



Özel Sayı 2, 2010 (55 - 62)

Oktay ERGENE

Zehra İlke AKYILDIZ

İletişim (Correspondence)

Zehra İlke AKYILDIZ
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi II. Kardiyoloji Kliniği, İZMİR

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi II. Kardiyoloji Kliniği, İZMİR

YAŞLILARDA ATRİYAL FİBRİLASYON VE ANTİKOAGÜLASYON



ÖZ

Atriyal fibrilasyon (AF) koordinasyonsuz atriyal aktivasyon ve buna bağlı mekanik işlev bozukluğu ile karakterize bir supraventriküler aritmidir. İleri yaşla birlikte AF prevalansı artar. Oktogeneryanların %10'nundan fazlasında AF mevcuttur ve bu hasta grubunda AF genellikle kardiyovasküler hastalıklarla birlikte göstermektedir. Atriyal fibrilasyonun en ciddi komplikasyonu arteriyel tromboembolidir ve klinik olarak en belirgin bulgu ise iskemik inmedir. Emboli gelişimi risk faktörlerinin varlığına göre değişmektedir ve yaş artışı ile birlikte AF kaynaklı inme insidansı yükselme eğilimindedir. Atriyal fibrilasyonun tipinden (Paroksizmal, persistan, kronik) bağımsız olarak warfarin ile antikoagülasyon tüm hastalarda klinik tromboemboli riskini azaltmaktadır. Ancak yaşlı hastalarda warfarin kullanımı ile kanama riski de artmaktadır. Bu nedenle AF'li yaşlı hastalardaki antikoagülasyona yaklaşım bireyselleştirilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Atriyal fibrilasyon; İnme; Yaşlı; Antikoagülasyon.

ANTICOAGULATION FOR ATRIAL FIBRILLATION IN ELDERLY



ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is an arrhythmia characterized by disorganized atrial depolarizations without effective contraction. Prevalence of AF increases with age and in elderly AF is generally associated with cardiovascular diseases. The most serious complication of AF is arterial thromboembolism and its most significant clinical outcome is stroke. Development of embolism varies according to the risk factors and stroke incidence associated with AF tends to increase with age. Anticoagulation with warfarin attenuates the risk of thromboembolism in all patient groups Independent from the type of AF (Paroxysmal, persistent, chronic). However, in elderly administration of warfarin increases the risk of hemorrhage. Therefore anticoagulation of older patients with AF should be individualized.

Key Words: Atrial fibrillation; Stroke; Aged; Anticoagulation.

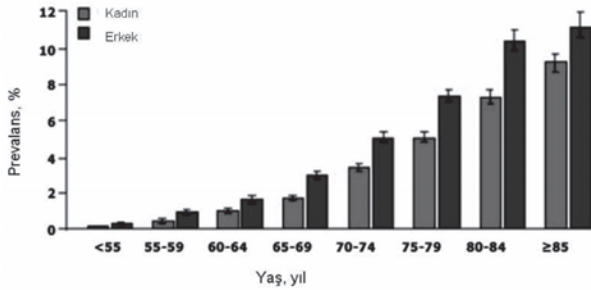


GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon (AF) koordinasyonsuz atriyal aktivasyon ve buna bağlı mekanik işlev bozukluğu ile karakterize bir supraventriküler taşiaritmidir. Elektrokardiyografide tutarlı P dalgaları, amplitüd, biçim ve zamanlama açısından değişken, hızlı osilasyonlar ya da fibrilatör (f dalgası) dalgalarına yer değiştirir; ventrikül yanıtı düzensizleşir (1).

Atriyal fibrilasyon klinikte karşılaşılan en yaygın aritmidir. Hayat boyu AF gelişme riski yaklaşık %'25'tir (2). Aritmi nedenli hastaneye yatışların yaklaşık üçte birinden AF sorumludur. Kuzey Amerika'da tahminen 2.3 milyon kişide, Avrupa Birliği ülkelerinde de 4.5 milyon kişide paroksizmal ya da persistan AF olduğu tahmin edilmektedir. Atriyal fibrilasyon prevalansı genel nüfusta %0.4-1 arasında değişmektedir (3). Atriyal fibrilasyon insidansı yaşla birlikte artmaktadır (4). Oktogeneryanların %10'nundan fazlasında AF mevcuttur ve bu hasta grubunda AF genellikle kardiyovasküler hastalıklarla birliktelik göstermektedir (5). Yaklaşık 1.9 milyon kadın ve erkeğin katılımı ile oluşturmuş kesitsel bir çalışmanın sonucunda 55 yaş altındakilerde AF prevalansının %0.1 iken 85 yaş üzerindeki kişilerde %9'dan fazla olduğu tespit edilmiştir. Tüm yaş gruplarında AF prevalansı, erkeklerde kadınlara göre daha yüksek saptanmıştır (Şekil-1) (3).

Şekil 1— ATRIA kohortunda yaşlara göre AF prevalansı (3).

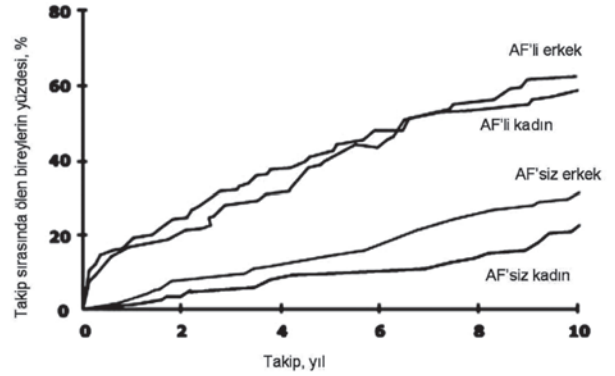


Atriyal fibrilasyonlu hastalarda mortalite, normal sinüs ritmi olan hastaların yaklaşık iki katı olup; alta yatan kalp hastalığının şiddetiyle bağlantılıdır (4). Framingham Kalp Çalışmasındaki 55-74 yaş aralığındaki 5209 bireyin on yıllık takibinde AF'li bireylerde mortalitenin yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.001$) (Şekil 2) (6). Benzer bir sonucun 75-94 yaş aralığında da devam ettiği gözlenmiştir.

Ülkemizde yapılan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının (7) 2006-2007 taramasına kadar izlenen kohortu Türk toplumunda kronik

AF prevalansı, insidansı ve mortalitesi öne dönük ve kesitsel olarak analiz edilmiştir. Çalışma sonucunda AF genel prevalansı %1.25 ve dağılımı 32-59, 60-69 ve ≥ 70 yaş gruplarında sırasıyla %0.46, %2.09 ve %2.49 olarak saptanmıştır. Genel insidans 1000 kişi-yılı başına 1.35 bulunmuştur ve aynı yaş gruplarına göre insidans dağılımı sırasıyla 0.31, 1.98 ve 3.50 olarak belirlenmiştir. Prevalans ve insidans hızları tüm yaş gruplarında kadınlarda erkeklerden daha yüksek saptanmıştır (kadın/erkek oranı, prevalans için 1.69, insidans için 1.19). Toplam mortalite 100 kişi-yılı başına 6.8 bulunmuştur. Türk yetişkinlerinde, kronik AF insidansının yılda 35 bin (22 bini kadın), prevalansının ise halen 310 bin (200 bini kadın; 60-69 yaş grubunda 113 bin; ≥ 70 yaş grubunda 94 bin) olduğu tahmin edilmektedir (7).

Şekil 2— Atriyal fibrilasyon mortaliteyi artırır (6).



Atriyal fibrilasyonun en ciddi komplikasyonu arteriyel tromboembolidir ve klinik olarak en belirgin bulgu ise iskemik inmedir. Gelişen arteriyel tromboemboli vakalarının ancak %7'sini periferik embolizasyon oluşturmaktadır. Otopsi çalışma sonuçlarının çoğu santral sinir sistemi dışı embolinin subklinik olduğunu göstermiştir (2,8,9). Atriyal fibrilasyon hastalarında gelişen kardiyembolik iskemik inmelerin başlıca kaynağının, sol atriyal appendeksteki (AA) staz sonucu trombus oluşumu olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte AF'li hastalarda gelişen inmelerin yaklaşık %25'i intrinsik serebrovasküler hastalıklardan, diğer kardiyak emboli kaynaklarından ve proksimal aortadaki aterosklerotik plaklarından kaynaklanmaktadır. Oktogeneryanlarda gelişen inmelerin %36'sına AF eşlik etmektedir. Eşlik eden risk faktörlerine bağlı olarak yıllık inme riski bu yaş grubunda %3-%8 arasında değişmektedir ki yaşlıların yarısında hipertansiyon (HT) ve %12'sinde karotis arter hastalığı mevcuttur (10). Sol AA'da seri halinde yapılan transözefajiyal ekokardiyografi (TÖE) incelemelerinde, AF sırasında gerçekleşen organize



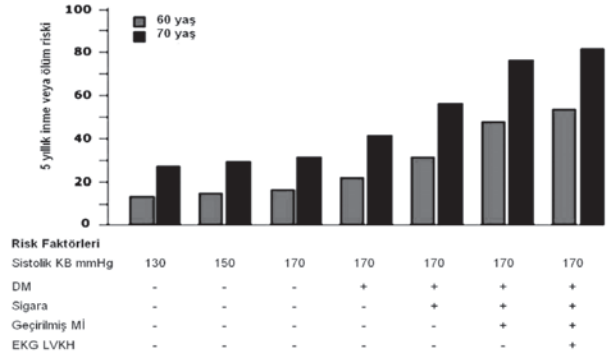
mekanik kontraksiyon kaybı sonucunda sol AA akım hızlarında bir azalma olduğu gösterilmiştir (10). Klinik tedavide trombus oluşumu için AF'nin yaklaşık 48 saat boyunca sürdüğü varsayılmakla birlikte; TÖE'de daha kısa sürelerde oluşmuş trombuslar da saptanmıştır (10). İster elektriksel ya da farmakolojik yöntemle, ister kendiliğinden olsun başarılı bir kardiyoversiyondan sonra tromboembolik olay riskindeki artışın sorumlusunun sol AA'daki "stunning" olabileceği belirtilmiştir. Atriyal "stunning" kardiyoversiyondan hemen sonra maksimum düzeyde olup; AF süresine bağlı olarak bazen üç, dört haftayı bulabilir (10). Atriyal fibrilasyon süresi 48 saatten uzun olan ya da sürenin bilinmediği bütün hastalarda kardiyoversiyon sırasında ve daha sonra en az dört hafta boyunca antikoagülasyon önerilmektedir.

Atriyal fibrilasyonun tipinden (Paroksizmal, persistan, kronik) bağımsız olarak warfarin ile antikoagülasyon tüm hastalarda klinik tromboemboli riskini azaltmaktadır. Emboli gelişimi risk faktörlerinin varlığına göre değişir ve bu nedenle farklı risklere sahip hastalar risk tabakalama sistemi ile değerlendirilir. Yaş artışı ile birlikte AF kaynaklı inme insidansı yükselme eğilimindedir. Elli ile 89 yaş aralığındaki 27202 inme gelişmemiş AF tanılı hastanın takip edildiği bir çalışmada ileri dönemde gelişebilecek inme riski yaş gruplarına göre incelenmiştir (Hasta başına her yıl için iskemik inme gelişme riski yaş grupları için sırası ile, 50-59 yaş: %1.3, 60-69 yaş: %2.2, 70-79 yaş: %4.2, 80-89 yaş için: %5.1) (11,12). Genel popülasyonla karşılaştırıldığında AF, inme gelişme riskini kadınlarda (RR=2.4) ve erkeklerde (RR=3.0) arttırmıştır (12).

Non-valvüler AF hastalarında tromboembolik riski ve aspirin veya warfarinin faydasını öngörebilmek için yapılan çalışmaların ışığı altında risk modelleri oluşturulmuştur (13). Majör risk modelleri şunlardır: CHADS₂ skorlaması (13), Atriyal Fibrilasyonda İnmeyi Önleme (SPAF) araştırmacıları(14), Sekizinci Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Birliği (ACCP) Ortak Görüş Bildirisi (15), Amerikan Kardiyoloji Birliği, Amerikan Kalp Birliği ve Avrupa Kardiyoloji Demeği (ACC/AHA/ESC) 2006 AF kılavuzu (10), Atriyal Fibrilasyon Araştırmacıları (AFI) (16), Framingham Kalp Çalışmasından toplum temelli risk modeli (17). Bütün bu risk modellerinde kendilerine has yüksek risk faktörleri saptanmasına karşın; tüm modellerde ortak üç yüksek risk faktörü saptanmıştır ki bunlar geçirilmiş embolik olay, hipertansiyon ve ileri yaştır (13). Bu sonuç, AF hastalarında iskemik inme gelişiminde ileri yaşın ne kadar önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Framingham Kalp Çalışmasının verilerinden başlangıçta warfarin tedavisi uygulanmamış yeni başlangıçlı AF tanılı 705 hasta beş yıllık izlem ile değerlendirilmiştir (17). Elde edilen veriler ışığında toplum temelli bir risk modeli oluşturulmuştur. Beş yıllık izlem süresince 83 hastada inme (%2.9/yıl) ve 382 hastada inme veya ölüm (%13.4/yıl) gelişmiştir. İnme gelişiminde rol alan risk faktörlerinin

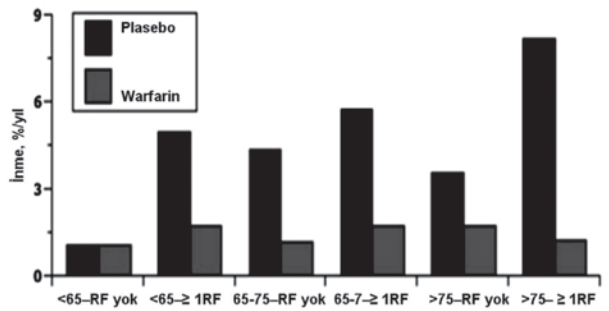
sorgulandığı çok değişkenli analizde elde edilen veriler klinik çalışmalar ile benzer sonuçlara sahiptir (Şekil 3) (17). Saptanan risk faktörleri şunlardır: İleri yaş, kadın cinsiyet, yüksek sistolik kan basıncı değeri, diabetes mellitus (DM), geçirilmiş inme veya geçici iskemik atak (GİA) (17). Kontrol gruplarında antitrombotik tedavi uygulanmamış, beş adet randomize kontrollü çalışma verilerinin analizi sonucunda AF'li hastalardaki iskemik inme ve sistemik emboli gelişimi için risk faktörleri saptanmıştır. Bu çalışmada da geçirilmiş inme veya GİA, DM, HT, kalp yetersizliği (KY) ve ileri yaş risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (18). Genel olarak bakıldığında plaseboyla karşılaştırıldığında, warfarin ile tedavi edilen grupta inme insidansında ortalama %68 azalma saptanmıştır. Bu durumun tek istisnası risk faktörü bulunmayan 65 yaş altı AF'li hastalardır ki bu grup yalnız AF'li (lone AF) hastalar warfarin tedavisinden fayda görmemiştir ve en düşük inme riski bu grupta saptanmıştır (%1/yıl) (Şekil 4) (18).

Şekil 3— Seçilen risk faktörlerinin öngörülen beş yıllık inme veya ölüm riski üzerine etkisi (17).



KB: kan basıncı, DM: Diabetes mellitus, MI: miyokard infarktüsü, EKG LVKH: EKG sol ventrikül hipertrofisi.

Şekil 4— Risk faktörlerinin varlığına ve yaşa göre AF'li hastalarda inme riski (18).



RF: Risk Faktörü



Risk modelleri inme riskini öngörmede birbirine benzer yeterliliğe sahipse de içlerinden CHADS₂ (Cardiac Failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke [Doubled]) skorlama sistemi nonvalvüler AF'li hastaların risk tabakalamasında klinik olarak en kullanışlı modeldir (13). CHADS₂ skorlama modelinin prediktif değeri 11000'nin üstünde hastayı içeren geniş bir kohortta onaylanmıştır. (8, 19). CHADS₂, AFI ve SPAF modellerinden türetilen bir modeldir. CHADS₂ risk indeksi puanlama sistemine dayalıdır. İnme veya GİA hikayesi 2 puan; >75 yaş, HT, DM veya KY 1 puan olarak değerlendirilmiştir. Toplam puan CHADS₂ skorunu göstermektedir. CHADS₂ skorlama sistemine göre puanlama ve sonucuna göre önerilen antikoagülasyon uygulaması Şekil 5'te gösterilmiştir.

Şekil 5— CHADS₂ skoruna göre risk değerlendirmesi ve sonucuna göre önerilen tedavi (10).

Inmenin Önlenmesi		
CHADS ₂ Risk Kriteri	Risk Değeri	
Geçirilmiş inme veya GİA	2	
Yaş > 75	1	
Hipertansiyon	1	
Diabetes mellitus	1	
Kalp yetersizliği	1	
	Risk değerlerinin toplamı CHADS ₂ skoruna eşittir	

CHADS ₂ skoru	Ayarlanmış İnme Oranı (%/yıl) (GA %95)	Önerilen Tedavi
0	1.9 (1.2-3.0)	Aspirin. 81-325 mg/gün
1	2.8 (2.0-3.8)	Aspirin. 81-325 mg/gün veya Warfarin (INR 2.0-3.0 hedef 2.5)
2	4.0 (3.1-5.1)	Warfarin (INR 2.0-3.0 hedef 2.5)
3	5.9 (4.6-7.3)	Warfarin (INR 2.0-3.0 hedef 2.5)
4	8.5 (6.3-11.1)	Warfarin (INR 2.0-3.0 hedef 2.5)
5	12.5 (8.2-17.5)	Warfarin (INR 2.0-3.0 hedef 2.5)
6	18.2 (10.5-27.4)	Warfarin (INR 2.0-3.0 hedef 2.5)

Atriyal fibrilasyon hastalarında inme riskini bireysel değerlendirmek gerekir. İnme riski %2/yıl'ın altında olan has-

talar oral antikoagülasyondan fayda görmezken; inme riski %6/yıl'dan yüksek olan hastalarda inmeyi önlemede oral antikoagülasyon ile ciddi fayda sağlanır. Yıllık inme riski %3-5 olan hastalarda ise rutin antikoagülasyonun sağlayacağı fayda ile ilgili görüşler bölünmüş durumdadır (20). ACC/AHA/ESC 2006 AF kılavuzunda öngörülen risk kategorileri ve bu kategorilere göre antitrombotik tedavi önerileri Şekil 6'da belirtilmiştir (10).

Hasta yaşı, inme için tutarlı bağımsız bir tahmin göstergesidir; ancak yaşlılarda antikoagülasyon ilaçlarla ilişkili kanama riski de yüksektir (21). Etkili bir inme profilaksisi açısından kanama riski gözetilerek yaşlı hastaların özel olarak değerlendirilmesi önemlidir (22). Atriyal fibrilasyon ilişkili inmeler daha yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir. Bu nedenle halk sağlığı yönünden AF ilişkili inmenin önlenmesi gayet önemlidir. Warfarin kullanılmadığı durumda inme için en yüksek riske sahip hasta grubu yaşlılardır; bununla birlikte warfarin kullanılması halinde kanama için en yüksek riske sahip hasta grubu yine yaşlılardır. ATRIA kohortunda ileri yaş grubundaki hastalarda warfarin ilişkili ekstrakraniyal ve intrakraniyal kanama oranlarının yüksek olduğu saptanmıştır (23) (Şekil 7). Warfarin kullanımı ile inme riskinde %68, mortalitede %33 azalma sağlanmaktadır (24).

Warfarin tedavisine uyumun değerlendirildiği çalışmalarda hasta yaşının tedaviye başlamada caydırıcı, hekimi korkutucu bir faktör olduğu saptanmıştır (25). Bu durumun nedenleri şunlardır: Hasta uyumsuzluğu, uzak yerlerde ikamet edenlerde INR monitorizasyon zorluğu, tekrarlayan düşmeler, kognitif bozulma, gastrointestinal kanama hikayesi, HT, serebral kanama, çoklu ilaç kullanımı ve ilaç etkileşimleri (26,27). Yaşlı hastalarda risk, yarar oranının değerlendirilmesi antikoagülasyon tedavisi açısından önemlidir.

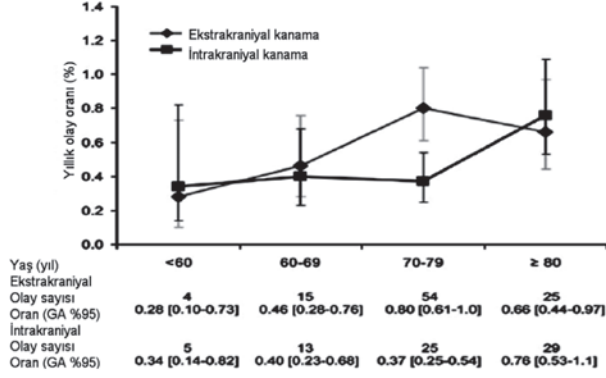
Şekil 6— ACC/AHA/ESC 2006 AF kılavuzunda önerilen antitrombotik tedavi yaklaşımı(10)

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

^aMekanik kapak varsa, INR hedefi 2.5'tan büyük olmalıdır.
INR, international normalized ratio, uluslararası normalleştirilmiş oran; sol V, sol ventrikül; GİA, geçici iskemik atak.



Şekil 7— ATRIA kohortunda yaş gruplarına göre saptanan warfarin ilişkili yıllık ekstrakraniyal ve intrakraniyal kanama sıklığı (24).



Bu hastalarda kanama riskini azaltmak adına bazı kaynaklarda genç hastalara göre daha düşük INR hedefi (1.8-2.5) önerilmektedir. Ancak yaşlılarda bile inmeyi önlemek için gereken optimal INR değeri 2.0-3.0 aralığındadır. INR değerinin <2.0 olması halinde intrakraniyal kanama yönünden hasta güvence altına alınsa dahi gelişebilecek inme yönünden hasta büyük bir risk altındadır (28,29). Warfarinin kontraendike olduğu hastalarda aspirin kullanımı önerilmekle birlikte aspirinin inmeyi önlemede warfarin kadar etkili olmadığı bilinmektedir. Aspirin kullanımı ile inme riski yaklaşık %21 azalmaktadır ve warfarine göre daha az kanama komplikasyonu ile karşılaşmaktadır ancak yaşlılarda gastrointestinal yan etkileri ve kanama komplikasyonları halen ön plana çıkmaktadır. Küçük çaplı bir çalışmada 80-90 yaşları arasındaki hastaların gastrointestinal şikayetler nedeni ile warfarine göre aspirini daha çok bırakma eğiliminde oldukları saptanmıştır (30). Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged (BAFTA) çalışmasında AF'li 75 yaş üstü hastalar warfarin (INR 2.0-3.0) ve aspirin (75 mg/gün) tedavilerine randomize edilmişlerdir. Ortalama yaşın 81 olduğu 973 hasta yaklaşık 2.7 yıl takip edilmiştir. İntrasebral kanama dahil olmak üzere majör kanama riski her iki tedavi grubunda da benzer saptanmıştır. Trombotik olay sıklığı warfarin ve aspirin gruplarında sırasıyla %1.8/yıl ve %3.8/yıl ($p=0.003$) saptanmıştır. (31, 32). Benzer çalışmaların katıldığı bir metaanaliz ve BAFTA çalışmasının sonuçlarına bakıldığında doz ayarlı warfarin tedavisi ile antiplatelet tedaviye göre tüm inmelerde yaklaşık %40 sıklığında rölatif risk azalması sağlanmıştır. (33). Bu sonuçlar belirgin bir kontraendikasyon olmadığı sürece AF'li yaşlı hastalarda warfarin ile antikoagülasyonu desteklemektedir. Yaşlı hastalarda antikoagülasyonun faydası bilinmekle birlikte kanama

yönünden riskler iyi değerlendirilmelidir. Bu amaçla yapılan bir çalışmada oral antikoagülasyon tedavisi önerilmiş 80 yaş üstü 323 hasta, 29 aylık takiple kanama insidansı ve ilişkili faktörlerin belirlenmesi açısından değerlendirilmiştir. Majör kanama oranı 2.4 olay/hasta-ay olarak belirlenmiştir. Çok değişkenli analiz sonucunda kanama riski ile ilişkili faktörler önem sırasına göre şu şekilde saptanmıştır: 1- Oral antikoagülasyon kullanımı ile ilgili yetersiz eğitim (Odds Oranı [OR] 8.8, 95% GA 2.0-50) 2- Çoklu ilaç kullanımı OR 6.1, 95% GA 1.2-42) 3- INR>3.0 (OR 1.08, 95% GA 1.03-1.14) (34). Antikoagülasyon tedavisi başlamadan önce hastanın kanama yönünden yüksek riskli olup olmadığı değerlendirilebilir. Bu amaçla üç tane kanama risk modeli yaratılmış ve çalışmalarla klinik uygulamalarda kullanımı onaylanmıştır. Bu modellerden daha yaşlı popülasyonu değerlendiren modelde kanama riskini gösteren sekiz adet değişken saptanmıştır. Bunlar: Yaş ≥ 70 , cinsiyet, geçirilmiş eski veya yeni kanama, alkol/ilâç istismarı, DM, anemi, antiplatelet tedavi kullanımı (35). Bu faktörlerin belirlenmiş olmasına rağmen her hasta bireysel olarak değerlendirilmelidir. Örneğin DM ve yaş kanama için tek başına bağımsız birer risk faktörü olmasına rağmen aynı faktörler inme için de bağımsız risk faktörleridir. Çalışmada inme yönünden en yüksek riskli grupta saptanan %5.4'lük majör kanama riski; en yüksek riskli AF hasta grubundaki yıllık inme riski olan %7 ile beraber değerlendirilmelidir (35).

Gastrointestinal sistem kanama riski ve inmeyi önlemede göreceli faydanın değerlendirildiği başka bir çalışmada ise yıllık GİS kanama riski %10'nun altında olan AF'li çoğu hastada warfarin kullanımı tercih edilen yaklaşım olması gerektiği saptanmıştır (36).

Bu bilgilerin ışığı altında tromboembolinin önlenmesi için ACC/AHA/ESC 2006 AF kılavuzunda yaşlı hastalar ile ilgili antikoagülasyon önerileri şu şekildedir (10):

Sınıf I. Birden çok orta derecede risk faktörü olan hastalarda vitamin K antagonistleri ile antikoagülasyon önerilmektedir. Bu faktörler arasında ≥ 75 yaş, HT, KY, sistolik sol ventrikül (LV) işlev bozukluğu (%35 ya da daha düşük ejeksiyon fraksiyonu ya da %25'in altında fraksiyonel kısalma) ve DM bulunmaktadır (*Kanıt Düzeyi: A*).

Sınıf II-a. Valvüler olmayan AF ve geçerliliği gösterilmiş risk faktörlerinden (≥ 75 yaş (özellikle kadın hastalar), HT, KY, sol V işlev bozukluğu ya da DM) biri bulunan hastalarda, kanama komplikasyonları açısından risk değerlendirmesi, hastanın kendi durumuna uyarlanan kronik antikoagülasyonu güvenli bir biçimde sürdürme yetisi ve hasta ter-



cihleri temelinde, birincil tromboemboliden korunma amacıyla aspirin ya da K vitamini antagonistleri ile antitrombotik tedavi uygulanması akla uygundur (*Kanıt Düzeyi: A*).

Sınıf II-a. Valvüler olmayan AF ve geçerliliği daha az gösterilmiş risk faktörlerinden (Yaşın 65 ile 74 arasında olması, kadın cinsiyet ya da KAH) biri ya da birden çoğu bulunan hastalarda tromboemboliden korunma amacıyla aspirin ya da K vitamini antagonistleri ile antitrombotik tedavi uygulanması akla uygundur. İlaç seçiminde kanama komplikasyonları açısından risk değerlendirmesi, hastanın kendi durumuna uyarlanan kronik antikoagülasyonu güvenli bir biçimde sürdürme yetisi ve hasta tercihleri temel alınmalıdır. (*Kanıt Düzeyi B*).

Sınıf II-b. Kanama riski görece yüksek, ancak oral antikoagülan tedaviye açık bir kontrendikasyon bulunmayan ≥ 75 yaş ve tromboemboli açısından orta derecede risk faktörü bulunmasına karşılık, standart olarak 2.0 ile 3.0 arasındaki INR hedefini güvenli bir biçimde tolere edemeyen diğer hastalarda, birincil iskemik inme ve sistemik embolinin önlenmesi için 2.0 (yayılm aralığı 1.6 ile 2.5) düzeyinde daha düşük bir INR hedefi düşünülebilir. (*Kanıt Düzeyi: C*).

Warfarin ve aspirin, AF'li hastalarda embolik olayları önlemede en iyi çalışılan ilaçlardır. Warfarin kullanımında yaşanabilecek zorluklar nedeni ile yeni tedavi yaklaşımları için çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan biri klopidogrel ve aspirinin birlikte alınmasının warfarine göre AF'li hastalarda vasküler olayları azaltmada etkisini inceleyen ACTIVE-W çalışmasıdır. Bu çalışmada paroksizmal ve persistan AF'nin benzer inme riskine sahip olduğu ve warfarin tedavisinin klopidogrel ve aspirin tedavisine karşı kanama sıklığının daha az ve daha etkili görülmesi nedeniyle erken sonlandırılmıştır (37). Yakın dönemde oral trombin inhibitörleri ile yapılan çalışmalar INR takibi olmaması nedeni ile ilgi çekmeye başlamıştır. İçlerinden dabigatran, warfarine alternatif olabileceğini gösterebilen tek ajandır. RE-LY (The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) çalışmasında kapak hastalığı olmayan ve kreatinin klerensi < 30 mL/min/1.73 m² olan ve CHADS₂ skoruna göre birden fazla risk faktörü olan (Ortalama CHADS₂ skoru:2.1) 18113 AF'li hastada warfarin (INR:2.0-3.0) ve dabigatran (110 mg veya 150 mg) karşılaştırılmıştır. Her üç grubun yaklaşık %20'sinde aspirin kullanılmıştır. RE-LY çalışmasında (38) 150 mg dabigatranın inme ve sistemik emboli riskini, warfarine göre anlamlı olarak azaltmasının ($p < 0.001$) yanısıra majör kanama riski 150 mg dabigatran kullanımında warfarinle benzer bulunmuştur. 110 mg dabi-

gatan warfarine kıyasla benzer sıklıkta inmeyi önlemesine ($p < 0.001$) karşın majör kanama 110 mg dabigatran ile belirgin olarak daha az saptanmıştır. Her iki doz dabigatran ile de intrakraniyal kanama belirgin olarak azdır. Warfarine göre dabigatran kullanımında daha fazla dispeptik şikayet ve daha yüksek değerlerde miyokard infarktüsü saptama eğilimi bulunmuştur. Dabigatran kullanımında INR takibi yapılmaması, ilaç etkileşiminin daha az olması nedeni ile warfarine kıyasla daha avantajlı görünmekle birlikte; günde iki doz kullanım gerekliliği, uzun dönem güvenlik verilerinin olmaması ve yüksek maliyeti nedeni ile halen kılavuzlarda dabigatran ile ilgili bir öneri mevcut değildir. Dabigatran kullanımı ümit vaat etmekle birlikte AF'li hastalarda arteriyel emboliyi önlemede kılavuzlarda yer alabilmesi için uzun dönem takipli yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Warfarin tedavisi başladıktan sonraki ilk üç ayda doz ayarlamasındaki sıkıntılar nedeni ile kanama gelişme riski yüksektir. Bu dönemde sıkı INR takibi şarttır. INR değeri istenilen terapötik düzeyde stabilize edildikten sonra en azından ayda bir INR takibi yapılması önerilmektedir. INR düzeyi uygun bir hale gelse dahi hastanın diyetindeki veya tedavilerindeki değişimler warfarinin etkisini değiştirmektedir. Bu nedenle warfarin uygulanan hastaların INR takip metodu tecrübelerle dayanarak bireyselleştirilmelidir. Özellikle hareket kısıtlılığı olan veya hastaneye ulaşım sorunu yaşayan hastalarda warfarin kullanımı sırasında sık INR takibi yapılması problem yaratmaktadır. Bu nedenle evde kullanılan taşınabilir INR takip cihazları mevcuttur. Ev INR takip cihazlarından alınan sonuçlar hastane INR takipleri kadar etkin antikoagülasyon sağlamaktadır (39). Hastaların uygun eğitimi sayesinde bu cihazları kullanarak ev takipleri ile uygun INR değerine ulaşmak ve bu INR değerinin devamlılığını sağlamak kanama komplikasyonlarını azaltmak adına özellikle yaşlı hastalarda rahatlık sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bellet S. Clinical Disorders of the Heart Beat. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1971, p 223-33.
2. Lloyd-Jones, DM, Wang, TJ, Leip, EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. Circulation 2004; 110:1042.
3. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA. 2001 May 9;285(18):2370-5.



4. Krahn, AD, Manfreda, J, Tate, RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: Incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-up Study. *Am J Med* 1995; 98:476.
5. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1982; 306:1018.
6. Benjamin, EJ, Wolf, PA, D'Agostino, RB, et al, Circulation 1998; 98:946.
7. Uyarel H, Onat A, Yüksel H, Can G, Ordu S, Dursunoğlu D. Türk halkında kronik atriyal fibrilasyon insidansı, prevalansı ve mortalitesine ilişkin tahminler (Incidence, prevalence, and mortality estimates for chronic atrial fibrillation in Turkish adults) *Arch Turk Soc Cardiol* 2008;36(4):214-222.
8. Go AS, Hylek EM, Chang Y, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice?. *JAMA* 2003; 290:2685.
9. Singer DE, Chang Y, Fang MC, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2009; 151:297.
10. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, 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.
11. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1991; 22:983.
12. Frost L, Engholm G, Johnsen S, et al. Incident stroke after discharge from the hospital with a diagnosis of atrial fibrillation. *Am J Med* 2000; 108:36.
13. Rockson SG, Albers GW. Comparing the guidelines: anticoagulation therapy to optimize stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:929.
14. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. *JAMA* 1998; 279:1273.
15. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133:546S.
16. Ezekowitz MD, Levine JA. Preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *JAMA* 1999; 281:1830.
17. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, 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.
18. Atrial Fibrillation Investigators, Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154:1449.
19. Gage, BF, Waterman, AD, Shannon, W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285:2864.
20. Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.
21. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989;87:144-52.
22. Moulton AW, Singer DE, Haas JS. Risk factors for Stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: a case-control study. *Am J Med* 1991;91:156-61.
23. Fang MC, Go AS, Hylek EM, et al. Age and the risk of warfarin associated hemorrhage: the AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54: 1231-1236.
24. Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2003;349:1019-1026.
25. McCrory DC, Matchar DB, Samsa G, et al. Physician attitudes about anticoagulation for nonvalvular at-



- rial fibrillation in the elderly. *Arch Intern Med* 1995; 155:277.
26. Kutner M, Nixon G, Silverstone F. Physicians' attitudes towards oral anticoagulants and antiplatelet agents for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1991; 151:1950.
 27. Man-Son-Hing M, Laupacis A. Anticoagulant-related bleeding in older persons with atrial fibrillation: physicians' fears often unfounded. *Arch Intern Med* 2003; 163:1580.
 28. Hylek E, Skates S, Sheehan M, Singer D. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996;335:540-546.
 29. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2004;141:745-752.
 30. Rash A, Downes T, Portner R, et al. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASP). *Age Ageing* 2006;af129.
 31. Mant JW, Richards SH, Hobbs FD, et al. Protocol for Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged study (BAFTA): a randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in the management of atrial fibrillation in an elderly primary care population [ISRCTN89345269]. *BMC Cardiovasc Disord* 2003; 3:9.
 32. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:493.
 33. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 147:590.
 34. Kagansky N, Knobler H, Rimon E, et al. Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients. *Arch Intern Med* 2004; 164:2044.
 35. Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, et al. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *Chest* 2006; 130:1390.
 36. Man-Son-Hing M, Laupacis A. Balancing the risks of stroke and upper gastrointestinal tract bleeding in older patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2002;162:541-550.
 37. Connolly SJ. The Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE-W)-Non-inferiority trial versus oral anticoagulation. Presented at the Late-Breaking Clinical Trials III, American Heart Association Scientific Sessions 2005, Dallas, November 13-16, 2005.
 38. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran in versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.
 39. Menendez-Jandula B, Souto JC, Oliver A, et al. Comparing selfmanagement of oral anticoagulant therapy with clinic management: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142:1-10.