

Atriyal fibrilasyonun epidemiyolojik verileri, eşlik eden kardiyovasküler risk faktörleri, tedavi stratejilerinin değerlendirilmesi ve güncel atriyal fibrilasyon kayıt çalışması: RealiseAF

Evaluation of epidemiologic data, concomitant cardiovascular risk factors, treatment strategies and the current atrial fibrillation registry: RealiseAF

Dr. Erdem Diker

Medicana International Ankara Hastanesi Kardiyoloji Bölümü, Ankara

Özet – Koordinasyonsuz atriyal aktivasyon ve buna bağlı atriyal mekanik işlev kaybı ile karakterize, supraventriküler bir aritmi olan atriyal fibrilasyon, yaşla artan bir demografik eğilim göstermesi bağlamında gerek hastalar, gerekse sağlık sistemi harcamaları açısından önemli bir halk sağlığı sorunudur. Atriyal fibrilasyonun elektrofizyolojik mekanizmaları, antiaritmik/antikoagülan ilaçlarla ve ilaç dışı yöntemlerle tedavisi konusunda gerçekleştirilen randomize çalışmalar, hastalığın doğası ve tedavisi hakkındaki bilgi ve anlayışın gelişmesini sağlamış ve AF'nin tedavisinde potansiyel olarak heyecan uyandıran yeni seçenekler sunmuşlardır. Atriyal fibrilasyonun epidemiyolojisi ve doğal seyrinin anlaşılması, gelecekte hastalığın toplum üzerindeki etkisini azaltmaya yönelik yeni tedavi stratejilerinin belirlenmesi ve adil kaynak dağıtımının sağlanması bakımından oldukça önemlidir. Bu derlemede, AF'nin sıklık ve gelişim, eşlik eden kardiyovasküler risk faktörleri, tedavi stratejileri bakımından değerlendirilmesi ve tedavide klinik uygulamada karşılaşılan güncel sorunların gözden geçirilmesi amaçlandı.

Summary – As a supraventricular arrhythmia characterized by uncoordinated atrial activation and consequent loss of atrial mechanical function, atrial fibrillation has been considered to be a significant public health problem with its age-dependent demographic trend for both patients and health care system. Randomized trials on electrophysiological mechanisms, treatment with antiarrhythmic/anticoagulant drugs and non-pharmacological treatment have provided considerable insight into the nature and treatment of the disease leading to novel promising therapeutic options in the management of patients with AF. Comprehension of the epidemiology and natural course of AF seems to be crucial in developing new treatment strategies to limit burden of the disease on the population and also for fair distribution of resources. The aim of this review was to evaluate AF in terms of its incidence, prevalence, concomitant cardiovascular risk factors, and treatment strategies with special emphasis on current real-life challenges in disease management.

Koordinasyonsuz atriyal aktivasyon ve buna bağlı atriyal mekanik işlev kaybı ile karakterize supraventriküler bir aritmi olan atriyal fibrilasyon, yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkileri, yol açtığı morbidite ve mortalite artışı yanı sıra en sık tedavi gereksinimi doğuran aritmi olarak da bilinmektedir.^[1] Bu doğrultuda, 60 yaş altı bireylerde <%1 ve 80 yaş üzeri bireylerde >%7 olmak üzere yaşla orantılı olarak artan ve 2050 yılı itibarıyla sıklığı iki kat artacağı öngörülen, gerek hastalar gerekse sağlık sistemi harcamaları açısından ağır bir yük oluşturan önemli bir halk sağlığı sorunudur.^[2,3]

Genellikle asemptomatik seyretmesi nedeniyle gerçek sıklık ve gelişme rakamlarının bilinmesi mümkün olmasa da,^[4] Kuzey Amerika'da 2.3 milyon kişiyi, Avrupa Birliği genelinde ise 4.5 milyon kişiyi etkilediği öngörülen AF,^[3] yılda hasta başına yaklaşık 3000 € (ortalama 3600 \$) dolayın-

Kısaltmalar:

ACC	American College of Cardiology (Amerikan Kardiyoloji Birliği)
AF	Atriyal fibrilasyon
AHA	American Heart Association (Amerikan Kalp Birliği)
EKG	Elektrokardiyografi
ESC	European Society of Cardiology (Avrupa Kardiyoloji Derneği)
ME	Miyokart enfarktüsü
NYHA	New York Heart Association

Geliş tarihi: 09.11.2010 Kabul tarihi: 13.01.2011

Yazışma adresi: Dr. Erdem Diker, Medicana International Ankara Hastanesi, 06520 Söğütözü, Ankara.

Tel: 0312 - 292 92 92 e-posta: erdem.diker@isbank.net.tr

© 2011 Türk Kardiyoloji Derneği

da bir harcamaya yol açmakta ve Avrupa Birliği kapsamında getirdiği mali yükün toplamda 13.5 milyar € (yaklaşık 15.7 milyar \$) olduğu belirtilmektedir.^[2]

Atriyal fibrilasyon primer bir elektriksel bozukluktan, yapısal ve fonksiyonel yeniden yapılanmaya yanıt olarak oluşan ikincil aritmiye dek geniş bir spektrumda temsil bulan ve klinik seyri bakımından çeşitlilik gösteren (sessiz/semptomatik, tek epizot/paroksizmal-tekrarlayan/kalıcı) bir hastalıktır.^[5] Genellikle asemptomatik seyretmekle birlikte, bazı hastalarda oldukça kısıtlayıcı semptomların da eşlik edebildiği AF, klinik uygulamada en çok karşılaşılan aritmi olarak^[4] inme,^[6,7] konjestif kalp yetersizliği^[8-10] ve erken ölüm^[9-13] için etkisi kanıtlanmış bir risk faktörüdür.^[14]

Son 20 yıl içinde AF nedeniyle yapılan hastane başvurularında %66 oranında gözlenen artışın, nüfusun yaşlanması, kalp yetersizliği ve diğer kronik kalp hastalıkları sıklığındaki artış ve ambulatuvar monitörizasyon cihazları ile AF tanısının daha sık konabilmesi gibi faktörlerle bağlantılı olduğu bildirilmiştir.^[2,15]

Bu anlamda, ilk keşfi 1909 yılına dayanan bu “yaşlı” aritminin^[16,17] yaşla artan bir demografik eğilim göstermesi, 21. yüzyıl itibarıyla önemini gittikçe artarak, bir anlamda büyüyen bir “epidemi” olarak adlandırılmasını sağlamıştır.^[18] Atriyal fibrilasyona özgü bu özellikler, hastalığın doğası ve tedavisi hakkında var olan bilgi ve anlayışın geliştirilmesi yolunda itici güç vazifesi görmüş ve AF'nin elektrofizyolojik mekanizmaları, antiaritmik/antikoagülan ilaçlarla tedavisi ve hastalığın ilaç dışı yöntemlerle tedavisi konusunda yeni randomize çalışmaların önünü açarak, AF'li hastaların yönetiminde önemli değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olmuştur.^[19]

Bu doğrultuda yapılan araştırmalar, hastalığın mortalite-morbidite bağlamında olumsuz etkileri ve sosyoekonomik ciddi sonuçlarını doğrulamakla birlikte, potansiyel olarak heyecan uyandıran yeni terapötik seçenekler de sunmuşlardır.^[17]

Atriyal fibrilasyonun epidemiyolojisi ve doğal seyrinin anlaşılması, gelecekte hastalığın genel nüfus üzerindeki etkisini azaltmaya yönelik yeni tedavi stratejilerinin belirlenmesi ve adil kaynak dağıtımının sağlanması bakımından oldukça önemli görülmektedir.^[17]

Bu derleme yazısında AF'nin sıklık, gelişme, eşlik eden kardiyovasküler risk faktörleri, tedavi stratejileri bakımından değerlendirilmesi ve hastalık yönetimin-

de günlük klinik uygulamada karşılaşılan güncel sorunların gözden geçirilmesi amaçlandı.

Atriyal fibrilasyonun epidemiyolojisi, sıklık ve gelişimine yönelik veriler

Atriyal fibrilasyon, her on yılda bir ikiye katlanan sıklığı ile gittikçe yaygınlaşan, önemli ölçüde morbidite ve mortalite nedeni olan bir aritmidir.^[20] Kardiyovasküler Sağlık Çalışması ve Framingham Çalışması verilerine göre, bin kişi-yılı başına insidansı 64 yaş altında erkek ve kadınlarda sırasıyla 3.1 ve 1.9 iken, 65-74 yaş aralığında ciddi bir artış ile toplamda 19.2 ve 80'li yaşlarda 31.4-38 dolaylarında olmaktadır.^[20-22] Atriyal fibrilasyon için hesaplanan genel sıklık %0.4-1 olup,^[3] hastalık 60 yaş altında nadir olarak gözlenirken, bu yaştan sonra artarak, 80-89 yaş grubunda %9'a ulaşmaktadır.^[3,23,24] Hastaların yaklaşık üçte biri 80 yaş ve üzerinde olup, 2050 yılında AF hastalarının yarısının bu yaş grubunda olacağı öngörülmektedir.^[3] Dolayısıyla, Amerika Birleşik Devletleri'nde halihazırda yaklaşık 2.3 milyon kişiyi etkileyen bu hastalıkta, 2050 itibarıyla hasta sayısının 5.6 milyona yükseleceği öngörülmektedir.^[20]

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan üç büyük epidemiyolojik araştırma, AF sıklığının yaşla doğrudan ilgili olduğunu göstermektedir.^[5] Hastalık için medyan yaş 75 yıl olup, AF olan erkek ve kadınların sayısı yaklaşık olarak aynı olmakla birlikte, 75 yaş üzeri bireylerin yaklaşık %60'ını kadınlar oluşturmaktadır.^[2] Framingham çalışması kohortunda yaşa göre uyarlanmış AF sıklığı erkeklerde tüm yaş gruplarında kadınlara göre daha yüksek bulunmuş ve yaşa göre uyarlanmış erkek/kadın oranı ortalama 1.7 olarak bildirilmiştir.^[25] Yaşa özgü sıklık erkeklerde daha yüksek olmakla birlikte, ileri yaş gruplarında kadınlar erkekleri yakalamaktadır. Kardiyovasküler Sağlık Çalışması'na göre, 65-69 yaş grubunda AF sıklığı erkeklerde daha yüksek iken (erkeklerde %5.8, kadınlarda %2.8), oran 70-79 yaş grubunda eşitlenmektedir (erkeklerde %5.9, kadınlarda %5.8).^[24] Kadınların erkeklere göre daha uzun yaşadığı düşünüldüğünde, AF tanılı mutlak hasta sayısı kadınlar için daha yüksektir. Bu yüzden AF, tüm toplum için önemli bir sağlık sorunudur.^[5]

Ulusal Hastane Taburculuk çalışması verileri, AF sıklığının 1982 ile 1993 yılları arasında 65 yaş altı ve üstü erişkinlerde artış gösterdiğini ortaya koymuştur.^[25] Framingham çalışmasının verilerine göre, 65-84 yaş arası bireylerde AF sıklığı 22 yıl süreyle

izlenmiş ve bu süre içinde sadece erkeklerde artış gözlenmiştir. 1968-1989 arasında erkeklerde sıklık %3.2'den %9.1'e yükselerek üçe katlanmıştır.^[25] Benzeri bir artış İngiltere ve Galler'de,^[26] İskoçya'da^[27] ve Amerika Birleşik Devletleri'nde^[15] de bildirilmiştir. Dünya nüfusunun gittikçe yaşlandığı göz önüne alındığında, bu yükseliş eğiliminin beraberinde getirdiği inme sıklığındaki artış da oldukça önemlidir.^[25]

İleriye dönük çalışmalarda, AF gelişiminin 40 yaş altı bireylerde yılda %0.1'den az artış gösterdiği, 80 yaş üzeri bireylerde ise bu artışın kadınlarda yılda %1.5, erkeklerde yılda %2 olduğu bildirilmiştir.^[21] Atriyal fibrilasyon gelişim oranlarına yönelik gerçekleştirilen çok sayıda epidemiyolojik çalışmada, çalışma tasarımları, değerlendirme yöntemleri ve belki de gerçek bir bölgesel ayırım temelinde farklı sonuçlara ulaşılmış olsa da, AF gelişiminde yaşla gözlenen artış tüm çalışmaların ortak noktasıdır.^[5,21,22] Framingham çalışmasında yaşa göre düzeltilmiş gelişme oranının 30 yıllık takip süresince artış gösterdiği belgelenmiştir^[28] ve Kardiyovasküler Sağlık Çalışması verilerine göre, 1000 kişi-yılı başına AF gelişiminin 65-74 yaş arası erkeklerde 18, kadınlarda ise 10 olduğu, 75-84 yaş kategorisinde bu değerlerin iki katı aşan bir yükseliş göstererek erkeklerde 43/1000 kişi-yılı ve kadınlarda 22/1000 kişi-yılına ulaştığı belirtilmiştir.^[5,24] Rotterdam çalışmasında gelişim hızı 55-59 yaş grubunda 1.1/1000 kişi-yılı iken, 80-84 yaş grubunda 20.7/1000 kişi-yılına yükselmiş ve hem sıklık hem de gelişimin erkeklerde daha yüksek olduğu bulunmuştur.^[29]

Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının son olarak 2006/07 taramasına kadar izlenen kohortunun 3450 katılımcı (1707 erkek,1743 kadın; ort. yaş 52±13) ile gerçekleştirilen ve Türk toplumunda kronik AF sıklığı, gelişimi ve mortalitesine ilişkin ilk kez yapılan geniş çaplı, ileriye dönük ve kesitsel bir araştırmada, Türk yetişkinlerinde, kronik AF gelişiminin yılda 35 bin (22 bini kadın), sıklığının ise 310 bin (200 bini kadın) olduğu tahmin edilmektedir.^[30] TEK HARF çalışması verilerine göre, ortalama sağkalımın 5-9 yıl ve ölümlerin dörtte birinin inmeye bağlı olduğu bildirilen Türk toplumunda, Batılı toplumların aksine AF, kadınlarda anlamlı derecede olmasa da daha sık görülmektedir. Hipertansiyon ve ileri yaş önde gelen AF nedenleri olmakla birlikte, abdominal obezite ile enflamasyon sürecinin erkeklerde bu aritminin patogenezinde muhtemelen daha az önemle yer almasının AF'nin erkeklerde daha seyrek gelişmesinde rolü olabileceği belirtilmiştir.^[30]

Yarım yüzyıldan fazla bir süreci kapsayan bir gözleme dayanması, Framingham çalışması kohortunda yaşam boyu AF gelişim riskini belirlemeyi olanaklı kılmış ve 40 yaş ve üstü her dört erkek ve kadından birinde AF riski bulunduğu bildirilmiştir.^[31] Zemin hazırlayan kardiyak durumlar olmadığında dahi, yaşam boyu AF riski her altı bireyden birinde varlığını sürdürmektedir. İleriye dönük olarak yürütülen Rotterdam çalışmasında, 40'lı yaşlarda benzeri şekilde yüksek bir yaşam boyu AF riski bulunmuştur (%22-%24).^[29] Yaşam boyu risk oranları, AF'nin halk sağlığını ne derece tehdit ettiğini göstermekte ve yatkinlik sağlayan faktörlere, hastalıktan korunmaya ve tedavi stratejilerine ilişkin çalışmaların öncelikli olduğuna işaret etmektedir.^[20]

Atriyal fibrilasyon aritmiye bağlı hastaneye yatışların önde gelen nedenidir; ABD'de aritmi nedenli hastane başvurularının %10'unun AF nedenli olduğu^[32] ve geçen 20 yılda AF nedenli hastane başvurularında %66'lık bir artış gözlemlendiği bildirilmiştir.^[33] Tekrarlayan her AF, AF ile ilişkili tıbbi bakımın yıllık maliyetini (FRACTAL kayıtları) belirgin şekilde artırmaktadır.^[34]

Atriyal fibrilasyona eşlik eden kardiyovasküler risk faktörleri

Atriyal fibrilasyon gelişen hastalar genellikle daha ileri yaşta ve altta yatan kardiyak anormallikler açısından yaşlılarına göre daha şanssız hastalardır.^[22,25] Bu hastalarda yapısal kalp hastalıkları spektrumu geçen yüzyılda belirgin şekilde değişmiş; genel olarak, romatizmal kalp hastalıklarının sıklığı azalırken, hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı artış göstermiştir.^[11] Genel nüfusta AF varlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiş en yaygın kardiyovasküler patolojiler, kalp kapak hastalıkları, akut miyokart enfarktüsü, miyokardit, hipertrofik kardiyomiopati, doğuştan kalp hastalıkları, perikardit, hipertansif kardiyovasküler hastalık ve kalp yetersizliğidir.^[1,24,25] Aslında, asemptomatik seyri nedeniyle, AF tanısı genellikle doğrudan değil, ME, inme, kalp pili yerleştirme veya ambulatuvar monitörizasyon kapsamında gerçekleştirilen rutin EKG incelemesinde fark edilerek konmaktadır.^[20] Bu bağlamda, AF'nin ekokardiyografik öngördürücüleri olan sol atriyal genişleme, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül duvar kalınlığı ve mitral halka kalsifikasyonu, bilinen risk faktörlerinin ötesinde AF prognozuna yönelik ek bilgi de sağlamaktadır.^[20]

Framingham çalışmasında kalp yetersizliği, ME ve kalp kapak hastalıklarının AF'nin en sık kardiyak ön-

gördürücüleri olduğu gösterilmiştir.^[35] Atriyal fibrilasyon tanısı konan olguların %25'inde kalp yetersizliği, erkek hastaların %20'si ve kadın hastaların %30'unda kalp kapak hastalıkları, erkek hastaların %26'sı ve kadın hastaların %13'ünde ME varlığı gösterilmiştir.^[20] Erkeklerde AF gelişiminin %20'sine, kadınlarda ise %31'ine karşılık gelen^[35] bu kardiyovasküler patolojilerin, ileride AF gelişimi için önemli bir risk oluşturdıkları bilinmektedir. Bu anlamda, kalp yetersizliği AF gelişimi açısından en büyük riski temsil etmekte, hastalık riskinde erkeklerde 4.5 kat, kadınlarda ise 5.9 kat artışa yol açmaktadır. Kapak hastalıklarında AF gelişim riski erkeklerde 1.8 kat, kadınlarda ise 3.4 kat artmakta ve ME bu riski sadece erkeklerde olmak üzere %40 oranında artırmaktadır.^[20,25]

Uzun dönemde inme, kalp yetersizliği ve tüm-nedenli mortalite ile güçlü bir ilişki gösteren AF'de, mortalite oranının altta yatan kalp hastalığının şiddeti ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir.^[2,20] ALFA çalışmasında (Etude en Activité Libérale sur la Fibrillation Auriculaire), AF nedenli yıllık mortalitenin (%5) yaklaşık üçte ikisi kardiyovasküler nedenlere bağlanmıştır.^[36] Geniş ölçekli kalp yetersizliği çalışmalarından COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial) ve Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) çalışmalarında da AF mortalite ve morbidite için güçlü bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmiştir.^[37,38] Kalp yetersizliğinin AF gelişimini tetiklediği, AF'nin ise var olan kalp yetersizliğini ilerlettiği ve bu iki durumdan birine sahip olmanın, ötekini geliştirme riski nedeniyle prognozu olumsuz etkilediği bildirilmiştir.^[8] Framingham çalışması verilerine göre, koroner arter hastalığı ve AF'nin eşzamanlı bulunması, toplam mortalite ve inme riski bağlamında prognozu olumsuz yönde etkilemektedir.^[25]

Yeni başlayan AF'si olan hipertansiyon hastaları (n=8851) ile yapılan bir çalışmada, ortalama 4.8±1 yıl takip süresince kardiyovasküler olay riskinde 1.88 kat, ölümle sonuçlanan veya sonuçlanmayan inme riskinde üç kat, kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış riskinde beş kat artış olduğu ortaya konmuştur.^[39] Benzer şekilde, yeni başlayan AF'si olan koroner kalp yetersizliği hastalarında (n=1470), ortalama 5.6 yıllık takip süresince mortalitenin erkeklerde 1.6 kat, kadınlarda ise 2.7 kat artış gösterdiği saptanmıştır.^[8] Miyokart enfarktüsü öyküsü olan hastalarda (n=17 944) ise, AF gelişimi ile dört yıllık takipte hastane içi mortalite oranında 1.98 kat, uzun dönemde 1.78 kat artış görülmüştür.^[40]

Öte yandan, AF'nin en başta gelen ve en korkulan sonuçlarından biri inme gelişimidir. Epidemiyolojik

ve klinik çalışmalarla AF'nin inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.^[25] Diğer risk faktörlerine göre uyarlanmış hesaplarda, AF varlığında inme gelişimi için 3-5 katlık ve yaşla orantılı olarak artış gösteren yüksek risk bulunduğu belirlenmiştir.^[25] Gerçekte, ileri yaşlarda hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve kalp yetersizliğinin inme gelişimi üzerindeki etkileri azalırken, AF için böyle bir durum söz konusu değildir; tam tersine, AF'nin inme gelişimi üzerinde, tüm yaşlar için ve üstelik yaşla artış gösteren bir etkisi vardır. İnme gelişiminde AF'ye bağlı risk 50-59 yaş aralığında %1.5 iken, 80-89 yaş aralığında %23.5'e yükselmekte ve 80'li yaşlarda AF varlığı baskın bir faktör haline gelmektedir.^[6] Framingham çalışması verilerine göre, 80-89 yaş aralığındaki bireylerde AF, inme olaylarının %23.5'inden sorumludur ve bu yaş grubunda inmelerin %31'ine eşlik etmektedir.^[25]

Atriyal fibrilasyonu inme gelişimi için başlıca bağımsız risk faktörü olarak kabul eden genel görüşün aksine, neden olduğu hemodinamik ve otonomik koşullar nedeniyle inmenin AF'yi tetiklediğini savunanlar da bulunmaktadır.^[20,41] Ancak, akut inme sırasında AF tanısı konan hastalarının %92'sinde bu ritmin olaydan sonra da sürmesi, AF'nin bir sonuç olmaktan çok, inme gelişiminde tetikleyici bir rol oynadığına işaret etmektedir.^[42] Sol atriyal genişleme ve sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında azalma nedeniyle AF gelişimi için yüksek risk altında olan bireylerin, tromboembolik olaylar için de yüksek risk altında olduğu bildirilmiştir.^[25] Embolik komplikasyonların zamanlamasına yönelik araştırmalar, AF hastalarında inme riskinin ritim bozukluğunun ilk tanılandığı erken evrelerinde en yüksek olduğunu^[25,42] ve genel olarak inme tekrarlarının AF hastalarında daha erken ve daha sık gerçekleşerek, fonksiyonel kayıpların da daha ağır seyrettiğini ortaya koymaktadır.^[25]

Atriyal fibrilasyon hastalarında mevcut tedavi stratejileri ve karşılaşılan çıkmazlar

Atriyal fibrilasyon hastalarının tedavisinde temel ve birbiri ile bağlantılı üç amaç, hız kontrolü, tromboembolinin önlenmesi ve ritim bozukluğunun düzeltilmesidir. Hız ya da ritim kontrol stratejilerinden birinin seçimi hastalığın yönetiminde öncelikli karardır. Hız kontrol stratejisi, sinüs ritminin sağlanması ve sürdürülmesinden bağımsız olarak, ventrikül hızının kontrol altına alınmasını amaçlar. Ritim kontrol stratejisi ise sinüs ritminin tekrar sağlanması ve/veya sürdürülmesine yöneliktir. Hastalığın klinik

seyrine göre, başlangıçta seçilen stratejinin başarısız olması durumunda diğer stratejinin devreye girmesi söz konusudur. Stratejinin hız ya da ritim kontrolüne dayandırılmasından bağımsız olarak, tromboembolik komplikasyonların önlenmesi için antitrombotik tedavi de tedavi planına dahil edilir.^[2] Bu seçenekler doğrultusunda hastalığın etkin yönetimi için, aritminin klinik şekli (paroksizmal, sürekli veya kalıcı) ve eşlik eden durumlar temelinde, sinüs ritminin sağlanması/sürdürülmesi, ventrikül hızının kontrolü ve antitrombotik tedaviye yönelik kararların alınması gerekir.

Semptomların giderilmesi, morbiditenin azaltılması (inme ve kalp yetersizliği gelişimi) ve mortalitede muhtemel azalma sağlanması ya da en azından olası artışın engellenmesine yönelik çalışmalarda yakın zamanda önemli gelişmeler sağlanmıştır.^[43]

Bu anlamda, ACTIVE W çalışmasının (Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events) sonuçları, inme için orta-yüksek risk grubundaki hastalarda oral antikoagülan tedavinin yeni antitrombotik ilaçlarla olan karşılaştırmada yerini hala koruduğunu ortaya koymuştur.^[44] RE-LY çalışması (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy) ise, doğrudan trombin inhibitörü olan dabigatranın inme veya sistemik embolinin önlenmesinde warfarine eşdeğer olduğunu göstermiştir.^[45]

Atriyal fibrilasyon tedavisi hem hasta hem de hekim için güçlüğüne korumaktadır. ACC/AHA/ESC 2006 tedavi kılavuzları, AF'yi önlemede günümüzde AF hastalarının çoğunluğu için uygun olan, gerçekten güvenli ve etkili antiaritmik ilaçların bulunmadığı gerçeğini yansıtmaktadır.^[2] İlk stratejiler esas olarak sinüs ritminin sağlanması ve sürdürülmesine odaklanmış iken,^[2] günümüz stratejileri hız kontrolü ve antikoagülasyona yöneliktir ve ritim kontrolü çok semptomatik hastalar için düşünülmektedir.^[46] Yakın zamanlı randomize çalışmalar, uzun dönem sonuçlar bakımından iki tedavi stratejisi arasında önemli bir fark olmadığına işaret etmektedir.^[47] Bununla birlikte, inmenin önlenmesinde antikoagülasyonun etkinliği çok sayıda çalışma tarafından kanıtlanmıştır ve inme için yüksek risk altındaki bireylerde hız ya da ritim kontrol stratejilerinden hangisi seçilmiş olursa olsun, antikoagülasyona gereksinim olduğu bildirilmiştir.^[47,48] Üstelik tromboprofilaksinin morbidite/mortalite üzerine etkisi kanıtlanmış olmasına karşın, hız ve ritim kontrolünün kardiyovasküler morbidite veya mortalite üzerine kanıtlanmış bir etkisi bulunmamaktadır.^[2]

Hız ve ritim kontrolü stratejilerinin karşılaştırılmasına yönelik çoğu çalışmada temel varım noktaları morbidite ve mortalite olsa da, tedavi başarısının ölçütü olarak EKG tanımları temel alınmış ve dolayısıyla hız ve ritim kontrolü açısından hedeflenen varım noktalarına yönelik tedavi değişimlerine bu şekilde karar verilmiştir.^[43] Ritim/hız kontrolü, semptom kontrolü ve hastanın genel iyilik durumu iç içe geçmiş ve bağlantılı kavramlar olsa da, tek ve ortak bir durumu ifade etmemektedir. Dolayısıyla, AF tedavisinin başarı ölçütlerine yönelik paradigmada da yakın zamanlı bir değişim meydana gelmiş; tedavi başarısının salt EKG sonuçlarına ve ritim ile hız kontrolü karşılaştırılmasına odaklanarak değil, semptom kontrolü ve yanı sıra hastanın iyilik durumu gözetilerek değerlendirilmesi gerektiği görüşü öne çıkmaya başlamıştır.^[43]

Bu anlamda, dronedaron araştırmaları AF tedavisi önceliklerinde bir değişime işaret etmesi bakımından önemlidir. Daha önceki klinik çalışmalarda (ADONIS ve EURIDIS) primer varım noktası olarak antiaritmik ilaç etkinliğinde sıkça kullanılan, ancak şüpheli bulunan “ilk AF tekrarı” temel alınırken,^[49] dronedaronun AF'nin tekrarlamaında, sinüs ritminin korunmasında ve ventrikül hızının korunmasında plaseboya üstünlüğünün gösterildiği ATHENA çalışmasında primer varım noktası kardiyovasküler nedenlerle hastaneye ilk yatış veya ölüm olmuştur.^[50] Bu anlamda, ATHENA çalışmasında dronedaronun orta dereceli ritim ve hız kontrol etkinliğine sahip olmak yanı sıra kardiyovasküler hastaneye yatış, kardiyovasküler ölüm ve inme olasılığını belirgin şekilde azalttığına gösterilmiş olması, bu ilacın yepyeni bir tedavi stratejisinin bir parçası olarak görülmeye başlanmasına yol açmıştır.^[43]

2010 yılı ESC kılavuzlarında dronedaron, AF hastalarında uzun süreli hız kontrolünün sağlanmasında, NYHA sınıf III-IV veya dengesiz kalp yetersizliği olan hastalar hariç tutulmak üzere, “kalıcı olmayan AF” için sınıf IIa (kanıt düzeyi B) öneri olarak yer almaktadır.^[51]

Atriyal fibrilasyon hastalarında ritim kontrolünün sağlanması söz konusu olduğunda, dronedaron, bu kılavuzlarda altta yatan kalp hastalığına göre seçilmesi öngörülen (sınıf I, kanıt düzeyi A) antiaritmik ilaçlar arasında yer almaktadır.^[51] Bir başka öneride, dronedaron, flekainid, propafenon ve sotalol ile birlikte belirgin yapısal kalp hastalığı bulunmayan hastalarda antiaritmik tedavisi için başlangıçta seçilmesi önerilen (sınıf I, kanıt düzeyi A) ilaçlar arasında yer almaktadır.^[51] Diğer bir öneri, kardiyovasküler risklerin eşlik

ettiği “kalıcı olmayan AF” hastalarında dronedaronun kardiyovasküler hastaneye yatışları azaltmaya yönelik olarak (sınıf IIa, kanıt düzeyi B) kullanımınıdır.^[51]

Aslında, son 20 yıl içinde AF yönetiminde en büyük ilerleme, warfarin kullanımı yoluyla inme profilaksisi alanında sağlanmıştır.^[51] Atriyal fibrilasyon tedavisinde kullanılan ablasyon yönteminin, birçok teknolojik ilerlemeye rağmen, uzun dönemde sağkalım ve yaşam kalitesi üzerine etkileri hakkında henüz yeterli veri yoktur. Yeni farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi yöntemlerinin 2010-20’li yıllarda herşeyi değiştirebileceği tahmin edilse de, Olmsted County çalışmasının ilk verileri, 1980-2000 yılları arasında klinik uygulamaya giren tüm teknolojik ve farmakolojik yeniliklere rağmen, sağkalımda önemli bir gelişme sağlanmadığını ortaya koymaktadır.^[27]

Hekimlerin atriyal fibrilasyonlu hastalara yaklaşımları ve güncel kayıt çalışması: RealiseAF

Atriyal fibrilasyonun oldukça değişken klinik tiplerle ortaya çıkabildiği ve çeşitli tedavi seçeneklerinin varlığı göz önüne alındığında, gerçek yaşam koşullarında klinik uygulamanın da heterojen bir nitelik göstermesi mümkündür. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), Amerikan Kalp Birliği (AHA) ve Amerikan Kardiyoloji Birliği (ACC), AF hakkında var olan güncel bilginin gözden geçirilmesi gerektiğini kavramış ve bu doğrultuda hastalık yönetimine yönelik kılavuzlar (ACC/AHA/ESC AF kılavuzları) geliştirmiştir.^[52] 2001 yılından itibaren ulaşılabilir olan bu kılavuzların klinik uygulamada hekimler arasında ne ölçüde geçerlilik bulabildiği tam olarak bilinmemektedir.^[47]

Bu amaçla, ESC üyesi ülkelerde AF hastalarının tedavisi ve hastalık yönetimine ilişkin uygulamaları inceleyen “Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation” çalışması, kılavuzlarla uyumlu şekilde, AF’li hastaların büyük çoğunluğunu oluşturan (%69) semptomatik hastaların yaklaşık %67’sinin ritim kontrol stratejisi ile tedavi edildiğini, ancak ritim kontrolü altındaki çoğu hastanın aritmi semptomlarından yakındığını göstermiştir. Buna göre, var olan ritim kontrol stratejileri yetersiz kalmakta, AF tedavisinde güvenli ve etkin antiaritmik ilaçlara olan ve henüz karşılanamamış olan gereksinim güncelliğini korumaktadır. Hız kontrol stratejisinin yeterli olacağı hafif semptomatik hastalarda, olası istenmeyen yan

etkileri de olacak ritim kontrolü tedavisinin %44 oranında uygulandığının görülmesi ise çalışmanın günlük pratikteki aksaklıkları yansıtan bir başka bulgusudur.^[47,53,54]

ACC/AHA/ESC kılavuzları, geniş ölçekli “hız ve ritim” kontrol stratejilerini karşılaştırma çalışmalarında elde edilen ve hız kontrolünün var olan ritim kontrol stratejilerine kıyasla daha güvenli ve eşdeğer etkinlikte olduğunu gösteren sonuçlara^[53,54] dayanarak, ritim kontrolünün sadece semptomatik hastalarda uygulanmasını önermektedir.^[52] Hekim uygulamalarına yönelik bir diğer bulgu, antikoagülan tedavi endikasyonu bulunmayan hastaların yarısında antikoagülan tedavinin reçetelendirilmiş olmasıdır; bu durum, antikoagülan ilaç reçetelendirilmesinde klinik endikasyon temelinde tedaviyi öngören kılavuzlara da sadık kalınmadığını göstermektedir.^[47]

Euro Heart Survey çalışması kapsamındaki AF’li hastaların (n=5 333) %86’sında inme için risk faktörleri saptanmasına karşın, kılavuzlar ve uygulama arasında inmeden korunma ve antiaritmik ilaç kullanımında tutarsızlıklar olduğu belirtilmiştir.^[48]

RECORD-AF çalışması (REgistry on Cardiac rhythm disORDers) ise, 21 ülkeden toplam 5 895 yakın zamanlı paroksizmal veya kalıcı AF hastası ile yürütülmüş olan bir kayıt çalışmasıdır. Bir yıllık süreçte AF hastalarında sağlanan hastalık kontrolünü değerlendirerek, hasta profili ve günlük pratikte hekimlerin AF hastalarına yaklaşımı üzerine veriler sağlamıştır.^[55] RECORD-AF çalışmasından öğrenilenler, hız kontrol stratejisinin ABD’de temel tercih iken, dünyanın geri kalanında ritim kontrol stratejisinin tercih edilmekte olduğu; ABD’li hastaların daha yaşlı, daha obez ve eşlik eden morbiditelerinin daha fazla olduğudur. Bu kayıt çalışması, dirençli AF hastalarının, paroksizmal AF ile karşılaştırıldığında daha fazla kardiyovasküler riske sahip olduğunu, tercihen daha fazla hız kontrol stratejisi ile tedavi edildiklerini ortaya koymuştur.^[55]

Tüm nedenli mortalitenin bağımsız bir öngördürücüsü olan AF’nin prognozu ile altta yatan kalp hastalığının seyri arasında doğrudan bağlantı olduğu görülmektedir. Yeni gelişmeler, hastalığın doğal seyrini, dolayısıyla AF yönetiminde karar alma süreçlerini etkileyecektir.^[17]

RECORD-AF, hız kontrolü stratejisinin AF tedavisinde basit, kolay ve ritim kontrolüne eşit bir strateji olarak genel kabulüne rağmen, bu stratejinin günlük pratikte daha az kullanıldığını göstermiştir.

RECORD-AF ve diğer AF kayıt çalışmalarının başarısı üzerine, RealiseAF (REAL-Life global Survey Evaluating patients with Atrial Fibrillation), son bir yıl içinde AF tanısını doğrulayan EKG koşulu ile, tüm AF hasta tiplerindeki kardiyovasküler risk profilinin, kardiyovasküler riskin var olan tedavi stratejileri ve günlük klinik uygulamadaki sonuçlarını üzerindeki etkisinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacağı temel gerekçesi ile uluslararası, gözlemsel, kesitsel bir kayıt çalışması olarak tasarlanmıştır.

Bu çalışma, uluslararası, gözlemsel (tedavi stratejisine müdahale etmeyen), kesitsel bir kayıt çalışması olarak 30 ülkede, yaklaşık bin merkezde, her merkez için en çok altı haftalık kayıt süresince yürütülmüştür. Her ülkeden en az 450, en fazla 900 hastanın dahil edilmesi ile toplam 10 bin hastanın çalışmaya alınması hedeflenmiştir. Çalışmaya katılan ülkeler şunlardır: Cezayir, Azerbaycan, Belçika, Çek Cumhuriyeti, Ekvador, Mısır, Almanya, Macaristan, İrlanda, İtalya, Japonya, Kazakistan, Lübnan, Litvanya, Meksika, Fas, Hollanda, Portekiz, Rusya, Suudi Arabistan, Slovakya, Slovenya, İspanya, İsviçre, Tayvan, Tunus, Türkiye, İngiltere, Ukrayna, Venezuella.

30 Ekim 2009-3 Mayıs 2010 tarihleri arasında toplam 10523 hasta (ort. yaş 66.6±12.2; %56.4'ü erkek) ile yürütülen RealiseAF güncel kayıt çalışmasının ESC'de sunulan ilk sonuçlarına göre,^[56] tanımlanan hasta grubunda en sık eşlik eden kardiyovasküler risk faktörleri ileri yaş (%77.8), arteriyel hipertansiyon (%72.2) ve fiziksel inaktivite (%61.1) olarak bulunmuştur. Tanımlanan AF kontrolüne hastaların %59.0'unda ulaşıldığı belirtilmiştir. Son 12 ayda, hastaların %12.4'ünde en az bir kardiyovasküler olay gelişmişken, bu riskin kontrol altında olan (%28.1) ve olmayan (%29.8) AF hastalarında benzer oranda seyrettiği görülmüştür. Hastaların %11.9'unda en az bir antiaritmik ilaç reçetelendirildiği gösterilmiştir. Bu doğrultuda sotalol tüm hastaların %4.4'ünde reçetelendirilmiştir. Amiodaron ise hastaların %25.6'sında ilk sırada, %5.7'inde ise ikinci sıra ilaç olarak tercih edilmiştir. Hız kontrolü stratejisinin (%57.5) ritim kontrolüne (%37.2) göre daha çok tercih edildiği saptanmıştır. Atriyal fibrilasyon kontrolü sağlanamayan hastalarda, hız kontrol stratejisi %71.3 oranında benimsenen temel tedavi stratejisi olmuştur.

Bu çalışma ile, AF'li hasta grubunda hastalık kontrolünün büyük ölçüde sağlanmadığı, semptomlar, eşlik eden morbiditeler ve çoklu kardiyovasküler risk

faktörlerine sıkça rastlandığı, kardiyovasküler olay ve hastaneye yatış riskinin yüksek olduğu ve antiaritmik ve antitrombotik ilaç kullanımının var olan kılavuzlarla tam uyumlu olmadığı gösterilmiştir.

Sonuç

Atriyal fibrilasyon, 60 yaş üzeri her 25 bireyden birini, 80 yaş üzeri ise her 10 bireyden birini etkilemektedir. İleri yaştaki hastalarda semptomlar, iskemik inme riski, hastaneye yatış riski ve mortalite artışı nedeniyle ağır yük getirmektedir.^[9,11] Elli yıl içinde sıklığında yaklaşık 2.5 katlık artış öngörülen AF ciddi bir halk sağlığı sorunudur.^[3,57]

Atriyal fibrilasyon yönetiminde elde edilmiş çok sayıda tıbbi ve teknolojik ilerlemelere rağmen, hastalıktan birincil korunmaya odaklanılmasını sağlar tarzındaki çabalar henüz net bir karşılık bulmuş değildir.^[5] Başarılı bir AF yönetiminde, kalp hızı kontrolü sağlayan ilaçlar, antiaritmik ilaçlar, anti-coagülan ilaçlar, elektriksel kardiyoversiyon ve AF ablasyonu hakkında kapsamlı bilgiye sahip olmak önkoşuldur.^[17] Ayrıca, genel AF'li nüfusta kardiyovasküler risk profili ve bu profilin tedavi üzerindeki etkisinin daha iyi anlaşılması gerekmektedir. Bu anlamda, ESC 2010'da açıklanan ilk sonuçları heyecan uyandıran uluslararası, kesitsel bir kayıt çalışması olarak RealiseAF, makale olarak yayımlanarak tıbbi literatüre geçtiğinde, pratik uygulamada görülen AF hastaları ve halihazırda mevcut tedavi parametreleri hakkında güncel ve ayrıntılı veriler sağlayacaktır.

RealiseAF çalışması Sanofi-Aventis tarafından desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Crystal E, Connolly SJ. Atrial fibrillation: guiding lessons from epidemiology. *Cardiol Clin* 2004;22:1-8.
2. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114:e257-354.
3. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, 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.
4. Scalvini S, Piepoli M, Zanelli E, Volterrani M, Giordano A, Glisenti F. Incidence of atrial fibrillation in an Italian population followed by their GPs through a telecardiology service. *Int J Cardiol* 2005;98:215-20.
 5. Tsang TS, Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ. Epidemiological profile of atrial fibrillation: a contemporary perspective. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;48:1-8.
 6. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
 7. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasani RS, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2003;290:1049-56.
 8. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasani RS, Leip EP, Wolf PA, 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.
 9. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. 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.
 10. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476-84.
 11. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-52.
 12. Vidaillet H, Granada JF, Chyou PH, Maassen K, Ortiz M, Pulido JN, et al. A population-based study of mortality among patients with atrial fibrillation or flutter. *Am J Med* 2002;113:365-70.
 13. Gajewski J, Singer RB. Mortality in an insured population with atrial fibrillation. *JAMA* 1981;245:1540-4.
 14. Miyasaka Y, Barnes ME, Bailey KR, Cha SS, Gersh BJ, Seward JB, et al. Mortality trends in patients diagnosed with first atrial fibrillation: a 21-year community-based study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:986-92.
 15. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation* 2003;108:711-6.
 16. Silverman ME. From rebellious palpitations to the discovery of auricular fibrillation: contributions of Mackenzie, Lewis and Einthoven. *Am J Cardiol* 1994;73:384-9.
 17. Chugh SS, Blackshear JL, Shen WK, Hammill SC, Gersh BJ. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:371-8.
 18. Braunwald E. Shattuck lecture-cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med* 1997;337:1360-9.
 19. Haines DE. Preface, atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2004;22:xiii.
 20. Kannel WB, Benjamin EJ. Current perceptions of the epidemiology of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2009; 27:13-24.
 21. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997; 96:2455-61.
 22. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271:840-4.
 23. Greenlee RT, Vidaillet H. Recent progress in the epidemiology of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20:7-14.
 24. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994;74:236-41.
 25. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N-9N.
 26. Majeed A, Moser K, Carroll K. Trends in the prevalence and management of atrial fibrillation in general practice in England and Wales, 1994-1998: analysis of data from the general practice research database. *Heart* 2001; 86:284-8.
 27. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001;86:516-21.
 28. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987;147:1561-4.
 29. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:949-53.
 30. Uyarel H, Onat A, Yüksel H, Can G, Ordu S, Dursunoğlu D. Incidence, prevalence, and mortality estimates for chronic atrial fibrillation in Turkish adults. [Article in Turkish] *Türk Kardiyol Dern Arş* 2008;36:214-22.
 31. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasani RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110:1042-6.
 32. Bialy D, Lehmann MH, Schumacher DN, Steinman RT, Meissner MD. Hospitalization for arrhythmias in the United States: importance of atrial fibrillation. [Abstract]

- J Am Coll Cardiol 1992;19:41A.
33. Friberg J, Buch P, Scharling H, Gadsbphioll N, Jensen GB. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology* 2003;14:666-72.
 34. Reynolds MR, Essebag V, Zimetbaum P, Cohen DJ. Healthcare resource utilization and costs associated with recurrent episodes of atrial fibrillation: the FRACTAL registry. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18:628-33.
 35. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155:469-73.
 36. Lévy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, 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.
 37. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, 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.
 38. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer R, 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.
 39. Wachtell K, Lehto M, Gerdtz E, Olsen MH, Horneftam B, Dahlöf B, 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.
 40. Pizzetti F, Turazza FM, Franzosi MG, Barlera S, Ledda A, Maggioni AP, et al. Incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction: the GISSI-3 data. *Heart* 2001;86:527-32.
 41. Vingerhoets F, Bogousslavsky J, Regli F, Van Melle G. Atrial fibrillation after acute stroke. *Stroke* 1993;24: 26-30.
 42. Lin HJ, Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, D'Agostino RB. Newly diagnosed atrial fibrillation and acute stroke. The Framingham Study. *Stroke* 1995;26:1527-30.
 43. Pinter A, Dorian P. New approaches to atrial fibrillation management: treat the patient, not the ECG. *Cardiovasc Ther* 2010;28:302-10.
 44. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367:1903-12.
 45. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-51.
 46. Snow V, Weiss KB, LeFevre M, McNamara R, Bass E, Green LA, et al. Management of newly detected atrial fibrillation: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2003;139:1009-17.
 47. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26:2422-34.
 48. Sherman DG, Kim SG, Boop BS, Corley SD, Dimarco JP, Hart RG, 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.
 49. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007; 357:987-99.
 50. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668-78.
 51. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
 52. Fuster V, Rydén LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 2001;22:1852-923.
 53. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-33.
 54. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, 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.
 55. Le Heuzey JY, Breithardt G, Camm J, Crijns H, Dorian P, Kowey PR, et al. The RecordAF study: design, baseline data, and profile of patients according to chosen treatment strategy for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010; 105:687-93.

56. Steg PG, on behalf of the RealiseAF registry investigators. The RealiseAF registry: an international, observational, cross-sectional survey evaluating atrial fibrillation management and the cardiovascular risk profile of AF patients initial results. In: ESC Congress 2010; 28 Aug-1 Sep 2010; Stockholm, Sweden. Available from: <http://www.infarktu.net/upload/files/REALISE-presenter-Slides-Steg.pdf>.
57. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR,

Abhayaratna WP, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119-25.

Anahtar sözcükler: Antiaritmik ilaç/terapötik kullanım; atriyal fibrilasyon/epidemiyoloji/tedavi; elektrokardiyografi; risk faktörü.

Key words: Anti-arrhythmia agents/therapeutic use; atrial fibrillation/epidemiology/therapy; electrocardiography; risk factors.