

Atriyum fibrilasyonlu kalp yetersizliği bulunan hastalarda kardiyak resenkronizasyon tedavisi

Cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with atrial fibrillation

Dr. Arda Şanlı Ökmen, Dr. İzzet Erdinler

İstanbul Memorial Ataşehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

Özet- Tedavi yöntemlerinde ilerlemelere rağmen kalp yetersizliği (KY) halen tüm dünyada yüksek prevalans, yüksek mortalite ve morbiditeye sahip bir problemdir. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT), ileti kusuru sonucu ciddi senkronizasyon bozukluğu olan KY'li hastalar için vazgeçilmez, etkin bir tedavi yöntemi olmuştur. Atriyum fibrilasyonu (AF) prevalansı ileri KY'li hastalarda yüksek olmasına rağmen bu hastalar KRT çalışmalarının çoğuna alınmamış ya da düşük oranda temsil edilmişlerdir. KRT'nin etkinlik ve endikasyonlarının değerlendirildiği randomize çalışmalarda hastaların sadece %2'si AF'lidir. Gözlemsel çalışmalar, randomize çalışma ve metaanalizler AF'li ve KY'li hastaların da sinüs ritmindeki hastalar gibi fonksiyonel kapasite, 'ters yeniden biçimlenme' hayat kalitesi ve hatta sağkalım açısından KRT'den benzer fayda gördüklerini göstermiştir. Bu yazıda KRT'ye ait klinik özellikler, etkinlik ve hız kontrolü yöntemleri ve bu yöntemlerin tedaviye etkileri değerlendirildi.

Summary- Despite advances in treatment, heart failure (HF) remains a highly prevalent, worldwide problem with a high morbidity and mortality. Cardiac resynchronization therapy (CRT) has become an essential therapeutic tool in HF patients with significant dyssynchrony due to intrinsic conduction disease. Although the prevalence of atrial fibrillation (AF) in patients with advanced HF is high, those patients are excluded or underrepresented in most of the CRT trails. In randomized studies supporting the benefits and indications for CRT, only 2% of patients had AF. Observational studies, a randomized trial and several meta-analyses showed that HF patients with AF may experience benefits similar to patients with a sinus rhythm in terms of functional capacity and reverse remodeling, quality of life, and even survival. With this review, it was aimed to discuss the clinical issues related to CRT, efficacy, heart rate control strategies, and their effects on the therapy.

İlk kez klinik uygulamaya girdiği 1990'lardan bu yana kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT), kalp yetersizliği (KY) olan seçilmiş hastalarda non-farmakolojik, cihaz temelli vazgeçilmez bir tedavi yöntemi haline gelmiştir. Geniş hasta serileri içeren randomize kontrollü çalışmalarda KRT'nin sol ventrikül fonksiyonunu iyileştirdiği, hem mortalite hem de morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir.^[1-5] KRT senkronizasyon bozukluğunu düzelterek fizyolojik aktivasyona yakın bir fonksiyonel kasılma zincirini tekrar sağlaması yanında, atriyoventriküler (AV) ve interventriküler gecikmeyi en uygun duruma getirerek diyastolik doluş süresini uzatma, septumun paradoks hareketini ve diyastolik mitral regürjitasyonu (yetersizlik) azalt-

ma imkanını da sağlayabilmektedir. Son yıllara kadar KRT, uygun tıbbi tedavi altında ileri evre KY bulunan (NYHA fonksiyonel sınıf III-IV), sistolik fonksiyon bozukluklu (EF <%35) ve elektriksel senkronizasyon bozukluğu olan (QRS >120 ms) sinüs ritimli hastalarda uygulanmaktaydı.^[6] Bozulmuş elektriksel senkronizasyonu düzelterek kalp fonksiyonlarını iyileştirmeyi hedefleyen bu tedavinin sonuçları çok yüz güldürücü olmakla birlikte, uluslararası rehberlerce belirlenmiş seçim kriterlerine uygun olmalarına rağmen halen bu tedaviye cevap vermeyen %30 oranında önemli bir hasta grubu vardır. Bu iyi cevap alınmayan hastaların bir kısmını persistan atriyum fibrilasyonu (AF) bulunan hastalar oluşturmaktadır.

Geliş tarihi: 08.06.2013 Kabul tarihi: 21.08.2013

Yazışma adresi: Dr. Asuman Arda Şanlı Ökmen. Mimar Sinan Mah. Fibalife Evleri A6,
Da: 14, Çekmeköy, İstanbul.

Tel: 0216 - 570 66 66 e-posta: ardasanlı@gmail.com

© 2013 Türk Kardiyoloji Derneği



Kalp yetersizliğinde atriyum fibrilasyonu

Sol ventrikül fonksiyonları azalmış hastalarda AF gelişimi ciddi hemodinamik etkilere yol açar. AF sonucu geç diyastolde atriyum katkısının kaybedilmesi mitral ve triküspit yetersizliğini artırdığı, diyastolik doluşu azalttığı ve sonuç olarak kardiyak indeksi azalttığı bilinmektedir. AF sonucu oluşan düzensiz ritim sol ventrikül doluş süresini de azaltarak kalp debisini daha düşük düzeylere indirmektedir.^[7] AF kalp yetersizliğini ağırlaştırırken KY'nin kendisi de atriyum genişlemesi, atriyum ve sol ventrikül miyokardında yapısal değişiklikler, nörohormonal sistem aktivasyonu, mitral yetersizliği, artmış sol atriyum basıncı gibi etkilere AF gelişimine eğilim yaratır.^[8] Aslında atriyum içi basınç yükselmesi ya da atriyum gerilmesi ile olan atriyal natriüretik peptid salınımı kronik AF'de azalır ve artmış renin-anjiyotensin sisteminin karşılayıcı mekanizmalarından biri görev dışı kalarak hemodinamik kötüleşme daha da artar.^[9]

Amerika Birleşik Devletleri'nde AF'nin ritim bozuklukları içinde en sık hastaneye yatış nedeni olduğu saptanmıştır.^[10] AF prevalansı 50 yaş altında %1 civarındayken, 80 yaş üstünde %9'lara ulaşmaktadır ve diğer kalp hastalıklarına benzer şekilde erkeklerde kadınlara göre daha genç yaşta AF gelişmekte, ancak yaş ilerledikçe kadınlardaki insidans da erkeklere yaklaşmaktadır.^[11] İlginç olarak AF'nin primer tanı olduğu hastaneye yatışlarda konjestif KY %22 ile hipertansiyondan hemen sonra en sık ikinci eşlik eden tanı olarak sıralanmaktayken, birincil tanının konjestif KY olduğu yatışlarda en sık eşlik eden hastalık AF olarak saptanmıştır.^[12] AF prevalansı KY'li hastalarda, özellikle ileri evredeki KY'de oldukça yüksektir. NYHA sınıf I hastalarda AF %5 prevalansa sahipken, sınıf II veya III hastalarda prevalans %10-20, sınıf IV hastalarda ise yaklaşık %50 oranlarına yükselmektedir.^[8,13] Örneğin V-HeFT çalışmasında hafif orta KY'de AF %14 oranında mevcutken,^[14] kalp nakli programına alınmış ileri evre KY'li hastalarda ise AF %20-27 arasında saptanmıştır.^[15,16]

Kalp yetersizliği ile beraber permanent AF'si olan hastalar sinüs ritmindeki hastalara göre daha düşük sağkalım oranına ve daha ciddi semptomlara sahiptirler.^[7,17] Framingham popülasyonundan elde edilen bilgilerde KY'de AF geliştiğinde normal ritimli hastalara göre mortalitenin yaklaşık iki kat arttığı yönündedir.^[18] SOLVD çalışmasında 6517 hastanın üç yıllık

takibinde AF %6.4 hastada saptanmış ve tüm nedenli ölümlerin anlamlı öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir (%34'e karşılık %23).^[19] CHARM çalışmasında hastaların yaklaşık %18'inde AF başlangıçta mevcuttur ve 38 ay takipte

sinüs ritmindeki hastalarla karşılaştırıldığında hem düşük EF'li (%37'ye karşılık %28) hem de korunmuş EF'li (%24'e karşılık %14) hastalarda bağımsız olarak tüm nedenli mortalitede artış ile beraber olduğu saptanmıştır.^[20] Buna ilave olarak CARE-HF çalışmasında KRT uygulandıktan sonra AF gelişen hastalarda da mortalite daha yüksek bulunurken tüm çalışma son noktaları dikkate alındığında bu hastaların hala KRT'den yararlandıkları görülmüştür.^[21]

Kalp yetersizliği ile sıkça beraber olması ve mortalite ve morbidite ile direkt ilişkili olduğu saptanmasına rağmen ilginç olarak KRT fayda ve endikasyonlarını inceleyen randomize çalışmalarda, hastaların sadece %2'si AF'lidir.^[22] Örneğin CARE-HF and COMPANION gibi önemli KRT çalışmalarına AF'li hastalar dahil edilmemişlerdir.^[4,5] KRT çalışmalarında AF'li hastaların düşük oranda temsil edilmiş olmasından bu hastaların komorbiditelerinin fazla olması, AF'nin uygun pacemaker uyarı oranını düşürmesi ve sonuç olarak çalışma verileri sinüs ritmindeki hastaların verileri ile birleştirildiğinde elde edilen toplam başarı oranını da azaltarak karmaşa yaratması sıklıkla sorumlu tutulmuştur.

AF neden KRT'ye iyi cevabı engelliyor?

Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin uygun uyarı vererek etkin çalışması ve sonuçta iyi klinik cevap elde edilmesinde AF pek çok problem doğurmaktadır. KRT'nin temel faydalarından birini oluşturan AV senkroni AF'de kaybedilmiştir. Bu durum AF kalıcı olduğunda veya periyotlar uzun sürdüğünde önemli olmaktadır. AV koordinasyon kaybının ötesinde hızlı ventrikül cevabı pace hızını geçebilir, düzensiz ritim biventriküler pace edilmiş vuru (BVP), yani etkin vuru yüzdesini ve dolayısı ile resenkroni-

Kısaltmalar:

AF	Atriyum fibrilasyonu
AV	Atriyoventriküler
AVD	Atriyoventriküler düğüm
BVP	Biventriküler pace
KİD	Kalp içi defibrilatör
KRT	Kardiyak resenkronizasyon tedavisi
KY	Kalp yetersizliği
MUSTIC	MULTisite STIMulation in Cardiomyopathies trial
PAVE	Post AV-Nodal Ablation Evaluation
PVI	Pulmoner ven izolasyonu
RAFT	Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial
VRR	Ventrikül hızı düzenleme

zasyonun klinik etkinliğini ortadan kaldıracaktır. Bunun ötesinde değişken derecede ventrikül salvolarının varlığı BVP oranının etkin gerçekleştiği konusunda şüpheler oluşturmaktadır. İyi bir pace oranı elde edilmiş olsa bile normal kalp hızına sahip AF’de bile biventriküler uyarı alttaki AF ritmi ile yarışmakta ve bu durum füzyon ya da psödo-füzyon vurularına yol açabilmektedir. İleti sistemi boyunca kısmi yakalama vurusu oluşturan füzyon vurular ihtimali nedeni ile ventriküler kasılma zincirinin uygun olduğundan emin olmak oldukça güçtür. Dolayısı ile yeterli uyarı yüzdesi varlığı, yeterli yakalama ve uyarı zinciri oluşacağını garanti ettirmez ve bu durum klinik fayda açısından sinüs ritmindeki hastalardan fark oluşturabilir. Bu bağlamda AF’li KRT’li hastalarda klinik, ekokardiyografik bilgilerin değerlendirilmesi yanı sıra, özellikle BVP yüzdesi, süresi ve pacemaker mod değişikliklerinin de takip edilmesi önemlidir. KRT yüzdesinin değerlendirmesinde pacemaker temelli bilgi almanın yanıltıcı olabileceği, 12 derivasyonlu EKG ile Holter monitorizasyonunun daha doğru olabileceğini gösteren çalışmalar vardır.^[23]

Sinüs ritmi esnasında sağlanan atriyal senkron etkin biventriküler vuruların %100 olduğu düşünülürse AF’de etkin KRT yüzdesi önemli düzeyde azalmış bulunabilir. Özellikle egzersiz gibi kalp hızını arttıran durumlarda spontan ventrikül hızı BVP hızını geçerek uyarılmış vuru sayısını yine azaltabilir. Bu durum da sıklıkla fonksiyonel kapasitenin sınırlanması ve hedeflenen daha kötü klinik cevap ile sonuçlanabilir. KRT sonrasında hasta sık çarpıntı ifade ediyor ve efor esnasında kötüleşen dispne tanımlıyorsa resenkronizasyon tedavisinin altta yatan AF ritmi ile interferansa girdiği düşünülmelidir. AF’nin getirdiği diğer bir problem de uygun hız kontrolü sağlamak üzere kullanılan negatif kronotropik ilaç kombinasyonlarının prognozda kötü etkisidir. Bazı çalışmalarda digoksin ve amiodarone gibi hız kontrolünde sıkça kullanılan ilaçların KY’de morbidite ve mortaliteyi artırabildiği gösterilmiştir.^[24] Bu problemler AF’li KY’li hastalarda kalp içi defibrilatör (KİD) ya da KRT için kesin endikasyon olmasına rağmen bu cihazlar implante edildiğinde bu tür hastalarda çok az bir iyileşme olacakmış gibi bir algı oluşmasına yol açmıştır. Oysa gözlemsel çalışmalar ve bir randomize çalışma özellikle atriyoventriküler düğüm (AVD) ablasyonu yapılarak hız kontrolü sağlandığında sinüs ritmindeki hastalara yakın sonuçlar alınabildiğini göstermiştir. Bu çalışmaların sonuçları ışığında ilk kez 2007 yi-

linda Avrupa Kardiyoloji Derneği Rehberi’nde AVD ablasyonu ile hız kontrolü sağlandıktan sonra AF’li hastalarda da KRT tedavisi düşünülebileceği ifade edilmiştir.^[22] AHA/ACC/HRS rehberi ise o yıllarda saldırgan hız kontrolü ihtiyacı üzerinde vurgu yapmadan KRT tedavisini AF’li hastalar için de önermekteydi.^[25] AF’li hastalarda da sinüs ritmindeki hastalara benzer faydalar elde edilmesinde çok iyi hız kontrolü sağlanması belirleyicidir.

AF’li hastalarda KRT’de ablasyon dışındaki hız kontrol stratejileri

Antiaritmik ilaçlar ile sinüs ritminin sürdürülmesini sağlama çabaları sıklıkla başarısızlıkla sonuçlanabilmekte ve hatta ilaçların proaritmik ve negatif inotropik etkileri nedeni ile mortalitede artış gözlenebilmektedir. Sinüs ritmine çevrilemeyen ve KRT planlanan AF’li hastalarda hız kontrolünü sağlamak uygun pacemaker cevabı için önemlidir. Hız kontrolü ile kalp hızını yavaşlatmak daha iyi diyastolik doluş sağlayarak atım hacmini artırdığı gibi diyastolik fonksiyonlar üzerine de faydalar sağlar.^[26] Hızlı intrinsik AV iletimin etkin olarak baskılanması tam olmayan biventriküler yakalama ve KRT inhibisyonunu önlemede zorunludur. Özellikle paroksizmal AF’li hastalarda farmakolojik tedavi ile ventrikül hızını kontrol etmek iyi KRT cevabı için yeterli olabilmektedir.^[13,27] KY’de AF hız kontrolü için en sık kullanılan ilaçlar olarak digoksin, beta blokerler ve amiodaron sayılabilir. Çalışmalarda hastaların yaklaşık üçte birinde hız kontrolü için amiodarone tedavisine gerek görüldüğü bildirilmiştir.

Hız kontrolünde ve KRT oranını artırmada cihaz özellikleri de kullanılabilir. Örneğin ventrikül hızı düzenleme (VRR) özelliği ile bazal ritmin önüne geçerek daha hızlı ventrikül uyarısı ile oluşan depolarizasyon AV düğümünden geriye doğru gizli geçişi ve sonuç olarak kısa siklusları azaltabilir.^[28,29] Kronik AF’li ve sağ ventriküler pacing uygulanan, KY olmayan ya da hafif derecede KY olan hastalarda VRR fonksiyonu ile hız kontrolünün başarılı şekilde yapılabildiği bilinmektedir. Bu tür hastalarda akut hemodinamik iyi etkilerin^[30] yanı sıra otonomik dengeyi düzelttiği,^[31] egzersizde daha düzenli ritim sağladığı^[28] ve böylece fonksiyonel durumu iyileştirebildiği gösterilmiştir. Bir diğer ayarlanabilecek cihaz özelliği de “ventricular sense response” yani tetikleme fonksiyonudur. Erken sağ ventriküler sense ile sol ventriküler pacing tetiklenir. Bu da hız kontrolünde yardımcıdır

ve son nesil KRT cihazlarının hemen tamamında bu fonksiyon aktif hale getirilebilir.^[31] Her ne kadar bu fonksiyonlar ve cihaz algoritmaları hız kontrolü için kullanılabilse de hız kısıtlayıcı ilaçlarla birlikte KRT tedavisindeki yeri, etkinliği ve faydaları net değildir. AF'li hastaları inceleyen büyük gözlemsel KRT çalışmalarında çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Negatif kronotropik etkili ilaçlar ile VRR ve tetikleyici mod aktivasyonu kombine edilerek yapılan bir çalışmada %85 kadar biventriküler uyarı elde edilmiş olmasına rağmen, uzun dönemde fonksiyonel durum, EF'de düzelme veya sol ventrikül diyastol sonu hacminde azalma sağlamamıştır.^[32] İlginç olarak daha küçük ölçekli birkaç çalışmada KRT ile sağkalımda iyi sonuçlar almak için agresif hız kontrolünün gerekli olmadığı da ileri sürülmüştür.^[33,34]

Hız kontrolünde AVD ablasyonu

Atrioventriküler düğüm ablasyonu semptomatik, ilaca dirençli, hızlı permanent AF'de "ablasyon yap ve uyar" şeklindeki geleneksel stratejinin bir parçası olarak semptomatik rahatlama sağlamak üzere aslında sıkça uygulanmaktadır.^[35-37] AVD ablasyonu, KRT ile tedavi edilen ve yüksek hızlı AF nedeni ile yeterli biventriküler uyarının elde edilemediği seçilmiş hastalara ve KRT-KİD'li hastalarda uygunsuz KİD şoku olan hastalarla sınırlıydı.^[38] AF esnasında uygunsuz KİD şoku yaklaşık tüm KİD etkinleşmelerinin %30'unu oluşturmaktadır.^[38] AF'li hastalarda ciddi hayat kalitesi sıkıntısı oluşturan bu durum ablasyon sonrasında tamamen düzelmektedir. Bununla beraber giderek artan sayıda kanıt AVD ablasyonu uygulaması ile düzensiz, yarışan kendiliğinden ritmin ortadan kaldırılarak KRT çalışmasının en uygun duruma getirilebildiğini göstermektedir.

MUSTIC-AF randomize çalışması KRT'nin permanent AF'si olan KY'de faydalı etkilerini gösteren ilk çalışmadır.^[39] AF hızı yavaş olan, ya da AVD ablasyonu uygulanan hastalarda pacing modları çaprazlama değiştirilerek üç aylık periyotlarda karşılaştırılmış ve BVP ile kalp yetersizlikli hastaların fonksiyonel sınıflarının daha çok iyileştiği ve bu etkinin hastaların çoğunda bir yıl sonra da devam ettiği gösterilmiştir.

İki önemli ileriye dönük çalışmada daha AVD ablasyonu sonrasında pacing modlarının hızlı ventrikül cevaplı AF'de etkileri araştırılmıştır. OPSITE çalışmasında nispeten daha iyi sol ventrikül fonksiyonu olan hasta grubunda AVD ablasyonu sonrasında sağ-

lanan hız kontrolü, semptom ve fonksiyonel durumu pacing modlarının arasında fark olmadan anlamlı derecede iyileştirmiştir.^[40] PAVE çalışması sonuçları "ablasyon yap ve pace et" yaklaşımının farklı pacing modlarında faydalı olduğu görüşünü daha da güçlendirmiştir.^[41] Geniş bir gözlemsel çalışmada AVD ablasyonu ile KRT uygulanıp %100 BVP sağlandığında sol ventrikül EF ve sistol sonu hacminde ve egzersiz kapasitesinde ciddi iyileşmeler olduğu gösterilmiştir.^[32]

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi ile tedavi edilmiş AF'li KY'li hastalarda AVD ablasyonunun kısa dönem etkilerini araştıran gözlemsel diğer çalışmalarda da sol ventrikül fonksiyonunda artış, mitral yetersizliğinde azalma ve egzersiz kapasitesinde artış gösterilmiştir.^[42-44] Uzun dönemde de kronik KRT'nin bu alt grupta NYHA sınıfı, egzersiz kapasitesi ve LV fonksiyonunda iyileşme sağlanmış olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır.^[32,39,45,46] Yine KRT ve AVD ablasyonu birlikte uygulandığında tüm nedenlerden ölümlerde, özellikle ilerleyici KY'ye bağlı ölümlerde sadece KRT uygulamasındakine kıyasla anlamlı azalma sağlandığı gösterilmiştir.^[47,48]

Atrioventriküler düğüm ablasyonu yapılan AF'li, AVD ablasyonu yapılmayan AF'li ve sinüs ritmindeki hastalar olarak üç ayrı grup hastanın alındığı bir çalışmada tüm hastalar bir ve altıncı ayda değerlendirilmiş ve KRT'ye iyi cevap NYHA'da iyileşme olarak tanımlanmıştır.^[49] Kalp nedeni ölüm ve/veya hastaneye KY ile yatış açısından da takip yapılmıştır. Altı ayın sonunda cihaz incelendiğinde sinüs ritmindeki hasta grubu ve AVD ablasyonu yapılmış AF'li hasta grubunda yüksek BVP aktivitesi saptanırken (sırasıyla %95 ve %98) bu oran AVD ablasyonu yapılmayan AF'li grupta anlamlı derecede düşük bulunmuştur (%87). Altıncı ayda hem sinüs ritmindeki hem de AF'li hastalarda NYHA sınıfı anlamlı derecede iyileşmiştir. Bununla beraber KRT'ye iyi cevap oranı AVD ablasyonu yapılmayan grupta anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Çok değişkenli analizde yaş ve AVD ablasyonu yapılmamış AF varlığı kalp nedeni mortalitenin bağımsız öngördürücüleriydiler. Ortalama sağkalım AVD ablasyonu yapılmayan AF'li hastalarda sinüs ritmindeki hastalara göre anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır. AVD ablasyonu yapılan AF'li hastalarla sinüs ritmindeki hastalar karşılaştırıldığında sağkalım oranları benzer olarak bulunmuştur.

Atrioventriküler düğüm ablasyonunun KRT uy-

gülenen AF'li KY'li hastalarda sağkalımı anlamlı derecede iyileştirdiği randomize olmayan altı çalışmanın 2012 yılında yapılan bir metaanalizinde de gösterilmiştir.^[50] KRT uygulanan AF'li toplam 768 hastayı içeren altı gözlemsel çalışmanın bu metaanalizinde 339 hasta AVD ablasyonu ile tedavi edilmişken 429'unda ise sadece tıbbi tedavi ile hız kontrolü sağlanmıştı. Tüm nedenli mortalite ve kardiyovasküler mortalite AVD ablasyonu grubunda anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Yine NYHA fonksiyonel sınıfında ortalama değişim AVD ablasyonu yapılan hastalarda daha iyi saptanmıştır. Buna karşılık EF'de AVD ablasyonu yapılan ve yapılmayan grup arasında anlamlı fark görülmemiştir.

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi ile tedavi edilen AF'li hastaları içeren gözlemsel çalışmalardan elde edilen bilgiler KRT'nin uygun çalışmasını sağlayan AVD ablasyonunun faydalarının bu girişimin getirdiği kalp piline bağımlı yaşam tarzına ait riskleri aştığını düşündürmektedir. İlginç olarak yine bu metaanalizde KRT endikasyonu olan kalp yetersizlikli AF'li hastalarda AVD ablasyonunun tercih edilmeme sebeplerinden biri olarak görülen "pacemaker bağımlılığı" konusunda bu gözlemsel çalışmalardan hiç birinde pacemaker fonksiyonu kaybının bildirilmemiş olması rahatlatıcıdır.

Pulmoner ven izolasyonu

Tartışmalı konulardan biri KRT uygulanan hastalarda AF'yi düzeltme ya da AF yükünü azaltma amaçlı pulmoner ven izolasyonu (PVI) ya da başka bir sol atriyum ablasyonu işlemi uygulanıp uygulanmamasıdır. Cihaz tedavisi uygulanmadığında EF'si düşük olan hastalarda PVI başarısı konusunda farklı sonuçlar bildirilmiştir. De Potter ve McDonald KY ve AF'si olan hastalarda PVI sonrasında AF'siz sağkalım oranını %50 olarak bildirmişlerdir.^[51,52] PVI uygulaması ile KRT'nin karşılaştırıldığı küçük bir randomize çalışmada EF'de, 6 dk yürüme mesafesinde Minnesota Living with Heart Failure skorunda, AVD ablasyonu yapılarak KRT uygulanan hastalara göre daha fazla fayda görüldüğü bildirilmiştir.^[53] EF ve fonksiyonel kapasitedeki iyileşme paroksizmal olmayan AF'li hastalarda paroksizmal AF'lilere göre daha fazlaydı. Bunun yanısıra AVD ablasyonu ve KRT uygulanan hastaların yaklaşık %30'unda ilerleyici AF (örneğin paroksizmal AF'den permanent AF'ye geçiş) gözlenirken bu durum PVI yapılan grupta gözlenmemiştir.

Benzer şekilde sinüs ritminin sağlanması ve sürdürülmesi için ablasyon uygulandığında KY'li ve AF'li hastaların EF, egzersiz kapasitesi ve hayat kalitesinde artış sağlanabilmiştir.^[54] Ancak PVI uygulanan hiçbir hastaya KRT uygulanmadığı için bu tedavilerin birbirinin etkisini artırıp artırmadığı bilinmemektedir. AMICA ve CASTLE-AF çalışmaları KRT uygulanan hastalarda PVI'nin değerini araştırmak üzere devam etmektedir.

AF'li ve KY'li hastalarda KRT etkinliği kanıtları

Atriyum fibrilasyonlu hastalarda KRT uygulamasının hemodinamik parametreler üzerine akut faydalı etkisi daha ilk çalışmalarda gösterilmiştir.^[44,55,56] KRT'nin AF'li hastalarda sistolik kan basıncı, kalp indeksi, pulmoner kapiller tıkalı basıncı gibi akut hemodinamik ölçütleri sinüs ritmindeki hastalara benzer şekilde iyileştirdiği 17'si AF'li ve 11'i sinüs ritminde toplam 28 hastalık küçük bir hasta çalışmasında ilk kez 1999 yılında bildirildi.^[55] Araştırmacılar bu iyileşmenin sinüs ritmindeki hastaların PR mesafeleri ile ilişkili olmadığını ve AV senkronizasyonun bahsedilen parametreler üzerine katkısının beklenenden düşük olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmadan kısa bir süre sonra sinüs ritimli 22 ve AVD ablasyonu yapılmış 15 AF'li hastada KRT'nin 14±9.4 aylık uzun dönem klinik etkileri değerlendirilmiş ve bu küçük çalışmada da AF'li hastalarda fonksiyonel sınıf, oksijen tüketimi ve EF'de oluşan iyileşmenin sinüs ritmindeki hastalara benzer ya da daha belirgin olduğu gösterilmiştir.^[57] Bu çalışma sinüs ritmindeki ve AF'li hastaları dahil eden ve KRT tedavisinde çok önemli yeri olan çalışmalardan MULTISITE STimulation in Cardiomyopathies trial (MUSTIC) çalışması için temel oluşturmuştur.^[1] Alt çalışması olan MUSTIC-AF, KRT etkinliğini hem AF, hem de kalıcı pacemaker ihtiyacı olan AF'li hastalarda ilk kez değerlendiren çalışmadır. Spontan ya da uyarılmış AV ileti bozukluğu nedeni ile kalıcı pacemaker bağımlılığı olan AF'li, NYHA sınıf III, EF değeri %35'ten düşük KY'li 59 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.^[39] Çaprazlama olarak geleneksel sağ ventriküler pace ile biventriküler pacing modlarının etkileri üç aylık süre sonunda karşılaştırılmış, çalışma sonunda 6 dk yürüme mesafesi ve oksijen tüketiminde artış, hastaneye yatış oranlarında ise azalma gözlenmiştir. Bu elde edilen sonucun her iki çalışma kohortunda 9 ve 12 ayda da devam ettiği aynı sene yayınlanan başka bir çalışmada da gösterilmiştir.^[58] Altı aylık çaprazlama fazı tamamlanmadan mortalite, ba-

şarısız implant, elektrodun yerinden kayması, randomizasyon sonrası uyarılmış QRS değerinin <180 msn olması nedenleriyle çalışmadan düşen hasta oranının %42 gibi beklenenden çok yüksek olması bu çalışmanın eleştiri alan önemli noktalarındandır. "Intention-to-treat" prensibi ile tüm analizlerin yapılmış olması da randomizasyonun faydasını, örnek sayısını ve istatistiki gücü azaltmıştır. Bir diğer eleştirilen nokta da başlangıçta 8-12 hafta süreyle sağ ventriküle uyarı vermenin özellikle sistolik fonksiyon bozukluğu olan hasta grubunda daha önce yapılan çalışmalarda gösterildiği üzere bazal özellikleri değiştirmiş ve istenmeyen etkiler yaratmış olabileceği konusundadır. Metodolojik problemlere rağmen bu çalışmada elde edilen faydalı sonuçlar etik nedenlerle daha ileri yeni randomize çalışmaların yapılmasını engellemiştir.

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi ve sağ ventriküle uyarı verme uygulamasını, AVD ablasyonu uygulanmış ancak KY hikayesi olması şartı aranmayan permanent AF'li hastalarda karşılaştıran Post AV-Nodal Ablation Evaluation (PAVE) çalışmasında %88'inde KY hikayesi olan 184 hastanın altı aylık takibinde sınırdan bir anlamlılık derecesiyle EF'de (%46±13'e karşılık %41±13, p=0.03) ve 6 dk yürüme mesafesinde (82.9±94.7 metreye karşılık 61.2±90 metre, p=0.04) iyileşme saptanmıştır. Bunun yanında PAVE çalışmasında yaşam kalitesinde ve klinik sonuçlarda iyileşme gösterilmemiştir.^[41]

Bu çalışmalara ilave olarak pek çok gözlemsel çalışma sinüs ritmindeki hastalarla benzer oranlarda fonksiyonel sınıf, yaşam kalitesi, 6 dk yürüme mesafesi, oksijen tüketimi ve EF'de iyileşme sağlarken, ventrikül çaplarında, mitral ve kalp yetersizliği ile hastaneye yatış ve mortalite oranlarında da azalma elde edildiğini göstermiştir.^[32,34,39,45-47,49,57,59,60] Bu bulgular ileriye dönük dört kohort çalışması ve bir randomize çalışmanın (MUSTIC) alt grubunun dahil edildiği 367'si AF ritminde, toplam 1164 hastayı içeren bir metaanaliz sonuçlarıyla da desteklenmiştir.^[61] Bu metaanalizde hastaların %56'sına AVD ablasyonu uygulanmış olduğu, AF'li hastaların KRT sonrasında anlamlı derecede iyileşme gösterdiği ve EF'de sinüs ritmindeki hastalara benzer veya daha iyi iyileşme elde edilebilirken, fonksiyonel sonuçlarda daha düşük oranda fayda gördükleri saptanmıştır.

The Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT) çalışmasından önce sadece 43 hastalık küçük bir KY çalışmasına permanent AF'li has-

talar dahil edilmiştir.^[39] RAFT çalışması ile birlikte 2010 yılına kadar permanent AF'li toplam 272 hasta randomize KRT çalışmalarında değerlendirilmiştir.^[62] Bu da tüm KRT çalışmalarındaki hastaların %3.6'sını karşılamaktadır.^[63] RAFT çalışması aslında KRT-KİD uygulamasına karşın sadece KİD uygulamasının etkinliğini karşılaştırmak için planlanmış, ancak diğer tüm çalışmalardan çok daha fazla oranda permanent AF'li hasta çalışmaya alınmıştır. Ayrıca bu çalışma intrinsik iletiyi karşılaştıran tek randomize çalışmadır. RAFT çalışmasının ön analizi KRT-KİD uygulanan AF'li hastalarda herhangi bir klinik ya da eşdeğeri sonuçta açık bir iyileşme göstermemiştir. Bununla birlikte çalışma tedavi etkinliğini dışlayacak kadar güçlü değildir ve KRT-KİD uygulamasıyla hastaneye yatışlarda azalmayı işaret eden bir eğilim mevcuttur. Ayrıca sadece hastaların 1/3'ünde %95'in üzerinde ventrikül uyarılması sağlanabilmiş olması ile belirginleşen sub-optimal KRT uygulaması, sonuçları büyük oranda etkilemiş olabilir.

Brignole ve ark.^[64] permanent AF'li ve KRT uygulanan 186 hasta içeren randomize çalışmada 20 aylık takipte ölüm, KY ile hastaneye yatış veya KY'de kötüleşme primer son noktalarında biventriküler pacing ile (%11) sağ ventriküle uyarı vermeye kıyasla (%26) anlamlı azalma saptamışlardır. RAFT bahsedilen tüm çalışmalardan farklı olarak KRT ile AVD ablasyonu yapılan hastalardan sağ ventriküler pacing verilen ya da ventriküler pacinge bağımlı olan hasta grubunda değil sadece intrinsik ileti korunan hasta grubunu karşılaştıran ilk randomize çalışmadır. Gözlemsel çalışmaların KRT faydasının %95'in üzerinde uyarı verilebildiğinde en yüksek olduğunu göstermiş olması nedeni ile aslında bu durum önemlidir.^[47,64] Her ne kadar RAFT çalışmasında hastalarda çok iyi hız kontrolü şartı aransa da hastaların sadece 1/3'ünde ilk 6 ayda %95 ventriküle uyarı verme sağlanabilmiştir. Permanent AF'li hastalarda cihaz kayıtları %90 oranında ventriküle uyarı verme göstermesine rağmen, AVD ablasyonu yapılmadığında bu vuruların %53'ünün aslında füzyon ya da psödofüzyon vurusu olduğu Holter çalışmalarında gösterildiğinden, bu oran olduğundan daha fazla bile saptanmış olabilir.^[23] Bu durum RAFT çalışmasında standart tıbbi hız kontrolünün etkin KRT aktivitesi için yeterli olmadığını düşündürülebilir. Bu güne kadar KY'li ve permanent AF'li hastalarda KRT uygulanan en geniş randomize kontrollü çalışma olan RAFT çalışması klinik olaylar ve onların objektif eşdeğeri göstergelerinde net bir iyileşme göstermemiştir.

Bununla beraber randomizasyon öncesi iyi hız kontrolüne rağmen, düşük BVP oranları ile KRT uygulamasının sub-optimal olduğuna dair kanıtlar vardır.

Resenkronizasyon tedavisinin ventrikül fonksiyonu, egzersiz performansı ve yeniden biçimlenmeyi düzeltici etkisi ventrikül hızı tıbbi olarak kontrol edilen ve etkin BVP sağlanmış (>%85 uyarı verme) olan permanent AF'li 48 hasta ile AVD ablasyonu yapılan (%100 uyarı verme) permanent AF'li 114 hasta da ileriye dönük olarak karşılaştırılmıştır.^[32] Klinik ve ekokardiyografik uzun dönem sonuçları her iki grup arasında vesinüs ritimli KRT uygulanmış 511 hasta ile karşılaştırıldığında hem sinüs ritmindeki hastalarda hem de AF gruplarında değerlendirilen tüm parametrelerde dört yıla yakın uzun dönemde de devam eden iyileşme sağlanmıştır. Bununla beraber AF grupları arasında sadece AVD ablasyonu uygulanan hastalarda EF'de anlamlı artış, ters yeniden biçimlenme ve egzersiz toleransında iyileşme saptanmıştır.

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi uygulanan AF'li ve sinüs ritmindeki hastalarda mortalite, KRT cevapsızlığı, sol ventrikül yeniden biçimlenmesinde değişiklikler, hayat kalitesi ve 6 dk yürüme mesafesinin incelendiği ve iki yıl önce yapılan bir metaanalizde ise 23 gözlemsel çalışmada KRT uygulanan toplam 1795 hastanın %25.5 AF'li olarak saptanmış ve ortalama 33 ay takipte AF varlığının KRT'ye cevapsızlık (%34.5 karşılık %26.7) ve tüm nedenlerle ölüme artışla beraber olduğu bildirilmiştir. AVD ablasyonu ile KRT'ye cevapsızlık oranında %60 azalma sağlanabileceği de gösterilmiştir.^[65] Başka bir gözlemsel çalışmada 45 hastaya AVD ablasyonu ile birlikte KRT, 109 hastaya tıbbi tedavi ile birlikte KRT uygulanmış, tüm hastalarda en az %85 BVP sağlanmış ve AVD ablasyonu KRT birlikte uygulandığında sağkalım anlamlı derecede daha yüksek (%4.3'e karşılık %15.2) bulunmuş, AVD ablasyonunun bağımsız olarak yüksek sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[48]

Bu sonuçlara göre KRT uygulanan hastalarda en yüksek yarar sağlamak için %100 BVP hedeflenmelidir. KRT uygulanmış 36.935 hasta uzaktan monitorizasyon ağı ile takip edilmişler ve artan biventriküler pacing yüzdelerinin mortalite azalması ile beraber olduğu gösterilmiştir.^[66] En uygun uyarı verme oranı %98.4 olarak saptanmış ve %99.6'nın üzerinde oranı olan hastaların daha düşük oranı olan hastalarla karşılaştırıldığında mortalite riskinde %24 azalma olduğu gözlenmiştir. Gözlemsel çalışmalarda yine de daha

sağlıklı hastalara AVD ablasyonu uygulama eğilimi olduğu da dikkate alınmalıdır. Bu güne kadar AF'de KRT uygulanan hastalarda AVD ablasyonu ile tıbbi tedaviyi karşılaştıran tamamlanmış randomize, kontrollü çalışma yoktur. AF'de KRT etkinliği ile ilişkili çalışmalardan önemlilerinin hasta özellikleri, çalışma tasarımı ve primer sonlanma noktaları Tablo 1'de özetlenmiştir.

İleri KY'li AF'li hastalarda KRT endikasyonları

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2007 yılında yayımlanan KRT Kılavuzu ilk kez AF'li hastaları KRT adayları arasına almıştır. LVEF \leq %35, uygun ve yeterli farmakolojik tedaviye rağmen NYHA III-IV sınıfında olan, sol ventrikül dilatasyonlu, permanent AF'si ve AVD ablasyonu endikasyonu olan hastalarda KRT uygulanmasının sınıf IIa ve kanıt düzeyi C ile yapılabileceğini ifade edilmiştir. Kılavuzun 2010 güncellemeninde yeni ve daha geniş ölçekli gözlemsel çalışmaların sonuçlarına dayanarak bu endikasyon ventrikül uyarısına bağımlı hastalar için kanıt düzeyi B, yeterli biventriküler pacing oranı beklenen yavaş ventrikül cevaplı hastalarda kanıt düzeyi C olarak değiştirilmiştir.^[67] İlave üç konu da önemli görülerek kılavuzda üzerinde durulmuştur: Birincisi bu tedavi AF alt grubundaki hastalarda mortalite azaltıcı etkisi konusunda yeterli kanıt olmaması nedeni ile sadece morbidite azaltılması amacını gütmektedir. İkincisi, her ne kadar bu güne kadar yapılmış çalışmalara kalıcı ya da uzun süren direkt AF'li hastalar dahil edilmiş olsalar da bu uygulama aslında permanent AF'li hastalarla sınırlıdır. Bu kısıtlama özellikle ritim kontrolünün bildirilmiş faydaları dikkate alındığında paroksizmal veya direkt AF'li hastaların tedavisinde ciddi bir boşluk oluşturmaktadır. Üçüncü önemli nokta ise QRS \geq 130 olan AF'li hastalara sınırlı olmasıdır. Aslında çalışmalarda ortalama QRS süresi önerilenden çok daha geniştir (165-206 ms) ve sinüs rimindeki hastalardan da farklı olmamalıdır. Her ne kadar sinüs ritmindeki hastalarda QRS ne kadar genişse alınacak faydanın da arttığı gösterilmiş olmakla birlikte QRS sınırı sinüs ritmindeki hastalar için 120 ms ile daha düşük tutulmuştur.

ESC ve AHA/ACC 2012 kılavuzları

Atriyum fibrilasyonlu hastaların çoğunun randomize kontrollü çalışmalara dahil edilmemiş olması ve yüksek ventrikül hızının resenkronizasyon tedavisinin etkinliğini azaltacağı görüşü ile ESC 2012

Tablo 1. Atriyum fibrilasyonunda (AF) KRT etkinliği ile ilişkili çalışmalardan önemlilerinin hasta özellikleri, çalışma dizaynı ve primer sonlanma noktaları

Çalışma	Hasta grubu	Çalışma şekli	Son-nokta
Etienne ^[55]	KY + AF ve KY + sinüs ritmi	AF + KRT (n=11) ve sinüs ritmi + KRT (n=17)	Akut hemodinamik cevap (SKB, Kİ, PKUB)
Leclercq ^[57]	İlaca dirençli dilate KMP sinüs ritminde ya da AF'li	AF + AVDA + KRT (n=15) ve sinüs ritimli + KRT (n=22)	Egzersiz toleransı, NYHA, O ₂ tüketimi ve EF
MUSTIC AF ^[39]	KY + pacemaker ihtiyacı olan AF	Randomize Çaprazlama 3 ay RV pace ve BVP (n=57)	6-dk yürüme mesafesi, O ₂ tüketimi, hayat kalitesi, hastaneye yatış, tercih edilen çalışma periyodu ve mortalite
Brignole ^[64]	Permanent AF + KY	Randomize prospektif AVDA + KRT (n=97) ve AVDA + RV pacing (n=89)	KY nedeni ile ölüm, KY nedeni ile hospitalizasyon veya KY'de kötüleşme
PAVE ^[41]	Hızlı AF + AVDA (%88 hasta KY'li)	Randomize AVDA + RV pace (n=81) ve AVDA + BVP (n=103)	6 dk yürüme mesafesinde iyileşme, yaşam kalitesi, EF
Dong ^[48]	AF+KY	AVDA + KRT (n=45) ve medikal tedavi + KRT (n=109)	Sağ kalım
Ferreira ^[49]	KRT uygulanan KY	Geriye dönük AF + AVDA + KRT (n=26) ve AVDA yapılmayan AF + KRT (n=27) vs sinüs ritimli + KRT (n=78)	Kardiyak ölüm, hospitalizasyon, KRT'ye cevap: NYHA >1 sınıf iyileşerek sağ kalım
Gasparini ^[32]	Permanent AF + KY	İleriye dönük Medikal hız kontrolü + BVP (n= 48) ve AVDA + KRT (n=114) ve sinüs ritmi + KRT (n=511)	Ventriküler fonksiyon, egzersiz performansı, remodeling'de düzeltme
RAFT ^[62]	NYHA II-III EF <%30, QRS >120 msn (AF alt grubu da randomize edilmiş)	KRT + ICD vs ICD AF grubunda ICD (n=115) AF grubunda KRT + ICD (n=114)	Tüm nedenlerden ölüm veya KY nedeni ile hospitalizasyon
Wilton ^[65]	23 gözlemsel çalışma 1795 KRT uygulanan hastanın %25 AF'li	Metaanaliz AF + KRT ve sinüs ritmi + KRT	Ölüm, KRT'ye cevapsızlık, EF değişimi remodeling, hayat kalitesi, 6-dk yürüme mesafesi
Upadhyay ^[61]	4 prospektif + MUSTIC-AF (AF hastalarının %56'sına AVDA uygulanmış)	Metaanaliz AF + KRT (n=367) ve sinüs + KRT (n=797) AVDA uygulanmış	Ölüm, NYHA sınıfı, EF, 6-dk yürüme testi, MLWHF skoru
Ganesan ^[50]	Randomize olmayan 6 çalışma AF + KY	Metaanaliz AVDA + KRT (n=339) ve medikal hız kontrolü (n=429)	Tüm nedenli mortalite, kardiyovasküler mortalite, NYHA sınıfında iyileşme
Khan ^[53]	Semptomatik ilaca dirençli AF, EF <%40, NYHA II-III	Randomize PVI (n=41) ve AVDA + KRT (n=40)	MLWHF, EF, 6-dk yürüme mesafesi, AF atakları

AVDA: Atriyovenriküler düğüm ablasyonu; MLWHF: Minnesota Living with Heart Failure; KMP: Kardiyomiyopati; BVP: Biventriküler pace; PKUB: Pulmoner kapiller uç basıncı; Kİ: Kardiyak indeks; SKB: Sistolik kan basıncı; RV: Sağ ventrikül; PVI: Pulmoner ven izolasyonu.

kılavuzu, AF'li hastalarda KRT önerisi için kanıtları kuvvetli bulmamaktadır.^[68] AF'de KRT uygulaması "kanıtların kesin olmadığı endikasyonlar" başlığı altında değerlendirilmiş ve NYHA sınıf II-IV, en uygun farmakolojik tedaviye rağmen EF değeri düşük olan AF'li hastalarda ya da geleneksel kalp pili endikasyonu olan hastalardaki önerileri: NYHA fonksiyonel sınıf III ve ambulatuvar sınıf IV, QRS genişliği ≥ 120 ms ve EF $\leq 35\%$ ve iyi fonksiyonel sınıfta yaşam beklentisi bir yıldan fazla olan hastalarda KY risklerini azaltmak amacıyla, eğer hastanın yavaş ventrikül hız nedeni ile pacemaker ihtiyacı varsa sınıf IIb ve kanıt düzeyi C, AVD ablasyonu nedeniyle pacemaker bağımlı hasta ise sınıf IIa ve kanıt düzeyi B, ventrikül hızı istirahat halinde 60 ya da altında veya egzersiz esnasında 90 ya da altında ise sınıf IIb ve kanıt düzeyi C endikasyonu ile KRT (KRT-P/KRT-D) uygulanabilir. Görüldüğü üzere kılavuz özellikle yeterli KRT aktivitesi elde edilebilmesi için farmakolojik ya da AVD ablasyonu ile sağlanmış uygun hız kontrolü üzerinde vurgu yapmaktadır. Rehberde RAFT çalışması dışında büyük randomize kontrollü KRT çalışmalarında AF'li hastaların çalışma dışı bırakılmış oldukları vurgulanmakta ve AVD ablasyonu yapılmadan KRT'den AF'li hastaların fayda görebileceğini ileri süren bilgilerin kuvvetinin çalışmaların gözlemsel yapısı nedeni ile sınırlı olduğu ifade edilmektedir.

Daha yeni (2012) ACCF/AHA/HRS Focused Update^[69] ise son yıllarda yayımlanan önemli çalışma ve metaanalizlerin ışığında en uygun tıbbi tedavi altında EF $\leq 35\%$ olan AF'li hastalarda a) eğer hastanın pacemaker'e ihtiyacı varsa veya KRT kriterlerini karşılıyorsa, b) AVD ablasyonu ya da farmakolojik hız kontrolü KRT ile %100'e yakın ventrikül uyarılmasına izin verirse sınıf IIa ve kanıt düzeyi B olarak önerilmektedir. Bu güncellemede 2008 kılavuzundan farklı olarak fonksiyonel sınıf üzerinde durulmamış sadece EF değeri baz alınmış ve kanıt düzeyi C'den B'ye yükseltilmiştir. Sonuç olarak mevcut kılavuzlar permanent AF'li hastalarda kriterler uygun olsa bile sınıf I endikasyon vermemişlerdir.

Sonuç

Kalp yetersizliği beraberinde AF varlığının KRT'den alınacak cevap üzerine önemli negatif etkisi olduğu açıktır. Bu etkileri azaltmak ve sinüs ritmindeki hastalara benzer fayda elde etmek için KRT önce-

sinde AF varlığı veya AF yükünün değerlendirilmesi ve tedavinin buna göre değiştirilmesi ve özellikle çok iyi hız kontrolü sağlanması zorunludur. Gözlemsel çalışmalara ve metaanalizlere dayanarak permanent AF'li hastalar ya da AF yükü yüksek olan hastalarda AVD ablasyonu ile %100 KRT etkinliği sağlamak ve ardından KRT uygulamak kalp fonksiyonları ve hatta sağkalım açısından şimdilik uygun yaklaşım gibi gözükmemektedir. Gözlemsel çalışmalardan elde edilen umut verici iyi sonuçlar AF'li ve KY'li hastalarda AVD ablasyonu etkilerini araştıran ileriye dönük, randomize çok merkezli çalışmaları gerekli kılmıştır. AVERT-AF (Atrio-Ventricular Junction Ablation Followed by Resynchronization Therapy in patients with CHF and AF) ve An-Art study (AV node ablation in CRT) çalışmaları permanent AF'li düşük EF'li KY'de AVD ablasyonu beraberinde KRT uygulamasının farmakolojik tedaviye göre fonksiyonel kapasiteyi daha fazla iyileştirip iyileştirmeyeceğini araştırmak üzere planlanmıştır.^[70,71] Ancak şurası açıktır ki akut hemodinamik etkiler ve fonksiyonel kapasitede iyileşmenin yanısıra bu çalışmalarda majör sonlanma noktaları daha güçlü seçilmeli, özellikle mortalite üzerine etkinlik incelenmelidir. Mortaliteyi azaltıcı etkinin belirlenmesi için geniş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. Diğer taraftan KRT gibi pahalı tedavilerde çok net açıklanamayan önemli cevapsızlık oranları da dikkate alındığında hasta seçimi yapılırken AF varlığı, özellikle iyi hız kontrolü sağlanamayacağı düşünülen hastalarda önemli caydırıcı bir etken olmalıdır. AF'de KRT uygulaması kararı verilirken, genel bir yaklaşım yerine randomize çalışmalar sonlanana kadar uluslararası kılavuzların önerilerine uygun şekilde ve fayda-zarar oranı hasta bazında iyi değerlendirilerek planlanma yapılması daha doğru olacaktır.

Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.

KAYNAKLAR

1. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. N Engl J Med 2001;344:873-80.
2. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med 2002;346:1845-53.
3. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart

- failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2026-33.
4. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-50.
 5. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-49.
 6. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115-40.
 7. Pozzoli M, Cioffi G, Traversi E, Pinna GD, Cobelli F, Tavazzi L. Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: a prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:197-204.
 8. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2003;91:2-8.
 9. van den Berg MP, Tjeerdsma G, Jan de Kam P, Boomsma F, Crijns HJ, van Veldhuisen DJ. Longstanding atrial fibrillation causes depletion of atrial natriuretic peptide in patients with advanced congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002;4:255-62.
 10. 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.
 11. Khairallah F, Ezzedine R, Ganz LI, London B, Saba S. Epidemiology and determinants of outcome of admissions for atrial fibrillation in the United States from 1996 to 2001. *Am J Cardiol* 2004;94:500-4.
 12. 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.
 13. Daubert JC. Introduction to atrial fibrillation and heart failure: a mutually noxious association. *Europace* 2004;5 Suppl 1:1-4.
 14. Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, Fletcher RD, Farrell L, Cohn JN. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT Studies. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;87:VI102-10.
 15. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, Fonarow GC, Hamilton MA, Woo MA, et al. Improving survival for patients with atrial fibrillation and advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1458-63.
 16. Mahoney P, Kimmel S, DeNofrio D, Wahl P, Loh E. Prognostic significance of atrial fibrillation in patients at a tertiary medical center referred for heart transplantation because of severe heart failure. *Am J Cardiol* 1999;83:1544-7.
 17. Crijns HJ, Tjeerdsma G, de Kam PJ, Boomsma F, van Gelder IC, van den Berg MP, 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.
 18. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan 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.
 19. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol* 1998;32:695-703.
 20. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, Granger CB, Michelson EL, McMurray JJ, et al. 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.
 21. Hoppe UC, Casares JM, Eiskjaer H, Hagemann A, Cleland JG, Freemantle N, et al. Effect of cardiac resynchronization on the incidence of atrial fibrillation in patients with severe heart failure. *Circulation* 2006;114:18-25.
 22. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007;28:2256-95.
 23. Kamath GS, Cotiga D, Koneru JN, Arshad A, Pierce W, Aziz EF, et al. The utility of 12-lead Holter monitoring in patients with permanent atrial fibrillation for the identification of non-responders after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1050-5.
 24. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-37.
 25. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008;117:350-408.

26. Ueng KC, Tsai TP, Tsai CF, Wu DJ, Lin CS, Lee SH, et al. Acute and long-term effects of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker in symptomatic patients with chronic lone atrial fibrillation and normal ventricular response. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:303-9.
27. Hoppe UC. Resynchronization therapy in the context of atrial fibrillation: benefits and limitations. *J Interv Card Electrophysiol* 2007;18:225-32.
28. Lau CP, Jiang ZY, Tang MO. Efficacy of ventricular rate stabilization by right ventricular pacing during atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:542-8.
29. Simpson CS, Yee R, Lee JK, Braney M, Klein GJ, Krahn AD, et al. Safety and feasibility of a novel rate-smoothed ventricular pacing algorithm for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001;142:294-300.
30. Kerr AJ, Williams MJ, Stewart RA. Ventricular rate and beat-to-beat variation of stroke volume in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2001;87:1116-9, A9.
31. Ciaramitaro G, Sgarito G, Solimene F, Maglia G, Vicentini A, DI Donato G, et al. Role of rate control and regularization through pacing in patients with chronic atrial fibrillation and preserved ventricular function: the VRR study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:866-74.
32. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, Fantoni C, Kawabata M, Galimberti P, et al. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:734-43.
33. Schütte F, Lüdorff G, Grove R, Kranig W, Thale J. Atrioventricular node ablation is not a prerequisite for cardiac resynchronization therapy in patients with chronic atrial fibrillation. *Cardiol J* 2009;16:246-9.
34. Khadjooi K, Foley PW, Chalil S, Anthony J, Smith RE, Frenneaux MP, et al. Long-term effects of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2008;94:879-83.
35. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Musso G, Mureddu R, Bottoni N, 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.
36. Natale A, Zimmerman L, Tomassoni G, Newby K, Leonelli F, Fanelli R, 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.
37. Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, Patel PJ, Munger TM, Rea RF, et al. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1043-51.
38. Sweeney MO, Wathen MS, Volosin K, Abdalla I, DeGroot PJ, Otterness MF, et al. Appropriate and inappropriate ventricular therapies, quality of life, and mortality among primary and secondary prevention implantable cardioverter defibrillator patients: results from the Pacing Fast VT REduces Shock Therapies (PainFREE Rx II) trial. *Circulation* 2005;111:2898-905.
39. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:1780-7.
40. Brignole M, Gammage M, Puggioni E, Alboni P, Raviele A, Sutton R, et al. Comparative assessment of right, left, and biventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:712-22.
41. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MH, et al. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1160-5.
42. Garrigue S, Bordachar P, Reuter S, Jaïs P, Haïssaguerre M, Clementy J. Comparison of permanent left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a prospective hemodynamic study. *Card Electrophysiol Rev* 2003;7:315-24.
43. Puggioni E, Brignole M, Gammage M, Soldati E, Bongiorni MG, Simantirakis EN, et al. Acute comparative effect of right and left ventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:234-8.
44. Hay I, Melenovsky V, Fetis BJ, Judge DP, Kramer A, Spinelli J, et al. Short-term effects of right-left heart sequential cardiac resynchronization in patients with heart failure, chronic atrial fibrillation, and atrioventricular nodal block. *Circulation* 2004;110:3404-10.
45. Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N, Baker CM, Mera FV, Smith AL, 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.
46. Molhoek SG, Bax JJ, Bleeker GB, Boersma E, van Erven L, Steendijk P, et al. Comparison of response to cardiac resynchronization therapy in patients with sinus rhythm versus chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;94:1506-9.
47. Gasparini M, Auricchio A, Metra M, Regoli F, Fantoni C, Lamp B, et al. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008;29:1644-52.
48. Dong K, Shen WK, Powell BD, Dong YX, Rea RF, Friedman PA, et al. Atrioventricular nodal ablation predicts survival benefit in patients with atrial fibrillation receiving cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2010;7:1240-5.
49. Ferreira AM, Adragão P, Cavaco DM, Candeias R, Morgado FB, Santos KR, et al. Benefit of cardiac resynchronization therapy in atrial fibrillation patients vs. patients in sinus

- rhythm: the role of atrioventricular junction ablation. *Europace* 2008;10:809-15.
50. Ganesan AN, Brooks AG, Roberts-Thomson KC, Lau DH, Kalman JM, Sanders P. Role of AV nodal ablation in cardiac resynchronization in patients with coexistent atrial fibrillation and heart failure a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:719-26.
 51. De Potter T, Berruezo A, Mont L, Matiello M, Tamborero D, Santibañez C, et al. Left ventricular systolic dysfunction by itself does not influence outcome of atrial fibrillation ablation. *Europace* 2010;12:24-9.
 52. MacDonald MR, Connelly DT, Hawkins NM, Steedman T, Payne J, Shaw M, et al. Radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation in patients with advanced heart failure and severe left ventricular systolic dysfunction: a randomised controlled trial. *Heart* 2011;97:740-7.
 53. Khan MN, Jaïs P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, et al. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008;359:1778-85.
 54. Hsu LF, Jaïs P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2373-83.
 55. Etienne Y, Mansourati J, Gilard M, Valls-Bertault V, Bosch J, Benditt DG, et al. Evaluation of left ventricular based pacing in patients with congestive heart failure and atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;83:1138-40, 9.
 56. Leclercq C, Cazeau S, Le Breton H, Ritter P, Mabo P, Gras D, et al. Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1825-31.
 57. Leclercq C, Victor F, Alonso C, Pavin D, Revault d'Allones G, Bansard JY, et al. Comparative effects of permanent biventricular pacing for refractory heart failure in patients with stable sinus rhythm or chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;85:1154-6, 9.
 58. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISITE STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:111-8.
 59. Delnoy PP, Ottervanger JP, Luttikhuis HO, Elvan A, Misier AR, Beukema WP, et al. Comparison of usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure versus patients with sinus rhythm and heart failure. *Am J Cardiol* 2007;99:1252-7.
 60. Kiès P, Leclercq C, Bleeker GB, Crocq C, Molhoek SG, Poulain C, et al. Cardiac resynchronisation therapy in chronic atrial fibrillation: impact on left atrial size and reversal to sinus rhythm. *Heart* 2006;92:490-4.
 61. Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A, Ruskin J, Singh JP. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1239-46.
 62. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385-95.
 63. Wells G, Parkash R, Healey JS, Talajic M, Arnold JM, Sullivan S, et al. Cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2011;183:421-9.
 64. Brignole M, Botto G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, Oddone D, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J* 2011;32:2420-9.
 65. Wilton SB, Leung AA, Ghali WA, Faris P, Exner DV. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm* 2011;8:1088-94.
 66. Hayes DL, Boehmer JP, Day JD, Gilliam FR 3rd, Heidenreich PA, Seth M, et al. Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival. *Heart Rhythm* 2011;8:1469-75.
 67. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, et al. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2010;31:2677-87.
 68. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787-847.
 69. Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, Dimarco JP, Dunbar SB, Estes NA 3rd, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1297-313.
 70. Hamdan MH, Freedman RA, Gilbert EM, Dimarco JP, Ellenbogen KA, Page RL. Atrioventricular junction ablation followed by resynchronization therapy in patients with congestive heart failure and atrial fibrillation (AVERT-AF) study design. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:1081-8.
 71. Sticherling C. Atrioventricular (AV) node ablation in cardiac resynchronization therapy. www.clinicaltrials.gov/NCT00260546.

Anahtar sözcükler: Atriyum fibrilasyonu; elektrokardiyografi; kalp pili, yapay/ standartlar; kardiyak resenkronizasyon tedavisi / standartlar; kalp yetersizliği; tedavi sonucu.

Key words: Atrial fibrillation; electrocardiography; cardiac pacing, artificial /standards; cardiac resynchronization therapy/standards; heart failure; treatment outcome.