

Atriyal Fibrilasyonun Güncel Farmakolojik Tedavisi

Prof. Dr. Kâmil ADALET

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Atriyal fibrilasyon (AF) morbitide ve mortalitesi arttıran ve sık görülen bir aritmi türüdür. Tedavinin amacı AF ataklarının sıklığını, süresini ve ciddiyetini azaltmak, yaşam kalitesini düzeltmek, taşikardiye bağlı kardiyomiopatiyi önlemek, emboli riskini azaltmak ve mümkünse yaşam süresini uzatmaktır. Yaşamı tehdit eden ve hemodinamik olarak tolere edilemeyen AF atağı acil elektriksel kardiyoversiyon (KV) yapılmasını gerektirebilir. Daha kolay tolere edilebilen AF atağının başlangıç süresi 48 saatin altında ise, antikoagülasyon için beklemeden farmakolojik ya da elektriksel KV uygulanabilir, 48 saati geçen bir atak söz konusu ise, INR değeri 2 ile 3 arasında tutulacak şekilde, warfarin ile 3-4 hafta antikoagülant tedaviden sonrasında elektrikli KV denenebilir. Transözofajiyal ekokardiyografi ile emboli riski olmadığı belirlenirse bu süreyi beklemeden daha erken KV da yapılabilir. Antiaritmik ilaç seçiminde altta yatan yapısal kalp hastalığı ve birlikte bulunan diğer hastalıklar göz önünde tutulmalıdır. Ventrikül hızının kontrolü amacı ile iskemik kalp hastalığında beta bloker, sol ventrikül (SV) disfonksiyonunda digoksin, hipertrofik kardiyomiopati'de beta bloker veya verapamil, hipertansiyonlu hastalarda ya da organik kalp hastalığı bulunmayanlarda verapamil veya diltiazem tercih edilmelidir. AF'un baskılanması için de, koroner kalp hastalığında sotalol, dofetilide veya amiodarone, dilate kardiyomiopatiye sotalol, dofetilide veya amiodarone, konjestif kalp yetersizliğinde amiodarone veya dofetilide, organik yapısal kalp hastalığı bulunmayan ya da hipertansiyonlu hafif SV hipertrofisi bulunanlarda propafenone veya flecainide kullanılabilir. Sık ve tolere edilemeyen paroksizmal veya persistan AF'da sinus ritminin sağlanmasına ve idamesine yönelik yaklaşımlar tercih edilmelidir. Aksine, seyrek ve kolaylıkla tolere edilebilen paroksizmal AF atakları antiaritmik tedavi verilmeden de izlenebilir, bunların bir kısmında hız kontrolü gerekebilir. Embolilerin önlenmesi için, seyrek ve kısa süreli AF atakları olan hastalarda uzun süreli warfarin tedavisi gerekli olmayabilir, ancak yüksek riskli paroksizmal, persistan veya kronik AF'li hastalarda, INR'ye göre dozu ayarlanmış warfarin, düşük doz warfarin+aspirin kombinasyonuna göre bile daha etkilidir. İlaç tedavisine dirençli hastalarda, hız kontrolü ya da sinus ritminin sağlanması için non-farmakolojik tedavi yöntemleri gerekli olabilir. Türk Kardiyol Derm Arş 2002; 30: 104-118

Anahtar kelimeler: Aritmi, atriyal fibrilasyon, farmakolojik tedavi

Alındığı tarih: 4 Eylül, revizyon 30 Ekim 2001
Yazışma adresi: Prof. Dr. Kamil Adalet, Adnan Kahveci Bulvarı, İpek sokak, Emlak Konut Sitesi, B4 Blok, D: 5, Bahçelievler, İstanbul Tlf.: (0212) 296 8697 Faks: (0212) 296 8698
E-posta: kadalet@turk.net

Sıklık: Atriyal fibrilasyon (AF) en sık görülen kalp ritim bozukluğu olup, genel popülasyonda görülme sıklığı %0.15-1 arasında değişmektedir (1-3). Yaşlı şahıslarda bu oran %4.8-17'ye (4-5), mitral kapak hastalığı bulunanlarda ise %79'a kadar yükselmektedir (3). Türkiye'de yapılan bir çalışmada da 20 yaşın üzerindeki 3869 deneğin taranması sonucunda AF sıklığı % 3.5 olarak belirlenmiştir (6).

Riskler: Atriyal fibrilasyon inme ("stroke") gelişme ihtimalini 6 kat arttırmaktadır (7,8). *Romatizmal kalp hastalığına bağlı olmayan AF'li hastaların her yıl % 5'inde iskemik stroke ortaya çıkmaktadır (7,8).* AF kardiyovasküler nedenlere bağlı mortaliteyi de 2 kat arttırmaktadır (9,10). Bu veriler AF'un selim bir hastalık olmadığını göstermektedir.

Etyoloji: Atriyal fibrilasyon kardiyak nedenler (romatizmal mitral kapak hastalığı, koroner kalp hastalığı, aort darlığı ve mitral yetersizliği gibi non-romatizmal kapak hastalıkları, hipertansif kalp hastalığı, hasta sinus sendromu, kardiyomiopati, WPW sendromu, konstriktif perikardit, kalp cerrahisi) yanısıra kalp dışı sebeplere (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hipertiroidi, elektrolit bozuklukları, alkol) bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Ayrıca diğer açılardan tamamen sağlıklı kişilerde de görülebilir, bu takdirde tek başına ("lone") AF olarak adlandırılır ve AF'li vakaların %0.8-2'sini oluşturur (9-11).

Sınıflandırma: Atriyal fibrilasyonun klinik seyri ve birlikte organik kalp hastalığının bulunup bulunmaması gibi pekçok faktör tedavi yaklaşımını etkileyecektir. Bu nedenle önce klinik sınıflandırılmasının yapılmasında yarar vardır: AF sınıflandırılması klinik seyrine göre aşağıdaki şekilde yapılabilir: 1. *Paroksizmal AF:* AF aralıklarla ortaya çıkar ve kendiliğinden sinus ritmine döner. 2. *Persistan AF:* AF atakları daha sık olarak ortaya çıkar, uzun sürer ve sinus ritmine dönmeye için ilaçlarla ya da kardiyoversiyon ile müdahale gerekir. 3. *Kronik AF:* AF sürekli hale gelmiştir, ilaçlar hatta kardiyoversiyon ile si-

nüs ritmi sağlanamaz. Ancak söz konusu sınıflandırma kesin değildir. Hastalığın seyri nedeni ile paroksizmal AF, persistan hale gelebilir, ya da aynı hastada her iki tanımlamaya uyan episodlar gelişebilir. Ayrıca kronik AF'li bir hastada yıllar sonra sinus ritmi geriye dönebilir.

Paroksizmal AF'un çok değişik klinik seyirleri olabilir. Bunlar arasında klinik olarak iyi tarif edilmiş iki klinik formdan söz edilebilir. *a. Vagal aktivite artışı ile ilgili olan AF:* En sık 40-50 yaş arasındaki erkeklerde görülür. AF atakları (sık olarak atriyal flutter ile birlikte) geceleri ortaya çıkar, sabahları sonlanır. AF genellikle progresif bradikardiyi izler. Hemen daima idiyopattir. *b. Adrenerjik aktivite artışı ile ilgili olan AF:* Daha seyrek rastlanılan paroksizmal AF formu daha çok gündüz saatlerinde egzersiz veya emosyonel stresleri takiben ortaya çıkar.

Tedavi: Atriyal fibrilasyon tedavisinin amaçları: 1. Yaşam kalitesinin düzeltilmesi, 2. kalp yetersizliği gelişiminin önlenmesi, 3. tromboembolik komplikasyonların önlenmesi ve 4. yaşam süresinin uzatılması olarak özetlenebilir. Bu çerçevede kullanılan tedavi metodları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Atriyal fibrilasyon tedavisinde kullanılan metodlar

1. Farmakolojik tedavi
a. Hız kontrolü
b. Sinüs ritminin sağlanması
c. Antiikoagülan tedavi
2. Non-farmakolojik tedavi

İlk AF atağı ve AF'lu hastalara tedavi yaklaşım Algoritması (Şekil 1): Öncelikle anamnez, klinik veriler ve laboratuvar tetkikler (EKG, ekokardiyogram, efor testi ve/veya miyokard perfüzyon sintigrafisi, gerekirse koroner anjiyografi, elektrolitler, tiroid hormonları tayini) ile etyoloji ve AF atağını provoke eden faktörler ortaya konulmalıdır. İlk episod kendiliğinden sonlanabileceği gibi, antiaritmik ilaçlar ya da elektrik kardiyoversiyon ile sinus ritminin sağlanması gerekebilir. Daha sonraki yaklaşımda ilaç ya da diğer tedavi metodlarını denemeden önce nüks riski dikkatle değerlendirilmeli, hemen hız kontrolü ya da yeni AF ataklarının önlenmesi için ilaç tedavisine başlanmamalıdır. Özellikle kayda değer organik bir kalp hastalığı söz konusu değilse yeni bir atağın ortaya çıkması için ay-

lar, hatta yıllar gerekebilir. Tek başına ("lone") AF'lu genç bir hastada sadece aspirin verilmesi yeterli olabilir.

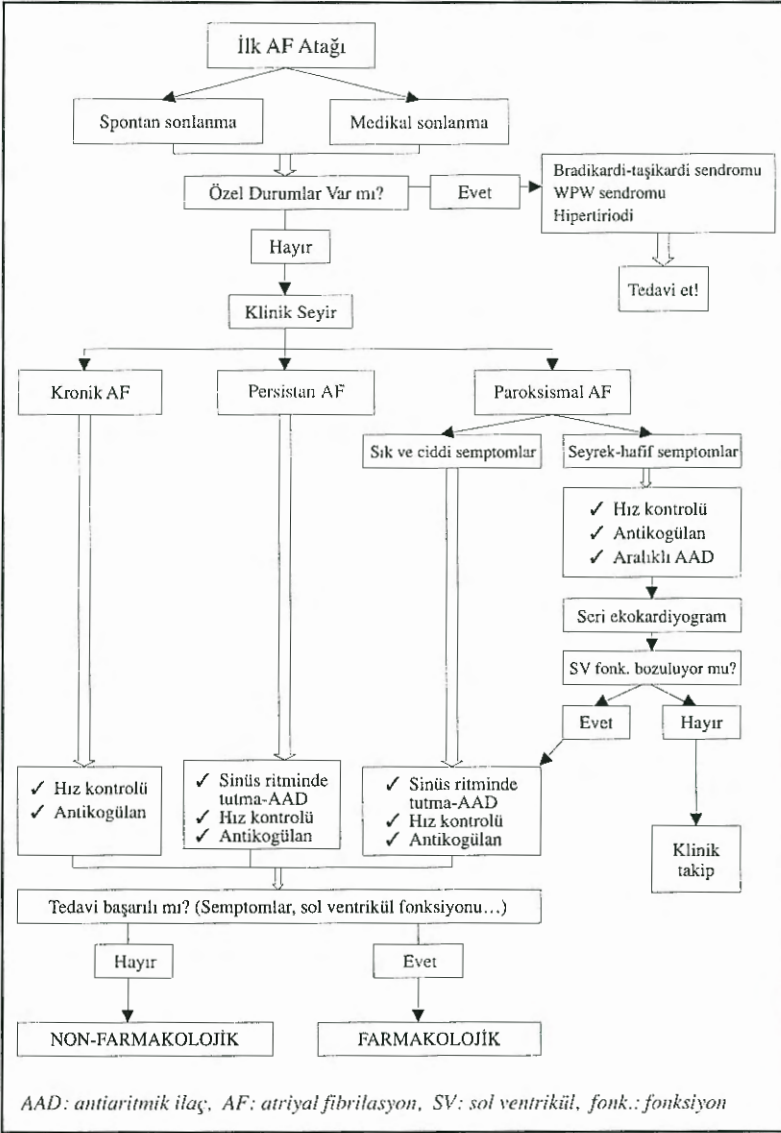
Atriyal fibrilasyonlu hastalarda hasta sinus (bradikardi-taşikardi) sendromu söz konusu olduğunda, AF kronik ise VVI-R pacemaker, persistan ya da paroksizmal ise mod değiştirme özelliği olan DDD-R kalp pili implante edilmelidir. WPW sendromu'nda ise aksesuar yol ablasyonu yapılmalıdır. WPW sendromlu hastalarda gelişen AF atakları -atriyumlarda başka bir anormallik bulunmadıkça- aksesuar yolların ablasyonundan sonra belirgin şekilde azalmaktadır (12,13). Bu düzelmenin mekanizması çok iyi bilinmemektedir. Hipertiroidi söz konusu ise anti-tiroid tedavi yapılmalıdır.

İlk atak sonrasında tedavi yaklaşımı AF'un klinik seyrine (paroksizmal, persistan ya da kronik AF) bağlıdır:

Paroksizmal atriyal fibrilasyon: Atriyal fibrilasyon episodları sık ortaya çıkıyor, uzun sürüyor veya ciddi semptomlara yol açıyorsa, atakların önlenmesi ve hastanın sinus ritminde tutulması için antiaritmik tedavi kullanmak zorunlu olacaktır. Ayrıca ventrikül hızının kontrolü için de gerekli ilaçlar verilmeli, antiikoagülan tedavi ihmal edilmemelidir.

Altta yatan herhangi bir kalp hastalığı yoksa, ataklar seyrek ortaya çıkıyor ve klinik olarak fazla rahatsızlığa yol açmıyorsa antiaritmik tedavi verilmesine gerek yoktur. Ventrikül hızını kontrol amacı ile antiaritmik ilaçlar kullanılabilir. Ayrıca AF ataklarının sinus ritmine döndürülmesi amacı ile antiaritmik ilaçlar aralıklı olarak da verilebilir. Bu hastalarda en azından aspirin kullanılmasında yarar vardır. Warfarin kullanımı için karar emboli riski değerlendirilerek verilmelidir. Bu tür hastalarda, asemptomatik AF'un dahi sol ventrikül disfonksiyonu ve taşikardiyomiyopatiye yol açabileceği bilinmeli ve seri ekokardiyografik incelemeler ile sol ventrikül fonksiyonu yakından izlenmelidir. Sol ventrikül fonksiyonları bozulmaya başlarsa daha aktif olarak antiaritmik ilaçlar kullanılmalıdır.

Persistan atriyal fibrilasyon: Persistent AF ancak medikal tedavi ya da kardiyoversiyon ile sinus ritmine döndüğü için çoğu kez uzun süreli antiaritmik profilaksi gerekecektir. Ayrıca kalp hızını kontrol altına alacak ilaçlar tedaviye eklenmelidir.



Şekil 1. Atriyal fibrilasyonlu hastalarda tedavi yaklaşımı

Antikoagülan tedavi kararında ise daha sonra belirtilecek faktörler göz önüne alınarak risk belirlenmelidir. Çoğu kez uzun süreli oral antikoagülan gerekecektir.

Kronik atriyal fibrilasyon: Kronik AF'lu hastalara da en az bir kez -daha önce belirtilen prensipler çerçevesinde- elektriksel kardiyoversiyon ile sinus ritmine dönüş şansı verilmelidir. Kronik AF sinus ritmine döndürülemezse ventrikül hızının kontrol edilmesi ile yetinilmelidir. Hastalarda sadece istirahatteki kalp hızının kontrol altına alınması ile yetinilmemesi, efor esnasında ve günlük aktivite sırasındaki hızlar da değerlendirilmeli, bu amaçla zaman zaman

Holter tetkiki ile hastaların ritimleri izlenmeli ve efor testine verilen hız yanıtı değerlendirilmeli, ilaç dozları buna göre ayarlanmalı ve gerekirse kombine ilaç verilmelidir. Buna rağmen hız yeterince kontrol altına alınamıyor ve hıza bağlı olarak sol ventrikül fonksiyonları tedrici olarak bozuluyorsa non-farmakolojik tedavi metodları düşünülmelidir. Oral antikoagülan kullanılması ise ihmal edilmemelidir.

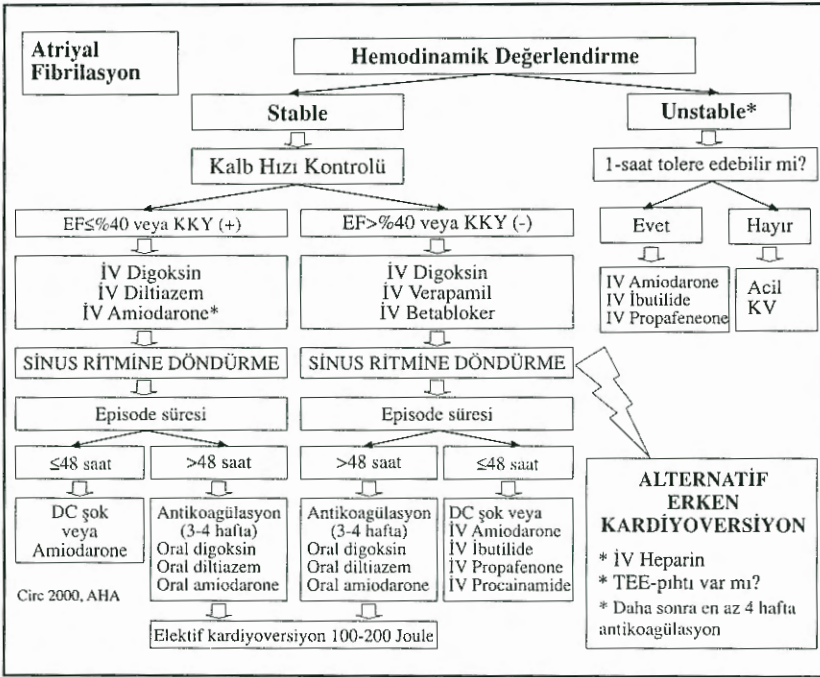
Ayrıca paroksizmal ya da persistan AF'da da başarılı olunamıyor, ciddi semptomlar devam ediyor ya da sol ventrikül fonksiyonu bozuluyorsa non-farmakolojik tedavi metodları uygulanmalıdır.

Aşağıda bölümde algoritmada yer alan tedavi metodlarına daha yakından gözden geçirilecektir:

I. Taşikardi atağının sonlandırılması (14): İlk kez ortaya çıkan ya da tekrarlayan AF atağının tedavisinde tedavi yaklaşımı Şekil 2a'de görülmektedir. Tedavi yaklaşımında dört husus dikkate alınmalıdır. a. Hasta klinik olarak stabil mi?, b. sol ventrikül fonksiyonları normal mi?, c. taşikardi başlangıcı 48 saatten eski mi? d. WPW sendromu var mı?

Atriyal fibrilasyon atağı, senkop, hipotansiyon ya da şok, konjestif kalp yetersizliği ya da akciğer ödemi, angina pectoris veya diğer ciddi semptomlara yol açıyor ve hemodinamik olarak tolere edilemiyorsa ("unstable AF") ilk tedavi yaklaşımı elektriki kardiyoversiyon olmalıdır. Genellikle 200 Joule gibi yüksek dozlar ile başlanması ve gerekirse 360 Joule'a kadar çıkılması uygun olacaktır. Hastanın semptomları 1 saat gibi bir süre için tolere edebileceği düşünülüyorsa elektriki kardiyoversiyondan önce İV amiodarone, İV ibutilide ya da İV propafenone denenebilir.

Acil durumlar dışında ("stable AF") AF'un tedavisi kademeli olmalı ve AF başlangıç zamanı belirlenmeli, 48 saati geçmişse sinus düğümüne döndürme ça-



Şekil 2a. Atriyal fibrilasyonun sinus ritmine döndürülmesi. EF: ejeksiyon fraksiyonu, KKY: konjestif kalp yetersizliği, KV: kardiyoversiyon, TEE: transözofajiyal eko

baları emboli riski nedeni ile ertelenmelidir. Nitekim kardiyoversiyon öncesi antikoagülan almayan hastalarda emboli riski % 1 ile 7 arasında değişmektedir (15,16).

a. Atriyal fibrilasyon başlangıcı 48 saatin altında olan hastalar: Atriyal fibrilasyon atağı yeni başlayan hastalarda sinus ritmine dönüş esnasında emboli riski son derece düşüktür. Ancak bazen hastaların AF'nin semptomatik olmaması nedeni ile başlangıcının farkedilememesi halinde daha eski olma ihtimali vardır. Bu nedenle mutlaka önce transtorasik ekokardiyografi, hatta mümkün olan durumlarda transözofajiyal ekokardiyografi (TEE) yapılmalı ve heparinasyona başlanmalıdır. Bir yandan da önce ventrikül hızı kontrol altına alınmalı (<100/dak), daha sonra farmakolojik kardiyoversiyon, etkili olmazsa elektiriksel kardiyoversiyon uygulanmalıdır.

Ventrikül hızının kontrol altına alınması: Ventrikül hızının kontrolü amacı ile kullanılacak ilaçların seçiminde sol ventrikül fonksiyonu göz önüne alınmalıdır. Sol ventrikül fonksiyonu normal (ejeksiyon fraksiyonu >% 40) olanlarda, kalsiyum kanal blokerleri (IV diltiazem veya IV verapamil) ya da beta blokerler tercih edilmeli, sol ventrikül disfonksiyonu (EF≤%40) bulunanlarda ise IV digoksin, IV diltiazem,

zem ya da IV amiodarone kullanılmalıdır.

Atriyal fibrilasyonun sinus ritmine döndürülmesi: Sol ventrikül fonksiyonu normal olanlarda IV amiodarone, IV propafenone, IV procainamide, IV flecainamide veya IV ibutilide kullanılabilir. 48 saat dolmadan cevap alınmazsa elektrik kardiyoversiyon yapılmalıdır. Sol ventrikül disfonksiyonu bulunanlarda ise IV amiodarone tercih edilmeli, etkili olmadığı takdirde elektrik kardiyoversiyon uygulanmalıdır.

b. Atriyal fibrilasyon başlangıcı 48 saatin üzerinde olan hastalar: Bu takdirde emboli riski gözle alınmayacak kadar yüksektir. AF atağının başlama zamanı kesin olarak bilinmiyorsa 48 saati

geçtiği varsayılmalıdır. Bu nedenle özellikle kalp fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda elektrik kardiyoversiyon uygulanmamalı ve sinus ritmine dönüşü sağlayacak antiaritmik ilaçların kullanımından kaçınılmalı, sadece digoksin, diltiazem veya amiodarone oral yolla verilerek hız kontrolü ile yetinilmelidir. Ancak amiodarone kullanımı, AF'nun sinus ritmine erken dönmesine neden olabileceği için, ventrikül hızını yavaşlatıcı diğer ilaçlar etkisiz kaldığında ya da yan etki nedeni ile kullanılamıyorlarsa veya kullanılmalarında kontraindikasyon varsa düşünülmelidir. Üç-dört hafta oral antikoagülan ile protrombin zamanı kontrolü yapılmalı, INR değeri 2-2.5 arasında tutulmalı, bu sürenin sonunda TEE ile kalp boşlukları içersinde trombus olmadığına emin olunduktan sonra kardiyoversiyon denenmelidir. Kardiyoversiyon ile sinus ritmi sağlandıktan sonra en az 4 hafta oral antikoagülan tedavi sürdürülmeli, bu sürenin sonunda emboli yönünden risk değerlendirilmesi yapılmalı, riskli vakalarda (organik kalp hastalığı, sol ventrikül disfonksiyonu, sol atriyum çapının 4 cm'nin üzerinde olması, emboli hikayesi bulunması gibi) ömür boyu antikoagülan tedaviye devam etmelidir.

Kalp fonksiyonları normal olan hastalarda ise hız kontrolü amacı ile diltiazem, verapamil veya beta

blokerler oral yolla kullanılmalı, ayrıca 3-4 hafta süre ile oral antikoagülan ile INR'nin 2-2.5 da tutulması sonrasında elektrikli kardiyoversiyon denenmelidir. Kardiyoversiyon sonrası da en az 4 hafta antikoagülan tedaviye devam edilmelidir.

Atriyal fibrilasyon atağı 48 saatin üzerinde olan hastalarda alternatif bir tedavi yaklaşımı da, İV heparin başlandıktan sonra, TEE ile pıhtı olmadığına emin olunursa, ilk 24 saat içerisinde elektrikli kardiyoversiyon denenmesi ve 4 hafta oral antikoagülan tedavinin sürdürülmesi olabilir. Trombus tespit edilen hastalarda ise farmakolojik ya da elektrikli kardiyoversiyon yapılmamalı, antikoagülan tedavi ve hız kontrolü için gerekli ilaçlar verilerek, pıhtı ortadan kalkana kadar seri ekokardiyografik tetkiklerle hastanın takibi yapılmalıdır. Nitekim bu konuda yapılan randomize ACUTE (*The Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography*) çalışmasında, TEE kılavuzluğunda yapılan erken elektrikli kardiyoversiyon ile 3 haftalık antikogülan tedavi sonrasında uygulanan konvensiyonel kardiyoversiyon metodu karşılaştırıldığında, her iki yaklaşımın da benzer oranlarda güvenli olduğu görülmüştür (17).

Atriyal fibrilasyonun sinus ritmine döndürülmesinde antiaritmik ilaçların başarısı: Atriyal fibrilasyon atağının sinus ritmine döndürülmesi için kullanılan ilaçların başarı oranları değişik çalışmalarda %31 ile %90 arasında değişmektedir (18-27). Ancak bu çalışmaların önemli bir kısmında kontrol grubunun olmaması değerlendirmeyi güçleştirmektedir. Kontrol grubu içeren çalışmalarda plasebo kullananlarda dahi % 50 oranında sinus ritmi sağlanmaktadır (18,19). Digoksinin sinus ritmine dönüşü sağlama oranı plasebodan farklı değildir (20). AF'ü sinus ritmine döndürmek amacı ile kullanılan quinidine (21,22), procainamide (23), propafenone (24,25), flecainide (21,25), sotalol (26) ve amiodarone'nun (19,27) başarı oranları arasında büyük bir farklılık bulunmamıştır.

Başarıyı etkileyen en önemli faktör AF'un başlama süresidir. İlk 24 saatte başarı %50-70 iken, bir haftadan daha uzun süreli AF'de bu oran %20'in altına inmektedir (28).

İbutilide (sınıf III antiaritmik ilaç) ile yapılan, 266 AF'lu hastayı kapsayan randomize ve kontrollü bir çalışmada, plasebo ile % 2 oranında sinus ritmi sağlanırken, ibutilide ile başarı oranı %31 olmuştur (29).

Ancak ibutilide ile %2-8 oranında "torsade de pointes" gelişebileceği hatırlanmalıdır (30).

Amiodarone İV ya da oral yolla kullanılabilir. Ancak etkinliği nispeten uzun sürede ortaya çıkar. Uzun süreli AF'un sinus ritmine döndürülmesinde de yararlı olabilir. Amiodarone hız kontrolüne de katkı sağlayabilir (19,27,31).

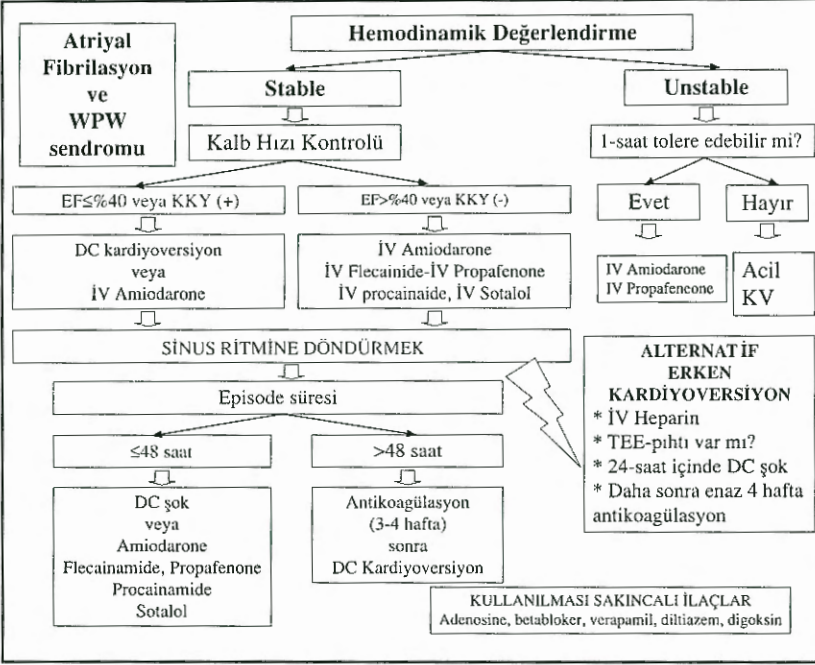
Sotalol da İV ya da oral yolla kullanılabilir. Etki başlaması yavaştır. Sotalol da diğer bir sınıf III antiaritmik ilaç amiodarone gibi hız kontrolüne yardımcı olabilir. Sotalol %2-5 oranında "torsade de pointes" yol açabilir (29,32).

Dofetilide İV ya da oral yolla verilebilir. Oldukça etkili bir ilaçtır. Kalp yetersizliğinde de emniyetle kullanılabilir. Ancak proarritmi riski nedeni ile ilacına hastanede başlanması tavsiye edilmektedir (33-35).

Atriyal fibrilasyon atağının sonlandırılması amacı ile antiaritmik ilaçların oral kullanımı: Bu amaçla, ilaç seçiminde yukarıda belirtilen esaslar göz önüne alınarak ibutilide, propafenone (600 mg-tek doz), flecainide (300 mg-tek doz) veya dofetilide (2x500 mikrogram; 1-3 gün) oral yolla kullanılabilir (25).

Atriyal fibrilasyonda kardiyoversiyon öncesi antiaritmik ilaç kullanımının etkisi: AF'lu hastalarda elektif kardiyoversiyon öncesinde uygun sürelerde (genellikle birkaç hafta) antiaritmik ilaç (amiodarone, flecainide, ibutilide, propafenone, quinidine veya sotalol) verilmesi, hem kardiyoversiyon başarısını arttırmakta, hem de erken nüks ihtimalini azaltmaktadır. Özellikle daha önce başarısız kardiyoversiyon ya da çok erken nüks söz konusu olduğunda bu yaklaşım tercih edilmelidir (36).

WPW sendromlu hastalarda atriyal fibrilasyon (14): Atriyal fibrilasyon ile birlikte WPW sendromu da mevcutsa tedavi yaklaşımı farklılıklar göstermektedir. Bu takdirde tavsiye edilecek AF atağına yaklaşım biçimi Şekil 2b'de görülmektedir. WPW sendromunda ventrikül cevabının çok hızlı olması, hemodinamik olarak tolere edilmemesine yol açtığı için çoğu kez acil kardiyoversiyon gerekmektedir. Nispeten iyi tolere edilebilen durumlarda ise İV amiodarone ya da İV propafenone denenebilir. Hemodinamik olarak tolere edilebilen ve kardiyovasküler parametrelerin stabil olduğu durumlarda ise ilk kademe yine kalp hızının kontrolü olmalıdır. *Bu aşamada digoksin, verapamil, diltiazem, adenosine ve beta bloker*



Şekil 2b. WPW sendromlu hastalarda atriyal fibrilasyonun sinus ritmine döndürülmesi. Kısaltmalar için Şekil 1a'ya bakınız.

kullanılmasının kontraindike olduğu hatırlanmalıdır. Sözü edilen ilaçlar AV iletiyi bloke ettikleri için AF esnasında aksesuar yolun daha çok kullanılması nedeni ile ventrikül cevabının daha da hızlanmasına ve ventriküler fibrilasyon gelişimine yol açabilirler. İlaç seçiminde yine sol ventrikül fonksiyonu ve AF süresi göz önüne alınmalıdır.

Sol ventrikül disfonksiyonu varsa elektriki kardiyoversiyon yapılabilir ya da İV amiodarone kullanılabilir. Sol ventrikül fonksiyonu normal ise İV yolla uygulanan amiodarone, flecainide, procainamide veya sotalol ile kalp hızı kontrol altına alınabilir. AF başlangıcı 48 saatin altında ise İV yolla verilen amiodarone, flecainamide, propafenone, procainamide veya sotalol ya da direkt olarak elektriki kardiyoversiyon ile sinus ritmi sağlanabilir. Kırksekiz saati geçen AF ataklarında ise emboli riski göz önüne alınarak 3-4 hafta süren antikoagulan tedaviyi takiben elektriki kardiyoversiyon uygulanmalıdır.

II. Uzun süreli koruyucu tedavi: Tedavi yaklaşımı aşağıda belirtilen şekilde gruplandırılabilir: a. Presipite eden faktörlerin belirlenmesi ve ortadan kaldırılması, b. altta yatan sebebin ortaya çıkarılması ve tedavi edilmesi, c. ventriküler cevabının yavaşlatılması d. atriyal fibrilasyon ataklarının önlenmesi ve e. embolilerin önlenmesi.

a. Presipite eden faktörlerin belirlenmesi ve ortadan kaldırılması: Genç ve sağlıklı kişilerde sigara, stres ve hastaların bir kısmında özellikle alkol AF atağını presipite edebilirler. Bu konuda hastalar uyarılmalıdır.

b. Altta yatan sebebin ortaya çıkarılması ve tedavi edilmesi: İlk kez AF atağı gelişen bir hasta dikkatle değerlendirilmeli, altta yatabilecek kapak hastalıkları (özellikle mitral stenozu veya yetersizliği, ayrıca aort darlığı veya yetersizliği), hipertansiyon, akut miyokard infarktüsü ve kronik koroner kalp hastalığı, kardiyomyopati, atriyal septal defekt, perikardit, pulmoner emboli ve tirotoksikoz gibi metabolik anormallikler araştırılmalıdır. Akut

miyokard infarktüsü seyrinde %18 oranında AF gelişir, ancak önemli bir kısmında kendiliğinden sinus ritmine döner. Hemodinamik olarak tolere edilemiyorsa kardiyoversiyon uygulanmalıdır. Medikal tedavi yaklaşımı tercih edilmişse özellikle ilk 24 saat digoksin dikkatle ve zorunlu kalınırsa verilmeli, ilaç seçiminde sol ventrikül fonksiyonu göz önünde tutulmalıdır. AF tirotoksikozu bağlı ise, hastayı medikal, radyoaktif iyod ya da cerrahi olarak ötiroid hale getirmeden sinus ritmine döndürme çabası gereksizdir, ya etkisiz kalacaktır ya da kısa sürede nüks edecektir, bu nedenle propranolol verilerek ventrikül hızının yavaşlatılması başlangıçta yeterlidir. Hasta uygun tedavi ile tamamen ötiroid hale geldikten sonra sinus ritmine döndürmeye çalışılmalıdır. AF'lu hastalarda mitral stenozu varsa, önce mitral balon valvülotomi ya da cerrahi tedavi uygulanmalı, daha sonra postoperatuar dönemde sinus ritmine döndürmeye gayret edilmelidir.

c. Ventrikül cevabının yavaşlatılması: AF'li hastalarda, AV düğümde ileti hızının yavaşlaması ve refrakterliğin uzatılarak, ventrikül hızının kontrolü, hem semptomların azalması, hem de sol ventrikül fonksiyonunun düzelmesine, kalp debisinin artmasına, sol atriyum doluş basıncının azalmasına ve koroner akımının düzelmesine önemli katkı sağlar. Son yıllarda yayınlanan randomize PIAF (Pharmacolo-

gical Intervention in Atrial Fibrillation) çalışmasında, AF'lu hastalarda sadece ventrikül hızının kontrol edilmesi suretiyle sinus ritminin sağlanmasını sağlamaya yönelik tedavi yaklaşımları ile benzer oranda semptomların kontrol altına alınabildiği, ancak ritm kontrolü yapıldığında egzersiz toleransı daha iyi olduğu gösterilmiştir (37). Ancak bu konuda yapılan diğer çalışmaların sonuçları da beklenmelidir (38).

Sinus ritminin sağlanması amaçlansa da önce hız kontrolünü sağlayıcı ilaçlar verilmelidir. Hız kontrolünde amaç ventrikül cevabının istirahatte 60-80/dak, orta derecede egzersizde ise 90-115/dak civarında tutulmasıdır (39). Birazdan sözü edilecek ilaçlar ile ancak %6-69 oranında hız kontrolü sağlanabilmektedir (40-45).

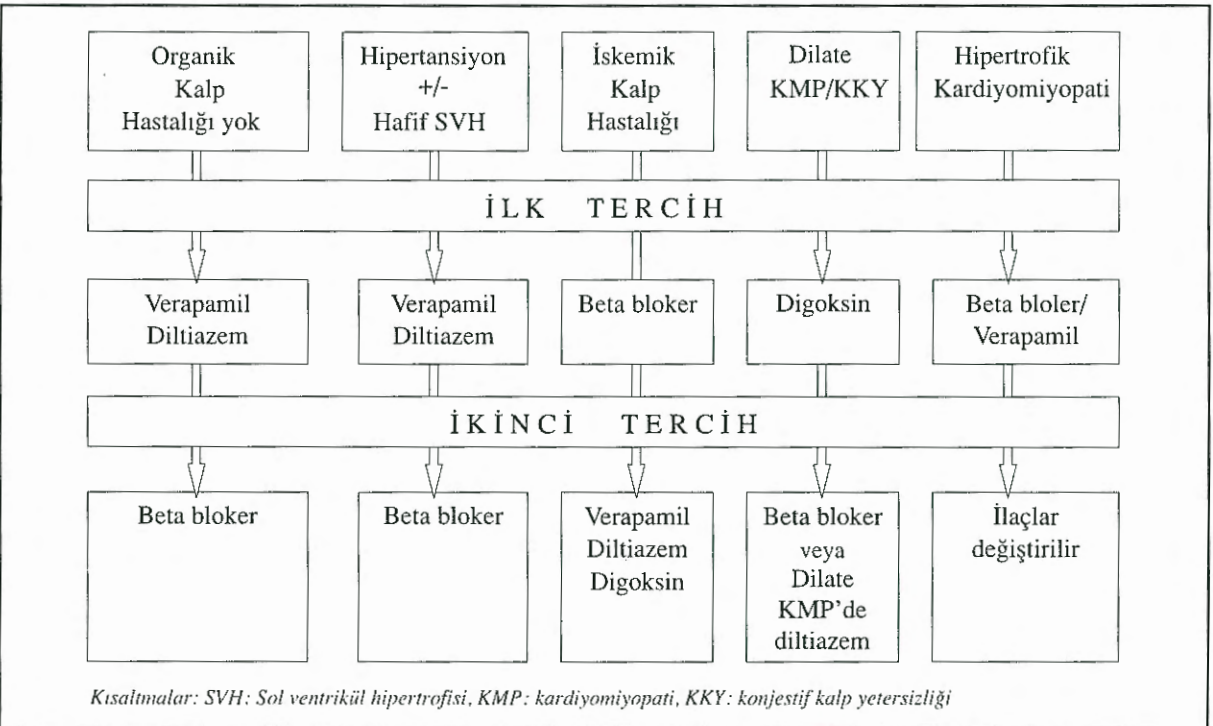
Digoksinin ventrikül hızını azaltıcı etkisi geç başlar. Digoksin istirahat halinde yerleşmiş AF'li hastaların ventrikül hızının kontrolünde etkili olabilir, ancak egzersiz esnasında bu etkisi yeterli olmamaktadır (42). Sempatik tonüsü yüksek hastalarda da etkinliği sınırlıdır, ayrıca paroksizmal AF'li hastalarda atakların sıklığını arttırabilir (46). Digoksin paroksizmal AF'da da ventrikül cevabının hızlı olmasını önlememektedir (41). Bradikarimi-taşiaritmi sendromunda

ilaçlar arasında en güvenli olanı digoksinidir. WPW sendromunda kullanılması sakıncalıdır.

Beta blokerler AF'li hastalarda, gerek istirahat, gerekse efor esnasında ventrikül hızının kontrolünde etkilidirler, ancak bazen sinus bradikardisine yol açması ideal dozlara çıkılmasını engelleyebilir (43,44). Efor kapasitesine etkileri ise tartışmalıdır.

Diltiazem ya da verapamil gibi kalsiyum kanal blokerleri de (44,45), gerek istirahat, gerekse efor esnasında ventrikül hızının kontrolünde etkilidirler. Kalsiyum antagonistleri efor kapasitesini de düzeltir, ayrıca sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu üzerine olumlu etkisi vardır (47). Diltiazem'in negatif inotropik etkisi verapamile nispetle daha azdır.

AF'li hastalarda, hız kontrolü amacıyla ilaç seçiminde birlikte bulunan kardiyovasküler hastalıklar göz önüne alınmalıdır (Şekil 3). Sol ventrikül fonksiyonu normal olanlarda ya da organik kalp hastalığı bulunmayanlarda, hız kontrolü amacıyla kalsiyum antagonistleri veya beta blokerler kullanılabilir. Hipertansiyonlu hastalarda da ciddi bir sol ventrikül hipertrofisi söz konusu değilse, kalsiyum kanal blokerleri ya da beta blokerler tercih edilmelidir. İskemik kalp hastalığı varsa, miyokard infarktüsü sonrasında yapı-



Şekil 3. Atriyal fibrilasyonda ventrikül hızının kontrolü amacıyla ilaç seçiminin yapılması.

lan çalışmalarda, beta blokerlerin sürviyi arttırdığı göz önüne alınarak beta blokerler kullanılmalıdır (48,49).

Sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda digoksin tercih edilmelidir. Dilate kardiyomiyopati hastalarda diltiazem de dikkatle verilebilir (50). Ayrıca son yıllarda kalp yetersizliği tedavisinde betabloker kullanımının yararı göz önüne alınarak yatarak ve dozu tedrici olarak arttırmak suretiyle beta blokerler de kullanılabilir (51,52). Hipertrofik kardiyomiyopati'li hastalarda beta bloker ya da verapamil tercih edilmelidir.

Yukarıda sözü edilen ilaçlar ventrikül hızının kontrolünde etkisiz kaldığında alternatif ilaca geçilmeli ve gerekirse kombine ilaç (digoksin ve betabloker ya da digoksin ve kalsiyum antagonisti gibi) kullanılmalıdır. Beta blokerler sotalol ya da propafenone gibi beta bloker etkisi de olan ilaçlarla dikkatle verilmelidir.

Sotalol (53) ve amiodarone (54) AF'li hastalarda aslında sinus ritminin sağlanması amacıyla kullanılan ilaçlar olmakla birlikte, hız kontrolüne de katkı sağlayabilirler. Amiodarone, beta bloker ve kalsiyum kanal blokajı, sotalol ise beta bloker etkisi ile ventrikül hızını düşürebilmektedir. Ancak her iki ilacın da yan etkileri göz önüne alınarak sadece diğer ilaçların etkisiz kaldığı durumlarda denenmelidir.

Tüm ilaçlar etkisiz kalırsa, hele sol ventrikül disfonksiyonu da gelişmeye başlamışsa, atriyoventriküler düğüm ablasyonu ve kalıcı pacemaker implantasyonu yapılabilir.

d. Atriyal fibrilasyon ataklarının önlenmesi: Atriyal fibrilasyonlu hastaların önemli bir kısmında AF'un supresyonu sürekli ilaç kullanılmasını gerektirmektedir. Hasta seçiminde atakların sıklığı ve süresi ile semptomların sıklığı belirleyici olmaktadır. Atakların tamamen ortadan kaldırılması hemen hemen mümkün olmamaktadır.

Quinidine (55), procainamide (56), disopyramide (57), flecainide (58), sotalol (59) ya da amiodarone (60,61) ile plaseboyu karşılaştıran çalışmalarda, sinus ritmi sağlandıktan sonra, bir yıllık takip dönemi boyunca, söz konusu ilaçların hastaların %40-60'ında sinus ritmini sağlamada başarılı oldukları, plasebo alanlarda ise bu oranın yaklaşık %25'de kaldığı belirlenmiştir. Bu bulgular sinus ritmini sağlamanın orta dönemde

bile hiç de kolay olmadığını göstermektedir. Amiodarone ile yapılmış bazı çalışmalarda 15 ile 57 aylık takip dönemi boyunca başarı oranları %53 ile %79 (60-62) arasında değişmektedir, ancak söz konusu çalışmalarda diğer ilaçlarla karşılaştırma yapılmamış olması değerlerini sınırlamaktadır. Son yıllarda yapılan ve 403 AF'li hastayı kapsayan CTAF (*the Canadian Trial of Atrial Fibrillation*) çalışmasında, amiodarone, sotalol ve propafenone karşılaştırmış, amiodarone'nun diğer iki ilaca göre sinus ritmini idame ettirmede daha etkin olduğu görülmüştür (63).

Atriyal fibrilasyon tedavisindeki problem antiaritmik ilaçların başarısının düşüklüğünden ibaret değildir. Son yıllarda yapılmış olan kontrollü, randomize ve büyük ölçekli çalışmalar ile metaanalizler antiaritmik ilaç kullanımının ne kadar itina ile yapılması gerektiğini açıkça ortaya çıkarmıştır. Nitekim AF'li hastalarda quinidine kullanımını ile ilgili 6 çalışmanın meta-analizi quinidine'nin sinus ritmini sağlamada kısmen etkili olmasına rağmen, ölüm riskini artırdığını (odds oranı: 2.98) ve bunların bir kısmının proaritmie bağlı olduğunu (aritmik ani ölüm) açıkça ortaya konulmuştur (64). Diğer yandan, miyokard infarktüsü sonrası ventriküler erken vuruların kontrolünde encainide ve flecainide'in etkinliğini ortaya koymak amacıyla planlanan plasebo kontrollü, randomize CAST (*Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*) çalışmasında her iki ilacın da ölüm ihtimalini atırmasının belirlenmesi, antiaritmik ilaçların yeniden değerlendirilmesine yol açmıştır (65). SPAF çalışmasının altgrup analizlerinde de konjestif kalp yetersizliği hikayesi bulunanlarda antiaritmik ilaç kullanımının kardiyak ölüm riskini 4.7 kat artırdığını göstermektedir (66).

İskemik kalp hastalığında, ventriküler taşiaritmilerin amiodarone ile tedavisinin etkinliğini belirlemek amacıyla yapılan, plasebo-kontrollü *European Myocardial Infarct Amiodarone Trial* (EMIAT)⁶⁷, *Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmias Trial* (CAMIAT)⁶⁸, *Congestive Heart Failure-Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy* (CHF-STAT)⁶⁹ çalışmalarında amiodarone'unun mortaliteyi olumsuz yönde etkilemediği görülmüştür. *Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina* (GESICA)⁷⁰ çalışmasında ise, non-iskemik kalp yetersizliğinde ventriküler taşiaritmilerin tedavisi amacı ile kullanılan amiodarone'un mortaliteyi azalttığı belirlenmiştir.

Ancak tüm bu veriler dikkatle değerlendirilmeli ve genelleştirme yapılmadan sadece çalışmanın yapıldığı hasta grubuna atfedilmelidir. İlaç seçiminde de bu husus göz önüne alınmalıdır. Bu çerçevede AF ile birlikte olan hastalıklara göre antiaritmik ilaç seçiminde kullanılacak yaklaşım biçimi Şekil 4'de görülmektedir. Antiaritmik ilaçların seçiminde organik kalp hastalığı bulunup bulunmaması, sol ventrikül fonksiyonu ve aktif iskemi bulunup bulunmaması göz önüne alınmalıdır:

Organik kalp hastalığı bulunmayan AF'lu hastalarda propafenone ya da flecainide proaritmi ve diğer yan etki riskinin düşük olması nedeni ile ilk tercih ilacı olmalıdır. Söz konusu ilaçlar etkisiz kalmışsa ya da yan etkiler nedeni ile kullanılamıyorsa ikinci tercih olarak sotalol, dofetilide, disopyramide ya da amiodarone verilebilir (14,36).

Sol ventrikül hipertrofisi erken ventriküler "ard-depolarizasyon" ile ilişkili olarak "torsade de pointes" riskini artırır (71). Bu nedenle AF gelişen hipertansiyonlu hastalarda ilk tercih -birlikte belirgin sol ventrikül hipertrofisi ya da koroner kalp hastalığı olmadıkça- propafenone veya flecainide gibi QT'yi uzatmayan ilaçlar olmalıdır. Belirgin sol ventrikül hipertrofisi varsa QT'yi uzatsa dahi proaritmi riski

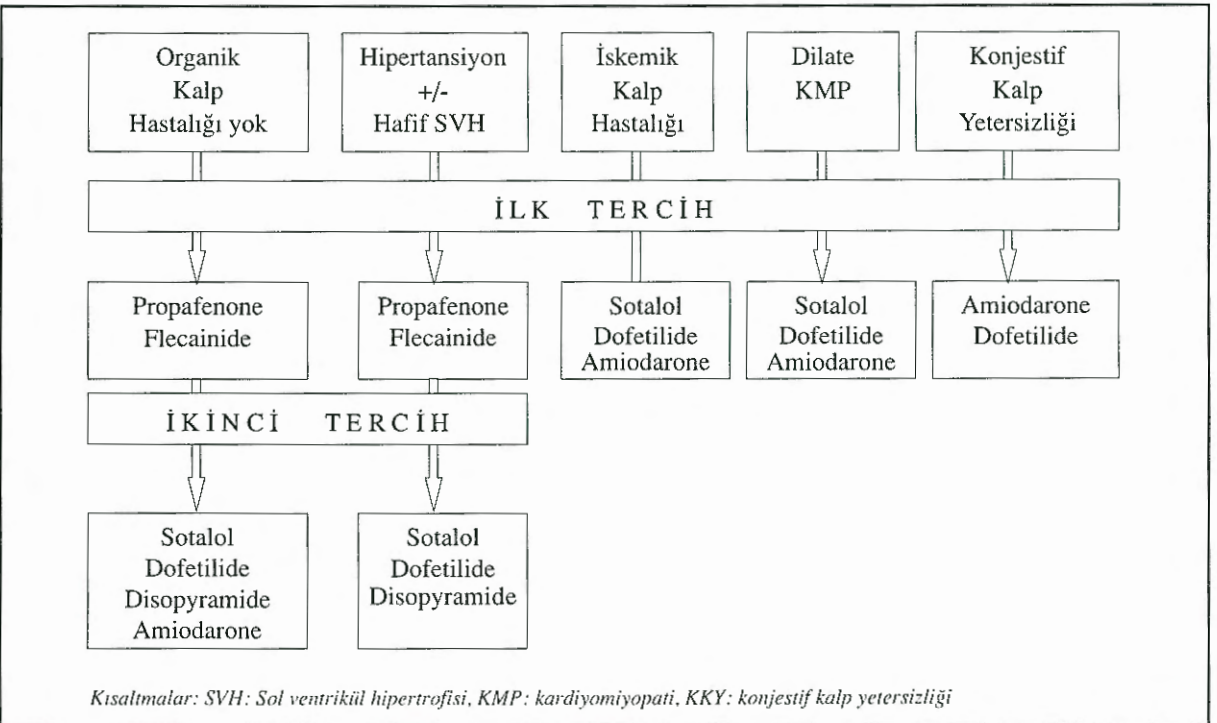
çok düşük olduğu için amiodarone tercih edilmelidir (14,36).

Koroner kalp hastalığı bulunanlarda, sotalol⁷², amiodarone^{67,68} ya da dofetilide^{73,74} güvenle kullanılabilir. Birlikte kalp yetersizliği söz konusu ise amiodarone tercih edilmelidir. Propafenone ya da flecainide özellikle -aktif iskemi varsa- kullanılmamalıdır (65). Quinidine, procainamide ya da disopyramide ancak zorunlu durumlarda denenebilir (14,36).

Dilate kardiyomiyopati söz konusu ise sotalol, amiodarone ya da dofetilide kullanılmalıdır (14).

Sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda ise amiodarone (60) tercih edilmeli veya dofetilide (35) verilmelidir. Diğer antiaritmik ilaçların kullanılmasından özellikle proaritmi riskinin yüksek olması ve miyokardı deprese edici özellikleri nedeni ile kaçınılmalıdır (14,36).

Antiaritmik ilaç seçiminde yan etkiler ve birlikte bulunan hastalıklar rol oynamaktadır. Quinidine, procainamide ve amiodarone değişik organlarda ciddi toksik etkilere (lupus, agranülositoz, trombopeni, pulmoner fibroz....), propafenone, flecainamide, sotalol, dofetilide, disopyramide gibi ilaçlar ventriküler proaritmiye yol açabilir. Organik kalp hastalığı bu-



Şekil 4. AF ataklarının önlenmesinde ilaç seçiminin yapılması

bulduğunda proaritmi riski daha da artmaktadır. Bu hastalarda ilaca hastanede başlamak, en azından düşük dozla başlayıp giderek dozu arttırmak daha emin bir yaklaşım olacaktır.

Vagal aktivite artışı ile ortaya çıkan AF'da beta bloker ya da propafenone verilmemelidir, bu ilaçların intrinsek beta bloker aktivitesi paroksizmal AF ataklarını arttırabilir. Disopyramide bu hastalarda yararlı olabilir. Aksine adrenerjik aktivite artışı ile ilgili olan AF'da beta blokerlere iyi cevap alınır, sotalol ve amiodarone da kullanılabilir (36).

Sınıf IA ya da IC ilaçlar AV iletiyi hızlandırdıkları ve atriyal hızı azalttığı için ventrikül hızının daha da artmasına yol açabilirler, bu nedenle AV iletiyi bloke eden ilaçlarla birlikte kullanılmalıdır (75).

Başlangıçta problem yaratmayan bir ilaç sonradan proaritmik olabilir, bu nedenle QT süreleri ve hasta yakınmaları dikkatle izlenmelidir. Sınıf Ic ilaç kullananlarda QRS genişlemesi başlangıç değerine göre %150'yi aşmamalı, gerekirse egzersiz testi de yapılarak kalbdeki hızlanmanın QRS süresi üzerine etkisi de kontrol edilmelidir. Sınıf IA ve III ilaç alanlarda ise düzeltilmiş QT süresi 0.52 san'in altında kalmalıdır (36).

İlaç Kombinasyonu: Tek antiaritmik ilaçla istenen etki sağlanamamışsa alternatif ilaç seçilebilir ya da sınıf III (beta bloker, sotalol, amiodarone) ile sınıf Ic (propafenone gibi) antiaritmik ilaçlar bir arada verilebilir (36). Ancak bu kombinasyonların **son derece riskli** olabileceği bilinmeli ve çok zorunlu kalırsa hastanede denenmelidir. Bu da etkili olmazsa non-farmakolojik tedavi metodları düşünülmelidir.

Yeni antiaritmik ilaçlar: Dofetilide Türkiye'de bulunmayan sınıf III antiaritmik ilaçtır. İleti sistemine olumsuz etkisi ya da negatif inotropik etkisi bulunmamaktadır. Dofetilide ventrikül hızını etkilemediği için birlikte ventrikül hızını azaltıcı ilaç kullanılması da gerektir. Dofetilide ile yapılan büyük ölçekli ve randomize DIAMOND-CHF (*Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide- Congestive Heart failure*) (35) ve DIAMOND-MI (*Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide-acute MI*) (73) çalışmalarında, ise dofetilide'nin AF'u sinus ritmine döndürülmesinde ve sinus ritminde tutulmasında etkin bir ilaç olduğu, ayrıca gerek iskemik kalp hastalığı bulunanlarda, gerekse

bulunmayanlarda mortaliteyi arttırmadığı görülmüştür. DIAMOND çalışmalarında dofetilide alan hastaların %59'unda (148 hasta), placebo kullananların %34'ünde sinus ritmi sağlanmıştır. Bu hastaların 1 yıllık takibinde dofetilide alanların %79'u ve placebo grubunun %42'si sinus ritminde kalmıştır. Ayrıca bu çalışmanın alt grup analizinde sinus ritminin sağlanması ve idamesinin mortalitede belirgin azalma sağladığı belirlenmiştir. Diğer yandan konjestif kalp yetersizliği ve diğer tüm nedenlere bağlı hastane yatışları da aşıkarak azalmıştır (74).

İbutilide, henüz ülkemizde bulunmayan selektif sınıf III antiaritmik ilaçlardandır. QT'yi uzatır, ileti sistemine etkisi yoktur, negatif inotropik etkisi bulunmamaktadır. Antikolinerjik ya da beta bloker etkileri de yoktur (76).

Azimidide de AF'lu hastaların sinus ritminde tutulmasında etkinliği placebo kontrollü çalışmalarla kanıtlanmış yeni Sınıf III antiaritmik ilaçlardandır (77).

Halen klinik araştırmaları devam eden dronedarone, tedisamil, ersentilide ve trecetilide gibi yeni antiaritmik ilaçların AF tedavisindeki yeri konusunda yeterince bilgi birikimi yoktur (78).

e. Embolilerin önlenmesi: ABD'de her yıl ortaya çıkan yeni stroke hadiselerinin %6-8 inden (30.000-40.000 vaka) AF'un sorumlu olduğu belirlenmiştir (79,80). Hatta bir değerlendirmeye göre 90'lı yıllarda AF'lu ilişki kurulabilen inme oranı %30'a kadar yükselmiştir (81). Romatizmal kalp hastalığı olanlarda bu risk çok daha fazladır (82). AF'li hastalarda inme riskini belirleyen klinik ve ekokardiyografik olarak belirlenen faktörler Tablo 2'de gösterilmiştir (83-87).

Tedavi yaklaşımının belirlenmesinde risk belirlenmesi önem taşımaktadır. Bu veriler büyük oranda antikoagülan tedavinin etkilerini araştıran büyük ölçekli randomize ve placebo ile kontrollü çalışmalardan elde edilmiştir (Tablo 3). Bu çalışmalarda warfarin ve/veya aspirin etkisi placebo ile karşılaştırılmış, warfarin'in %43-87 oranında, aspirinin ise %18-42 oranında primer stroke riskini azalttığı belirlenmiştir (8,90-93).

AFASAK (*The Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, Anticoagulant*) çalışmasında 75 mg/gün aspirin ile yıllık stroke oranında ancak %18 azalma sağlanırken (90), SPAF I çalışması sonuçlarına göre

Tablo 2. AF'li hastalarda stroke riskini belirleyen faktörler

Klinik Özellikler (83-86)
Mitral darlığı
Stroke ya da gelip geçici iskemik atak hikayesi bulunması
İleri yaş
Hipertansiyon
Konjestif kalp yetersizliği
Diabetes mellitus
Koroner kalp hastalığı
Prostetik kalp kapağı
Hipertiroidi
Ekokardiyografik özellikler (85,87,88)
Mitral darlığı
Mitral anulus kalsifikasyonu
Sol ventrikül disfonksiyonu
Sol atriyum genişlemesi
TEE ile sol atriyumda trombus ya da spontan eko kontrast belirlenmesi (89)

TEE: Transözofajiyal ekokardiyografi

günde 300 mg aspirin'in yıllık stroke oranını %42 oranında azalttığı saptanmıştır (91).

SPAF III (*The First Stroke Prevention in Atrial Fibrillation*) çalışmasında ise warfarin (INR: 2 ile 3 arasında tutularak) ile aspirin ve düşük doz warfarin (INR: 1.2-1.5 arasında tutularak) kombinasyonu 1044 hastada karşılaştırılmış, tek başına yüksek doz warfarinin iskemik inmeyi, kombinasyon tedavisine göre %75 azalttığı, kanama riskinin ise her iki grupta aynı olduğu belirlenmiştir (94).

Bu bulgular inmeden korunmada warfarinin daha etkili olduğunu göstermektedir. Ancak warfarin'in koruyucu etkilerine karşın minor ya da major (gastrointestinal, serebral) kanamalara yol açabileceği unutulmamalıdır. Büyük çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde warfarin alan hastalarda yıllık major kanama oranı %1.3 olarak belirlenmiştir. Bu nedenle 3 hafta-

Tablo 3. Non-romatizmal atriyal fibrilasyonlu hastalarda primer inmelerin önlenmesinde antikoagülasyon tedavisi ile ilgili randomize, kontrollü çalışmaların sonuçları

	Hasta sayısı	Yaş Ortalaması	Takip Süresi (yıl)	Hedef INR	İNME RİSKİ AZALMASI	
					Warfarin'e karşı Plasebo	Aspirin'e Karşı Plasebo
AFASAK ⁹⁰	1007	74	2.0	2.8-4.2	%64*	%18
SPAFI ⁹¹	1330	67	1.3	2.0-4.5	%69*	%42*
BAATAF ⁹²	420	68	2.2	1.5-2.7	%87*	-
SPINAF ⁹³	525	67	1.8	1.4-2.8	%79*	-
CAFA ⁸	378	68	1.3	2.0-3.0	%43	-

*: istatistiki olarak anlamlı

da bir INR kontrolü yapılarak söz konusu oran 2-3 arasında tutulmalıdır (95). Bu çerçevede Amerikan Göğüs Hekimleri Derneği tarafından önerilen tedavi yaklaşımı Tablo 4'de görülmektedir (96). Düzenli INR kontrolü yapılamayacak coğrafi bölgelerde yaşayanlarda ya da kooperasyon sorunu olan -özellikle yaşlı- hastalarda aspirin tercih edilmelidir. Bu hastaların bir kısmına warfarin başlanabilir, ancak INR tayinlerinde beklenmeyen değişiklikler sık olan kişilerin ilacı hatalı aldığı ya da ulaşabildiği laboratuvarların tahlilleri hatalı yaptığı varsayılarak aspirin alternatifine geçilmelidir.

Tablo 4. AF'lu hastalarda antikoagulan tedavi (American College of Chest Physician) (96)

Yaş Grubu	Risk faktörü var mı*?	Tavsiye
≤65	Yok Var	Aspirin 325 mg veya hiçbirisi Warfarin
65-75	Yok Var	Warfarin veya Aspirin 325 mg Warfarin
≥75	Yok ya da var	Warfarin

*Risk faktörleri. Stroke veya gelip geçici iskemik atak hikayesi, hipertansiyon, kalp yetersizliği, koroner kalp hastalığı, mitral darlığı, prostetik kalp kapağı veya hipertroidi.

Sekonder inme korunmasında da antikoagulan tedavinin önemi büyüktür. Nitekim EAFT (*European Atrial Fibrillation Trial*) çalışması sonuçlarına göre aspirin yıllık inme oranında istatistiki olarak anlamlı olmayan %17'lik bir azalma sağlarken, warfarin inme ihtimalini plaseboya nispetle %70 ve aspirine göre %60 azaltmaktadır (97).

SPAF⁹¹ ve BAATAF⁹² (*The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation*) çalışması verilerine göre, -gözlemsel çalışmaların aksine- parok-

sismal ve kronik AF'lu hastalarda yıllık inme oranları arasında bir farklılık görülmemiştir. Bu nedenle pekçok kez uygulananın aksine paroksizmal AF'lu hastalarda da antikoagülan tedavi yaklaşımı, yukarıda belirtilen risk faktörleri göz önüne alınarak, peristan veya kronik AF'daki gibi olmalıdır.

Antikoagülan tedavinin kesilmesi: Mekanik kapak bulunması haricinde, AF'lu hastalarda kanama riski taşıyan işlemler nedeni ile bir haftadan kısa süre oral antikoagülan tedavi heparin verilmesine gerek olmadan güvenle kesilebilir. Yüksek riskli hastalarda ya da seri işlemler nedeni ile bir haftadan daha uzun süre antikoagülan tedavi kesilmesini gerektiren durumlarda ise İV yolla "unfractionated heparin" veya SC yolla "düşük molekül ağırlıklı heparin" verilmelidir (36). Düşük molekül ağırlıklı heparin bazı avantajları (seri laboratuvar kontrolleri gerektirmemesi, trombositopeni riskinin daha düşük olması, yarılanma ömrünün uzun olması, sabit doz kullanılabilmesi) nedeniyle tercih edilmelidir.

Pratikte nadir olmayarak görülen yanlış algılamalar ve uygulamalar: 1. AF selim bir hastalıktır, 2. primer AF yaşlı hastalarda daha siktir, 3. AF erkeklerde daha siktir, 4. hipertansiyon gibi non-valvüler hastalıklar nadiren AF'a yol açar, 5. yaşam kalitesini düzeltmede "ritim kontrolü" daha etkilidir, 6. ventrikül hızının *süratle* kontrolünde digoksin iyi bir seçimdir, 7. istirahatte ventrikül hızının kontrolü yeterlidir, 8. sınıf I antiaritmik ilaç alan hastalara ayrıca hız kontrolü amacı ile AV düğümü bloke eden ilaçlar verilmesine gerek yoktur, 9. İV digoksin farmakolojik kardiyoversiyonda etkilidir, 9. İV diltiazem farmakolojik kardiyoversiyonda etkilidir, 10. amiodarone *hızlı* farmakolojik kardiyoversiyon için iyi bir seçimdir, 11. amiodarone kronik obstrüktif akciğer hastalığında kullanılmamalıdır, 12. farmakolojik kardiyoversiyon için antiaritmik ilaç verilen hastalara antikoagülan tedavi gerekmez, 13. TEE yapılan hastalarda kardiyoversiyon yapılmadan önce 24 saat beklenmelidir, 14. Kardiyoversiyona düşük dozla başlamak (≤ 200 Joule) yeterli olabilir, 15. Aspirinin koroner kalp hastalığı profilaksisinde olduğu gibi düşük doz (100 mg) kullanılması yeterlidir.

Atriyal fibrilasyon tedavisinde tüm bu seçenek ve ilaçlara karşı hangi yolun mortaliteyi azaltacağı konusunda yorum yapmak için henüz yeterli veri yoktur. Halen devam eden büyük ölçekli ve randomize

AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) çalışmasında sadece kalp hızı kontrolü için ilaç kullanımı (+antikoagülan tedavi) ile sinus ritminin sağlanması amacıyla antiaritmik ilaç kullanımı (+antikoagülan tedavi) karşılaştırılmaktadır (98). Söz konusu çalışmanın sonuçları bu sorunun cevabına önemli bir katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Cameron A, Schwartz MJ, Kronmoll RA et al: Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease (CASS Registry). Am J Cardiol 1988; 61:714-7
2. Savage DD, Garrison RJ, Castelli WP et al: Prevalence of submitral (annular) calcium and its correlates in a general population-based sample (the Framingham Study). Am J Cardiol 1983; 51: 1375-8
3. Irosawa K, Sekiguchi M, Kasanuki H et al: Natural history of atrial fibrillation. Heart Vessels. 1987; Suppl 2: 14-23
4. Martin A, Benbow LJ, Butrous GS et al: Five-year follow-up of 101 elderly subjects by means of long-term ambulatory cardiac monitoring. Eur Heart J 1984; 5: 592-6
5. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA et al: Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). Am J Cardiol 1994; 74: 236-41
6. Adalet K, Onat A, Keleş İ, Sansoy V: Türk erişkinlerinde elektrokardiyografik bulgular ile aritmilerin prevalansı: Sekiz yıllık takip sonuçları. Türk Kard Dern Arşivi 2000; 28: 560-7
7. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE JR et al: Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: The Framingham Study. Neurology 1978; 28: 973-7
8. Connolly SJ, Laupaucis A, Gent M et al: Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. J Am Coll Cardiol 1991; 18: 349-55
9. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD et al: Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation. The Framingham study. N Engl J Med 1982; 306: 1018-22
10. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB et al: The natural history of atrial fibrillation: Incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-up Study. Am J Med 1995; 98: 476-84
11. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM et al: Undependent risk factors for atrial fibrillation in a population based cohort: The Framingham Heart Study. JAMA 1994; 271: 840-4
12. Haissaguerre M, Fischer B, Labbe T et al: Frequency of recurrent atrial fibrillation after catheter ablation of overt accessory pathways. Am J Cardiol 1992; 69: 493-7
13. Adalet K, Mercanoğlu F, Oflaz H ve ark: Atriyal

fibrilasyonu olan preeksitasyon sendromlu hastalarda aksesuar yol ablasyonundan sonra atriyal fibrilasyonun seyri. XIII. Ulusal Kardiyoloji Kongresi. 29 Eylül-3 Ekim 1997; özet kitabı, sayfa 239.

14. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care: International Consensus on Science. The Tachycardia Algorithms. Circulation 2000; 102: I-159-I-171

15. Bjerkelund CJ, Orning OM: The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to DC electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1969; 23: 208-16

16. Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP, Loop FD, Trohman RG: Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 851-8

17. Klein EZ: Assessment of cardioversion using transeophageal echocardiography (TEE) multicenter study (ACUTE I): Clinical outcomes at eight weeks. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 324

18. Donovan KD, Dobb GJ, Coombs LJ et al: Efficacy of flecainide for the reversion of acute onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1992; 70: 50A-54A

19. Galve E, Rius T, Ballester et al: Intravenous amiodarone in treatment of recent-onset atrial fibrillation: Results of a randomized, controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996 27: 1079-82

20. Falk RH, Knowlton AA, Bernard SA et al: Digoxin for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: A randomized, double-blinded trial. *Ann Intern Med* 1987; 106: 503-6

21. Borgeat A, Goy JJ, Maendly R et al: Flecainide versus quinidine for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1986; 58: 496-8

22. Capucci A, Boriani G, Rubino I et al: A controlled study on oral propafenone versus digoxin plus quinidine in converting recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm. *Int J Cardiol* 1994; 43: 305-13

23. Madrid AH, Moro C, Marin-Huerta E et al: Comparison of flecainide and procainamide in cardioversion of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1993; 14: 1127-31

24. Bellandi F, Cantini F, Pedone T et al: Effectiveness of intravenous propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation: A placebo-controlled study. *Clin Cardiol* 1995; 18: 631-4

25. Capucci A, Boriani G, Botto GL et al: Conversion of recent-onset atrial fibrillation by a single oral loading dose of propafenone or flecainide. *Am J Cardiol* 1994; 74: 503-5

26. Sung RJ, Tan HL, Karagounis L et al: Intravenous sotalol for the termination of supraventricular tachycardia and atrial fibrillation and flutter: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study: Sotalol Multicenter Study Group. *Am Heart J* 1995; 129: 739-48

27. Hou ZY, Chang MS, Chen CY et al: 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: 521-8

28. Sharif MN, Wyse DG: Atrial fibrillation: Overview of therapeutic trials. *Can J Cardiol* 1988; 14:1241-54

29. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. Lancet 1994; 343: 687-91

30. Ellenbogen KA, Strambler BS, Wood MA et al: Efficacy of intravenous ibutilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter: a dose response study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 130-6

31. Marcus GM, Sung RJ: Antiarrhythmic agent in facilitating electrical cardioversion of atrial fibrillation and promoting maintenance of sinus rhythm. *Cardiology* 2001; 95: 1-8

32. Marill KA, Runge T: Meta-analysis of the risk of torsade de pointes in patients treated with intravenous racemic sotalol. *Acad Emerg Med* 2001; 8: 117-24

33. Singh SN, Zoble RG, Yellen L et al: Efficacy and safety of oral dofetilide in converting to and maintaining sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation/flutter: the Symptomatic Atrial Fibrillation Investigative Research on Dofetilide (SAFIRE-D) study. *Circulation* 2000;102: 2385-90

34. Greenbaum R, Campbell TJ, Channer KS et al: Conversion of atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm by dofetilide: the EMERAL (European and Australian Multicenter Evaluative Research of Atrial Fibrillation Dofetilide) Study. *Circulation* 1998; 98 (Suppl I):I-163. Abstract

35. Torp-Pedersen C, Møller M, Bloch-Thomsen PE et al: Effect of dofetilide on mortality and morbidity in congestive heart failure and left ventricular dysfunction: The DIAMOND-CHF study. *N Engl J Med* 1999; 341: 857-65

36. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW et al: ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. *Circulation* 2001; 104: 2118

37. Hohnloser SH, Kuch KH: Atrial fibrillation sinus rhythm versus ventricular rate control: the PIAF trial. *Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: S121-S126

38. Borggrefe M, Breithardt G: Maintenance of sinus rhythm as a therapy goal. *Europace* 2000; 11099-5129: C1-C5

39. Rawles L: What is meant by a "controlled" ventricular rate in atrial fibrillation? *Br Heart J* 1990; 63: 157-61; 157.

40. Lang R, Klein HO, Di Segni E et al: Verapamil improves exercise capacity in chronic atrial fibrillation: Double-blind crossover study. *Am Heart J* 1983; 105: 820-5

41. Galun E, Flugelman MY, Glickson M et al: Failure of long-term digitalization to prevent rapid ventricular response in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Chest* 1991; 99: 1038-40

42. Botker HE, Toft P, Klitgaard NA et al: Influence of physical exercise on serum digoxin concentration and he-

art rate in patients with atrial fibrillation. *Br Heart J* 1991; 65: 337-41

43. DiBianco R, Morganroth J, Freitag JA et al: Effects of nadolol on the spontaneous and exercise-provoked heart rate of patients with chronic atrial fibrillation receiving stable dosages of digoxin. *Am Heart J* 1984; 108: 1121-7

44. Matsuda M, Matsuda Y, Yamagashi T et al: Effects of digoxin, propranolol, and verapamil on exercise in patients with chronic isolated atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 1991; 25: 453-7

45. Stern EH, Pitchon R, King BD et al: Clinical use of verapamil in chronic and paroxysmal atrial fibrillation. *Chest* 1982; 81: 308-11

46. Rawles JM, Metcalfe MJ, Jennings K: Time of occurrence, duration, and ventricular rate of paroxysmal atrial fibrillation: The effect of digoxin. *Br Heart J* 1990; 63: 225-7

47. Lundstrom T, Ryden L: Ventricular rate control and exercise performance in chronic atrial fibrillation: Effect of diltiazem and verapamil. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 86-90

48. Beta Blocker Heart Attack Study Group. The Beta Blocker Heart Attack Trial. *JAMA* 1981; 304: 2073-74

49. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA: Effect of beta blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction *NEJM* 1998; 260: 2988-93

50. Figulla HR, Gietzen F, Zeymer U et al: Diltiazem improves cardiac function and exercise capacity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Results of Diltiazem in Dilated Cardiomyopathy Trial. *Circulation* 1996; 94: 346-52

51. Lechat P, Packer M, Bristow MR et al: Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure. A meta-analysis of double-blind, placebo controlled, randomized trials. *Circulation* 1998; 98: 1184-91

52. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II): A randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13

53. Brodsky M, Saini R, Bellinger R et al: Comparative effects of the combination of digoxin and dl-sotalol therapy versus digoxin monotherapy for control of ventricular response in chronic atrial fibrillation: dl-Sotalol Atrial Fibrillation Study Group. *Am Heart J* 1994; 127: 572-7

54. Blevins RD, Kein NZ, Benaderec D et al: Amiodarone in the management of refractory atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1401-4

55. Sodermark T, Jonsson B, Olsson A et al: Effect of quinidine on maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation or flutter: A multicenter study from Stockholm. *Br Heart J* 1975; 37: 486-92

56. Szekely P, Sideres DA, Batson GA: Maintenance of sinus rhythm after atrial fibrillation. *Br Heart J* 1969; 82: 1011.

57. Kempster PA, Gerraty RP, Gates PC: Asymptoma-

tic cerebral infarction in patients with chronic atrial fibrillation. *Stroke* 1988; 19: 955-7

58. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH et al: 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: 1317-21

59. Kingma JH, Suttorp MJ: Acute pharmacologic conversion of atrial fibrillation and flutter: The role of flecainide, propafenone, and verapamil. *Am J Cardiol* 1992; 70: 56A-60A

60. Chun SH, Sager PT, Stevenson WG et al: Long-term efficacy of amiodarone for the maintenance of normal sinus rhythm in patients with refractory atrial fibrillation or flutter. *Am J Cardiol* 1995; 76: 47-50

61. Gosselink AT, Crijns HJ, Van Gelder IC et al: Low dose amiodarone for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation or flutter. *JAMA* 1992; 267: 3289-93

62. Gold RL, Haffajee CI, Charos G et al: Amiodarone for refractory atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1986; 57: 124-7

63. Talajic M, Thibault B et al: Pilot Study and Protocol of Atrial Fibrillation (CTAF= Cardiac Arrhythmia Suppression Trial). *Am J Cardiol* 1997; 80: 464-8

64. Coplen SE, Antman EM, Berlin JA et al: Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion: A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 1990; 82: 1106-16

65. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB et al: Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo: The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 781-8

66. Flaker GC, Blackshear JL, McBride R et al: Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation: The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 527-32

67. Julian DG, Camm AJ, Frangin G et al: Randomized trial of effect of Amiodarone on mortality in patient with left ventricular dysfunction after recent myocardial infarction. *EMIAT. Lancet* 1997; 349: 67.

68. Carius JA, Connolly SJ, Roberts R et al: Randomized trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarizations. *CAMIAT. Lancet* 1997; 349: 675.

69. Singh SN, Flecher RD, Fisher SG et al: CHF-STAT. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1995; 333: 77.

70. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO et al for Grupo de Estudio de la Sobrevida en al Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). Randomized trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994; 344: 493

71. Ben David J, Zipes DP, Ayers GM, Pride HP: Canine left ventricular hypertrophy predisposes to ventricular

tachycardia induction by phase 2 early afterdepolarization after administration of BAY K 8644. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1576-84

72. Julian DG, Prescott RJ, Jackson FS, Szekely P: Controlled trial of sotalol for one year after myocardial infarction. *Lancet* 1982; 1:1142-7

73. Køber L, Bloch-Thomsen PE, Møller M et al, on behalf of the Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide (DIAMOND) Study Group. Effect of dofetilide in patients with recent myocardial infarction and left ventricular dysfunction: results of the DIAMOND-MI study. *Lancet* 2000; 356: 2052-8

74. Pederson OD, Bagger H, Keller N on behalf of the Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. Efficacy of Dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function. A Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study (DIAMOND) Substudy. *Circulation* 2001; 104: 292-6

75. Marcus FI: The hazard using type Ic antiarrhythmic drug for the treatment of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1990; 66: 366-7

76. Wakefield LK, Vanderlugt JT, Abi-Sambra FM et al: Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid cardioversion of atrial flutter or fibrillation. *Circulation* 1996; 94: 1613-21

77. Pritchett EL, Page RL, Connolly SJ et al: Antiarrhythmic effects of azimilide in atrial fibrillation: efficacy and dose-response. Azimilide Supraventricular Arrhythmia Program 3 (SVA-3) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 794-802

78. Camm AJ, Yap YG: What should expect from the next generation of antiarrhythmic drugs. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 20: 307-17

79. Brickner ME: Cardioembolic stroke. *Am J Med* 1996; 100: 465-74

80. Cerebral Embolism Task Force: Report on cardiogenic brain embolism. *Arch Neurol* 1986; 43: 71-84

81. Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J et al: Acute stroke with atrial fibrillation-the Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 1996; 27: 1765-9

82. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-88

83. Petersen P, Kastrup J, Helweg-Larsen S et al: Risk factors for thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: The Copenhagen AFASAK study. *Arch Intern Med* 1990; 150: 819-21

84. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation. I. Clinical features of patients at risk: The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Ann Intern Med 1992; 116: 1-5

85. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. N Eng J Med 1990; 323: 1505-11

86. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch Intern Med 1994; 154: 1449-57

87. Aronov WS, Ahn C, Kronzon I: Echocardiographic findings associated with atrial fibrillation in 1669 patients aged >65 years. *Am J Cardiol* 1995; 76: 1191-2

88. Caplan LR, D'Cruz I, Heir DB et al: Atrial size, atrial fibrillation, and stroke. *Ann Neurol* 1986; 19: 158-61

89. Leung DY, Black IW, Cranney GB et al: Prognostic implications of left atrial spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 755-62

90. Peterson P, Boysen G, Godtfredesen J et al: Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989; 1:175-9

91. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study: Final Results. Circulation 1991; 84: 527-39

92. Singer DE, Hughes RA, Gress DR et al: The effect of aspirin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: The BAATAF Study. *Am Heart J* 1992; 124: 1567-73

93. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE et al: Warfarin in prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation: Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 1406-12

94. Blackshear JL, Baker VS, Rubino F et al: Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke prevention in atrial fibrillation III randomized clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 633-38

95. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. N Engl J Med 1995; 333: 5-10

96. Laupacis A, Albers G, Dalen J et al: Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1995; 108: 352S-359S

97. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke: EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Lancet 1993; 342: 1255-62

98. Wyse DG: The AFFIRM trial: main trial and substudies-What can we expect? *J Intern Card Electrophysiol* 2000; 4C8K:171-6