

Atriyal Fibrilasyonda Antitrombotik Kullanım Endikasyonları

Antithrombotic Usage Indications in Atrial Fibrillation

Ahmet AKYOL

Acıbadem Maslak Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

Atriyal fibrilasyon, klinik yaşamda en sık karşılaşılan kardiyak ritim bozukluğudur. Ritim bozukluğu nedeni ile hastaneye yatışların yaklaşık 1/3'ü bu aritmiye bağlıdır. Atriyal fibrilasyonda inme önemli morbidite nedenidir. Bu komplikasyonu önlemede en etkili tedavi yöntemi antitrombotik tedavilerin kullanımınıdır. Atriyal fibrilasyonda inme riski yaş ile birlikte artış gösterir. Atriyal fibrilasyona bağlı iskemik inmeler, diğer sebeplere bağlı inmelere göre iki kat mortalite riski taşırlar. Bu derlemede, güncel yayınlanmış olan kılavuzlara göre AF'de risk değerlendirilmesi ve çeşitli durumlarda antitrombotik tedavi kullanım endikasyonları tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: Atriyal fibrilasyon; antitrombotik tedavi; inme.

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia in clinical practice, accounting for approximately one-third of hospitalizations for cardiac rhythm disturbances. Stroke is the most important morbidity in AF patients. Antithrombotic therapy is the most effective way to prevent thromboembolic complications of AF. Also, ischemic stroke secondary to AF carry twice the risk of death when compared with strokes from other causes. In this review, we discuss the stroke risk stratification in AF patients and antithrombotic drug usage indication in different clinical situations according to current published guidelines.

Key words: Atrial fibrillation; antithrombotic therapy; stroke.

Atriyal fibrilasyon (AF) koordineli olmayan atriyal aktivasyon ve sonunda mekanik fonksiyonların bozulması ile karakterize supraventriküler bir ritimdir.^[1] Atriyal fibrilasyon, klinik pratik yaşamda en sık karşılaşılan ritim bozukluğudur. Ritim bozukluğu nedeni ile hastaneye yatışların 1/3'ünü açıklar. Atriyal fibrilasyon, inme ve taşikardinin yol açtığı kardiyomiyopati gibi, kısıtlayıcı semptomlar ve komplikasyonlar ile ilişki olabilir. Tek başına AF nadiren yaşamı tehdit eden bir aritmi olmasına rağmen, Framingham Kalp Çalışmasında azalmış tüm sağkalım ile ilişkili bulunmuştur.^[2] Atriyal fibrilasyon tedavisinde üç temel tedavi yaklaşımı, inmenin önlenmesi, hız kontrolü ve ritim kontrolünü içermektedir.

Atriyal fibrilasyon, eşlik eden organize atriyal kontaksiyonların kaybı ile birlikte özellikle sol atriyal apen-

dajda olmak üzere trombüs oluşumu ve emboli ile sonuçlanabilecek kanın ileri derecede yavaşlamasına yol açar. Ayrıca, AF'nin tromboembolizmi daha da tetikleyebilecek aşırı pıhtılaşma durumu ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır.^[3,4] Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda en sık görülen tromboembolik olay inmedir. Bu hasta grubunda görülen iskemik serebrovasküler olayların 2/3'ü, sol atriyal apendajda oluşan trombüsün embolizasyonundan kaynaklanır;^[5] geri kalan olaylardan ise sol atriyal tromboemboli, büyük arterlerin eşlik eden aterosklerozu, valvüler anormallikler sorumludur.

Inme, AF hastalarında en önemli morbidite sebebidir. Romatizmal kalp hastalığı ve AF'nin birlikte olması, tromboembolik komplikasyonlar ve inme riskinde 17 kat artışa yol açar. Sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında, romatizmal olmayan atriyal fibrilasyon, inme riskinde

İletişim adresi (Correspondence): Dr. Ahmet Akyol. Acıbadem Maslak Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, 34457 Maslak, İstanbul.
Tel: 0212 - 304 44 82 Faks (Fax): 0212 - 286 99 60 e-posta (e-mail): akyola@gmail.com

© Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. Ekin Tıbbi Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.
© Medical Journal of Trakya University. Published by Ekin Medical Publishing. All rights reserved.

5.6 kat artışa yol açar ve bütün iskemik serebrovasküler olayların %15-25'inden sorumludur.^[6-9] Tekrarlayan paroksizmal AF de kalıcı AF ile benzer inme riski ile birlikte.^[10] İnme geçiren AF'li hastalar, AF'si olmayan hastalara göre daha yüksek mortaliteye, daha fazla kısıtlayıcı duruma, daha uzun hastanede kalış süresine ve daha az taburcu oranlarına sahiptirler.^[11-15]

Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda inme için risk, hasta popülasyonuna göre değişir. Çeşitli çalışmaların sonuçlarının temelinde, yaygın olarak kabul görmüş risk faktörleri, daha önceden geçirilmiş inme ve geçici iskemik atak, hipertansiyon, yaş>75 yıl, kalp yetmezliği, kötü sol ventrikül fonksiyonları ve diabetes mellitustur.^[16,17] Belirlenen diğer risk faktörleri ise, mekanik protez kapak, mitral stenoz, koroner arter hastalığı, yaşın 65-74 arası olması, tirotoksikoz ve kadın cinsiyettir.^[18] Ancak bütün inme risk faktörleri, inme ile aynı derecede ilişki göstermez. Hiçbir sebep olan hastalığın olmadığı AF'de bile (lone AF) inme riski yıllık %0.5'tir.^[18] İnme riski, hastanın yaşı ile artış gösterir; örneğin, 50-59 yaş arasındaki hastalarda bu risk %1.5 iken 80 yaşın üstündekilerde %23'lere çıkar.^[19] Valvüler kalp hastalıkları ile ilişkili olmayın AF'de bile inme riski yıllık %5'tir, ki bu da normal sağlıklı kişilerdeki riskin 2-7 kat daha fazlasıdır.^[20]

Atriyal fibrilasyonda inmenin önlenmesi, sinüs ritminin sağlanması ve devam ettirilmesi, antikoagülan tedavi ve sol atriyal apendajın mekanik olarak izolasyonu ile sağlanabilir. Son dönemde yapılan beş randomize çalışma, ritim kontrol stratejisi ile hız kontrolü ile karşılaştırıldığında embolik olay riskinde azalma sağlamakta başarısız kalmıştır.^[21-25] Önceleri, ritim kontrol stratejisinin embolik inme gelişimini önlediği kabul edilirdi. Ancak hem AFFIRM hem de RACE çalışmaları tromboembolik riskin sinüs ritminin sağlanması ve devam ettirilmesine rağmen azalmadığını göstermiştir.^[23,24] Ancak ritim kontrol grubundaki inmelerin birçoğu antikoagülasyonun tedavi hedefinin altında olduğu veya antikoagüle olmayan hastalarda gelişmiştir. Bu çalışmalardan öğrendiğimiz iki önemli ders, tromboemboli riskinin

sinüs ritmi sağlansa bile devam ettiği ve AF nükslerinin asemptomatik olabileceğidir.

Sol atriyal apendajın mekanik olarak izolasyonunun (cerrahi ligasyon ve perkütan olarak tıkaçıcı cihazların yerleştirilmesi) uzun dönem güvenliğini ve inmeyi azaltma etkinliğini değerlendiren çalışmalar devam etmektedir. Bu yüzden günümüzde AF'li hastalarda vasküler olayları önlemede antitrombotik tedavi hala standart tedavidir.

Atriyal fibrilasyonda tromboembolik olayları önlemede farklı kılavuzlar antitrombotik tedavi kullanım endikasyonları için farklı risk sınıflaması sistemleri kullanmışlardır. ACC/AHA/ESC AF kılavuzu risk faktörlerinin sayısına göre antitrombotik tedavi önerilerinde bulunmuştur (Tablo 1).^[1] Bu kılavuza göre, yüksek inme riski (yıllık>%5) ile birlikte olan risk faktörleri; daha önceden inme veya geçici iskemik atak öyküsü, sistemik embolizasyon öyküsü, mitral stenoz ve protez kalp kapağı varlığıdır. Orta derecede risk faktörleri ise (inme oranı yıllık %3-5 arası) yaş≥75 yıl, hipertansiyon, kalp yetmezliği ve diabetes mellitustur. Daha az doğrulanmış veya zayıf risk faktörleri ise bayan cinsiyet, yaşın 65-74 arası olması, koroner arter hastalığı ve tirotoksikozdur.

Antitrombotik tedavi (antiplatelet ve antikoagülan tedavi), "lone" AF olan (<60 yaş; kalp hastalığı olmayan veya inme için risk faktörü olmayan hastalar) veya kontrendikasyonu olan hastalar haricinde bütün hastalara verilmelidir. Antitrombotik tedavinin seçimi ise, inme riski ile kanama riski göz önüne alınarak yapılan klinik değerlendirmeye göre seçilmelidir. Atriyal fibrilasyonu olan ve riks faktörü olmayan hastalara aspirin (81-325 mg/gün) verilmelidir (Sınıf Ia). Orta derecede bir adet risk faktörü olan veya herhangi bir düşük risk faktörü olan hastalara ise aspirin (81-325 mg/gün) veya warfarin (INR 2.0-3.0) (Sınıf IIa) verilebilir. Burada kılavuz tercih yaparken, hastanın seçimini, kanama riskini ve monitörizasyon kolaylığının göz önüne alınmasını önermektedir. Daha yeni yayınlanmış olan ACCP kılavuzu

Tablo 1. 2006 ACC/AHA/ESC Kılavuzundaki risk değerlendirmesi ve antitrombotik tedavi önerileri

Zayıf Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
Bayan cinsiyet	Yaş ≥75 y	Mitral stenoz
Yaş 65-74 y arası	Hipertansiyon	Protez kalp kapağı
Koroner arter hastalığı	Sol ventriküler EF ≤%35 veya	İnme, geçici iskemik atak veya
Tirotoksikoz	konjestik kalp yetmezliği	sistemik emboli öyküsü
	Diabetes mellitus	
Kategori	Öneriler	
Risk faktörü yok	ASA (81-325 mg/gün)	
Bir tane orta derece risk faktörü	ASA (81-325 mg/gün) veya Warfarin (INR:2.0-3.0)	
Herhangi bir yüksek risk faktörü veya ≥2 orta derecede risk faktörü	Warfarin (INR 2.0-3.0)	

ise, bu öneriler ile aynı yönde görüş bildirmekle beraber, orta riskli hasta grubunda tercihen aspirin yerine warfarin kullanımını önermektedir.^[26] Herhangi bir yüksek risk faktörü varlığında veya birden fazla orta derecede risk faktörü olması durumunda ise hastalar warfarin tedavisi (INR 2.0-3.0) (Sınıf Ia) almalıdır.

Antitrombotik tedavi seçimi AF tipi (aralıklı, ısrarcı veya kalıcı) göz önüne alınmaksızın aynı kriterler kullanılarak yapılır (Sınıf IIa). Her hasta antikoagülasyonun devamı açısından tekrar değerlendirilmelidir (Sınıf IIa).

Kanama riski yüksek olan fakat antikoagülasyon için kontrendikasyonu olmayan yaşlı hastalarda (≥ 75 yaş) ise tromboembolik olayların primer önlenmesinde daha düşük INR hedef seviyesi göz önüne alınmalıdır (1.6-2.5) (Sınıf IIb). Fakat çalışmalar, INR<2.0 seviyelerinde inme oranında artma ve inme ciddiyetinde artma olduğunu göstermektedir.^[27]

WARFARİN

Warfarin, pıhtılaşma faktörleri II, VII, IX ve X'nun vitamin K gamma-karboksilasyonunu inhibe eder, böylece protrombin kompleksinin inaktif koagülasyon proteinlerinin sentezine yol açar.

Altı randomize kontrollü klinik çalışmanın metaanalizinde, valvüler kalp hastalığı ile ilişkili olmayan AF'si olan hastalarda kontrol veya plasebo ile karşılaştırıldığında doz ayarlı warfarin (INR 2.0-2.6) iskemik inme veya sistemik embolizasyon riskinden rölatif olarak 2/3 azalmaya yol açmaktadır.^[28] Sadece iskemik inmeler göz önüne alınır ise, rölatif riskte %65 azalma ile birlikte kısıtlayıcı veya kısıtlayıcı olmayan inmelerde eşit oranda azalma sağlamaktadır.^[29] Warfarin ile elde edilen mutlak fayda, kardiyembolik olay riski ne kadar fazla ise o kadar fazladır; örneğin bütün inmeler için sekonder inme önlenmesinde yıllık %8.4, primer korumada ise yıllık %2.7 mutlak azalma sağlamaktadır. Ayrıca diğer antitrombotik tedavi rejimlerini karşılaştıran çalışmalarda gösterilememiş olan, doz ayarlı warfarin tedavisi AF'si olan hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında tüm sebeplere bağlı mortaliteyi azaltmaktadır. Ayrıca düşük veya sabit dozlu warfarin tedavisi ile karşılaştırıldığında doz ayarlı warfarin tedavisi inme veya sistemik embolizasyon riskinde aşırı majör kanama riskinde artış olmadan azalma sağlamaktadır .

Beş randomize çalışmanın metaanalizi yapıldığında, iskemik inme veya sistemik embolizasyonun primer ve sekonder önlenmesinde doz ayarlı warfarinin aspirine olan üstünlüğü doğrulanmıştır.^[28]

Warfarin birçok hastada belirgin üstün olarak saptanmasına rağmen, kullanımını kısıtlayan birçok faktör mevcuttur. Bu faktörler, terapötik sınırının oldukça dar olması (INR 2.0-3.0), tahmin edilemeyen ve hastaya özel doz yanıtı, etkinin başlama ve sonlanmasının gecikmeli olması, antikoagülasyon monitörizasyonu gerektirmesi,

gerekli olduğu zaman etkinin geri döndürülmesinin yavaş olması, birçok ilaç-ilaç ve ilaç-yiyecek etkileşimi olmasıdır.^[30]

AKUT İNMEDE ANTİKOAGÜLASYON

Akut inme ile başvuran AF'li hastalarda antikoagülasyon tedavileri değerlendiren çok az çalışma vardır. Bu hastalarda intrakraniyal hemorajiyi ekarte etmek için bilgisayarlı tomografi çekilmesi gereklidir.^[31] Hemorajik bulgusu olmayan veya küçük infarktı olan AF'li hastalarda, eğer kan basıncı normal sınırlarda ise hedef INR değeri 2.0-3.0 sağlayacak şekilde antikoagülasyon başlanabilir. Ancak geniş bir infarkt var ise, hemorajik transformasyon potansiyeli nedeni ile antikoagülasyona başlamak için iki ila dört hafta beklenmelidir. İntrakraniyal kanama varlığı ise hemen ve ileri dönemlerde antikoagülasyon için bir kontrendikasyondur. Atriyal fibrilasyonlu hastalar arasında akut iskemik inmenin ilk iki haftası sırasında aspirin ile heparini karşılaştıran çalışmalar, heparin ile erken antikoagülasyonun faydalı olduğunu gösterememişlerdir. Çünkü heparin kullanımı ile iskemik inmede sağlanan azalma, hemorajik inmedeki artışlar nedeni ile azalmıştır.^[32,33]

PERİOPERATİF DÖNEMDE AF'Lİ HASTALARDAKİ TEDAVİ

Warfarinin kısa olarak kesilmesi sırasındaki tromboembolik riski sorgulayan az sayıda çalışma vardır. 550 AF'li hasta içeren yeni bir çalışmada, dört hastada (%0.7) ayaktan yapılan elektrik operasyonlar sonrası 30 gün içinde kalıcı bir tromboembolik olay gelişmiştir.^[34] Eğer AF'li yüksek riskli hastalar, antikoagülasyon tedavisinin bir haftadan daha uzun süre kesilmesini gerektirecek cerrahi bir müdahale geçirecekler ise, fraksiyone olmayan heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılabilir (Sınıf IIb).

AMELİYAT SONRASI AF

Ameliyat sonrası dönemde AF gelişen hastalarda, diğer cerrahi dışı AF gelişen hastalarda olduğu gibi antitrombotik tedavi uygulamak mantıklıdır (Sınıf IIa). Antikoagülasyon tedavisine, cerrahi açısından en güvenli olacak en erken dönemde başlanmalıdır.

AF VE AKUT KORONER SENDROM

Akut koroner sendrom sonrası gelişen AF, kötü kısa ve uzun dönem prognoz ile birliktedir. Bu hastalarda daha sık hastane içi komplikasyonlar ortaya çıkar.^[35] Fraksiyone olmayan heparin ile antikoagülasyon uygulanması Sınıf I endikasyon olarak önerilmektedir. Stent yerleştirilen akut koroner sendrom hastaları ise ayrı bir sorun oluşturmaktadır. Çünkü bu hastalar stent implantasyonu sonrası hem aspirin hem de klopidogrel kullanmak zorundadırlar. Eğer inme için risk faktörüne sahip iseler ikili antiplatelet tedaviye ek olarak warfarin kullanmaları gereklidir. Bu ilaçların kombine olarak kullanılmaları AKS ve AF olan hastalarda gösterilmiş olma-

sına rağmen kanama riski de artış göstermektedir.^[36-38] Eğer hastalarda kanama için artmış risk söz konusu ise, bu hastalarda tedaviyi yönlendirmede çok az bilgi mevcuttur. Bu hastalarda, inme riskini değerlendirmek mantıklı bir yaklaşımdır. İnme riski yüksek olan hastalarda, warfarin (hedef INR 2.0-2.5), düşük doz aspirin (81 mg) ve klopidogrel kullanılmalıdır. Bu tür hastalarda klopidogrel gerekli olan en kısa süre için kullanılmalıdır. Klopidogrel kesildikten sonra ise düşük doz aspirin ile warfarin uzun dönem devam edilmeli ve INR seviyesi yakından izlenmelidir.^[39] Eğer daha önceden gastrit ve/veya peptik ülser hastalığı var ise proton pompa inhibitörü kullanımı da önerilmektedir.

Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda iskemik kalp hastalıklarının tedavisinde ise hastaların önemli bir kısmı sadece warfarin tedavisi ile takip edilebilir.^[40] Eğer hasta kanama riski açısından düşük riskli ise, özellikle yeni miyokard infarktüsü geçirmiş olan veya perkütan koroner girişim uygulanmış hastalarda warfarin ile düşük doz aspirin kombinasyonu kullanılabilir. Warfarin ile aspirin akut koroner sendrom ilişkili iskemik olayları ve AF ilişkili inmeyi önlemede etkili olmasına rağmen, warfarin bu olayları engellemede aspirinden daha fazla etkilidir. Bu yüzden eğer hasta kanama riski açısından yüksek risk altında ise ilk kesilecek olan ilaç aspirin olmalıdır.

AF VE KARDİOVERSİYON

Eğer AF 48 saatten daha uzun süreden beri mevcut ise, antikoagülasyon yapılmadan kardiyoversiyon yapılması, kardiyoversiyondan saatler ve haftalar sonra %1 ila %5 emboli riski taşır. Kardiyoversiyondan haftalar önce başlanmış olan warfarin ile antikoagülasyon uygulanması kardiyoversiyon ilişkili tromboembolik olayları %0 ila %1.6'ya indirmektedir. Günümüzde, 48 saatten uzun süreli AF'li hastalarda kardiyoversiyon için güncel öneri, elektif kardiyoversiyon öncesi üç hafta ve sonrası dört hafta boyunca 2.0-3.0 arası INR düzeyi sağlayacak şekilde warfarin ile antikoagülasyon sağlanmasıdır. Eğer AF hastada 48 saatten daha az süreli olarak mevcut ise, kardiyoversiyon ilişkili tromboemboli olasılığı oldukça düşüktür. Bu hastalarda kardiyoversiyon antikoagülasyon yapılmadan uygulanabilir.^[27,41]

Kardiyoversiyon öncesi üç haftalık antikoagülasyon süresini kısaltmak için uygulanabilecek diğer bir strateji ise sol atriyal trombüsü transözofageal ekokardiyografi (TEE) ile ekarte ettikten sonra fraksiyone olmayan heparin ile antikoagülasyon sağlandıktan sonra kardiyoversiyon yapılmasıdır. Kardiyoversiyon sonrası ise 2.0-3.0 hedef INR düzeyi sağlayacak şekilde en az dört hafta boyunca warfarin ile antikoagülasyona devam edilmesidir. Eğer TEE'de trombüs saptanır ise ve hasta stabil ise kardiyoversiyondan üç hafta önce ve sinüs ritmi sağlandıktan en az dört hafta sonrasına kadar warfarin (hedef INR 2.0-3.0 olacak şekilde) verilmelidir.

Hemodinamik instabilite nedeni ile daha acil kardiyoversiyon gerektiren hastalarda ise, fraksiyone olmayan heparin ile iv bolus uygulaması ve infüzyonu ile parsiyel tromboplastin zamanını (PTT) referans kontrol seviyesinin 1.5-2 katına uzatacak şekilde antikoagülasyon sağlanarak kardiyoversiyon uygulanabilir. Kardiyoversiyondan sonra dört hafta (INR 2.0-3.0) warfarin ile oral antikoagülasyon yapılması uygundur.

Atriyal flutter nedeni ile kardiyoversiyon uygulanacak hastalarda ise AF'li hastalarda olduğu gibi aynı antikoagülasyon indikasyonları uygulanmalıdır.

AF VE HAMİLELİK

Atriyal fibrilasyonu olan hamile hastalarda ise, tromboembolik olay riskini azaltmak için hamilelik boyunca antitrombotik tedavi (lone AF ve inme için düşük riskli hastalar haricinde) önerilmektedir. Hamilelikte hangi antitrombotik tedavinin uygulanacağı ise hamileliğin safhasına göre seçilmelidir. Warfarin teratojenik etkileri nedeni ile hamileliğin ilk üç ayı boyunca kullanılmamalıdır. Ayrıca hamileliğin son dört haftasında da kanama riski nedeni ile uygulanmamalıdır. Warfarin gebeliğin 2. trimesteri boyunca inme için yüksek risk altındaki hastalarda uygulanmalıdır. Hamileliğin ilk trimesteri ile son dört haftası boyunca fraksiyone olmayan heparin ile düşük molekül ağırlıklı heparin warfarin yerine kullanılabilir.

AF VE HİPERTROFİK KARDİYOMİYOPATİ

Atriyal fibrilasyon ve hipertrofik kardiyomiyopati hastalar inme açısından genel topluma göre daha yüksek riske sahiptirler ve hedef INR düzeyi 2.0-3.0'ı sağlayacak şekilde warfarin ile antikoagülasyon uygulanmalıdır.

AF İÇİN KATETER ABLASYON SONRASI ANTİKOAGÜLASYON

Atriyal fibrilasyon için görünüşte ilk iki ay içinde AF nüksü saptanmayan hastalarda, warfarin tedavisine en az bir yıl devam edilmelidir. Bunun ardından warfarin kullanımı tekrar gözden geçirilmelidir. Ablasyondan sonraki ilk iki ayın ötesinde dökümente edilmiş tekrarlayan AF atakları olması durumunda ise warfarin tedavisine en az bir yıl devam edilmeli ve bundan sonra tekrar gözden geçirilmelidir.

İnme için risk faktörleri olan hastalarda ablasyon sonrası bir yılın ötesinde warfarin kullanımı konusunda belirsizlikler mevcuttur. Bu yüzden bu hasta grubunda bir yılın ötesinde warfarin kullanımı bireyselleştirilmelidir. Eğer aşikar AF nüksü yok ise, warfarin tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir. Ancak ilk bir yılın sonrasında geç AF nüks oranı en az %5'tir. Bunun dışında AF'yi iyileştirmek için yapılan ablasyon uygulaması sonrasında ise bazı hastalarda sol atriyal transport fonksiyonları en az %30 azalmaktadır. Bu azalma da sinüs ritmi sağlanmış olmasına rağmen tromboembolik olaylara zemin hazırlayabilir.

YENİ GELİŞTİRİLEN ANTİKOAGÜLANLAR

Warfarinin etkin sınırının dar olması, beklenmedik ve hastaya özel doz yanıtı, etkinin geç başlayıp geç sonlanması, antikoagülasyon için monitörizasyon ihtiyacı olması, gerekli olduğu zamanlar etkinin geriye dönüşünün yavaş olması, çeşitli ilaç-ilaç ve ilaç-yiyecek etkileşimleri göstermesi gibi çeşitli problemlerin olması ve aspirinin inmeyi önlemede etkisinin kısıtlı olması nedeni ile yeni, güvenli ve etkili yeni oral antikoagülan ajanların geliştirilmesi ihtiyacını ortaya çıkarmaktadır. Çeşitli umut verici ajanlar aktif klinik çalışmalarda araştırılmaktadır;^[42] bunların içinde dabigatran (direkt trombin inhibitörü; RE-LY çalışması), apixaban (faktör Xa inhibitörü, ARISTOTLE çalışması), rivaroxaban (faktör Xa inhibitörü, ROCKET-AF çalışması) yer almaktadır. Bu üç çalışma hala devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. 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.
3. Heppell RM, Berkin KE, McLenachan JM, Davies JA. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart* 1997;77:407-11.
4. Conway DS, Pearce LA, Chin BS, Hart RG, Lip GY. Prognostic value of plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 994 patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2003;107:3141-5.
5. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and stroke : concepts and controversies. *Stroke* 2001;32:803-8.
6. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982;306:1018-22.
7. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
8. Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet* 1987;1:526-9.
9. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-57.
10. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. J Am Coll Cardiol* 2000;35:183-7.
11. Saxena R, Lewis S, Berge E, Sandercock PA, Koudstaal PJ. Risk of early death and recurrent stroke and effect of heparin in 3169 patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in the International Stroke Trial. *Stroke* 2001;32:2333-7.
12. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996;27:1760-4.
13. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005;36:1115-9.
14. Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T; Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration (J-MUSIC). Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15,831 patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:679-83.
15. Steger C, Pratter A, Martinek-Bregel M, Avanzini M, Valentin A, Slany J, et al. Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry. *Eur Heart J* 2004;25:1734-40.
16. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. Clinical features of patients at risk. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Ann Intern Med* 1992;116:1-5.
17. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-57.
18. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes DR Jr, Ilstrup DM, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987;317:669-74.
19. Lairikyengbam SK, Anderson MH, Davies AG. Present treatment options for atrial fibrillation. *Postgrad Med J* 2003;79:67-73.
20. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:312-8.
21. Hohnloser SH, Kuck KH, Lillenthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation--Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;356:1789-94.
22. 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.
23. 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.
24. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1690-6.
25. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, Szulc M, Wozakowska-Kaplon B, Kolodziej P, et al. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004;126:476-86.
26. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):546S-592S.
27. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE,

- Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019-26.
28. Lip GY, Edwards SJ. Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2006;118:321-33.
 29. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.
 30. Anticoagulant coumadin tablets (warfarin sodium tablets, USP crystalline). In: Physicians desk reference. 62nd ed. Montvale, NJ: Thomson PDR; 2008. p. 3457-63.
 31. Lowe BS, Chung MK, Klein AL. Antithrombotic treatment and cardioversion of patients with atrial fibrillation. In: Natale A, Jalife J, editors. *Atrial fibrillation: from bench to bedside*. 1st ed. Totowa, NJ: Humana Press; 2008. p. 169-83.
 32. Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. *Lancet* 2000;355:1205-10.
 33. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet* 1997;349:1569-81.
 34. Garcia DA, Regan S, Henault LE, Upadhyay A, Baker J, Othman M, et al. Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy. *Arch Intern Med* 2008;168:63-9.
 35. Lopes RD, Pieper KS, Horton JR, Al-Khatib SM, Newby LK, Mehta RH, et al. Short- and long-term outcomes following atrial fibrillation in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *Heart* 2008;94:867-73.
 36. Orford JL, Fasseas P, Melby S, Burger K, Steinhubl SR, Holmes DR, et al. Safety and efficacy of aspirin, clopidogrel, and warfarin after coronary stent placement in patients with an indication for anticoagulation. *Am Heart J* 2004;147:463-7.
 37. Khurram Z, Chou E, Minutello R, Bergman G, Parikh M, Naidu S, et al. Combination therapy with aspirin, clopidogrel and warfarin following coronary stenting is associated with a significant risk of bleeding. *J Invasive Cardiol* 2006;18:162-4.
 38. Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A, Vikman S, Nyman K, Vaittinen MA, et al. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J* 2007;28:726-32.
 39. Becker RC, Meade TW, Berger PB, Ezekowitz M, O'Connor CM, Vorchheimer DA, et al. The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):776S-814S.
 40. Dentali F, Douketis JD, Lim W, Crowther M. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2007;167:117-24.
 41. Oral H, Chugh A, Ozaydin M, Good E, Fortino J, Sankaran S, et al. Risk of thromboembolic events after percutaneous left atrial radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2006;114:759-65.
 42. Turpie AG. New oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008;29:155-65.