



# Atriyal Fibrilasyon Hastalarının Tedavisi için ACC/AHA/ESC 2006 kılavuzu

**Amerikan Kardiyoloji Birliği (American College of Cardiology: ACC)/Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association: AHA) Uygulama Kılavuzu Görev Grubu ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology: ESC) Uygulama Kılavuzu Komitesi (Atriyal Fibrilasyon Hastalarının Tedavisi 2001 Kılavuzunu Gözden Geçirmeye Yönelik Yazım Komitesi) Raporu**  
**Avrupa Kalp Ritmi Birliği (European Heart Rhythm Association: EHRA) ve Kalp Ritmi Derneği (Heart Rhythm Society: HRS) ile işbirliği içinde geliştirilmiştir**

**Yazarlar/Görev Grubu Üyeleri, Valentin Fuster, MD, PhD, FACC, FAHA, FESC, Eş Başkan; Lars E. Rydén, MD, PhD, FACC, FESC, FAHA, Eş Başkan; David S. Cannom, MD, FACC; Harry J. Crijns, MD, FACC, FESC\*; Anne B. Curtis, MD, FACC, FAHA; Kenneth A. Ellenbogen, MD, ACC†; Jonathan L. Halperin, MD, FACC, FAHA; Jean-Yves Le Heuzey, MD, FESC; G. Neal Kay, MD, FACC; James E. Lowe, MD, FACC; S. Bertil Olsson, MD, PhD, FESC; Eric N. Prystowsky, MD, FACC; Juan Luis Tamargo, MD, FESC; Samuel Wann, MD, FACC, FESC**

**ESC Uygulama Kılavuzu Komitesi, Silvia G. Priori, MD, PhD, FESC, Başkan; Jean-Jacques Blanc, MD, FESC, Fransa; Andrzej Budaj, MD, FESC, Polonya; A. John Camm, MD, FESC, FACC, FAHA, İngiltere; Veronica Dean, Fransa; Jaap W. Deckers, MD, FESC, Hollanda; Catherine Despres, Fransa; Kenneth Dickstein, MD, PhD, FESC, Norveç; John Lekakis, MD, FESC, Yunanistan; Keith McGregor, PhD, Fransa; Marco Metra, MD, İtalya; Joao Morais, MD, FESC, Portekiz; Ady Osterspey, MD, Almanya; Juan Luis Tamargo, MD, FESC, İspanya; José Luis Zamorano, MD, FESC, İspanya**

**ACC/AHA (Uygulama Kılavuzu) Görev Grubu Üyeleri, Sidney C. Smith, Jr, MD, FACC, FAHA, FESC, Başkan; Alice K. Jacobs, MD, FACC, FAHA, Başkan yardımcısı; Cynthia D. Adams, MSN, APRN-BC, FAHA; Jeffery L. Anderson, MD, FACC, FAHA; Elliott M. Antman, MD, FACC, FAHA‡; Jonathan L. Halperin, MD, FACC, FAHA; Sharon Ann Hunt, MD, FACC, FAHA; Rick Nishimura, MD, FACC, FAHA; Joseph P. Ornato, MD, FACC, FAHA; Richard L. Page, MD, FACC, FAHA; Barbara Riegel, DNSc, RN, FAHA**

**Dokümanın Türkçe çevirisini gözden geçirenler: Haldun Müderrisoğlu, Erdem Diker**

\* Avrupa Kalp Ritmi Birliği Resmi Temsilcisi.

† Kalp Ritmi Derneği Resmi Temsilcisi.

‡ Bir Önceki Başkan.

Bu belge Amerikan Kardiyoloji Birliği Vakfı Mütevelli Heyeti tarafından Haziran 2006'da, Amerikan Kalp Birliği Bilim Danışma ve Eşgüdüm Komitesi tarafından Haziran 2006'da, Avrupa Kardiyoloji Derneği Uygulama Kılavuzu Komitesi tarafından yine Haziran 2006'da onaylanmıştır.

Amerikan Kardiyoloji Birliği Vakfı, Amerikan Kalp Birliği ve Avrupa Kardiyoloji Derneği bu belgeden söz edilirken şu formatın kullanılmasını istemektedirler: Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey J-Y, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc J-J, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Zamorano. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Eur Heart J* 2006;27:1979-2030.

Bu makale *Circulation* ve *Journal of American College of Cardiology*'nin 15 Ağustos 2006 tarihli sayılarında ve *European Heart Journal*'in 16 Ağustos 2006 tarihli sayısında yayımlanmıştır.

Kopyalar: Bu belgenin özgün metnine American College of Cardiology ([www.acc.org](http://www.acc.org)), American Heart Association ([www.americanheart.org](http://www.americanheart.org)) ve European Society of Cardiology'nin ([www.esccardio.org](http://www.esccardio.org)) World Wide Web sitelerinden erişilebilir. Gerek çevrimiçi tam kılavuz metninin, gerekse yayımlanmış genel özeti (Circulation ve Journal of the American College of Cardiology'nin 15 Ağustos 2006, European Heart Journal'ın da 16 Ağustos 2006 tarihli sayılarında yayımlanmıştır) tek ve çok sayıda tıpkı basımlara erişim için şu adrese bağ kurulmalıdır: Oxford University Press, Special Sales ([special.sales@oxfordjournals.org](mailto:special.sales@oxfordjournals.org)), Journals Division, Oxford University Press, Great Clarendon Street, Oxford, OX2 6DP, İngiltere. Tel: +44 (0) 1865 353827, Faks: +44 (0) 1865 353774, İş Cep Tel: +44 07841322925. Ayrıca kılavuzun genel özeti ve tam metninin kopyaları 800-253-4636 No.lu telefonla ya da American College of Cardiology Foundation, Resource Center, 9111 Old Georgetown Road, Bethesda, MD 20814-1699 adresinden mektupla elde edilebilir. Çok sayıda tıpkıbasımı satın almak için 212-633-3820 No.lu faks ya da [reprints@elsevier.com](mailto:reprints@elsevier.com) e-mail adresine başvurulabilir. *Circulation* tıpkıbasımlarını satın almak için, 999 kopyaya kadar, 800-611-6083 No.lu telefona (yalnızca ABD) ya da 413-665-2671 No.lu faksla; 1000 ya da daha fazla kopya için, 410-528-4121 No.lu telefona, 410-528-4264 No.lu faks ya da [kelle.ramsay@wolterskluwer.com](mailto:kelle.ramsay@wolterskluwer.com) e-mail adresine başvurulabilir.

İzin başvuruları: American Heart Association ya da European Society of Cardiology'nin açık izni olmaksızın bu belgenin birden çok kopyası çıkarılamaz, belge üzerinde modifikasyon, değişiklik, güçlendirme yapılamaz ve/veya belge dağıtılamaz. Başvurularınızı lütfen şu adrese yönelin: [copyright.permissions@heart.org](mailto:copyright.permissions@heart.org) ya da [journals.permissions@oxfordjournals.org](mailto:journals.permissions@oxfordjournals.org).

Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology, ESC) Kılavuzu'nun içeriği yalnızca kişisel ve eğitimsel kullanım amacıyla yayımlanmıştır. Ticari kullanıma izin yoktur. ESC'nin yazılı izni olmaksızın ESC Kılavuzu'nun hiçbir bölümü tercüme edilemez ve herhangi bir biçimde çoğaltılamaz. İzinler European Heart Journal'ın yayımcısı ve ESC adına izin başvurularını karara bağlamaya yetkili taraf olan Oxford University Press'e yazılı başvuruyla elde edilebilir.

**Sorumluluk Reddi.** ESC Kılavuzu ESC'nin görüşlerini yansıtmaktadır ve yazımı sırasında mevcut kanıtlar dikkatle gözden geçirilerek hazırlanmıştır. Sağlık profesyonellerine klinik kararlarında bu kılavuzu tümüyle dikkate almaları önerilmektedir. Bununla birlikte, kılavuz hekimin tek tek hastalarda hastaya danışarak ve uygun ve gerekli durumlarda hastadan sorumlu kişinin ya da bakıcısının görüşünü alarak gerekli görüldüğü karar verme bireysel sorumluluğuna ağır basmamaktadır. Reçete yazma sırasında ilaçlar ve gereçlerle ilgili kural ve yönetmelikleri doğrulamak da hekimin sorumluluğundadır.

© 2006 by the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, Inc, and the European Society of Cardiology. Bütün hakları saklıdır.

**İçindekiler**

Başlarken .....	78	VI. Nedenler, ilişkili durumlar, klinik tablo ve yaşam kalitesi .....	90
I. Giriş .....		A. Nedenler ve ilişkili durumlar .....	90
A. Komitenin örgütlenmesi ve kanıtların gözden geçirilmesi .....	79	1. Atriyal fibrilasyonun geriye dönüşlü nedenleri .....	90
Öneriler sınıflandırması .....	79	2. Kalp hastalığıyla bağlantılı olmayan atriyal fibrilasyon .....	90
Kanıt düzeyi .....	79	3. Atriyal fibrilasyonla bağlantılı tıbbi durumlar .....	90
B. Bu kılavuzun ilk kez yayımlandığı 2001'den bu yana gerçekleşen değişiklikler .....	79	4. Kalp hastalığıyla bağlantılı atriyal fibrilasyon .....	90
C. Atriyal fibrilasyon hastalarının tedavisine ilişkin öneriler .....	79	5. Ailesele atriyal fibrilasyon .....	91
Öneriler .....	79	6. Atriyal fibrilasyonda otonom etkiler .....	91
1. Atriyal fibrilasyon sırasında farmakolojik kalp hızı denetimi .....	79	B. Klinik tablo .....	91
2. Tromboembolinin önlenmesi .....	81	C. Yaşam kalitesi .....	91
3. Atriyal fibrilasyonda kardiyoversiyon .....	82	VII. Klinik değerlendirme .....	91
a. Farmakolojik kardiyoversiyon .....	82	A. Atriyal fibrilasyon bulunan hastada temel değerlendirme .....	91
b. Doğru akımla elektriksel kardiyoversiyon .....	82	1. Klinik öykü ve fizik muayene .....	91
c. Doğru akımla elektriksel kardiyoversiyonun farmakolojik yoldan desteklenmesi .....	83	2. İncelemeler .....	91
d. Kardiyoversiyon uygulanan atriyal fibrilasyon hastalarında tromboembolinin önlenmesi .....	83	VIII. Tedavi .....	92
4. Sinüs ritminin sürdürülmesi .....	83	A. Stratejik hedefler .....	92
5. Özel durumlar .....	84	B. Farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi seçenekleri .....	92
a. Postoperatif atriyal fibrilasyon .....	84	1. Kalp hızı kontrolüyle ritim kontrolünün karşılaştırılması .....	92
b. Akut miyokard infarktüsü .....	84	a. Atriyal fibrilasyon sırasında farmakolojik kalp hızı kontrolü .....	95
c. Wolff-Parkinson-White (WPW) preeksitasyon sendromuyla bağlantılı atriyal fibrilasyonun tedavisi .....	84	b. Atriyoventriküler nodal iletimin pacing ile düzenlenmesi .....	95
d. Hipertiroidi .....	85	c. Atriyoventriküler nodal ablasyon .....	95
e. Gebelik sırasında atriyal fibrilasyon tedavisi .....	85	2. Tromboembolinin önlenmesi .....	97
f. Hipertrofik kardiyomiopati (HKM) bulunan hastalarda atriyal fibrilasyon tedavisi .....	85	a. Risk katmanlandırılması .....	97
g. Pulmoner hastalık bulunan kişilerde atriyal fibrilasyon tedavisi .....	85	b. İskemik inme ve sistemik emboliyi önlemeye yönelik antitrombotik stratejiler .....	98
II. Tanım .....	86	c. Tromboembolinin önlenmesinde farmakolojik olmayan yaklaşımlar .....	100
A. Atriyal fibrilasyon .....	86	3. Atriyal fibrilasyonda kardiyoversiyon .....	101
B. İlişkili aritmiler .....	86	a. Farmakolojik kardiyoversiyon .....	101
III. Sınıflandırma .....	86	4. Sinüs ritmini sürdürmeye yönelik farmakolojik ilaçlar .....	102
IV. Epidemiyoloji ve prognoz .....	86	a. Sinüs ritmini sürdürmede etkinliği gösterilmiş ilaçlar .....	102
A. Prevalans .....	87	b. Atriyal fibrilasyon bulunan hastalarda hastane dışında antiaritmik ilaçların başlatılması .....	102
B. İnsidans .....	87	5. Atriyal fibrilasyon ve atriyal Flutter'da doğru akımla elektriksel kardiyoversiyon .....	103
C. Prognoz .....	87	a. Teknik ve girişimsel boyut .....	103
V. Fizyopatolojik mekanizmalar .....	87	b. Atriyal fibrilasyonda doğru akımla elektriksel kardiyoversiyona ilişkin riskler ve komplikasyonlar .....	105
A. Atriyal faktörler .....	87	c. Doğru akımla elektriksel kardiyoversiyonun farmakolojik yoldan desteklenmesi .....	106
1. Atriyal fibrilasyon nedeni olarak atriyal patoloji .....	87	d. Kardiyoversiyon uygulanan atriyal fibrilasyon hastalarında tromboembolinin önlenmesi .....	108
2. Atriyal fibrilasyonun mekanizmaları .....	87	6. Sinüs ritminin sürdürülmesi .....	109
3. Atriyal elektriksel yeniden biçimlenme .....	88	a. Farmakolojik tedavi .....	109
4. Atriyal fibrilasyona katkısı olan diğer faktörler .....	88	b. Yineleyen atriyal fibrilasyon için tahmin göstergeleri .....	109
B. Atriyoventriküler ileti .....	88	c. Antiaritmik ilaç tedavisine genel yaklaşım .....	110
1. Genel özellikler .....	88	d. Kalp hastalığı olan kişilerde antiaritmik ilaç seçimi .....	110
2. Preeksitasyon sendromlarında atriyoventriküler ileti .....	89	7. Atriyal fibrilasyonda farmakolojik olmayan tedavi .....	111
C. Atriyal fibrilasyonun miyokardiyal ve hemodinamik sonuçları .....	89	a. Cerrahi ablasyon .....	111
D. Tromboemboli .....	89		
1. Trombüs oluşumunun fizyopatolojisi .....	89		
2. Klinik boyutu .....	90		

b. Kateterle ablasyon .....	111
c. Atriyal fibrilasyonun pacing ile baskılanması .....	113
d. Internal atriyal defibrilatörler.....	113
C. Birincil korunma .....	113
IX. Önerilen tedavi stratejileri .....	113
A. Atriyal fibrilasyon bulunan hastaların tedavi algoritmalarına genel bakış.....	113
1. Yeni saptanan atriyal fibrilasyon .....	113
2. Yineleyen paroksizmal atriyal fibrilasyon .....	114
3. Yineleyen direngen atriyal fibrilasyon.....	114
4. Kalıcı atriyal fibrilasyon .....	114
Ek I.....	115
Ek II.....	116
Ek III.....	119
Kaynaklar .....	120

## Başlarken

Hekimlik mesleğinin hastalıkların saptanması, tedavisi ya da önlenmesi amacıyla test edilen ve piyasaya sunulan tanınmış girişimlerin ve tedavilerin kullanımına ilişkin eleştirel değerlendirmelerde rol alması çok önemlidir. Bu girişim ve tedavilerin mutlak ve görece yarar ve risklerini belgeleyen verilerin uzmanlar tarafından titizlikle değerlendirilmesi yoluyla oluşturulacak kılavuzlar, tıbbi bakımı daha etkili kılacak, hastalarla ilgili sonuçları optimize edecek ve kaynakların en etkili stratejilere odaklanmasını sağlayarak toplam maliyeti olumlu etkileyecektir.

Amerikan Kardiyoloji Derneği Vakfı (American College of Cardiology Foundation, ACCF) ve Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association, AHA) 1980'lerden bu yana kardiyovasküler hastalık alanında bu gibi kılavuzlar geliştirmek üzere ortak çalışma yürütmektedirler. Bu çabalar, görevi önemli kardiyovasküler hastalıklar ve girişimler için uygulama kılavuzlarını geliştirmek, güncelleştirmek ya da gözden geçirmek olan ACC/AHA Uygulama Kılavuzu Görev Grubu tarafından yürütülmektedir. Görev Grubu bu kılavuzu Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology, ESC) ile işbirliği içinde geliştirmekten memnunk duymaktadır. Kanıtları değerlendirmek ve bağımsız bir yazar grubu olarak klinik uygulamalara yönelik yazılı önerileri geliştirmek ve güncelleştirmek üzere yazım komiteleri görevlendirilmiştir.

Bu 3 örgütün her biri tarafından, bireysel verileri incelemek ve kılavuzu yazmak üzere konuyla ilgili uzmanlar seçilmiştir. Uygun durumlarda bu sürece başka tıp ve uzmanlık alanlarından ek bazı temsilciler de dahil edilmiştir. Yazım komitelerinin görevi özellikle formel literatür taraması gerçekleştirmek, belli bir tedavi ya da girişimin lehindeki ve aleyhindeki kanıtların gücünü değerlendirmek ve veri bulunması durumunda sağlıkla ilgili beklenen sonuçları hesaplamak olarak tanımlanmıştır. Belli test ya da tedavilerin seçilmesinde rol oynayan, hastalara özgü modifiye edici özellikler, eşlik eden hastalıklar ve hasta tercihleri, ayrıca hangi sıklıkta izleme yapılması gerektiği ve maliyet etkinliği sorunları ele alınacaktır; ancak, bu kılavuzdaki önerilerin oluşturulmasında esas olarak etkinlik ve klinik sonuçlarının gözden geçirilmesi temel alınacaktır.

ACC/AHA Uygulama Kılavuzu Görev Grubu ve ESC Uygulama Kılavuzu Komitesi Yazım Komitesi, dış ilişkiler ya da kişisel çıkarlar sonucunda ortaya çıkabilecek tüm gerçek, olası ya da ön-

görülen çıkar çatışmalarını önlemek için mümkün olan tüm çabaları harcamaktadır. Özellikle, tüm Yazım Komitesi üyelerinden ve belgeyi değerlendiren hakemlerden, gerçek ya da olası çıkar çatışması olarak algılanabilecek, bu türden tüm ilişkilerini açıklayan bildirimde bulunmaları talep edilmektedir. Yazım Komitesi üyelerinin endüstriyle geçmişte kudukları, kılavuz geliştirme işleviyle bağlantılı sayılabilecek ilişkilerini de açıklamaları ısrarla vurgulanmaktadır. Bir Yazım Komitesi üyesinin görevi sırasında endüstriyle yeni bir ilişki geliştirmesi durumunda, kılavuz personelinin haberdar etmesi gerekmektedir. Yazım Komitesi üyesinin katkısının devam edip etmeyeceği gözden geçirilecektir. Bu bildirimler üst Görev Grubu tarafından gözden geçirilmekte, her toplantıda sözlü olarak tüm Yazım Komitesi üyelerine açıklanmakta ve gerçekleşen değişiklikler Yazım Komitesi tarafından güncelleştirilmekte ve gözden geçirilmektedir. ACC, AHA ve ESC World Wide Web sitelerinden ([http://www.acc.org/clinical/manual/manual\\_introltr.htm](http://www.acc.org/clinical/manual/manual_introltr.htm), <http://circ.ahajournals.org/manual/> ve <http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/Rules/>) erişim olanağı bulunan metodoloji el kitaplarından, endüstriyle ilişkiler de dahil olmak üzere kılavuz geliştirmede uygulanan politikalarla ilgili ayrıntılı bilgi edinilebilir. Bu kılavuzla bağlantılı olarak yazarların endüstriyle ilişkileri için Ek I'e, değerlendirmeci hakemlerin endüstriyle ilişkileri için de Ek II'ye bakılabilir.

Bu uygulama kılavuzunun özgül hastalıkların ve durumların tanısında, tedavisinde ve önlenmesinde genel olarak kabul edilebilir nitelikte bir dizi yaklaşımı tanımlayarak, tedaviden sorumlu hekimlere klinik kararlarında destek olması umulmaktadır. Bu kılavuzda çoğu durumda hasta çoğunluğunun ihtiyaçlarına uygun önlemler tanımlanmaya çalışılmaktadır. Bu kılavuzdaki öneriler mevcut güncel bilimsel kanıtların kapsamlı bir değerlendirmesi temelinde uzmanlar arasında oluşturulan görüş birliğini yansıtmakta ve hasta bakımını olumlu etkilemeleri umulmaktadır. Düzenleyici/ödemelerle ilgili kararlarda temel alınması durumunda, kılavuzun nihai hedefi bakım kalitesini yükseltmek ve en yüksek hasta çıkarlarına hizmet etmektir. Belli bir hastanın bakımıyla ilgili nihai karar, söz konusu hastanın içinde bulunduğu koşullar ışığında tedaviden sorumlu hekim ve hasta tarafından verilmelidir. Bazı koşullarda bu kılavuzdan sapmalar uygun olabilir.

Kılavuz her yıl ACC/AHA Uygulama Kılavuzu Görev Grubu ve ESC Uygulama Kılavuzu Komitesi tarafından gözden geçirilecek ve güncelleştirme ya da gözden geçirme ya da geçersizlik ya da geri çekilme kararı verilene kadar geçerli kabul edilecektir. Genel özet ve öneriler Journal of the American College of Cardiology'nin 15 Ağustos 2006 tarihli sayısında, Circulation dergisinin 15 Ağustos 2006 tarihli sayısında ve European Heart Journal'ın 16 Ağustos 2006 tarihli sayısında yayımlanmaktadır. Kılavuzun tam metni aynı Journal of the American College of Cardiology ve Circulation sayılarının internet versiyonlarında ve Europace'in 9 Eylül 2006 tarihli sayısında yayımlanmakta, ayrıca ACC ([www.acc.org](http://www.acc.org)), AHA ([www.americanheart.org](http://www.americanheart.org)) ve ESC ([www.escardio.org](http://www.escardio.org)) World Wide Web sitelerinden erişim olanağı sağlanmaktadır. Üç örgütten de tam metnin ve genel özeti kopyasını elde etmek mümkündür.

*Sidney C. Smith, Jr, MD, FACC, FAHA, FESC, ACC/AHA Uygulama Kılavuzu Görev Grubu Başkanı*

*Silvia G. Priori, MD, PhD, FESC, ESC Uygulama Kılavuzu Komitesi Başkanı*

## I. Giriş

### A. Komitenin örgütlenmesi ve kanıtların gözden geçirilmesi

Atriyal fibrilasyon (AF) yaşla prevalansı artan, uzun süreli en yaygın kalp ritim bozukluğudur. AF çoğu zaman yapısal kalp hastalıklarıyla bağlantılıdır, ancak AF hastalarının önemli bir bölümünde kalp hastalığı saptanamaz. AF ile ilişkili hemodinamik bozukluklar ve tromboembolik olaylar önemli boyutlarda morbidite, mortalite ve maliyete yol açmaktadır. Dolayısıyla, Amerikan Kardioloji Birliği (American College of Cardiology, ACC), Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association, AHA) ve Avrupa Kardioloji Derneği (European Society of Cardiology, ESC) tarafından, bu yaygın ve karmaşık aritminin optimum tedavisine yönelik bir kılavuz geliştirmek üzere bir komite oluşturulmuştur.

Komite ACC, AHA, ESC, Avrupa Kalp Ritmi Birliği (European Heart Rhythm Association, EHRA) ve Kalp Ritmi Derneği (Heart Rate Society, HRS) temsilcilerinden oluşmaktadır. Belge, bu örgütler tarafından atanan değerlendirmeciler tarafından incelenmiştir ve her yıl Görev Grubu tarafından yeniden değerlendirilecek ve Görev Grubu tarafından gözden geçirilmediği ya da geri çekilmediği sürece geçerli sayılacaktır.

ACC/AHA/ESC Yazım Komitesi Atriyal Fibrilasyon Hastalarının Tedavisine Yönelik 2001 Kılavuzunu Gözden Geçirmek amacıyla PubMed/MEDLINE ve Cochrane Library veritabanlarını kullanarak 2001 ile 2006 arasındaki yayınlara yönelik kapsamlı bir literatür taraması gerçekleştirmiştir. Taramada İngilizce dilindeki kaynaklar ve insanlarla yürütülen çalışmalar temel alınmıştır. Hastaların tedavisini anlama açısından önemli olması durumunda hayvan deneyleriyle ilişkili makalelerden de alıntı yapılmıştır.

#### Öneri sınıflandırması

- Sınıf I: Belli bir girişimin/tedavinin kârlı, yararlı ve etkili olduğuna ilişkin kanıtlar ve/veya genel görüş birliği bulunan durumlar.
- Sınıf II: Belli bir girişimi/tedaviyi uygulanmanın yararı/etkinliği konusunda birbiriyle çelişen kanıtlar ve/veya görüş ayrılığı olan durumlar.
  - Sınıf IIa: Kanıtlar/görüşlere yarar/etkinlik lehine.
  - Sınıf IIb: Kanıtlarda/görüşlerde yarar/etkinlik daha belirsiz.
- Sınıf III: Belli bir girişimin/tedavinin yararlı ya da etkili olmadığına, bazı durumlarda da zararlı olabileceğine ilişkin kanıtlar ve/veya genel görüş birliği bulunan durumlar.

#### Kanıt düzeyi

Kanıt düzeyi en yüksekten (A) en düşüğe (C) şöyle sıralanmıştır:

- A Kanıt Düzeyi: Çok sayıda rastgele yöntemli klinik çalışma ya da meta-analize dayanan veriler.
- B Kanıt Düzeyi: Tek bir rastgele yöntemli çalışmaya ya da rastgele yöntemli olmayan çalışmalara dayanan veriler.
- C Kanıt Düzeyi: Yalnızca uzmanların uzlaşma bildirileri, vaka çalışmaları ya da standart tedavi yaklaşımı.

### B. Bu kılavuzun ilk kez yayımlandığı 2001'den bu yana gerçekleşen değişiklikler

Yazım Komitesi 2001'den bu yana yayımlanmış kanıtları değerlendirmiş, ritim denetimi ve hız denetimi yaklaşımlarını uzun süreli tedaviyle karşılaştıranlar türünden başlıca klinik çalışma sonuçlarını kapsayan gözden geçirilmiş taslak önerileri hazırlamış-

tir. Metin, bu değişikliklerin AF tanısı ve patogenezi ve hız denetimindeki genel önceliklerden, tromboembolinin önlenmesine ve seçilmiş bazı hastalarda aritmiyi düzeltmeye ve normal sinüs ritmini sürdürmeye yönelik mevcut yöntemlere kadar tedavi yaklaşımı açısından ne anlama geldiğini yansıtacak biçimde yeniden düzenlenmiştir. Genişletilen bölümlerde ve önerilerde katetere dayalı ablasyon teknolojilerindeki ilerlemeler ele alınmıştır; bununla birlikte, hasta seçimi, optimum kateter yerleştirme/konumlandırma, mutlak tedavi başarı oranları ve komplikasyon sıklığı gibi yaşamsal önemde bazı ayrıntıların henüz yeterince tanımlanmadığı kabul edilmektedir. İlaç tedavisiyle ilgili bölümler Kuzey Amerika'da ve/veya Avrupa'da klinik kullanımı onaylanmış ilaçlarla insanlarda yürütülen çalışmalarla sınırlı tutulmuştur. Özel durumlarda AF gelişmesine yatkınlığı olan hastaların tedavisine ilişkin daha sağlam veriler bulunduğu için, bu gibi önerilerde bu kılavuzun ilk basımına göre daha yüksek kanıt düzeyleri temel alınmıştır. Diğer ACC/AHA ve ESC uygulama kılavuzlarıyla tutarlılığı sürdürebilmek için elden gelen tüm çabalar harcanmıştır.

### C. Atriyal fibrilasyon hastalarının tedavisine ilişkin öneriler

Öneri Sınıflandırması ve Kanıt Düzeyi ACC/AHA/ESC formatına uygun olarak aşağıdaki gibi ifade edilmiş ve Tablo 1'de tanımlanmıştır. Öneriler kanıtlara dayanmaktadır ve esas olarak yayımlanmış verileri temel almaktadır. Okur, bu önerileri destekleyen gerekçe ve kanıtları kapsamlı olarak betimleyen tam kılavuz metnine başvurabilir.

#### Öneriler

1. Atriyal fibrilasyon sırasında farmakolojik kalp hızı denetimi Sınıf I
  - (1) Direngen ya da kalıcı AF hastalarında dinlenme sırasında kalp hızının ölçülmesi ve farmakolojik ilaçlarla (vakaların çoğunda ya -bloker ya da dihidropiridin dışı kalsiyum kanal antagonistleri) kalp hızının denetim altına alınması önerilmektedir. (Kanıt Düzeyi: B)
  - (2) Hipotansiyon ya da kalp yetersizliğinde (KY) dikkatli olunması koşuluyla, preeksitasyon bulunmayan hastalarda AF'ye ventrikül yanıtını yavaşlatmak için, akut tedavi olarak intravenöz yoldan -blokerler (esmolol, metoprolol ya da propranolol) ya da dihidropiridin dışı kalsiyum kanal antagonistleri (verapamil, diltiazem) uygulanması önerilmektedir. (Kanıt Düzeyi: B)
  - (3) Aksesuar yol bulunmayan AF ve KY hastalarında kalp hızını denetim altına almak için, intravenöz yoldan digoksin ya da amiodaron uygulanması önerilmektedir. (Kanıt Düzeyi: B)
  - (4) Aktivite sırasında AF ile ilişkili semptomları olan hastalarda, kalp hızı denetiminin yeterli olup olmadığı egzersiz sırasında değerlendirilmeli ve kalp hızını fizyolojik sınırlar içinde tutmak için farmakolojik tedavide gerekli uyarlamalar yapılmalıdır. (Kanıt Düzeyi: C)
  - (5) AF hastalarında dinlenme halinde kalp hızı denetimi sağlanmada oral yoldan uygulanan digoksin etkilidir ve KY ve sol ventrikül (sol V) işlev bozukluğu olan hastalarda ya da sendanter kişilerde kullanım endikasyonu vardır. (Kanıt Düzeyi: C)

Tablo 1 Öneri ve kanıt düzeyi sınıflandırması uygulaması<sup>b</sup>

## Tedavi Etkisinin Büyüklüğü

	Simf I Yarar > > Risk	Simf Ila Yarar > > Risk Hedeflere odaklanan ek çalışmalar gerekmektedir	Simf Ilb Yarar ≥ Risk Geniş hedefli ek çalışmalar gerekmektedir; ek kayıt verileri yararlı olacaktır	Simf III Yarar ≥ Risk Ek çalışma gerekli değildir YARARLI OLMADIĞI ve ZARARLI OLABİLECEĞİ İÇİN Girişim/tedavi uygulanmamalıdır
<b>A Düzeyi</b> Toplumda çok sayıda (3-5) risk katmanı değerlendirilmiştir <sup>a</sup> Etki yönü ve büyüklüğünün genel tutarlılığı	Girişim/tedavi UYGULANMALIDIR • Girişim ya da tedavinin yararlı/etkili olduğu lehine önerisi • Çok sayıda rastgele yöntemli çalışma ya da meta-analizde yeterli kanıt	Girişimi/tedaviyi UYGULAMAK MAKULDÜR • Girişim ya da tedavinin yararlı/etkisi lehine öneri • Çok sayıda rastgele yöntemli çalışma ya da meta-analizde birbirine çelişen bazı kanıtlar	Girişim/tedavi DÜŞÜNÜLEBİLİR • Önerinin yararlılığı/etkinliği daha az kabul görmektedir • Çok sayıda rastgele yöntemli çalışma ya da meta-analizde birbirine çelişen çok sayıda kanıt	• Girişim ya da tedavinin yararlı/etkili olmadığına ve zararlı olabileceğine ilişkin öneri • Çok sayıda rastgele yöntemli çalışmada ya da meta-analizde yeterli kanıt
<b>B Düzeyi</b> Toplumda sınırlı sayıda (2-3) risk katmanı değerlendirilmiştir <sup>a</sup>	Girişim ya da tedavinin yararlı/etkili olduğu önerisi • Tek bir rastgele yöntemli çalışmada ya da rastgele yöntemli olmayan çalışmalarda sınırlı sayıda kanıt	Girişim ya da tedavinin yararlı/etkisi lehine • Tek bir rastgele yöntemli çalışmada ya da rastgele yöntemli olmayan çalışmalarda birbirine çelişen bazı kanıtlar	• Önerinin yararlılığı/etkinliği daha az kabul görmektedir • Tek bir rastgele yöntemli çalışmada ya da rastgele yöntemli olmayan çalışmalarda birbirine çelişen çok sayıda kanıt	• Girişim ya da tedavinin yararlı/etkili olmadığına ve zararlı olabileceğine ilişkin öneri • Tek bir rastgele yöntemli çalışmada ya da rastgele yöntemli olmayan çalışmalarda sınırlı sayıda kanıt
<b>C Düzeyi</b> Toplumda çok sınırlı sayıda (1-2) risk katmanı değerlendirilmiştir <sup>a</sup>	Girişim ya da tedavinin yararlı/etkili olduğu önerisi • Yalnızca uzman görüşü, vaka çalışmaları ya da tedavi standardı	Girişim ya da tedavinin yararlı/etkisi lehine öneri • Yalnızca birbirinden farklı uzman görüşleri, vaka çalışmaları, ya da tedavi standardı	• Önerinin yararlılığı/etkinliği daha az kabul görmektedir • Yalnızca gelişmiş uzman görüşleri, vaka çalışmaları ya da tedavi standardı	• Girişim ya da tedavinin yararlı/etkili olmadığına ve zararlı olabileceğine ilişkin öneri • Yalnızca uzman görüşü, vaka çalışmaları, ya da tedavi standardı

## Tedavi Etkisinin Tahmini Kesinliği

<sup>a</sup>Klinik çalışmalarda ya da kayıtlarda, cinsiyet, yaş, diyabet öyküsü, daha önce geçirilmiş miyokard infarktüsü öyküsü, kalp yetersizliği ve önceden aspirin kullanımı öyküsü gibi farklı altgruplarda yararlılığı/etkinliğe ilişkin veriler bulunmamaktadır. B ya da C Kanıt Düzlemindeki bir öneri, önerinin zayıf olduğu anlamına gelmez. Kılavuzda ele alınan önemli birçok klinik soruyu klinik çalışmalarda ele almak mümkün değildir. Rastgele yöntemli çalışmalar bulunmasa bile, belli bir test ya da tedavinin yararlı ya da etkili olduğuna ilişkin çok açık bir klinik konsensus bulunabilir.

<sup>b</sup>ACC/AHA Uygulama Kılavuzu Çalışma Grubu (ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines) 2003'te öneriler kaleme alınırken kullanılacak ifadeler listesi önermiştir. Kılavuzdaki bütün öneriler, düşüncenin bütününe ifade eden tam cümlelerle kaleme alınmıştır ve öneri belgenin (öneri gruplarının üst başlıkları da dahil olmak üzere) kalan bölümlerinden ayrı ele alınsa bile, önerilmesi amaçlanan düşünceyi tam olarak ifade edilebilmektedir. Bu yaklaşımın okurların kılavuzu anlamalarını kolaylaştıracağı ve tek tek öneri düzeyleri üzerinde durulmasını sağlayacağı umuyoruz.



## Sınıf IIa

- (1) AF hastalarında gerek dinlenme halinde, gerekse egzersiz sırasında kalp hızını denetim altına almada digoksin ile -bloker ya da dihidropiridin dışı kalsiyum kanal antagonisti kombinasyonu uygulanması akla uygundur. İlaç seçiminde tek tek hastalar göz önünde bulundurulmalı ve bradikardiyi önlemek için doz ayarlanmalıdır. (Kanıt Düzeyi: B)
- (2) Farmakolojik tedavi yetersizse ya da tedaviye yan etkiler eşlik ediyorsa, kalp hızını denetim altına almak için AV nod ya da aksesuar yol ablasyonu yapılmalıdır. (Kanıt Düzeyi: B)
- (3) AF hastalarında diğer önlemlerin başarısız ya da kontrendike olması durumunda, kalp hızını denetim altına almada intravenöz amiodaron yararlı olabilir. (Kanıt Düzeyi: C)
- (4) AF ve aksesuar yol bulunan hastalarda elektriksel kardiyoversiyonun gerekli olmaması durumunda, intravenöz prokainamid ya da ibutilid akla uygun diğer bir seçenektir. (Kanıt Düzeyi: C)

## Sınıf IIb

- (1) AF hastalarında dinlenme halinde ve egzersiz sırasında ventrikül hızı -blokerle yeterince denetim altına alınmadığında, tek başına ya da oral amiodaron ile kombinasyon halinde dihidropiridin dışı kalsiyum kanal antagonistleri ya da digoksin uygulamasıyla kalp hızı denetim altına alınabilir. (Kanıt Düzeyi: C)
- (2) Aksesuar yol iletimi bulunan stabil AF hastalarında hemodinamik açıdan intravenöz prokainamid, dizopiramid, ibutilid ya da amiodaron düşünülebilir. (Kanıt Düzeyi: B)
- (3) AF hastalarında kalp hızı farmakolojik ilaçlarla denetim altına alınamazsa ya da taşikardiye bağlı kardiyomiopatiye dönüşürse, kalp hızını denetim altına almada kateter kılavuzluğunda AV nod ablasyonu düşünülebilir. (Kanıt Düzeyi: C)

## Sınıf III

- (1) Paroksizmal AF bulunan hastalarda ventrikül yanıt hızını denetim altına almada dijital tek ilaç olarak kullanılmamalıdır. (Kanıt Düzeyi: B)
- (2) AF hastalarında ventrikül hızı ilaçla denetim altına alınmaya çalışılmadan önce, kateterle AV nod ablasyonu yapılmamalıdır. (Kanıt Düzeyi: C)
- (3) Dekompansé KY ve AF hastalarında, intravenöz yoldan dihidropiridin dışı kalsiyum kanal antagonistleri uygulanması hemodinamik bozulmayı alevlendirebilir ve önerilmemektedir. (Kanıt Düzeyi: C)
- (4) AF ve preeksitasyon sendromu bulunan hastalarda intravenöz yoldan dijital glikozidleri ya da dihidropiridin dışı kalsiyum kanal antagonistleri uygulanması ventrikül yanıtında paradoks hızlanmaya neden olabilir ve önerilmemektedir. (Kanıt Düzeyi: C)

**2. Tromboembolinin önlenmesi**

(Kardiyoversiyon uygulanan AF hastalarında antitrombotik tedaviye ilişkin öneriler için, bkz. Bölüm I.C.3.d.)

## Sınıf I

- (1) Tek başına AF ya da kontrendikasyon bulunan kişiler dışında, bütün AF hastalarında tromboemboliyi önlemek için antitrombotik tedavi önerilmektedir. (Kanıt Düzeyi: A)

- (2) Antitrombotik ilaç seçiminde mutlak inme ve kanama riski ve tek tek hastalarda tedavinin görece risk ve yararları temel alınmalıdır. (Kanıt Düzeyi: A)
- (3) Mekanik kalp kapağı bulunmayan yüksek inme riski altındaki hastalarda, vitamin K antagonistleriyle kronik oral antikoagülan tedavi önerilmekte ve kontrendikasyon yoksa, hedeflenen uluslararası normalleştirilmiş oran (international normalized ratio, INR) 2.0 ile 3.0 olacak şekilde dozun ayarlanması gerektiği bildirilmektedir. AF hastalarında inme riskiyle en fazla bağlantılı faktörler, daha önce geçirilmiş tromboemboli (inme, geçici iskemik atak [GIA] ya da sistemik emboli) ve romatizmal mitral darlıktır. (Kanıt Düzeyi: A)
- (4) Birden çok orta derecede risk faktörü olan hastalarda vitamin K antagonistleri ile antikoagülasyon önerilmektedir. Bu faktörler arasında 75 ya da daha ileri yaş, hipertansiyon, KY, sistolik sol V işlev bozukluğu (%35 ya da daha düşük ejeksiyon fraksiyonu ya da %25'in altında fraksiyonel kısalma) ve diabetes mellitus bulunmaktadır. (Kanıt Düzeyi: A)
- (5) INR tedavinin başlangıcında en az haftada bir kez, antikoagülasyon stabilleştikten sonra da ayda bir kez değerlendirilmelidir. (Kanıt Düzeyi: A)
- (6) Düşük riskli hastalarda ya da oral antikoagülasyona kontrendikasyon bulunanlarda K vitamini antagonistlerine alternatif olarak günde bir kez 81–325 mg aspirin önerilmektedir. (Kanıt Düzeyi: A)
- (7) Mekanik kalp kapağı bulunan AF hastalarında antikoagülasyon yoğunluğu belirlenirken protez tipi temel alınmalı ve INR'nin en az 2.5 düzeyinde sürdürülmesine özen gösterilmelidir. (Kanıt Düzeyi: B)
- (8) Atriyal flutter ve AF gelişen hastalarda antitrombotik tedavi önerilmektedir. (Kanıt Düzeyi: C)

## Sınıf IIa

- (1) Valvüler olmayan AF ve aşağıdaki, geçerliliği gösterilmiş risk faktörlerinden 1'i bulunan hastalarda, kanama komplikasyonları açısından risk değerlendirmesi, hastanın kendi durumuna uyarlanan kronik antikoagülasyonu güvenli bir biçimde sürdürme yetisi ve hasta tercihleri temelinde, birincil tromboemboliden korunma amacıyla aspirin ya da K vitamini antagonistleri ile antitrombotik tedavi uygulanması akla uygundur: 75 ya da daha ileri yaş (özellikle kadın hastalarda), hipertansiyon, KY, sol V işlev bozukluğu ya da diabetes mellitus. (Kanıt Düzeyi: A)
- (2) Valvüler olmayan AF ve aşağıdaki, geçerliliği daha az gösterilmiş risk faktörlerinden 1'i ya da birden çoğu bulunan hastalarda tromboemboliden korunma amacıyla aspirin ya da K vitamini antagonistleri ile antitrombotik tedavi uygulanması akla uygundur: yaşın 65 ile 74 arasında olması, kadın cinsiyet ya da KAH. İlaç seçiminde kanama komplikasyonları açısından risk değerlendirmesi, hastanın kendi durumuna uyarlanan kronik antikoagülasyonu güvenli bir biçimde sürdürme yetisi ve hasta tercihleri temel alınmalıdır. (Kanıt Düzeyi: B)
- (3) AF paterninden (yani, paroksizmal, direngen ya da kalıcı AF) bağımsız olarak antitrombotik tedavi seçiminde aynı ölçütleri temel almak akla uygundur. (Kanıt Düzeyi: B)
- (4) Mekanik kalp kapak protezi bulunmayan AF hastalarında, kanama riski taşıyan cerrahi ve tanısal girişimlerde, yerine heparin uygulamaksızın 1 haftaya kadar bir süre için antikoagülasyonu kesmek akla uygundur. (Kanıt Düzeyi: C)

- (5) Antikoagülasyon gereksinimini düzenli aralıklarla yeniden değerlendirmek akla uygundur. (*Kanıt Düzeyi: C*)

#### Sınıf IIb

- (1) Kanama riski görece yüksek, ancak oral antikoagülan tedaviye açık bir kontrendikasyon bulunmayan 75 ve daha ileri yaştaki hastalarda ve tromboemboli açısından orta derecede risk faktörü bulunmasına karşılık, standart olarak 2.0 ile 3.0 arasındaki INR hedefini güvenli bir biçimde tolere edemeyen diğer hastalarda, birincil iskemik inme ve sistemik embolinin önlenmesi için 2.0 (yayılım aralığı 1.6 ile 2.5) düzeyinde daha düşük bir INR hedefi düşünülebilir. (*Kanıt Düzeyi: C*)
- (2) Yüksek risk altındaki hastalarda cerrahi girişimler nedeniyle 1 haftadan uzun süre oral antikoagülasyonun kesilmesi gerektiğinde, fraksiyonlanmamış (standart) heparin ya da subkütan enjeksiyonla düşük molekül ağırlıklı heparin uygulanabilir; ancak bu durumda bu seçeneklerin etkinliği belirsizdir. (*Kanıt Düzeyi: C*)
- (3) AF hastalarında perkütan koroner girişim ya da revaskülarizasyon cerrahisi ardından miyokardiyal iskemik olayları önlemek için, antikoagülasyonla eşzamanlı olarak düşük doz aspirin (günde 100 mg'dan daha az) ve/veya klopidogrel (günde 75 mg) uygulanabilir, ancak bu stratejiler ayrıntılı olarak değerlendirilmemiştir ve kanama riskinde artışla bağlantılıdır. (*Kanıt Düzeyi: C*)
- (4) Perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda periferik arteriyel giriş yerinde kanamayı önlemek için, antikoagülasyon durdurulabilir, ancak bu girişimden sonra mümkün olduğunca erken bir aşamada K vitamini antagonistleri yeniden başlatılmalı ve doz ayarlaması yapılarak terapötik yayılım aralığı içinde INR düzeyine ulaşılmalıdır. Bu kesilme sırasında geçici olarak aspirin uygulanabilir, ancak daha sonra idame rejimi olarak, günde bir kez 75 mg klopidogrel, artı varfarin (INR 2.0 ile 3.0) kombinasyonu uygulanmalıdır. Klopidogrel çıplak metal stent uygulamasından sonra minimum 1 ay boyunca, sirolimus kaplı stent uygulamasından sonra en az 3 ay boyunca, paklitaksel kaplı stent uygulamasından sonra en az 6 ay boyunca, seçilmiş bazı hastalarda da 12 ay ya da daha uzun bir süre uygulanmalıdır; koroner olay gelişmemesi durumunda daha sonra tekli tedavi olarak varfarin devam ettirilebilir. Varfarin klopidogrel ya da düşük doz aspirin ile kombinasyon halinde uygulanıyorsa, dikkatli bir doz ayarı yapılmalıdır. (*Kanıt Düzeyi: C*)
- (5) Kalp hastalığı ya da tromboemboli açısından risk faktörü bulunmayan 60 yaşın altındaki AF hastalarında (tek başına AF) tedavi uygulanmaması durumunda tromboemboli riski düşüktür ve kanama riskiyle karşılaştırılmalı olarak aspirin tedavisiyle birincil inme önlenmesinin etkililiği kesin olarak gösterilmemiştir. (*Kanıt Düzeyi: C*)
- (6) Düşük yoğunlukta antikoagülasyon (INR 2.0 ile 3.0) tedavisi sırasında iskemik inme ya da sistemik embolisi süren AF hastalarında, tedavi rejimine bir antitrombotik ilaç eklemek yerine, antikoagülasyonun yoğunluğunu artırarak maksimum INR hedefi olarak 3.0 ile 3.5 düzeyine çıkarmak akla uygun olabilir. (*Kanıt Düzeyi: C*)

#### Sınıf III

Kalp hastalığı olmayan (tek başına AF) ya da tromboemboli açısından herhangi bir risk faktörü taşımayan, 60 yaşın altın-

daki hastalarda birincil inme prevansiyonu olarak K vitamini antagonistleriyle uzun süreli antikoagülasyon önerilmemektedir. (*Kanıt Düzeyi: C*)

### 3. Atriyal fibrilasyonda kardiyoversiyon

#### a. Farmakolojik kardiyoversiyon

##### Sınıf I

AF'de farmakolojik kardiyoversiyon için flekainid, dofetilid, propafenon ya da ibutilid uygulanması önerilmektedir. (*Kanıt Düzeyi: A*)

##### Sınıf IIa

- (1) AF'de farmakolojik kardiyoversiyon için amiodaron uygulanması akla uygun bir seçenektir. (*Kanıt Düzeyi: A*)
- (2) Sinüs ya da AV nod işlev bozukluğu, dal bloğu, QT-aralığı uzaması, Brugada sendromu ya da yapısal kalp hastalığı olmayan seçilmiş bazı hastalarda, hastanede tedavinin güvenli olduğu kanıtlandıktan sonra, hastane dışında direngen AF'yi sona erdirmek için oral yoldan tek bir bolus dozu olarak propafenon ya da flekainid ("cep hapı") uygulanabilir. Antiaritmik ilaca başlanmadan önce, atriyal flutter geliştiğinde hızlı AV iletime yol açmasını önlemek için bir -bloker ya da dihidropiridin dışı kalsiyum kanal antagonisti verilmelidir. (*Kanıt Düzeyi: C*)
- (3) Paroksizmal ya da direngen AF hastalarında sinüs ritmine hızla geri dönülmesi gerekli görülmezse, ayakta tedavi olarak amiodaron uygulanması yararlı olabilir. (*Kanıt Düzeyi: C*)

##### Sınıf IIb

AF'de farmakolojik kardiyoversiyon için kinidin ya da prokainamid uygulaması düşünülebilir, ancak bu ilaçların yararı kesin olarak gösterilememiştir. (*Kanıt Düzeyi: C*)

##### Sınıf III

- (1) Digoksin ve sotalol AF'de farmakolojik kardiyoversiyonda zararlı olabilir ve önerilmemektedir. (*Kanıt Düzeyi: A*)
- (2) AF'nin sinüs ritmine dönüştürülmesinde, kinidin, prokainamid, dizopiramid ve dofetilid hastane dışında başlatılmamalıdır. (*Kanıt Düzeyi: B*)

#### b. Doğru akımla elektriksel kardiyoversiyon

##### Sınıf I

- (1) Sürmekte olan miyokard iskemisi, semptomatik hipotansiyon, angina ya da KY bulunan AF hastalarında, farmakolojik önlemlere hızlı bir ventrikül yanıtı alınamazsa, derhal R dalgasıyla senkronize doğrudan elektriksel kardiyoversiyon uygulanması önerilmektedir. (*Kanıt Düzeyi: C*)
- (2) Preeksitasyon bulunan AF hastalarında çok hızlı taşikardi gelişmesi ya da hemodinamik stabilitenin bozulması durumunda, derhal doğru akımla elektriksel kardiyoversiyon uygulanması önerilmektedir. (*Kanıt Düzeyi: B*)
- (3) Hemodinamik stabilitenin bozulmadığı hastalarda, AF semptomları hasta için kabul edilemez düzeydeyse kardiyoversiyon önerilmektedir. Kardiyoversiyondan sonra AF'nin erken yinelemesi durumunda, antiaritmik ilaç uygulaması ardından, doğru akımla elektriksel kardiyoversiyon girişimleri tekrarlanabilir. (*Kanıt Düzeyi: C*)

## Sınıf IIa

- (1) AF hastalarında uzun dönemli tedavi stratejisinin bir parçası olarak sinüs ritmini geri getirmede doğru akımla elektriksel kardiyoversiyon yararlı olabilir. (Kanıt Düzeyi: B)
- (2) Semptomatik ya da yineleyen AF tedavisinde hasta tercihlerini göz önüne alarak, kardiyoversiyonları seyrek tekrarlarma kararına varmak akla uygundur. (Kanıt Düzeyi: C)

## Sınıf III

- (1) Çok sayıda kardiyoversiyon girişiminden sonra profilaktik antiaritmik ilaç tedavisine karşın AF yineleme dönemleri arasında görece kısa süreli sinüs ritmi yaşayan hastalarda doğru akımla elektriksel kardiyoversiyonun sık sık tekrarlanması önerilmemektedir. (Kanıt Düzeyi: C)
- (2) Dijital toksisitesi ya da hipopotasemi bulunan hastalarda elektriksel kardiyoversiyon kontrendikedir. (Kanıt Düzeyi: C)

## c. Doğru akımla elektriksel kardiyoversiyonun farmakolojik yoldan desteklenmesi

## Sınıf IIa

- (1) Amiodaron, flekainid, ibutilid, propafenon ya da sotalol ile ön tedavi, doğru akımla elektriksel kardiyoversiyonun başarılı olmasına yardım edebilir ve yineleyen AF'yi önleyebilir. (Kanıt Düzeyi: B)
- (2) Başarılı bir kardiyoversiyondan sonra AF'nin yinelediği hastalarda, profilaktik antiaritmik ilaç uygulaması ardından girişimi yinelemek yararlı olabilir. (Kanıt Düzeyi: C)

## Sınıf IIb

- (1) Direngen AF bulunan hastalarda, -blokerler, dizopiramid, diltiazem, dofetilid, prokainamid ya da verapamil uygulanması düşünülebilir; ancak bu ilaçların doğru akımla elektriksel kardiyoversiyonun başarısını destekleme ya da AF'nin erken yinelemesini önleme açısından etkinliği belirsizdir. (Kanıt Düzeyi: C)
- (2) Kalp hastalığı bulunmayan hastalarda AF'de kardiyoversiyonun başarısını desteklemek için hastane dışında antiaritmik ilaca başlanması düşünülebilir. (Kanıt Düzeyi: C)
- (3) Bazı kalp hastalığı formları bulunan hastalarda, bu ilaçların hastada güvenli olduğu doğrulandıktan sonra, AF'de kardiyoversiyonun başarısını desteklemek için hastane dışında antiaritmik ilaç uygulanması düşünülebilir. (Kanıt Düzeyi: C)

## d. Kardiyoversiyon uygulanan atriyal fibrilasyon hastalarında tromboembolinin önlenmesi

## Sınıf I

- (1) AF süresi 48 saat ya da daha uzun olan ya da AF süresi bilinmeyen hastalarda, sinüs ritmini geri getirmek için hangi yöntem (elektriksel ya da farmakolojik) kullanılırsa kullanılsın, kardiyoversiyondan önce en az 3 hafta boyunca, kardiyoversiyondan sonra da en az 4 hafta boyunca antikoagülasyon (INR 2.0 ile 3.0) önerilmektedir. (Kanıt Düzeyi: B)
- (2) AF süresi 48 saatten uzun olan ve hemodinamik stabilite- nin bozulması nedeniyle derhal kardiyoversiyon uygulanması gereken hastalarda, (kontrendikasyon olmaması ko-

şuluyla) eşzamanlı heparin uygulanmalıdır; uygulamaya intravenöz bolus enjeksiyonuyla başlanmalı, ardından da aktive parsiyel tromboplastin zamanını referans kontrol değerinin 1.5 ile 2 katı uzatacak şekilde doz ayarı yapılarak sürekli infüzyonla devam edilmelidir. Bundan sonra, elektif kardiyoversiyon uygulanan hastalarda olduğu gibi, en az 4 hafta boyunca oral antikoagülasyon (INR 2.0-3.0) uygulanmalıdır. Bu endikasyonda subkütan yoldan düşük molekül ağırlıklı heparin uygulamasını destekleyen veri miktarı sınırlıdır. (Kanıt Düzeyi: C)

- (3) AF süresi 48 saatten kısa olan ve tabloya hemodinamik instabilite (angina pectoris, miyokard infarktüsü [ME], şok ya da pulmoner ödem) eşlik eden hastalarda, daha önce antikoagülasyon başlatılması için zaman yitirmeksizin kardiyoversiyon uygulanmalıdır. (Kanıt Düzeyi: C)

## Sınıf IIa

- (1) AF başlangıcını izleyen 48 saat içinde, kardiyoversiyondan önce ya da antikoagülasyon uygulamasında hastanın tromboemboli riski temel alınabilir. (Kanıt Düzeyi: C)
- (2) AF'de kardiyoversiyondan önce antikoagülasyona bir alternatif olarak, transözofageal ekokardiyografiyle (TEE) sol atriyumda (sol A) ya da sol atriyal apendikte (sol AA) trombüs aramak akla uygundur. (Kanıt Düzeyi: B)
- (2a) Trombüs saptanamayan hastalarda, fraksiyonlanmamış heparin ile antikoagülasyonun (örneğin; oral K vitamini antagonistleri [örn., varfarin] ile INR değeri 2.0 ya da daha fazla olacak şekilde oral antikoagülasyon sağlanana kadar, bu uygulama intravenöz bolus enjeksiyonla başlatılır ve ardından aktive parsiyel tromboplastin zamanını referans kontrol değerinin 1.5 ile 2 katı uzatacak şekilde doz ayarı yapılarak infüzyonla sürdürülür) ardından derhal kardiyoversiyon uygulanması akla uygundur (Kanıt Düzeyi: B). Elektif kardiyoversiyon uygulanan hastalarda olduğu gibi, daha sonra oral antikoagülasyonun (INR 2.0-3.0) en az 4 hafta boyunca sürdürülmesi akla uygundur (Kanıt Düzeyi: B) Bu endikasyonda subkütan yoldan düşük molekül ağırlıklı heparin uygulamasını destekleyen veri miktarı sınırlıdır. (Kanıt Düzeyi: C)
- (2b) TEE ile trombüs saptanan hastalarda, sinüs ritminin geri gelmesinden önce en az 3 hafta boyunca, sonra da en az 4 hafta boyunca oral antikoagülasyon (INR 2.0 ile 3.0) uygulanması akla uygundur ve bu gibi vakalarda çoğu zaman tromboemboli riski yüksek olmaya devam edeceği için, görünüşte başarılı bir kardiyoversiyondan sonra antikoagülasyonun daha da uzun sürdürülmesi uygun olabilir. (Kanıt Düzeyi: C)
- (3) Atriyal flutter gelişmesi ardından kardiyoversiyon uygulanan hastalarda, AF hastalarındaki önerilere göre antikoagülasyon uygulanması yararlı olabilir. (Kanıt Düzeyi: C)

## 4. Sinüs Ritminin Sürdürülmesi

## Sınıf I

Antiaritmik ilaç tedavisine başlanmadan önce, AF'ye yatkınlık oluşturan nedenlerin ya da geri dönüşlü nedenlerin tedavisi önerilmektedir. (Kanıt Düzeyi: C)

## Sınıf IIa

- (1) AF hastalarında sinüs ritmini sürdürmek ve taşikardiye bağ-



- lı kardiyomyopatiyi önlemek için farmakolojik tedavi yararlı olabilir. (Kanıt Düzeyi: C)
- (2) Antiaritmik ilaç tedavisinde iyi tolere edilen, sık olmayan AF yinelemeleri başarısız sonuç anlamına gelmez. (Kanıt Düzeyi: C)
- (3) Eşlik eden kalp hastalığı bulunmayan AF hastalarında, ilaç iyi tolere ediliyorsa ayakta antiaritmik ilaç tedavisine başlanması akla uygundur. (Kanıt Düzeyi: C)
- (4) Yapısal kalp hastalığı olmayan, tek başına AF hastaları arasında, ilacın başlatılması sırasında sinüs ritmi süren paroksizmal AF hastalarında ayakta tedavi olarak propafenon ya da flekainide başlanması yararlı olabilir. (Kanıt Düzeyi: B)
- (5) Hafif dereceli kalp hastalığı bulunan ya da kalp hastalığı bulunmayan, paroksizmal AF'ye yatkınlığı olan kişilerde, başlangıçtaki düzeltilmemiş QT aralığı 460 msn'in altındaysa, serum elektrolitleri normalse ve sınıf III ilaçla ilişkili proaritmikle bağlantılı risk faktörleri yoksa, sinüs ritminde ayakta sotalol tedavisi yararlı olabilir. (Kanıt Düzeyi: C)
- (6) Hafif sol A genişlemesi olan ya da hiç genişleme olmayan semptomatik hastalarda yineleyen AF'nin önlenmesinde, kateterle ablasyon farmakolojik tedavi yanında akla uygun bir başka seçenektir. (Kanıt Düzeyi: C)

#### Sınıf III

- (1) Belli bir ilaçla proaritmik için iyi tanımlanmış risk faktörleri olan AF hastalarında, sinüs ritminin sürdürülmesinde söz konusu ilaçla antiaritmik tedavi önerilmemektedir. (Kanıt Düzeyi: A)
- (2) Çalışan bir elektronik kardiyak pacemaker bulunmadığı sürece, ileri evre sinüs nodu hastalığı ya da atriyoventriküler (AV) nod işlev bozukluğu bulunan hastalarda, sinüs ritminin farmakolojik tedaviyle sürdürülmesi önerilmemektedir. (Kanıt Düzeyi: C)

### 5. Özel Durumlar

#### a. Postoperatif Atriyal Fibrilasyon

##### Sınıf I

- (1) Kalp ameliyatı geçirecek hastalarda postoperatif AF'yi önlemek için, kontrendikasyon yoksa oral  $\beta$ -bloker tedavisi önerilmektedir. (Kanıt Düzeyi: A)
- (2) Postoperatif AF gelişen hastalarda kalp hızını denetim altına almak için, AV nodu bloke eden ilaçların uygulanması önerilmektedir. (Kanıt Düzeyi: B)

##### Sınıf IIa

- (1) Preoperatif amiodaron uygulaması, kalp ameliyatı geçiren hastalarda AF insidansını azaltmakta ve postoperatif AF riski yüksek olan hastalarda uygun bir profilaktik tedavi oluşturmaktadır. (Kanıt Düzeyi: A)
- (2) Ameliyat geçirmeyen hastalarda önerildiği gibi, postoperatif AF gelişen hastalarda da ibutilid ile farmakolojik kardiyoversiyonla ya da doğru akımla uygulanan elektriksel kardiyoversiyonla sinüs ritmini geri getirmek akla uygundur. (Kanıt Düzeyi: B)
- (3) AF gelişen diğer hastalarda önerildiği gibi, postoperatif tedaviye yanıt vermeyen AF hastalarında sinüs ritmini geri getirmek için antiaritmik ilaç uygulamak akla uygundur. (Kanıt Düzeyi: B)

- (4) Ameliyat geçirmeyen hastalarda önerildiği gibi, postoperatif AF gelişen hastalarda da antitrombotik ilaç uygulamak akla uygundur. (Kanıt Düzeyi: B)

##### Sınıf IIb

Kalp cerrahisi ardından AF gelişme riski olan hastalarda profilaktik sotalol uygulanması düşünülebilir. (Kanıt Düzeyi: B)

#### b. Akut Miyokard Infarktüsü

##### Sınıf I

- (1) Akut MI ve AF bulunan hastalarda şiddetli hemodinamik bozulma ya da denetim altına alınamayan iskemi gelişmesi ya da farmakolojik ilaçlarla yeterli kalp hızı denetimi sağlanamaması durumunda, doğrudan elektriksel kardiyoversiyon önerilmektedir. (Kanıt Düzeyi: C)
- (2) Akut MI hastalarında AF'ye hızlı ventrikül yanıtını yavaşlatmak ve sol V işlevini iyileştirmek için intravenöz amiodaron uygulanması önerilmektedir. (Kanıt Düzeyi: C)
- (3) Klinik sol V işlev bozukluğu, bronkospazm ya da AV blok olmayan akut MI hastalarında AF'ye hızlı ventrikül yanıtını yavaşlatmak için intravenöz  $\beta$ -blokerler ve dihidropiridin dışı kalsiyum antagonistleri önerilmektedir. (Kanıt Düzeyi: C)
- (4) AF ve akut MI hastalarında antikoagülasyon için bir kontrendikasyon bulunmaması koşuluyla, sürekli intravenöz infüzyonla ya da aralıklı subkütan enjeksiyonla, aktive parsiyel tromboplastin zamanını referans kontrol değerinin 1.5 ilâ 2 katı uzatacak şekilde doz ayarı yapılarak fraksiyonlanmamış heparin uygulanması önerilmektedir. (Kanıt Düzeyi: C)

##### Sınıf IIa

İleri derecede sol V işlev bozukluğu ve KY ile bağlantılı akut MI ve AF bulunan hastalarda hızlı ventrikül yanıtını yavaşlatmak ve sol V işlevini iyileştirmek amacıyla intravenöz dijital uygulanması akla uygundur. (Kanıt Düzeyi: C)

##### Sınıf III

Akut MI koşullarında AF hastalarına IC sınıfından antiaritmik ilaç uygulanması önerilmemektedir. (Kanıt Düzeyi: C)

#### c. Wolff-Parkinson-White (WPW) preeksitasyon sendromuyla bağlantılı atriyal fibrilasyonun tedavisi

##### Sınıf I

- (1) WPW sendromu bulunan semptomatik AF hastalarında, özellikle de yüksek kalp hızına bağlı senkop gelişen ya da kısa refrakter dönemli aksesuar yol bulunanlarda aksesuar yolun kateterle ablasyonu önerilmektedir. (Kanıt Düzeyi: B)
- (2) Hemodinamik instabiliteyle bağlantılı hızlı ventrikül yanıtı AF bulunan, anterograd aksesuar yolun refrakter döneminin kısa olduğu hastalarda ventriküler fibrilasyonu önlemek için derhal doğru akımla elektriksel kardiyoversiyon önerilmektedir. (Kanıt Düzeyi: B)
- (3) Elektrokardiyogramda (EKG) geniş (120 msn ya da daha uzun süreli) QRS kompleksi ya da hızlı preeksite ventriküler yanıt eşliğinde, hemodinamik instabiliteye yol açmayan AF gelişen WPW hastalarında sinüs ritmini geri getirmek için intravenöz prokainamid ya da ibutilid önerilmektedir. (Kanıt Düzeyi: C)

## Sınıf IIa

Aksesuar yolda iletim bulunan AF hastalarında ventrikül hızı çok yükseldiğinde, intravenöz flekainid ya da doğru akımla elektriksel kardiyoversiyon akla uygundur. (Kanıt Düzeyi: B)

## Sınıf IIb

Aksesuar yolda iletim bulunan, hemodinamik açıdan stabil AF hastalarında intravenöz kinidin, prokainamid, dizopiramid, ibutilid ya da amiodaron uygulamak akla uygun olabilir. (Kanıt Düzeyi: B)

## Sınıf III

AF sırasında preeksite ventrikül aktivasyonu bulunan WPW sendromlu hastalarda, intravenöz yoldan dijital glikozidlerinin ya da dihidropiridin dışı kalsiyum kanal antagonistlerinin uygulanması önerilmemektedir. (Kanıt Düzeyi: B)

## d. Hipertiroidi

## Sınıf I

- (1) Tirotoksikoz komplikasyonu olarak AF gelişen hastalarda, kontrendikasyon yoksa, ventrikül yanıt hızını denetim altına almak için  $\beta$ -bloker uygulanması önerilmektedir. (Kanıt Düzeyi: B)
- (2) AF ve tirotoksikoz bulunan hastalarda ventrikül hızını denetim altına almada  $\beta$ -bloker kullanılmıyorsa, dihidropiridin dışı kalsiyum kanal antagonistlerinin (diltiazem ya da verapamil) uygulanması önerilmektedir. (Kanıt Düzeyi: B)
- (3) Tirotoksikozla bağlantılı AF hastalarında tromboemboliyi önlemek için, inme açısından diğer risk faktörleri bulunan AF hastalarında olduğu gibi oral antikoagülasyon (INR 2.0-3.0) önerilmektedir. (Kanıt Düzeyi: C)
- (4) Ötiroidi durumu yeniden sağlandıktan sonra, antitrombotik profilaksi önerileri hipertiroidi bulunmayan hastalardaki gibidir. (Kanıt Düzeyi: C)

## e. Gebelik Sırasında Atriyal Fibrilasyon Tedavisi

## Sınıf I

- (1) AF gelişen gebe kadınlarda ventrikül yanıt hızını denetim altına almak için, digoksin ile birlikte bir  $\beta$ -bloker ya da bir dihidropiridin dışı kalsiyum kanal antagonisti önerilmektedir. (Kanıt Düzeyi: C)
- (2) AF nedeniyle hemodinamik stabilitesi bozulan gebelerde doğru akımla elektriksel kardiyoversiyon önerilmektedir. (Kanıt Düzeyi: C)
- (3) AF gelişen bütün gebe kadınların (tek başına AF ve/veya düşük tromboembolik risk dışında) gebelik boyunca tromboemboliden korunması önerilmektedir. Tedavi (antikoagülan ya da aspirin) gebeliğin evresine göre seçilmelidir. (Kanıt Düzeyi: C)

## Sınıf IIb

- (1) Tromboemboli açısından risk faktörleri ve AF bulunan hastalarda gebeliğin ilk üç ayında ve son ayında heparin uygulanması düşünülebilir. Bu amaçla, aktive parsiyel tromboplastin zamanını referans kontrol değerinin 1.5 ilâ 2 katı uzatmaya yeterli dozda olacak şekilde, sürekli intravenöz

infüzyonla ya da aralıklı subkütan enjeksiyonlarla 12 saatte bir 10 000 ile 20 000 ünite dozda fraksiyonlanmamış heparin uygulanabilir; ikinci yaklaşımda enjeksiyonlar arasındaki sürenin ortasında (enjeksiyondan 6 saat sonra) aktive parsiyel tromboplastin zamanını referans kontrol değerinin 1.5 katı uzatacak şekilde doz ayarı yapılmalıdır. (Kanıt Düzeyi: B)

- (2) Elde sınırlı sayıda veri olmasına karşın, AF ve tromboemboli açısından risk faktörleri bulunan hastalarda gebeliğin ilk üç ayında ve son ayında subkütan yoldan düşük moleküler ağırlıklı heparin uygulanması düşünülebilir. (Kanıt Düzeyi: C)
- (3) AF ve tromboemboli açısından risk faktörleri bulunan gebelerde gebeliğin ikinci trimestrinde bir oral antikoagülan uygulanması düşünülebilir. (Kanıt Düzeyi: C)
- (4) Gebelik sırasında AF gelişen hemodinamik açıdan stabil hastalarda farmakolojik kardiyoversiyon amacıyla kinidin ya da prokainamid uygulanması düşünülebilir. (Kanıt Düzeyi: C)

## f. Hipertrofik kardiyomiyopati (HKM) olan hastalarda atriyal fibrilasyon tedavisi

## Sınıf I

AF gelişen HKM hastalarında, tromboemboli riski yüksek olan diğer hastalarda olduğu gibi, oral antikoagülasyon (INR 2.0-3.0) önerilmektedir. (Kanıt Düzeyi: B)

## Sınıf IIa

HKM hastalarında yineleyen AF'yi önlemede antiaritmik ilaçlar yararlı olabilir. Bu durumda bir ilacı diğerine tercih etmek için elde yeterli veri bulunmamaktadır, ancak genellikle (a) dizopiramid ile birlikte bir  $\beta$ -bloker ya da dihidropiridin dışı kalsiyum kanal antagonisti uygulanmakta ya da (b) tek başına amiodaron tercih edilmektedir. (Kanıt Düzeyi: C)

## g. Pulmoner hastalığı olan kişilerde atriyal fibrilasyon tedavisi

## Sınıf I

- (1) Akut pulmoner hastalıkta ya da kronik pulmoner hastalığın alevlenmesi sırasında AF gelişen hastalarda birincil terapötik önlem olarak hipoksemi ve asidozun düzeltilmesi önerilmektedir. (Kanıt Düzeyi: C)
- (2) Obstrüktif akciğer hastalığı bulunan kişilerde AF gelişmesi durumunda ventrikül hızını denetim altına almada, dihidropiridin dışı kalsiyum kanal antagonistleri (diltiazem ya da verapamil) önerilmektedir. (Kanıt Düzeyi: C)
- (3) AF sonucunda hemodinamik stabilitesi bozulan akciğer hastalarında, doğrudan elektriksel kardiyoversiyon denenmelidir. (Kanıt Düzeyi: C)

## Sınıf III

- (1) AF gelişen bronkospastik akciğer hastalığı olan kişilerde teofilin ve beta adrenerjik agonist ilaçlar önerilmemektedir. (Kanıt Düzeyi: C)
- (2) AF gelişen obstrüktif akciğer hastalığı olan kişilerde  $\beta$ -blokerler, sotalol, propafenon ve adenozin önerilmemektedir. (Kanıt Düzeyi: C)

## II. Tanım

### A. Atriyal Fibrilasyon

AF, koordinasyonsuz atriyal aktivasyon ve buna bağlı mekanik işlev bozukluğu ile ayırt edilen supraventriküler bir taşiaritmidir. EKG'de tutarlı P dalgaları, amplitüd, biçim ve zamanlama açısından değişken hızlı osilasyonlar ya da fibrilatör dalgalarla yer değiştirir ve ventrikül yanıtı düzensizleşir ve iletim bozulmamışsa hızlanır.<sup>1</sup> Ventrikül yanıtı, AV nodun ve iletimde rol alan diğer dokuların elektrofizyolojik özellikleri, vagal ve sempatik tonus, aksesuar yolların varlığı ya da yokluğu ve ilaçların işlevi tarafından belirlenmektedir.<sup>2</sup> AV blok ya da ventriküler taşikardi ya da AV kavşak taşikardisi olduğunda, kalp döngüleri (R-R aralıkları) düzenli olabilir. AF tanısı konulmuş pacemaker bulunan hastalarda, fibrilatör aktiviteyi ortaya çıkarmak için pacemaker inhibisyonu gerekli olabilir. Düzensiz, uzun süreli, geniş QRS kompleksli bir taşikardi, aksesuar yoldan iletim ya da dal bloğunun eşlik ettiği AF'yi düşündürür. Atriyal flutter genellikle AF'den kolayca ayırt edilebilir. Aşırı ölçüde yüksek kalp hızları (dakikada 200 vurunun üzerinde) aksesuar yolun varlığını ya da ventriküler taşikardiyi düşündürür.

### B. İlişkili Aritmiler

AF, atriyal flutter ya da atriyal taşikardiyle bağlantılı olabilir. Tipik atriyal flutter formu EKG'de özellikle II., III., aVF ve V<sub>1</sub> derivasyonlarında gözlemlenen, flutter (f) dalgaları adı verilen testere dişi paterninde düzenli atriyal aktivasyon ile ayırt edilir. Tedavi edilmezse, atriyal hız genellikle dakikada 240 ile 320 vuru arasında değişir ve EKG'de bu f dalgaları II., III. ve aVF derivasyonlarında ters döner, V<sub>1</sub> derivasyonunda ise düzdür. Sağ atriyumda (right atrium, sağ A) aktivasyonun yönü ters olabilir; bu da II., III. ve aVF derivasyonlarında düz f dalgalarına, V<sub>1</sub> derivasyonunda ise dalganın ters dönmesine neden olabilir. Atriyal flutter AF'ye ve AF de atriyal flutter'a dönüşebilir. Atriyal flutter genellikle AF'den kolayca ayırt edilebilir, ancak birden çok EKG derivasyonunda belirgin fibrilatör atriyal aktivite olması yanlış tanıya yol açabilmektedir.<sup>3</sup>

Fokal atriyal taşikardiler, AV reentran taşikardiler ve AV nodal reentran taşikardiler de AF'yi tetikleyebilir. Bu taşikardilerde tipik bir bulgu olarak, P dalgaları izoelektrik zeminle birbirinden ayrılmıştır ve bu dalgaların morfolojileri temelinde aritminin nereden kaynaklandığını saptamak mümkün olabilir.

### III. Sınıflandırma

AF için, EKG paternini,<sup>1</sup> epikardiyal<sup>4</sup> ya da endokaviter kayıtları, atriyal elektriksel aktivite dağılımını ya da klinik özellikleri temel alan çeşitli sınıflandırma sistemleri önerilmiştir. AF paterni zaman içinde değişse bile, belli bir anda aritminin ayırt edici özelliklerini belirlemede yararlı olabilir. Burada önerilen sınıflandırma şemasında, sadelik ve klinik önem temelinde bir uzlaşma bildirisi temel alınmıştır.

Hekim, semptomatik olup olmadığından ya da kendiliğinden düzelişip düzelenmediğinden bağımsız olarak *saptanan ilk AF atağı* ayırt edebilmeli ve atağın gerçekte ne kadar süreceğinin belirsiz olduğunu ve hastanın geçmişte farkında olunmaksızın AF atakları geçirmiş olabileceğini bilmelidir (Şekil 1). İki ya da daha fazla ataktan sonra, artık bunun yineleyen AF olduğu kabul edilir. Aritmi kendiliğinden sona ererse, yineleyen AF paroksizmal

olarak nitelendirilir; 7 günden uzun sürerse direngen AF olarak isimlendirilir. Atağın farmakolojik tedaviyle ya da doğrudan elektriksel kardiyoversiyonla sonlandırılması, bu isimlendirmeyi değiştirmez. Saptanan ilk AF paroksizmal ya da direngen olabilir. Direngen AF kategorisi, genellikle kardiyoversiyonun başarısız olduğu ya da sürdürülmediği, çoğu zaman sonunda kalıcı AF'ye dönüşen uzun süreli (örn, 1 yıldan daha uzun) AF vakalarını da kapsamaktadır.

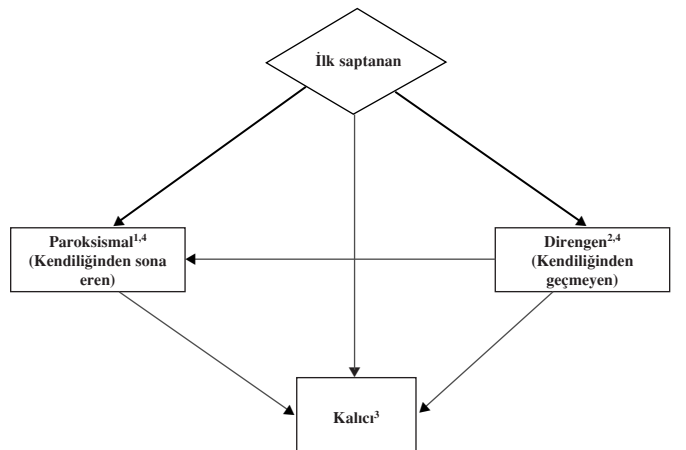
Bu kategoriler birbirini dışlamaz ve belli bir hasta birkaç paroksizmal AF atağı, zaman zaman da direngen AF geçirebilir ya da tersi olabilir; ancak belli bir hastada en sık görülen tabloyu göz önünde bulundurmak pratik bir yaklaşımdır. Kalıcı AF tanımı çoğu zaman değerlendirilene göre değişir ve süre tanımında hem tek tek atakların süresi, hem de belli bir hastada tanidan sonra geçen zaman göz önünde bulundurulur. Dolayısıyla, paroksizmal AF bulunan bir hastada, birkaç saniyede sonlanabileceği gibi saatlerce de sürebilen ataklar yıllarca devam edebilir.

Bu terminoloji, geri dönüşlü bir nedeni olmaksızın 30 saniyeden daha uzun süren atakları kapsamaktadır. Akut MI, kardiyak cerrahi, perikardit, miyokardit, hipertiroidi ya da akut pulmoner hastalık koşullarında gelişen ikincil AF ayrı ele alınır. Bu koşullarda, AF birincil sorun değildir ve çoğu zaman eşzamanlı olarak altta yatan bozukluğun tedavisiyle aritmi sona erer. Bunun tersine, AF'nin iyi denetlenen hipotiroidi gibi eşzamanlı bir bozukluk sırasında gelişmesi durumunda, genel aritmi tedavi ilkeleri geçerlidir.

Tek başına AF terimi, hipertansiyon da dahil olmak üzere kardiyopulmoner hastalığa ilişkin klinik ya da ekokardiyografik kanıt bulunmayan 60 yaşın altındaki kişileri kapsar.<sup>5</sup> Bu hastalarda, tromboemboli ve mortalite açısından prognoz olumludur. Zaman içinde, hastalar yaşlanma nedeniyle ya da sola genişlemesi türünden kardiyak anormalliklerin gelişmesi sonucunda tek başına AF kategorisinin dışına çıkar ve tromboemboli ve mortalite riski artar. Valvüler olmayan AF terimi romatizmal mitral kapak hastalığı, kalp kapak protezi ya da kapak onarımı söz konusu olmayan vakaları tanımlamaktadır.

### IV. Epidemiyoloji ve prognoz

AF klinikte en yaygın aritmidir ve kalp ritmi bozuklukları nedeniyle hastaneye yatışların yaklaşık üçte birinden sorumludur. Ku-



Şekil 1 Atriyal fibrilasyon (AF) paternleri. 1: Genellikle 7 gün ya da daha kısa (çoğu 24 saatten kısa) süren ataklar; 2: 7 günden daha uzun süren ataklar; 3: Kardiyoversiyon başarısız ya da denenmemiş; 4: Gerek paroksizmal AF, gerekse direngen AF yineleyebilir.

zey Amerika'da tahminen 2.3 milyon kişide, Avrupa Birliği'nde de 4.5 milyon kişide paroksizmal ya da direngen AF vardır.<sup>9</sup> Son 20 yılda nüfusun yaşlanmasına bağlı olarak kronik kalp hastalığı prevalansındaki artış, ayakta izleme cihazlarının kullanılmaya başlanması ve diğer faktörler sonucunda, AF nedeniyle hastaneye yatışlar %66 artmıştır.<sup>7</sup> AF son derece pahalı bir toplum sağlığı sorunudur (hasta başına yılda yaklaşık 3000 Euro [yaklaşık 3600 ABD doları])<sup>8</sup>; Avrupa Birliği'nde bu yükün toplam maliyeti 13.5 milyar Euro'ya yaklaşmaktadır (yaklaşık 15.7 milyar ABD doları).

## A. Prevalans

AF prevalansının genel nüfusta %0.4 ile %1 arasında değiştiği<sup>9</sup> ve yaşla artarak 80 yaşın üzerinde %8'e çıktığı hesaplanmıştır.<sup>10</sup> Erkekler arasında yaşa göre uyarlanmış prevalans bir kuşakta iki katın üzerinde artmış,<sup>10</sup> ancak kadınlarda prevalans sabit kalmıştır.<sup>11</sup> AF hastalarında medyan yaş yaklaşık 75'tir. AF gelişen kadın ve erkek sayısının yaklaşık olarak birbirine eşit olmasına karşılık, 75 yaşın üzerindekiilerin %60'a yakını kadındır. Sınırlı veriler temelinde, siyahlarda yaşa göre uyarlanmış AF gelişme riskinin beyazların yarısından daha düşük olduğu sanılmaktadır.

Toplumda yürütülen çalışmalarda, AF hastalarında kardiyopulmoner hastalık yükü olmayanların tüm vakaların %12'sinden daha az olduğu görülmektedir.<sup>10</sup> Oysa vaka serilerinde, tek başına AF oranının zaman zaman %30'un üzerine çıktığı gözlemlenmiştir.<sup>12</sup>

## B. İnsidans

İleriye dönük çalışmalarda, 40 yaşın altında AF insidansı yılda %0.1'den azken, 80 yaşın üzerinde kadınlarda yılda %1.5'in, erkeklerde ise %2'nin üzerine çıkmaktadır.<sup>13</sup> KY nedeniyle tedavi edilmiş hastalarda, 3 yıllık AF insidansı neredeyse %10'dur.<sup>14</sup> KY<sup>15</sup> ve hipertansiyon<sup>16</sup> bulunan hastalarda anjiyotensin inhibitörü AF insidansının azalmasıyla ilişkili olabilir.

## C. Prognoz

Özellikle kadınlarda<sup>18</sup> uzun dönemde AF ile inme, KY ve bütün nedenlere bağlı mortalite riskinde artış arasında ilişki vardır.<sup>17</sup> AF hastalarında mortalite normal sinüs ritmi olan hastaların yaklaşık iki katıdır ve bu alttta yatan kalp hastalığının şiddet derecesiyle bağlantılıdır.<sup>19</sup> ALFA çalışmasında (Etude en Activité Libérale sur la Fibrillation Auriculaire, Atriyal Fibrilasyon Serbest Çalışması), yıllara indirgenmiş %5'lik mortalitenin yaklaşık üçte biri kardiyovasküler nedenlere atfedilmektedir.<sup>12</sup> Geniş kapsamlı KY çalışmalarında (COMET [Carvedilol Or Metoprolol European Trial], Val-HeFT [Valsartan Heart Failure Trial]), AF'nin mortalite ve morbidite açısından güçlü bir bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir.<sup>20,21</sup> KY AF'ye zemin hazırlamakta, AF KY'yi ağırlaştırmakta ve bu durumlardan herhangi biri olan ve diğeri de gelişen kişilerin hepsinde prognoz olumsuz olmaktadır.<sup>22</sup> Dolayısıyla, AF ile ilişkili durumların olduğu hastaların tedavisi zordur ve KY'de AF'nin prognoz üzerindeki etkilerini araştıran rastgele yöntemli çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Valvüler olmayan AF hastalarında ortalama iskemik inme sıklığı yılda %5'i bularak, AF olmayan kişilerdeki görülme sıklığının 2 ilâ 7 katına çıkmaktadır.<sup>23</sup> Her 6 inmeden 1'i AF hastalarında gelişmektedir ve GIA'lar ve beyin görüntülemesiyle saptanan klinik açıdan "sessiz" inmeler de göz önüne alındığında, valvüler olma-

yan AF'ye eşlik eden beyin iskemisi sıklığı yılda %7'nin üzerindedir.<sup>24</sup> Framingham Kalp Çalışması'nda romatizmal kalp hastalığı ve AF bulunan hastalarda inme riski, yaşa göre eşleştirilmiş kontrollerin 17 katı,<sup>25</sup> atfedilen risk ise romatizmal olmayan AF hastalarından 5 kat daha yüksektir.<sup>23</sup> İnme riski yaşla artmaktadır; 50 ile 59 yaş arasındaki katılımcılarda AF'ye atfedilebilir yıllık inme riski %1.5, 80 ile 89 yaş arasındaki katılımcılarda ise %23.5'tir.<sup>23</sup>

## V. Fiziopatolojik mekanizmalar

### A. Atriyal faktörler

#### 1. Atriyal fibrilasyonun nedeni olarak atriyal patoloji

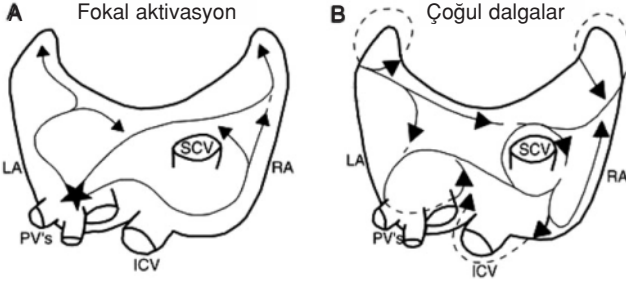
AF'de en sık görülen histopatolojik değişiklikler atriyal fibroz ve atriyal kaslarda kitle kaybıdır; ancak AF'ye bağlı değişiklikleri kalp hastalığı ile bağlantılı olanlardan ayırt etmek güçtür. Atriyal fibroz AF öncesinde gelişmiş olabilir<sup>26</sup> ve homojen iletim olmasından, normal atriyal lifler arasında yama tarzında fibroz gelişmesi sorumlu olabilir.<sup>27</sup> Apoptoza bağlı interstisyel fibroz atriyal miyositlerin yerine geçebilir<sup>28</sup> ve miyofibrillerin yok olmasına, glikojen granüllerinin birikmesine, *gap junction*'larda hücrelerarası bağlantıların bozulmasına<sup>29</sup> ve organel agregatlarına yol açabilir<sup>30</sup> ve bu süreç AF ile bağlantılı bütün kalp hastalığı tiplerinde atriyal dilatasyonla tetiklenebilir.

Valvüler kalp hastalığı bulunan kişilerden hafif fibroz bulunanların kardiyoversiyona verdikleri yanıt, ağır fibroz bulunanlardan daha başarılıdır ve fibrozun direngen AF'ye katkıda bulunduğu düşünülmektedir.<sup>31</sup> İnsan atriyal miyokardında hücreler arasındaki ve hücreyle matriks arasındaki etkileşimleri düzenleyen membrana bağlı glikoprotein konsantrasyonunun (disintegrin ve metalloproteinazlar) AF sırasında iki katına çıktığı ve uzun süredir AF bulunan hastalarda bu değişikliklerin atriyal dilatasyon gelişmesine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir. Atriyumların dilatasyonu, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin de (RAAS) aralarında bulunduğu bazı moleküler yolları aktive eder. Gerilime yanıt olarak anjiyotensin II üretiminin arttığı<sup>32</sup> ve direngen AF hastalarına ait atriyum dokusunda anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ekspresyonunun yükseldiği gözlemlenmektedir.<sup>33</sup> Anjiyotensin inhibityonu ile fibroz azaltılarak AF'yi önlemek mümkün olabilir.<sup>34</sup> KY'de atriyal dilatasyon ve interstisyel fibroz uzun süreli AF'ye zemin oluşturur.<sup>35</sup> KY hastalarında bildirilen bölgesel elektriksel sessizlik (skar dokusunu düşündürür), voltaj azalması ve iletimin yavaşlaması, atriyumlarda yaşlanma sonucunda oluşan değişikliklere benzemektedir.<sup>36</sup>

#### 2. Atriyal fibrilasyon mekanizmaları

Eldeki veriler otomatistite ya da çoğul reentran dalgacıkların sözü konusu olduğu "fokal" tetikleyici mekanizmaları desteklemektedir; ancak bu mekanizmalar birbirini dışlamaz ve bir arada bulunabilir (*Şekil 2*).

Önemli bir bulgu olarak, AF'de fokal bir kaynak saptanabileceği ve bu kaynağın ablasyonu yoluyla AF'nin yok edilebileceği gözlemlenmiş,<sup>37</sup> bu da fokal köken görüşünü güçlendirmiştir. Bu hızlı atriyal impulslar en yaygın olarak pulmoner venlerden (PV) kaynaklanmaktadır, ancak superior vena cava, Marshall ligammanı, sol posterior serbest duvar, krista terminalis ve koroner sinüs bölgelerinde de odaklar saptanmıştır.<sup>37-40</sup> Histolojik çalışmalarda, elektriksel özelliklerini koruyan kalp kasının PV'lere doğru yayıldığı gösterilmiştir<sup>41</sup> ve AF tetikleyicisi olarak PV'lerin



**Şekil 2** Atriyal fibrilasyonda başlıca elektrofizyolojik mekanizmaların posterior doğrultudan görünümü. (A) Fokal aktivasyon. Başlatıcı odak (yıldızla gösterilmiştir) çoğu zaman pulmoner venler bölgesinde yer alır. Oluşan dalgalar fibrilatör iletiyi temsil etmektedir (örn. çoğul dalgalı reentry). (B) Çoğul dalgalı reentry. Dalgaların (okla gösterilmiştir) aynı ya da bir başka dalga tarafından aktive edilmiş dokuya yeniden girmesi çok seyrekdir. Dalgaların seyir rotaları değişkendir. Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, et al. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994;89:1665-1680; izin alınarak yayımlanmıştır.45 sol A: sol atriyum; PV: pulmoner ven; ICV: inferior vena kava; SCV: superior vena kava ve sağ A: sağ atriyum.

oynadığı başlıca rol, bu yapıların anatomik ve elektrofizyolojik özellikleri konusunda çok sayıda araştırma yapılmasına yol açmıştır. AF hastalarında PV'lerdeki atriyal dokunun refrakter dönemi, kontrol hastalarındakine ya da AF hastalarında atriyumun diğer bölgelerine göre daha kısadır.<sup>42,43</sup> İletideki bu heterojenlik yeniden girişi (reentry) destekleyebilir ve uzun süreli AF için zemin oluşturabilir.<sup>44</sup>

Reentran AF mekanizması olarak çoğul dalgacık hipotezi,<sup>46</sup> atriyumlarda yayılan dalga cephesinin ayrışmasını ve sürekli kendini yeniden üreten "yavru dalgacıkları" öngörmektedir. Bu modelde, herhangi bir andaki dalgacık sayısı atriyumun farklı bölümlerinde refrakter dönem, kitle ve ileti hızına bağlıdır. Kısa refrakter dönemli, ileti gecikmesi olan geniş bir atriyal kitle, dalgacık sayısını artırarak uzun süreli AF'yi destekleyecektir. İnsanlarda çok sayıda elektrotla gerçekleştirilen eşzamanlı kayıtlarda çoğul dalgacık hipotezini destekleyen sonuçlar alınmıştır.<sup>47</sup> Çoğul dalgacık hipotezinin yıllarca AF mekanizmasını açıklayan baskın teori olmasına karşılık, haritalama çalışmalarında elde edilen deneysel<sup>47a</sup> ve klinik<sup>47b,47c</sup> veriler bu görüşü sorgulamaktadır. İdiyopatik paroksizmal AF hastalarında sağ atriyumda elektrokardiyografi sonuçlarının yaygın olarak anormal olması, direngen AF gelişmesi açısından bir tahmin göstergesidir;<sup>48</sup> bu da, AF'nin sürmesinde anormal zeminin önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, sinüs ritmi sağlanan direngen AF hastalarında, özellikle de yineleyen AF olanlarda intraatriyal ileti, kontrol grubundakine göre daha uzundur.<sup>49</sup> KY hastalarında, sinyal ortalamalı EKG analizinde P dalgası uzaması, paroksizmal AF'ye eğilimli kişilerde daha sık görülmektedir.<sup>50</sup> Bu gözlemlerin çoğu, klinik AF başlangıcından önce yapıldığı için, bulgular AF sonucunda oluşan atriyal yeniden biçimlenmeye atfedilemez ve atriyum yapısındaki bu değişikliklerin AF'nin başlamasına ve sürmesine ne ölçüde katkıda bulunduğu bilinmemektedir.

### 3. Atriyal elektriksel yeniden biçimlenme

AF'nin üzerinden 24 saatten daha kısa süre geçmişse farmakolojik ya da doğru akımla elektriksel kardiyoversiyon daha başarılıdır;<sup>51</sup> daha uzun süreli AF'de ise sinüs ritmini geri getirme ve sürdürme olasılığı daha düşüktür. Bu gözlemler "atriyal fibrilasyon atriyal fibrilasyonun yolunu açar" özdeyişini doğurmuştur. AF'nin kendiliğinden sona ermesini saptayan ve elektriksel uya-

rıyla aritmiyi yeniden başlatan otomatik bir atriyal fibrilatör kullanılan bir keçi modelinde, AF'nin kendini yeniden oluşturduğu görüşünü destekleyen deneysel kanıtlar elde edilmiştir.<sup>52</sup> Başlangıçta elektriksel uyarıyla başlatılan AF kendiliğinden sona ermiştir. Ancak, birkaç indüklemeye ardından atak süreleri giderek uzamış ve sonunda AF yüksek atriyal hızda varlığını sürdürmüştür.<sup>52</sup> AF'ye eğilimdeki artış, etkili refrakter dönemlerin giderek kısalması ve atak süresinin uzamasıyla ilişkilidir ve bu vaka elektrofizyolojik yeniden biçimlenme olarak adlandırılmıştır.

Yeniden biçimlenme ve elektriksel refrakterlikteki değişiklikler yanında, uzun süreli AF atriyal kasılma işlevinde bozulmaya neden olmaktadır. Bir süre devam eden direngen AF ardından sinüs ritmine geri döndüğünde, atriyal kontraksiyonların yeniden başlaması günlerce, hatta haftalarca gecikebilir ve bu, kardiyoversiyondan sonraki antikoagülasyon süresi açısından önemlidir. (Bkz Bölüm VIII.B.2, Tromboembolinin önlenmesi.)

### 4. Atriyal fibrilasyona katkısı olan diğer faktörler

AF gelişmesinde RAAS'ın önemi konusundaki veriler giderek artmaktadır.<sup>53</sup> Kardiyoversiyondan sonra irbesartan artı amiodaron kullanılması durumunda, yineleyen AF insidansı tek başına amiodaron tedavisine göre daha düşüktür<sup>15</sup> ve atriyal flutter'da kateterle ablasyonun ardından anjiyotensin inhibitörleri ve diüretik tedavisi AF insidansını azaltmaktadır.<sup>54</sup> Tek başına ya da diğer tedavilerle birlikte RAAS inhibisyonu AF'nin başlamasını ya da sürmesini birkaç mekanizma aracılığıyla önlüyor olabilir;<sup>55</sup> bunlar arasında atriyal basınç ve duvar geriliminde azalma, sol A'da ve sol ventrikülde (sol V) yapısal yeniden biçimlenmenin önlenmesi (fibroz, dilatasyon ve hipertrofi), nörohümorale aktivasyonun inhibisyonu, kan basıncını düşürme, KY'nin önlenmesi ya da azalması ve hipopotaseminin önlenmesi sayılabilir. Akut ME ardından sol V işlev bozukluğu gelişen hastalarda trandolapril tedavisi AF insidansını düşürmektedir,<sup>56</sup> ancak bu etkinin atriyumlardaki yapısal ya da elektriksel yeniden biçimlenmeyle mi, yoksa başka bir mekanizmayla mı ilişkili olduğu bilinmemektedir.

Tablo 2'de AF'nin başlaması ya da devam etmesiyle ilişkili olabilecek diğer faktörler özetlenmiştir. Enflamasyon da bunlar arasında yer almaktadır ve sürmekte olan bazı çalışmalarda bu mekanizma açısından statin tipi lipid düşürücü ilaçların yararı araştırılmaktadır.

## B. Atriyoventriküler ileti

### 1. Genel özellikler

Hastada aksesuar yol ya da His-Purkinje işlev bozukluğu yoksa, AF sırasında AV nod iletiyi sınırlar.<sup>57</sup> AV noda geldiği saptanan çok sayıda atriyal girdi arasında 2'sinin baskın olduğu sanılmaktadır: bunlardan biri krista terminalis yoluyla posterior doğrultuda, diğeri ise interatriyal septum yoluyla anterior doğrultuda ilerler. AV ileti etkileyen diğer faktörler AV nodun intrinsek refrakter özelliği, gizli ileti ve otonom tonustur. Gizli ileti AV nodun refrakter özelliklerinde değişikliğe neden olarak ve atriyal impulsları yavaşlatarak ya da bloke ederek, AF sırasında ventrikül yanıtını belirlemede önemli bir rol oynar<sup>58</sup> ve AF sırasında ventrikül yanıtı düzensizliğini açıklayabilir.<sup>59</sup> AF sırasında atriyal hız görece yavaş olduğunda, ventrikül hızı artma eğilimi gösterir ve tersine atriyal hız ventrikül hızının yavaşlamasıyla ilişkilidir.

Parasempatik tonustaki artış ve sempatik tonustaki düşüş AV noddaki ileti üzerinde negatif dromotropik etki yapar; oysa pa-

**Tablo 2** Hastalarda AF'ye yatkınlık oluşturan etiyolojiler ve faktörler

Elektrofizyolojik anormallikler
Otomatisite artışı (fokal AF)
İleti anormalliği (yeniden giriş)
Atriyal basınç artışı
Mitral ya da triküspid kapak hastalığı
Miyokard hastalığı (birincil ya da ikincil, sistolik ya da diyastolik işlev bozukluğuna yol açan)
Semilunar kapak anormallikleri (ventrikül hipertrofisine yol açan)
Sistemik ya da pulmoner hipertansiyon (pulmoner emboli)
Intrakardiyak tümörler ya da trombüsler
Atriyal iskemi
Koroner arter hastalığı
Enflamatuvar ya da infiltratif atriyal hastalık
Perikardit
Amiloidoz
Miyokardit
Yaşa bağlı atriyal fibrotik değişiklikler
İlaçlar
Alkol
Kafein
Endokrin bozukluklar
Hipertiroidi
Feokromositom
Otonom tonus değişiklikleri
Parasempatik aktivite artışı
Sempatik aktivite artışı
Atriyum duvarında ya da komşu dokularda birincil ya da metastatik hastalık
Postoperatif
Kardiyak, pulmoner ya da özofageal
Doğumsal kalp hastalığı
Nörojen
Subaraknoid hemoraji
Hemorajik olmayan majör inme
İdiyopatik (tek başına AF)
Ailesel AF

AF: atriyal fibrilasyon

rasempatik tonustaki düşüş ve sempatik tonustaki artış durumunda bunun tersi geçerlidir.<sup>58</sup> Vagal tonus da, gizli iletinin AV noddaki negatif kronotropik etkilerini güçlendirir.<sup>60</sup> AF'de otonom tonustaki dalgalanmalar da, uyku sırasında ventrikül hızının yavaşlaması, egzersiz sırasında ise hızlanması gibi değişik ventrikül yanıtlarına yol açabilir. AF sırasında, esas olarak vagal tonusu artırma yoluyla ventrikül hızını yavaşlatan dijital, dinlenme halinde kalp hızını denetim altına almada daha etkili, ancak aktivite sırasında daha etkisizdir.

## 2. Preeksitasyon sendromlarında atriyoventriküler ileti

AF sırasında aksesuar yoldan ileti, tehlikeli derecede yüksek ventrikül hızlarına yol açabilir.<sup>2</sup> WPW sendromu bulunan hastalarda AV yeniden girişinin AF'ye dönüşmesi hızlı ventrikül yanıtına neden olabilir; bu da ölümcül ventriküler fibrilasyonla sonuçlanabilir.<sup>61</sup> Refrakter dönemi uzatan ve AV nodda iletiyi yavaşlatan (dijital, verapamil ya da diltiazem gibi) ilaçlar aksesuar yoldaki iletiyi bloke etmez ve ventrikül hızının artmasına neden olabilir. Dolayısıyla, bu gibi durumlarda bu ilaçlar kontrendikedir.<sup>62</sup> -blokerlerin aksesuar yolda iletiyi güçlendirme potansiyeli tartışmalı olmakla birlikte, preeksitasyonla ilişkili AF bulunan hastalarda bu ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır.

## C. Atriyal fibrilasyonun miyokardiyal ve hemodinamik sonuçları

AF sırasında hemodinamik işlevi etkileyen faktörler arasında senkron atriyal mekanik aktivite kaybı, düzensiz ventrikül yanıtı, yüksek kalp hızı ve koroner arterlerde kan akımının bozulması bulunmaktadır. Özellikle mitral darlığa bağlı diyastolik ventrikül dolum bozukluğu, hipertansiyon, HKM ya da restriktif kardiyomiyopati bulunan kişilerde, atriyal kontraksiyon kaybı kalp debisinde belirgin azalmaya neden olabilir. AF sırasında kalp döngüsünün süresindeki değişkenlikle bağlantılı güç-aralık ilişkileri nedeniyle, miyokard kontraktilesi sabit değildir.<sup>63</sup> Direngen AF hastalarında ortalama sol A ve sağ A hacimleri zaman içinde artar<sup>64</sup> ve sinüs ritminin geri getirilmesi ve sürdürülmesiyle hacimler azalır.<sup>65</sup> Ayrıca, TEE kardiyoversiyondan sonra kontraktil işlevin ve solAA'da kan akım hızının düzeldiğini göstermiştir; bu da AF hastalarında geri dönüşlü atriyal kardiyomiyopatiye işaret etmektedir.<sup>66</sup> Sinüs ritminin geri getirilmesiyle AF ile ilişkili diğer hemodinamik özelliklerde düzelmeye olacağı düşünülse de, bu her zaman geçerli olmayabilir.<sup>67</sup>

AF sırasında yüksek olmaya devam eden ventrikül hızı, atriyum işlevi üzerindeki olumsuz etkileri yanında, mitral yetersizlik üzerinde de olumsuz etki yapar ve dilate ventriküler kardiyomiyopatiye (taşikardiye bağlı kardiyomiyopati) neden olabilir.<sup>2,68</sup> KY'nin AF'nin nedeni değil sonucu olduğu bu kardiyomiyopati nedenini ayırt etmek, ventrikül hızının denetim altına alınmasıyla miyopatik sürecin tersine döndürülebileceğini gözden kaçırmamak önemlidir. Taşikardinin aracılık ettiği kardiyomiyopatiyi miyokardiyal enerji tükenmesi, iskemi, anormal kalsiyum dengesi ve yeniden biçimlenme temelinde açıklayan farklı birçok hipotez önerilmiştir, ancak gerçek mekanizmalar henüz bilinmemektedir.<sup>69</sup>

## D. Tromboemboli

AF'de iskemik inme ve sistemik arteriyel tıkanma genellikle sol A kökenli trombüse bağlı emboli ile açıklanmakla birlikte, tromboemboli patogenezi karmaşıktır.<sup>70</sup> AF hastalarında gelişen inmelerin %25'e yakın bir bölümü intrensek serebrovasküler hastalığa, diğer kardiyak emboli kaynaklarına ya da proksimal aorttaki aterosklerotik patolojiye bağlı olabilir.<sup>71,72</sup> AF hastalarında yıllık inme riski, bağlantılı diğer inme riski faktörlerine göre %3 ile %8 arasında değişmektedir.<sup>23</sup> Yaşlı AF hastalarının yaklaşık yarısında hipertansiyon (serebrovasküler hastalık için başlıca risk faktörlerinden biri), yaklaşık %12'sinde de karotis darlığı vardır.<sup>73</sup> Ancak inme gelişen AF hastalarında karotis aterosklerozu prevalansı, AF bulunmayan hastalardan daha yüksek değildir ve belki de bu, sürece katkı yapan görece önemsiz bir epidemiyolojik faktördür.<sup>74</sup>

## 1. Trombüs oluşumunun fizyopatolojisi

AF hastalarında gelişen, yeti kaybına yol açan kardiyomiyolitik iskemik inmelerin başlıca kaynağının, solAA'da staz sonucu trombüs oluşumu olduğu düşünülmektedir. Bu trombüsler prekordiyal (transtorasik) ekokardiyografi ile düzenli olarak incelenebilir<sup>75</sup> ve solAA işlevini değerlendirme<sup>76</sup> ve trombüs oluşumunu saptama açısından TEE daha duyarlı ve özgül bir yöntemdir. AF'yi sinüs ritmine dönüştürme sırasında solA<sup>77</sup> ve solAA'da<sup>78</sup> yapılan seri halinde TEE incelemelerinde, AF sırasında gerçekleşen organize mekanik kontraksiyon kaybı sonucunda solAA akım hızlarında bir azalma olduğu gösterilmiştir. İskemik inme



bulunan AF hastalarında trombüslere, inme bulunmayan kişilerdekine göre daha sık rastlanmaktadır.<sup>79</sup> Klinik tedavide trombüs oluşumu için AF'nin yaklaşık 48 saat boyunca sürdüğü varsayılmakla birlikte, TEE'de daha kısa sürelerde oluşmuş trombüsler de saptanmıştır.<sup>80,81</sup>

İster elektriksel ya da farmakolojik yöntemle, ister kendiliğinden<sup>82</sup> olsun başarılı bir kardiyoversiyondan sonra tromboembolik olay riskindeki artıştan solAA'daki stunning sorumlu olabilir. Atriyal stunning kardiyoversiyondan hemen sonra maksimum düzeydedir; genellikle birkaç gün içinde atriyal transport işlevi giderek düzelir, ancak AF süresine bağlı olarak bazen bu süre 3-4 haftayı bulabilir.<sup>82,83</sup> Bu da, kardiyoversiyondan sonraki tromboembolik olayların %80'in üzerinde bir bölümünün ilk 3 gün içinde ve hepsinin ilk 10 gün içinde gerçekleştiğini gösteren klinik gözlemlerle uyumludur.<sup>84</sup> TEE çalışmalarında hastaların çoğunluğunda trombüsün rezolüsyona uğradığı doğrulanmıştır.<sup>85</sup> AF'nin ortadan kalkması ardından gelişen sol A/solAA işlev bozukluğunun dinamik yapısını ortaya koyan benzeri başka gözlemler de yapılmıştır ve bu, başarılı bir kardiyoversiyondan önce ve sonra antikoagülasyon uygulaması için mekanik bir gerekçe sağlamaktadır. Gerçi eşlik eden bazı durumlarda ya da AF süresinin kısa olması durumunda stunning daha hafif olabilir, ancak kontrendike olmamak koşuluyla, tek başına AF hastaları da dahil olmak üzere AF süresi 48 saatten uzun olan ya da sürenin bilinmediği bütün hastalarda, kardiyoversiyon sırasında ve daha sonra en az 4 hafta boyunca antikoagülasyon önerilmektedir.

AF sırasında sol A/solAA'da akımın azalması spontan eko kontrast (SEK), trombüs oluşumu ve embolik olaylarla ilişkilidir.<sup>86,87</sup> Özellikle de, düşük akım koşullarında transtorasik ekokardiyografi ya da TEE görüntüleme de SEK ya da değişken yoğunlukta türbülanslı bir pus şeklinde "duman" saptanabilir.<sup>88</sup> SEK, AF'ye bağlı staz göstergesi olabilir,<sup>89,90</sup> ancak ileriye dönük tromboembolik risk sıralamasında SEK'in tek başına klinik değerlendirmeden daha yararlı olduğu doğrulanmamıştır.

Atriyal flutter bulunan hastalarda solAA akım hızları, genellikle sinüs ritmi sırasındakine göre daha düşük, ancak AF sırasındakine göre daha yüksektir. Bunun, atriyal flutter ile bağlantılı solAA trombüs ya da tromboemboli prevalansının daha düşük olmasının nedeni olup olmadığı belli değildir. AF gibi, atriyal flutter da kardiyoversiyon sonrasında apendiks boşalma hızlarının düşük olması sonucunda tromboemboli olasılığında artışla ilişkilidir<sup>91</sup> ve yine antikoagülasyon önerilmektedir. (Bkz. Kılavuzun tam metni, Bölüm 8.1.4.1.3, Tedavi Açısından Önemi.)

## 2. Klinik boyutu

AF'de karmaşık tromboembolik mekanizmalar etkilidir ve atriyal staz, endotelial işlev bozukluğu ve sistemik ve belki de lokal hiperkoagülebilite ile ilişkili risk faktörlerinin karşılıklı etkileşimi söz konusudur. AF'de hipertansiyon ve inme arasındaki güçlü bağlantıya solAA'dan kaynaklanan emboli aracılık ediyor olabilir,<sup>72</sup> ancak AF hastalarında hipertansiyon, kardiyembolik olmayan inme riskini de artırmaktadır.<sup>92</sup> AF hastalarında hipertansiyonun denetim altına alınmasının kardiyembolik inme riskini düşürüp düşürmeyeceği hayati bir sorudur.

AF hastalarında ilerleyen yaşla birlikte inme riskinin artmasında birden çok faktörün rolü vardır. Yaşlanma, ateroskleroz açısından bir risk faktörüdür ve AF'den bağımsız olarak aort kavsindeki plaklar inmeyle ilişkilidir.<sup>93</sup> Yaş, hipertansiyon ya da kadın olma gibi diğer risk faktörleriyle birlikte var olduğunda daha

güçlü bir risk faktörüdür ve özellikle AF gelişen 75 yaşın üzerindeki kadınlarda inme riski daha da fazladır.<sup>94</sup>

KY öyküsü ya da ekokardiyografik değerlendirmeyle gösterilen sol V sistolik işlev bozukluğu, antitrombotik tedavi uygulanmayan AF hastalarında iskemik inme açısından bir tahmin göstergesidir,<sup>95</sup> ancak aspirin uygulanan orta derecede risk altındaki hastalarda bu söz konusu değildir.<sup>96,97</sup> AF hastalarında sol V sistolik işlev bozukluğunun hem sol A trombüs ile, hem de kardiyembolik olmayan inmelerle ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>72,98</sup>

## VI. Nedenler, ilişkili durumlar, klinik tablo ve yaşam kalitesi

### A. Nedenler ve ilişkili durumlar

#### 1. Atriyal fibrilasyonun geri dönüşlü nedenleri

AF alkol alma ("tatil kalbi sendromu"), cerrahi girişim, elektrik çarpması, ME, perikardit, miyokardit, pulmoner emboli ya da diğer pulmoner hastalıklar, hipertiroidi ve diğer metabolik bozukluklar gibi geçici akut nedenlere bağlı olabilir. Bu gibi durumlarda, çoğu zaman altta yatan sorun başarıyla tedavi edildiğinde AF ortadan kalkar. Akut MI koşullarında AF gelişmesi prognozun, infarktüs öncesi AF'ye ya da sinüs ritmine göre daha olumsuz olması anlamına gelmektedir.<sup>99,100</sup> AF'nin atriyal flutter, WPW sendromu ya da AV nodal reentran taşikardi ile bağlantılı olması durumunda, birincil aritminin tedavisiyle yineleyen AF insidansı azalır ya da AF ortadan kalkar.<sup>101</sup> AF kardiyak ve torasik cerrahide yaygın bir erken postoperatif komplikasyondur.

#### 2. Kalp hastalığıyla ilişkili olmayan atriyal fibrilasyon

Paroksizmal AF vakalarının yaklaşık %30 ile %45'i, direngen AF vakalarının da %20 ile %25'i altta yatan herhangi bir hastalığın gösterilemediği (tek başına AF), genç hastalardan oluşmaktadır.<sup>12</sup> AF, izole ya da ailesel aritmi tablosuyla da ortaya çıkabilir, ancak bunların bir bölümünde altta yatan neden zaman içinde ortaya çıkar.<sup>102</sup> Yaşlılarda, altta yatan kalp hastalığı olmaksızın da AF gelişebilir, ancak AF kalp yapı ve işlevinde yaşlanmaya eşlik eden, miyokard sertliği türünden değişikliklerle ilişkili olabileceği gibi, yaşlı hastalardaki kalp hastalığı rastlantısal ve AF ile ilişkisiz de olabilir.

#### 3. Atriyal fibrilasyonla ilişkili tıbbi durumlar

Obezite, AF gelişmesi açısından önemli bir risk faktörü olabilir.<sup>103</sup> Klinik risk faktörleri açısından düzeltme yapıldığında, AF riskindeki fazlalığın sol A dilatasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Vücut kitle indeksi, normalden fazla kilolu ve obez kategorilerine doğru ilerledikçe sol A boyutlarında kademeli bir artış olur ve vücut ağırlığı ile sol A genişlemesinin gerilemesi arasında bağlantı kurulmuştur.<sup>104</sup> Bu bulgular; obezite, AF ve inme arasında fizyolojik bir bağlantı olabileceğini düşündürmekte ve vücut ağırlığının azalmasının AF ile bağlantılı riski azaltıp azaltmayacağı sorusunu akla getirmektedir.

#### 4. Kalp hastalığıyla ilişkili atriyal fibrilasyon

AF ile ilişkili özgül kardiyovasküler durumlar arasında valvüler kalp hastalığı (çoğu zaman mitral kapak hastalığı), KY, koroner arter hastalığı (KAH) ve özellikle sol V hipertrofiyle (solVH) seyreden hipertansiyon bulunmaktadır. Ayrıca, erişkinlerde AF; HKM, dilate kardiyomiopati ya da doğumsal kalp hastalığı, özellikle de atriyal septal defekt ile ilişkili olabilir. Olası etiyolojiler ara-

sında restriktif kardiyomyopatiler (örneğin; amiloidoz, hemokromatoz ve endomiyokardiyal fibroz), kardiyak tümörler ve konstriktif perikardit de vardır. Mitral yetersizliğin eşlik ettiği ya da etmediği mitral kapak prolapsusu, mitral anulus kalsifikasyonu, kor pulmonale ve idiyopatik sağ A dilatasyonu gibi diğer kalp hastalıkları da a yüksek AF insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Uyku apnesi sendromu bulunan hastalarda AF sık görülür, ancak aritmiye hipoksinin mi, bir başka biyokimyasal anormalliğin mi, pulmoner dinamiklerdeki ya da sağ A faktörlerindeki değişikliklerin mi, otonom tonus değişikliklerinin mi, yoksa sistemik hipertansiyonun mu yol açtığı kesin olarak bilinmemektedir.

### 5. Ailesel atriyal fibrilasyon

Bir ailede tek başına AF görülmesi şeklinde tanımlanan ailesel AF, geçmişte bildirilenden daha yaygındır, ancak ailesel kardiyomyopatiler gibi diğer genetik hastalıklara bağlı ikincil AF'den ayırt edilmelidir. AF bulunan kişilerin çocuklarında AF gelişme olasılığı daha yüksektir ve bu da aritmiye ailesel bir eğilim olabileceğini düşündürmektedir, ancak bu ilişki aile öyküsünde hipertansiyon, diyabet ya da KY bulunan hastalarda da gözlemlendiği için, geçişle bağlantılı mekanizma mutlaka elektriksel olmayabilir.<sup>105</sup> Ailesel AF'den sorumlu moleküler defektler genellikle bilinmemektedir. Bazı ailelerde AF ile bağlantılı özgül kromozom bölgeleri (lokus) saptanması,<sup>106</sup> tek gen mutasyonlarını düşündürmektedir.<sup>107</sup>

### 6. Atriyal fibrilasyonda otonom etkiler

AF'nin başlamasında otonom etkilerin rolü önemlidir. Kalp hızı değişkenliği (KHD) ölçümleri, sempatik ya da parasempatik tonus düzeylerinde mutlak artışları değil, görece otonom modülasyondaki değişiklikleri yansıtmaktadır. Bununla birlikte, sempatik ve vagal etkiler arasındaki denge AF için önemli bir tahmin göstergesi olabilir. Yapısal açıdan kalbi normal olan bazı hastalarda AF başlangıcından önceki dakikalarda vagal tonusun ağır bastığı, diğer bazı hastalarda ise sempatik tonusun baskın olması yönünde bir kayma olduğu gözlemlenmiştir.<sup>108,109</sup> Bazı hastalarda vagal ya da adrenerjik AF formlarını ayırt etmek mümkün olabilir, ancak bu vakalar her iki etkinin aşırı uçlarındaki örnekler olabilir.<sup>110</sup> Genellikle, vagal tonusun aracılık ettiği AF geceleri ya da yemeklerden sonra gelişirken, adrenerjik tonusun yol açtığı AF tipik olarak gündüz gelişir.<sup>111</sup> Görece daha yaygın form olan vagal tonusun aracılık ettiği AF hastalarında, adrenerjik blokerler ya da dijital uygulaması bazen semptomların ağırlaşmasına yol açmaktadır. Adrenerjik tipte AF'de ilk tedavi seçeneği -blokerlerdir.

### B. Klinik tablo

AF çarpıntı hissine yol açabilir, kendine özgü hemodinamik ya da tromboembolik sonuçları olabilir ya da belirsiz bir süre için asemptomatik seyredebilir. Ayakta EKG kayıtları ve cihazlarla izlemelerde hastalarda hem semptomatik, hem de asemptomatik AF dönemleri olduğu anlaşılmaktadır.<sup>112-114</sup> Zaman içinde, çarpıntı ortadan kalkabilir ve aritminin kalıcı hale geldiği hastalar asemptomatik olabilirler. Bu, özellikle yaşlılarda gözlenmektedir. Semptomlar, bazı hastalar tarafından yalnızca paroksizmal AF sırasında ya da uzun süreli AF'de aralıklı olarak hissedilebilir. Eğer varsa AF semptomları, ventrikül yanıtının düzensizliğine ve hızına, altta yatan işlevsel duruma, AF süresine ve hastayla ilişkili bireysel faktörlere göre farklılık gösterir.<sup>115</sup>

AF'nin ilk başlangıcı embolik bir komplikasyon ya da KY alevlenmesi olabilir; ancak hastaların çoğu çarpıntı, göğüs ağrısı, dispne, halsizlik, baş dönmesi ya da senkoptan yakındır. Özellikle AF atakları başlarken ya da biterken atriyal natriüretik peptid salınımıyla bağlantılı poliüri gelişebilir. AF ile bağlantılı uzun süreli, hızlı ventrikül yanıtı, özellikle aritminin farkında olmayan hastalarda taşikardinin aracılık ettiği kardiyomyopatiye neden olabilir. Senkop, sinüs nodu işlev bozukluğu bulunan hastalarda sinüs ritmine geri döndüğünde, HKM, valvüler aort darlığı ya da akseuar yol bulunan hastalarda ise yüksek ventrikül hızlarına bağlı olarak gelişen, seyrek bir komplikasyondur.

### C. Yaşam kalitesi

Eldeki veriler yaşa göre eşleştirilmiş kontrollerle karşılaştırıldığında, AF hastalarında yaşam kalitesinde önemli boyutlarda bozulma olduğunu düşündürmektedir. Bazı çalışmalarda sinüs ritminin sürdürülmesi, AF'ye göre yaşam kalitesinde iyileşmeyle ve daha iyi bir egzersiz performansı ile bağlantılıdır, ancak başka çalışmalarda ise bu sonuç geçerli değildir.<sup>116</sup> Tipik bir çalışmada, paroksizmal AF bulunan hastaların çoğu, aritminin yaşam kalitesinde bozulmaya neden olduğu kanısını dile getirmişlerdir, ancak bu algının semptomatik atak sıklığı ya da süresiyle bağlantılı olmadığı gözlenmiştir.<sup>117</sup>

## VII. Klinik değerlendirme

### A. Atriyal fibrilasyon bulunan hastada temel değerlendirme

#### 1. Klinik öykü ve fizik muayene

AF tanısı, bazen yatak başında telemetri ya da ayakta Holter kayıtları şeklinde EKG kayıtlarıyla doğrulanmalıdır. AF kanıtı ya da kuşkusu olan hastalarda ilk değerlendirmede aritmi paterninin paroksizmal mi, yoksa direngen mi olduğu belirlenmeli, nedenleri saptanmalı ve etiyoloji, tolere edilebilirlik ve tedavi açısından AF ile ilişkili kardiyak ve kalp dışı faktörler tanımlanmalıdır. Değerlendirmeler ve tedavi genellikle ayakta tek bir görüşmede gerçekleştirilebilir (*Tablo 3*), ancak özgül ritmin belgelenemediği vakalarda ek izleme görüşmeleri gerekli olacaktır.

Fizik muayenede, düzensiz nabız, düzensiz jüğüler venöz pulsasyonlar, birinci kalp sesinin şiddetinde değişkenlik ya da daha önce sinüs ritmi sırasında işitilmiş dördüncü kalp sesinin olmaması gibi bulgular AF'yi düşündürülebilir. Atriyal flutter bulunan hastalarda da, ritmin hızlı olması ve zaman zaman jüğüler nabızda hızlı venöz osilasyonlar görülmesi dışında, buna benzer bulgular gözlenir.

#### 2. İncelemeler

AF tanısı, aritmi sırasında EKG'de en az bir derivasyondaki kayıtlarla belgelemeyi gerektirir. "Pacemaker" ya da defibrilatör implant edilmiş hastalarda, cihazın tanıs ve bellek kayıtları doğru tanıya ve otomatik saptamaya olanak verebilir.<sup>118</sup> Göğüs grafisi daha çok intrensek bir pulmoner patolojiyi saptamada ve pulmoner damarlanmayı değerlendirmede yararlıdır. Değerlendirme sürecinde en az bir kez tiroid, böbrek ve karaciğer işlevlerinin ve serum elektrolitlerinin ölçülmesi ve hemogram yapılması önemlidir.<sup>119</sup> Ayrıca, bütün AF hastalarında 2 boyutlu Doppler ekokardiyografiyle sol A ve sol V boyutları, sol V duvar kalınlığı ve işlevi değerlendirilmeli ve gizli valvüler ya da perikardiyal hastalık ve

**Tablo 3.** AF hastalarında klinik değerlendirme**Minimum değerlendirme**

1. *Öyküde ve fizik muayenede aşağıdakilerin tanımlanması*  
AF ile ilişkili semptomların varlığı ve özellikleri  
Klinik AF tipi (ilk atak, paroksizmal, direngen ya da kalıcı)  
İlk semptomatik atak tarihi ya da AF'nin fark edildiği tarih  
AF sıklığı, süresi, tetikleyici faktörler ve sonlanma biçimleri  
Varsa uygulanan farmakolojik ilaçlara yanıt  
Varsa altta yatan kalp hastalığı ya da diğer geri dönüşlü durumlar (örn., hipertiroidi ya da alkol tüketimi)
2. *Elektrokardiyogramda aşağıdakilerin saptanması*  
Ritim (AF'yi doğrulayın)  
sol V hipertrofisi  
P dalgası süresi ve morfolojisi ya da fibrilatör dalgalar  
Preaksilyasyon  
Dal bloğu  
Daha önce geçirilmiş ME  
Diğer atriyal aritmiler  
R-R, QRS ve QT aralıklarının ölçülmesi ve antiaritmik ilaç tedavisiyle ilişkili olarak izlenmesi
3. *Transtoraksik ekokardiyogramla aşağıdakilerin saptanması*  
Valvüler kalp hastalığı  
sol A ve sağ A boyutları  
sol V boyutları ve işlevi  
Doruk sağ V basıncı (pulmoner hipertansiyon)  
sol V hipertrofisi  
sol A'da trombüs (düşük duyarlılık)  
Perikard hastalığı
4. *Tiroid, böbrek ve karaciğer işlevlerine yönelik kan testleri*  
Ventrikül hızının kontrolünde güçlük çekilen ilk AF atağında

**Ek testler**

Bir ya da birkaç test gerekli olabilir.

1. *Altı dakika yürüyüş testi*  
Kalp hızı kontrolünün yeterli olup olmadığı bilinmiyorsa
2. *Egzersiz testi*  
Kalp hızı kontrolünün yeterli olup olmadığı bilinmiyorsa (kalıcı AF)  
Egzersize bağlı AF'yi ortaya çıkarmak için  
Seçilmiş bazı hastalarda tip IC antiaritmik ilaç tedavisinden önce iskemiye dışlamak için
3. *Holter monitörüyle izleme ya da olay kayıtları*  
Tanıda aritmi tipinin ayırt edilmesi sorunu olan durumlarda  
Kalp ritmi denetimi değerlendirme aracı olarak
4. *Transözofageal ekokardiyografi*  
sol A'da (sol A apendiksinde) trombüs saptamada  
Kardiyoversiyona kılavuzluk etmek için
5. *Elektrofizyolojik çalışma*  
Geniş QRS kompleksi taşikardisinin mekanizmasını açıklığa kavuşturmak için  
Atriyal flutter ya da paroksizmal supraventriküler taşikardi gibi yatkinlik oluşturan aritmileri saptamada  
Küratif ablasyon ya da AV iletim bloğu/modifikasyonu uygulanacak noktaların saptanmasında
6. *Toraks grafisi, aşağıdaki değerlendirmeler için*  
Klinik bulgular bir anormalliği düşündüyorsa, akciğer parankimine yönelik olarak  
Klinik bulgular bir anormalliği düşündüyorsa, pulmoner damar lanmaya yönelik olarak

Tip IC için Vaughan Williams antiaritmik ilaç sınıflandırmasına bakılmalıdır (bkz. Tablo 14).

AF: atriyal fibrilasyon; AV: atrioventriküler; sol A: sol atriyal; sol V: sol ventriküler; MI: miyokard infarktüsü; sağ A: sağ atriyal ve sağ V: sağ ventriküler.

HKM dışlanmalıdır. TEE dışında bir yöntemle sol A ya da solAA'da trombüs çok seyrek saptanır. Valvüler olmayan AF hastalarında tromboemboliyle ilişkili TEE özellikleri arasında trombüs, SEK, solAA akım hızının yavaşlaması ve aortta ateromatöz anormallikler bulunmaktadır,<sup>120</sup> ancak ileriye dönük incelemelerde bu TEE bulgularının klinik ve transtoraksik ekokardiyografik tromboemboli tahmin göstergeleriyle karşılaştırılması gerekmektedir. İnme ya da sistemik emboli koşullarında sol A/solAA'da trombüs saptanması kardiyojenik mekanizmalara işaret eden inandırıcı bir kanıttır.<sup>81</sup>

**VIII. Tedavi****A. Stratejik hedefler**

AF hastalarının tedavisinde 3 hedef vardır –kalp hızı denetimi, tromboembolinin önlenmesi ve ritim bozukluğunun düzeltilmesi– ve bunlar birbirini dışlamaz. Başlangıçtaki tedavi kararında esas olarak kalp hızı denetimi ya da kalp ritmi denetimi stratejisi temel alınır. Kalp hızı denetimi stratejisinde, sinüs ritmine geri dönüş ya da sinüs ritminin sürdürülmesi üzerinde durulmaksızın ventrikül hızı denetim altına alınır. Kalp ritmi denetimi stratejisinde ise sinüs ritmine geri dönüşüne ya da sinüs ritminin sürdürülmesine çalışılır. Son stratejide kalp hızı denetimine de dikkat edilmesi gereklidir. Hastanın seyrine göre, ilk seçilen strateji başarısız olabilir ve diğer stratejiye geçilir. İster kalp hızı denetimi, ister kalp ritmi denetimi stratejisi benimsensin, tromboembolinin önlenmesine yönelik antitrombotik tedavi üzerinde durulmalıdır.

**B. Farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi seçenekleri**

İlaç tedavisi ve ablasyon gerek kalp hızı denetiminde, gerekse kalp ritmi denetiminde etkilidir; ayrıca özel durumlarda tercih edilen seçenek cerrahi girişim olabilir. Hangi yaklaşım benimsenirse benimsensin, antikoagülasyon gereksiniminde, sinüs ritminin sürdürülmesi değil, inme riski temel alınır. Özellikle semptomatik tek başına AF bulunan hastalarda, kalp ritmi denetiminde genellikle ilaç tedavisi ilk tercih, sol A ablasyonu ise ikinci tedavi seçeneğidir. Bazı hastalarda, özellikle de sinüs ritmi gereken genç yaşta ileri derecede semptomatik AF hastalarında, yıllarca ilaç tedavisi uygulanması yerine radyofrekans ablasyon yöntemi tercih edilebilir. Ameliyat öncesinde AF bulunan kalp cerrahisi hastaları özel bir durumu temsil eder. Bu hastaların ufak bir bölümünde maze ya da sol A ablasyon teknikleri uygulanarak tek bir (stand-alone) cerrahi girişimle AF'de tam iyileşme sağlamak mümkün olabilir; ancak bu yaklaşımlar yineleyen postoperatif AF'yi önlemek amacıyla koroner bypass ya da kapak onarımı cerrahi girişimlerine yardımcı bir işlem olarak da uygulanabilir. Saptanan trombüslerin %95'inden fazlası solAA kökenli olduğu için, postoperatif AF gelişme riski bulunan hastalarda kalp cerrahisi sırasında genellikle bu yapı dolaşım dışına çıkarılır; ancak bu işlemler inmenin önlenmesi için kanıtlanmamıştır.<sup>121</sup>

**1. Kalp hızı kontrolüyle kalp ritim kontrolünün karşılaştırılması**  
Haftalardır süren semptomatik AF bulunan hastalarda başlangıç tedavisinde antikoagülasyon ve kalp hızı kontrolü temel alınabilir; ancak uzun dönemde hedef sinüs ritmini geri getirmektir. Kardiyoversiyon düşünüyor ve AF süresi bilinmiyorsa ya da 48

saatten uzunsa, uzun süreli antikoagülasyon gerekmeyen hastalarda kısa süreli antikoagülasyon yararlı olabilir. Kalp hızı kontrolüyle yeterli semptomatik rahatlama sağlanamazsa, uzun dönemde sinüs ritminin geri getirilmesinin hedeflenmesi gerektiği açıktır. AF, hipotansiyon ya da KY'nin ağırlaşmasına neden olursa, erken evrede kardiyoversiyon gerekli olabilir. Bunun tersine, yaşlı hastalarda kalp hızı kontrolüyle semptomların düzelmesi durumunda, hekim sinüs ritmini geri getirme çabalarından uzak durmayı tercih edebilir. AF'yi başlatan fizyopatolojinin geri dönüşlü olduğu bazı vakalarda, örneğin tirotoksikozda ya da kalp cerrahisi ardından uzun süreli tedavi uygulanması gerekli olmayabilir.

Tablo 4, 5 ve 6'da AF hastalarında ritim kontrolüyle kalp hızı denetimi stratejilerini karşılaştıran rastgele yöntemli çalışma sonuçları özetlenmiştir. Bunlardan AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management, Atriyal Fibrilasyonda Ritim Tedavisi İzleme Değerlendirmesi) çalışmasında bu stratejilerden birinin ya da diğerinin uygulandığı hastalarda mortalite ya da inme oranı açısından herhangi bir fark olmadığı belirlenmiştir. RACE (Rate Control vs. Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation, Direngen atriyal fibrilasyonda Kalp Hızı kontrolü ve Elektriksel kardiyoversiyon karşılaştırması) çalışmasında ölüm ve morbiditenin önlenmesi açısından kalp hızı kontrolünün kalp ritmi kontrolünden daha az etkili olmadığı belirlenmiştir. Antiaritmik ilaç tedavisi uygulanan asemptomatik hastalarda, antikoagülasyonun kesilmesinden sonraki tromboembolik olaylardan klinik açıdan sessiz AF yinelemeleri sorumlu olabilir. Dolayısıyla, inme riski yüksek olan hastalarda ister kalp hızı kontrolü, ister kalp ritmi kontrolü stratejisi seçilsin, antikoagülasyon uygulanması gerekli olabilir, ancak AFFIRM çalışması bu soruya yönelik olarak tasarlanmamıştır.<sup>122</sup> İkincil analizler bu görüşü desteklese de, kalp ritmi kontrol grubunda varfarin tedavisinin kesildiği hastalarda inme sıklığı kesin olarak bilinmemektedir ve bu önemli soruyu irdeleyen yeni araştırmalara gereksinim vardır.

Antiaritmik ve kronotropik tedavilerin yaşam kalitesi üzerindeki etkilerine ilişkin tutarlı bilgi bulunmamaktadır.<sup>116,130,131</sup> Ne AFFIRM,<sup>132</sup> RACE,<sup>124</sup> PIAF (Pharmacologic Intervention in Atrial Fibrillation, Atriyal Fibrilasyonda Farmakolojik Girişim) çalışmalarında<sup>125</sup> ne de STAF (Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation, Atriyal Fibrilasyon Tedavi Stratejileri)<sup>126</sup> çalışmasında yaşam

kalitesi açısından kalp ritmi kontrolüyle kalp hızı kontrolü arasında fark saptanamamıştır. PIAF ve HOT CAFÉ (How to Treat Chronic Atrial Fibrillation, Kronik Atriyal Fibrilasyon Tedavisi)<sup>127</sup> çalışmalarında kalp ritmi kontrolüyle sağlanan egzersiz toleransı kalp hızı kontrolüne göre daha yüksektir, ancak bu fark yaşam kalitesinde düzelmeye yansımamıştır. AF hastalarında maze uygulamasından sonra semptomatik düzelme bildirilmiştir.<sup>133</sup> Bununla birlikte, hekimler bu seçilmiş topluluklarda yaşam kalitesindeki değişiklikleri birey olarak hastaların kendilerini iyi hissetmeleriyle ilişkilendirirken, klinik kanaatlerini temel alırdılar. Sağlık durumları birbirine benzer hastalarda yaşam kalitesi birbirinden bütünüyle farklı olabilir ve semptomların niteliği, yoğunluğu ve sıklığı, hasta tercihleri, eşlik eden durumlar ve tedaviye alınmakta olan yanıt göz önünde tutularak, tedavi hastaya göre düzenlenmelidir.

Semptomlara bağlı olarak, hipertansiyon ya da kalp hastalığı olan direngen AF'li yaşlı hastalarda ilk tedavi olarak kalp hızı kontrolü akla uygun olabilir. Daha genç bireylerde, özellikle tek başına paroksizmal AF bulunanlarda, ilk tedavi yaklaşımı olarak kalp ritmi kontrolü daha iyi olabilir. Çoğu zaman hem antiaritmik etki sağlanması hem de hızın kontrol altına alınması gerekir. Antiaritmik ilaç tedavisine yanıt vermeyen seçilmiş bazı hastalarda sinüs ritmini sürdürmek için kateterle ablasyon üzerinde durulmalıdır.<sup>134</sup>

AF hastalarında ventrikül hızı dinlenme halinde yeterince kontrol altında tutulsa bile, egzersiz sırasında aşırı ölçüde artabilir. Hızın düşürülmesi yoluyla ventrikül içi iletimin güçlendirilmesi, ventrikül dolumuna ve hızla ilişkili iskeminin önlenmesine yeterli süre sağlamak yanında, hemodinamiği de olumlu etkileyecektir. Maksimum düzeyin altında ya da maksimum düzeyde egzersize kalp hızı yanıtını değerlendirmek ya da uzun bir zaman dilimi içinde (örn., 24 saatlik Holter kayıtları kullanılarak) kalp hızını izlemek yararlı olabilir. Yeterli kalp hızı kontrolü tanımında esas olarak kısa dönemli hemodinamik yararlar temel alınmış ve konu AF'ye ventrikül yanıtının düzenliliği ya da düzensizliği, yaşam kalitesi, semptomlar ya da kardiyomiyopati gelişmesi açısından iyi incelenmemiştir. AF hastalarının tedavisine yol göstermek üzere kalp hızı kontrolüne ilişkin standart bir yöntem bulunmamaktadır. Kalp hızı kontrolünde ölçütler hasta yaşına göre değişmektedir, ancak genellikle dinlenme sırasında dakikada 60 ile 80 vuru, orta

**Tablo 4** AF hastalarında kalp hızı kontrolü ve kalp ritmi kontrolü stratejilerini karşılaştıran çalışmalar

Çalışma	Kaynak	Hasta sayısı (n)	AF Süresi	İzlem (yıl)	Yaş (ortalama ± SS)	SR'deki Hastalar <sup>a</sup>	Klinik Olaylar (n)			
							İnme/emboli		Ölüm	
							Hız	Ritim	Hız	Ritim
AFFIRM (2002)	128	4060	<sup>b</sup> /BY	3.5	70 ± 9	%35 ve %63 (5. yılda)	88/2027	93/2033	310/2027	356/2033
RACE (2002)	124	522	1 – 399 g	2.3	68 ± 9	%10 ve %39 (2.3 yılda)	7/256	16/266	18/256	18/266
PIAF (2000)	130	252	7 – 360 g	1	61 ± 10	%10 ve %56 (1. yılda)	0/125	2/127	2/125	2/127
STAF (2003)	126	200	6 ± 3 ay	1.6	66 ± 8	%11 ve %26 (2. yılda)	2/100	5/100	8/100	4/100
HOT CAFÉ (2004)	127	205	7 – 730 g	1.7	61 ± 11	BY ve %64	1/101	3/104	1/101	3/104

<sup>a</sup>Hız ve kalp ritmi kontrol gruplarının karşılaştırması.

<sup>b</sup>Hastaların yaklaşık üçte biri ilk atriyal fibrilasyon (AF) atağında kaydedilmiştir.

AFFIRM: Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management, Atriyal Fibrilasyonda Ritim Tedavisi İzleme Değerlendirmesi; EKV: internal ya da eksternal elektriksel kardiyoversiyon; HOT CAFÉ: How to Treat Chronic Atrial Fibrillation, Kronik Atriyal Fibrilasyon Tedavisi; IA: kinidin, prokainamid; IC: propafenon ve/veya flekainid; BY: bilgi yok; PIAF: Pharmacologic Intervention in Atrial Fibrillation, Atriyal Fibrilasyonda Farmakolojik Girişim; RACE: Rate Control vs. Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation, Direngen Atriyal Fibrilasyonda Kalp Hızı Denetimi ve Elektriksel Kardiyoversiyon Karşılaştırması; SR: sinüs ritmi; STAF: Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation, Atriyal Fibrilasyon Tedavi Stratejileri; TE: tromboemboli.

**Tablo 5** AF hastalarında kalp ritmi kontrolü ve kalp hızı kontrolü çalışmalarının genel özellikleri

Çalışma	Kaynak	Hasta sayısı (n)	Yaş ortalaması (yıl)	Ortalama izlem süresi (yıl)	Katılım ölçütleri	Birincil son nokta	Birincil son noktaya erişen hastalar (n)		p
							Hız kontrolü	Ritim kontrolü	
PIAF (2000)	130	252	61.0	1.0	Direnge AF (7-360 gün)	Semptomatik düzelmeye	76/125 (%60.8)	70/127 (%55.1)	0.317
RACE (2002)	124	522	68.0	2.3	1 yıldan kısa süreli direngen AF ya da flutter ve 2 yıl içinde 1 ya da 2 kardiyoversiyon ve oral antikoagülasyon	Bileşik: kardiyovasküler ölüm, KKY, şiddetli kanama, PM implantasyonu, tromboembolik olaylar, antiaritmik ilaçların şiddetli istenmeyen etkileri Bileşik: toplam mortalite, serebrovasküler komplikasyon, KPR, embolik olaylar	44/256 (%17.2)	60/266 (%22.6)	0.11
STAF (2002)	126	200	66.0	1.6	Direnge AF (4 haftadan uzun ve 2 yıldan kısa), sol atriyum boyutları 45 mm'den büyük, KKY NYHA II-IV, solVEF %45'in altında	Bileşik: toplam mortalite, serebrovasküler komplikasyon, KPR, embolik olaylar	10/100 (%10.0)	9/100 (%9.0)	0.99
AFFIRM (2002)	128	4060	69.7	3.5	Paroksizmal AF ya da direngen AF, yaş 65 ya da daha ileri veya inme ya da ölüm riski	Bütün nedenlere bağlı mortalite	310/2027 (%25.9)	356/2033 (%26.7)	0.08
HOT CAFÉ (2004)	127	205	60.8	1.7	Klinikte saptanabilen ilk direngen AF atağı (7 gün ya da daha uzun ve 2 yıldan kısa süreli), 50-75 yaş	Bileşik: ölüm, tromboembolik komplikasyonlar; intrakraniyal ya da diğer majör kanama	1/101 (%1.0)	4/104 (%3.9)	0.71'in üzerinde

Pelargonio G, Prystowsky EN. Rate versus rhythm control in the management of patients with atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:514-21. <sup>129</sup> İzin alınarak yayımlanmıştır.

AF: atriyal fibrilasyon; AFFIRM: Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management, Atriyal Fibrilasyonda Ritim Tedavisi İzleme Değerlendirmesi; KKY: konjestif kalp yetersizliği; KPR: kardiyopulmoner resüsitasyon; HOT CAFÉ: How to Treat Chronic Atrial Fibrillation, Kronik Atriyal Fibrilasyon Tedavisi; sol VEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; NYH: New York Heart Association, New York Kalp Birliği; PIAF: Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation, Atriyal Fibrilasyonda Farmakolojik Girişim; PM: pacemaker; RACE: Rate Control vs. Electrical Cardioversion for persistent atrial fibrillation, Direngen atriyal fibrilasyonda Kalp Hızı denetimi ve Elektriksel kardiyoversiyon karşılaştırması; STAF: Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation, Atriyal Fibrilasyon Tedavi Stratejileri.

**Tablo 6.** AF hastalarında kalp ritmi kontrol ve kalp hızı kontrol çalışmalarında istenmeyen sonuçların karşılaştırması

Çalışma	Kaynak	Bütün Nedenlere Bağlı Ölümler (n hız/ritim)	Kardiyovasküler Nedenlere Bağlı Ölümler	Kardiyovasküler Olmayan Nedenlere Bağlı Ölümler	İnme	Tromboembolik Olaylar	Kanama
RACE (2002)	124	36	18/18	VA	VA	14/21	12/9
PIAF (2000)	130	4	1/1	1 <sup>a</sup>	VA	VA	VA
STAF (2003)	126	12 (8/4)	8/3	0/1	1/5	VA	8/11
AFFIRM (2002)	128	666 (310/356)	167/164	113/165	77/80	VA	107/96
HOT CAFÉ (2004)	127	4 (1/3)	0/2	1/1	0/3	VA	5/8

<sup>a</sup>Toplam hasta sayısı bildirilmemiştir.

Pelargonio G, Prystowsky EN. Rate versus rhythm control in the management of patients with atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:514-21.<sup>129</sup> İzin alınarak yayımlanmıştır.

AF: atriyal fibrilasyon; AFFIRM: Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management-Atriyal Fibrilasyonda Ritim Tedavisi İzleme Değerlendirmesi; VA: veri araştırılmamıştır; HOT CAFÉ: How to Treat Chronic Atrial Fibrillation-Kronik Atriyal Fibrilasyon Tedavisi; PIAF: Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation-Atriyal Fibrilasyonda Farmakolojik Girişim; RACE: Rate Control vs. Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation-Direngeçen atriyal fibrilasyonda Kalp Hızı denetimi ve Elektriksel kardiyoversiyon karşılaştırması; STAF: Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation-Atriyal Fibrilasyon Tedavi Stratejileri.

derecede egzersiz sırasında ise dakikada 90 ile 115 vuru arasında ventrikül hızlarına ulaşılması hedeflenmektedir.

AF sırasında yüksek ventrikül hızları olan semptomatik hastalara derhal ilaç tedavisi uygulanmalı ve semptomatik hipotansiyon, angina ya da KY varsa kardiyoversiyon üzerinde durulmalıdır. Kontrol altına alınmamış uzun süreli taşikardi, ventrikül işlev bozukluğuna (taşikardiye ilişkili kardiyomiyopati) yol açabilir ve bu durum yeterli kalp hızı kontrolüyle düzelebilir. Taşikardiye bağlı kardiyomiyopati genellikle 6 aylık kalp hızı ya da kalp ritmi kontrolüyle ortadan kalkar; taşikardi yinelerse, sol V ejeksiyon fraksiyonu düşer, kısa sürede KY gelişir ve bu tabloda prognoz oldukça kötüdür.<sup>137</sup>

**a. Atriyal Fibrilasyon Sırasında Farmakolojik Kalp Hızı Kontrolü**  
AF sırasında AV nodun işlevsel refrakter dönemi ventrikül hızıyla ters orantılıdır ve genellikle refrakter dönemi uzatan ilaçlarla kalp hızı kontrolünde etkili sonuç alınır. Farmakolojik kalp hızı kontrolünün sol V işlevi üzerinde istenmeyen etki yaptığına ilişkin herhangi bir kanıt yoktur, ancak özellikle paroksizmal AF bulunan yaşlı hastalarda, -blokerler, amiodaron, dijital glikozidleri ya da dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistlerinin istenmeyen etkisi olarak bradikardi ve kalp bloğu gelişebilir. AF'ye ventrikül yanıtının hızla kontrol altına alınmasını gerektiren ya da oral ilaç uygulamasının mümkün olmadığı koşullarda, ilaç tedavisi intravenöz yoldan uygulanabilir. Öte yandan, AF'ye ventrikül yanıtının hızlı olduğu hemodinamik açıdan stabil hastalarda, oral yoldan negatif kronotropik ilaçlar uygulanabilir (Tablo 7). Gerek akut, gerekse kronik durumlarda kalp hızı kontrolü sağlamak için kombinasyon tedavisi gerekli olabilir. Bazı hastalarda kalıcı pacing gerektiren semptomatik bradikardi gelişmektedir. Farmakolojik önlemlerin başarısız olduğu durumlarda farmakolojik olmayan tedaviler üzerinde durulmalıdır.

**Wolff-Parkinson- White sendromu bulunan hastalara ilişkin özel önlemler.** WPW sendromu ve ventrikül preeksitasyonu ilişkili taşikardi bulunan hastalarda AV nodda iletiyi yavaşlatan -bloker, dijital, adenozin, lidokain ve dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistlerinin intravenöz yoldan uygulanması kontrendikedir; bu ilaçlar AF sırasında aksesuar yolda antegrad iletiyi kolaylaştırabilmekte<sup>2</sup> ve ventrikül hızının artmasına, hipotansiyona ya da ventriküler fibrilasyona neden olabilmektedir.<sup>62</sup> Ancak aritmiye hemodinamik durumda bozulma eşlik ediyorsa, erken evrede doğrudan elektriksel kardiyoversiyon uygulanmalıdır.

Preeksitasyon bulunan hemodinamik açıdan stabil hastalarda, intravenöz yoldan tip I antiaritmik ilaçlar ya da amiodaron uygulanabilir. Oral idame tedavisinde -blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri mantıklıdır.<sup>138</sup>

**Gerek atriyal fibrilasyon, gerekse atriyal flutter bulunan hastalarda kalp hızının kontrol altına alınmasında farmakolojik tedavi.** AF sırasında ventrikül hızı iyi kontrol altına alınmış bir hastada AV nod bloke edici ilaçlarla tedavi sırasında atriyal flutter gelişirse, kalp hızı artabilir ya da düşebilir. Bu, yineleyen AF'yi önlemek için propafenon ya da flekainid gibi antiaritmik ilaçlar kullanıldığında da geçerlidir. Bu bileşikler atriyal flutter sırasında 1:1 AV iletiyi olasılığını artırarak çok hızlı bir ventrikül yanıtına neden olabilir. Dolayısıyla, yineleyen paroksizmal AF ya da atriyal flutter gelişmesine karşı profilaksi olarak bu ilaçların uygulanması durumunda, eşzamanlı olarak AV nod bloke edici ilaçlar uygulanmalıdır. Bunun bir istisnası, paroksizmal AF bulunan ve atriyal flutter gelişmesini önlemek için kavotriküspid istmusa kateterle ablasyon uygulanan hastalar olabilir.

**b. Atrioventriküler Nodal İletinin Pacing ile Düzenlenmesi**  
Ventriküler pacing ile gizli retrograd penetrasyon sonucunda AV nodda refrakter dönem uzar, dolayısıyla bu işlem görece uzun ventrikül sikluslarını elimine eder ve AF sırasında hızlı AV iletiyle ilişkili kısa ventrikül siklusu sayısını da azaltabilir. AF'de kendiliğinden AV iletiyi sırasında ortalama ventrikül hızı dolaylarında pacing ile ventrikül ritmini düzenlemek mümkündür.<sup>139</sup> Bu işlem ventrikül hızlarında belirgin değişkenlik olan hastalarda ya da ilaç tedavisi sırasında dinlenme halinde bradikardi gelişen kişilerde yararlı olabilir. Öte yandan, bazı hastalarda revaskülarizasyon ile sağlanan hemodinamik yarar, sağ ventriküler pacing sırasında asenkron/eşzamanlı olmayan ventriküler aktivasyon ile ortadan kalkabilir.

**c. Atrioventriküler Nodal Ablasyon**

AF'li seçilmiş bazı hastalarda kalıcı pacemaker implantasyonu birlikte AV nod ablasyonu, kalp hızının çok etkili bir biçimde kontrol altına alınmasını sağlar ve semptomları iyileştirir.<sup>140-143</sup> Genelde, bu stratejiden yararlanma olasılığı en fazla olan hastalar semptomları olan ya da AF sırasında antiaritmik ya da negatif kronotropik ilaçlarla denetim altına alınamayan yüksek ventrikül hızıyla ilişkili taşikardiye bağlı kardiyomiyopati bulunan hastalardır. 1989 ve 1998 arasında yayımlanan ve toplam 1181 hastayı



**Tablo 7.** Atriyal fibrilasyon hastalarında kalp hızı kontrolü için intravenöz ve oral yoldan uygulanan farmakolojik ilaçlar

İlaç	Sınıf/KD önerisi	Yükleme dozu	Başlangıç	İdame dozu	Majör yan etkiler
<b>Akut ortamda</b>					
<i>Aksesuar yol olmayan hastalarda kalp hızı kontrolü</i>					
Esmolol <sup>ab</sup>	Sınıf I, KD C	500 mcg/kg İV 1 dakikadan uzun sürede	5 dakika	60-200 mcg/kg/dakika İV	↓TA, KB, ↓KH, astım, KY
Metoprolol <sup>b</sup>	Sınıf I, KD C	2.5 ile 5 mg 2 dakikada İV bolus olarak 3 doza kadar	5 dakika	UD	↓TA, KB, ↓KH, astım, KY
Propranolol <sup>b</sup>	Sınıf I, KD C	0.15 mg/kg İV	5 dakika	UD	↓TA, KB, ↓KH, astım, KY
Diltiazem	Sınıf I, KD B	0.25 mg/kg 2 dakikada İV	2 ile 7 dakika	5-15 mg/saat İV	↓TA, KB, KY
Verapamil	Sınıf I, KD B	0.075 ile 0.15 mg/kg İV 2 dakikada	3 ile 5 dakika	UD	↓TA, KB, KY
<i>Aksesuar yol bulunan hastalarda kalp hızı kontrolü</i>					
Amiodaron <sup>ce</sup>	Sınıf IIa, KD C	150 mg 10 dakikada	Günler içinde	0.5-1 mg/dakika İV	↓TA, KB, pulmoner toksisite, deri renginde bozulma, hipotiroidi, hipertiroidi, kornea birikintileri, optik nöropati, varfarinle etkileşim, sinüs bradikardisi
<i>Aksesuar yol olmaksızın kalp yetersizliği bulunan hastalarda kalp hızı kontrolü</i>					
Digoksin	Sınıf I, KD B İV 2 saatte bir	0.25 mg, 1.5 mg'a kadar daha uzun sürede <sup>d</sup>	60 dakika ya da	0.125-0.375 mg/gün İV ya da oral	Dijital toksisitesi, KB, ↓KH
Amiodaron <sup>c</sup>	Sınıf IIa, KD C	150 mg 10 dakikada	Günler içinde	0.5-1 mg/dakika İV	↓KB, KB, pulmoner toksisite, deri renginde bozulma, hipotiroidi, hipertiroidi, kornea birikimleri, optik nöropati, varfarinle etkileşim, sinüs bradikardisi
<b>Akut ortam dışında ve kronik idame tedavisinde<sup>ff</sup></b>					
<i>Kalp hızı kontrolü</i>					
Metoprolol <sup>b</sup>	Sınıf I, KD C	İdame dozu gibi	4 ile 6 saat	25-100 mg oral günde 2 kez	↓TA, KB, ↓KH, astım, KY
Propranolol <sup>b</sup>	Sınıf I, KD C	İdame dozu gibi	60 ile 90 dakika	80-240 mg/gün bölünmüş dozlar halinde	↓TA, KB, ↓KH, astım, KY
Diltiazem	Sınıf I, KD B	İdame dozu gibi	2 ile 4 saat	120-360 mg/gün bölünmüş dozlar halinde oral; yavaş salımlı formu da vardır	↓TA, KB, KY
Verapamil	Sınıf I, KD B	İdame dozu gibi	1 ile 2 saat	120-360 mg/gün bölünmüş dozlar halinde oral; yavaş salımlı formu da vardır	↓TA, KB, KY, digoksinle etkileşim
<i>Aksesuar yol olmaksızın kalp yetersizliği bulunan hastalarda kalp hızı kontrolü</i>					
Digoksin	Sınıf I, KD C	0.5 mg/gün oral	2 günde	0.125-0.375 mg/gün oral	Dijital toksisitesi, KB, ↓KH

devam ediyor

Tablo 7. devamı

İlaç	Sınıf/KD önerisi	Yükleme dozu	Başlangıç	İdame dozu	Majör yan etkiler
Amiodaron <sup>c</sup>	Sınıf IIb, KD C	800 mg/gün 1 hafta boyunca oral; 600 mg/gün 1 hafta boyunca oral; 400 mg /gün 4-6 hafta boyunca oral	1 ile 3 hafta	200 mg/gün; oral	↓TA, KB, pulmoner toksisite, deri renginde bozulma, hipotiroidi, hipertiroidi kornea birikimleri, optik nöropati, varfarinle etkileşim, sinüs bradikardisi

<sup>a</sup>Başlangıç değişikdir ve bazı etkiler daha erken başlar.

<sup>b</sup>Tabloda yalnızca beta adrenerjik antagonistleri temsil edici nitelikteki ilaçlar kapsamıştır, ancak bu endikasyonda uygun dozlarda benzeri diğer ilaçlar da kullanılabilir. -blokerler alfabetik sıraya göre gruplandırılmıştır.

<sup>c</sup>Amiodaron diğer önlemlerin başarısız ya da kontrendike olduğu atriyal fibrilasyon (AF) hastalarında kalp hızı kontrolünde yararlı olabilir.

<sup>d</sup>Genellikle sinüs ritmine geri dönüş ve aksesuar yolun kateterle ablasyonu önerilmektedir; bazı hastalarda kalp hızı kontrolü için farmakolojik tedavi uygun olabilir.

<sup>e</sup>Ritim dönüştürülemiyor ya da ablasyon yapılamıyorsa ve kalp hızı kontrolü gerekiyorsa, intravenöz (IV) amiodaron önerilmektedir.

<sup>f</sup>Fiziksel aktivite sırasında ve dinlenme halinde kalp hızı kontrolünün yeterli olup olmadığı denetlenmelidir.

↓TA, hipotansiyon; ↓KH, bradikardi; KB, kalp bloğu; KY, kalp yetersizliği; KD, kanıt düzlemi; UD, uygun değil.

kapsayan 21 çalışmanın meta analizinde, ilaç tedavisine yanıt vermeyen semptomatik AF hastalarında AV nod ablasyonu ve kalıcı pacemaker implantasyonu ile kardiyak semptomlar, yaşam kalitesi ve sağlık hizmeti kullanımı açılarından anlamlı düzelme sağlandığı belirlenmiştir.<sup>143</sup> AV noda inferior atriyal girdilerin kateterle ablasyonu yoluyla, AF sırasında ventrikül hızı yavaşlamakta ve pacemaker implantasyonu olmaksızın semptomlar düzelmektedir.<sup>144,145</sup> Bununla birlikte, bu tekniğin birkaç sakıncası bulunmaktadır; bunlar arasında istenmeden gelişen tam AV blok ve ablasyonu izleyen 6 ay içinde ventrikül hızında artma eğilimi bulunmaktadır. Görüldüğü gibi, pacemaker implantasyonu olmaksızın AV nod modifikasyonuna yalnızca çok seyrek olarak başvurulmaktadır.

AV nod ablasyonu ile sağlanan semptomatik yararlar açık olmakla birlikte, bu yaklaşımı sınırlandıran noktalar arasında uzun süreli antikoagülasyon gereksinimi, AV senkronluk kaybı ve yaşam boyu pacemaker bağımlılığı sayılabilir. Öte yandan, az olmakla birlikte, torsades de pointes ya da ventriküler fibrilasyon sonucunda ani ölüm riski de bulunmaktadır.<sup>146</sup> Diyastolik ventrikül kompliyansı anormallikleri olan ve kalp debisini sürdürmek için AV senkronluğa gereksinim duyan hastalarda, örneğin HKM ve hipertansif kalp hastalığı bulunan kişilerde, AV nod ablasyonu ve pacemaker implantasyonu ardından semptomlar devam edebilir. Dolayısıyla, geriye dönüşü olmayan önlemlerden önce hastalar bütün bu sakıncalar konusunda bilgilendirilmelidir.

Normal sol V işlevi ya da geriye dönüşlü sol V işlev bozukluğu bulunan ve AV nod ablasyonu uygulanan hastalar, standart AV nod ablasyonu ve pacemaker implantasyonundan yararlanma olasılığı en yüksek olanlardır. Taşikardiye bağlı olmayan sol V işlev bozukluğu bulunan hastalara, defibrilatör özelliği olan ya da olmayan biventriküler pacemaker yerleştirilmesi üzerinde durulmalıdır. KY ve sağ ventriküler pacing sistemi bulunan ve AV nod ablasyonu uygulanan hastalarda biventriküler cihaza geçilmesi üzerinde düşünülmalıdır.<sup>147</sup>

## 2. Tromboembolinin Önlenmesi

### a. Risk Katmanlandırılması

**Epidemiolojik veriler.** Minnesota'daki Olmsted yerleşim biriminde 30 yılı kapsayan, küçük çaplı, geriye dönük, topluma da-

yalı bir çalışmada, tek başına AF bulunan hastalarda (klinik öyküde ya da ekokardiyografide kardiyopulmoner hastalık bulguları olmayan 60 yaşından genç hastalar olarak tanımlanmıştır) 15 yıllık kümülatif inme sıklığı %1.3'tür.<sup>5</sup> SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III, Atriyal Fibrilasyonda İnmenin Önlenmesi III) çalışmalarında, aspirin tedavisi sırasında yıllık iskemik inme riskinin paroksizmal (%3.2) ve kalıcı (%3.3) AF hastalarında benzer düzeyde olduğu belirlenmiştir.<sup>148</sup> Daha önce inme ya da GİA geçiren ve aspirin tedavisi uygulanan kişilerde sonraki inme riski yılda %10 ile %12 arasında değişmektedir ve bu hastalarda dozu ayarlanmış oral antikoagülasyondan büyük yarar sağlanmaktadır.<sup>149</sup> Daha önce tromboemboli geçirmiş olmak yanında, KY, hipertansiyon, ileri yaş ve diabetes mellitusun, valvüler olmayan AF ile bağlantılı iskemik inme için tutarlı bir biçimde bağımsız risk faktörü olduğu gözlemlenmektedir.<sup>96</sup> Kadın olmak, 160 mm Hg'nin üzerinde sistolik kan basıncı ve sol V işlev bozukluğu gibi diğer faktörler de zaman zaman inmeyle bağlantılandırılmıştır.<sup>96</sup> Tablo 8'de rastgele yöntemli 5 çalışmanın kontrol gruplarında antitrombotik tedavi uygulanmayan katılımcıların incelendiği bir ortak analizde, özgül klinik özelliklerle ilişkili görece iskemik inme riski görülmektedir. Valvüler olmayan AF bulunan hastalarda daha önce inme ya da GİA geçirmiş olmak inme için en güçlü bağımsız tahmin göstergesidir ve değerlendirildiği 6 çalışmanın hepsinde inmeyle anlamlı ölçüde ilişkili olduğu ve kümülatif/birikimli görece riskin 1.9 ile 3.7 arasında (ortalama 3.0 dolaylarında) değiştiği görülmüştür. Kontrendikasyon bulunmamak koşuluyla, daha önce inme ya da GİA geçirmiş bütün hastalarda antikoagülasyon uygulanması gerekir. Hasta yaşı inme için tutarlı bir bağımsız tahmin göstergesidir (Şekil 3), ancak yaşlılarda antikoagülasyon ilaçlarla ilişkili kanama riski de yüksektir.<sup>150</sup> Dolayısıyla, etkili bir inme profilaksisi açısından bu yaşlı hastaların özel olarak değerlendirilmesi belirleyici önem taşımaktadır.<sup>151</sup>

**Ekokardiyografi ve risk sınıflandırması.** Ekokardiyografi AF'nin kökenini tanımlamada yararlıdır (örn., romatizmal mitral kapak hastalığı ya da HKM'nin saptanmasında) ve tromboemboli risk sınıflandırması açısından yararlı ek bilgiler sağlayabilir. Yüksek riskli AF hastalarında transtorasik ekokardiyografide sol V sistolik işlev bozukluğu, trombus, solAA'da yoğun spontane eko kontrast ya da kan akış

**Tablo 8.** Valvüler olmayan atriyal fibrilasyon hastalarında iskemik inme ve sistemik emboli risk faktörleri

Risk faktörleri	Görece risk
Daha önce geçirilmiş inme ya da GİA	2.5
Diabetes mellitus	1.7
Hipertansiyon öyküsü	1.6
Kalp yetersizliği	1.4
İleri yaş (sürekli, onar yıllık dilimler)	1.4

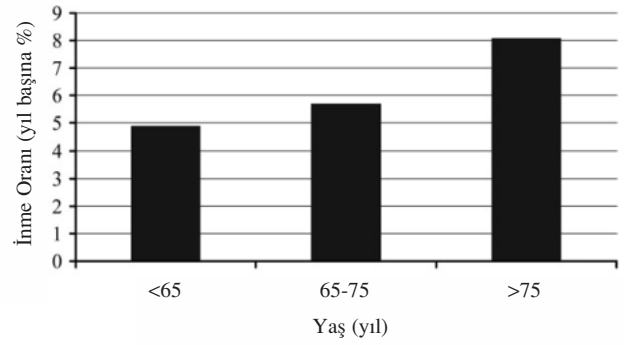
Veriler birincil korunma çalışmalarındaki tedavi uygulanmamış 5 kontrol grubunun ortak analiziyle elde edilmiştir.<sup>17</sup> Grup olarak, valvüler olmayan atriyal fibrilasyon (AF) hastalarında tromboemboli riski sinüs ritmindeki hastalardan yaklaşık 6 kat daha yüksektir. Görece risk, AF hastalarının bu risk faktörleri bulunmayan hastalarla karşılaştırılmaktadır.

GİA, geçici iskemik atak.

hızının yavaşlaması ve TEE'de torasik aortta kompleks ateromatöz plak saptanması ile tromboemboli arasında ilişki olduğu belirlenmiştir ve bu özelliklerin gözlemlendiği AF hastalarında oral antikoagülasyonla inme riskini etkili bir biçimde düşürmek mümkün olabilir. sol A çapı ve fibrokalsifik endokardiyak anormallikler ile tromboemboli arasındaki ilişkiler ise bu denli tutarlı değildir. Bu ekokardiyografik anormalliklerin bulunmadığı hastaların antikoagülasyon uygulamasından kaçınılabilecek düşük riskli bir hasta grubu sayılıp sayılamayacağı kesin olarak bilinmemektedir; bu da AF hastalarında kronik antikoagülasyon gereksiniminde başlıca belirleyici etmen olarak ekokardiyografinin yararını sınırlandırmaktadır.

AF hastalarında iskemik inme riskini sınıflandırmada, antitrombotik tedaviyi kontrol altına alan klinik çalışmalarda katılımcı kohortlarının ileriye doğru izlendiği analizler temelinde çeşitli klinik şemalar önerilmiştir. Hastaları düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayırmada uzmanların görüş birliğine varması temelinde başka bazı ölçütler geliştirilmiştir. Diğer bazı değerlendirmeciler ise düşük riskli hastaların saptanmasında tekrarlamalı/geri dönüşlü sınıflama analizi (recursive partitioning) ve diğer tekniklerden yararlanmışlardır. CHADS<sub>2</sub> (Cardiac Failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke [Doubled]): Kalp Yetersizliği, Hipertansiyon, Yaş, Diyabet, İnme [Çifte] bu şemaların birçoğuna ait öğeleri kapsamaktadır ve bu çalışmada inme ya da GİA öyküsüne 2 puan, 75 ve daha ileri yaş ve hipertansiyon, diyabet ya da yakın zamanda gelişmiş KY öyküsüne 1 puan verilmesini temel alan bir puanlama sistemi kullanılmıştır (Tablo 9).<sup>152,153</sup> Bu skor sisteminin tahmin değeri valvüler olmayan AF bulunan ve hastaneden taburcu olma sırasında varfarin verilmeyen, 65 ve 95 yaş arasındaki 1733 Medicare hastası üzerinde değerlendirilmiştir. Yaşlılardan oluşan bu kohortta yüksek skorlar inme sıklığında artışla bağlantılı olsa da, 5 ya da daha yüksek ya da 0 skoru olan hasta sayısı düşüktür.

Bu inme riski sınıflandırma şemalarıyla antikoagülasyondan en fazla ve en az yararlanan hastaları saptamak mümkün olmakla birlikte, antikoagülasyon uygulama eşiği konusu tartışmalıdır. Özellikle orta derecede risk altındaki (yıllık inme sıklığı %3 ile %5 arasında olan) hastalarda antikoagülasyon konusunda görüş ayrılıkları bulunmaktadır. Bazı uzmanlar bu yayılım aralığındaki hastalarda rutin olarak antikoagülasyon uygulanmasını savunurken,<sup>154</sup> diğer bazıları orta derecede risk altındaki hastalarda selektif antikoagülasyonu savunmakta ve bireysel kanama riskine ve hasta tercihlerine ağırlık verilmektedir.<sup>24</sup> AF hastalarının antikoagülasyonu seçtikleri yararlanma eşiği değişkendir; orta risk



**Şekil 3.** Rastgele yöntemli antitrombotik tedavi çalışmalarında tedavi edilmemiş kontrol gruplarındaki hastalarda yaşla ilişkili inme oranları. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antitrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-1457.<sup>17</sup>

grubundakilerin bir bölümü antikoagülasyonu tercih ederken, diğerleri tercih etmemektedir.<sup>155</sup> Tablo 10'da AF hastalarında antitrombotik tedavi konusundaki tavsiyelerimiz özetlenmiştir.

Atriyal flutter için tromboemboli riski AF kadar iyi bilinmemektedir, ancak genellikle sinüs ritmi bulunan hastalardan daha yüksek, direngen ya da kalıcı AF bulunan hastalardan ise daha düşük olduğu tahmin edilmektedir. Atriyal flutter ile ilişkili toplam tromboemboli riski AF'den biraz daha düşük olabilir,<sup>156</sup> ancak daha güçlü veriler elde edilene kadar her iki aritmiyle ilgili risk tahminlerinde benzer katmanlandırma ölçütlerinin kullanılması basiretli bir yaklaşım olabilir.

#### b. İskemik İnme ve Sistemik Embolinin Önlenmesinde Antitrombotik Stratejiler

1990'dan önce AF hastalarında iskemik inme ve sistemik embolinin önlenmesini hedefleyen antitrombotik tedavi esas olarak romatizmal kalp hastalığı ya da kalp kapak protezi bulunan hastalarla sınırlı olarak uygulanıyordu.<sup>23</sup> Antikoagülasyon uzun süreli iskemik inme hastalarında yinelemeleri önlemeye yönelik tedavi olarak da kabul görüyor, ancak hemorajiye dönüşmeyi önlemek için bu uygulama geciktiriliyordu. Bazı uzmanlar tirotoksik bulunan hastalarda ya da kardiyomyopati ile ilişkili diğer durumlarda antikoagülasyonu uygulanmasını savunuyorlardı. O zamandan bu yana, valvüler olmayan AF hastalarıyla ilgili olarak, izleme süresi ortalama 1.6 yıl, toplam maruz kalma süresi de 32 800 hasta yılı dolaylarında olmak üzere, 20 012 katılımcıyı kapsayan, rastgele yöntemli 24 çalışma yayımlanmıştır.

*K vitamini antagonistleriyle antikoagülasyon.* 1989 ile 1992 arasında yayımlanan geniş kapsamlı rastgele yöntemli 5 çalışmada valvüler olmayan AF hastalarında esas olarak birincil tromboemboli korunmasını hedefleyen oral antikoagülasyon değerlendirilmiştir (Şekil 4).<sup>157-163</sup> Altıncı çalışmada işlevsel yetersizliğe yol açmayan inme ya da serebral GİA sonrası sağ kalan hastalarda ikincil korunma üzerinde durulmuştur.<sup>164</sup> Tedavi yönelimli meta-analizde, doz ayarı yapılarak uygulanan oral antikoagülasyonun bütün inme tiplerinin (iskemik ve hemorajik) önlenmesinde yüksek düzeyde etkin olduğu, plasebo ile karşılaştırıldığında %61 (%95 GA %47 - %71) risk azalması sağladığı gösterilmiştir (Şekil 4).<sup>165</sup> İzlem süresi genellikle 1 ya da 2 yıl, en uzun süre de 2.2 yıldır; oysa, klinik uygulamada AF hastalarında antitrombotik tedavi gereksinimi tipik olarak çok daha uzun bir süre yayılmaktadır.

Bildirilen bütün çalışmalarda kanama riskinin yüksek olduğu düşünülen hastalar dışlanmıştır. Hasta yaşı ve antikoagülasyonun yoğunluğu majör kanama açısından en güçlü tahmin göstergesidir.<sup>166-169</sup> Ancak ortalama 69 yaşındaki katılımcıların seçimine ve tedavisine büyük özen gösterilmiştir ve bu çalışmalarda gözlemlenen görece düşük majör kanama oranlarının, antikoagülasyon uygulaması bu kadar yakından izlenmeyen ortalama 75 yaşındaki klinik AF hastalarında da geçerli olup olmadığı bilinmemektedir.

Antikoagülasyon yoğunluğu belirlenirken, iskemik inmenin önlenmesi ile hemorajik komplikasyonlardan kaçınılması arasında bir denge oluşturulması hedeflenmelidir (Şekil 5). Özellikle yaşlı AF hastalarında, yeterli en düşük antikoagülasyon yoğun-

luğunu benimseyerek kanama riskini minimum düzeye indirmek önemlidir. AF'de iskemik inmeden maksimum korunma sağlayacak INR yayılım aralığı 2.0 ile 3.0 arasında olabilir.<sup>170</sup> Daha yaşlı AF hastalarında antikoagülasyona rağmen, intraserebral hemoraji oranları geçmişe göre çok daha düşüktür ve güncel bildirilerde tipik olarak %0.1 ile %0.6 arasında değişmektedir. Bu durum antikoagülasyon yoğunluğunun daha düşük olmasına, dozun daha dikkatli düzenlenmesine ya da hipertansiyonun daha iyi denetim altına alınmasına bağlı olabilir.<sup>171-173</sup>

*Atriyal fibrilasyon bulunan hastalarda antitrombotik tedavi olarak aspirin.* AF hastalarında aspirin inmeye karşı yalnızca sınırlı bir korunma sağlamaktadır<sup>157,161,164,174-180</sup> (Şekil 6). Rastgele yöntemli 5 çalışmanın meta analizinde inme oranında %19 azalma sağlandığı gösterilmiştir (%95 GA = %2 - %34).<sup>165</sup> Aspirin hipertansiyon ya da diyabet bulunan AF hastalarında<sup>181</sup> ve AF hastalarında kardiyembolik olmayan inme sıklığının azaltılmasında, kardiyembolik iskemik inmeye göre daha etkin olabilir.<sup>72</sup> Kardiyembolik inmeler, genellikle kardiyembolik olmayan inmelerden daha fazla işlevsel yetersizliğe yol açar.<sup>92</sup> Aspirinin işlevsel yetersizliğe yol açmayan inmeleri önlemede, yetersizliğe yol açan inmelere göre daha etkili olduğu düşünülmektedir.<sup>165</sup> Dolayısıyla, AF hastalarından oluşan bir toplulukta işlevsel yetersizliğe yol açan kardiyembolik inme riski ne denli yüksekse, aspirinle sağlanan korunma da o denli az olacaktır.<sup>92</sup>

*Antikoagülan ve trombosit inhibitörü ile kombinasyon tedavisi.* Tek başına dozu ayarlanmış antikoagülasyonla karşılaştırıldığında, oral antikoagülan artı antitrombotik ilaç kombinasyonlarıyla kanama riskinin azaltılması ya da etkinliğin artırılması genellikle mümkün olmamaktadır. Aspirin ve daha yüksek düzeyde oral antikoagülan kombinasyonunda ise, özellikle yaşlı AF hastalarında intrakraniyal hemoraji olasılığı artabilir.<sup>183</sup> Stabil KAH bulunan AF hastalarının çoğunda, tek başına varfarinle antikoagülasyon (INR hedefi 2.0 ile 3.0) ile gerek serebral, gerekse miyokardiyal iskemik olaylara karşı yeterli antitrombotik profilaksi sağlanabilir.

Perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda trombosit inhibitörleri yineleyen miyokardiyal iskeminin önlenmesinde özellikle yararlıdır, ancak AF nedeniyle kronik antikoagülasyon uygulanan hastalarda özel olarak bu konuyu inceleyen yeterli bir

**Tablo 9.** Antikoagülasyon tedavisi uygulanmamış valvüler olmayan AF hastalarında CHADS<sub>2</sub> indeksine göre inme riski

CHADS <sub>2</sub> risk ölçütleri	Skor
Daha önce geçirilmiş inme ya da GİA	2
Yaş >75	1
Hipertansiyon	1
Diabetes mellitus	1
Kalp yetersizliği	1

Hastalar (N = 1733)	Düzeltilmiş inme oranı (%/yıl) <sup>a</sup> (%95 GA)	CHADS <sub>2</sub> Skoru
120	1.9 (1.2 ile 3.0)	0
463	2.8 (2.0 ile 3.8)	1
523	4.0 (3.1 ile 5.1)	2
337	5.9 (4.6 ile 7.3)	3
220	8.5 (6.3 ile 11.1)	4
65	12.5 (8.2 ile 17.5)	5
5	18.2 (10.5 ile 27.4)	6

<sup>a</sup>Düzeltilmiş inme oranı aspirin kullanılmadığı varsayılarak çok değişkenli analizden alınmıştır. Veri kaynakları: van Walraven WC, Hart RG, Wells GA, et al. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med* 2003;163:936-43;<sup>153</sup> Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-70.<sup>152</sup>

AF, atriyal fibrilasyon; CHADS<sub>2</sub>, Cardiac Failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke [Doubled], Kalp Yetersizliği, Hipertansiyon, Yaş, Diyabet, İnme (Çift); GA, güven aralığı; GİA, geçici iskemik atak.

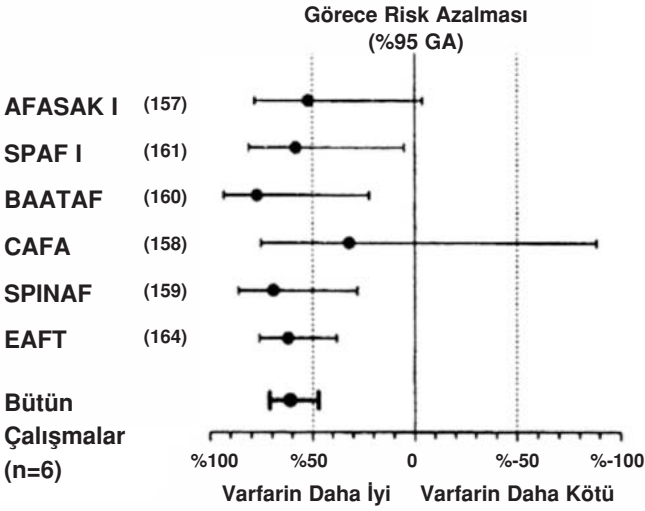
**Tablo 10.** Atriyal Fibrilasyon Hastalarında Antitrombotik Tedavi

Risk kategorisi	Önerilen tedavi	
Risk faktörü yok	Aspirin, günde 81 ile 325 mg	
Orta derecede bir risk faktörü	Aspirin, günde 81 ile 325 mg ya da varfarin (INR 2.0 ile 3.0, hedef 2.5)	
Herhangi bir yüksek risk faktörü ya da birden çok orta derecede risk faktörü	Varfarin (INR 2.0 ile 3.0, hedef 2.5) <sup>a</sup>	
Daha az doğrulanmış ya da daha zayıf risk faktörleri	Orta derecede risk faktörleri	Yüksek risk faktörleri
Kadın cinsiyet	75 ya da üzerinde yaş	Daha önce geçirilmiş inme, GİA ya da emboli
Yaş 65 ile 74	Hipertansiyon	Mitral darlığı
Koroner arter hastalığı	Kalp yetersizliği	Kalp kapak protezi <sup>a</sup>
Tirotoksikoz	sol V ejeksiyon fraksiyonu %35 ya da daha düşük	
	Diabetes mellitus	

<sup>a</sup>Mekanik kapak varsa, INR hedefi 2.5'tan büyük olmalıdır.

INR, international normalized ratio, uluslararası normalleştirilmiş oran; sol V, sol ventrikül; GİA, geçici iskemik atak.

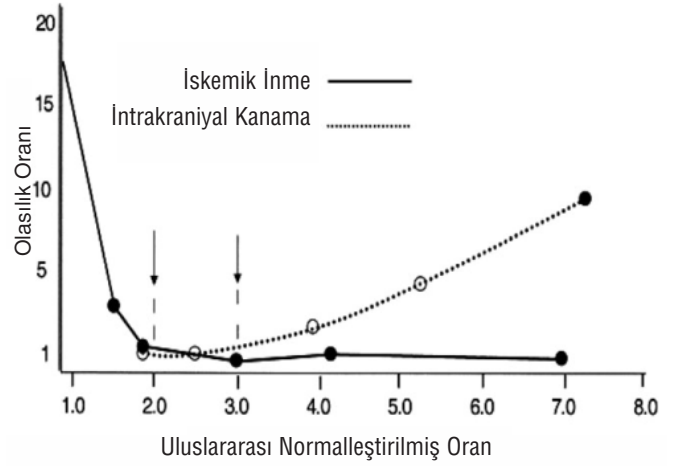
## Doz Ayarı Yapılmış Varfarin ile Plasebo ile Karşılaştırması



**Şekil 4.** Valvüler olmayan atriyal fibrilasyon hastalarında inme (iskemik ve hemorajik) önlenmesi için antitrombotik tedavi. Doz ayarı yapılmış varfarin ile plasebo karşılaştırması (rastgele yönlü altı çalışma). İzin alınarak değiştirilmiştir. Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.<sup>165</sup> AFASAK, Atriyal Fibrilasyon, Aspirin, Antikoagülasyon, Kopenhag anlamına gelmektedir; BAATAF, Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation, Boston Bölgesi Atriyal Fibrilasyonda Antikoagülasyon Çalışması; CAFA, Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation, Kanada Atriyal Fibrilasyonda Antikoagülasyon; EAFT, European Atrial Fibrillation Trial, Avrupa Atriyal Fibrilasyon Çalışması; SPAF, Stroke Prevention in Atrial Fibrillation, Atriyal Fibrilasyonda İnmenin Önlenmesi; SPINAF, Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation, Romatizmal Olmayan Atriyal Fibrilasyonda İnme Önlenmesi.

çalışma bulunmamaktadır. Bu kılavuzun yazarları koroner arterlerin ve stentlerin açıklığını korumada en önemli ilacın tienopiridin türevi klopidogrel olduğu ve kronik antikoagülan tedavi rejimine aspirin eklemenin yarar sağlamaktan çok riski artırdığı konusunda görüş birliği içindedirler. Genellikle periferik arteriyel giriş yerinde kanamayı önlemek için antikoagülasyonu kesmek ya da dozu azaltmak gerekmele birlikte, işlemden sonra K vitamini antagonisti mümkün olduğunca erken evrede yeniden başlatılmalı ve terapötik yayılım aralığında INR sağlamak üzere doz ayarı yapılmalıdır. Artere giriş sırasında geçici olarak aspirin verilebilir, ancak 9 ile 12 ay boyunca idame rejimi olarak günde 75 mg klopidogrel artı varfarin (INR 2.0 ile 3.0) kombinasyonu uygulanmalıdır; yeni bir koroner olay gelişmemesi koşuluyla, daha sonra tekli tedavi olarak varfarin sürdürülebilir.

**Düşük molekül ağırlıklı heparinler.** AF hastalarında fraksiyonlanmamış heparin yerine düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılmasında, esas olarak venöz tromboembolik hastalık vakalarındaki uygulamalardan çıkarsama yapılmakta ve az sayıda gözlem çalışması temel alınmaktadır.<sup>184</sup> Genellikle, düşük molekül ağırlıklı heparinlerin bazı farmakolojik özellikleri fraksiyonlanmamış heparine üstündür. Bunlar arasında yarılanma ömrünün daha uzun olması, biyoyararlanımın daha öngörülebilir olması (subkutan enjeksiyondan sonra %90'ın üzerinde), klirensin daha öngörülebilir olması (günde bir ya da iki kez subkutan uygulamaya olanak verir) ve vücut ağırlığı temelinde daha öngörülebilir nitelikte bir antitrombotik yanıt sağlanması, böylece obezite, böbrek yetersizliği ya da gebelik gibi özel durumlar dışında laboratuvar da izleme gerekmeksizin sabit dozda tedavi uygulanabilmesi sayılabilir.<sup>185</sup> Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin olumlu özellikleri



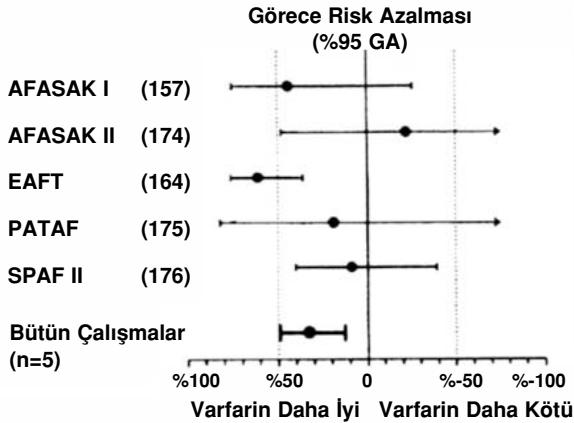
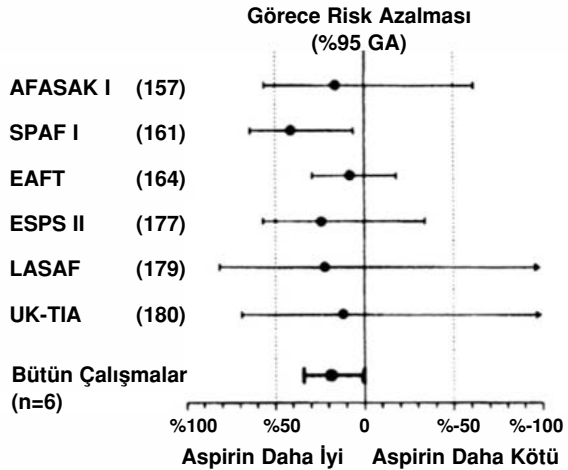
**Şekil 5.** İskemik inme ve intrakraniyal kanama için antikoagülasyon yoğunluğuyla ilişkili olarak düzeltilmiş olasılık oranları. İzin alınarak yayımlanmıştır. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994;120:897-902.<sup>166</sup> Odén A, Fahlén M, Hart RG. Optimal INR for prevention of stroke and death in atrial fibrillation: a critical appraisal. *Thromb Res* 2006;117:493-9.<sup>167</sup>

akut durumlarda AF tedavisini basitleştirebilir ve antikoagülasyon başlatmak için hastaneye yatış süresini kısaltabilir ya da bu gereksinimi ortadan kaldırabilir. Elektif kardiyoversiyon uygulanan AF hastalarında düşük molekül ağırlıklı heparinlerin hastane dışında hastanın kendisi tarafından uygulanması, maliyetleri düşüren umut verici bir yaklaşımdır.<sup>186</sup>

**Tanısal ya da terapötik girişimler nedeniyle antikoagülasyonun durdurulması.** Zaman zaman elektif cerrahi girişimlere hazırlık için oral antikoagülan tedavinin kesilmesi gerekli olabilir. Mekanik kalp kapak protezi bulunan hastalarda, trombozu önlemek için bunun yerine fraksiyonlanmamış ya da düşük molekül ağırlıklı heparin uygulanmasına geçmek genellikle uygundur.<sup>187</sup> Bununla birlikte, Yazım Grubu valvüler olmayan AF hastalarında yıllık tromboemboli sıklığından yapılan çıkarsama temelinde, mekanik kapak bulunmayan AF hastalarında kanama riski taşıyan cerrahi ya da tanısal girişimler nedeniyle, yerine heparin uygulanmaksızın 1 haftaya kadar bir süre için antikoagülasyonun kesilebileceği konusunda görüş birliğine varmıştır. Yüksek risk altındaki hastalarda (özellikle daha önce inme, GİA ya da sistemik emboli geçirmiş olanlarda) ya da bir dizi işlem nedeniyle oral antikoagülan tedavinin daha uzun bir süre kesilmesi gereken durumlarda, intravenöz ya da subkutan yoldan fraksiyonlanmamış ya da düşük molekül ağırlıklı heparin uygulanabilir.

### c. Tromboembolinin Önlenmesinde Farmakolojik Olmayan Yaklaşımlar

Güvenli bir biçimde antikoagülasyon uygulanamayan AF hastalarında henüz yeterince araştırılmamış, dolayısıyla genel klinik uygulama için önerilemeyecek yeni bir tedavi seçeneği de, başlıca trombüs yuvalarından biri olan solAA'nın obliterasyonu-<sup>188</sup> durdurulmasıdır. Apendiksin doğrudan cerrahi ampütasyonu ya da ucunun kesilmesi yanında, bunu intravasküler kateterlerle ya da transperikardiyal yaklaşımlarla gerçekleştirmeyi hedefleyen çeşitli yöntemler geliştirilmektedir.<sup>189</sup> Bu tekniklerin etkinliğinde solAA'ya giren ve çıkan kan akışının tam ve kalıcı olarak ortadan kaldırılmasının rolü olduğu varsayılmaktadır. Nitekim bu girişim sırasında TEE ile gösterilmiştir, ancak sağlanan etkinin kalıcılığı henüz birkaç yıllık gözlemlerle doğrulanmamıştır. solAA'daki trom-

**Varfarin Aspirin Karşılaştırması****Aspirin Plasebo Karşılaştırması**

**Şekil 6.** Valvüler olmayan atriyal fibrilasyon hastalarında inmenin (iskemik ve hemorajik) önlenmesi için antitrombotik tedavi: varfarin aspirin karşılaştırması ve aspirin plasebo karşılaştırması. İzin alınarak değiştirilmiştir. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492–501. 165 AFASAK, Atriyal Fibrilasyon, Aspirin, Antikoagülasyon, Kopenhag anlamına gelmektedir; EAFT, European Atrial Fibrillation Trial, Avrupa Atriyal Fibrilasyon Çalışması; ESPS, European Stroke Prevention Study, Avrupa İnme Önleme Çalışması; LASAF, Low-Dose Aspirin, Stroke, Atrial Fibrillation, Düşük Doz Aspirin, İnme, Atriyal Fibrilasyon; UK-TIA, United Kingdom Transient Ischaemic Attack Aspirin Trial, İngiltere Geçici İskemik Atak Aspirin Çalışması; PATAF, Prevention of Arterial Thromboembolism in Atrial Fibrillation, Atriyal Fibrilasyonda Arteriyel Tromboemboli Önlenmesi; SPAF, Stroke Prevention in Atrial Fibrillation, Atriyal Fibrilasyonda İnmenin Önlenmesi; SPINAF, Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation, Romatizmal Olmayan Atriyal Fibrilasyonda İnmenin Önlenmesi.

botik materyalden kaynaklanan embolileri önleyeceği düşünülen mekanik önlemlerin bazı hastalarda antikoagülasyon kadar etkili ve daha güvenli olup olmadığı yeni çalışmalarla araştırılmalıdır.<sup>190</sup>

**3. Atriyal Fibrilasyonda Kardiyoversiyon**

Direngen AF hastalarında sinüs ritmini geri getirmek için elektif olarak kardiyoversiyon uygulanabilir. Bu aritminin KAH hastasında akut KY, hipotansiyon ya da angina pektorisin artmasından sorumlu başlıca faktör olması durumunda, kardiyoversiyonun hemen uygulanması gerekebilir. Bununla birlikte, girişimden önce antikoagülasyon profilaksisi başlatılmaması durumunda, kardiyoversiyon tromboemboli riskiyle bağlantılıdır ve aritminin 48 saatten daha uzun bir süredir devam etmesi durumunda bu risk en yüksek düzeye ulaşmaktadır.

Kardiyoversiyon ilaçla ya da elektriksel şoklarla sağlanabilir. Doğrudan elektriksel kardiyoversiyonun standart girişim olmasından önce, genellikle ilaçlar kullanılmıştır. Yeni ilaçların geliştirilmesiyle farmakolojik kardiyoversiyonun popülaritesi artmaktadır, ancak önemli bir dezavantaj ilaca bağlı torsades de pointes ya da benzeri diğer ciddi aritmi riskidir. Kaldı ki, farmakolojik kardiyoversiyon bifazik şokların kullanıldığı doğrudan elektriksel kardiyoversiyon kadar etkili değildir. Elektriksel kardiyoversiyonun dezavantajı bilinçli sedasyon ya da anestezi gerektirmesi, oysa farmakolojik kardiyoversiyonda bunun gerekmemesidir.

Farmakolojik ve elektriksel kardiyoversiyon yöntemleri arasında tromboemboli ya da inme riski açısından herhangi bir fark olduğunu gösteren kanıt yoktur. Dolayısıyla, iki yöntemde antikoagülasyon konusundaki öneriler birbirinin aynıdır (bkz., Bölüm I.C.2, Tromboembolinin Önlenmesi). Yakın geçmişte kalp cerrahisi ya da MI geçirmiş AF hastalarında kardiyoversiyon konusu daha sonra ele alınacaktır (bkz., Bölüm I.C.5, Özel Durumlar).

**a. Farmakolojik Kardiyoversiyon**

Çalışmalarda örnek gruplarının küçük olması, standart katılım ölçütleri bulunmaması (birçok çalışma AF hastalarını, hem de atri-

yal flutter hastalarını kapsamaktadır), ilaç uygulamasıyla sonlanımın değerlendirmesi arasında geçen sürenin değişkenliği ve gelişigüzel doz seçimi gibi nedenlerle, farmakolojik kardiyoversiyonun etkililiğini ölçmeye yarayan kanıtlar sınırlıdır. Farmakolojik ve doğrudan elektriksel kardiyoversiyon doğrudan karşılaştırılmamış olmakla birlikte, eldeki bulgular farmakolojik yaklaşımların daha basit ama daha az etkili olduğunu düşündürmektedir. Başlıca risk antiaritmik ilaçların toksisitesiyle ilişkilidir. Bu kılavuz geliştirilirken, özellikle sinüs ritmini geri getirmeyi hedefleyen kısa süreli ilaç uygulamalarını temel alan plasebo kontrollü farmakolojik kardiyoversiyon çalışmaları vurgulanmıştır. Bununla birlikte, kontrol grubunda bir başka antiaritmik ilacın uygulandığı çalışmalar da ele alınmıştır.

Farmakolojik kardiyoversiyonla en etkili sonucun, AF atağını izleyen 7 gün içinde başlatılması durumunda elde edildiği düşünülmektedir.<sup>191,192</sup> Bu hastaların çoğunda AF atağı ilk kez belgelenmiştir ya da tedavi sırasında AF süreci bilinmemektedir. (Bk, Bölüm III, Sınıflandırma.) Hastaların büyük bir bölümünde yeni başlayan AF'de 24 ile 48 saat içinde kendiliğinde kardiyoversiyon gerçekleşir.<sup>193</sup> Yedi günden daha uzun süreli AF bulunan kişilerde kendiliğinden sinüs ritmine geri dönüş daha seyrek ve bu hastalarda farmakolojik kardiyoversiyonun etkinliği de belirgin bir düşüş gösterir. Farmakolojik kardiyoversiyon AF'nin yeni başladığı hastalarda sinüs ritmine geri dönüşü sağlayabilir, ancak 24 ile 48 saatten sonra plaseboya üstünlüğü pek azdır; direngen AF bulunan hastalarda ise ilaç tedavisi çok daha etkisizdir. Bazı ilaçların etkisi geç başlar ve sinüs ritmine geri dönüş tedavinin başlatılmasından birkaç gün sonraya kadar gerçekleşmeyebilir.<sup>194</sup> Bazı çalışmalarda ilaç tedavisi 24 saat sonra sinüs ritminde kalan hasta oranını etkilemeksizin kardiyoversiyona kadar geçen süreyi plaseboya göre kısaltmıştır.<sup>195</sup> K vitamini antagonist oral antikoagülan ilaçlarla etkileşime girme potansiyeli vardır ve bu ilaçlar tedavi rejimine eklendiğinde ya da tedavi rejiminden çıkarıldığında antikoagülan etkinin artması ya da azalması sorunuyla karşılaşılabilir. Antikoagülasyonun elektif kardiyoversiyona hazırlık amacıyla başlatılması durumunda, so-



**Tablo 11.** Atriyal fibrilasyonda 7. güne kadar farmakolojik kardiyoversiyon önerileri

İlaç <sup>a</sup>	Uygulama yolu	Öneri sınıfı	Kanıt düzeyi	Kaynaklar
<b>Etkinliği kanıtlanmış ilaçlar</b>				
Dofetilid	Oral	I	A	197–202
Flekainid	Oral ya da intravenöz	I	A	191, 203–210
Ibutilid	Intravenöz	I	A	211–216
Propafenon	Oral ya da intravenöz	IIa	A	191, 193, 195, 207, 210, 217–227, 255
Amiodaron	Oral ya da intravenöz	IIb	B	194, 206, 217, 228–235
<b>Daha az etkili ya da daha az araştırılmış ilaçlar</b>				
Dizopiramid	Intravenöz	IIb	B	247
Prokainamid	Intravenöz	III	A	211, 213, 239
Kinidin	Oral	III	A	195, 203, 225, 230, 236–238, 273
<b>Uygulanmaması gerekenler</b>				
Digoksin	Oral ya da intravenöz			195, 207, 227, 231, 241, 245
Sotalol	Oral ya da intravenöz			214, 237, 238, 242, 246

<sup>a</sup>Bu çalışmalarda kullanılan ilaç dozları üretici firma tarafından önerilen doza eşit olmayabilir. İlaçlar öneri kategorisi ve kanıt düzeyine göre alfabetik olarak listelenmiştir.

run daha da ağırlaşır. Sinüs ritminin geri gelmesi ve sürdürülmesi şansını artırmak için tedaviye antiaritmik ilaç eklenmesi, anti-koagülasyonun yoğunluk derecesini etkileyerek hedeflenen terapötik yayılım aralığının aşılmasına ve buna bağlı kanama ya da tromboembolik komplikasyon risklerine neden olabilir.

Tablo 11-13A'da AF kardiyoversiyonunda farmakolojik ilaç kullanımı ve önerilen dozlar özetlenmiştir. Şekil 7-10'da ise farmakolojik AF tedavisine ilişkin algoritmalar görülmektedir. Bu belgenin bütününde, orijinal sınıflandırmadan sonra çıkan ilaçları da kapsamak üzere değiştirilmiş Vaughan Williams antiaritmik ilaç sınıflandırması<sup>196</sup> kullanılmaktadır (Tablo 14). Bu belgede sunulan önerilerde yayımlanmış veriler temel alınmış ve bunların mutlaka devlet kurumlarının kurallarına ve ürün bilgisi gereksinimlerine uygun olması öngörülmüştür. Bu antiaritmik ilaçlar ABD'de ve/veya Avrupa'da federal düzenleyici kurumlar tarafından klinik kullanım için onaylanmıştır, ancak bunların bütün vakalarda AF tedavisinde kullanımları onaylanmamıştır. Kaldı ki, bu ilaçların hepsinin kullanımı bütün ülkelerde onaylanmamıştır.

#### 4. Sinüs Ritmini Sürdürmeye Yönelik Farmakolojik İlaçlar

**a. Sinüs Ritmini Sürdürmede Etkinliği Kanıtlanmış İlaçlar**  
Paroksizmal ya da direngen AF bulunan hastalarda sinüs ritminin sürdürülmesi açısından 7 antiaritmik ilacın değerlendirildiği 36 kontrollü çalışma, paroksizmal hastalarında AF ilaç profilaksisiyle ilgili 14 kontrollü çalışma ve direngen AF bulunan hastalarda sinüs ritminin sürdürülmesine yönelik ilaç profilaksisinin incelendiği 22 çalışma saptanmıştır. Karşılaştırmalı veriler ilaçlara ya da etiyolojiye göre alt sınıflandırma yapılmasına yeterli değildir. Tablo 15'te sinüs ritminin sürdürülmesi için tek tek ilaçlar ve dozlar verilmiştir. Membran üzerinde aktif olan bütün ilaçların proaritmik yol açabileceği gözden kaçırılmamalıdır.

#### **b. Atriyal Fibrilasyon Bulunan Hastalarda Hastane Dışında Antiaritmik İlaçların Başlatılması**

Farmakolojik AF kardiyoversiyonunda sıkça karşılaşılan bir soru antiaritmik ilaç tedavisinin hastanede mi, yoksa ayakta tedaviyle mi başlatılması gerektiği sorusudur. Başlıca kaygı, torsades de pointes türünden potansiyel ciddi istenmeyen etkilerdir. Düşük doz oral amiodaron tedavisi dışında,<sup>234</sup> hemen hemen bütün farmakolojik kardiyoversiyon çalışmalarında hastanede yatan has-

talar incelenmiştir. Bununla birlikte, 1 çalışmada<sup>251</sup> klinik açıdan yararlı bir yaklaşım benimsenerek, sinüs ritmine hastane dışında hasta tarafından denetlenen IC sınıfı ilaçlarla geçilmiştir.

"Cep hapı" stratejisinde semptomatik AF başlangıcından hemen sonra hastanın kendisinin oral yoldan alacağı tek doz ilaçla, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi, hastaneye yatışların azaltılması ve maliyetin düşürülmesi hedeflenmektedir.<sup>252</sup> Paroksizmal ve direngen AF bulunan hastalarda antiaritmik ilaçların hastane dışında başlatılması ya da aralıklı olarak kullanılmasına ilişkin öneriler birbirinden farklıdır. Paroksizmal AF hastalarında, atağın sonlandırılması ya da yinelemenin önlenmesi hedeflenir. Direngen AF hastalarında ise, farmakolojik AF kardiyoversiyonu, doğrudan elektriksel kardiyoversiyon gereksiniminin ortadan kaldırılması ya da kardiyoversiyon eşiği düşürülerek doğrudan elektriksel kardiyoversiyonun başarı şansının artırılması ve erken AF yinelemesinin önlenmesi hedeflenir.

Yapısal kalp hastalığı olmayan tek başına AF hastalarında, ayakta tedaviyle IC sınıfı ilaçlar başlatılabilir. Sinüs ya da AV nod işlev bozukluğu, dal bloğu, QT-aralığı uzaması, Brugada sendromu ya da yapısal kalp hastalığı bulunmayan seçilmiş diğer bazı hastalarda, hastane uygulamalarının güvenli olduğunun kanıtlanması ardından, görece güvenli (organ toksisitesi yok ve tahmini proaritmik insidansı düşük) bir yaklaşım olan propafenon ve flekainid tedavisinin hastane dışında "cep hapı" olarak uygulanması da giderek bir seçenek olarak kabul edilmektedir.<sup>253–255</sup> Bununla birlikte, atriyal flutter gelişmesi durumunda hızlı AV iletimi önlemek için, bu ilaçların başlatılmasından önce genellikle bir -bloker ya da dihidropiridin dışı kalsiyum kanal antagonisti önerilmektedir.<sup>256,257</sup> AV nodda iletimin bozuk olmaması koşuluyla, akut AF atağını sona erdirmek üzere IC tipi antiaritmik ilaçların uygulanmasından en az 30 dakika önce kısa etkili bir -bloker ya da dihidropiridin dışı kalsiyum kanal antagonisti verilmeli ya da arka planda sürekli tedavi olarak AV nodu bloke eden ilaçlar uygulanmalıdır. Paroksizmal AF'nin sona erdirilmesine sinüs nodu ya da AV nod işlev bozukluğuna bağlı bradikardi eşlik edebileceği için, hastanın daha sonraki AF yinelemelerinde sinüs ritmine geri dönüş için "cep hapı" olarak ayakta flekainid ya da propafenon uygulamasına uygun olduğu duyurulmadan önce, hastanede bir geri dönüş denemesi yapılmalıdır. Tablo 16'da IC sınıfı ilaçlarda görülen proaritmik toksisiteyle bağlantılı diğer faktörler

**Tablo 12.** Atriyal fibrilasyonda 7. günden sonra farmakolojik kardiyoversiyon önerileri

İlaç <sup>a</sup>	Uygulama yolu	Öneri sınıfı	Kanıt düzlemi	Kaynaklar
<b>Etkinliği kanıtlanmış ilaçlar</b>				
Dofetilid	Oral	I	A	197–202
Amiodaron	Oral ya da intravenöz	Ila	A	194, 206, 217, 228–235
İbutilid	Intravenöz	Ila	A	211–216
<b>Daha az etkili ya da daha az araştırılmış ilaçlar</b>				
Dizopiramid	Intravenöz	IIb	B	247
Flekainid	Oral	IIb	B	191, 203–210
Prokainamid	Intravenöz	IIb	C	211, 213, 239
Propafenon	Oral ya da intravenöz	IIb	B	191, 193, 195, 207, 210, 217–227, 248, 255
Kinidin	Oral	IIb	B	195, 203, 225, 230, 236–238, 273
<b>Uygulanmaması gerekenler</b>				
Digoksin	Oral ya da intravenöz	III	B	195, 207, 227, 231, 241–243, 245
Sotalol	Oral ya da intravenöz	III	B	214, 237, 238, 242, 246

<sup>a</sup>Bu çalışmalarda kullanılan ilaç dozları üretici firma tarafından önerilen doza eşit olmayabilir. İlaçlar öneri kategorisi ve kanıt düzlemine göre alfabetik olarak listelenmiştir.

listelenmiştir. Kadın olmanın da bunlar arasında yer aldığına dikkat edilmelidir.

Ayakta ya da hastaneye yatırılarak antiaritmik ilaç tedavisi başlatılmasının görece güvenliliği konusunda ileriye dönük pek az veri bulunmaktadır ve tedaviyi hastane dışında başlatma kararında hastanın somut durumunu temel alan dikkatli bir yaklaşım gerekir. Seçilmiş bazı AF hastalarında “cep hapı” yaklaşımları geçerli ve güvenli olabilir, ancak daha önce hastaneye yatırılarak değerlendirme yapılmaması durumunda bu yaklaşımın güvenli olduğu henüz kesin olarak gösterilememiştir.

Hafif kalp hastalığı olan ya da kalp hastalığı olmayan hastalarda, başlangıçtaki düzeltilmemiş QT aralığının 460 msn düzeyinin altında kalması, serum elektrolitlerinin normal olması ve III. sınıf ilaçlara bağlı proaritmik risk faktörlerinin göz önünde bulundurulması koşuluyla (Tablo 16), ayakta sotalol tedavisi başlatılabilir. En güvenli yaklaşım sotalolü hasta sinüs ritmindeyken başlatmaktır. Amiodaron minimal düzeyde miyokardiyal işlev bozukluğuna yol açtığı ve proaritmik potansiyeli düşük olduğu için, bu ilacın direngen AF bulunan hastalarda bile ayakta uygulanması genellikle güvenlidir,<sup>258</sup> ancak KY ya da AF ile ilişkili diğer hemodinamik bozukluk biçimleri bulunan hastalarda sinüs ritminin erken geri getirilebilmesi için yüklemenin hastanede yapılması gerekli olabilir. Yükleme rejimi olarak genellikle 4 hafta boyunca günde 600 mg<sup>258</sup> ya da 1 hafta boyunca günde 1 g,<sup>232</sup> ardından da daha düşük idame dozları uygulanır. Amiodaron, IA ya da IC sınıfından ilaçlar ve sotalol bazı hastalarda kalıcı pace-maker implantasyonu gerektiren bradikardiye yol açabilir;<sup>259</sup> bu amiodaron ile daha sık görülür ve amiodaronla bağlantılı bradikardi kadınlarda erkeklerden daha sıktır. Kinidin, prokainamid ve dizopiramid hastane dışında başlatılmamalıdır ve günümüzde dofetilidin hastane dışında başlatılmasına izin verilmemektedir. AF hastalarında farmakolojik antiaritmik tedavi başlatılırken, kalp ritmini ve iletimi izlemek için transtelefonik EKG ya da diğer EKG gözetim yöntemleri kullanılabilir. Özellikle, PR aralığı (flekainid, propafenon, sotalol ya da amiodaron kullanıldığında), QRS süresi (flekainid ya da propafenon) ve QT aralığı (dofetilid, sotalol, amiodaron ya da dizopiramid ile) değerlendirilmelidir.

Genel kural olarak, antiaritmik ilaçlar görece düşük dozda başlatılmalı ve alınan yanıt temelinde doz artırılmalı, her doz de-

ğişikliğinde sonra da EKG yeniden değerlendirilmelidir. Kalp hızı, nabız sayılarak, olay kayıt cihazıyla ya da muayenehanede yapılan EKG ile yaklaşık haftada bir kez izlenmelidir. Amiodaron başlatıldığında kalp hızı yavaşlarsa kalp hızını denetleyen diğer ilaçların dozu azaltılmalı, kalp hızı aşırı ölçüde düşerse bu ilaçlar bütünüyle kesilmelidir. Eşzamanlı ilaç tedavileri yakından izlenmeli ve gerek hasta, gerekse hekim istenmeyen etkileşimler konusunda uyarılmalıdır. Amiodaron tedavisi başlatılırken serum digoksin düzeylerinde ve INR'de yükselme bekleneceği için, özellikle digoksin ve varfarin dozları düşürülmelidir.

## 5. Atriyal Fibrilasyon ve Atriyal Flutter'da Doğru Akımla Elektriksel Kardiyoversiyon

### a. Teknik ve Girişimsel Boyutları

Doğrudan elektriksel kardiyoversiyonda, EKG'deki R dalgasının algılanması yoluyla elektriksel uyarının kalp çevriminin duyarlı fazına rastlamadığı güvence altına alınarak, kalbe intrensek aktiviteyle eşzamanlı/senkronize elektriksel şok verilir.<sup>136</sup> Doğrudan elektriksel kardiyoversiyon ventrikül fibrilasyonu dışındaki bütün anormal kalp ritimlerinin normalleştirilmesinde kullanılır. “Defibrilasyon” terimi deşarjın eşzamanlı olmadığını düşündürmektedir; R dalgası senkronizasyonu mümkün olmayan ventriküler fibrilasyonda bu terim uygundur, ancak AF'de uygun değildir.

AF kardiyoversiyonunun başarısında belirleyici olan altta yatan kalp hastalığı ve atriyal miyokarda uygulanan akımın yoğunluğudur. Akım göğüs duvarı dışındaki elektrodlarla ya da kalp içi elektrodlarla uygulanabilir. Bu son tekniğin obez hastalarda ve obstrüktif akciğer hastalığı bulunan kişilerde dıştan uygulanan karşı şoklara üstün olduğu düşünülmekle birlikte, uygulamada bu yöntem yaygın değildir. Bu iki yöntemde AF yineleme sıklıkları arasında fark yoktur.<sup>135,260</sup>

Kardiyoversiyon aç karnına yeterli genel anesteziyle uygulanmalıdır. Girişimden sonra hastanın hızla ayılması için kısa etkili anestezikler ya da bilinçli sedasyon sağlayan ilaçlar tercih edilmektedir; hastanın geceyi hastanede geçirmesi genellikle gerekmez.<sup>261</sup> Elektrik şoku QRS kompleksiyle senkronize edilmeli, atriyal aktivasyonu açıkça göstererek sonucun değerlendirilmesini kolaylaştıran uygun bir EKG derivasyonunda R dalgası izlenerek tetiklenmelidir. Rastgele yöntemle başlangıçta 100, 200 ya da 360 J mo-

**Tablo 13.** Atriyal fibrilasyonda farmakolojik kardiyoversiyonda etkili olduğu kanıtlanmış ilaçlar için önerilen dozlar

İlaç <sup>a</sup>	Uygulama yolu	Doz <sup>b</sup>	Potansiyel istenmeyen etkiler	Kaynaklar
Amiodaron	Oral	Hastanede yatan hasta: Toplam 10 g'a ulaşana kadar bölünmüş dozlar halinde günde 1.2 ile 1.8 g, ardından idame dozu olarak günde 200 ile 400 mg ya da tek doz olarak 30 mg/kg	Hipotansiyon, bradikardi, QT uzaması, torsades de pointes (seyrek), GI bozukluk, kabızlık, flebit (IV)	194, 206, 217, 228-236, 250
Dofetilid	Oral	Ayakta hasta: Toplam bölünmüş dozlar halinde günde 600-800 mg, ardından idame dozu olarak günde 200-400 mg 30-60 dakikada 5-7 mg/kg, ardından sürekli IV yoldan ya da oral yoldan bölünmüş dozlar halinde 10 g'a ulaşana kadar günde 1.2-1.8 g, ardından idame dozu olarak günde 200-400 mg Kreatinin klirensi Doz (mcg günde iki kez) (mL/dakika) 60'ın üzerinde 500 40-60 250 20-40 125 20'den az Kontrendike 200-300 mg <sup>c</sup> 10-20 dakikada <sup>c</sup> 1.5-3.0 mg/kg 10 dakikada 1 mg; gerektiğinde 1 mg tekrarla 600 mg	QT uzaması, torsades de pointes; böbrek işlevine, vücut büyüklüğüne ve yaşa göre doz ayar yapın	197-202
Flekainid	Oral	20'den az	Hipotansiyon, yüksek ventrikül hızıyla atriyal flutter	191, 203-210
Ibutilid	Intravenöz	10-20 dakikada <sup>c</sup> 1.5-3.0 mg/kg	QT uzaması, torsades de pointes	211-216
Propafenon	Oral	10 dakikada 1 mg; gerektiğinde 1 mg tekrarla 600 mg	Hipotansiyon, yüksek ventrikül hızıyla atriyal flutter	191, 193, 195, 207, 210, 217-227, 248, 255
Kinidin <sup>d</sup>	Intravenöz	10-20 dakikada <sup>c</sup> 1.5-2.0 mg/kg	QT uzaması, torsades de pointes, GI bozukluk, hipotansiyon	195, 203, 225, 230, 236-238
	Oral	Bölünmüş dozlar halinde 6-12 saatte 0.75-1.5 g, genellikle kalp hızını yavaşlatıcı bir ilaçla birlikte		

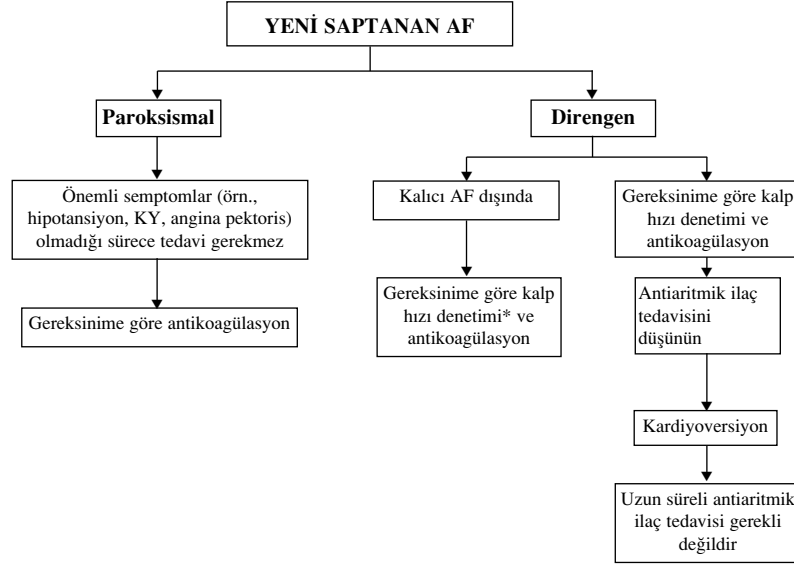
<sup>a</sup>İlaçlar alfabetik sırada verilmiştir.

<sup>b</sup>Tabloda verilen dozlar üretici firmanın önerilerinden farklı olabilir.

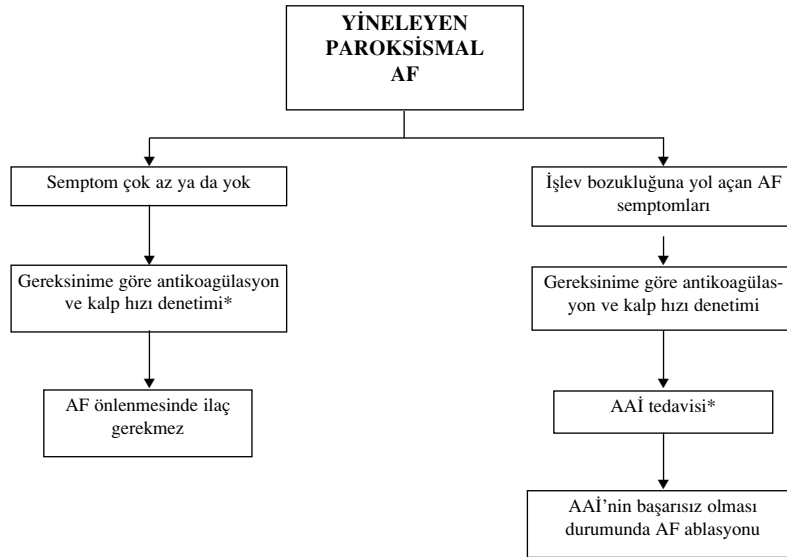
<sup>c</sup>İskemik kalp hastalığı ya da sol ventrikül işlev bozukluğu bulunan hastalarda bir yüklenme dozunun diğerlerine üstünlüğüne ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır ve bu gibi hastalarda ilaçlar dikkatli kullanılmalı ya da kullanılmamalıdır.

<sup>d</sup>Atriyal fibrilasyonda farmakolojik kardiyoversiyon amaçlı kinidin yüklenme tartışmalıdır ve tabloda sıralanan alternatif ilaçlarla daha güvenli yöntemler bulunmaktadır. Kinidin dikkatli kullanılmalıdır.

AF, atriyal fibrilasyon; GI, gastrointestinal; IV, intravenöz.



Şekil 7. Yeni saptanan atriyal fibrilasyon (AF) bulunan hastalarda farmakolojik tedavi. \*Bkz. Şekil 9. KY, kalp yetersizliği.



Şekil 8. Yineleyen paroksizmal atriyal fibrilasyon (AF) bulunan hastalarda farmakolojik tedavi. \*Bkz. Şekil 9. AAI, antiaritmik ilaç.

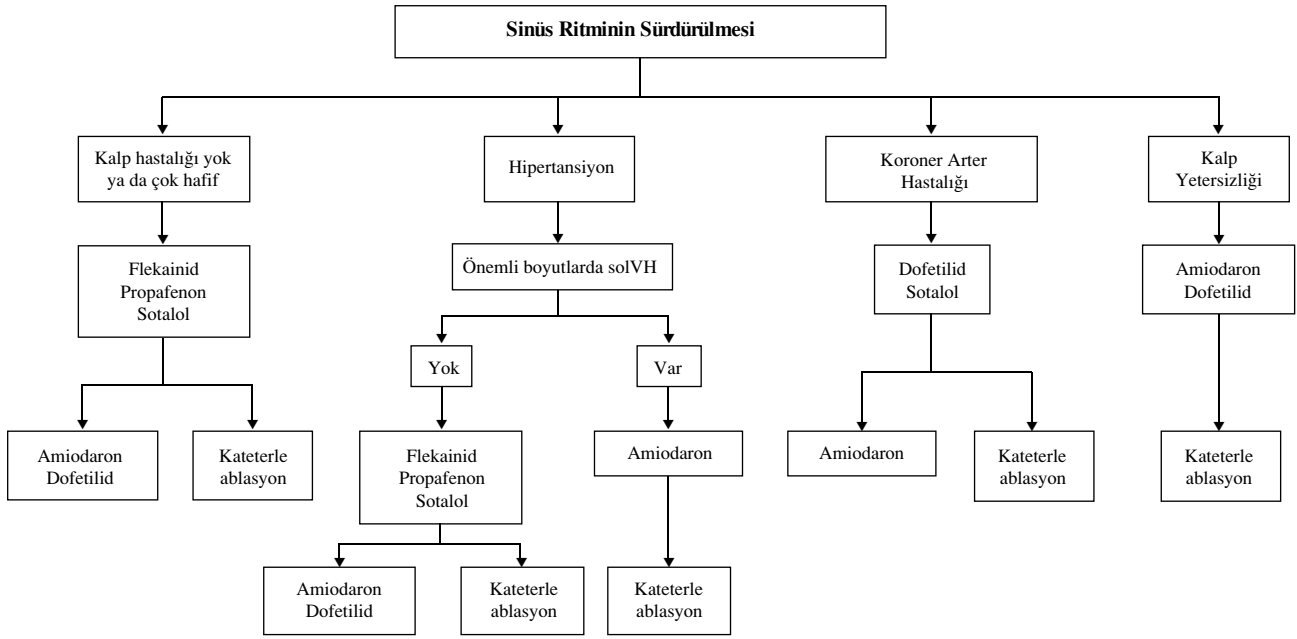
nofazik dalga enerjisi uygulanan 64 hastada, başlangıçta yüksek enerji uygulanmasının düşük enerji düzeylerinden anlamlı ölçüde daha etkili olduğu (anında başarı oranı 100 J'da %14, 200 J'da %39, 360 J'da ise %95 olmuştur), böylece başlangıçta 360 J uygulandığında şok sayısı ve kümülatif enerji miktarı azalmıştır.<sup>262</sup> Bu veriler AF'de doğrudan elektriksel kardiyoversiyon için genellikle başlangıç şoku olarak monofazik dalgayla 100 J'ün çok düşük bir düzey olduğunu göstermektedir; dolayısıyla, başlangıçta 200 J ya da daha yüksek bir enerji önerilmektedir. Özellikle uzun süreli AF hastalarında kardiyoversiyon uygulanırken bifazik dalgalarda da 200 J ile başlanması önerilmektedir.<sup>263</sup>

Uygun önlemler alındığında kardiyoversiyon, pacemaker ya da defibrilatör cihazları implante edilmiş AF hastalarında da güvenlidir. Pacemaker jeneratörleri ve defibrilatörler dışardan gelen

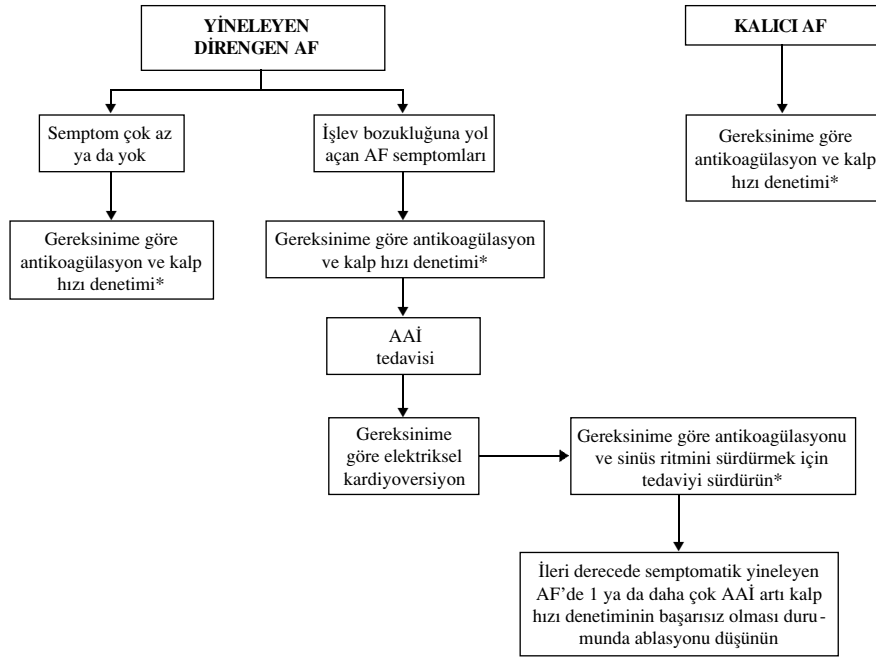
ani elektriksel deşarjlara karşı korunan devrelerle tasarlanmıştır, ancak programlanmış veriler elektrik akımı dalgalarıyla değiştirilebilir. Implante edilmiş bir elektrod boyunca iletilen elektrik akımı endokardiyak hasar yapabilir ve uyaran eşliğinde geçici ya da kalıcı artışa yol açarak ventriküler yakalama kaybına neden olabilir. Uygun işlevsel sonucun alınmasını güvence altına alabilmek için, implante edilmiş cihaz incelenmeli ve gerekirse kardiyoversiyondan önce ve sonra yeniden programlanmalıdır.

#### b. Atriyal Fibrilasyonda Doğru Akımla Elektriksel Kardiyoversiyona İlişkin Riskler ve Komplikasyonlar

Doğrudan elektriksel kardiyoversiyonda risk esas olarak tromboemboli ve aritmilerle ilişkilidir. AF'de kardiyoversiyondan önce profilaktik antikoagülasyon uygulanmayan hastaların %1 ile



Şekil 9. Yineleyen paroksizmal ya da direngen atriyal fibrilasyon (AF) bulunan hastalarda sinüs ritmini sürdürmek için antiaritmik ilaç tedavisi. Kutular içinde ilaçlar öneri sırasına göre değil, alfabetik sırada verilmiştir. Dikey akış şeması her bir sorundaki tercih sırasını göstermektedir. Kalp hastalığının ağırlık derecesi soldan sağa değişmektedir ve birden çok sorunu olan hastalarda tedavi seçiminde var olan en ciddi sorun temel alınmıştır. Ayrıntılar için tam kılavuz metninde Bkz. Bölüm 8.3.3.3. sol VH, sol ventrikül hipertrofisi.



Şekil 10. Yineleyen direngen ya da kalıcı atriyal fibrilasyon (AF) bulunan hastalarda farmakolojik tedavi. \*Bkz. Şekil 9. Erken evrede AF yineleme olasılığını azaltmak için ilaç tedavisini kardiyoversiyondan önce başlatın. AAİ, antiaritmik ilaç.

%7'sinde tromboembolik olaylar bildirilmiştir.<sup>264,265</sup> Profilaktik antitrombotik tedavi Doğru Akımla Elektriksel Kardiyoversiyona Farmakolojik Yoldan Desteklenmesi başlıklı, VIII.B.5.c bölümünde tartışılmaktadır.

c. Doğrudan Elektriksel Kardiyoversiyona Farmakolojik Destek Doğrudan elektriksel kardiyoversiyonda AF yinelemelerinin çoğu bu girişimi izleyen bir ay içinde gelişmektedir, ancak internal atriyal kardiyoversiyonla ilgili araştırmalarda<sup>270</sup> ve transtorasik şok

yoluyla sinüs ritmine dönüş sonrasında incelendiği çalışmalarda<sup>271</sup> birden çok AF yineleme paterni belirlenmiştir (Şekil 7). Bazı vakalarda, doğrudan elektriksel karşı şoklarla tek bir izole sinüs vuruşu ya da ektopik atriyal vuruş bile oluşturulamaz; bu da atriyal kardiyoversiyon eşliğinin yüksek olduğunu gösterir. Diğer bazı vakalarda sinüs ritmine geri döndükten birkaç dakika sonra AF yinele<sup>272</sup> ya da bazen yineleme kardiyoversiyondan birkaç gün ya da birkaç hafta sonra gerçekleşebilir.<sup>271</sup> AF'de doğrudan elektriksel kardiyoversiyon uygulanan hastaların yaklaşık %25'inde

çok bütünüyle başarısızdır ve yineleme anında gerçekleşir, neredeyse buna eşit bir oranda da 2 hafta içinde subakut yinelemeler gelişir.<sup>273</sup>

AF'nin bir yıldan uzun sürdüğü hastalarda sinüs ritminin geri getirilme ve sürdürülme olasılığı, sürenin daha kısa olduğu hastalardan daha düşüktür. Literatürde doğrudan elektriksel kardiyoversiyonda başarı oranlarının %70 ile %99 arasında değişmesi,<sup>262,274-276</sup> kısmen hastaların özellikleri ve kullanılan dalgalar arasındaki farklılıklarla açıklanabilir; bununla birlikte, sonuç değerlendirmesi yapılan zaman aralığı birkaç dakikadan birkaç güne kadar değiştiği için, bu farklar başarı tanımına da bağlıdır. Genellikle, hastaların önemli bir bölümünde doğrudan elektriksel kardiyoversiyonla sinüs ritmi geri getirilebilmektedir, ancak eşzamanlı antiaritmik ilaç tedavisi uygulanmaması durumunda yineleme oranı yüksektir.

Doğrudan elektriksel kardiyoversiyonla birlikte uygulandığın-

**Tablo 14.** Vaughan Williams Antiaritmik İlaç Sınıflandırması

Tip IA
Dizopiramid
Prokainamid
Kinidin
Tip IB
Lidokain
Meksiletin
Tip IC
Flekainid
Propafenon
Tip II
-blokerler (örn., propranolol)
Tip III
Amiodaron
Bretilium
Dofetilid
İbutilid
Sotalol
Tip IV
Dihidropiridin dışı kalsiyum kanal antagonistleri (verapamil ve diltiazem)

Tablo orijinal sınıflandırmanın yayımlanmasından sonra kullanıma sunulmuş bileşikleri de kapsamaktadır.

İzin alınarak yayımlanmıştır. Vaughan Williams EM. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol* 1984;**24**:129-47.<sup>196</sup> © 1984 by Sage Publications Inc.

da, antiaritmik ilaç tedavisinde birincil hedef (örn., kardiyoversiyon eşliğini düşürerek) başarı olasılığını artırmak ve AF yinelemesini önlemektir. Antiaritmik ilaçlar hastane dışında ya da hastanede doğrudan elektriksel kardiyoversiyondan hemen önce başlatılabilir. (Bkz. tam kılavuz metninde Bölüm 8.1.7, Hastalarda Antiaritmik İlaçların Hastane Dışında Başlatılması). Farmakolojik tedavide riskler arasında, flekainid tedavisinde bildirilen defibrilasyon eşliğinde paradoks yükselme olasılığı,<sup>277</sup> AV nodu bloke eden ilaçlar uygulanmaksızın IA ya da IC sınıfından ilaçlar uygulandığında ventrikül hızında artış olması,<sup>256,257,278,279</sup> ve ventriküler aritmi olasılığı bulunmaktadır (Tablo 17).

Görece kısa süredir tek başına AF bulunan hastalarda AF yinelemesine yatkınlık kalp hastalığı olan ve AF'nin daha uzun süredir var olduğu hastalardan daha azdır; dolayısıyla bu son grubun profilaktik antiaritmik ilaç uygulamasından yararlanma olasılığı daha fazladır. Farmakolojik ilaçlarla ön tedavi en çok doğrudan elektriksel kardiyoversiyona yanıt vermeyen ve derhal ya da subakut AF yinelemesi gelişen hastalarda uygundur. Geç yineleme görülen ve başlangıçta direngen AF nedeniyle kardiyoversiyon uygulanan hastalarda, ön tedavi isteğe bağlıdır. İkinci kardiyoversiyon girişiminde, özellikle erken yineleme gelişen hastalarda eşzamanlı olarak antiaritmik ilaç tedavisi uygulanması önerilmektedir. İkinci girişimden sonraki kardiyoversiyonun yararı sınırlıdır ve yalnızca dikkatle seçilmiş hastalarda uygulanmalıdır, ancak AF yinelemesinde çoklu semptomatik hastalarda kardiyoversiyon seyrek olarak tekrarlanabilir.

Eldeki veriler doğrudan elektriksel kardiyoversiyondan önce farmakolojik tedavi başlatılması ve plazmada terapötik ilaç konsantrasyonlarına ulaşılması durumunda anında başarı olasılığının arttığını ve erken yinelemelerin baskılandığını düşündürmektedir. QT aralığını uzatan ilaçlar uygulanan hastalar sinüs ritmine geri döndürüldükten sonra hastanede 24 ile 48 saat izlenerek kalp hızını yavaşlatmanın etkileri değerlendirilmeli ve torsades de pointes gelişmesi durumunda anında müdahale olanağı sağlanmalıdır (Tablo 18).

Rastgele yöntemli doğrudan elektriksel kardiyoversiyon çalışmalarında, girişim öncesinde ibutilid uygulanan hastalarda sinüs ritmine geri dönüşün, ilaç tedavisi uygulanmayan kontrollere göre daha sık mümkün olduğu ve başlangıçta kardiyoversiyonun başarısızlıkla sonuçlandığı hastalarda bu girişim ibutilid uygulaması ardından yapıldığında sinüs ritmine geri dönüş olasılığının arttığı bildirilmektedir.<sup>280,281</sup>

**Tablo 15.** Atriyal Fibrilasyon hastalarında sinüs ritmini sürdürmek için kullanılan tipik ilaç dozları<sup>a</sup>

İlaç <sup>b</sup>	Günlük doz	Potansiyel istenmeyen etkiler
Amiodaron <sup>c</sup>	100 ile 400 mg	İşığa duyarlılık, pulmoner toksisite, polinöropati, GI bozukluk, bradikardi, torsades de pointes (seyrek), hepatik toksisite, tiroid işlev bozukluğu, göz komplikasyonu
Dizopiramid	400 ile 750 mg	Torsades de pointes, KY, glokom, üriner retansiyon, ağız kuruluğu
Dofetilid <sup>d</sup>	500 ile 1000 mcg	Torsades de pointes
Flekainid	200 ile 300 mg	Ventriküler taşikardi, KY, AV noddan hızlı iletimli atriyal fluttera dönüşme
Propafenon	450 ile 900 mg	Ventriküler taşikardi, KY, Ventriküler taşikardi, KY, AV noddan hızlı iletimli atriyal fluttera dönüşme
Sotalol <sup>d</sup>	160 ile 320 mg	Torsades de pointes, KY, bradikardi, kronik obstrüktif ya da bronkospastik akciğer hastalığının alevlenmesi

<sup>a</sup>Burada önerilen ilaçlar ve dozlar yayımlanmış çalışmalar temelinde konsensus ile belirlenmiştir.

<sup>b</sup>İlaçlar alfabetik sıraya göre listelenmiştir.

<sup>c</sup>Genellikle yükleme dozu olarak oral yoldan bir ay boyunca günde 600 mg ya da 1 hafta boyunca günde 1000 mg uygulanır.

<sup>d</sup>Hastanede yatırılarak gerçekleştirilen başlangıç evresinde böbrek işlevi ve QT aralığı yanıtı temelinde doz ayarı yapılmalıdır.

AF, atriyal fibrilasyon; AV, atrioventriküler; GI, gastrointestinal; KY, kalp yetersizliği.



**Tablo 16.** İlaça bağlı ventriküler proaritmie yatkınlık oluşturan faktörler

VW Tip IA ve III ilaçlar	VW Tip IC ilaçlar
Uzun QT aralığı (QTc 460 msn ya da daha fazla)	Geniş QRS süresi (120 msn'den uzun)
Uzun QT aralığı sendromu	Eşzamanlı VT
Yapısal kalp hastalığı, önemli boyutlarda solVH	Yapısal kalp hastalığı
sol V işlevi baskılanması <sup>a</sup>	sol V işlevi baskılanması*
Hipokalemi/hipomagnezemi <sup>a</sup>	
Kadın olmak	
Böbrek işlevi bozukluğu <sup>a</sup>	
Bradikardi*	Ventrikül yanıt hızı yüksek <sup>a</sup>
1. (İlaça bağlı) sinüs nodu hastalığı ya da AV blok	1. Egzersiz
2. (İlaçla) AF'nin sinüs ritmine dönüştürülmesi	2. Hızlı AV iletimi sırasında
3. Kısa-uzun R-R sekanslarına yol açan ektopi	
Hızlı doz artışı	Hızlı doz artışı
Yüksek doz (sotalol, dofetilid, ilaç birikimi <sup>a</sup> )	Yüksek doz, ilaç birikimi <sup>a</sup>
Başka ilaçların eklenmesi <sup>a</sup>	Başka ilaçların eklenmesi <sup>a</sup>
1. Diüretikler	1. Negatif inotrop ilaçlar
2. QT uzamasına yol açan diğer antiaritmik ilaçlar	
3. <a href="http://www.torsades.org/">http://www.torsades.org/</a> adresindeki antiaritmik olmayan ilaçlar	
Daha önce geçirilmiş proaritmie	
İlaç tedavisi başlatılınca	
Aşırı QT uzaması	Aşırı (%150'nin üzerinde) QRS genişlemesi

<sup>a</sup>Bu faktörlerin bir bölümü ilaç tedavisinin başlatılmasından sonra gelişebilir. Ayrıntılar için bkz. Tam kılavuz metni, Bölüm 8.3.3.3. Vaughan Williams (VW) classification of antiarrhythmic drugs from Vaughan Williams EM. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol* 1984;24:129-47.<sup>196</sup>

AF, atriyal fibrilasyon; AV, atrioventriküler; sol V, sol ventriküler; sol VH, sol ventrikül hipertrofsii; QTc, düzeltilmiş QT aralığı; VT, ventriküler taşikardi.

#### d. Kardiyoversiyon Uygulanan Atriyal Fibrilasyon Hastalarında Tromboembolinin Önlenmesi

AF ya da atriyal flutter nedeniyle kardiyoversiyon uygulanan hastalarda antitrombotik tedaviyi araştırarak rastgele yöntemli çalışma yapılmamıştır, ancak vaka-kontrol serilerinde tromboemboli riski %1 ile %5 arasında değişmektedir.<sup>265,282</sup> Kardiyoversiyondan önce ve sonra 3 ile 4 hafta boyunca antikoagülasyon (INR 2.0 ile 3.0) uygulanması durumunda, tromboemboli riskinin yelpazenin düşük risk ucuna yakın olduğu belirlenmiştir.<sup>62,269</sup> İki günden daha uzun süredir AF bulunan hastalarda kardiyoversiyona hazırlık olarak antikoagülan ilaç tedavisi yaygın bir uygulamadır. Manning ve arkadaşları<sup>283</sup> solAA trombüsü olmayan ve antikoagülasyon gerekmeyen hastaları saptamada TEE kullanılabileceğini önermişlerdir, ancak daha sonra yapılan bir incelemede<sup>284</sup> ve bir meta analizde bu yaklaşımın güvenilir olmadığı belirlenmiştir.<sup>285</sup>

AF ile bağlantılı inme vakalarının çoğunun nedeni solAA'da staza bağlı trombüs kökenli emboliyse, mantıken bu durumda atriyal kontraksiyonun geri getirilmesi ve sürdürülmesi yoluyla tromboemboli riski azalacaktır. Bununla birlikte, AF hastalarında kardiyoversiyon ve ardından sinüs ritminin uzun süre devam etmesi yoluyla tromboembolinin etkili bir biçimde azaltılabileceğini gösteren kanıt yoktur. AF'nin sinüs ritmine dönüştürülmesi sol A ve solAA'da<sup>286</sup> geçici olarak mekanik işlev bozukluğuna ("stunning") yol açmaktadır ve bu AF'de sinüs ritmine kendiliğinden, farmakolojik<sup>287,288</sup> ya da elektriksel<sup>288-290</sup> dönüşümden sonra, atriyal flutterda ise radyofrekans kateter ablasyonundan sonra gözlemlenebilmektedir.<sup>91</sup> Geri dönüşüm öncesi AF süresine bağlı olarak, mekanik işlevin geri gelmesi de gecikebilir.<sup>291-293</sup> Bu da kardiyoversiyondan önce TEE'de sol A trombüsü gösterilemeyen bazı hastalarda neden daha sonra tromboembolik olay geliştiğini açıklayabilir.<sup>284</sup> Trombüsün stunning sırasında oluştuğu ve mekanik işlevin geri gelmesinde sonra atıldığı, bunun da

tromboembolik olayların kardiyoversiyonu izleyen 10 gün içinde kümelenmesini açıkladığı düşünülmektedir.<sup>84</sup>

TEE ile solAA'da trombüs saptanan AF ya da atriyal flutter hastalarında tromboemboli riski yüksektir ve bu hastalara farmakolojik ya da doğrudan elektriksel kardiyoversiyondan önce en az 3 hafta, sonra da en az 4 hafta antikoagülasyon uygulanmalıdır. Çok merkezli bir çalışmada, ya 2 günden uzun süren AF bulunan ya da atriyal flutter bulunan ve daha önce AF geçirmiş olan<sup>294</sup> 1222 hastaya rastgele yöntemle TEE kılavuzluğunda girişim ya da geleneksel girişim stratejisi uygulanmıştır. TEE uygulanan grupta, trombüs saptanırsa kardiyoversiyon ertelenmiş ve 3 hafta boyunca varfarin uygulaması ardından TEE tekrarlanarak trombüsün eridiği doğrulanmıştır. Kardiyoversiyondan önce kısa süre için heparinle, kardiyoversiyondan sonra da 4 hafta boyunca varfarinle antikoagülasyon uygulanmıştır. Diğer gruba arada TEE yapılmaksızın, kardiyoversiyondan önce 3 hafta, sonra da 4 hafta boyunca antikoagülasyon uygulanmıştır. Sekiz haftadan sonra her iki yaklaşımda da inme riskinin düşük ve benzer düzeyde olduğu, (TEE yaklaşımında %0.81, geleneksel yaklaşımda ise %0.50), kardiyoversiyonun başarılı olduğu hasta oranları arasında fark olmadığı ve majör kanama riski açısından aralarında anlamlı bir fark bulunmadığı belirlenmiştir. TEE kılavuzluğunda girişim yaklaşımının klinik yararı, kardiyoversiyondan önce zaman kazanmakla sınırlı olmuştur.

Süresi bilinmeyen ya da 48 saatten uzun süreli AF hastalarında kardiyoversiyondan önce 3 hafta, sonra da 4 hafta antikoagülasyon önerilmektedir. Daha kısa süreli AF bulunan hastalarda sol A'da trombüs ve sistemik emboli belgelenmiştir, ancak antikoagülasyon gereksinimi daha belirsizdir. Akut AF'nin angina pectoris, ME, şok ya da pulmoner ödem biçiminde hemodinamik dengesizliğe yol açtığı hastalarda terapötik antikoagülasyon uygulamak için anında kardiyoversiyon geciktirilmemelidir,

ancak doğrudan elektriksel karşı şokla ya da intravenöz antiaritmik ilaçlarla kardiyoversiyondan önce intravenöz fraksiyonlanmamış heparin ya da subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin enjeksiyonu başlatılmalıdır.

Geç embolinin önlenmesi için girişimden sonra antikoagülasyonun daha uzun bir süre devam ettirilmesi gerekli olabilir ve kardiyoversiyondan sonra antikoagülasyon süresinde semptomlu ya da semptomsuz her bir hastada AF'nin yineleme olasılığı ve intratek tromboemboli riski belirleyicidir. Geç olaylardan, atri-

yal stunning ve kardiyoversiyondan sonra atriyal kontraksiyonun geç başlamasına bağlı olarak trombüs gelişmesi sorumlu olabilir. Kardiyoversiyon uygulanan atriyal flutterlı hastalarda inme ya da sistemik emboli bildirilmiştir;<sup>295-297</sup> bu hastalarda geleneksel ya da TEE kılavuzluğunda girişim stratejisiyle antikoagülasyon üzerinde durulmalıdır. Özellikle hastalar klinik ve/veya TEE özellikleri temelinde diğer risk faktörlerine göre katmanlandırıldığında, atriyal fluttera TEE kılavuzluğunda kardiyoversiyon uygulamasında sistemik emboli riski düşüktür.

**Tablo17.** Vaughan Williams Sınıflandırmasına göre AF ya da Atriyal Flutter nedeniyle çeşitli antiaritmik ilaçlarla tedavi sırasında proaritmik tipleri

A. Ventriküler proaritmik	
Torsades de pointes (VW tip IA ve III ilaçlar <sup>a</sup> )	
Uzun süreli monomorf ventriküler taşikardi (genellikle VW IC tip ilaçlar)	
Uzun süreli polimorf ventriküler taşikardi/uzun QT olmayan VF (VW IA, IC ve III. tip ilaçlar)	
B. Atriyal proaritmik	
Yinelemenin tetiklenmesi (olasılıkla VW IA, IC ve III tip ilaçlar)	
AF'nin fluttera dönüşmesi (genellikle VW tip IC ilaçlar)	
Kardiyoversiyon eşiğinin yükselmesi (VW IC tip ilaçlarda potansiyel bir sorun oluşturur)	
C. İletim ya da impuls oluşumunda anormallikler	
AF sırasında ventrikül hızının artması (VW IA ve IC tip ilaçlar)	
Aksesuar yolda iletimin hızlanması (digoksin, intravenöz verapamil ya da diltiazem <sup>b</sup> )	
Sinüs nodu işlev bozukluğu, atrioventriküler blok (hemen hemen bütün ilaçlar)	

<sup>a</sup>Amiodaron tedavisinde bu komplikasyon seyrek görülür.

<sup>b</sup> -blokerlerin aksesuar yoldan iletim başlatma potansiyeli tartışmalı olmakla birlikte, preeksitasyonla bağlantılı atriyal fibrilasyon (AF) hastalarında bu ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır.

Vaughan Williams (VW) classification of antiarrhythmic drugs from Vaughan Williams EM. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol* 1984;24:129-47.<sup>196</sup>  
VF, ventriküler fibrilasyon.

## 6. Sinüs Ritminin Sürdürülmesi

### a. Farmakolojik Tedavi

İster paroksizmal olsun ister direngen, AF kronik bir bozukluktur ve hastaların çoğunda er geç yineleme olasılığı yüksektir.<sup>299-301</sup> Hastaların çoğunda sinüs ritmini sürdürmek, semptomları baskılamak, egzersiz kapasitesini artırmak, hemodinamik işlevi iyileştirmek ve AF ile ilgili taşikardiye bağlı kardiyomiyopatiyi önlemek için bir aşamadan sonra profilaktik antiaritmik ilaç tedavisi gerekli olmaktadır. Yineleyen AF'ye yatkınlık oluşturan faktörlerin (ileri yaş, KY, hipertansiyon, sol A büyümesi ve sol V işlev bozukluğu) tromboemboli için risk faktörleri olması nedeniyle, ritim bozukluğunu düzeltme yoluyla inme riskini azaltmak mümkün olmayabilir. Direngen ve paroksizmal AF hastalarında kalp hızı ve kalp ritmi kontrolü stratejilerini karşılaştıran çalışmalarda,<sup>124,126,127,130,132</sup> kalp ritmi kontrol grubunda ölüm, işlev bozukluğuna yol açan inme, hastaneye yatışlar, yeni aritmiler ya da tromboembolik komplikasyon açısından herhangi bir azalma saptanmamıştır.

### b. Yineleyen Atriyal Fibrilasyon İçin Tahmin Göstergeleri

Postoperatif AF ya da geçici ya da akut hastalığa bağlı kendiliğinden geçen AF dışında, AF hastalarının çoğunda er geç yineleme gelişecektir. Paroksizmal AF'de sık (ayda 1 ataktan daha fazla) yineleme için risk faktörleri arasında kadın olmak ve altta yatan kalp hastalığı bulunmaktadır.<sup>302</sup> Direngen AF hastaların incelendiği bir çalışmada, profilaktik ilaç tedavisi uygulanmaksızın tek şokla doğrudan elektriksel kardiyoversiyon yaklaşımında 4 yıllık aritmisiz

**Tablo 18.** Direngen AF hastalarında kardiyoversiyondan önce farmakolojik tedavi: Akut ve subakut transtorasik DA şok sonlanımında çeşitli antiaritmik ilaçların etkililiği

Etkinlik	DC şok ile dönüşümü destekleme ve AAFY'yi önleme <sup>a</sup>	SAFY'yi baskılama ve idame tedavisi sınıfı	Öneri sınıfı	Kanıt düzeyi
Bilinen	Amiodaron Flekainid İbutilid Propafenon Kinidin Sotalol	I. öneri sınıfındaki (ibutilid dışındaki) bütün ilaçlar artı -blokerler	I	B
Belirsiz/bilinmiyor	Beta-blokerler Diltiazem Dizopiramid Dofetilid Prokainamid Verapamil	Diltiazem Dofetilid Verapamil	IIb	C

<sup>a</sup>Her bir öneri sınıfındaki ilaçlar alfabetik sırada verilmiştir.

( -blokerler ve amiodaron dışındaki) bütün ilaçlar hastanede başlatılmalıdır.

AF, atriyal fibrilasyon; DA, doğru akım; AAFY, anında atriyal fibrilasyon yinelemesi; SAFY, subakut atriyal fibrilasyon yinelemesi.

sağkalım sıklığının %10'nun altında olduğu bildirilmiştir.<sup>300</sup> Bu zaman aralığı içindeki yinelemeler için tahmin göstergeleri hipertansiyon, 55'in üzerinde yaş ve AF süresinin 3 aydan daha uzun olması sayılabilir. Seri halinde kardiyoversiyon ve profilaktik ilaç tedavisiyle hastaların yaklaşık %30'unda yineleyen AF önlenmiştir,<sup>300</sup> ve bu yaklaşımda yineleme için tahmin göstergelerinin 70'in üzerinde yaş, AF süresinin 3 aydan daha uzun olması ve KY olduğu belirlenmiştir.<sup>300</sup> Yineleyen AF için diğer risk faktörleri arasında sol A genişlemesi ve romatizmal kalp hastalığı bulunmaktadır.

Kardiyoversiyondan sonra ventriküler ve supraventriküler pre-matüre vurular başta olmak üzere çeşitli selim aritmiler, bradikardi ve kısa süreli sinüs arrest atakları gelişebilir ve genellikle bunlar kendiliğinden yok olur.<sup>266</sup> Hipokalemi, digitalis intoksikasyonu ya da uygunsuz senkronizasyonda, ventriküler taşikardi ve fibrilasyon gibi daha tehlikeli aritmiler gelişebilir.<sup>267,268</sup> Güvenli ve etkili bir kardiyoversiyon için, serum potasyum düzeyleri normal yayılım aralığı içinde olmalıdır. Digitalis toksisitesi vakalarında ortaya çıkabilecek ventriküler taşiaritmiyi sonlandırmak güç olabileceği için, kardiyoversiyon kontrendikedir.

Uzun süreli AF hastalarında, genellikle kardiyoversiyon altta yatan sinüs nodu işlev bozukluğunu ortaya çıkarır. AV nodda iletimi yavaşlatan ilaçlar uygulanmaksızın AF'ye ventrikül yanıtının yavaş olması, intrinsek bir iletim kusuru anlamına gelebilir. Hasta kardiyoversiyondan önce değerlendirilmeli ve gerekiyorsa profilaktik amaçlı transvenöz ya da transkutane pacemaker uygulanması değerlendirilmelidir.<sup>269</sup>

#### c. Antiaritmik İlaç Tedavisine Genel Yaklaşım

Herhangi bir antiaritmik ilaç uygulanmadan önce, AF'yi tetikleyen geriye dönüşlü etmenler saptanmalı ve düzeltilmelidir. Bunların çoğu koroner ya da valvüler kalp hastalığı, hipertansiyon ya da KY ile ilişkilidir. Alkol tüketimiyle bağlantılı AF gelişen hastalar alkolden kaçınmalıdır. İlk AF atağından sonra süresiz antiaritmik tedavi nadiren başlatılır, ancak birkaç haftalık tedavi, kardiyoversiyondan sonra sinüs ritminin stabilize olmasını kolaylaştırabilir. Bunun gibi, tedaviye rağmen aritmi yaşayan hastalarda, yinelemeler seyrekse ve hafif seyrediyorsa antiaritmik ilaç tedavisi gerekli değildir. Yalnızca egzersiz sırasında AF gelişen hastalarda beta adrenerjik antagonist ilaçlar etkili olabilir, ancak bütün AF ataklarından tek bir özgül nedenin sorumlu olması çok seyrek karşılaşılan bir durumdur ve hastaların çoğunda antiaritmik tedavi uygulanmaksızın sinüs ritmi uzun süreli olmayacaktır. Uygun ilaç seçiminde altta yatan kalp hastalığı ve önceki AF atak sayısı ve paterni göz önünde bulundurularak, her şeyden önce güvenlilik temel alınır.<sup>303</sup>

Tek başına AF bulunan hastalarda, önce bir -bloker denenebilir, ancak bu vakalarda flekainid, propafenon ve sotalol çok etkilidir. Alternatif tedavi olarak amiodaron ve dofetilid önerilmektedir. Amiodaronun başarısız ya da kontrendike olduğu durumlar dışında, kinidin, prokainamid ve dizopiramid tercih edilmektedir. Ancak vagal yoldan tetiklenen AF hastalarında, uzun etkili dizopiramidin antikolinergik aktivitesi teorik olarak bu ilacın görece çekici bir tercih olmasına neden olmaktadır. Bu durumda, sırasıyla flekainid ve amiodaron ikincil ve üçüncül tedavi seçenekleridir, propafenon ise (zayıf) intrinsek -bloker aktivitesi, vagal yoldan tetiklenen paroksizmal AF'yi şiddetlendirebileceği için tavsiye edilmemektedir. AF'nin adrenerjik yoldan tetiklendiği hastalarda -blokerler birinci tedavi seçeneğini oluşturmakta, bunu sotalol ve amiodaron izlemektedir. Adrenerjik yoldan tetiklenen tek başına AF hastalarında, amiodaron pek tercih edilme-

yen bir seçenektir. Vagal yoldan tetiklenen AF tek başına da gelişebilir, ancak bu genellikle hastanın genel özelliklerinin bir parçasını oluşturur. Nokturnal AF bulunan hastalarda, uyku apnesi olasılığı üzerinde durulmalıdır.

Tek bir antiaritmik ilaç başarısız sonuç verirse, kombinasyonlar kullanılabilir. Yararlı kombinasyonlar arasında IC sınıftan ilaçlarla birlikte -blokerler, sotalol ya da amiodaron sayılabilir. Bazı hastalarda diltiazem gibi kalsiyum kanal blokerlerinin flekainid ya da propafenon gibi IC sınıfı ilaçlarla birlikte uygulanması yararlıdır. Başlangıçta güvenli bir ilaç koroner hastalık ya da KY gelişmesi ya da hastanın proaritmik etkileşime giren başka bir ilaca başlaması durumunda proaritmik olabilir. Dolayısıyla, hasta senkop, angina ya da dispne gibi semptomların potansiyel anlamı ve QT aralığını uzatabilecek kalp dışı ilaçlar konusunda uyarılmalıdır.

Antiaritmik ilaç tedavisini izlemede optimum yöntem kullanılan ilaçlara ve hastaya ilgili faktörlere göre değişir. QRS süresinde ya da QT aralığında ilaca bağlı uzamanın üst sınırlarıyla ilgili ileriye dönük veriler bulunmamaktadır. IC sınıfı ilaçlarda, QRS aralığındaki uzama %50'nin üzerinde olmamalıdır. Egzersiz testi yalnızca yüksek kalp hızlarında gelişen (kullanıma bağımlı iletim yavaşlaması) QRS genişlemesinin saptanmasını kolaylaştırabilir. Belki amiodaron dışındaki IA sınıftan ya da III. sınıftan ilaçlarda, sinüs ritmindeki düzeltilmiş QT aralığı 520 ms'nin altında tutulmalıdır. Böbrek yetersizliği ilaç birikimine neden olduğu ve proaritmie yatkınlık oluşturduğu için, izleme sırasında plazma potasyum ve magnezyum düzeyleri ve böbrek işlevi düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir. Tek tek hastalarda, özellikle AF tedavisi sırasında klinik KY gelişenlerde sol V işlevinin invazif olmayan yöntemlerle seri halinde değerlendirilmesi gereklidir.

#### d. Kalp Hastalığı Olan Kişilerde Antiaritmik İlaç Seçimi

AF hastalarında sinüs ritmini sürdürmeye yönelik farmakolojik tedavi algoritmalarında (Bkz. Şekil 7, 8, 9 ve 10) ve bunların özgül kalp hastalığı koşullarında uygulanmasında mevcut kanıtlar ve diğer durumlarda bu ilaçlarla yaşanan deneyimlerden çıkarsamalar temel alınmıştır.

**Kalp yetersizliği.** KY hastaları, miyokardiyal duyarılık ve elektrolit dengesizliği nedeniyle antiaritmik ilaçların ventriküler proaritmik etkilerine özellikle yatkındır. Rastgele yöntemli çalışmalarda KY hastalarında (ayrı ayrı uygulanan) amiodaron ve dofetilidin güvenli olduğu gösterilmiştir.<sup>200,304</sup> ve KY bulunması durumunda AF hastalarında sinüs ritminin sürdürülmesi için önerilen ilaçlar bunlardır (Şekil 9). -blokerler ve ACE inhibitörleri ve/veya anjiyotensin II reseptör antagonistleri kalp hızının denetimini kolaylaştırdığı, ventrikül işlevini olumlu etkilediği ve sağkalımı uzattığı için, sol V işlev bozukluğu ve direngen AF bulunan hastalarda bu ilaçlar kullanılmalıdır.<sup>305-308</sup>

**Koroner arter hastalığı.** Kullanımlarını destekleyen yalnızca 2 çalışma bulunmasına<sup>309,310</sup> ve direngen AF hastalarında kardiyoversiyondan sonra sinüs ritminin sürdürülmesi açısından etkinliğine ilişkin verilerin ikna edici nitelikte olmamasına karşın,<sup>310</sup> stabil KAH hastalarında ilk seçenek olarak -blokerler tercih edilebilir. Sotalol önemli boyutlarda -bloker aktiviteye sahiptir ve uzun dönemli toksisitesi amiodarondan daha düşük olduğu için, iskemik kalp hastalığı bulunan AF hastalarında ilk antiaritmik ilaç olarak tercih edilebilir. Amiodaron daha önce MI geçirmiş yaşlı AF hastalarında bradiaritmik riskini artırarak kalıcı pacemaker

implantasyonunu gerektirebilmektedir,<sup>311</sup> ancak KY hastalarında sotalole tercih edilebilir.<sup>312,313</sup> Bu durumda flekainid ya da propafenon önerilmemektedir, ancak koroner hastalık bulunan kişilerde üçüncü sıra tedavi seçeneği olarak kinidin, prokainamid ve dizopiramid düşünülebilir. DIAMOND-MI (Danish Investigations of Arrhythmias and Mortality on Dofetilide in Myocardial Infarction, Danimarka Miyokard İnfarktüsünde Dofetilid Tedavisinde Aritmi ve Mortalite Araştırmaları) çalışmasında<sup>314</sup> MI geçirmiş seçilmiş bazı hastalar ele alınmış ve dofetilidin antiaritmik yararının proaritmik toksisite riskini dengelediği, böylece bu ilacın ikinci sıra antiaritmik tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir. Ancak MI ya da KY gelişmemiş koroner kalp hastalarında, dofetilid ile sağlanan yararın riske ağır basıp basmadığı belli değildir ve bu gibi hastalarda bu ilacın önerilebilmesi için daha fazla deneyim gerekmektedir (Şekil 9).

**Hipertansif kalp hastalığı.** Hipertansiyon AF'nin ve tromboemboli gibi AF komplikasyonlarının gelişmesi açısından en yaygın ve düzeltilme potansiyeli en yüksek, bağımsız risk faktörüdür.<sup>315,316</sup> Kan basıncı kontrolü AF'nin önlenmesinde elverişli bir strateji olabilir. solVH bulunan hastalarda erken ventriküler art-depolarizasyonla ilişkili torsades de pointes riskinde artış olabilmektedir.<sup>303,317</sup> Dolayısıyla, IC sınıfı ilaçlar ve amiodaron birinci sıra tedavi seçeneği olarak IA tipi ve III. tip antiaritmik ilaçlara tercih edilmektedir. İskemi ya da solVH yoksa, propafenon da, flekainid de akla uygun seçeneklerdir. Bir ilaçla proaritmik gelişmesi, diğer ilaçlarla bu yanıtın gelişeceğini göstermez ve solVH bulunan ve III. sınıf ilaçla tedavi sırasında torsades de pointes gelişen bir hastanın IC sınıfından bir başka ilacı tolere etmesi mümkündür. Amiodaron QT aralığını uzatır, ancak ventriküler proaritmik riski çok düşüktür. Kalp dışı toksisitesi ilacın bu kişilerde ikinci sıra tedavi seçeneği olarak ele alınmasına neden olmaktadır, ancak önemli boyutlarda solVH bulunması durumunda amiodaron birinci sıra tedavi seçeneğidir. Amiodaron ve sotalolün başarısız olduğu ya da uygun olmadığı hastalarda, dizopiramid, kinidin ya da prokainamid akla uygun diğer seçenekleri oluşturmaktadır.

MI, KY ve hipertansiyon bulunan hastalarda sinüs ritmini sürdürmede -blokerler birinci sıra tedavi seçeneği olabilir. Tek başına AF bulunan hastalarla karşılaştırıldığında, hipertansiyonlu di-rengen AF hastalarında -bloker tedavisi uygulanması durumunda, kardiyoversiyondan sonra sinüs ritmini sürdürme olasılığı daha fazladır.<sup>318</sup> RAAS'ı modüle eden ilaçlar kalpteki yapısal değişiklikleri azaltmaktadır<sup>319</sup> ve sigortalı bakıma ait bir veritabanında 8 milyon hipertansiyon hastasının 4.5 yıl boyunca uzunlamasına izlendiği geriye dönük bir kohort çalışmasında, ACE inhibityonu uygulanan hastalarda AF insidansının kalsiyum kanal blokleri uygulananlardan daha düşük olduğu görülmüştür.<sup>320</sup> Kardiyovasküler olay riskinde artış olan hastalarda, ACE inhibitörü ramipril<sup>321-323</sup> ya da anjiyotensin reseptör antagonisti losartan<sup>324,325</sup> tedavisiyle inme riskinde azalma olduğu belirlenmiştir. İnme yinelenmesini önleme amacıyla tedavi edilen bir AF hastası alt grubunda perindopril de benzeri bir yarar bildirilmiştir.<sup>326</sup> EKG'de solVH'nin belgelendiği hipertansif hastalarda her iki ilaçla da kan basıncında benzer düzeyde azalma sağlanmasına karşın, losartanla yeni başlayan AF ve inme sıklığı atenolol tedavisine göre anlamlı ölçüde daha düşüktür.<sup>16</sup> AF hastalarında losartan ile birincil bileşik son nokta (kardiyovasküler mortalite, inme ve MI) ve tek başına kardiyovasküler mortalite açısından sağlanan yarar, si-

nüs ritmi bulunan kişilerdekinden daha fazladır.<sup>327</sup> -blokerlerin ve RAAS'ı modüle eden ilaçların yararlı etkilerinin, kısmen düşük kan basıncıyla ilişkili olduğu ileri sürülmektedir.

## 7. Atriyal Fibrilasyonda Farmakolojik Olmayan Tedavi

Antiaritmik ilaç tedavilerinin tutarlı bir biçimde etkin olmaması ve potansiyel toksisitesi, AF'nin önlenmesi ve kontrolü için geniş bir yelpazedeki farmakolojik olmayan tedavi alternatiflerinin araştırılmasını teşvik etmiştir.

### a. Cerrahi Ablasyon

1980'lerde on yılı bulan araştırma sürecinde AF'de cerrahi yöntemle tam tedaviye ulaşmak için, sinüs nodunu ve atriyal transport işlevlerini korurken atriyaumdaki makroreentran devreleri bütünüyle elimine eden teknikler türünden yaklaşımların belirleyici önem taşıdığı ortaya konulmuştur. Cerrahi yaklaşımda AF'nin gelişmesinden ve sürmesinden sorumlu başlıca mekanizmanın re-entry olduğu kavramı<sup>328</sup> ve kritik noktalarındaki atriyal insizyonlarla iletime engel oluşturabileceği ve uzun süreli AF'nin önlenileceği hipotezi temel alınmıştır. Bu hedeflere ulaşmak için geliştirilen girişimde coğrafi labirent kavramı kullanılmış, dolayısıyla bu kalp ameliyatı tipi için "maze" girişimi terimi benimsenmiştir.<sup>329</sup>

Kesme ve dikme tekniklerinden yararlanan bu girişimin, kullanıma sunulmasından bu yana, PV'yi izole etmeye yönelik transmural lezyon oluşumunu sağlayan, bu bölme çizgilerini mitral kapak anulusuyla birleştiren ve makroreentran ritimlerin —atriyal flutter ya da AF— sağ A'da kalıcı olmasını önleyen elektriksel engeller oluşturan 3 farklı tipi (maze I, II ve III) geliştirilmiştir.<sup>330</sup> Mitral kapak ameliyatı geçiren hastalarda 15 yılı aşkın bir izleme döneminde başarı oranlarının %95 dolaylarında olduğu bildirilmektedir.<sup>331</sup> Diğer bazı çalışmalar başarının %70 olduğunu düşündürmektedir.<sup>332</sup> Atriyal transport işlevi sürdürülmektedir ve solAA ampütasyonu ya da obliterasyonu ile birleştirildiğinde, postoperatif tromboembolik olaylar önemli ölçüde azalmaktadır. Riskler ölüm (izole girişimlerde %1'in altında), kalıcı pacing gereksinimi (sağ taraftaki lezyonlarda), cerrahi girişimin yinelenmesini gerektiren yinelenen kanamalar, atriyal transport işlevinde bozulma, geç atriyal aritmiler (özellikle atriyal flutter) ve atriyoözofageal fistüldür.

Yüksek başarı oranına karşın, kardiyopulmoner bypass gerektirdiği için maze girişimi uygulamaları kalp ameliyatı yapılmakta olan hastalar dışında yaygın değildir. Torakoskopik ve kateterli epikardiyak teknikler gibi, bu girişimi daha az invazif kılan çeşitli modifikasyonlar araştırılmaktadır.<sup>332</sup> Bu uyarlamaların etkinliği endokardiyal maze girişimine yaklaşıyor ve uygulamalar güvenli olursa, AF hastalarının büyük bir bölümünde bunlar kabul edilebilir seçenekler oluşturabilir.

### b. Kateterle Ablasyon

İlk başlardaki radyofrekans kateterle ablasyon tekniklerinde cerrahi maze girişimi taklit edilmiş ve atriyal endokarda çizgi halinde skarlar oluşturulmuştur.<sup>333</sup> Başarı oranının %40 ile %50 dolaylarında olmasına karşın, komplikasyon oranının görece yüksek olması bu yaklaşıma ilgiyi azaltmıştır.<sup>38</sup> AF'yi çoğu zaman PV ostiumları dolaylarından kaynaklanan potansiyellerin tetiklediği gözlemi ve bu odakların ortadan kaldırılmasıyla AF'nin yok edilebileceğinin gösterilmesi, kateterle ablasyona duyulan ilginin yeniden artmasını sağlamıştır.<sup>38</sup> İlk başlarda PV içindeki otomasite alanları hedef alınmıştır ve paroksizmal AF bulunan 45 kişiden oluşan bir

seride ortalama 8 ayda hastaların %62'sinde AF semptomları yok olmuş, ancak %70'ine birden çok girişim uygulanması gerekmiştir.<sup>38</sup> Bir başka çalışmada, 6 aylık izlemede başarı oranı %86 olmuştur.<sup>34</sup> Sonraki araştırmalar potansiyellerin sağ A ve sol A'nın birden çok bölgesinden kaynaklanabileceğini göstermiştir; bunlar arasında posterior sol A duvarı, superior vena cava, Marshall veni, krista terminalis, interatriyal septum ve koroner sinüs<sup>35</sup> bulunmaktadır ve girişimlerde yapılan değişikliklerle seçilmiş bazı hastalarda doğrusal sol A ablyasyonu, mitral istmus ablyasyonu gerçekleştirilmiş ya da bu ikisi birlikte uygulanmıştır.<sup>36</sup>

Ablasyon tekniği gelişmeye devam ederek, PV içindeki tekil ektopik odakları hedef almaya çalışan ilk girişimlerden elektriksel olarak PV kas sisteminin bütünü çember şeklinde izole etmeye doğru ilerlemiştir. Yetmiş hastayı kapsayan bir seride PV izolasyonu ardından ortalama 4 aylık izleme döneminde antiaritmik ilaç uygulanmaksızın hastaların %73'inde AF gelişmemiştir, ancak 29 hastada bu hedefe ulaşmak için ikinci bir girişim gerekmiştir. Bununla birlikte, ilk 2 ay içinde geçici olarak ablyasyon sonrası AF gelişebilmektedir.<sup>37</sup> Intrakardiyak ekokardiyografi kılavuzluğunda kateterle çember şeklinde haritalama yoluyla PV izolasyonunda kaydedilen gelişmelerle, paroksizmal AF hastalarında ilk 2 aydan sonra AF ya da atriyal flutter yinelemelerinin yaklaşık %80 azaldığı bildirilmiştir,<sup>38</sup> ancak kardiyak işlev bozukluğu bulunan hastalarda başarı oranları daha düşük olmuştur.<sup>39</sup> Bir başka çalışmada da<sup>40,41</sup> floroskopik olmayan kılavuz sistemi ve PV ostiumları dışına çember şeklinde radyofrekans enerji uygulanması yaklaşımı benimsenmiştir. Yirmi altı hastayı kapsayan bir seride, %62'si antiaritmik ilaç kullanmayan hastaların %85'inde ortalama 9 aylık izleme döneminde AF yinelemesi görülmemiştir. Neredeyse 4000 hastaya ulaşan deneyim birikimi,<sup>41</sup> paroksizmal AF vakalarının yaklaşık %90'ında, direngen AF vakalarının ise %80'inde başarılı sonuç alındığını ortaya koymaktadır.<sup>39,42,43</sup>

Radyofrekans kateterle ablyasyonla ilgili bir başka anatomik yaklaşımda ise karmaşık fraksiyone elektrogramlar hedeflenmekte<sup>44</sup> ve 1. yılda etkinliğin %91 olduğu bildirilmektedir. AF'de kateterle ablyasyon sonrasında sinüs ritminin geri getirilmesiyle, eş zamanlı kalp hastalığı olan ve ablyasyon öncesinde yeterli ventriküler kalp ritmi denetimi sağlanmış vakalarda bile, sol V işlevi, egzersiz kapasitesi, semptomlar ve yaşam kalitesinde (genellikle ilk 3 ile 6 ay içinde) anlamlı düzelme gerçekleşmiştir.<sup>45</sup> Bu çalışmada KY hastalarından oluşan bir kontrol grubu bulunmamakla birlikte, bir başka çalışmada AF'nin kateterle ablyasyonunun KY ve tromboemboliye bağlı mortalite ve morbiditede azalmaya ilişkin olduğu belirlenmiştir.<sup>46</sup>

Seçilmiş bazı hastalarda AV nodun radyofrekans kateterle ablyasyonu ve pacemaker yerleştirilmesi yaklaşımıyla, ilaç tedavisine göre AF semptomları azalmış ve yaşam kalitesi skorları düzelmiştir.<sup>140-142,347-349</sup> AF hastalarını kapsayan 10 çalışmanın meta analizinde<sup>143</sup> ablyasyon ve pacing'den sonra hem semptomlarda, hem de yaşam kalitesi skorlarında düzelme olduğu gösterilmektedir. Bu çalışmalarda AF'nin devam etmesi temelinde seçilmiş bir hasta grubu incelenmiş olmakla birlikte, gözlemlenen tutarlı düzelme, girişimden önce yaşam kalitesinin bozuk olduğunu düşündürmektedir.

Bu ilerlemelere rağmen, kateterle ablyasyonun uzun dönemde AF yinelemelerini önleme açısından etkinliğinin yeni çalışmalarda değerlendirilmesi gerekmektedir. Eldeki veriler (özenle seçilmiş olsa da) hastaların çoğunda 1 yıl ya da daha uzun bir süre boyunca AF yinelemesi olmadığını göstermektedir.<sup>350-352</sup> Bununla bir-

likte, AF semptomsuz da yineleyebilir ve hasta ya da hekim tarafından fark edilmeyebilir. Dolayısıyla, görünüşteki tam iyileşmelerin AF'nin eliminasyonu anlamına mı geldiği, yoksa asemptomatik bir paroksizmal AF formuna dönüşmesini mi temsil ettiği henüz bilinmemektedir. AF ile bağlantılı inme için risk faktörleri bulunan hastalarda antikoagülasyon tedavi süresi açısından bu ayrım önemlidir. Bunun yanında, KY ve diğer ileri evre yapısal kalp hastalığı bulunan, dolayısıyla AF'nin yinelememe olasılığı daha az olan kişilerde ablyasyonla ulaşılabilecek uzun dönemli başarı düzeyi konusunda pek az bilgi vardır.

Kateterle ablyasyon komplikasyonları arasında, AF ablyosuna özgü olanlar yanında, bütün kardiyak kateterizasyon girişimleriyle ilişkili istenmeyen olaylar da bulunmaktadır. Girişimlerin %6'sında majör komplikasyonlar bildirilmektedir; bunlar arasında PV darlığı, tromboemboli, atriyoözofageal fistül ve sol A flutter bulunmaktadır.<sup>43</sup> PV ektopisini hedef alan ilk ablyasyon yaklaşımında PV darlığı oranı kabul edilemeyecek kadar yüksek olmuş,<sup>34,353</sup> ancak teknikteki değişikliklerle insidans azalma sağlanmıştır. Güncel yaklaşımlarda PV içine radyofrekans enerji uygulamasından kaçınılmakta, bunun yerine ostiumları sol A iletim dokusunun kalan bölümünden ayırmak üzere venlerin dışındaki alanlar hedef alınmaktadır. Radyofrekans enerjinin ekokardiyografiyle izlenen mikro kabarcık oluşumu aracılığıyla titre edilmesi yoluyla da, PV darlığı insidansının azaldığı bildirilmiştir.<sup>38</sup>

Embolik inme AF hastalarında en ciddi kateterle ablyasyon girişimi komplikasyonlarından biridir. İnsidans %0 ile %5 arasında değişir. Antikoagülasyon yoğunluğunun yüksek olması ablyasyon sırasında trombüs oluşumu riskini de azaltır.<sup>354</sup> Doz karşılaştırması çalışmalarında elde edilen sınırlı bazı veriler temelinde, görece daha agresif bir antikoagülasyonla, AF'nin kateterle ablyasyonu ile bağlantılı tromboemboli insidansını düşürmek mümkün olabilir.

Atriyoözofageal fistül, dairesel Pappone yaklaşımında da,<sup>355,356</sup> Haissaguerre PV ablyasyon tekniklerinde de<sup>356</sup> bildirilmiştir, ancak görece seyrek. Bu komplikasyonun gelişme olasılığı, posterior sol A duvarına uygulanan ve atriyal perforasyon riskini artıran geniş ablatif lezyonlarda daha sıktır. Tipik belirti ve bulgular ani nörolojik semptomlar ya da endokardittir ve vakaların çoğunda sonuç ölümcül olmaktadır. Ablasyon yaklaşımına bağlı olarak, AF tedavisi sırasında sol A flutter gelişebilir<sup>357</sup> ve bu durum yeni bir ablyasyonu gerektirebilir.<sup>358</sup>

*Atriyal fibrilasyonda kateterle ablyasyon tedavisi için gelecekteki yönelimler.* AF'de kateterle ablyasyon, günümüzde farmakolojik ya da elektriksel tedaviyle sinüs ritmine geri dönüşe dirençli çok sayıda hastaya daha iyi bir tedavi olanağı vadeden önemli bir kazanım oluşturmaktadır. Eldeki sınırlı çalışma sonuçları kateterle ablyasyonun seçilmiş bazı AF hastalarında yararlı olduğunu düşündürmektedir, ancak bu çalışmalar optimum kateter konumlandırma tekniği ya da tedavide mutlak başarı oranları konusunda ikna edici kanıtlar sağlamamaktadır. Ablasyondan yararlanacak hastaların saptanmasında hem potansiyel yararlar, hem de kısa ve uzun dönemli riskler göz önünde tutulmalıdır. Hastalarla ilgili faktörler, AF paternleri, başarı tanımında kullanılan ölçütler, izleme süresi ve teknik özellikler nedeniyle, başarı ve komplikasyon oranları çalışmadan çalışmaya değişmekte, bazen bu fark önemli boyutlara ulaşmaktadır. Ardışık vaka serisi kayıtlarında ileriye dönük olarak tanımlanmış belirgin sonuçlanım değişkenleri bulunmaktadır. Çift kör çalışma yapmak hemen hemen imkansız olmakla

birlikte, sonlanım değerlendirmesinde tedavi yaklaşımı konusunda körleştirmeye uygulanan rastgele yöntemli çalışmaların yapılması gerekmektedir. Çeşitli ablasyon tekniklerinin olumlu ve istenmeyen etkilerinin kapsamlı bir değerlendirmesinde yaşam kalitesi ve yineleme oranları farmakolojik kalp ritmi denetimi stratejileriyle, bunun başarılı olmaması durumunda da, AV nod ablasyonu ve pacing gibi kalp hızı denetimi teknikleriyle karşılaştırılmalıdır. Görece uzun zaman dilimlerine ait gözlemleri kapsayan bu türden karşılaştırma verileri, AF hastalarında mevcut bir dizi invazif ve konservatif tedavi yaklaşımının değerlendirilmesine olanak verecek ve gelecekteki uygulama kılavuzları için değerli bir temel oluşturacaktır.

### c. Atriyal Fibrilasyonun Pacing İle Baskılanması

Çeşitli çalışmalarda paroksizmal AF yinelemelerinin önlenmesinde tek başına sağ A'da ya da birden çok atriyal alanda atriyal pacing'in rolü incelenmiştir. Semptomatik bradikardisi olan hastalarda, atriyal pacing ile AF riski ventriküler pacing'den daha düşüktür.<sup>359</sup> Rastgele yöntemli birkaç çalışmada elde edilen veriler, sinüs nodu işlev bozukluğu bulunan ve AV iletimi normal olan hastalarda AF'nin önlenmesinde atriyal ya da çift odacıklı pacing'in ventriküler pacing'den daha iyi olduğunu göstermektedir.<sup>360-363</sup> Sinüs nodu işlev bozukluğu bulunan hastalarda atriyal pacing ile AF'nin önlenmesini sağlayan mekanizmalar arasında bradikardiye bağlı repolarizasyon dispersiyonunu önleme ve atriyal prematüre vuruları baskılama bulunmaktadır. Atriyal ya da çift odacıklı pacing de, valvüler yetersizliğe ve atriumlarda gerilmeye bağlı elektrofizyolojik değişikliklere yol açabilen retrograd ventriküloatriyal iletimi önleyerek, senkron AV iletiminin sürmesini sağlar. Eşzamanlı AV iletim sistemi hastalığı nedeniyle çift odacıklı cihazlarla ventriküler pacing zorunlu olduğunda, atriyal pacing'in üstünlüğüne ilişkin kanıtlar daha yetersizdir. Bradikardi nedeniyle pacemaker uygulanması gereken hastalarda atriyal pacing ile ilişkili AF ve inme riskinin ventriküler pacing'e göre daha düşük olmasına karşın, AF yinelemelerinin önlenmesinde birincil tedavi olarak pacing'in yararı kanıtlanmamıştır.

### d. Internal Atriyal Defibrilatörler

Son 10 yılda internal AF kardiyoversiyonuna ilgi giderek artmıştır.<sup>135</sup> Tolere edilebilen çok dalgalarını saptamaya yönelik yoğun temel araştırmalar ve klinik çalışmalar, ortalama sol V ejeksiyon fraksiyonu %50'nin üzerinde olan ve 4 ilaçla antiaritmik tedaviye tatmin edici yanıt vermeyen 290 hastada, hem atriyal sensing ve kardiyoversiyon, hem de ventriküler sensing ve pacing yetisi olan, implante edilebilen bir cihazın değerlendirilmesine yol açmıştır.<sup>135</sup> Sinüs ritmine geri dönüş oranı %93 olmuştur. Spontan ataklar hızla tedavi edildiği için, AF atakları arasındaki süre uzamıştır. Çift odacıklı sensing ve pacing ile hem atriyal kardiyoversiyon, hem de ventriküler defibrilasyon yetilerini birleştiren bazı cihazlar, düşük ya da yüksek enerjili şoklar uygulanmadan önce pacing ile atriyal ve ventriküler aritmilerin tedavisi için tasarlanmıştır.

Atriyal defibrilatörlerin etkinlikle ilgili olmayan önemli yetersizliklerinden biri, hastaların enerjisi 1 J'ün üzerinde olan deşarjlardan rahatsızlık duymalarıdır. Tolere edilemeyen seyrek AF atakları nedeniyle atriyal kardiyoversiyona aday olan kişiler, aynı zamanda kateterle ablasyona da adaydır. Dolayısıyla, implante edilebilen ventriküler defibrilatöre aday olan sol V işlev bozukluğu hastalar dışında, implante edilen cihazların yararını sınırlıdır.

## C. Birincil Korunma

Birincil AF'den korunmayı hedef alan önlemler geniş çaplı araştırılmamış olmakla birlikte, atriyal ya da AV senkron pacing uygulanan bradikardili hastalarda daha sonra AF insidansının, ventriküler pacing'e göre daha düşük olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>359,360</sup> Öte yandan, aralıklı atriyal taşiaritmisi olan hastalarla ilgili çalışmalarda atriyal pacing ile genel bir yarar sağlanabileceği gösterilememiştir.<sup>360,365,366</sup> ACE inhibitörleriyle plasebo kontrollü çalışmaların ikincil analizi ardından, birincil korunmada bir başka potansiyel yol ileri sürülmüştür.<sup>56,367</sup> LIFE (Losartan Intervention For End Point Reduction in Hipertension, Hipertansiyonda Son Nokta Azalması İçin Losartan Girişimi)<sup>16</sup> ve CHARM (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity, Kalp Yetersizliğinde Mortalite ve Morbidite Azalması Değerlendirmesinde Kandesartan)<sup>368</sup> çalışmalarında, anjiyotensin reseptör antagonistleri losartan ve kandesartanla, sırasıyla solVH<sup>16</sup> ve semptomatik KY bulunan hipertansif hastalarda AF insidansı azalmıştır.<sup>21,368</sup> Bu sonuçlar, antiaritmik ilaçlara göre olumlu güvenlilik profiliyle birlikte ele alındığında, hipertansiyon, MI, KY ya da diabetes mellitus ile bağlantılı ilk ya da yineleyen AF ataklarının önlenmesinde ACE inhibitörlerinin ya da anjiyotensin reseptör antagonistlerinin bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. Altta yatan farklı kardiyovasküler hastalıkları olan 56 000 hastayı kapsayan 11 klinik çalışmanın değerlendirmesinde, ACE inhibitörleri ya da anjiyotensin reseptör blokerlerinin AF oluşumunu ve yinelemesini azaltabileceğini düşündüren sonuçlar alınmıştır.<sup>55</sup>

Yeterince araştırılmamakla birlikte, statin kullanımının AF'ye karşı koruma sağladığını düşündüren bulgular da vardır.<sup>369,370</sup> ve diyetin lipid bileşenleri hastalarda AF gelişmesine yakınlığı etkileyebilmektedir.<sup>371</sup> Beş yıl boyunca izlenen 449 KAH hastasında, statin tedavisiyle AF insidansı azalmıştır—bu diğer lipid düşürücü ilaçlarda gözlemlenmeyen bir etkidir.<sup>369</sup> Henüz eldeki veriler risk altındaki topluluklarda birincil AF'den korunma konusunda diyetle ilgili girişimlerin, farmakolojik girişimlerin ya da pacing ya da diğer cihazların kullanılmasını tavsiye etmek için yeterli değildir.

## IX. Önerilen Tedavi Stratejileri

### A. Atriyal Fibrilasyon Bulunan Hastalarda Tedavi Algoritmalarına Genel Bakış

AF hastalarının tedavisinde tablonun özellikleri (paroksizmal, direngen ya da kalıcı), altta yatan durumlar ve sinüs ritmini geri getirme ve sürdürme, ventrikül hızını denetim altına alma ve anti-trombotik tedavi konusundaki kararlara ilişkin bilgi sahibi olmak gerekir. Bu konular her bir AF tablosuyla ilgili tedavi algoritmalarında ele alınmıştır (bkz. Şekil 7-10).

#### 1. Yeni Saptanan Atriyal Fibrilasyon

Özellikle aritmiyle ilişkili minimal semptomları bulunan ya da asemptomatik olan hastalarda ilk AF tablosunun, bir başka deyişle ilk atağın nasıl olduğu bilinmemektedir. AF hipotansiyon, miyokardiyal iskemi ya da KY ile ilişkili şiddetli semptomlarla ilişkili olmadığı sürece, kendiliğinden düzelen AF atakları olan hastalarda yinelemeleri önlemede genellikle antiaritmik ilaç uygulanması gereksizdir. AFFIRM çalışmasının sonuçları,<sup>132</sup> belirlenen risk faktörleri temelinde yüksek inme riski olan AF hastalarında antikoagülasyonun, genellikle sinüs ritmi geri geldikten sonra bile yararlı ol-

duğunu göstermektedir. Dolayısıyla, denetim altına alınan hipertiroidi gibi belirgin bir geri dönüşlü tetikleyici faktör yoksa, tromboemboli için risk faktörleri olan hastalarda AF tanısı konulması durumunda uzun süreli antikoagülasyon uygulanmalıdır.

AF sürüyorsa, tablonun kalıcı AF'ye ilerlediğini kabul ederek, antitrombotik tedavi ve ventrikül hızı denetimine ağırlık vermek mümkündür. Hiç değilse bir kez sinüs ritmini geri getirmeye çalışmak mantıklı bir yaklaşım olmakla birlikte, AFFIRM çalışması sağkalım ya da yaşam kalitesi açılarından kalp hızı kontrolü ve kalp ritmi kontrolü stratejileri arasında herhangi bir fark olmadığını göstermiştir.<sup>132</sup> Bu konuyu ele alan diğer çalışmalarda da benzer sonuçlara ulaşılmıştır.<sup>124,126,127,130</sup> Dolayısıyla, sinüs ritmini geri getirmeye çalışma kararında, aritmiyle ilişkili semptomların şiddet derecesi ve antiaritmik ilaçların potansiyel riskleri temel alınmalıdır. Sinüs ritmini geri getirme ve sürdürme kararı alınır, kardiyoversiyondan önce antikoagülasyon ve kalp hızı kontrolü önemlidir. Kardiyoversiyondan sonra AF yinelemesini önlemek için uzun dönemli antiaritmik tedavi gerekli olmayabilir, ancak kısa dönemli tedaviden yarar sağlanabilir. AF'nin 3 aydan uzun süredir var olduğu hastalarda, kardiyoversiyondan sonra erken evrede yineleme yaygındır. Bu gibi vakalarda, yineleme olasılığını azaltmak için kardiyoversiyondan önce (yeterli antikoagülasyon uygulandıktan sonra) antiaritmik ilaç başlatılabilir ve ilaç tedavisinin süresi kısa (örn., 1 ay) olabilir.

## 2. Yineleyen Paroksizmal Atriyal Fibrilasyon

Kısa süreli ya da minimal düzeyde semptomatik paroksizmal AF yinelemeleri yaşayan hastalarda antiaritmik ilaçlardan kaçınmak akla uygundur, ancak semptomların rahatsızlık vermesi durumunda genellikle baskılayıcı antiaritmik tedavi uygulanması gerekir. Her iki durumda da kalp hızı kontrolü ve tromboembolinin önlenmesi uygundur. Belli bir hastada, birden çok antiaritmik ilaç uygulanması etkili olabilir ve başlangıçta esas olarak güvenilirlik ve tolere edilebilirlik temel alınır (*Şekil 9*). Kalp hastalığı olmayan ya da minimal düzeyde kalp hastalığı olan kişilerde antiaritmik başlangıç tedavisi olarak, genellikle iyi tolere edilen ve toksisite riski görece düşük olan flekainid, propafenon ya da sotalol önerilmektedir. Yineleyen semptomatik AF atakları olan ve bu ilaçları tolere edebilen hastalarda, uzun süreli tedaviyle karşılaştırıldığında ihtiyaca göre alınan cep hapı yaklaşımıyla toksisite riskini azaltmak mümkün olabilir. Bu ilaçların etkisiz olması ya da tedaviye yan etkilerin eşlik etmesi durumunda ikinci ve üçüncü sıra tedavi seçenekleri olarak, hepsinde istenmeyen reaksiyon potansiyeli daha da fazla olmakla birlikte amiodaron, dofetilid, dizopiramid, prokainamid ya da kinidin kullanılabilir. Birinci sıra antiaritmik ilaçların başarısız olması ya da tolere edilememesi durumunda amiodaron ya da dofetilid tedavisi yerine uygulanabilecek bir seçenek olarak, PV izolasyonu ya da sol A substrat modifikasyonu düşünülebilir. Tutarlı bir başlangıç tedavisi senaryosu vagal yoldan tetiklenen AF'yi düşündürdüğünde, ilk tedavi olarak dizopiramid ya da flekainid gibi ilaçlar, adrenerjik yoldan tetiklenen AF hastalarında ise bir -bloker ya da sotalol düşünülebilir. Semptomların özellikle yoğun olduğu hastalarda aritminin tek başına antiaritmik ilaç tedavisiyle denetim altına alınamaması durumunda, sol A ablasyonu gibi farmakolojik olmayan seçenekler üzerinde durulabilir.

Birçok hastada organik kalp hastalığı genelde KY, KAH ya da hipertansiyon gruplarına ayrılabilir. AF başka kalp hastalığı tiple-

riyle de ilişkili olabilir ve hekim her bir hastayı en iyi tanımlayacak uygun kategorinin ne olduğunu belirlemelidir. KY hastalarında güvenilirlik verileri sinüs ritmini sürdürmek için amiodaron ya da dofetilidin seçilmesini desteklemektedir. KY olmamak koşuluyla, KAH hastalarında çoğu zaman önce bir -bloker tedavisi ve hem -bloker aktivitesi, hem de birincil düzlemde antiaritmik etkinliği olan sotalol uygulanması gerekir. Amiodaron ve dofetilid ikinci sıradaki ilaçlardır ve hekim her bir hastayı ayrı ayrı değerlendirerek dizopiramid, prokainamid ya da kinidin tedavisi üzerinde durmalıdır.

Hipertansiyon öyküsü olan hastalarda AF'ye yönelik ilaç tedavisinin güvenilirlik ve etkinliğini karşılaştıran ileriye dönük, kontrolü çalışmaların bulunmaması, bu hasta grubunda antiaritmik ilaç seçimini güçleştirmektedir. solVH bulunmayan hipertansiyon hastalarında, flekainid ve propafenon gibi repolarizasyonu ya da QT aralığını uzatmayan ilaçlar güvenilirlik açısından avantajlı olabilir ve önce bunların kullanılması önerilmektedir. Bu ilaçların etkisiz olması ya da yan etkilere yol açması durumunda, amiodaron, dofetilid ya da sotalol uygun ikinci tedavi seçenekleridir. Bu durumda dizopiramid, prokainamid ve kinidin üçüncü sıra tedavi seçenekleri olarak ele alınmaktadır. Hipertrofik miyokarda, proaritmik toksisiteye ve torsades de pointes tipi ventriküler taşikardiye yatkınlık olabilir. solVH bulunan hastalarda birinci sıra tedavide, başka birkaç ilaçla karşılaştırıldığında görece güvenli olması nedeniyle amiodaron önerilebileceği düşünülmektedir. Miyokard kitlesiyle tanımlanan solVH'yi ne EKG ile, ne de ekokardiyografi ile güvenilir biçimde saptamak mümkün olmadığı için, klinisyenler bir muam-ma ile karşı karşıya kalmaktadırlar.

AF hastalarının antiaritmik ilaçlarla tedavisine yönelik rastgele yöntemli çalışma verileri, genel olarak bütün hasta gruplarında azdır. Dolayısıyla, burada sunulan ilaç seçimi algoritmaları görüş birliğiyle geliştirilmiştir ve yeni kanıtlar elde edilmesi durumunda değiştirilebilir.

## 3. Yineleyen direngen atriyal fibrilasyon

En az bir kez sinüs ritmi geri getirilmeye çalışılmış minimal semptomlu ya da asemptomatik AF hastalarında, yinelemeden sonra kalp hızı kontrolü ve tromboembolinin önlenmesi için tedavi uygulanması koşuluyla AF'nin sürmesi kabul edilebilir. Öte yandan, sinüs ritmini gerektiren semptomları olan hastalara kardiyoversiyondan önce (kalp hızı kontrolü ve antikoagülasyon tedavisi yanında) antiaritmik ilaç tedavisi uygulanmalıdır. Antiaritmik ilaç seçiminde yineleyen paroksizmal AF hastalarında kullanılan algoritma temel alınmalıdır. Kalp hızı kontrolüne rağmen semptomlar sürerse ve antiaritmik tedavi tolere edilemiyorsa ya da etkisizse, farmakolojik olmayan tedaviler üzerinde durulabilir. Bunlar arasında sol A ablasyonu, maze girişimi ya da AV nodal ablasyon ve pacing bulunmaktadır.

## 4. Kalıcı Atriyal Fibrilasyon

Kalıcı AF kardiyoversiyon sonrasında sinüs ritminin sürdürülemediği ya da hastanın ve hekimin artık sinüs ritmini geri getirme çabasına girişmeksizin AF'nin sürmesine izin verdikleri vakaları tanımlamada kullanılan bir terimdir. Bu kategorideki bütün hastalarda, bu belgenin başka bölümlerinde özetlendiği gibi ventrikül hızını kontrol altına almaya devam etmek ve antitrombotik tedavi uygulamak önemlidir.

**Ek I: Endüstri ile ilişkiler—Atriyal fibrilasyon hastalarında 2001 tedavi kılavuzunu güncelleştirmek üzere ACC/AHA komitesi**

Komite üyesi	Araştırma ödeneği	Sözcü büro	Hisse sahipliği	Yönetim kurulu	Danışman üye
Dr. David S. Cannom	Guidant	AstraZeneca L.P. Guidant Medtronic	Yok	Yok	Cardionet Cryden DSMB Guidant
Dr. Harry J.G.M. Crijns	AstraZeneca L.P. Guidant Medtronic Sanofi Aventis	Yok	Yok	Yok	AstraZeneca L.P. Sanofi Aventis
Dr. Anne B. Curtis	Medtronic St. Jude	Guidant Medtronic St. Jude Medical	Yok	Yok	Medtronic
Dr. Kenneth A. Ellenbogen	AstraZeneca Bristol Myers Squibb/ Sanofi Ortaklığı Guidant Medtronic Pfizer St. Jude Medical	Yok	Yok	Yok	Ablation Frontiers Biosense Webster Stereotaxis
Dr. Valentin Fuster	Yok	Yok	Yok	GlaxoSmithKline	GlaxoSmithKline Kereos Vasogen
Dr. Jonathan L. Halperin	Yok	Yok	Yok	Yok	Astellas Pharma AstraZeneca Bayer AG HealthCare Boehringer Ingelheim Daiichi Medical Research GlaxoSmithKline Sanofi-Aventis Vasogen
Dr. Jean-Yves Le Heuzey	Sanofi Aventis Medtronic	Yok	Yok	Yok	3M AstraZeneca, L.P. GlaxoSmithKline Guidant
Dr. James E. Lowe	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Dr. G. Neal Kay	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Dr. S. Bertil Olsson	AstraZeneca L.P.	Yok	AstraZeneca L.P. Upjohn	Yok	AstraZeneca L.P. Boeringer-Ingelheim Bard
Dr. Eric N. Prystowsky	Sanofi-Aventis	Reliant	CardioNet	CardioNet	Guidant Sanofi-Aventis Stereotaxis
Dr. Lars E. Rydén	AFA Insurance AstraZeneca Pfizer Sanofi-Aventis Swedish Heart Lung Foundation	Zaman zaman çeşitli toplantılarda konferanslar	Yok	SBU Alert, başkan (Yeni tıp teknolojisini değerlendiren bir İsveç devlet örgütü)	Sanofi-Aventis
Dr. Juan Tamargo	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Dr. Samuel Wann	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok

DSMB, Data ve Safety Monitoring Board, Veri ve Güvenlik İzleme Komitesi

Bu Tablo 27 Ağustos 2004 tarihinde gerçekleştirilen ilk yazım komitesi toplantısında bildirilen, mevcut ve potansiyel endüstri ilişkilerini yansıtmaktadır.

Bu Tablo yazım komitesinin bütün toplantılarında ve konferans çağrılarında yinelenmektedir.



Ek II: Endüstri ile ilişkiler—Atriyal fibrilasyon hastalarında 2001 tedavi kılavuzunu güncelleştirmek üzere ACC/AHA/ESC komitesi dışardan hakem değerlendirmesi						
Hakem değerlendirmesi	Temsilcilik	Araştırma ödeneği	Sözcü büro	Hisse sahipliği	Yönetim kurulu	Danışman üye
Dr. Carina Blomstrom-Lundvist	Resmi—ESC	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Dr. Mark Estes	Resmi—AHA; ve AHA ECA Committee, AF Performance Measures Committee	Guidant	Guidant Medtronic St. Jude Medical	Yok	Yok	Yok
Dr. Robert Hart	Resmi—AHA	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Dr. Jerry Kennett	Resmi—ACC Board of Trustees	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Dr. Richard Page	Resmi—Guideline Task Force; ACCF EP Committee, AHA ECA Committee	Yok	AstraZeneca Proctor and Gamble Pharmaceuticals	Yok	Yok	AstraZeneca Berlex Laboratories Cardiome Hewlett Packard Proctor and Gamble Pharmaceuticals Sanofi Aventis
Dr. Panagiotis Vardas	Resmi—ESC	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Dr. Mary Walsh	Resmi—Board of Governors	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Dr. Jonathan Kalman	Orgütsel—Heart Rhythm Society	Boston Scientific EP Med Systems Guidant Medtronic St. Jude Medical	EP Med Systems St. Jude Medical	Yok	Yok	Yok
Dr. George Wyse	Orgütsel—Heart Rhythm Society	Cardiome/ Astellas Medtronic Organon/Sanofi Aventis	Biovail Pharma Cardiome/Astellas Chugai Pharma Medtronic Sanofi Aventis	Cardiome	Bristol Myers Squibb/Sanofi Aventis için "Yönetim Kurulu ya da DSMB" Cardiome/Astellas Medtronic Organon/Sanofi Aventis Orion/Abbott	Biovail Pharma Boehringer Ingelheim Medtronic Sanofi Aventis
Dr. Etienne Aliot	İçerik—ESC	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Dr. Elliott Antman	İçerik—STEMI Guideline Yazı Kurulu	Aventis Bayer Biosite Boehringer Mannheim Bristol-Myers Squibb British Biotech Centocor Cor/Millennium Corvas Dade Genentech	Yok	Yok	Yok	Aventis

devam ediyor

Ek II: Endüstri ile ilişkiler—Atriyal fibrilasyon hastalarında 2001 tedavi kılavuzunu güncelleştirmek üzere ACC/AHA/ESC komitesi dışardan hakem değerlendirmesi

Hakem değerlendirmesi	Temsilcilik	Araştırma ödeneği	Sözcü büro	Hisse sahipliği	Yönetim kurulu	Danışman üye
Dr. Dan Atar	İçerik—ESC	Lilly	Yok	Yok	Yok	Yok
Dr. Martin Borggreve	İçerik—ESC, VA SCD Kılavuz Yazı Kurulu	Merck Pfizer Sunol Yok Medtronic	Yok	Yok	Yok	Procter and Gamble Synacor
Dr. Josep Brugada	İçerik—ESC	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Dr. Al Buxton	İçerik—Board of Governors	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Dr. John Camm	İçerik—ESC, VA SCD Kılavuz Yazı Kurulu	Yok	Vitatron	Yok	Yok	Astellas Cardiome/Fusiawa Crycor Guidant Procter and Gamble Sanofi Aventis Servier St. Jude Medical Wyeth AstraZeneca
Dr. Francisco Cosio	İçerik—ESC	Medtronic	3M Pharmaceuticals Medtronic	Medtronic (past recipient of royalties)	Medtronic (past recipient of royalties)	Yok
Dr. Ravin Davidoff	İçerik—KABG Kılavuz Yazı Kurulu	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Dr. Alan Forker	İçerik—Board of Governors	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Dr. Larry Goldstein	İçerik—Stroke Review Committee	AGA Corp Boehringer Ingelheim CDC/UNC-Chapel Hill NIH Pfizer-Parke-Davis Veteran's Admin	Bayer Pfizer-Parke-Davis	Yok	Yok	AstraZeneca BMS/Sanofi CuraGen Corp DPharm GlaxoSmithKline Johnson&Johnson Merck Research Labs Pfizer-Parke-Davis Proneuron Biotechnologies Yok
Dr. David Haines	İçerik—ACCF EP Committee	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Dr. Richard Hauer	İçerik—ESC	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Dr. Stefan Hohnloser	İçerik—ESC	St. Jude Medical	Sanofi-Aventis	Yok	Yok	Sanofi-Aventis Solvay Pharmaceuticals St. Jude Medical

devam ediyor

Ek II: Endüstri ile ilişkiler—Atriyal fibrilasyon hastalarında 2001 tedavi kılavuzunu güncelleştirmek üzere ACC/AHA/ESC komitesi dışardan hakem değerlendirmesi

Hakem değerlendirilmesi	Temsilcilik	Araştırma ödeneği	Sözcü büro	Hisse sahipliği	Yönetim kurulu	Danışman üye
Dr. Charles Kerr	İçerik—AF Veri Standartları Yazı Kurulu	Guidant, Canada Medtronic	AstraZeneca, Canada Medtronic	Yok	Yok	AstraZeneca Biovail
Dr. Bradley Knight	İçerik—ACC ECA Committee, ACCP EP Committee	Guidant Medtronic St. Jude	Guidant Medtronic	Yok	Yok	Medtronic Guidant Medtronic
Dr. Lars Kober	İçerik—ESC	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Dr. Peter Kowey	İçerik—ACCF EP Committee	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Dr. Judith Mackall	İçerik—AHA ECA Committee	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Dr. Aldo Maggioni	İçerik—ESC	Novartis Pharma	Yok	Yok	Yok	Yok
Dr. Barry Maron	İçerik—HCM CECD Committee	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Dr. Robert McNamara	İçerik—AF Veri Standartları Kurulu	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Dr. Suneet Mittal	İçerik—AF Veri Standartları Kurulu	Yok	Medtronic	Yok	Yok	Yok
Dr. Andrew Morris	İçerik—Board of Governors	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Dr. Michael Nabauer	İçerik—ESC	Novartis Pharma	Yok	Yok	Yok	Yok
Dr. Melvin Scheinman	İçerik—SVA Yazı Kurulu	Yok	Guidant	Yok	Yok	Yok
Dr. Lynne Warner Stevenson	İçerik—HF Kılavuz Yazı Kurulu	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Dr. Albert Waldo	İçerik—AF Performans Ölçümleri Kurulu	Yok	Bristol-Myers Squibb Reliant Pharmaceuti- cals	Yok	Yok	Cryocor Reliant Pharmaceuticals
Dr. Stuart Winston	İçerik—Board of Governors	Biotronik Guidant Medtronic	Yok	Yok	Yok	Yok
Dr. Jose Zamorano	İçerik—ESC	St. Jude Medical	Yok	Yok	Yok	Yok
Dr. Douglas Zipes	İçerik—VA SCD Kılavuz Yazı Kurulu	Yok	Yok	Yok	Yok	Burril and Company Cardiofocus CV Therapeutics Medtronic Michael Marcus and Associates Science Partners, LLC Physical Logic Solvay Pharmaceuticals

Ek III	Kısaltmalar
ACE	angiotensin-converting enzyme, anjiyotensin dönüştürücü enzim
ACT	activated clotting time, aktive pıhtılaşma zamanı/süresi
ACTIVE-W	Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events, Atriyal Fibrilasyonda Vasküler Olayların Prevansiyonu İçin Irbesartan İle Klopidogrel Çalışması
ADONIS	American-Australian Trial with Dronedaron in Atrial Fibrillation or Flutter Patients for Maintenance of Sinus Rhythm, Atriyal Fibrilasyon ya da Flutter Hastalarında Dronedaron İle Sinüs Ritminin Sürdürülmesi Amerika-Avustralya Çalışması
AF	atriyal fibrilasyon
AFASAK	Atriyal Fibrilasyon, Aspirin, Antikoagülasyon Kopenhag (çalışması)
AF-CHF	Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure, Atriyal Fibrilasyon ve Kalp yetersizliği
AFFIRM	Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management, Atriyal Fibrilasyon Ritim Tedavisi İzleme Araştırması
AFI	Atrial Fibrillation Investigators, Atriyal Fibrilasyon Araştırmacıları
ALFA	Etude en Activité Libérale sur la Fibrillation Auriculaire, Atriyal Fibrilasyon Üzerine Serbest Etkinlik Çalışması
ANP	atrial naturetic peptide, atriyal natriüretik peptid
APT	Ablate ve Pace Trial, Ablasyon ve Pace Çalışması
ARCH	Amiodaron Reduction in Coronary Heart, Koroner Kalp Hastalığında Amiodaron Azaltma
ATRIA	Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation, Atriyal Fibrilasyonda Antikoagülasyon ve Risk Faktörleri
AV	atriyoventriküler
BAATAF	Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation, Boston Bölgesi Atriyal Fibrilasyonda Antikoagülasyon Çalışması
BNP	B tipi natriüretik peptid
CABG/KABG	coronary artery bypass, koroner arter baypas
CAD/KAH	coronary artery disease, koroner arter hastalığı
CAFA	Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation, Kanada Atriyal Fibrilasyonda Antikoagülasyon
CAPRICORN	Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction trial, Sol Ventrikül İşlev bozukluğunda Karvedilol ile Infarktüs Sonrası Sağlık Kontrolü çalışması
CHADS2	Cardiac Failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke [Doubled], Kalp Yetersizliği, Hipertansiyon, Yaş, Diyabet, İnme [Çifte]
CHAMP	Combined Hemotherapy and Mortality Prevention Study, Bileşik Hemoterapi ve Mortalite Prevansiyon Çalışması
CHARM	Candesartan in Heart failure, Assessment of Reduction in Mortality and morbidity, Kalp Yetersizliğinde Mortalite ve Morbidite Azalması Değerlendirmesinde Kandesartan
CHF-STAT	Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure, Konjestif Kalp Yetersizliğinde Antiaritmik Tedavi Sağlıkım Çalışması
GA	güven aralığı
CIBIS	Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study, Kalp Yetersizliğinde Bisoprolol Çalışması
COMET	Carvedilol Or Metoprolol European Trial, Karvedilol ya da Metoprolol Avrupa Çalışması
CONSENSUS	Co-operative North Scandinavian Enalapril Survival Study, Kuzey İskandinavya Enalapril Sağlıkım Ortak Çalışması
COPERNICUS	Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival, Karvedilol İleriye Dönük Rastgele Yöntemli Kümülatif Sağlıkım
CRP	C-reaktif protein
CTGF	connective tissue growth factor, bağ dokusu büyüme faktörü
CVF-1	tip 1 kolajen vülm fraksiyonu
DIAMOND	Danish Investigations of Arrhythmias and Mortality on Dofetilide, Danimarka Miyokard Infarktüsünde Dofetilid Tedavisinde Aritmi ve Mortalite Araştırmaları
DIAMOND-MI	Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide-Myocardial Infarction, Danimarka Miyokard Infarktüsünde Dofetilid Tedavisinde Aritmi ve Mortalite Araştırmaları- Miyokard Infarktüsü
EAFT	European Atrial Fibrillation Trial, Avrupa Atriyal Fibrilasyon Çalışması
EKG	elektrokardiyogram
ELAT	Embolism in the Left Atrial Thrombi, Sol Atriyal Trombüslerden Emboli
EMERALD	European and Australian Multicenter Evaluative Research on Atrial Fibrillation Dofetilide study, Atriyal Fibrilasyonda Dofetilid Çalışması Üzerine Avrupa ve Avustralya Çok Merkezli Değerlendirmesi
EP	elektrofizyolojik
ERK-2-mRNA	extracellular signal-regulated kinase messenger-RNA, ekstraselüler sinyalle yönlendirilen/düzenlenen kinaz haberci RNA
ERP	etkili refrakter periyot
ESPS II	European Stroke Prevention Study II, Avrupa İnme Önleme Çalışması II
EURIDIS	European Trial in Atrial Fibrillation or Flutter Patients Receiving Dronedaron for Maintenance of Sinus Rhythm, Atriyal Fibrilasyon ya da Flutter Hastalarında Sinüs Ritminin Sürdürülmesi İçin Avrupa Dronedaron Çalışması
FFAACs	The French Fluindione-Aspirin Combination in High Risk Patients With AF, Yüksek Risk Altındaki AF Hastalarında Fluindion-Aspirin Kombinasyonu Fransa çalışması

GESICA	Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (V), Arjantin Kalp Yetersizliği Sağlıkım Görev Grubu
GIA	geçici iskemik atak
GUSTO-1	Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries, Tıkanan Koroner Arterlerde Küresel Streptokinaz ve Doku Plazminojen Aktivatörü Kullanımı
HKM	hipertrofik kardiyomiopati
KY	kalp yetersizliği
HOT CAFÉ	How to Treat Chronic Atrial Fibrillation, Kronik Atriyal Fibrilasyon Tedavisi
HRV	kalp hızı değişkenliği
IMP-2	atrial insulin-like growth factor-II mRNA-binding protein 2, atriyal insülin benzeri büyüme faktörü-II mRNA-bağlanma proteini 2
INR	international normalized ratio, uluslararası normalleştirilmiş oran
IRAF/AAFY	immediate recurrence of atrial fibrillation, anında atriyal fibrilasyon yinelenmesi
IVC	inferior vena kava (cava)
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
sol A	sol atriyum
sol AA/sol A	sol atriyum apendiksi
LASAF	Low-dose Aspirin, Stroke, Atrial Fibrillation, Düşük Doz Aspirin, İnme, Atriyal Fibrilasyon
LIFE	Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension, Hipertansiyonda Son Nokta Azalması İçin Losartan Girişimi
LMWH/DMAH	low-molecular-weight heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin
sol V	sol ventrikül
MERIT-HF	Metropolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure, Konjestif Kalp Yetersizliğinde Rastgele Yöntemli Metropolol CR/XL Girişim Çalışması
ME	miyokard infarktüsü
MMP-2	matriks metalloproteinaz 2
NASPEAF	National Study for Prevention of Embolism in Atrial Fibrillation, Atriyal Fibrilasyonda Emboli Prevansiyonu İçin Ulusal Çalışma
PAFAC	Prevention of atrial fibrillation after cardioversion, Kardiyoversiyondan Sonra Atriyal Fibrilasyon Prevansiyonu
PAPABEAR	Prevention of Arrhythmias that Begin Early after Revascularization, Valve Replacement, or Repair, Revaskülarizasyon, Kapak Değişikliği ya da Onarımı Ardından Erken Evrede Başlatılan Aritmi Prevansiyonu
PATAF	Prevention of Arterial Thromboembolism in Atrial Fibrillation, Atriyal Fibrilasyonda Arteriyel Tromboemboli Prevansiyonu
PAVE	Post AV Node Ablation Evaluation, AV Nod Ablasyonu Sonrası Değerlendirme
PIAF	Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation, Atriyal Fibrilasyonda Farmakolojik Girişim
PV	pulmoner venler
sağ A	sağ atriyum
RAAS	renin-angiotensin-aldosterone system, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
RACE	Rate Control vs. Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation, Direngen atriyal fibrilasyonda Kalp Hızı denetimi ve Elektriksel kardiyoversiyon karşılaştırması
sağ V	sağ ventrikül
SAFE-T	Sotalol Amiodaron Atrial Fibrillation Efficacy Trial, Sotalol Amiodaronun Atriyal Fibrilasyonda Etkinlik Çalışması
SAFIRE-D	Symptomatic Atrial Fibrillation Investigative Research on Dofetilide, Dofetilid Semptomatik Atriyal Fibrilasyon Araştırması
SEC/SEK	spontaneous echo contrast, spontan eko kontrastı
SIFA	Studio Italiano Fibrillazione Atriale, İtalya Atriyal Fibrilasyon Çalışması
SOsolVD	Studies of Left Ventricular Dysfunction, Sol Ventrikül İşlev Bozukluğu Çalışmaları
SOPAT	Suppression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias, paroksizmal atriyal taşiaritmilerin baskılanması
SPAF	Stroke Prevention in Atrial Fibrillation, Atriyal Fibrilasyonda İnme Prevansiyonu
SPINAF	Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation, Romatizmal Olmayan Atriyal Fibrilasyonda İnme Prevansiyonu
SPORTIF	Stroke Prevention using an Oral Direct Thrombin Inhibitor In Patients with Atrial Fibrillation, Atriyal Fibrilasyon Hastalarında Oral Doğrudan Trombin İnhibitörü ile İnme Prevansiyonu
SRAF/SAFY	subacute recurrence of atrial fibrillation, subakut atriyal fibrilasyon yinelenmesi
STAF	Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation, Atriyal Fibrilasyon Tedavi Stratejileri
SVC	superior vena kava (cava)
TEE	transözofageal ekokardiyografi
TGF-beta1	transforming growth factor-beta1, dönüştürücü büyüme faktörü-beta 1
TRACE	Trandolapril Cardiac Evaluation, Trandolapril Kalp Değerlendirmesi
UK-TIA	The United Kingdom transient ischaemic attack aspirin trial, İngiltere Geçici İskemik Atak Aspirin Çalışması
Val-HeFT	Valsartan Heart Failure Trial, Valsartan Kalp Yetersizliği Çalışması
VF	ventriküler fibrilasyon
WPW	Wolff-Parkinson-White

## Kaynaklar

1. Bellet S. *Clinical Disorders of the Heart Beat*. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1971.
2. Prystowsky EN, Katz AM. Atrial Fibrillation. In: *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:1661.
3. Knight BP, Michaud GF, Strickberger SA, et al. Electrocardiographic differentiation of atrial flutter from atrial fibrillation by physicians. *J Electrocardiol* 1999;**32**:315-9.
4. Allesie MA, Konings KT, Kirchhof CJ. Mapping of atrial fibrillation. In: Ols-son SB, Allesie MA, Campbell RW, editors. *Atrial Fibrillation: Mechanisms and Therapeutic Strategies*. Armonk, NY: Futura, 1994:37-49.
5. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987;**317**:669-74.
6. Deleted in proof.
7. Friberg J, Buch P, Scharling H, et al. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology* 2003;**14**:666-72.
8. Le Heuzey JY, Paziud O, Piot O, et al. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. *Am Heart J* 2004;**147**:121-6.
9. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. 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**:2370-5.
10. 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.
11. Friberg J, Scharling H, Gadsboll N, et al. Sex-specific increase in the prevalence of atrial fibrillation (The Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol* 2003;**92**:1419-23.
12. Levy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 1999;**99**:3028-35.
13. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;**96**:2455-61.
14. Crijns HJ, Tjeerdsma G, De Kam PJ, et al. Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000;**21**:1238-45.
15. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002;**106**:331-6.
16. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, et al. 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**:712-9.
17. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for Stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials [published erratum appears in *Arch Intern Med* 1994;**154**:2254]. *Arch Intern Med* 1994;**154**:1449-57.
18. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002;**113**:359-64.
19. 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.
20. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;**362**:7-13.
21. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005;**149**:548-57.
22. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;**107**:2920-5.
23. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;**22**:983-8.
24. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in Stroke prevention. *Ann Intern Med* 1999;**131**:688-95.
25. 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.
26. Bharti S, Lev M. Histology of the normal and diseased atrium. In: Fall RH, Podrid PJ, editors. *Atrial Fibrillation: Mechanism and Management*. New York: Raven Press, 1992:15-39.
27. Allesie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;**54**:230-46.
28. Aime-Sempe C, Folliguet T, Rucker-Martin C, et al. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J Am Coll Cardiol* 1999;**34**:1577-86.
29. Polontchouk L, Haefliger JA, Ebel B, et al. Effects of chronic atrial fibrillation on gap junction distribution in human and rat atria. *J Am Coll Cardiol* 2001;**38**:883-91.
30. Mary-Rabine L, Albert A, Pham TD, et al. The relationship of human atrial cellular electrophysiology to clinical function and ultrastructure. *Circ Res* 1983;**52**:188-99.
31. Bailey GW, Braniff BA, Hancock EW, et al. Relation of left atrial pathology to atrial fibrillation in mitral valvular disease. *Ann Intern Med* 1968;**69**:13-20.
32. Pokharel S, van Geel PP, Sharma UC, et al. Increased myocardial collagen content in transgenic rats overexpressing cardiac angiotensin-converting enzyme is related to enhanced breakdown of N-acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro and increased phosphorylation of Smad2/3. *Circulation* 2004;**110**:3129-35.
33. Goette A, Staack T, Rocken C, et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000;**35**:1669-77.
34. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, et al. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:2197-204.
35. Verheule S, Wilson E, Everett T, et al. Alterations in atrial electrophysiology and tissue structure in a canine model of chronic atrial dilatation due to mitral regurgitation. *Circulation* 2003;**107**:2615-22.
36. Sanders P, Morton JB, Davidson NC, et al. Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: electrophysiological and electroanatomic mapping in humans. *Circulation* 2003;**108**:1461-8.
37. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997;**95**: 572-6.
38. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;**339**:659-66.
39. Schwartzman D, Bazaz R, Nosbisch J. Common left pulmonary vein: a consistent source of arrhythmogenic atrial ectopy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;**15**:560-6.
40. Hsu LF, Jais P, Keane D, et al. Atrial fibrillation originating from persistent left superior vena cava. *Circulation* 2004;**109**:828-32.
41. Chen SA, Tai CT, Yu WC, et al. Right atrial focal atrial fibrillation: electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;**10**:328-35.
42. Jais P, Hocini M, Macle L, et al. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2002;**106**:2479-85.
43. Shah D, Haissaguerre M, Jais P, et al. Nonpulmonary vein foci: do they exist? *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;**26**:1631-5.
44. Ortiz J, Niwano S, Abe H, et al. Mapping the conversion of atrial flutter to atrial fibrillation and atrial fibrillation to atrial flutter: insights into mechanism. *Circ Res* 1994;**74**:882-894.
45. Konings KT, Kirchof CJ, Smeets JR, et al. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994;**89**:1665-80.
46. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959;**58**:59-70.
47. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;**101**:406-26.
- 47a. Mandapati R, Skanes A, Chen J, et al. Stable microentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 2000;**101**:194-99.
- 47b. Lazar S, Dixit S, Marchlinski FE, et al. Presence of left-to-right atrial frequency gradient in paroxysmal but not persistent atrial fibrillation in humans. *Circulation* 2004;**110**:3181-86.
- 47c. Sanders P, Berenfeld O, Hocini M, et al. Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation* 2005;**112**:789-97.

48. Nakao K, Seto S, Ueyama C, et al. Extended distribution of prolonged and fractionated right atrial electrograms predicts development of chronic atrial fibrillation in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;**13**:996–1002.
49. Akyurek O, Sayin T, Dincer I, et al. Lengthening of intraatrial conduction time in atrial fibrillation and its relation with early recurrence of atrial fibrillation. *Jpn Heart J* 2001;**42**:575–84.
50. Yamada T, Fukunami M, Shimonagata T, et al. Prediction of paroxysmal atrial fibrillation in patients with congestive heart failure: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2000;**35**:405–13.
51. Ricard P, Levy S, Trigano J, et al. Prospective assessment of the minimum energy needed for external electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1997;**79**:815–6.
52. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;**92**:1954–68.
53. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002;**415**:219–26.
54. Anne W, Willems R, Van der MN, et al. Atrial fibrillation after radiofrequency ablation of atrial flutter: preventive effect of angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and diuretics. *Heart* 2004;**90**:1025–30.
55. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:1832–9.
56. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, et al. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;**100**:376–80.
57. Prystowsky EN. Atrioventricular node reentry: physiology and radiofrequency ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;**20**:552–71.
58. Page RL, Wharton JM, Prystowsky EN. Effect of continuous vagal enhancement on concealed conduction and refractoriness within the atrioventricular node. *Am J Cardiol* 1996;**77**:260–5.
59. Moe GK, Abildskov JA. Observations on the ventricular dysrhythmia associated with atrial fibrillation in the dog heart. *Circ Res* 1964;**4**:447–60.
60. Van Den Berg MP, Crijns HJ, Haaksma J, et al. Analysis of vagal effects on ventricular rhythm in patients with atrial fibrillation. *Clin Sci (Colch)* 1994;**86**:531–5.
61. Klein GJ, Bashore TM, Sellers TD, et al. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 1979;**301**:1080–5.
62. Prystowsky EN, Benson DW Jr, Fuster V, et al. Management of patients with atrial fibrillation. A statement for healthcare professionals. From the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association. *Circulation* 1996;**93**:1262–77.
63. Brookes CI, White PA, Staples M, et al. Myocardial contractility is not constant during spontaneous atrial fibrillation in patients. *Circulation* 1998;**98**:1762–8.
64. Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, et al. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation* 1990;**82**:792–7.
65. Gosselink AT, Crijns HJ, Hamer HP, et al. Changes in left and right atrial size after cardioversion of atrial fibrillation: role of mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1993;**22**:1666–72.
66. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, et al. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1994;**23**:1535–40.
67. Van Den Berg MP, Tuinenburg AE, van Veldhuisen DJ, et al. Cardioversion of atrial fibrillation in the setting of mild to moderate heart failure. *Int J Cardiol* 1998;**63**:63–70.
68. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986;**57**:563–70.
69. Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 1997;**29**:709–15.
70. Halperin JL, Hart RG. Atrial fibrillation and stroke: new ideas, persisting dilemmas. *Stroke* 1988;**19**:937–41.
71. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F, et al. Pathogenesis of anterior Circulation Stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: the Lausanne Stroke Registry. *Neurology* 1990;**40**:1046–50.
72. Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA, et al. Ischemic Stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to Stroke mechanism. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Neurology* 1993;**43**:32–6.
73. Kanter MC, Tegeler CH, Pearce LA, et al. Carotid stenosis in patients with atrial fibrillation. Prevalence, risk factors, and relationship to Stroke in the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. *Arch Intern Med* 1994;**154**:1372–7.
74. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. *Stroke* 2001;**32**:803–8.
75. Aschenberg W, Schluter M, Kremer P, et al. Transesophageal twodimensional echocardiography for the detection of left atrial appendage thrombus. *J Am Coll Cardiol* 1986;**7**:163–6.
76. Mugge A, Kuhn H, Nikutta P, et al. Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. *J Am Coll Cardiol* 1994;**23**:599–607.
77. Manning WJ, Leeman DE, Gotch PJ, et al. Pulsed Doppler evaluation of atrial mechanical function after electrical cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1989;**13**:617–23.
78. Grimm RA, Stewart WJ, Maloney JD, et al. Impact of electrical cardioversion for atrial fibrillation on left atrial appendage function and spontaneous echo contrast: characterization by simultaneous transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1993;**22**:1359–66.
79. Chimowitz MI, DeGeorgia MA, Poole RM, et al. Left atrial spontaneous echo contrast is highly associated with previous Stroke in patients with atrial fibrillation or mitral stenosis. *Stroke* 1993;**24**:1015–9.
80. Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, et al. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1995;**25**:452–9.
81. Manning WJ, Silverman DI, Waksmonski CA, et al. Prevalence of residual left atrial thrombi among patients with acute thromboembolism and newly recognized atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1995;**155**:2193–8.
82. Khan IA. Atrial stunning: determinants and cellular mechanisms. *Am Heart J* 2003;**145**:787–94.
83. Dunn MI, Marcum JL. Atrial mechanical performance following internal and external cardioversion of atrial fibrillation: its relationship to peripheral embolization and acute cerebrovascular accident. *Chest* 2002;**121**:1–3.
84. Berger M, Schweitzer P. Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis. *Am J Cardiol* 1998;**82**:1545–7, A8.
85. Collins LJ, Silverman DI, Douglas PS, et al. Cardioversion of nonrheumatic atrial fibrillation. Reduced thromboembolic complications with 4 weeks of pre-cardioversion anticoagulation are related to atrial thrombus resolution. *Circulation* 1995;**92**:160–3.
86. Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *J Am Coll Cardiol* 1994;**23**:961–9.
87. Black IW, Chesterman CN, Hopkins AP, et al. Hematologic correlates of left atrial spontaneous echo contrast and thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1993;**21**:451–7.
88. Yang Y, Grosset DG, Li Q, et al. Identification of echocardiographic 'smoke' in a bench model with transcranial Doppler ultrasound. *Stroke* 2000;**31**:907–14.
89. Agarwal AK, Venugopalan P. Left atrial spontaneous echo contrast in patients with rheumatic mitral valve stenosis in sinus rhythm: relationship to mitral valve and left atrial measurements. *Int J Cardiol* 2001;**77**:63–8.
90. Black IW. Spontaneous echo contrast: where there's smoke there's fire. *Echocardiography* 2000;**17**:373–82.
91. Sparks PB, Jayaprakash S, Vohra JK, et al. Left atrial 'stunning' following radiofrequency catheter ablation of chronic atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1998;**32**:468–75.
92. Hart RG, Pearce LA, Miller VT, et al. Cardioembolic vs. noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the Stroke prevention in atrial fibrillation studies. *Cerebrovasc Dis* 2000;**10**:39–43.
93. Blackshear JL, Pearce LA, Hart RG, et al. Aortic plaque in atrial fibrillation: prevalence, predictors, and thromboembolic implications. *Stroke* 1999;**30**:834–40.
94. Fang MC, Singer DE, Chang Y, et al. Gender differences in the risk of ischemic Stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2005;**112**:1687–91.

95. Yoshida M, Nakamura Y, Higashikawa M, Kinoshita M. Predictors of ischemic Stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 1996;**56**:61-70.
96. Hart RG, Pearce LA, McBride R, et al. Factors associated with ischemic Stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke* 1999;**30**:1223-9.
97. Stollberger C, Chnupa P, Kronik G, et al. Transesophageal echocardiography to assess embolic risk in patients with atrial fibrillation. ELAT Study Group. Embolism in Left Atrial Thrombi. *Ann Intern Med* 1998;**128**:630-8.
98. Tsai LM, Lin LJ, Teng JK, et al. Prevalence and clinical significance of left atrial thrombus in nonrheumatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 1997;**58**:163-9.
99. Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, et al. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation* 2000;**101**:969-74.
100. Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, et al. Recent trends in the incidence rates of and death rates from atrial fibrillation complicating initial acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am Heart J* 2002;**143**:519-27.
101. Prystowsky EN. Tachycardia-induced-tachycardia: a mechanism of initiation of atrial fibrillation. In: DiMarco JP, Prystowsky EN, editors. *Atrial Arrhythmias: State of the Art Armonk*, NY: Futura, 1995.
102. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1997;**336**:905-11.
103. Frost L, Hune LJ, Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med* 2005;**118**:489-95.
104. Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;**292**:2471-7.
105. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004;**291**:2851-5.
106. Ellinor PT, Shin JT, Moore RK, et al. Locus for atrial fibrillation maps to chromosome 6q14-16. *Circulation* 2003;**107**:2880-3.
107. Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, et al. Familial atrial fibrillation is a genetically heterogeneous disorder. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**: 2185-92.
108. Fioranelli M, Piccoli M, Mileto GM, et al. Analysis of heart rate variability five minutes before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;**22**:743-9.
109. Herweg B, Dalal P, Nagy B, et al. Power spectral analysis of heart period variability of preceding sinus rhythm before initiation of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;**82**:869-74.
110. Coumel P. Neural aspects of paroxysmal atrial fibrillation. In: Falk RH, Podrid PJ, editors. *Atrial Fibrillation: Mechanisms and Management*. New York: Raven Press, 1992:109-25.
111. Maisel WH. Autonomic modulation preceding the onset of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:1269-70.
112. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004;**25**:1385-94.
113. Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR, et al. 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.
114. Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, et al. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1994;**89**:224-7.
115. Kerr CR, Boone J, Connolly SJ, et al. The Canadian Registry of Atrial Fibrillation: a noninterventional follow-up of patients after the first diagnosis of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;**82**:82N-5N.
116. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;**352**:1861-72.
117. Hamer ME, Blumenthal JA, McCarthy EA, et al. Quality-of-life assessment in patients with paroxysmal atrial fibrillation or paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1994;**74**:826-9.
118. Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Interv Card Electrophysiol* 2000;**4**:369-82.
119. Krahn AD, Klein GJ, Kerr CR, et al. How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation? The Canadian Registry of Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med* 1996;**156**:2221-4.
120. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, et al. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998;**31**:1622-6.
121. Healey JS, Crystal E, Lamy A, et al. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. *Am Heart J* 2005;**150**:288-93.
122. Sherman DG, Kim SG, Boop BS, et al. Occurrence and characteristics of Stroke events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Sinus Rhythm Management (AFFIRM) study. *Arch Intern Med* 2005;**165**:1185-91.
123. Deleted in proof.
124. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;**347**:1834-40.
125. Gronefeld GC, Lienthal J, Kuck KH, et al. Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J* 2003;**24**:1430-6.
126. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. Randomized trial of ratecontrol versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:1690-6.
127. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, et al. 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**:476-86.
128. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;**347**:1825-33.
129. Pelargonio G, Prystowsky EN. Rate versus rhythm control in the management of patients with atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;**2**:514-21.
130. Hohnloser SH, Kuck KH, Lienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation—Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;**356**:1789-94.
131. Hagens VE, Rancho AV, Van SE, et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:241-7.
132. Cooper HA, Bloomfield DA, Bush DE, et al. Relation between achieved heart rate and outcomes in patients with atrial fibrillation (from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management [AFFIRM] Study). *Am J Cardiol* 2004;**93**:1247-53.
133. Lonnholm S, Blomstrom P, Nilsson L, et al. Effects of the maze operation on health-related quality of life in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2000;**101**:2607-11.
134. Oral H, Pappone C, Chugh A, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006;**354**:934-41.
135. Levy S, Ricard P, Lau CP, et al. Multicenter low energy transvenous atrial defibrillation (XAD) trial results in different subsets of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997;**29**:750-5.
136. Lown B, Amarasingham R, Neuman J. New method for terminating cardiac arrhythmias: use of synchronized capacitor discharge. *JAMA* 1962;**182**:548-55.
137. Nerheim P, Birger-Botkin S, Piracha L, et al. Heart failure and sudden death in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy and recurrent tachycardia. *Circulation* 2004;**110**:247-52.
138. Petri H, Kafka W, Rudolph W. [Discrepant effects of oral and intravenous verapamil on A-V conduction in patients with ventricular preexcitation and atrial fibrillation]. *Herz* 1983;**8**:144-52.
139. Wittkampf FH, de Jongste MJ, Lie HI, et al. Effect of right ventricular pacing on ventricular rhythm during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1988;**11**:539-45.
140. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, et al. Assessment of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Circulation* 1998;**98**:953-60.
141. Kay GN, Ellenbogen KA, Giudici M, et al. The Ablate and Pace Trial: a prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation. *APT Investigators. J Interv Card Electrophysiol* 1998;**2**:121-35.
142. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, et al. Assessment of atrioventricular junction ablation and DDDR mode-switching pacemaker versus pharmacological treatment in patients with severely symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled study. *Circulation* 1997;**96**:2617-24.
143. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, et al. Clinical outcomes after abla-

- tion and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation* 2000;**101**:1138-44.
144. Williamson BD, Man KC, Daoud E, *et al.* Radiofrequency catheter modification of atrioventricular conduction to control the ventricular rate during atrial fibrillation [published erratum appears in *N Engl J Med* 1995;**332**:479]. *N Engl J Med* 1994;**331**:910-7.
145. Feld GK, Fleck RP, Fujimura O, *et al.* Control of rapid ventricular response by radiofrequency catheter modification of the atrioventricular node in patients with medically refractory atrial fibrillation. *Circulation* 1994;**90**:2299-307.
146. Evans GT Jr, Scheinman MM, Bardy G, *et al.* Predictors of in-hospital mortality after DC catheter ablation of atrioventricular junction. Results of a prospective, international, multicenter study. *Circulation* 1991;**84**:1924-37.
147. Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N, *et al.* Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:1258-63.
148. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, *et al.* Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000;**35**:183-7.
149. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996;**348**:633-8.
150. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989;**87**:144-52.
151. Moulton AW, Singer DE, Haas JS. Risk factors for Stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: a case-control study. *Am J Med* 1991;**91**:156-61.
152. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, *et al.* Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;**285**:2864-70.
153. van Walraven WC, Hart RG, Wells GA, *et al.* A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for Stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med* 2003;**163**:936-43.
154. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of Stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *JAMA* 1998;**279**:1273-7.
155. Howitt A, Armstrong D. Implementing evidence based medicine in general practice: audit and qualitative study of antithrombotic treatment for atrial fibrillation. *BMJ* 1999;**318**:1324-7.
156. Biblo LA, Yuan Z, Quan KJ, *et al.* Risk of Stroke in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol* 2001;**87**:346-9, A9.
157. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, *et al.* Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989;**1**:175-9.
158. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, *et al.* Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991;**18**:349-55.
159. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, *et al.* Warfarin in the prevention of Stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators [published erratum appears in *N Engl J Med* 1993;**328**:148]. *N Engl J Med* 1992;**327**:1406-12.
160. 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 Engl J Med* 1990;**323**:1505-11.
161. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991;**84**:527-39.
162. Deleted in proof.
163. Deleted in proof.
164. 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.
165. Hart RG, Benavente O, McBride R, *et al.* Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;**131**:492-501.
166. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994;**120**:897-902.
167. Ode'n A, Fahlén M, Hart RG. Optimal INR for prevention of Stroke and death in atrial fibrillation: a critical appraisal. *Thromb Res* 2006; **117**:493-9
168. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, *et al.* The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med* 1996;**124**:970-9.
169. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, *et al.* Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2004;**141**:745-52.
170. Hylek EM, Go AS, Chang Y, *et al.* Effect of intensity of oral anticoagulation on Stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;**349**:1019-26.
171. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke* 2005;**36**:1588-93.
172. Albers GW, Diener HC, Frison L, *et al.* Ximelagatran vs. warfarin for Stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;**293**:690-8.
173. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, *et al.* An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996;**335**:540-6.
174. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P. Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the AFASAK 2 study. Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation. *Arch Intern Med* 1999;**159**:1322-8.
175. Hellemons BS, Langenberg M, Lodder J, *et al.* Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: randomised controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin. *BMJ* 1999;**319**:958-64.
176. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994;**343**:687-91.
177. Diener HC, Cunha L, Forbes C, *et al.* European Stroke Prevention Study-2 (ESPS-2). Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;**143**:1-13.
178. European Stroke Prevention Study. ESPS Group. *Stroke* 1990;**21**:1122-30.
179. Posada IS, Barriales V. Alternate-day dosing of aspirin in atrial fibrillation. LA-SAF Pilot Study Group. *Am Heart J* 1999;**138**:137-43.
180. Farrell B, Godwin J, Richards S, *et al.* The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;**54**:1044-54.
181. The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation. Analysis of pooled data from 3 randomized trials. The Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med* 1997;**157**:1237-40.
182. Deleted in proof.
183. Hart RG, Benavente O, Pearce LA. Increased risk of intracranial hemorrhage when aspirin is combined with warfarin: a meta-analysis and hypothesis. *Cerebrovasc Dis* 1999;**9**:215-7.
184. Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T, *et al.* Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial. *Circulation* 2004;**109**:997-1003.
185. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, *et al.* Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001;**119**:645-94S.
186. Murray RD, Deitcher SR, Shah A, *et al.* Potential clinical efficacy and cost benefit of a transesophageal echocardiography-guided low-molecular-weight heparin (enoxaparin) approach to antithrombotic therapy in patients undergoing immediate cardioversion from atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;**14**:200-8.
187. Stein PD, Alpert JS, Bussey HI, *et al.* Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 2001;**119**:220S-7S.
188. Blackshear JL, Johnson WD, Odell JA, *et al.* Thoracoscopic extracardiac obliteration of the left atrial appendage for Stroke risk reduction in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:1249-52.
189. Ostermayer SH, Reisman M, Kramer PH, *et al.* Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multi-center feasibility trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:9-14.
190. Halperin JL, Gomberg-Maitland M. Obliteration of the left atrial appendage for prevention of thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:1259-61.
191. Suttrop MJ, Kingma JH, Jessurun ER, *et al.* The value of class IC antiarrhythmic drugs for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1990;**16**:1722-7.
192. Platia EV, Michelson EL, Porterfield JK, *et al.* Esmolol versus verapamil in the



- acute treatment of atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1989;**63**:925-9.
193. Azpitarte J, Alvarez M, Baun O, *et al.* Value of single oral loading dose of propafenone in converting recent-onset atrial fibrillation. Results of a randomized, double-blind, controlled study. *Eur Heart J* 1997;**18**:1649-54.
194. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Solomou MC, *et al.* Efficacy of amiodarone for the termination of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;**83**:58-61.
195. 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.
196. Vaughan Williams EM. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol* 1984;**24**:129-47.
197. Falk RH, Pollak A, Singh SN, *et al.* Intravenous dofetilide, a class III antiarrhythmic agent, for the termination of sustained atrial fibrillation or flutter. Intravenous Dofetilide Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997;**29**:385-90.
198. Norgaard BL, Wachtell K, Christensen PD, *et al.* Efficacy and safety of intravenously administered dofetilide in acute termination of atrial fibrillation and flutter: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Danish Dofetilide in Atrial Fibrillation and Flutter Study Group. *Am Heart J* 1999;**137**:1062-9.
199. Sedgwick ML, Lip G, Rae AP, *et al.* Chemical cardioversion of atrial fibrillation with intravenous dofetilide. *Int J Cardiol* 1995;**49**:159-66.
200. Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE, *et al.* Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med* 1999;**341**:857-65.
201. Lindeboom JE, Kingma JH, Crijns HJ, *et al.* Efficacy and safety of intravenous dofetilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter. *Am J Cardiol* 2000;**85**:1031-3.
202. Singh S, 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 or atrial flutter: the symptomatic atrial fibrillation investigative research on dofetilide (SAFIRE-D) study. *Circulation* 2000;**102**:2385-90.
203. 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.
204. Suttrop MJ, Kingma JH, Lie AH, *et al.* Intravenous flecainide versus verapamil for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1989;**63**:693-6.
205. Capucci A, Lenzi T, Boriani G, *et al.* Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic heart disease or with only systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1992;**70**:69-72.
206. Donovan KD, Power BM, Hockings BE, *et al.* Intravenous flecainide versus amiodarone for recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1995;**75**:693-7.
207. Botto GL, Bonini W, Broffoni T, *et al.* Regular ventricular rhythms before conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;**17**:2114-7.
208. Donovan KD, Dobb GJ, Coombs LJ, *et al.* Reversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm by intravenous flecainide. *Am J Cardiol* 1991;**67**:137-41.
209. Barranco F, Sanchez M, Rodriguez J, *et al.* Efficacy of flecainide in patients with supraventricular arrhythmias and respiratory insufficiency. *Intensive Care Med* 1994;**20**:42-4.
210. Baldi N, Russo VA, Lenti V, *et al.* Relation between plasma levels and efficacy of flecainide and propafenone for treatment of atrial fibrillation of recent onset. *New Trends Arrhythmias* 1993;**9**:899-906.
211. 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**:4298-306.
212. Guo GB, Ellenbogen KA, Wood MA, *et al.* Conversion of atrial flutter by ibutilide is associated with increased atrial cycle length variability. *J Am Coll Cardiol* 1996;**27**:1083-9.
213. Volgman AS, Carberry PA, Stambler B, *et al.* Conversion efficacy and safety of intravenous ibutilide compared with intravenous procainamide in patients with atrial flutter or fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1998;**31**:1414-9.
214. Vos MA, Golitsyn SR, Stangl K, *et al.* Superiority of ibutilide (a new class III agent) over DL-sotalol in converting atrial flutter and atrial fibrillation. The Ibutilide/Sotalol Comparator Study Group. *Heart* 1998;**79**:568-75.
215. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, *et al.* Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. Ibutilide Repeat Dose Study Investigators. *Circulation* 1996;**94**:1613-21.
216. Ellenbogen KA, Stambler BS, Wood MA, *et al.* Efficacy of intravenous ibutilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter: a dose-response study [published erratum appears in *J Am Coll Cardiol* 1996;**28**:1082]. *J Am Coll Cardiol* 1996;**28**:130-6.
217. Bertini G, Conti A, Fradella G, *et al.* Propafenone versus amiodarone in field treatment of primary atrial tachyarrhythmias. *J Emerg Med* 1990;**8**:15-20.
218. Boriani G, Capucci A, Lenzi T, *et al.* Propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation. A controlled comparison between oral loading dose and intravenous administration. *Chest* 1995;**108**:355-8.
219. Boriani G, Biffi M, Capucci A, *et al.* Oral propafenone to convert recent-onset atrial fibrillation in patients with and without underlying heart disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;**126**:621-5.
220. Fresco C, Proclemer A, Pavan A, *et al.* Intravenous propafenone in paroxysmal atrial fibrillation: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. Paroxysmal Atrial Fibrillation Italian Trial (PAFIT)-2 Investigators. *Clin Cardiol* 1996;**19**:409-12.
221. Stroobandt R, Stiels B, Hoebrechts R. Propafenone for conversion and prophylaxis of atrial fibrillation. Propafenone Atrial Fibrillation Trial Investigators. *Am J Cardiol* 1997;**79**:418-23.
222. 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.
223. Bianconi L, Mennuni M, Lukic V, *et al.* Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996;**28**:700-6.
224. Weiner P, Ganam R, Ganem R, *et al.* Clinical course of recent-onset atrial fibrillation treated with oral propafenone. *Chest* 1994;**105**:1013-6. 225. Di Benedetto S. Quinidine versus propafenone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1997;**80**:518-9.
226. Vita JA, Friedman PL, Cantillon C, *et al.* Efficacy of intravenous propafenone for the acute management of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989;**63**:1275-8.
227. Barroffio R, Tisi G, Guzzini F, *et al.* A randomised study comparing digoxin and propafenone in the treatment of recent onset atrial fibrillation. *Clin Drug Invest* 1995;**9**:277-83.
228. Galve E, Rius T, Ballester R, *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.
229. Peuhkurinen K, Niemela M, Ylitalo A, *et al.* Effectiveness of amiodarone as a single oral dose for recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;**85**:462-5.
230. Zehender M, Hohnloser S, Muller B, *et al.* Effects of amiodarone versus quinidine and verapamil in patients with chronic atrial fibrillation: results of a comparative study and a 2-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1992;**19**:1054-9.
231. 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.
232. Opolski G, Stanislawska J, Gorecki A, *et al.* Amiodarone in restoration and maintenance of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation after unsuccessful direct-current cardioversion. *Clin Cardiol* 1997;**20**:337-40.
233. Noc M, Stajer D, Horvat M. Intravenous amiodarone versus verapamil for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1990;**65**:679-80.
234. Tieleman RG, Gosselink AT, Crijns HJ, *et al.* Efficacy, safety, and determinants of conversion of atrial fibrillation and flutter with oral amiodarone. *Am J Cardiol* 1997;**79**:53-7.
235. Vardas PE, Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, *et al.* Amiodarone as a first-choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Chest* 2000;**117**:1538-45.
236. Kerin NZ, Fattel K, Naini M. The efficacy of intravenous amiodarone for the conversion of chronic atrial fibrillation. Amiodarone vs. quinidine for conversion of atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996;**156**:49-53.
237. Hohnloser SH, van de LA, Baedeker F. Efficacy and proarrhythmic hazards of pharmacologic cardioversion of atrial fibrillation: prospective comparison of sotalol versus quinidine. *J Am Coll Cardiol* 1995;**26**:852-8.
238. Halinen MO, Huttunen M, Paakkinen S, *et al.* Comparison of sotalol with digoxin-quinidine for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm (the

- Sotalol-Digoxin-Quinidine Trial). *Am J Cardiol* 1995;**76**:495–8.
239. 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.
240. Deleted in proof. 241. 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.
241. 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.
242. Singh S, Saini RK, DiMarco J, et al. Efficacy and safety of sotalol in digitalized patients with chronic atrial fibrillation. The Sotalol Study Group. *Am J Cardiol* 1991;**68**:1227–30.
243. Jordaens L. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm and rate control by digoxin in comparison to placebo. *Eur Heart J* 1997;**18**:643–8.
244. Deleted in proof.
245. Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation. Results of a randomized, placebo-controlled multicentre trial in 239 patients. The Digitalis in Acute Atrial Fibrillation (DAAF) Trial Group. *Eur Heart J* 1997;**18**:649–54.
246. 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.
247. Nakazawa H, Lythall DA, Noh J, et al. Is there a place for the late cardioversion of atrial fibrillation? A long-term follow-up study of patients with post-thyrototoxic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2000;**21**:327–33.
248. Botto GL, Capucci A, Bonini W, et al. Conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm using a single oral loading dose of propafenone: comparison of two regimens. *Int J Cardiol* 1997;**58**:55–61.
249. Deleted in proof.
250. Pilati G, Lenzi T, Trisolino G, et al. Amiodarone versus quinidine for conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm. *Curr Ther Res* 1991;**49**:140–6.
251. Alboni P, Botto GL, Baldi N, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the 'pill-in-the-pocket' approach. *N Engl J Med* 2004;**351**:2384–91.
252. Capucci A, Villani GQ, Piepoli MF, et al. The role of oral 1C antiarrhythmic drugs in terminating atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 1999;**14**:4–8.
253. Alboni P, Tomasi C, Menozzi C, et al. Efficacy and safety of out-of-hospital self-administered single-dose oral drug treatment in the management of infrequent, well-tolerated paroxysmal supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2001;**37**:548–53.
254. Capucci A, Villani GQ, Piepoli MF. Reproducible efficacy of loading oral propafenone in restoring sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003;**92**:1345–7.
255. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001;**37**:542–7.
256. Feld GK. Atrial fibrillation. Is there a safe and highly effective pharmacological treatment? *Circulation* 1990;**82**:2248–50.
257. Leitch JW, Klein GJ, Yee R, et al. Prognostic value of electrophysiology testing in asymptomatic patients with Wolff-Parkinson-White pattern [published erratum appears in *Circulation* 1991;**83**:1124]. *Circulation* 1990;**82**:1718–23.
258. 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.
259. Hauser TH, Pinto DS, Josephson ME, et al. Safety and feasibility of a clinical pathway for the outpatient initiation of antiarrhythmic medications in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 2003;**91**:1437–41.
260. Levy S, Ricard P, Gueunoun M, et al. Low-energy cardioversion of spontaneous atrial fibrillation. Immediate and long-term results. *Circulation* 1997;**96**:253–9.
261. Lesser MF. Safety and efficacy of in-office cardioversion for treatment of supraventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1990;**66**:1267–8.
262. Joglar JA, Hamdan MH, Ramaswamy K, et al. Initial energy for elective external cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;**86**:348–50.
263. Wozakowska-Kaplon B, Janion M, Sielski J, et al. Efficacy of biphasic shock for transthoracic cardioversion of persistent atrial fibrillation: can we predict energy requirements? *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;**27**:764–8.
264. Bjerkelund CJ, Orning OM. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to D.C. electrical conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1969;**23**:208–16.
265. Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP, et al. Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1992;**19**:851–5.
266. Rabbino MD, Likoff W, Dreifus LS. Complications and limitations of direct current countershock. *JAMA* 1964;**190**:417–20.
267. Lown B, Kleiger R, Williams J. Cardioversion and digitalis drugs: changed threshold to electric shock in digitalized animals. *Circ Res* 1965;**17**:519–31.
268. Aberg H, Cullhed I. Direct current countershock complications. *Acta Med Scand* 1968;**183**:415–21.
269. Mancini GB, Goldberger AL. Cardioversion of atrial fibrillation: consideration of embolization, anticoagulation, prophylactic pacemaker, and long-term success. *Am Heart J* 1982;**104**:617–21.
270. Timmermans C, Rodriguez LM, Ayers GM, et al. Effect of electrode length on atrial defibrillation thresholds. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;**9**:582–7.
271. Tieleman RG, Van Gelder IC, Crijns HJ, et al. Early recurrences of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a result of fibrillation-induced electrical remodeling of the atria? *J Am Coll Cardiol* 1998;**31**:167–73.
272. Timmermans C, Rodriguez LM, Smeets JL, et al. Immediate reinitiation of atrial fibrillation following internal atrial defibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;**9**:122–8.
273. Rossi M, Lown B. The use of quinidine in cardioversion. *Am J Cardiol* 1967;**19**:234–8.
274. Van Gelder IC, Crijns HJ, van Gilst WH, et al. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 1991;**68**:41–6.
275. Lundstrom T, Ryden L. Chronic atrial fibrillation. Long-term results of direct current conversion. *Acta Med Scand* 1988;**223**:53–9.
276. Niebauer MJ, Brewer JE, Chung MK, et al. Comparison of the rectilinear biphasic waveform with the monophasic damped sine waveform for external cardioversion of atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 2004;**93**:1495–9.
277. 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.
278. Crijns HJ, Van Gelder IC, Lie KI. Supraventricular tachycardia mimicking ventricular tachycardia during flecainide treatment. *Am J Cardiol* 1988;**62**:1303–6.
279. Van Gelder IC, Crijns HJ, van Gilst WH, et al. Effects of flecainide on the atrial defibrillation threshold. *Am J Cardiol* 1989;**63**:112–4.
280. Oral H, Souza JJ, Michaud GF, et al. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med* 1999;**340**:1849–54.
281. Li H, Natale A, Tomassoni G, et al. Usefulness of ibutilide in facilitating successful external cardioversion of refractory atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;**84**:1096–8, A10.
282. Naccarelli GV, Dell'Orfano JT, Wolbrette DL, et al. Cost-effective management of acute atrial fibrillation: role of rate control, spontaneous conversion, medical and direct current cardioversion, transesophageal echocardiography, and antiembolic therapy. *Am J Cardiol* 2000;**85**:36D–45D.
283. Manning WJ, Silverman DI, Gordon SP, et al. Cardioversion from atrial fibrillation without prolonged anticoagulation with use of transesophageal echocardiography to exclude the presence of atrial thrombi. *N Engl J Med* 1993;**328**:750–5.
284. Black IW, Fatkin D, Sagar KB, et al. Exclusion of atrial thrombus by transesophageal echocardiography does not preclude embolism after cardioversion of atrial fibrillation. A multicenter study. *Circulation* 1994;**89**:2509–13.
285. Moreyra E, Finkelhor RS, Cebul RD. Limitations of transesophageal echocardiography in the risk assessment of patients before nonanticoagulated cardioversion from atrial fibrillation and flutter: an analysis of pooled trials. *Am Heart J* 1995;**129**:71–5.
286. Fatkin D, Kuchar DL, Thorburn CW, et al. Transesophageal echocardiography before and during direct current cardioversion of atrial fibrillation: evidence for 'atrial stunning' as a mechanism of thromboembolic complications. *J Am Coll Cardiol* 1994;**23**:307–16.
287. Antonielli E, Pizzuti A, Bassignana A, et al. Transesophageal echocardiographic evidence of more pronounced left atrial stunning after chemical (propafenone) rather than electrical attempts at cardioversion from atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;**84**:1092–10.
288. Falcone RA, Morady F, Armstrong WF. Transesophageal echocardiographic

- evaluation of left atrial appendage function and spontaneous contrast formation after chemical or electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1996;**78**:435–9.
289. Bellotti P, Spirito P, Lupi G, et al. Left atrial appendage function assessed by transesophageal echocardiography before and on the day after elective cardioversion for nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;**81**:1199–202.
290. Harjai K, Mobarek S, Abi-Samra F, et al. Mechanical dysfunction of the left atrium and the left atrial appendage following cardioversion of atrial fibrillation and its relation to total electrical energy used for cardioversion. *Am J Cardiol* 1998;**81**:1125–9.
291. Mitusch R, Garbe M, Schmucker G, et al. Relation of left atrial appendage function to the duration and reversibility of nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1995;**75**:944–7.
292. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, et al. Temporal dependence of the return of atrial mechanical function on the mode of cardioversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1995;**75**:624–6.
293. Grimm RA, Leung DY, Black IW, et al. Left atrial appendage 'stunning' after spontaneous conversion of atrial fibrillation demonstrated by transesophageal Doppler echocardiography. *Am Heart J* 1995;**130**:174–6.
294. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;**344**:1411–20.
295. Mehta D, Baruch L. Thromboembolism following cardioversion of 'common' atrial flutter. Risk factors and limitations of transesophageal echocardiography. *Chest* 1996;**110**:1001–3.
296. Irani WN, Grayburn PA, Afridi I. Prevalence of thrombus, spontaneous echo contrast, and atrial stunning in patients undergoing cardioversion of atrial flutter. A prospective study using transesophageal echocardiography. *Circulation* 1997;**95**:962–6.
297. Lazzeroni E, Picano E, Morozzi L, et al. Dipyridamole-induced ischemia as a prognostic marker of future adverse cardiac events in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. Echo Persantine Italian Cooperative (EPIC) Study Group, Subproject Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 1997;**96**:4268–72.
298. Deleted in proof.
299. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2005;**149**:489–96.
300. Van Gelder IC, Crijns HJ, Tieleman RG, et al. Chronic atrial fibrillation. Success of serial cardioversion therapy and safety of oral anticoagulation. *Arch Intern Med* 1996;**156**:2585–92.
301. Van Gelder IC, Tuinenburg AE, Schoonderwoerd BS, et al. Pharmacologic versus direct-current electrical cardioversion of atrial flutter and fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;**84**:147R–51R.
302. Suttrop MJ, Kingma JH, Koomen EM, et al. Recurrence of paroxysmal atrial fibrillation or flutter after successful cardioversion in patients with normal left ventricular function. *Am J Cardiol* 1993;**71**:710–3.
303. Prystowsky EN. Management of atrial fibrillation: therapeutic options and clinical decisions. *Am J Cardiol* 2000;**85**:3–11.
304. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. 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.
305. Ehrlich JR, Nattel S, Hohnloser SH. Atrial fibrillation and congestive heart failure: specific considerations at the intersection of two common and important cardiac disease sets. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;**13**:399–405.
306. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2003;**91**:2D–8D.
307. Naccarelli GV, Hynes BJ, Wolbrette DL, et al. Atrial fibrillation in heart failure: prognostic significance and management. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;**14**:S281–S286.
308. Meng F, Yoshikawa T, Baba A, et al. Beta-blockers are effective in congestive heart failure patients with atrial fibrillation. *J Card Fail* 2003;**9**:398–403.
309. Steeds RP, Birchall AS, Smith M, et al. An open label, randomised, crossover study comparing sotalol and atenolol in the treatment of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Heart* 1999;**82**:170–5.
310. Kuhlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, et al. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000;**36**:139–46.
311. Essebag V, Hadjis T, Platt RW, et al. Amiodarone and the risk of bradycardia requiring permanent pacemaker in elderly patients with atrial fibrillation and prior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:249–54.
312. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators [published errata appear in *Lancet* 1997;**349**:1180 and 1997;**349**:1776]. *Lancet* 1997;**349**:667–74.
313. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, et al. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators [published erratum appears in *Lancet* 1997 Jun 14;**349**(9067):1776]. *Lancet* 1997;**349**:675–82.
314. Kober L, Bloch Thomsen PE, Moller M, et al. Effect of dofetilide in patients with recent myocardial infarction and left-ventricular dysfunction: a randomised trial. *Lancet* 2000;**356**:2052–8.
315. Peters NS, Schilling RJ, Kanagaratnam P, et al. Atrial fibrillation: strategies to control, combat, and cure. *Lancet* 2002;**359**:593–603.
316. Tsang TS, Petty GW, Barnes ME, et al. The prevalence of atrial fibrillation in incident Stroke cases and matched population controls in Rochester, Minnesota: changes over three decades. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:93–100.
317. Jackman WM, Friday KJ, Anderson JL, et al. The long QT syndromes: a critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis. *Prog Cardiovasc Dis* 1988;**31**:115–72.
318. Van Noord T, Tieleman RG, Bosker HA, et al. Beta-blockers prevent subacute recurrences of persistent atrial fibrillation only in patients with hypertension. *Europace* 2004;**6**:343–50.
319. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;**115**:41–6.
320. L'Allier PL, Ducharme A, Keller PF, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients is associated with a reduction in the occurrence of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:159–64.
321. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;**342**:145–53.
322. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* 2002;**324**:699–702.
323. Chapman N, Huxley R, Anderson C, et al. Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on the risk of recurrent stroke according to Stroke subtype and medical history: the PROGRESS Trial. *Stroke* 2004;**35**:116–21.
324. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;**359**:995–1003.
325. Dahlof B, Zanchetti A, Diez J, et al. Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2002;**20**:1855–64.
326. Arima H, Hart RG, Colman S, et al. Perindopril-based blood pressure lowering reduces major vascular events in patients with atrial fibrillation and prior Stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2005;**36**:2164–9.
327. Wachtell K, Hornestam B, Lehto M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:705–11.
328. Cox JL, Schuessler RB, Lappas DG, et al. An 8 1/2-year clinical experience with surgery for atrial fibrillation. *Ann Surg* 1996;**224**:267–73.
329. Cox JL. Cardiac surgery for arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;**15**:250–62.
330. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, et al. Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. I. Rationale and surgical results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;**110**:473–84.
331. Damiano RJ Jr, Gaynor SL, Bailey M, et al. The long-term outcome of patients with coronary disease and atrial fibrillation undergoing the Cox maze procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;**126**:2016–21.
332. Gillinov AM, McCarthy PM. Advances in the surgical treatment of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2004;**22**:147–57.
333. Packer DL, Asirvatham S, Munger TM. Progress in nonpharmacologic therapy of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;**14**:S296–S309.
334. Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic

- beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 1999;**100**:1879–86.
335. Lin WS, Tai CT, Hsieh MH, *et al.* Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation* 2003;**107**:3176–83.
336. Hocini M, Sanders P, Jais P, *et al.* Techniques for curative treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;**15**:1467–71.
337. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, *et al.* Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 2000;**102**:2463–5.
338. Verma A, Marrouche NF, Natale A. Pulmonary vein antrum isolation: intracardiac echocardiography-guided technique. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;**15**:1335–40.
339. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, *et al.* Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;**293**:2634–40.
340. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, *et al.* Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000;**102**:2619–28.
341. Pappone C, Santinelli V. The who, what, why, and how-to guide for circumferential pulmonary vein ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;**15**:1226–30.
342. Oral H, Scharf C, Chugh A, *et al.* Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation* 2003;**108**:2355–60.
343. Cappato R, Calkins H, Chen SA, *et al.* Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005;**111**:1100–5.
344. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, *et al.* A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:2044–53.
345. Hsu LF, Jais P, Sanders P, *et al.* Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004;**351**:2373–83.
346. Pappone C, Rosanio S, Augello G, *et al.* Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized longterm study. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:185–97.
347. Marshall HJ, Harris ZI, Griffith MJ, *et al.* Prospective randomized study of ablation and pacing versus medical therapy for paroxysmal atrial fibrillation: effects of pacing mode and mode-switch algorithm. *Circulation* 1999;**99**:1587–92.
348. Natale A, Zimerman L, Tomassoni G, *et al.* AV node ablation and pacemaker implantation after withdrawal of effective rate-control medications for chronic atrial fibrillation: effect on quality of life and exercise performance. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;**22**:1634–9.
349. Marshall HJ, Harris ZI, Griffith MJ, *et al.* Atrioventricular nodal ablation and implantation of mode switching dual chamber pacemakers: effective treatment for drug refractory paroxysmal atrial fibrillation. *Heart* 1998;**79**:543–7.
350. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, *et al.* Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation* 2005;**112**:307–13.
351. Senatore G, Stabile G, Bertaglia E, *et al.* Role of transtelephonic electrocardiographic monitoring in detecting short-term arrhythmia recurrences after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:873–6.
352. Karch MR, Zrenner B, Deisenhofer I, *et al.* Freedom from atrial tachyarrhythmias after catheter ablation of atrial fibrillation: a randomized comparison between 2 current ablation strategies. *Circulation* 2005;**111**:2875–80.
353. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, *et al.* Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* 2000;**101**:1409–17.
354. Ren JF, Marchlinski FE, Callans DJ, *et al.* Increased intensity of anticoagulation may reduce risk of thrombus during atrial fibrillation ablation procedures in patients with spontaneous echo contrast. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;**16**:474–7.
355. Pappone C, Oral H, Santinelli V, *et al.* Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2004;**109**:2724–6.
356. Scanavacca MI, D'Avila A, Parga J, *et al.* Left atrial-esophageal fistula following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;**15**:960–2.
357. Mesas CE, Pappone C, Lang CC, *et al.* Left atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: electroanatomic characterization and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:1071–9.
358. Pappone C, Manguso F, Vicedomini G, *et al.* Prevention of iatrogenic atrial tachycardia after ablation of atrial fibrillation: a prospective randomized study comparing circumferential pulmonary vein ablation with a modified approach. *Circulation* 2004;**110**:3036–42.
359. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, *et al.* Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet* 1997;**350**:1210–6.
360. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, *et al.* Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. *N Engl J Med* 2000;**342**:1385–91.
361. Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS, *et al.* Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. Pacemaker Selection in the Elderly Investigators. *N Engl J Med* 1998;**338**:1097–104.
362. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, *et al.* Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002;**346**:1854–62.
363. Knight BP, Gersh BJ, Carlson MD, *et al.* Role of permanent pacing to prevent atrial fibrillation: science advisory from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Electrocardiography and Arrhythmias) and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in collaboration with the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;**111**:240–3.
364. Deleted in proof.
365. Blanc JJ, De Roy L, Mansourati J, *et al.* Atrial pacing for prevention of atrial fibrillation: assessment of simultaneously implemented algorithms. *Europace* 2004;**6**:371–9.
366. Friedman PA, Ip JH, Jazayeri M, *et al.* The impact of atrial prevention and termination therapies on atrial tachyarrhythmia burden in patients receiving a dual-chamber defibrillator for ventricular arrhythmias. *J Interv Card Electrophysiol* 2004;**10**:103–10.
367. Alsheikh-Ali AA, Wang PJ, Rand W, *et al.* Enalapril treatment and hospitalization with atrial tachyarrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2004;**147**:1061–5.
368. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, *et al.* on behalf of the CHARM Investigators. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction. Results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**:1997–2004.
369. Young-Xu Y, Jabbour S, Goldberg R, *et al.* Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003;**92**:1379–83.
370. Siu CW, Lau CP, Tse HF. Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am J Cardiol* 2003;**92**:1343–5.
371. Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB, *et al.* Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation* 2004;**110**:368–73.