonu olan hastalarda standart konvansiyonel tedaviye karşı kateter ablasyonu (CASTLE-AF), Ablasyon ile konjestif kalp yetersizliğinde AF tedavisi (AMICA)] henüz açıklanmamıştır. Bu zamana kadar, başarılı AF ablasyonunun azalmış mortalite ile sonuçlanacağına dair hiçbir kanıt bulunmamaktadır. Ancak dünya genelinde büyük bir ileriye dönük çalışma yoldadır [Atriyal fibrilasyon için Antiaritmik ilaç tedavisine karşı kateter ablasyonu (CABANA)]. Kapsamlı bir ritim kontrol tedavisinin eşlik ettiği AF ablasyonunun, hastalığın erken dönemlerinde yapıldığında en etkili ve en yararlı yöntem olduğu söylenebilir.²³ Bu tip bir "erken ritim kontrol tedavisinin" klinik yararı İnmenin Önlenmesi için Atriyal Fibrilasyonun Erken Tedavisi çalışmasında (EAST) test edilmektedir. Her iki çalışmanın sonuçlarının 2015'te bildirilmesi beklenmektedir.

AF'nin cerrahi ablasyonu için öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay. ^c
Kardiyak cerrahi geçiren semptomatik AF hastalarında AF'nin cerrahi ablasyonu düşünölmelidir.	IIa	A	139, 141,142
Minimal risk ile yapılabilmesi halinde, kardiyak cerrahi geçiren asemptomatik AF hastalarında AF'nin cerrahi ablasyonu yapılabilir.	IIb	C	
Eşzamanlı kardiyak cerrahi girişim olmaksızın AF'nin minimal invazif cerrahi ablasyonu mümkündür ve kateter ablasyonu başarısızlığından sonra semptomatik AF'si olan hastalarda uygulanabilir.	IIb	C	

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

AF = atriyal fibrilasyon.

4.3.5.3 Cerrahi ablasyon

AF kardiyak cerrahiden sonra kötü sonuç için bağımsız bir risk faktörüdür ve özellikle LVEF'si >%40 olan hastalarda daha yüksek perioperatif mortalite ile ilişkilendirilmektedir.¹³⁹ Ameliyat öncesi AF artmış mitral onarım cerrahi riski için bir belirteçtir ve geç olumsuz kardiyak olay ve inmeyi öngördürmektedir. AF'nin geç sağkalıma bağımsız katkısı belirsiz olmasına karşın, sinüs ritminin yeniden sağlanması sonucu iyileştirmektedir.¹³⁹ Kateter bazlı teknikler ile karşılaştırıldığında, cerrahi ablasyon transmural lezyonlar ile tam izolasyonu kolayca sağlayabilir ve ayrıca LAA'nin dışlanmasına/ek-sizyonuna imkan tanır.

Cerrahi insizyonlar

"Kes ve dik" teknikleri mitral annulus, sağ ve LAA ve koroner sinüse kadar uzanacak şekilde PV'lerin izole edilmesi için kullanılmaktadır. Teknik "maze işlemleri" olarak bilinmekte ve sinoatriyal düğüm impulsunun atrioventriküler düğüme ulaşmak için kendine bir yol bulduğu kompleks dallanmış pasajı referans almaktadır.

AF'den kurtulma işlemden sonra 15 yıla kadarki sürede %75-95 oranındadır. Mitral kapak hastalığı olan hastalarda, tek başına kapakçık cerrahisi nükseden AF'nin veya inmenin azaltılmasında başarılı değildir. Ancak eşzamanlı bir maze işlemleri sinüs ritmindeki hastalar ile benzer sonuçlar sağlamakta ve LA'nin yeniden etkin bir şekilde kasılmasına olumlu etki etmektedir.

Mortalite ve anlamlı komplikasyon riskine sahip olan bu işlemler karmaşıktır ve sonuçta seyrek olarak benimsenmiştir.^{143,144} Cerrahi PV izolasyonu mitral kapak hastalığı ile ilişkili kalıcı AF'de sinüs ritminin yeniden sağlanmasında etkilidir.

Alternatif enerji kaynakları

Alternatif enerji kaynakları ile kalbin durdurulmasına ihtiyaç duymayan daha hızlı ve daha az invazif işlemler yapılabilir ve cerrahi insizyon olmaksızın atriyal iletim bloğu yapan maze hatları oluşturulabilir. Küçük, randomize çalışmalarda, bu teknikler artmış sinüs

ritmi hızları ve yürüme mesafesi ve azalmış plazma beyin natriüretik peptid konsantrasyonları ve inme oranı göstermektedir.¹⁴⁰

Radyofrekans: Sinüs ritmi 1 yılda olguların ~ %85'inde ve 5 yılda %52'sinde yeniden sağlanmaktadır. AF süresi ve LA boyutu nüksü öngördürmektedir.

Krayoablasyon atriyal dokuyu dondurarak transmural lezyonları indüklemektedir. AF'den kurtulma 1.yılda %87 oranındadır.

Yüksek şiddette odaklanmış ultrason derin ısınmaya, koagülasyon nekrozuna ve iletim bloğuna yol açmaktadır. AF'den veya flutterdan kurtulma 18.ayda %86 oranındadır.

İşlemin başarısını azaltan faktörler büyük LA boyutu, ileri yaş, daha uzun AF süresi (paroksizmale karşı kalıcı AF), hipertansiyon ve uyku apnesidir.³³

Torakoskopik erişim ve video desteğini içeren diğer ilerlemeler ümit vericidir ancak AF'nin tek başına cerrahi tedavisi ile resmi olarak karşılaştırılmamıştır.

Otonom sinir sisteminin rolü

Gangliyonlu pleksus ablasyonu ve vagal denervasyon paroksizmal AF'nin kontrol edilmesi veya tamamen iyileştirilmesi için yöntemlerdir. Uzun vadeli başarı henüz belirlenmemiştir ve ilk çalışmalarda tek başına PV izolasyonuna karşı hiçbir avantaj göstermemektedir.

Cerrahi ablasyondan sonra tedavi

Cerrahi ablasyondan sonra ters yeniden şekillenme meydana gelir ve bu süreçte sıklıkla aritmiler gözlenmektedir. Antiaritmik ilaçlar ve antikoagülasyon ilaçları en az 3 ay boyunca devam etmektedir ve ilaçları kesme 3, 6 ve 12 aylık izlemde yapılan klinik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik değerlendirmeye dayalı olarak gerçekleştirilmektedir.

4.4 Upstream tedavi

Hipertansiyon, kalp yetersizliği veya inflamasyon ile ilişkili miyokart yeniden şekillenmesini engellemeye veya geciktirmeye yönelik upstream tedavi (örn., kardiyak cerrahiden sonra) yeni AF gelişimini engelleyebilir (birincil korunma) veya, bir kez oluşmuşsa, nüksünü veya kalıcı AF'ye ilerlemesini engelleyebilir (ikincil korunma).¹⁴³ Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE'ler), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler), aldosteron antagonistleri, statinler ve omega-3 poliansatüre yağ asitleri (PUFA'lar) ile yapılan tedaviler genellikle AF için "upstream" tedaviler olarak anılmaktadır.

4.4.1 Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri

ACE'ler ve ARB'ler atriyal fibrozis ve hipertrofi stimülasyonunu, eşleşmeyen gap kavşakları, bozulmuş kalsiyum kullanımını, iyon kanallarında değişim, oksidatif stres mediyatörlerinin aktivasyonu ve inflamasyonun başlatılması gibi, aritmijenik anjiyotensin II etkilerini inhibe etmektedirler. Çeşitli AF modellerinde ACE'lerin ve ARB'lerin antifibrilatör ve antifibrotik etkilerine dair iyi deneysel kanıtlar mevcuttur.^{144,145}

Birincil korunma

Konjestif kalp yetersizliği. LV işlev bozukluğuna ve kalp yetersizliğine ilişkin büyük randomize çalışmalardan elde edilen çeşitli geriye dönük analizler, plaseboya karşı ACE'ler ve ARB'ler ile

tedavi edilen hastalarda daha düşük bir yeni başlayan AF insidansı bildirmişlerdir. Bu çalışmaların çeşitli meta-analizleri ACEI ve ARB tedavileri ile ilişkili olarak AF riskinde %30-48 oranında anlamlı bir azalma göstermiştir.¹⁴⁵⁻¹⁴⁸ Bu ACEI ve ARB yararı kalp yetersizliği ve korunmuş sistolik fonksiyonu olan hastalarda daha az belirgindir.¹⁴⁹

Hipertansiyon. Meta-analizlerde, genel eğilim ACEI veya ARB bazlı tedavi yönünde olmuştur, ancak yalnızca bir meta-analiz insidan AF RR'sinde %25 oranında istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma göstermiştir.¹⁴⁷ Bu eğilim esas olarak LV hipertrofisi olan hastaların kaydedildiği, Hipertansiyonda Sonlanım Noktası azaltılması için Losartan Girişimi (LIFE) çalışmasında atenolole karşı losartan ile yeni başlayan AF insidansında gözlenen %33 oranında belirgin bir azalma ile (1000 kişi yılı başına 10.1'e karşı 6.8) tetiklenmiştir.¹⁵⁰ Bununla birlikte, ABD'de ve İngiltere'deki idari veritabanlarından alınan iki geriye dönük analiz ve Uzun Vadeli Antihipertansif Valsartan Kullanım Değerlendirmesi (VALUE) çalışmasından 151 elde edilen müteakip raporlar hipertansiyon için uygulanan ACEI veya ARB bazlı tedavinin olağan bakım koşulları da dahil olmak üzere AF'nin meydana gelişini geciktirebileceğini düşündürmüştür.

Kardiyovasküler risk faktörleri. Etkiler, Kalp Sonuçlarını Ölçme Değerlendirmesi (HOPE) ve Kardiyovasküler Hastalığı Olan ACEI'yi Tolere Edemeyen Hastalarda Telmisartan Randomize Değerlendirmesi (TRANSCEND) çalışmalarına kaydedilenler gibi, hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, PAH, hiperkolesterolemi vs. gibi çoklu risk faktörleri olan hastalarda daha az açıktır.¹⁴³ Bu çalışmalarda, ramipril ve telmisartan plaseboya karşı yeni başlayan AF üzerine hiçbir koruyucu etki göstermemiştir.

İkincil korunma

Çeşitli göreceli olarak küçük ileriye dönük randomize kontrollü çalışmalar ACEI'ler veya ARB'lerle yapılan tedavinin, tek başına antiaritmik ilaca karşı, çoğunlukla amiodaron olmak üzere, antiaritmik ilaç tedavisi ile eşzamanlı olarak uygulandığında kardiyoversiyondan sonra nükseden AF riski üzerine ilave yarar sağladığını göstermiştir.^{152,153} Bu çalışmalar ile yürütülen meta-analizler nükseden AF RR'sinde %45-50 oranında anlamlı bir azalma bildirmiştir.¹⁴⁵⁻¹⁴⁸ Bunun aksine, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma – Relaps Gösteren Atriyal Fibrilasyonun Önlenmesinde Kandesartan (CAPRAF) – antiaritmik ilaç tedavisi almayan hastalarda kardiyoversiyondan sonra sinüs ritminin desteklenmesi için kandesartan tedavisinin herhangi bir yararını gösterememiştir.¹⁵⁴

Elektriksel kardiyoversiyon geçirmeyen paroksizmal veya ısrarcı AF'si olan hastalarda ACEI veya ARB kullanımını destekleyen kanıtlar hala tartışmalıdır. Hipertansiyonu olan hastalarda yapılan randomize kontrollü çalışmaların bulguları, amiodarona eklendiğinde atenolole veya amlodipine göre ARB veya ACEI bazlı tedavide daha düşük paroksizmal AF nükslerine işaret etmiştir.¹⁴⁵ Çeşitli göreceli olarak küçük çalışmalar minör bir altta yatan kardiyak patolojisi (esas olarak LV hipertrofisinin eşlik etmediği hipertansiyon) ve paroksizmal veya yakın zamanda başlamış ısrarcı AF'si olan hastalarda ACEI/ARB tedavisinden bazı yararlar sağlandığını bildirmiştir.^{155,156}

Bununla birlikte, kardiyovasküler risk faktörleri (esas olarak hipertansiyon, %85) ve paroksizmal veya yakın zamanda kardiyov-

versiyon yapılmış ısrarcı AF'si olan 1442 hastada yapılan, Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza cardiaca Atriyal Fibrillation (GISSI-AF) adlı en büyük ikincil korunma çalışması 1 yıllık izlemde plasebo ile karşılaştırıldığında optimal tıbbi tedavinin başına eklenen (antiaritmik ilaçları ve ACEI'yi içeren) valsartanın ilk AF nüksüne kadar geçen zamanı içeren birincil sonlanım noktası (RO 0.99; %95 GA 0.85–1.15; $P = 0.84$) ve birden fazla AF nüksü olan hasta sayısı üzerine (%27.9'a karşı %26.9) hiçbir etki göstermediğini ortaya koymuştur.¹⁵⁷ Eşzamanlı kardiyovasküler hastalığı olmayan ancak dilate sol atriya sahip olan küçük bir hasta grubunda valsartandan hiçbir ilave yarar sağlanmamıştır.

Hipertansiyonu ve paroksizmal AF'si olan 318 hasta üzerinde yapılan Japonya Atriyal Fibrilasyon için Ritm Tedavisi Çalışması (J-RHYTHM) II çalışmasının ilk bulguları 1 yıllık izlem boyunca amlodipine karşı kandesartan tedavisinin günlük telefon takibi ile saptanan AF sıklığı ve süresi veya ısrarcı AF'ye ilerleme üzerine hiçbir yararını göstermemiştir (%14'e karşı %8). Geriye dönük analizler PV ablasyonundan sonra ACEI'ler veya ARB'ler ile yapılan tedavinin nükseden AF üzerine hiçbir yararlı etkisini saptamamıştır.

Majör kardiyovasküler sonuçlar üzerine etkiler

LIFE çalışmasından elde edilen önemli bir gözlem, atenolole karşı, losartan bazlı tedavinin AF'si olan hastalarda majör kardiyovasküler sonuçları iyileştirdiği yönünde olmuştur. Dolayısıyla, kardiyovasküler mortaliteyi, inmeyi ve miyokart enfarktüsünü içeren birincil bileşik sonlanım noktasının meydana gelişini %42 oranında azalırken, bunun bileşenleri de azalmıştır (kardiyovasküler ölümden %42 oranında azalma ve inmede %45 oranında azalma) ve tüm nedenlere bağlı mortalite de daha düşük olma eğilimi gözlenmiştir. Bununla birlikte, ne VALUE¹⁵¹ ne de GISSI-AF¹⁵⁷ çalışması amlodipine veya plaseboya karşı ARB bazlı tedavi ile iyileşmiş sonuç göstermemiştir. AF'si ve risk faktörleri olan 9016 hastada yapılan Vasküler Olayların Engellenmesi için İrbesartan ile Atriyal Fibrilasyon Klopidoğrel Çalışması – İrbesartan kolunda (ACTIVE I), irbesartan tedavisi inmeyi, miyokart enfarktüsünü ve vasküler ölümü içeren birincil bileşik sonlanım noktasını azaltmamıştır ancak kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatışları anlamlı olarak azaltmıştır.

Özet olarak, ACEI veya ARB ile tedavi edilen, altta yatan belirgin kalp hastalığı bulunan (örn., LV işlev bozukluğu ve hipertrofi) hastalarda yeni başlayan AF'de sürekli bir azalma bulunmaktadır, ancak kanıtlar orta düzeyde yapısal kalp hastalığı ve nükseden AF'si olan hastalarda daha az sağlamdır. Bir renin-angiotensin-aldosteron sistemi inhibitörü sınıfının bir diğerine göre üstünlüğü ikna edici şekilde gösterilmemiştir.^{146,147,155} Bir birincil sonlanım noktası olarak veya daha büyük mortalite ve morbidite çalışmalarının bir parçası olarak ACEI'lerin ve ARB'lerin AF üzerine antiaritmik etkisi devam etmekte olan çeşitli çalışmalarda değerlendirilecektir.

4.4.2 Aldosteron antagonistleri

Birincil hiperaldosteronizmi olan hastalarda esansiyel hipertansiyonu olan eşleştirilmiş eşdeğerlerine göre 12 kat daha yüksek bir AF gelişim riski mevcuttur. AF'si olan hastalarda artmış aldosteron düzeyleri bildirilmiştir. Bir köpek AF modelinde spironolakton ile yapılan ön tedavi atriyal fibrozis miktarını ve AF'nin indüklenebilirliğini azaltmıştır. Aldosteron antagonistlerinin rolü insanlarda spesifik olarak çalışılmamıştır ancak ilk veriler spironolaktonun hipertansi-

yonu ve hafif LV işlev bozukluğu olan hastalarda elektriksel kardiyoversiyondan sonra nükseden AF insidansını azalttığını düşündürmektedir. Spironolakton ve eplerenon ile yapılan çeşitli çalışmalar sürmektedir.

4.4.3 Statinler

İnflamasyon bazı AF formları için anahtar mekanizma olabilir. Yeni başlayan veya nükseden AF'si olan hastalarda artmış C-reaktif protein ve inflamatuvar sitokin (interlökin-1 β ve 6, ve tümör nekroz faktör- β) düzeyleri epidemiyolojik ve gözlemsel çalışmalarda bildirilmiştir.

“Upstream” tedavi ile AF'ye karşı birincil koruma için öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay. ^c
Kalp yetersizliği ve azalmış ejeksiyon fraksiyonu olan hastalarda yeni başlayan AF'nin önlenmesi için ACEI'ler ve ARB'ler düşünölmelidir.	IIa	A	145-149
Özellikle sol ventrikül hipertrofisi ile birlikte hipertansiyonu olan hastalarda yeni başlayan AF'nin önlenmesi için ACEI'ler ve ARB'ler düşünölmelidir.	IIa	B	147,150, 151
Kapakçık girişimleri ile kombine veya izole olarak, koroner arter baypas greftlemesinden sonra yeni başlayan AF'nin önlenmesi için statinler düşünölmelidir.	IIa	B	161,162
Özellikle kalp yetersizliği başta olmak üzere, alta yatan kalp hastalığı olan hastalarda yeni başlayan AF'nin önlenmesi için statinler düşünölebilir.	IIb	B	164,165
Kardiyovasküler hastalığı olmayan hastalarda AF'den birincil koruma için ACEI'ler, ARB'ler ve statinler ile upstream tedaviler önerilmemektedir.	III	C	

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

ACEI = anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; AF = atriyal fibrilasyon; ARB = anjiyotensin reseptör blokleri.

Statinlerin AF üzerine koruyucu etkisinin lipid metabolizmasının iyileşmesinden ve ateroskleroz, antiinflamatuvar ve antioksidan etki sürecinin önlenmesinden, endotel işlev bozukluğunun ve nörohormonal aktivasyonun azalmasından, değişmiş membran akışkanlığından ve iyon kanalı iletiminden köken alan net yarar olduğu düşünölmektedir.¹⁵⁸ Statinler çeşitli metaloproteinazların kontrolünde rol alırlar; bu etki dilatasyon ve fibrozis gibi AF ile ilişkili yapısal yeniden şekillenmenin düzenlenmesinde rol oynayabilir. Hayvan AF modellerinde, statinlerin elektriksel ve yapısal atriyal yeniden şekillenmeyi yavaşlattığı ve AF'nin indüklenebilirliğini azalttığı gösterilmiştir.¹⁵⁹

Birincil koruma

AF'de statinlere ilişkin yüksek kalitede çalışmalar azdır ve çoğu

“Upstream” tedavi ile AF'den ikincil koruma için öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay. ^c
Nükseden AF'si olan ve antiaritmik ilaç tedavisi alan hastalarda ACEI'ler ve ARB'ler ile ön tedavi düşünölebilir.	IIb	B	145-147, 152-153
ARB'ler ve ACEI'ler nükseden paroksizmal AF'nin önlenmesinde veya belirgin yapısal kalp hastalığı olmayıp bu ilaçların başka nedenlerle endike olduğu (örn., hipertansiyon), elektif kardiyoversiyon yapılacak ısrarcı AF hastalarında yararlı olabilir.	IIb	B	145, 155-156

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

ACEI = anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; AF = atriyal fibrilasyon; ARB = anjiyotensin reseptör blokleri.

kanıt gözlem çalışmalardan ve geriye dönük analizlerden gelmektedir.¹⁵⁹ Başta LV işlev bozukluğu ve kalp yetersizliği olan hastalarda yapılan çalışmalar olmak üzere, bazı çalışmalar yeni başlayan AF insidansında %20-50 oranında bir azalma göstermiştir ancak, hipertansiyonu, koroner arter hastalığı ve AKS'si olan hastalara ait raporlar, genel eğilim statin kullanımı lehine olmasına karşın daha az tutarlı bulunmuştur.¹⁵⁹ Statinlerin kalıcı kalp pilleri olan hastalarda AF'nin meydana gelişini %57 oranında azaltabildiğine dair kanıtlar mevcuttur ancak bu çalışmalar geriye dönüktür ve kalp pili hastalarında spesifik olarak AF önlenmesi için statin kullanımını desteklemeye yetmeyecek kadar küçüktür.¹⁶⁰

Postoperatif atriyal fibrilasyon. Kardiyak cerrahiden sonra miyokardiyal ritm bozukluğunun azaltılması için atorvastatin (ARMYDA-3) çalışmasını¹⁶¹ ve yeni bir sistematik derlemeyi¹⁶² içeren, çeşitli geriye dönük, gözlemsel ve randomize kontrollü çalışmalar¹⁵⁹ statin tedavisi ile ilişkili olarak daha düşük bir ameliyat sonrası AF insidansı bildirmişlerdir. Bununla birlikte, çeşitli büyük geriye dönük analizler ameliyat sonrası AF insidansında hiçbir azalma bildirmemişlerdir ve hatta bunların proaritmik potansiyelini ima etmişlerdir. Bununla birlikte, tüm cerrahi çalışmaların toplu analizinde (toplam 17643 hastayı içeren 10 gözlem çalışması ve üç randomize kontrollü çalışma), odds oranı (OO), statinler lehine olacak şekilde, herhangi bir AF için 0.78 (%95 GA 0.67–0.90; $P < 0.001$) ve yeni başlayan AF için 0.66 (%95 GA 0.51–0.84; $P < 0.001$) olarak belirlenmiştir.¹⁶² Statinlerin doza bağımlı bir etkisi gözlenmiştir.

İkincil koruma

Statinlerin nükseden ısrarcı AF'si olan hastalara göre veya LA ablasyonu sonrasına göre paroksizmal AF'nin veya yakın zamanda başlamış AF'nin önlenmesi için daha etkili olduğu bildirilmiştir.¹⁵⁹ Randomize kontrollü çalışmalar kardiyoversiyondan sonra uygulanan statin tedavisinden sağlanan hiçbir yarar göstermemişlerdir.¹⁶³ Sonuç olarak, farklı klinik koşullarda AF'nin önlenmesinde statinlerin etkinliği çalışma tipine ve çalışma popülasyonlarına bağılı olarak

farklı bulgular sağlamıştır.^{164,165} En büyük etki daha eski, gözlem çalışmalarında görülmüştür.

Özet olarak, ameliyat sonrası AF için olanlar dışında, AF'den birincil veya ikincil korunma için statin kullanımını destekleyen kanıtlar herhangi bir sağlam önerinin üretilmesi için yeterli değildir. Tedavinin süresine ve şiddetine ve statin tipine ilişkin henüz hiçbir uzlaşmaya varılmamıştır.

4.4.4 Poliansatüre yağ asitleri

Omega-3 veya n-3 PUFA'lar (esas olarak eikozapentaenoik asit ve dokosaheksanoik asit) biyolojik membranların evrensel bileşeni olup stabilize edici bir etki oluşturur, kardiyak refrakterlikte gerilmeye bağlı kısalmayı tersine çevirir, membran akışkanlığını artırarak membran floresans anizotropisini azaltır ve oksidatif stresi azaltır.

lar.¹⁶¹ Buna ilave olarak, PUFA'lar sodyum ve ultra-hızlı potasyum akımları ve sodyum-kalsiyum değiştiricisi de dahil olmak üzere, çeşitli iyon kanalları üzerinde doğrudan elektrofizyolojik etkiler üretirler. Deneylede, PUFA'lar atriyal elektriksel yeniden şekillenmeyi azaltmış ve atriyumlardaki yapısal değişimleri hafifletmişlerdir.¹⁵⁹

Birincil korunma

Genel popülasyon. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen raporlar tartışmalı bulunmuştur.¹⁵⁹ Kardiyovasküler Sağlık Çalışması ve Kuopio İskemik Kalp Hastalığı Risk Faktörü Çalışması daha fazla PUFA alımı ile ilişkili olarak AF riskinde %30-35 oranında anlamlı azalmalar bildirirken, diğer büyük ölçekli, popülasyon bazlı çalışmalar bu bulguları yeniden üretmemiştir. AF üzerine koruyucu etkinin dokoheksanoik ait gibi spesifik bir asidin kullanımına bağlı olabileceğini düşündüren sınırlı sayıda kanıt vardır.

Postoperatif AF. İki açık etiketli çalışmadan elde edilen ilk raporlar PUFA ile yapılan tedavinin koroner arter baypas greftlemesinden sonra anlamlı olarak daha düşük AF insidansı ile ilişkili olduğunu düşündürmesine karşın, bu bulgular çift kör, plasebo kontrollü, randomize kontrollü çalışmalarda yeniden üretilmemiştir.^{166,167} AF'de geçen zaman ve hastanede kalış süresi bakımından gruplar arasında hiçbir fark bulunmamıştır.

İkincil korunma

AF'de ikincil korunmada PUFA'ların etkinliğine dair kanıtlar sınırlıdır ve bulgular tartışmalıdır. Geriye dönük bir analiz PUFA desteğinin PV izolasyonundan sonra daha düşük bir AF nüksü insidansı ile ilişkilendirildiğini göstermiştir. İki küçük ölçekli randomize kontrollü çalışmadan elde edilen ilk bulgular 6 aylık ila 1 yıllık izlem boyunca elektriksel kardiyoversiyondan 1-4 hafta önce başlatılan PUFA tedavisinin müteakip nüks oranı üzerine hiçbir etkisini göstermemiştir. Çeşitli ileriye dönük, randomize klinik çalışmalar yoldadır. Güncel olarak, AF'den birincil veya ikincil korunma için PUFA kullanımına ilişkin herhangi bir önerinin sunulmasına yetecek sağlam kanıtlar bulunmamaktadır.

5. Özel hasta grupları

5.1 Kalp yetersizliği

Kalp yetersizliğinde rol alan çeşitli mekanizmalar AF için bir substrat veya bir tetikleyici yaratarak bu aritmiye yatkınlaştırabilir.^{44,168} AF kalp yetersizliği gelişimi için güçlü ve bağımsız bir risk faktörüdür ve kısmen ortak risk faktörlerine sahip olmaları nedeniyle, her iki durum sıklıkla eşzamanlı olarak mevcuttur.⁴⁴

Kalp yetersizliği olan bir hastada AF gelişimi çoğunlukla semptomatik hasara yol açmakta, kötüleşen kalp yetersizliği nöbetlerine yatkınlaştırmakta, tromboembolik nöbet riskini arttırmakta ve uzun vadeli sonucu kötüleştirilmektedir. AF hastalarında kalp yetersizliğine ilk yaklaşımda, aşağıda belirtilen konular değerlendirilmelidir:⁴⁴

- (1) Potansiyel hızlandırıcı faktörler ve ikincil nedenler tanımlanmalıdır ve eğer mümkünse düzeltilmelidir.
- (2) Arkaplan kalp yetersizliği tedavisi optimize edilmelidir. Ventrikül hızı kontrolünün gerekli olduğu diğer durumlarda olduğu gibi, β-adrenoreseptör blokerleri yalnızca istirahatten ziyade egzer-

Kalp yetersizliği ile AF sırasında hız kontrolü için öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay. ^c
Kalp yetersizliği ve düşük LVEF'si olan hastalarda ventriküler hızın kontrolü için birinci basamak tedavi olarak β-blokerler önerilmektedir.	I	A	169,171
Kalp hızı kontrolü için monoterapi yetersiz olduğunda, digoksin eklenmelidir.	I	B	171,172
Akut kalp yetersizliği ve düşük LVEF'si olan hemodinamik açıdan stabil olmayan hastalarda, amiodaron başlangıç tedavisi olarak önerilmektedir.	I	B	173
Eğer bir AP dışlanırsa, AF ve akut sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda kalp hızının kontrolü için amiodarona alternatif olarak digoksin önerilmektedir.	I	C	
Kalıcı AF'si ve CRT için bir endikasyonu olan (NYHA sınıf III-IV, LVEF ≤%35 ve QRS genişliği ≥130 ms) hastalarda diğer önlemler başarısız veya kontrendike olduğunda, kalp hızı kontrolü için AV düğümü ablasyonu düşünülmelidir.	IIa	B	105, 109,110, 174
Kalp yetersizliği ve korunmuş LVEF'si olan hastalarda, bir non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonisti düşünülebilir.	IIb	C	
Korunmuş ejeksiyon fraksiyonu içeren kalp yetersizliğinde bir non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonisti alternatifi olarak bir β-bloker düşünülebilir.	IIb	C	
Sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda kalp hızının kontrolü için bir non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonisti önerilmemektedir.	III	C	

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

AF = atriyal fibrilasyon; AP = aksesuar yol; AV = atriyoventriküler; CRT = kardiyak resenkronizasyon tedavisi; LVEF = sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; NYHA = New York Kalp Cemiyeti.

Kalp yetersizliğinde AF'de ritm kontrolü için öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay. ^c
AF'si ve devam eden miyokart iskemisi, semptomatik hipotansiyonu veya pulmoner konjesyon semptomları olan hastalarda yüksek ventrikül hızı farmakolojik önlemlere yanıt vermediğinde DCC önerilmektedir.	I	C	
AF'si ve ciddi (NYHA sınıf III veya IV) yeni (≤4 hafta) stabil olmayan kalp yetersizliği olan hastalarda, sinüs ritminin korunmasına yönelik antiaritmik tedavi kullanımı amiodaron ile sınırlanmalıdır.	I	C	
Elektriksel AF kardiyoversiyonunu kolaylaştırmak için veya AF'nin farmakolojik kardiyoversiyonu için amiodaron uygulaması makul bir seçenektir.	Ila	B	46,74, 80,175
AF'si ve stabil kalp hastalığı (NYHA sınıf I, II) olan hastalarda, kardiyovasküler nedenli hastaneye yatışların azaltılması için dronedaron düşünölmelidir.	Ila	C	
Yeterli hız kontrolüne rağmen kalp yetersizliği ve semptomatik ısrarcı AF'si olan hastalar için, elektriksel kardiyoversiyon ve ritm kontrolü düşünölebilir.	Ilb	B	90, 93,94, 97,176
Dirençli semptomatik AF'si olan kalp yetersizliği hastalarında kateter ablasyonu (pulmoner ven izolasyonu) düşünölebilir.	Ilb	B	93,94

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

AF = atriyal fibrilasyon; DCC = doğru akım kardiyoversiyon; NYHA = New York Kalp Cemiyeti.

siz sırasında da gösterdikleri hız kontrol edici etkilerine bağılı olarak digitalis glikozidlerine göre tercih edilmektedirler. Bir digoksin ve β-bloker kombinasyonu istirahat durumunda kalp hızı kontrolü için tek bir ilaçtan daha etkili olabilir. Tek başına veya digoksin ile kombine halde β-blokerler ile tedavi tek başına digoksin tedavisine göre daha düşük mortalite oranları ile ilişkilendirilmiştir.¹⁶⁹ β-blokerler sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda mortalite ve morbidite üzerine olumlu etkilere sahiptir. Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz β-blokerler ile tedavi edilen sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda yeni başlayan AF insidansında %27 oranında bir azalma göstermiştir.¹⁷⁰

Diltiazem egzersiz sırasında aşırı kalp hızını etkili şekilde kontrol etmesine karşın, miyokart kasılmasını olumsuz şekilde baskılamakta ve kalp yetersizliği riskini arttırmaktadır. Bununla birlikte, kalp yetersizliği ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonu olan hastalar için, digoksin ile kombine halde kullanılan bu ilaçlar 24 saat boyunca ve egzersiz sırasında kalp hızının kontrol edilmesinde tek başına digoksin veya non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonisti tedavisinden daha etkili gibi görünmektedirler. AF'si olan kalp ye-

tersizliği hastalarında ritm kontrol stratejisinin hız kontrolünden üstün olduğu gösterilmemiştir.⁹⁰ Kalp yetersizliği hastalarında kateter bazlı LA ablasyonu işlemi seçilmiş hastalarda LV fonksiyonunda, egzersiz toleransında ve yaşam kalitesinde iyileşmeye yol açabilir (Bkz. Bölüm 4.3.5.3).^{93,94}

Tromboembolizmin engellenmesi Bölüm 4.1 kapsamında açıklanmaktadır ancak sistolik işlev bozukluğuna bağılı kalp yetersizliği varlığı inme ve tromboembolizm için başlı başına bir risk faktörüdür ve genel olarak AF mevcut olduğunda OAK tedavisi endikedir. Aspirin kullanımı, OAK tedavisi ile kombinasyonda artmış kanama riskine ve kalp yetersizliği nedeni hastaneye yatış sıklığında artışa neden olabileceğine dair bazı kanıtlar nedeniyle önerilmemektedir.

5.2 Atletler

Toplum bazlı çalışmalarda, fiziksel aktivite yoğunluğu insidan AF ile U şeklinde bir ilişki göstermiştir, bu da fiziksel aktivitenin pozitif antiaritmik etkilerinin egzersiz çok zorlayıcı olduğunda kısmen yok olduğuna işaret eder.^{177,178} AF'nin aktif veya eski yarışma atletlerinde ve boş zamanlarında yoğun dayanıklılık sporları yapanlarda 2-10 kat daha sık olduğunu gösteren artan sayıda veri mevcuttur.^{179,180} Bu ilişkinin nedenleri büyük olasılıkla hem fonksiyonel (artmış sempatik aktivite, egzersiz sırasında hacim yükü, istirahat durumunda vagotoni) hem de yapısaldir (atriyal hipertrofi ve dilatasyon). Performans artırıcı ilaçların rolü büyük ölçüde belirsizdir.

Terapötik hız kontrolü hedefine atletlerde ulaşılması zordur: β-blokerler iyi tolere edilmemektedir (ve hatta bazı müsabaka spor-

Atletlerde AF için öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay. ^c
Sodyum kanal blokerleri ile bir "Hap cepte" yaklaşımı kullanıldığında, aritmi sürdüğü sürece ve kullanılan antiaritmik ilacın 1-2 yarı ömrü geçene kadar sporun kesilmesi düşünölmelidir.	Ila	C	
Özellikle flekainid veya propafenon ile tedavi amaçlandığında, belgelenmiş atrial flutterı olan müsabakalarda veya boş zamanlarında koşan atletlerde istmus ablasyonu düşünölmelidir.	Ila	C	
Uygun olduğunda, atletlerde nükseden AF'nin önlenmesi için AF ablasyonu düşünölmelidir.	Ila	C	
Bir atlette AF için spesifik bir neden tanımlandığında (hipertiroidizm gibi), neden düzeltilene kadar müsabaka dahilinde veya boş zamanlarda spor yapılması önerilmemektedir.	III	C	
Hemodinamik bozukluğa bağılı semptomlar (baş dönmesi gibi) mevcut olduğunda, fiziksel spor aktivitelerine izin verilmesi önerilmemektedir.	III	C	

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

AF = atriyal fibrilasyon.

Kalp kapak hastalığında AF için öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay. ^c
Mitral darlığı ve AF'si (paroksizmal, ısrarcı, veya kalıcı) olan hastalarda OAK tedavisi (INR 2.0-3.0) endikedir.	I	C	
AF'si ve klinik açıdan anlamlı mitral yetersizliği olan hastalarda OAK tedavisi (INR 2.0-3.0) önerilmektedir.	I	C	
LA trombusu yokluğunda yeni başlayan AF'si olan, orta ila ağır derecede mitral darlığı ve uygun kapakçık anatomisi olan asemptomatik hastalar için perkütan mitral balon valvotomisi düşünülmelidir.	Ila	C	
Özellikle kapakçık onarımının mümkün olduğu zamanlarda, semptomlar olmasa bile, şiddetli mitral yetersizliğinde, korunmuş LV fonksiyonunda ve yeni bağlayan AF'de erken mitral kapak cerrahisi düşünülmelidir.	Ila	C	

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

AF = atriyal fibrilasyon; INR = uluslararası normalleştirilmiş oran; LA = sol atriyum; LV = sol ventrikül; OAK = oral antikoagulan.

larında yasaklanmaktadır) ve diğoksin veya non-dihidropiridin kalsiyum antagonistleri egzersize bağlı AF sırasında kalp hızını yavaşlatmaya yetecek kadar güçlü olmayacaktır. AF sırasında kalp hızı hemodinamik bozukluk belirtisi olmayan (baş dönmesi, senkop, ani yorgunluk) bir atlet için maksimum fiziksel performansta kabul edilebilir aralıktaysa, (müsabaka) spor aktivitelerine devam edilebilir.

AF'si olan atletlerde tek ilaç olarak sodyum kanal bloke edici ajanlar kullanılırken dikkatli olunmalıdır.¹⁸¹ Bu ilaçlar yüksek sempatik tonus sırasında ventriküllere 1'e 1 iletme yol açabilecek (yavaş) atriyal flutter'a neden olurlar. Dolayısıyla, belgelenmiş atriyal flutter'ı olan atletlerde flutter devresinin ablasyonu gerekebilir. AF için ilaç tedavisine devam edilmesi çoğunlukla başarılı ablasyona rağmen gerekli olacaktır ("hibrid tedavi").

Paroksizmal AF'si olan bazı atletlerde, flekainid veya propafenon akut konversiyon için kullanılabilir ("hap cepte" yaklaşımı; bkz. Bölüm 4.2.1.2).⁶⁷ Bu hastalar atriyal aritmi sürdüğü sürece ve antiaritmik ilacın 1-2 yarı ömrü geçene kadar spordan uzak durmalıdır. Diğerlerinde, kateter ablasyonu gibi farmakolojik olmayan seçenekler düşünülebilir.¹⁸²

Antikoagülasyon tromboembolik olay risk faktörlerinin varlığına bağlı olarak gerekli olabilir (bkz. Bölüm 4.1). Bununla birlikte, vücut olarak çarpışma riski taşıyan spor aktivitelerine katılan bireylerde antikoagülasyon kullanılamaz.

5.3 Kalp kapak hastalığı

AF sıklıkla kalp kapak hastalığına eşlik etmektedir. LA gerilimi ilerleyici mitral kapak hastalığının bir erken dönem bulgusudur ve paroksizmal veya kalıcı AF varlığı erken perkütan veya cerrahi mitral

girişim için kabul edilen bir endikasyondur.⁶⁴ AF ayrıca, LV dilatasyonunun ve yükselmiş diyastol sonu basıncının LA fonksiyonu üzerine ikincil etkiler gösterdiği aortik kapak hastalığının son evrelerinde sıklıkla görülmektedir.

Uzun dönemde sinüs ritminin korunmasına ilişkin olasılığın düşük olması nedeniyle genelde bir hız kontrol stratejisi benimsenmesine karşın, kalp kapak hastalığı varlığında AF tedavisi konvansiyonel önerileri izler. Başlıca endişeler kalp kapak hastalığı olan kişilerde yüksek tromboembolizm riskinde yoğunlaşmaktadır ve antikoagülasyon için düşük bir eşik değer önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.1).

5.4 Akut koroner sendromlar

AF AKS'si olan hastaların %2-21'inde meydana gelmektedir.⁴⁹ Özellikle akut faz sırasında, PKG'nin geniş çapta kullanımı AF insidansında bir azalmaya neden olmuştur. Benzer şekilde, akut miyokart enfarktüsünden sonraki erken dönemde ACEI, ARB veya β -bloker kullanımı büyük olasılıkla AF insidansını azaltmıştır.⁴⁹ AKS hastalarında gelişen AF yaş, kalp yetersizliği, hastaneye başvuru zamanında daha yüksek kalp hızları ve LV işlev bozukluğu ile

Akut koroner sendromda AF için öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay. ^c
Ciddi hemodinamik bozukluk veya ısrarcı iskemisi olan hastalar için veya AKS'si ve AF'si olan hastalarda yeterli hız kontrolü farmakolojik ajanlar ile sağlanamadığında DCC önerilmektedir.	I	C	
AKS'si olan hastalarda AF'ye verilen hızlı ventriküler yanıtın yavaşlatılması amacıyla intravenöz amiodaron uygulaması önerilmektedir.	I	C	
AKS'si olan hastalarda AF'ye verilen hızlı ventriküler yanıtın yavaşlatılması amacıyla intravenöz β -blokerler önerilmektedir.	I	C	
AKS'si olan ve hiçbir klinik kalp yetersizliği belirtisi olmayan hastalarda AF'ye verilen hızlı ventriküler yanıtın yavaşlatılması amacıyla intravenöz non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonisti (verapamil, diltiazem) uygulaması düşünülmelidir.	Ila	C	
Kalp yetersizliği ile ilişkili AF'si ve AKS'si olan hastalarda hızlı ventriküler yanıtın yavaşlatılması amacıyla intravenöz diğoksin uygulaması düşünülebilir.	IIb	C	
AKS durumunda AF'si olan hastalarda flekainid veya propafenon uygulaması önerilmemektedir.	III	B	124

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

AF = atriyal fibrilasyon, AKS = akut koroner sendrom; DCC = doğru akım kardiyoversiyon.

ilişkilidir ve reperfüzyon tedavisinin şekliinden bağımsızdır (yok, tromboliz veya PKG).⁴⁹ AKS'de komplikasyon olarak gözlenen AF artmış hastane içi ve uzun vadeli mortalite ile ilişkilidir ve hastaneye yatış ve izlem sırasında iskemik inme riskini arttırmaktadır. AKS koşullarında AF'si olan hastaların tedavisi için spesifik öneriler esas olarak uzlaşmaya dayanmaktadır çünkü yeterli çalışma verisi mevcut değildir.

Acil DCC AF ve inatçı iskemi veya hemodinamik instabilite ile başvuran AKS hastalarında düşünülebilir. Miyokardın oksijen ihtiyacını azaltmak amacıyla AKS hastalarında hız kontrolü için intravenöz β -bloker veya non-dihidropiridin kalsiyum antagonisti tedavisi endike olabilir. Digoksin ve/veya intravenöz amiodaron ciddi LV işlev bozukluğu ve kalp yetersizliği ile ilişkili AKS'si olan hastalar için uygun bir alternatiftir. AKS'si olan AF hastalarının antikoagülasyon ile tedavisine ilişkin ayrıntıların yanı sıra öneriler için, bkz. Bölüm 4.1.

5.5 Diyabetes mellitus

Diyabet ve AF koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve LV işlev bozukluğu gibi ilişkili durumlar nedeniyle ve olasılıkla otonom işlev bozukluğunun ve iyon kanalopatilerinin bir sonucu olarak sıklıkla eşzamanlı olarak mevcuttur. Toplum çalışmaları AF'si olan hastaların %13'ünde diyabet olduğunu göstermektedir. Diyabet insidan AF için bağımsız bir risk faktörüdür (RR 1.4–1.8). AF'de diyabetin varlığı ölüm ve kardiyovasküler olaylarda artış ile birlikte olumsuz prognoza yol açmaktadır. Kan basıncı kontrolü, statin tedavisi vs. gibi anlaşılır bir risk yönetimi yaklaşımı arzu edilir. Diyabetin önemi majör inme risk tabakalandırma şemalarının her birinde tanınmaktadır ve diyabetik kişilerde antitrombotik tedavi önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.1).

Diyabetes mellitus için öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay. ^c
Diyabeti olan AF hastalarının kan basıncı, lipidler vs. gibi tüm kardiyovasküler risk faktörlerinin tam değerlendirilmesi ve tedavisi önerilir.	I	C	

^aÖneri sınıfı.
^bKanıt düzeyi.
^cKaynaklar.
AF = atriyal fibrilasyon.

5.6 Yaşlılar

AF prevalansı 80 yaşında ~ %10'dur ve ≥ 85 yaşındaki hastalarda %18'dir. Birinci basamak bakım koşullarında, Yaşlılarda AF Taraması (SAFE) çalışması⁴³ genel pratisyen tarafından yapılan fırsatçı bir taramanın ve nabız düzensiz olduğunda bunu takiben yapılan bir EKG'nin, bir EKG ile yapılan sistematik tarama kadar etkili olduğunu bulmuştur.

AF'si olan > 75 yaşındaki tüm hastalarda, > %4'lük bir bireysel yıllık tromboembolizm riski bulunmaktadır; bu değer in üzerinde çok yüksek bir kanama riski olmadığı sürece bir VKA'nın reçete edil-

Yaşlılarda AF için öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay. ^c
Genel pratisyenlere başvuran 65 yaş ve üzeri her hasta nabız kontrolü ve düzensizlik olması halinde ardından bir EKG'nin ile taranmalıdır.	I	B	43

^aÖneri sınıfı.
^bKanıt düzeyi.
^cKaynaklar.
EKG = elektrokardiyogram.

mesi tercih edilmektedir. CHADS2 skorunun bireysel bileşenleri arasından ≥ 75 yaş, hipertansiyon, diyabet veya kalp yetersizliğine göre inme ve mortalite için daha kötü prognoza sahiptir (bkz. Bölüm 4.1.1'de CHA2DS2VASc skoru).

Genelde, VKA tedavisi yaşlılarda makul derecede tolere edilmektedir.⁵⁶ AF'de VKA ile yapılan randomize kontrollü çalışmalar, aspirine karşı, yaşlılarda VKA'nın açık bir pozitif net etkisine yol açacak şekilde, yalnızca ciddi kanamalarda hafif bir artış ile, iskemik inmede ve kardiyovasküler olaylarda sürekli azalmalar göstermiştir. Bunun aksine, antiplatelet tedavisinin iskemik inme üzerine yararlı etkisi yaş ile azalıyor gibi görünmektedir ve 77 yaşında artık hiç görülmemektedir (Öneriler için bkz. Bölüm 4.1).

DCC yaşlılarda çok az kullanılmaktadır çünkü sinüs ritminin korunması çoğunlukla zordur.183 Hız kontrolü için, β -blokerler ve non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri etkilidir. β -blokerler KOAH bulunan yaşlı hastalarda dikkatli şekilde kullanılabilir.

AF'si olan yaşlı bir hasta daha genç hastalardan önemli derecede farklıdır:

- Kardiyovasküler ve kardiyak dışı hastalık da dahil olmak üzere, kırılğan, çoklu komorbiditeler.
- Yüksek AF insidans ve prevalansı oranları.
- Daha yüksek tromboemboli ve kanama riskleri.
- En çok kalıcı ve nüksetmeyen (paroksizmal ve/veya ısrarcı) AF.
- Atipik semptomlar ve şikayetler yaygındır.
- AF'de ventriküler yanıt oranları üzerine gözlenen sempatetik etkilere karşı daha az duyarlı ("yaşlanmış" iletim sistemi).
- İlacın proaritmik etkilerine karşı daha duyarlı (azalmış böbrek ve karaciğer fonksiyonu).
- Daha genç hastalardakine göre daha fazla eksik tanı vardır.

5.7 Gebelik

Önceden tespit edilen AF'si veya kalp hastalığı olmayan kadınlarda gebelik sırasında AF seyrek olarak gözlenmektedir. Önceden AF tanısı almış hastaların %52'si gebelik sırasında yeni nöbetler yaşamıştır; buna ilave olarak, gebelik sırasında aritmi gelişen kadınlarda daha fazla fetal komplikasyon meydana gelmektedir. Gebelik sırasında AF konjenital veya valvüler hastalığı olmayan çoğu hastada iyi tolere edilmektedir.

Hız kontrol ilaçları

β-blokerler plasentayı geçmektedir ve özellikle tedaviye gebeliğin erken dönemlerinde başlanırsa (yani, 12-24 hafta), intrauterin büyüme geriliği, neonatal solunum depresyonu, bradikardi ve hipoglisemi gibi çeşitli yan etkilere neden olmaktadır. Hipertansiyon ile komplike olan ve propranolol tedavisi uygulanan gebeliklerde, hiçbir konjenital anomali görülmemiştir,¹⁸⁴ ancak büyüme geriliği bildirilmiştir. Gebeliğin ilk üç aylık dönemde verilen atenolol, daha geç dönem hariç, fetal büyüme geriliği ile ilişkilendirilmiştir. Hipertansiyonu olan hastalarda yapılan ve gebelikte β-reseptör blokerlerinin risklerini değerlendiren bir meta-analiz “gestasyonel yaş için küçük”

olan bebeklerde sınırdan bir artış saptamıştır. Digoksin plasentayı serbestçe geçmektedir ve annede digitalis intoksikasyonu fetus ölümüne neden olabilmektedir. Verapamil ve diltiazem için sınırlı sayıda veri bulunmaktadır ancak hız kontrolü için oral kullanım genellikle güvenlidir.

Atriyal fibrilasyon konversiyonu için kullanılan ilaçlar

Flekainid negatif etkiler olmaksızın fetal aritmilerin konversiyonunun sağlanması için kullanılmıştır. Amiodaron gebe kadınlarda kullanıldığında negatif fetal etkiler göstermiştir ve yalnızca acil durumlarda kullanılmalıdır. Eğer mümkünse, gebeliğin ilk üç ayındaki organogenez dönemi boyunca tüm ilaçlardan kaçınılmalıdır.

Doğru akım kardiyoversiyon

Birçok olgu raporu, fetus üzerine zararlı bir etki olmaksızın, annedeki AF'nin başarılı kardiyoversiyonunu göstermiştir. Gebe olan ve olmayan kadınlarda enerji gereksinimleri benzerdir.

Antikoagülasyon

VKA teratojenik olabilir ve birçok olguda, ilk üç ayda bunun yerine UFH veya DMAH kullanılmalıdır.¹⁸⁵ Sistematik bir derlemede, warfarin ile ilişkili fetal malformasyonlar gebelik boyunca verildiğinde olguların %6.4'ünde meydana gelirken, tedavi 6 ila 12. haftalar arasında heparinler ile değiştirildiğinde hiçbir olay gözlenmemiştir. Warfarin plasentayı kolayca geçmektedir ve anne terapötik INR aralığında olduğunda bile, fetusta doz aşımı gözlenebilir.

DMAH plasenta bariyerini geçmemektedir ve fetus üzerine hiçbir olumsuz etki olmaksızın, gebelik sırasında venöz tromboembolizm tedavisi ve profilaksisi için yoğun şekilde kullanılmıştır. Üçüncü üç aylık dönemde, bazı kadınlarda yeterli antikoagülasyonun sürdürülmesi için hem VKA'nın hem de heparinin yüksek dozlarına ihtiyaç duyulabileceği göz önünde bulundurulduğunda, yeterli antikoagülasyon için sık laboratuvar kontrolleri (örn., her 10-14 günde bir) ve buna karşılık gelen doz ayarlamaları önerilmektedir.

Gestasyonun 6. ila 12. haftaları arasında VKA tedavisini durdurmayı tercih eden, AF'si ve mekanik protez kapakçıkları olan gebe hastalar sürekli intravenöz UFH, dozu ayarlanmış UFH veya dozu ayarlanmış subkutan DMAH almalıdırlar ve VKA'ya yalnızca biraz yükselmiş bir teratojenik risk ile ikinci üç aylık dönemde başlayabilirler.

5.8 Postoperatif atriyal fibrilasyon

AF kardiyak cerrahiden sonra en yaygın gözlenen komplikasyondur [koroner arter baypas greftinden sonra (KABG) %30, kapakçık cerrahisinden sonra %40 ve kombine KABG/kapakçık cerrahisinden sonra %50]. Ameliyat sonrası AF'nin tepe insidansı ameliyattan sonraki 2 ila 4. günler arasındadır. Sekiz bin beş yüz altmış beş hastada yapılan 58 çalışmanın sistematik bir derlemesi β-blokerler, sotalol, veya amiodaron ve, daha az ikna edici şekilde, atriyal pacing ile ameliyat sonrası AF'nin önlenmesi ve/veya tedavisi için yapılan girişimlerin sonuç açısından (AF, inme, ve hastanede kalma süresi) olumlu olduğunu göstermiştir (OO 0.43; %95 GA 0.37–0.51).¹⁸⁶

Gebelikte AF için öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay. ^c
DCC gebeliğin tüm evrelerinde güvenli uygulanabilir ve AF'ye bağlı olarak hemodinamik açıdan stabil olmayan hastalarda ve anne veya fetus için devam eden AF riskinin yüksek kabul edildiği zamanlarda önerilmektedir.	I	C	
Tromboembolizme karşı koruma yüksek tromboembolik risk taşıyan AF hastalarında gebelik boyunca önerilmektedir; ajan seçimi (heparin veya warfarin) gebelik evresine göre yapılmalıdır.	I	C	
Gebeliğin ikinci üç ayından beklenen doğumdan 1 ay öncesine kadar bir oral VKA uygulaması önerilmektedir.	I	B	185
Gebeliğin ilk üç ayında ve son ayı boyunca ağırlığa göre ayarlanmış terapötik dozlarda subkutan DMAH uygulaması önerilmektedir. Alternatif olarak, aktive kısmi tromboplastin zamanını kontrolün 1.5 katına uzatmak için UFH verilebilir.	I	B	185
Eğer hız kontrolü gerekiyorsa, bir β-bloker veya bir non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonisti düşünülmelidir. Gebeliğin ilk üç ayı boyunca, β-bloker kullanımı fetus üzerine potansiyel negatif etki riskine karşı tartılmalıdır.	IIa	C	
Yapısal açıdan normal kalpleri olan hemodinamik açıdan stabil hastalarda, aritmi konversiyonunun zorunlu olması ve DCC'nin uygun olmaması halinde, yakın zamanda başlayan AF'nin sonlandırılması için intravenöz yolla verilen flekainid veya ibutilid düşünülebilir.	IIb	C	
Eğer hız kontrolü endikeyse, ve β-blokerler veya non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri kontrendikeyse, digoksin düşünülebilir.	IIb	C	

^aÖneri sınıfı.^bKanıt düzeyi.^cKaynaklar.

AF = atriyal fibrilasyon; DCC = doğru akım kardiyoversiyon; DMAH = düşük molekül ağırlıklı heparin; UFH = anfraksiyone heparin; VKA = K vitamini antagonisti.

Postoperatif AF için öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay. ^c
Kontrendikasyonların olmaması halinde kardiyak cerrahi girişim geçiren hastalar için ameliyat sonrası AF'nin önlenmesinde oral β -blokerler önerilmektedir.	I	A	186,187
Eğer kullanılıyorsa, cerrahi girişim gününe kadar β -blokerlere (veya AF tedavisine yönelik diğer oral antiaritmik ilaçlara) devam edilmesi önerilmektedir.	I	B	187,196
Ventrikül hızı kontrolü hemodinamik instabilitesi olmayan AF hastalarında önerilmektedir.	I	B	196
Ameliyat sonrası AF geliştiren ve hemodinamik açıdan stabil olmayan hastalarda DCC ile sinüs ritminin yeniden sağlanması önerilmektedir.	I	C	
Ameliyat sonrası AF için yüksek risk altındaki hastalar için profilaktik tedavi olarak ameliyat öncesinde amiodaron uygulanması düşünülmelidir.	IIa	A	186-188
Kontrendike olmadığı sürece, AF süresi 48 saat ve üzerinde olduğunda ameliyat sonrası AF için antitrombotik/ antikoagülasyon ilaç uygulaması düşünülmelidir.	IIa	A	195
Eğer sinüs ritmi başarıyla yeniden sağlanmışsa, antikoagülasyon süresi en az 4 hafta olmalıdır ancak inme riski faktörleri varsa daha uzun olmalıdır.	IIa	B	195
Tekrarlayan veya dirençli postoperatif AF'de sinüs ritmini korumak için antiaritmik tedavi düşünülmelidir.	IIa	C	
Sotalol kardiyak cerrahiden sonra AF'nin önlenmesi için düşünülebilir ancak proaritmik riski ile ilişkilendirilmektedir.	IIb	A	186
Kardiyak cerrahiden sonra AF'nin önlenmesi için biatrial pacing düşünülebilir.	IIb	A	186
Kardiyak cerrahiden sonra AF insidansının düşürülmesi için kortikosteroidler düşünülebilir ancak bu ilaçlar risk ile ilişkilendirilmektedir.	IIb	B	192

^aÖneri sınıfı.^bKanıt düzeyi.^cKaynaklar.

AF = atriyal fibrilasyon; DCC = doğru akım kardiyoversiyon.

Postoperatif atriyal fibrilasyonun önlenmesi

β -bloker tedavisi yalnızca ameliyattan önce veya sonra yapılan uygulamaya karşı kardiyak cerrahiden hem önce hem de sonra verildiğinde en fazla etkiyi göstermektedir.^{186,187,196} β -blokerlerin bırakılması ameliyat sonrası AF gelişimi için anlamlı bir risk faktörüdür

dür ve bundan kaçınılmalıdır. Tedaviye intrensek semptomimetik aktivitesi olmayan bir β_1 -bloker ile ameliyattan en az 1 hafta önce başlanmalıdır.

Profilaktik amiodaron ameliyat sonrası AF insidansını azaltmıştır (OO 0.50; %95 GA 0.42–0.59), hastanede kalış süresini anlamlı olarak kısaltmıştır ve inme ve ameliyat sonrası ventriküler taşiaritmi insidansını azaltmıştır; ancak ameliyat sonrası mortaliteyi azaltmamıştır. 188 AF, ameliyat öncesi β -blokerler alan hastalarda ve bunları almayanlarda, CABG'nin olduğu veya olmadığı kapakçık cerrahisinde veya yalnızca CABG ile, < 65 yaş veya \geq 65 yaşındaki hastalarda, plasebo ile tedavi edilen hastalara göre amiodaron ile tedavi edilen hastaların daha azında (OO 0.52; 95%GA 0.34–0.69) meydana gelmiştir. Perioperatif profilaktik intravenöz amiodaronun olumsuz etkileri arasında artmış ameliyat sonrası bradikardi ve hipotansiyon olasılığı yer almaktadır.¹⁸⁹ On dört randomize kontrollü çalışmanın bir meta-analizi ameliyat sonrası AF baskılanması ve toplam amiodaron dozu arasında herhangi bir ilişkinin tanımlanmasında başarısız olmuştur.¹⁹⁰ Amiodaronun yararlı etkisi bir başka sistematik incelemede tutarlı bir şekilde gösterilmiştir.¹⁸⁶

Sotalolün ameliyat sonrası AF insidansını plaseboya karşı %64 oranında azalttığı bildirilmiştir, ancak sotalol hastanede kalış süresi, inme riski veya mortalite üzerine hiçbir etki göstermemiştir.¹⁸⁶ Bununla birlikte, sotalol kullanımı, özellikle elektrolit rahatsızlıkları olanlar başta olmak üzere, hastaları bradikardi ve torsade de pointes riski altına sokmaktadır ve ameliyat sonrası AF'de kullanımı sınırlıdır.

Hipomagnezemi ameliyat sonrası AF için bağımsız bir risk faktörüdür. İki bin dört yüz doksan hastayı içeren 20 randomize çalışmanın bir meta-analizi profilaktik intravenöz magnezyumun ameliyat sonrası AF olasılığını azalttığını göstermiştir (OO 0.54; %95 GA 0.38–0.75).¹⁹¹ Klinik etki iyi belirlenmemiştir.

Statin kullanımı %22-34 oranında daha düşük bir ameliyat sonrası AF riski ile ilişkilendirilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Birçok geriye dönük çalışma kardiyak cerrahinin ardından AF'nin meydana gelişi üzerine ACEI'lerin ve ARB'lerin hiçbir etkisi olmadığını bildirmiştir. Ayrıca, ameliyattan sonraki erken dönemde ACEI'ler ve ARB'ler ile ilişkili potansiyel böbrek işlev bozukluğu riskine ilişkin güvenilirlik endişeleri de mevcuttur.

Kortikosteroidler güçlü anti-inflamatuar etkilere sahiptirler ve AF'nin önlenmesindeki kullanımları kardiyotorasik cerrahi kapsamında araştırılmıştır. Meta-analizler kortikosteroid tedavisinin ameliyat sonrası AF'de %26-45 oranında bir azalma ve daha kısa bir hastanede kalış süresi ile ilişkili olduğunu göstermiştir.¹⁹² Etki daha düşük veya daha yüksek dozları alan hastalara karşı ara dozları alan (50-210 mg deksametazon eşdeğeri) hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Glukoz metabolizması, yara iyileşmesi ve enfeksiyon üzerine potansiyel olumsuz etkilerine bağlı olarak, bu ilaçların AF'nin önlenmesi için kullanımı tartışmalıdır.

Seviz çalışmayı içeren bir meta-analiz profilaktik atriyal kalp pili uygulamasının uyarı bölgesinden veya kalp pili algoritmasından bağımsız olarak ameliyat sonrası AF insidansını azalttığını göstermiştir (OO 0.57; 95%GA 0.38–0.84; P <0.005),¹⁸⁶ ancak diğer çalışmalar bunu doğrulayamamıştır.¹⁹³ İşlev bozukluğu olan atriyal elektrotlar veya uygunsuz algılama AF olasılığını arttıran proaritmik atriyal ekstra-stimülasyona neden olabilir.

Diğer tedaviler

Tartışmalı bulgulara sahip küçük popülasyonlarda çalışılmış olan ajanlar arasında digoksin, verapamil, diltiazem ve naproksen yer almaktadır.

Postoperatif atriyal fibrilasyon tedavisi

Hemodinamik açıdan stabil hastaların çoğunluğu 24 saat içinde kendiliğinden sinüs ritmine konversiyon gösterecektir. Başlangıç tedavisi mümkün olduğunda yatıklaştırıcı faktörlerin düzeltilmesini içermektedir (ağrı tedavisi, hemodinamik optimizasyon, intravenöz inotropoların kesilmesi, elektrolitlerin ve metabolik anormalliklerin düzeltilmesi ve anemiye ve hipoksiye yönelmek gibi).¹⁹⁴

Yüksek derecede semptomatik hastada veya hız kontrolünün sağlanmasının zor olduğu durumlarda, kardiyoversiyon yapılabilir. DCC %95 oranında başarılıdır ancak farmakolojik kardiyoversiyon daha yaygın şekilde kullanılmaktadır. Amiodaron ve ibutilidin ameliyat sonrası AF'nin sinüs ritmine konversiyonunda plasebodan daha etkili olduğu gösterilmiştir (bölüm 4.2.1.3).

Kısa etkili β-blokerler (örn., esmolol) özellikle hemodinamik instabilite durumunda yararlıdır. Non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri gibi diğer atrioventriküler düğümü bloke edici ajanlar alternatif olarak kullanılabilir ancak digoksin adrenerjik tonus yüksek olduğunda daha az etkilidir. Kardiyak cerrahinin ardından AF'nin hız kontrolü için kullanılan ajanlar *Tablo 15*'te listelenmiştir.

Birkaç çalışma kardiyak cerrahiden sonra hastalarda artmış bir inme riski göstermiştir. Heparin veya VKA ile antikoagülasyon AF 48 saatten daha uzun süre ısrarcı olduğunda uygundur. 195 Antikoagülasyon ile perikardiyoversiyona ilişkin standart önlemler kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.1).

5.9 Hipertirodizim

AF, hipertirodizmi olan hastaların %10-25'inde, özellikle erkeklerde ve yaşlılarda, meydana gelmektedir. Tedavide öncelikle sinüs ritminin kendiliğinden geri dönmesi ile ilişkili olabilecek ötiroid bir durumun yeniden sağlanması amaçlanmaktadır. Eğer bir ritm kontrolü stratejisi seçilirse, nüks riskinin azaltılması için tiroid fonksiyonu kardiyoversiyondan önce normalleştirilmelidir. Antiaritmik ilaçlar ve DCC genelde tirotoksikoz ısrarcı olduğunda başarılı olmamaktadır.

β-blokerler ventrikül hızının kontrol edilmesinde etkili olabilirler ve intravenöz β-blokerler yüksek dozların gerekli olabileceği tiroid fırtınası olgularında yararlıdır. Diltiazem ve verapamil gibi non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri alternatiflerdir.

Spesifik kanıt eksikliğine rağmen, OAK tedavisi inme için risk faktörlerinin bulunduğu durumlarda sistemik embolizmin önlenmesi için önerilmektedir. Düzelmüş (tedavi edilmiş) tirotoksikoz ile ilişkili AF'si olan hastaların risk faktörlerinin olmaması halinde artmış bir tromboembolizm riski altında olup olmadığı hala tartışmalıdır.

Amiodaron tedavisinin ardından hipertirodizmin meydana gelişi (aynı zamanda tiroid fonksiyonu testlerinde asemptomatik değişimlerin) çoğunlukla klinik uygulamada rastlanılan bir durumdur. İki tipte amiodaron ile indüklenen hipertirodizim vardır: aşırı bir iyot ile indüklenen T4 ve T3 üretiminin gözlemlendiği tip I; ve geçici bir aşırı T4 ve T3 serbestlenmesinin ve ardından azalmış tiroid fonksiyonunun gözlemlendiği yıkıcı bir tiroiditin bulunduğu tip II. Hipotirodizim replasman tedavisi ile başarıyla tedavi edildiğinde amiodarona devam

Hipertirodizimde AF için öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay. ^c
Aktif tiroid hastalığı olan hastalarda, diğer inme riski faktörlerinin varlığına dayalı olarak antitrombotik tedavi önerilmektedir.	I	C	
Kontrendike olmadığı sürece, tirotoksikoz komplikasyonun gözlemlendiği AF hastalarında ventrikül yanıt hızının kontrolü için bir β-bloker uygulanması önerilmektedir.	I	C	
AF'si ve tirotoksikozu olan hastalarda ventrikül hızının kontrolü için bir β-bloker kullanılmadığında, non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonisti (diltiazem veya verapamil) önerilmektedir.	I	C	
Bir ritm kontrolü stratejisi arzu edildiğinde, kardiyoversiyondan önce tiroid işlevinin normalleştirilmesi gereklidir, aksi takdirde nüks riski yüksektir.	I	C	
Ötiroid durum bir kez yeniden sağlandığında, antitrombotik profilaksi için öneriler hipertirodizmi olmayan hastalar için olan önerilerle aynıdır.	I	C	

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

AF = atriyal fibrilasyon.

edilebilmesine karşın, hipertirodizim gelişmesi halinde amiodaronun bırakılması gerekmektedir. Tirotoksikoz amiodaron tedavisinin kesilmesinden sonra da meydana gelebilir.

5.10 Wolff–Parkinson–White sendromu

Aşık pre-eksitasyonu ve AF'si olan hastalar, AP'lerin çoğunun atrioventriküler düğümün azalan iletim özelliklerini bulundurmadığından, AP üzerinden hızlı iletim ile hızlı ventrikül yanıtı ve ventriküler fibrilasyona dejenerasyon sonucu ani kardiyak ölüm (AKÖ) risklerini taşımaktadırlar. Bu durum, bu hasta grubunda AF'yi potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir aritmi haline getirmektedir. AP'si olan hastalarda akut ve uzun vadeli farmakolojik hız kontrolü ile ilgili bilgiler için, Bkz. Bölüm 4.3.3.

Ani ölüm ve risk sınıflaması

Wolff–Parkinson–White sendromu olan hastalarda AKÖ insidansı 3 ila 22 yıllık izlem boyunca %0.15 ila 0.39 arasında değişmiştir. Çeşitli belirteçler artmış risk altındaki hastaları tanımlamaktadır: spontan veya indüklenmiş AF sırasında 250 ms'nin altında en kısa pre-eksite RR aralığı, bir semptomatik taşıkardi öyküsü, çoklu AP varlığı veya Ebstein anomalisi.

Atriyal taşıkardi veya atriyal flutter gibi diğer supraventriküler aritmileri olan hastalarda eşlik eden AP varsa, meydana gelen pre-

Wolff-Parkinson-White sendromunda AF için öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay. ^c
AKÖ'nün önlenmesi için AF'si olan hastalarda aşikar bir AP'nin kateter ablasyonu önerilmektedir.	I	A	30
AKÖ'den sağkalan ve aşikar AP iletimi kanıtı olan hastalarda, kateter ablasyonu için deneyimli bir ablasyon merkezine hemen sevk önerilmektedir.	I	C	
Yüksek riskli meslekleri icra eden (örn., pilotlar, toplu taşıma sürücüler) ve yüzey EKG'sinde aşikar ancak asemptomatik AP iletimi olan hastalar için kateter ablasyonu önerilmektedir.	I	B	30
Yüzey EKG'sinde aşikar ancak asemptomatik AP iletimi varlığında AF gelişim riski yüksek hastalarda kateter ablasyonu önerilmektedir.	I	B	198
Aşikar bir AP kanıtı bulunan asemptomatik hastalar yalnızca tam bir açıklama ve dikkatli konsültasyon sonrasında AP'nin kateter ablasyonu için düşünölmelidirler.	IIa	B	198

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

AF = atriyal fibrilasyon; AP = aksesuar yol; EKG = elektrokardiyogram; AKÖ = ani kardiyak ölüm.

eksite taşikardiler, AP boyunca bire bir iletim ile kendilerini gösterebilirler ve bu durum VF'ye dejenerasyon riski taşıyan hızlı ventriküler aktivasyona neden olabilir.

AP'lerde kateter ablasyonun etkinliği ~ %95 olduğundan, ablasyon antegrad AP iletimi ve AF kanıtı olan hastalarda tercih edilen yöntemdir.³⁰ Aşikar bir AP varlığında AKÖ'den sağkalmış olan hastalarda acil AP ablasyonu uygulanmalıdır. Bu hastalarda başarılı kateter ablasyonu AKÖ riskini elimine etmektedir ve başarılı ablasyondan sonra implante edilebilir kardiyoverter-defibrilatörün implantasyonuna gerek duyulmamaktadır. Aşikar pre-eksitasyonu ve yüksek AF riski olan hastalar veya toplu taşıma araçlarının sürücüler, pilotlar veya müsabaka atletleri gibi yüksek riskli meslekleri icra eden hastalarda ablasyon düşünölmelidir.

Asemptomatik bir hastada aşikar bir AP için kateter ablasyonu endikasyonu hala tartışmalıdır (özellikle çocuklarda).¹⁹⁷ Asemptomatik pre-eksitasyonu olan çoğu hastada iyi bir prognoz gözlenmektedir; AKÖ seyrek olarak hastalığın ilk tablosudur. Asemptomatik hastaların yaklaşık %20'si elektrofizyolojik test sırasında indüklenen AF boyunca hızlı bir ventrikül yanıtı gösterecektir. İzlem sırasında, çok az hasta semptomatik aritmiler veya AKÖ geliştirmektedir. İnvazif elektrofizyolojik testin pozitif öngördürücü değeri asemptomatik hastalarda rutin kullanımın savunulmasını desteklemeyecek kadar düşük kabul edilmektedir. Asemptomatik aşikar bir AP'ye yönelik kateter ablasyonuna, hastaya (ve ailesine) ablasyon işleminin riskleri, doğal seyri ve AKÖ riskine ilişkin ayrıntılı bilgiler verildikten sonra olgu bazında karar verilmelidir.

5.11 Hipertrofik kardiyomiyopati

Hipertrofik kardiyomiyopatisi (HCM) olan hastalar genel popölasyona göre daha yüksek AF geliştirme riski taşımaktadırlar ve yaklaşık %20-25'inde yıllık %2 oranında bir insidans ile AF gelişmektedir. AF majör klinik hasar belirleyicisidir. Akut başlangıçlı AF sergileyen hastalarda atriyal trombus yokluğunda elektriksel veya farmakolojik kardiyoversiyon endikedir.

Amiodaron paroksizmal AF'nin meydana gelişinin azaltılması ve nüksün önlenmesi için en etkili ajan olabilir. Dronedaronun değeri bilinmemektedir. Bir β -bloker ile kombine disopiramid çıkım yolu gradientinin düşürölmesinde ilave bir değere sahiptir. Kronik AF'de, hız kontrolü çoğunlukla β -blokerler ve verapamil ile sağlanabilir. Kalıcı ventriküler kalp pili ile atrioventriküler düğüm ablasyonu (geç septal aktivasyonu başlatmak için) seçilmiş hastalarda yardımcı olabilir. Kontrendike olmadığı sürece, OAK tedavisi HCM'si ve paroksizmal, ısrarcı veya kalıcı AF'si olan hastalara uygulanmalıdır.

HCM'si olan hastalarda AF ablasyonundan sonraki sonuçlar olumludur ancak seçilmemiş hastalardaki kadar başarılı değildir. LA ablasyonu ısrarcı AF'ye göre paroksizmal AF'de anlamlı olarak daha iyidir. Buna ilave olarak, belirgin atriyal büyümesi ve ciddi diastolik işlev bozukluğu olan hastalar yüksek nüks riski altındadır. HCM'de amiodaron da dahil olmak üzere çeşitli antiaritmik ajanlar ile yapılan tıbbi tedaviye rağmen dirençli, semptomatik AF için radyofrekans kateter ablasyonu kullanımı hastaların %67'sinde sinüs ritmini sağlamıştır ve işlemden sonraki 3 yılı aşkın süre boyunca

Hipertrofik kardiyomiyopate AF için öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay. ^c
Yakın zamanda başlayan AF sergileyen HCM hastalarında DCC veya farmakolojik kardiyoversiyon ile sinüs ritminin yeniden sağlanması önerilmektedir.	I	B	200
Kontrendike olmadığı sürece, AF gelişen HCM hastalarında OAK tedavisi (INR 2.0-3.0) önerilmektedir.	I	B	200
HCM hastalarında ritm kontrolüne ulaşmak ve sinüs ritmini korumak amacıyla amiodaron (veya alternatif olarak, disopiramid artı β -bloker) düşünölmelidir.	IIa	C	
Farmakolojik kontrole dirençli olan semptomatik AF hastalarında AF'ye yönelik kateter ablasyonu düşünölmelidir.	IIa	C	
HCM'si ve dirençli AF'si olan hastalarda ablasyon işlemleri (endike olması halinde eşzamanlı septal miyektomi ile) düşünölebilir.	IIa	C	

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

AF = atriyal fibrilasyon; DCC = doğru akım kardiyoversiyon; HCM = hipertrofik kardiyomiyopati; INR = uluslararası normalleştirilmiş oran.

NYHA fonksiyon sınıfında belirgin iyileşmeye eşlik etmiştir.

HCM'si olan hastalarda AF'nin cerrahi ablasyonuna ilişkin az sayıda veri mevcuttur. En büyük seri LV çıkım yolu obstrüksiyonu olan miyektomi ile beraber maze-III işleminin uygulandığı 10 hastayı içermektedir. Operatif mortalitede hiçbir artış gözlenmemiştir ve yüksek oranda hasta ortalama 15 aylık bir izlem boyunca sinüs ritminde kalmıştır.¹⁹⁹ Çelişkili verilere karşın, HCM hastalarında AF yükünün azaltılmasında miyektominin genel bir yararlı etkisi var gibi görünmektedir.

AF'si olan hastalara bir kardiyoverter-defibrilatör implante edilmesine ilişkin karar dikkatlice düşünülmelidir çünkü bu implantasyon özellikle implantasyonu takip eden ilk yılda, daha yüksek bir uygun olmayan şok riski ile ilişkilendirilmektedir.

5.12 Akciğer hastalığı

AF kronik akciğer hastalığı olan hastalarda yaygındır ve hipoksi ile ilişkili akut alevlenmeler kapsamında olumsuz prognostik anlamlara sahiptir. Altta yatan akciğer hastalığının tedavisi ve metabolik dengeşizliğin düzeltilmesi öncelikli konulardır, çünkü antiaritmik tedavi ve elektriksel kardiyoversiyon olasılıkla solunum dekompensasyonu düzeltilene kadar etkili olmayacaktır. Çok odaklı atriyal taşikardi ciddi KOAH'da yaygındır ve AF için yanlıgı yaratabilir.

Belirgin olarak teofilinler ve β -adrenerjik agonistleri olmak üzere, bronkospazmın hafifletilmesinde kullanılan ajanlar AF'yi hızlandırabilir ve ventrikül yanıt hızının kontrol edilmesi bu durumda zor olabilir. Seçici olmayan β -blokerler, sotalol, propafenon ve adenozin genel olarak bronkospazmı olan hastalarda kontrendikedir ve non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri tercih edilen alternatiflerdir. Küçük dozlarda β -1 seçici blokerleri (örn., bisoprolol) çoğunlukla tolere edilmektedir ve etkilidir. İntravenöz flekainid sinüs ritminin yeniden sağlanması için kullanılabilir ve DCC hemodinamik açıdan stabil olmayanlarda düşünülmelidir. Dirençli olgularda, ventrikül hızının kontrol edilmesi için atriyoventriküler nodal ablasyon ve ventriküler kalp pili uygulaması gerekli olabilir.

Akciğer hastalığında AF için öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay. ^c
Hipoksemi ve asidozun düzeltilmesi akut bir pulmoner hastalık veya kronik pulmoner hastalık alevlenmesi sırasında AF gelişen hastalarda başlangıç tedavisi olarak önerilmektedir.	I	C	
DCC AF'nin bir sonucu olarak hemodinamik stabilitesini kaybeden akciğer hastalığı olan hastalarda denenmelidir.	I	C	
AF gelişen, obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda ventrikül hızının kontrol edilmesi için bir non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonisti (diltiazem veya verapamil) düşünülmelidir.	Ila	C	
Ventrikül hızı kontrolü için bir alternatif olarak küçük dozlarda β 1-seçici blokerleri (örn., bisoprolol) düşünülmelidir.	Ila	C	
AF gelişen bronkospastik akciğer hastalığı olan hastalarda teofilin ve β -adrenerjik agonist ajanları önerilmemektedir.	III	C	
AF gelişen obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda seçici olmayan β -blokerler, sotalol, propafenon ve adenozin önerilmemektedir.	III	C	

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

AF = atriyal fibrilasyon; DCC = doğru akım kardiyoversiyon.

"Atriyal Fibrilasyon Tedavisine İlişkin Kılavuzlar" adlı CME metni, Avrupa Kardiyoloji Akreditasyon Kurulu (EBAC: European Board for Accreditation in Cardiology) tarafından derecelendirilmektedir. EBAC, Avrupa Birliği Tıp Uzmanları (UEMS: Union of European Medical Specialists) bünyesinde bir enstitü olan, Avrupa Sürekli Tıp Eğitimi Akreditasyon Konseyi'nin (EACCME: European Accreditation Council for Continuing Medical Education) kalite standartlarına göre çalışmaktadır.

EBAC/EACCME kılavuzuna göre, bu programa katılan bütün yazarlar, makalede yanlıgıya yol açabilecek potansiyel bir çıkar çatışmasını açıklamıştır. CME etkinliklerinden önce katılımcılara bütün olası çıkar çatışmalarının açıklanmış olmasından, Organizasyon Komitesi sorumludur. Bu makale için CME soruları şu adresten öğrenilebilir: European Heart Journal (http://cme.oxfordjournals.org/cgi/hierarchy/oupocme_node;ehj) ve European Society of Cardiology (<http://www.escardio.org/knowledge/guidelines>).

Bu klinik uygulama kılavuzundaki ifadelerin çoğu yayınlanmış kanıtlar ile desteklenmektedir. Yazılı metni destekleyen yayınların yalnızca az bir kısmı kılavuzun aşağıdaki kısaltılmış kaynaklar listesinde listelenebilmektedir. Bölüme göre listelenen kaynakların tam bir listesi Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin atfedilen Atriyal Fibrilasyon Kılavuzları sayfasında mevcuttur (www.escardio.org/guidelines).

Kaynaklar

1. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001;**86**:516–521.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;**285**:2370–2375.
3. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference

- organized by the German Atrial Fibrillation Competence Network (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007;**28**:2803–2817.
4. Lip GY, Golding DJ, Nazir M, Beevers DG, Child DL, Fletcher RI. A survey of atrial fibrillation in general practice: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Br J Gen Pract* 1997;**47**:285–289.
 5. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;**114**:119–125.
 6. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;**27**:949–953.
 7. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009;**104**:1534–1539.
 8. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;**110**:1042–1046.
 9. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the longterm risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002;**113**:359–364.
 10. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;**349**:1019–1026.
 11. Knecht S, Oelschläger C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, Heindel W, Breithardt G, Berger K, Ringelstein EB, Kirchhof P, Wersching H. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008;**29**:2125–2132.
 12. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010;**31**:967–975.
 13. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006;**119**:448 e1–e19.
 14. Nieuwlaar R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Levy S, Crijns HJ. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;**26**:2422–2434.
 15. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G. The Registry of the German Competence Network on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009;**11**:423–434.
 16. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;**113**:1807–1816.
 17. Goette A, Bukowska A, Dobrev D, Pfeifferberger J, Morawietz H, Strugala D, Wiswedel I, Rohl FW, Wolke C, Bergmann S, Bramlage P, Ravens U, Lendeckel U. Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin II type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles. *Eur Heart J* 2009;**30**:1411–1420.
 18. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation—a translational appraisal. *Physiol Rev* 2010;in press.
 19. Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, Morady F. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996;**94**:1600–1606.
 20. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;**96**:1180–1184.
 21. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, LeMouroux A, LeMetayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;**339**:659–666.
 22. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, Levy D, Wolf PA, Benjamin EJ. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004;**291**:2851–2855.
 23. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, Cosio F, Crijns H, Diener HC, Goette A, Israel CW, Kuck KH, Lip GY, Nattel S, Page RL, Ravens U, Schotten U, Steinbeck G, Vardas P, Waldo A, Wegscheider K, Willems S, Breithardt G. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'Research perspectives in AF'. *Eur Heart J* 2009;**30**:p2969–2977c.
 24. Hodgson-Zingman DM, Karst ML, Zingman LV, Heublein DM, Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, de Andrade M, Burnett JC Jr, Olson TM. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2008;**359**:158–165.
 25. Olson TM, Michels VV, Ballew JD, Reyna SP, Karst ML, Herron KJ, Horton SC, Rodeheffer RJ, Anderson JL. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA* 2005;**293**:447–454.
 26. Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, Wang XL, Wang Y, Xu WY, Jin HW, Sun H, Su XY, Zhuang QN, Yang YQ, Li YB, Liu Y, Xu HJ, Li XF, Ma N, Mou CP, Chen Z, Barhanin J, Huang W. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science* 2003;**299**:251–254.
 27. Gudbjartsson DF, Holm H, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Walters GB, Thorgeirsson G, Gulcher J, Mathiesen EB, Njols-tad I, Nyrnes A, Wilsgaard T, Hald EM, Hveem K, Stoltenberg C, Kucera G, Stubblefield T, Carter S, Roden D, Ng MC, Baum L, So WY, Wong KS, Chan JC, Gieger C, Wichmann HE, Gschwendtner A, Dichgans M, Kuhlenbaumer G, Berger

- K, Ringelstein EB, Bevan S, Markus HS, Kostulas K, Hillert J, Sveinbjornsdottir S, Valdimarsson EM, Lochen ML, Ma RC, Darbar D, Kong A, Arnar DO, Thorsteinsdottir U, Stefansson K. A sequence variant in ZFX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. *Nat Genet* 2009;**41**: 876–878.
28. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, Smith MS, Cobb FR, Coleman RE, Gallagher JJ, German LD. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986;**57**:563–570.
 29. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009;**373**:155–166.
 30. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, Campbell WB, Haines DE, Kuck KH, Lerman BB, Miller DD, Shaeffer CW, Stevenson WG, Tomaselli GF, Antman EM, Smith SC Jr, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Russell RO Jr, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Burgos EF, Cowie M, Deckers JW, Garcia MA, Klein WW, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais JC, Oto A, Smiseth O, Trappe HJ. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias—executive summary. a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the European Society of Cardiology committee for practice guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:1493–14531.
 31. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, Murray E, Jowett S, Bryan S, Raftery J, Davies M, Lip G. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technol Assess* 2005;**9**:iii–iv, ix–x, 1–74.
 32. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, Packer DL, Hammill SC, Shen WK, Gersh BJ. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* 2007;**115**:3050–3056.
 33. Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ Jr, Davies DW, Haines DE, Haissaguerre M, Ilesaka Y, Jackman W, Jais P, Kottkamp H, Kuck KH, Lindsay BD, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Natale A, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Ruskin JN, Shemin RJ, Calkins H, Brugada J, Chen SA, Prystowsky EN, Kuck KH, Natale A, Haines DE, Marchlinski FE, Calkins H, Davies DW, Lindsay BD, McCarthy PM, Packer DL, Cappato R, Crijns HJ, Damiano RJ Jr, Haissaguerre M, Jackman WM, Jais P, Ilesaka Y, Kottkamp H, Mont L, Morady F, Nademanee K, Pappone C, Raviele A, Ruskin JN, Shemin RJ. HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Personnel, Policy, Procedures and Follow-Up: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter Page 56 of 61 ESC Guidelines and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2007;**9**:335–379.
 34. Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, Landis T, Sztajzel R. Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2004;**35**:1647–1651.
 35. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, Kobza R, Gerds-Li JH, Carbucicchio C, Kottkamp H. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation* 2005;**112**:307–313.
 36. Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:47–52.
 37. Ziegler PD, Koehler JL, Mehra R. Comparison of continuous versus intermittent monitoring of atrial arrhythmias. *Heart Rhythm* 2006;**3**:1445–1452.
 38. Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW, Kober L, Sajadieh A. Excessive Supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation* 2010;**121**:1904–1911.
 39. Brignole M, Vardas P, Hoffman E, Huikuri H, Moya A, Ricci R, Sulke N, Wieling W, Auricchio A, Lip GY, Almendral J, Kirchhof P, Aliot E, Gasparini M, Braunschweig F, Botto GL. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace* 2009;**11**:671–687.
 40. Hindricks G, Pokushalov E, Urban L, Taborsky M, Kuck KH, Lebedev D, Rieger G, Purerfellner H. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation—results of the XPECT trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;**3**:141–147.
 41. Dorian P, Guerra PG, Kerr CR, O'Donnell SS, Crystal E, Gillis AM, Mitchell LB, Roy D, Skanes AC, Rose MS, Wyse DG. Validation of a new simple scale to measure symptoms in atrial fibrillation: the Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation scale. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;**2**:218–224.
 42. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, Davidoff R, Erbel R, Halperin JL, Orsinelli DA, Porter TR, Stoddard MF. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;**344**:1411–1420.
 43. Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S, Mant J, Murray ET, Holder R, Raftery JP, Bryan S, Davies M, Lip GY, Allan TF. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in

- patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2007;**335**:383.
44. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;**29**:2388–2442.
 45. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, Escande D, Franz M, Malik M, Moss A, Shah R. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;**21**:1216–1231.
 46. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD Jr, Raisch DW, Ezekowitz MD. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;**352**:1861–1872.
 47. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008;**99**:295–304.
 48. Stroke in AF working group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;**69**:546–554.
 49. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J* 2009;**30**:1038–1045.
 50. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;**285**:2864–2870.
 51. Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, Jensvold NG, Selby JV, Singer DE. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003;**290**:2685–2692.
 52. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;**137**:263–272.
 53. Lip GY, Frison L, Halperin J, Lane D. Identifying patients at risk of stroke despite anticoagulation. *Stroke* 2010;in press.
 54. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: anti-thrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;**146**:857–867.
 55. Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, Ogawa S, Maruyama Y, Yokota Y, Fukuyama T, Doi Y, Mochizuki S, Izumi T, Takekoshi N, Yoshida K, Hiramori K, Origasa H, Uchiyama S, Matsumoto M, Yamaguchi T, Hori M. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke* 2006;**37**:447–451.
 56. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roaloe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;**370**:493–503.
 57. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;**367**:1903–1912.
 58. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;**360**:2066–2078.
 59. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;**361**:1139–1151.
 60. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; March 18 [Epub ahead of print].
 61. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen KJ, Cuisset T, Kirchhof P, Marin F. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/stenting. *Thromb Haemost* 2010;**103**:13–28.
 62. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Mullin CM, Sick P. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised noninferiority trial. *Lancet* 2009;**374**:534–542.
 63. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, Lip GY, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;**133**:546S–592S.
 64. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Jung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A. Guidelines on the management of valvular heart disease: the Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;**28**:230–268.
 65. Fang MC, Go AS, Hylek EM, Chang Y, Henault LE, Jensvold NG, Singer DE. Age and the risk of warfarin-associated hemorrhage: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrilla-

- tion study. *J Am Geriatr Soc* 2006;**54**:1231–1236.
66. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, Gorenek B, Hennerici MG, Jung B, Kelm M, Kjeldsen KP, Kristensen SD, Lopez-Sendon J, Pelosi P, Philippe F, Pierard L, Ponikowski P, Schmid JP, Sellevold OF, Sicari R, Van den Berghe G, Vermassen F, Hoeks SE, Vanhorebeek I, Vahanian A, Auricchio A, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearns P, McDonagh T, McGregor K, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, De Caterina R, Agewall S, Al Attar N, Andreotti F, Anker SD, Baron-Esquivias G, Berkenboom G, Chapotut L, Cifkova R, Faggiano P, Gibbs S, Hansen HS, Iserin L, Israel CW, Kornowski R, Eizagaechearria NM, Pepi M, Piepoli M, Priebe HJ, Scherer M, Stepinska J, Taggart D, Tubaro M. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol* 2010;**27**:92–137.
 67. Alboni P, Botto GL, Baldi N, Luzi M, Russo V, Gianfranchi L, Marchi P, Calzolari M, Solano A, Baroffio R, Gaggioli G. Out-patient treatment of ESC Guidelines Page 57 of 61 recent-onset atrial fibrillation with the 'pill-in-the-pocket' approach. *N Engl J Med* 2004;**351**:2384–2391.
 68. Kowey PR, Dorian P, Mitchell LB, Pratt CM, Roy D, Schwartz PJ, Sadowski J, Sobczyk D, Bochenek A, Toft E. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;**2**:652–659.
 69. Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul-Moller S, Nielsen T, Rasmussen SL, Stiell IG, Coutu B, Ip JH, Pritchett EL, Camm AJ. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2008;**117**:1518–1525.
 70. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser S, Torp-Pedersen C, Van Gelder IC, Mangal B, Beatch GN. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010;in press.
 71. Reisinger J, Gatterer E, Lang W, Vanicek T, Eisserer G, Bachleitner T, Niemeth C, Aicher F, Grandner W, Heinze G, Kuhn P, Siostrzonek P. Flecainide versus ibutilide for immediate cardioversion of atrial fibrillation of recent onset. *Eur Heart J* 2004;**25**:1318–1324.
 72. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001;**37**:542–547.
 73. Martinez-Marcos FJ, Garcia-Garmendia JL, Ortega-Carpio A, Fernandez-Gomez JM, Santos JM, Camacho C. Comparison of intravenous flecainide, propafenone, and amiodarone for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 2000;**86**:950–953.
 74. Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, Cucherat M, Kirkorian G, Touboul P. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:255–262.
 75. Vardas PE, Kochiadakis GE, Igoimenidis NE, Tsatsakis AM, Simantirakis EN, Chlouverakis GI. Amiodarone as a first-choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Chest* 2000;**117**:1538–1545.
 76. Bianconi L, Castro A, Dinelli M, Alboni P, Pappalardo A, Richiardi E, Santini M. Comparison of intravenously administered dofetilide versus amiodarone in the acute termination of atrial fibrillation and flutter. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J* 2000;**21**:1265–1273.
 77. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA. Antiarrhythmic actions of intravenous ibutilide compared with procainamide during human atrial flutter and fibrillation: electrophysiological determinants of enhanced conversion efficacy. *Circulation* 1997;**96**:4298–4306.
 78. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, Weber K, Fischer RJ, Seidl KH, Böcker D, Breithardt G, Haverkamp W, Borggrefe M. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomized trial. *Lancet* 2002;**360**:1275–1279.
 79. Oral H, Souza JJ, Michaud GF, Knight BP, Goyal R, Strickberger SA, Morady F. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med* 1999;**340**:1849–1854.
 80. Manios EG, Mavrakis HE, Kanoupakis EM, Kallergis EM, Dermitzaki DN, Kambouraki DC, Vardas PE. Effects of amiodarone and diltiazem on persistent atrial fibrillation conversion and recurrence rates: a randomized controlled study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003;**17**:31–39.
 81. Bianconi L, Mennuni M, Lukic V, Castro A, Chieffi M, Santini M. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996;**28**:700–706.
 82. Gulamhusein S, Ko P, Carruthers SG, Klein GJ. Acceleration of the ventricular response during atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome after verapamil. *Circulation* 1982;**65**:348–354.
 83. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Luki J, Meinertz T, Oeff M, Seipel L, Trappe HJ, Treese N, Breithardt G. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004;**25**:1385–1394.
 84. Cosio FG, Aliot E, Botto GL, Heidebuchel H, Geller CJ, Kirchhof P, De Haro JC, Frank R, Villacastin JP, Vijgen J, Crijns H. Delayed rhythm control of atrial fibrillation may be a cause of failure to prevent recurrences: reasons for change to active antiarrhythmic treatment at the time of the first detected episode. *Europace* 2008;**10**:21–27.
 85. Kirchhof P. Can we improve outcomes in atrial fibrillation patients by early therapy? *BMC Med* 2009;**7**:72.
 86. AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;**347**:1825–1833.
 87. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma H, Kamp O,

- Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermanns AJM, Tijssen JGP, Crijns HJ. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;**347**:1834–1840.
88. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U, and the STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:1690–1696.
89. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, Szulc M, Wozakowska-Kaplon B, Kolodziej P, Achremczyk P. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004;**126**:476–486.
90. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bo-urassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;**358**:2667–2677.
91. Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, Ohe T, Ohtsu H, Okumura K, Katoh T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Kodama I, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sugi K, Tabuchi T, Nakaya H, Nakayama T, Hirai M, Fukatani M, Mitamura H. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study. *Circ J* 2009;**73**:242–248.
92. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation—Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;**356**:1789–1794.
93. Hsu LF, Jais P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F, Takahashi Y, Rotter M, Pasquie JL, Scavee C, Bordachar P, Clementy J, Haissaguerre M. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004;**351**:2373–2383.
94. Khan MN, Jais P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, Kautzner J, Hao S, Themistoclakis S, Fanelli R, Potenza D, Massaro R, Wazni O, Schweikert R, Saliba W, Wang P, Al-Ahmad A, Beheiry S, Santarelli P, Starling RC, Dello Russo A, Pelargonio G, Brachmann J, Schibgilla V, Bonso A, Casella M, Raviele A, Haissaguerre M, Natale A. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008;**359**:1778–1785.
95. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;**360**:668–678.
96. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, Macle L, Daoud EG, Calkins H, Hall B, Reddy V, Augello G, Reynolds MR, Vinekar C, Liu CY, Berry SM, Berry DA. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;**303**:333–340.
97. Talajic M, Khairy P, Levesque S, Connolly SJ, Dorian P, Dubuc M, Guerra PG, Hohnloser SH, Lee KL, Macle L, Nattel S, Pedersen OD, Stevenson LW, Thibault B, Waldo AL, Wyse DG, Roy D. Maintenance of sinus rhythm and survival in patients with heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:1796–1802.
98. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;**362**:1363–1373.
99. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, Radzik D, Aliot EM, Hohnloser SH. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007;**357**:987–999.
100. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Kim N, Goodman SN, Powe NR, Robinson K, Yu D, Bass EB. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *J Fam Pract* 2000;**49**:47–59.
101. Hou ZY, Chang MS, Chen CY, Tu MS, Lin SL, Chiang HT, Woosley RL. Acute treatment of recent-onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing regimen of intravenous amiodarone. A randomized, digoxin-controlled study. *Eur Heart J* 1995;**16**:521–528.
102. Redfearn DP, Krahn AD, Skanes AC, Yee R, Klein GJ. Use of medications in Wolff–Parkinson–White syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2005;**6**:955–963.
103. Davy JM, Herold M, Hognlund C, Timmermans A, Alings A, Radzik D, Van Kempen L. Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dRonedArone for the cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J* 2008;**156**:527.e1–527.e9.
104. Murgatroyd FD, Gibson SM, Baiyan X, O'Nunain S, Poloniecki JD, Ward DE, Malik M, Camm AJ. Double-blind placebo-controlled trial of digoxin in symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1999;**99**:2765–2770.
105. Gasparini M, Auricchio A, Metra M, Regoli F, Fantoni C, Lamp B, Curnis A, Vogt J, Klersy C. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008;**29**:1644–1652.
106. Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, Patel PJ, Munger TM, Rea RF, Lloyd MA, Packer DL, Hodge DO, Gersh BJ, Hammill SC, Shen WK. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;**344**:1043–1051. Page 58 of 61 ESC Guidelines
107. Weerasooriya R, Davis M, Powell A, Szili-Torok T, Shah C, Whalley D, Kanagaratnam L, Heddle W, Leitch J, Perks A, Ferguson L, Bulsara M. The Australian intervention randomized control of rate in atrial fibrillation trial (AIRCRAFT). *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:1697–1702.
108. Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A, Ruskin J, Singh JP. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardi-*

- ol 2008;**52**:1239–1246.
109. Auricchio A, Metra M, Gasparini M, Lamp B, Klersy C, Cur-nis A, Fantoni C, Gronda E, Vogt J. Long-term survival of patients with heart failure and ventricular conduction delay treated with cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007;**99**:232–238.
 110. Dong K, Shen WK, Powell BD, Dong YX, Rea RF, Friedman PA, Hodge DO, Wiste HJ, Webster T, Hayes DL, Cha YM. Atrioventricular nodal ablation predicts survival benefit in patients with atrial fibrillation receiving cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2010; Feb 17 [Epub ahead of print].
 111. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Bergmann JF. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD005049.
 112. McNamara RL, Bass EB, Miller MR, Segal JB, Goodman SN, Kim NL, Robinson KA, Powe NR. Management of new onset atrial fibrillation (evidence report/Technology assessment). In: *Agency for Healthcare Research and Quality*. 2001, Publication No. AHRQ 01-E026.
 113. Connolly SJ. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation* 1999;**100**:2025–2034.
 114. Kirchhof P, Franz MR, Bardai A, Wilde AM. Giant T–U waves precede torsades de pointes in long QT syndrome. A systematic electrocardiographic analysis in patients with acquired and congenital QT prolongation. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:143–149.
 115. Kāāb S, Hinterseer M, Nābauer M, Steinbeck G. Sotalol testing unmasks altered repolarization in patients with suspected acquired long-QT-syndrome-a casecontrol pilot study using i.v. sotalol. *Eur Heart J* 2003;**24**:649–657.
 116. Le Heuzey J, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;**21**:597–605.
 117. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, Amlie J, Carlsen J. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;**358**:2678–2687.
 118. Karlson BW, Torstensson I, Abjorn C, Jansson SO, Peterson LE. Disopyramide in the maintenance of sinus rhythm after electroconversion of atrial fibrillation. A placebo-controlled one-year follow-up study. *Eur Heart J* 1988;**9**:284–290.
 119. Crijns HJ, Gosselink AT, Lie KI. Propafenone versus disopyramide for maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a randomized, double-blind study. PRODIS Study Group. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996;**10**:145–152.
 120. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;**352**:225–237.
 121. Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, Washam JB, Califf RM, Kong DF. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:1089–1095.
 122. Singh D, Cingolani E, Diamon GA, Kaul S. Dronedarone for atrial fibrillation: have we expanded the antiarrhythmic armamentarium. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:1569–1576.
 123. Freemantle N, Mitchell S, Orme M, Eckert L, Reynolds MR. Morbidity and mortality associated with anti-arrhythmic drugs in atrial fibrillation: a systematic review and mixed treatment meta-analysis (abstract). *Circulation* 2009;**120**:S691–S692.
 124. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, Huther ML, Richardson DW, Investigators and the CAST investigators. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;**324**:781–788.
 125. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagne P, Nattel S, Thibault B. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000;**342**:913–920.
 126. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, Massie BM, Colling C, Lazzeri D. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1995;**333**:77–82.
 127. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, Van Wijk LM, Hamer HP, Lie KI. Efficacy and safety of flecainide acetate in the maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1989;**64**:1317–1321.
 128. Shah AN, Mittal S, Sichrovsky TC, Cotiga D, Arshad A, Maleki K, Pierce WJ, Steinberg JS. Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;**19**:661–667.
 129. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Packer D, Skanes A. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005;**111**:1100–1105.
 130. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Natale A, Packer D, Skanes A. Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:1798–1803.
 131. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;**2**:349–361.
 132. Noheria A, Kumar A, Wylie JV Jr, Josephson ME. Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008;**168**:581–586.
 133. Jais P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, Hocini M, Extramiana F, Sacher F, Bordachar P, Klein G, Weerasooriya R, Clementy J, Haissaguerre M. Catheter ab-

- lation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008;**118**:2498–2505.
134. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, Bash D, Schweikert R, Brachmann J, Gunther J, Gutleben K, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Raviolo A, Themistoclakis S, Rossillo A, Bonso A, Natale A. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;**293**:2634–2640.
 135. Pappone C, Augello G, Sala S, Gugliotta F, Vicedomini G, Gulletta S, Paglino G, Mazzone P, Sora N, Greiss I, Santagostino A, LiVolsi L, Pappone N, Radinovic A, Manguso F, Santinelli V. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:2340–2347.
 136. Blanc JJ, Almendral J, Brignole M, Fatemi M, Gjesdal K, Gonzalez-Torrecilla E, Kulakowski P, Lip GY, Shah D, Wolpert C. Consensus document on antithrombotic therapy in the setting of electrophysiological procedures. *Europace* 2008;**10**:513–527.
 137. Piccini JP, Lopes RD, Kong MH, Hasselblad V, Jackson K, Al-Khatib SM. Pulmonary vein isolation for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;**2**:626–633.
 138. Nair GM, Nery PB, Diwakaramenon S, Healey JS, Connolly SJ, Morillo CA. A systematic review of randomized trials comparing radiofrequency ablation with antiarrhythmic medications in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;**20**:138–144.
 139. Ngaage DL, Schaff HV, Mullany CJ, Barnes S, Dearani JA, Daly RC, Orszulak TA, Sundt TM 3rd. Influence of preoperative atrial fibrillation on late results of mitral repair: is concomitant ablation justified? *Ann Thorac Surg* 2007;**84**:434–442; discussion 442–443.
 140. Gaita F, Riccardi R, Caponi D, Shah D, Garberoglio L, Vivalda L, Dulio A, Chiecchio A, Manasse E, Gallotti R. Linear cryoablation of the left atrium versus pulmonary vein cryoisolation in patients with permanent atrial fibrillation and valvular heart disease: correlation of electroanatomic mapping and long-term clinical results. *Circulation* 2005;**111**:136–142.
 141. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, Ferguson TB Jr, Cain ME, Lindsay BD, Corr PB, Kater KM, Lappas DG. Successful surgical treatment of atrial fibrillation. Review and clinical update. *JAMA* 1991;**266**:1976–1980.
 142. Gaita F, Riccardi R, Gallotti R. Surgical approaches to atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Rev* 2002;**6**:401–405.
 143. Savelieva I, Camm AJ. Is there any hope for angiotensin-converting enzyme inhibitors in atrial fibrillation? *Am Heart J* 2007;**154**:403–406.
 144. Goette A, Staack T, Rocken C, Arndt M, Geller JC, Huth C, Ansoerge S, Klein HU, Lendeckel U. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000;**35**:1669–1677.
 145. Schneider MP, Hua TA, Bohm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:2299–2307.
 146. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:1832–1839.
 147. Jibrini MB, Molnar J, Arora RR. Prevention of atrial fibrillation by way of abrogation of the renin-angiotensin system: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther* 2008;**15**:36–43.
 148. Anand K, Mooss AN, Hee TT, Mohiuddin SM. Meta-analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J* 2006;**152**:217–222.
 149. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JJ, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Yusuf S. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006;**151**:985–991.
 150. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlöf B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Devereux RB. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:712–719.
 151. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua TA. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens* 2008;**26**:403–411.
 152. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marin I, Pena G, Bernal E, Rodriguez A, Cano L, Cano JM, Cabeza P, Moro C. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002;**106**:331–336.
 153. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, Tsai CF, Lin MC, Chan KC, Chen CY, Wu DJ, Lin CS, Chen SA. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J* 2003;**24**:2090–2098.
 154. Tveit A, Seljeflot I, Grundvold I, Abdelnoor M, Smith P, Arnesen H. Effect of candesartan and various inflammatory markers on maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2007;**99**:1544–1548.
 155. Yin Y, Dalal D, Liu Z, Wu J, Liu D, Lan X, Dai Y, Su L, Ling Z, She Q, Luo K, Woo K, Dong J. Prospective randomized study comparing amiodarone vs. amiodarone plus losartan vs. amiodarone plus perindopril for the prevention of atrial fibrillation recurrence in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006;**27**:1841–1846.
 156. Belluzzi F, Sernesi L, Preti P, Salinaro F, Fonte ML, Per-

- lini S. Prevention of recurrent lone atrial fibrillation by the angiotensin-II converting enzyme inhibitor ramipril in normotensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:24–29.
157. Disertori M, Latini R, Barlera S, Franzosi MG, Staszewsky L, Maggioni AP, Lucci D, Di Pasquale G, Tognoni G. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;**360**:1606–1617.
158. Savelieva I, Camm AJ. Statins and polyunsaturated fatty acids for treatment of atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;**5**:30–41.
159. Savelieva I, Kourliouros A, Camm J. Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance. *Nanunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2010;**381**:1–13.
160. Santangeli P, Ferrante G, Pelargonio G, Dello Russo A, Casella M, Bartoletti S, Di Biase L, Crea F, Natale A. Usefulness of statins in preventing atrial fibrillation in patients with permanent pacemaker: a systematic review. *Europace* 2010;**12**:649–654.
161. Patti G, Chello M, Candura D, Pasceri V, D'Ambrosio A, Covino E, Di Sciascio G. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation* 2006;**114**:1455–1461.
162. Liakopoulos OJ, Choi YH, Kuhn EW, Wittwer T, Borys M, Madershahian N, Wassmer G, Wahlers T. Statins for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic literature review. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;**138**:678–686 e1.
163. Almroth H, Hoglund N, Boman K, Englund A, Jensen S, Kjellman B, Tornvall P, Rosenqvist M. Atorvastatin and persistent atrial fibrillation following cardioversion: a randomized placebo-controlled multicentre study. *Eur Heart J* 2009;**30**:827–833.
164. Fauchier L, Pierre B, de Labriolle A, Grimard C, Zannad N, Babuty D. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:828–835.
165. Liu T, Li L, Korantzopoulos P, Liu E, Li G. Statin use and development of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies. *Int J Cardiol* 2008;**126**:160–170.
166. Saravanan P, Bridgewater B, West AL, O'Neill SC, Calder PC, Davidson NC. Omega-3 fatty acid supplementation does not reduce risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebocontrolled clinical trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;**3**:46–53.
167. Heidarsdottir R, Arnar DO, Skuladottir GV, Torfason B, Edvardsson V, Gottskalksson G, Palsson R, Indridason OS. Does treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids prevent atrial fibrillation after open heart surgery? *Europace* 2010;**12**:356–363.
168. Bertini M, Borleffs JW, Delgado V, Ng AA, Piers SR, Shanks M, Antoni LM, Biffi M, Boriani G, Schalij M, Bax JJ, Van de Veire N. Prediction of atrial fibrillation in patients with implantable cardioverter-defibrillator and heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; in press.
169. Fauchier L, Grimard C, Pierre B, Nonin E, Gorin L, Rauzy B, Cosnay P, Babuty D, Charbonnier B. Comparison of beta blocker and digoxin alone and in combination for management of patients with atrial fibrillation and heart failure. *Am J Cardiol* 2009;**103**:248–254.
170. Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, Dubourg O, Le Heuzey JY, Lechat P. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007;**28**:457–462.
171. Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JG. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:1944–1951.
172. Farshi R, Kistner D, Sarma JS, Longmate JA, Singh BN. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol* 1999;**33**:304–310.
173. Kumar A. Intravenous amiodarone for therapy of atrial fibrillation and flutter in critically ill patients with severely depressed left ventricular function. *South Med J* 1996;**89**:779–785.
174. Gasparini M, Regoli F, Galimberti P, Ceriotti C, Cappelleri A. Cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with atrial fibrillation. *Europace* 2009;**11** Suppl 5:v82–v86.
175. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation* 1998;**98**:2574–2579.
176. Shelton RJ, Clark AL, Goode K, Rigby AS, Houghton T, Kaye GC, Cleland JG. A randomised, controlled study of rate versus rhythm control in patients with chronic atrial fibrillation and heart failure: (CAFE-II Study). *Heart* 2009;**95**:924–930.
177. Aizer A, Gaziano JM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Albert CM. Relation of vigorous exercise to risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2009;**103**:1572–1577.
178. Mozaffarian D, Furberg CD, Psaty BM, Siscovick D. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation* 2008;**118**:800–807.
179. Mont L, Sambola A, Brugada J, Vacca M, Marrugat J, Elosua R, Pare C, Azqueta M, Sanz G. Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;**23**:477–482.
180. Heidbuchel H, Anne W, Willems R, Adriaenssens B, Van de Werf F, Ector H. Endurance sports is a risk factor for atrial fibrillation after ablation for atrial flutter. *Int J Cardiol* 2006;**107**:67–72.
181. Heidbuchel H, Panhuyzen-Goedkoop N, Corrado D, Hoffmann E, Biffi A, Delise P, Blomstrom-Lundqvist C, Vanhees L, Ivarhoff P, Dorwarth U, Pelliccia A. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports in patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions Part I: supraventricular arrhythmias and pacemakers. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;**13**:475–484.
182. Calvo N, Mont L, Tamborero D, Berruezo A, Viola G, Guasch E, Nadal M, Andreu D, Vidal B, Sitges M, Brugada J. Efficacy

- of circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation in endurance athletes. *Europace* 2010;**12**:30–36.
183. Wyse DG. Pharmacotherapy for rhythm management in elderly patients with atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2009;**25**:25–29.
 184. Eliahou HE, Silverberg DS, Reisin E, Romem I, Mashlach S, Serr DM. Propranolol for the treatment of hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1978;**85**:431–436.
 185. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;**133**:p844S–886S.
 186. Crystal E, Garfinkle MS, Connolly SS, Ginger TT, Sleik K, Yusuf SS. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;**4**:CD003611.
 187. Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC. Interventions for prevention of postoperative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2006;**27**:2846–2857.
 188. Bagshaw SM, Galbraith PD, Mitchell LB, Sauve R, Exner DV, Ghali WA. Prophylactic amiodarone for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2006;**82**:1927–1937.
 189. Patel AA, White CM, Gillespie EL, Kluger J, Coleman CI. Safety of amiodarone in the prevention of postoperative atrial fibrillation: a meta-analysis. *Am J Health Syst Pharm* 2006;**63**:829–837.
 190. Buckley MS, Nolan PE Jr, Slack MK, Tisdale JE, Hilleman DE, Copeland JG. Amiodarone prophylaxis for atrial fibrillation after cardiac surgery: meta-analysis of dose response and timing of initiation. *Pharmacotherapy* 2007;**27**:360–368.
 191. Miller S, Crystal E, Garfinkle M, Lau C, Lashevsky I, Connolly SJ. Effects of magnesium on atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Heart* 2005;**91**:618–623.
 192. Ho KM, Tan JA. Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose–response meta-analysis. *Circulation* 2009;**119**:1853–1866.
 193. Daoud EG, Snow R, Hummel JD, Kalbfleisch SJ, Weiss R, Augustini R. Temporary atrial epicardial pacing as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;**14**:127–132.
 194. Dunning J, Treasure T, Versteegh M, Nashef SA. Guidelines on the prevention and management of de novo atrial fibrillation after cardiac and thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;**30**:852–872.
 195. Daoud EG. Management of atrial fibrillation in the post-cardiac surgery setting. *Cardiol Clin* 2004;**22**:159–166.
 196. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, Barash PG, Hsu PH, Mangano DT. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA* 2004;**291**:1720–1729.
 197. Wellens HJ. Should catheter ablation be performed in asymptomatic patients with Wolff–Parkinson–White syndrome? When to perform catheter ablation in asymptomatic patients with a Wolff–Parkinson–White electrocardiogram. *Circulation* 2005;**112**:2201–2297; discussion 2216.
 198. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Augello G, Santinelli O, Vicedomini G, Gulletta S, Mazzone P, Tortoriello V, Pappone A, Dicandia C, Rosanio S. A randomized study of prophylactic catheter ablation in asymptomatic patients with the Wolff–Parkinson–White syndrome. *N Engl J Med* 2003;**349**:1803–1811.
 199. Chen MS, McCarthy PM, Lever HM, Smedira NG, Lytle BL. Effectiveness of atrial fibrillation surgery in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004;**93**:373–375.
 200. Maron BJ, Olivetto I, Bellone P, Conte MR, Cecchi F, Flygenring BP, Casey SA, Gohman TE, Bongioanni S, Spirito P. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:301–307.