



Atriyum Fibrilasyonunun İlaç Tedavisindeki Yenilikler

Yusuf Türkmen¹, Cengizhan Türkoğlu¹, Mustafa Yıldız¹

¹ İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Atriyum fibrilasyonu (AF) klinikte en sık görülen aritmi cinsidir. Hastalara getirdiği sağlık sorunları ve mortalite yanı sıra komplikasyonları ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Sağlık sorunlarının başında serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklar gelmektedir. Dolayısıyla AF'li hastaların ritmini yeniden sinüs ritmine döndürmek ve tromboembolik olaylara karşı etkin koruma sağlamak oldukça önemlidir. Bu amaçla, günümüzde kullanılmakta olan ritim düzenleyici ve pıhtı oluşumunu önleyici ilaçlar söz konusu ise de, bunlardan elde edilen yararlar ve kullanım kolaylığı istendiği düzeyde değildir. Hem antiaritmik ilaçların yan etkileri hem de antikoagülanların dar terapötik sınırları olması nedeniyle, AF tedavisinde yeni ilaçlara gereksinim duyulmaktadır. Bu amaçla birçok ilacın AF üzerindeki etkileri araştırılmaktadır. Bu derlemede AF'nin ilaç tedavisindeki yenilikler ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Atriyal fibrilasyon; yeni ilaçlar

Novel Medications in the Treatment of Atrium Fibrillation

ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is the most commonly encountered arrhythmia. Besides serious health problems and mortality incurred by patients, its complications bring about substantial economical losses. Among the most important health-related consequences are cerebrovascular and cardiovascular diseases. Therefore, conversion of AF to sinus rhythm and effective prevention from thromboembolic events are of particular importance. Despite the current availability of many rhythm control and anticoagulant medications, their efficacy and accessibility are not at a desired level. Due to adverse effects of antiarrhythmic drugs and narrow therapeutic range of anticoagulant drugs, there have been an increasing need for novel medications. There is ongoing research on the effects of many medications on AF. This paper reviews novel medications in AF treatment.

Key Words: Atrial fibrillation; novel drugs

Günümüzde en sık görülen kardiyak aritmi atriyum fibrilasyonudur (AF). TEKHARF çalışması verilerine göre ülkemizde orta ve ileri yaş grubundakilerde AF insidansı binde 1.35, prevalansı ise %1.25'tir. Bu da söz konusu yaş grubunda her yıl 35 bin kişide yeni AF geliştiği ve prevalansının da 310 bin olduğu anlamına gelmektedir. Genel olarak Türk erişkinlerde (> 32 yaş) AF prevalansı %1 civarında bulunmuştur⁽¹⁾. Yapısal kalp hastalığı olan AF'li hastalarda morbidite ve mortalite yüksektir. Kalp yetmezliği ve inme ise en ciddi komplikasyonlardandır. Atriyum fibrilasyonu komplikasyonları sonucu hastaların yaşam kaliteleri düşmekte, yaşam süreleri kısalmakta ve bu durum, sağlık harcamalarından daha çok yararlanmaları sonucunda sağlık harcamalarının artmasına neden olmaktadır. Sinüs ritminin korunmasında kullanılan mevcut ilaçlar yan etkileri, toksisiteleri ve proaritmik potansiyelleri nedeniyle iyi tolere edilebilen ilaçlar değildir. Oysa, daha az yan etkili (proaritmik) ilaçlarla sinüs ritminin sürdürüldüğü durumlarda sağkalımın arttığı gösterilmiştir⁽²⁾. Son zamanlarda AF'nin ilaç tedavisinde yeni ilaçlar geliştirilmiş ve de geliştirilmekte olup, bunlardan birkaçı piyasaya sürülmüşken diğerlerinin klinik ve faz çalışmaları sürmektedir.

ATRİYUM FİBRİLASYONUNDA HÜCRE ELEKTROFİZYOLOJİSİ

Atriyal hücrelerde repolarizasyon akımları, kalp hızı ve ritmi, normal koşullarda sinüs düğümünden çıkan uyarılar aracılığıyla sağlanmaktadır. Sinüs düğümünde kendiliğinden dakikada 100-110 uyarı oluşturabilen hücreler bulunmaktadır.

Hem sinüs düğümü hücreleri hem de atriyal ve ventriküler hücrelerde membran potansiyelinin değişimi çok sayıda iyon kanallarının açılıp kapanması sonucunda gerçekleşmektedir. Bu kanalların çoğunluğunu Na, K, Ca ve Cl kanalları oluşturmaktadır.

Yazışma Adresi

Yusuf Türkmen

E-posta: josephatayev@yahoo.com

Geliş Tarihi: 10.10.2013

Kabul Tarihi: 22.10.2013

@Telif Hakkı 2015 Koşuyolu Heart Journal metnine www.kosuyoluheartjournal.com web adresinden ulaşılabilir.

İstirahat halinde hücre içi elektrik potansiyeli dışına göre negatif olup buna “istirahat membran potansiyeli” denmektedir. Negatif istirahat membran potansiyeli, istirahat sırasında K iyonlarına olan geçirgenlik sonucu ortaya çıkmaktadır. Ancak, istirahat membran potansiyeli elektriksel olarak eşik düzeye ulaştığında, Na kanalları açılmakta ve hücre içine doğru hızlı Na akımı gerçekleşmektedir. Bu da aksiyon potansiyelinin oluşmaya başladığı anlamına gelmektedir. Aksiyon potansiyeli beş fazdan oluşur: Faz 0 hızlı depolarizasyon, faz 1 erken hızlı repolarizasyon, faz 2 plato, faz 3 geç repolarizasyon ve faz 4 de istirahat membran potansiyeli anlamına gelmektedir. Çoğu atrial ve ventriküler hücrede faz 0 sırasında voltaja bağlı Na kanalları açılmakta, faz 1’de çeşitli K kanalları açılmakta, faz 2’de depolarize edici Na ve Ca kanalları ile repolarize edici K kanalları arasındaki dengeye bağlı olarak plato oluşurken, faz 3 sırasında ise hızlı (IKr) ve yavaş (IKs) gecikmiş düzeltici potasyum kanalları ile sadece atriyumlarda bulunan IKur potasyum kanallarının açılması gerçekleşmektedir. Kardiyak hücreler genellikle aksiyon potansiyeli süresince uyarılmazlar. Aksiyon potansiyeli süresi repolarizasyon hızı ile ilişkilidir; burada hücre içine doğru Na ve Ca iyonlarının akımı ile dışarıya doğru K iyonlarının akımı önem kazanmaktadır.

Ventrikül ve atriyumda bulunan iyon kanalları her zaman aynı çeşit olmayıp farklılıklar gösterebilmektedir. Ayrıca, normal ve yapısı bozulmuş kalp dokusundaki iyon kanalları da farklılık göstermektedir. Nitekim, son araştırmalarda bazı iyon kanallarının sadece atriyumlarda bulunduğu belirlenmiştir⁽³⁾. Bu kanallardan biri olan aşırı hızlı (ultrarapid) gecikmiş düzeltici potasyum kanalları plato fazında erken repolarizasyondan sorumlu iken, diğeri asetilkolin aracılıklı potasyum akımında rol almaktadır. Başka bir deyişle vagal uyarıların hedefindeki kanallardır.

BOZUK ATRİYAL DOKUDAKİ REPOLARİZASYON AKIM DEĞİŞİKLİKLERİ

Atriyum fibrilasyonu, atriyumun çeşitli odaklarından hızlı ve düzensiz uyarı oluşumu ile karakterizedir. Bu çok sayıda elektriksel akımın reentri oluşturması AF’nin altta yatan mekanizması olarak kabul edilmektedir; ancak, son zamanlarda fibrilasyona yatkın atriyum dokusunun tetikleyici etkenlerle de (örn: ektopik uyarı) fibrile oluşu gösterilmiştir⁽⁴⁾. Atriyal dilatasyon, bozulmuş impuls ilerlemesi ve atriyal dokudaki yapısal değişiklikler (yapısal remodeling) sonucu atriyumun elektriksel özelliği de değişmektedir (elektriksel remodeling). Elektriksel remodelingden esas olarak L-tipi Ca kanallarının sorumlu olduğu sanılmaktadır. Bu kanallar aksiyon potansiyelinin plato fazında görev almaktadırlar. Ayrıca, kronik AF’li hastalarda Ca bağlayıcı ve taşıyıcı (örn: Na/Ca değiştirici) proteinlerin işlevleri de bozulmuştur⁽⁵⁾. Başka bir etken olarak, iyon kanalları proteinlerinin regülasyonu veya sentezlenmesi aşamasındaki değişiklikler/bozukluklar sonucunda da hücrelerin iyon yükleri

birbirinden farklı olabilmektedir.

İnsanlar ve hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, elektriksel remodeling sonucunda IKr blokerlerinin (sotalol, dofetilid, ibutilid) etkinliğinin azaldığı ve atriyuma etkili refrakter periyodunun istendiği düzeyde uzamadığı görülmüştür⁽⁶⁾. Diğer taraftan, IKur blokerlerinin elektriksel remodeling söz konusu olduğunda da oldukça etkili oldukları gösterilmiştir. Diğer birkaç çalışmada da, atriyal elektriksel remodeling sonucu ilaçların etkili refrakter dönemleri üzerine olan etkilerinde değişiklikler gösterilmiştir⁽⁷⁻⁹⁾. Yapısal remodelingde ise atriyal kas demetleri arasında ve içlerinde ileti bozuklukları oluşması AF’nin sürekliliğine yardımcı olmaktadır. Ayrıca, yapısal remodeling AF ve kalp yetmezliği birlikteliğinin de açıklayıcı nedenleri arasında gösterilebilir.

I. IKur BLOKERLERİ

Çok hızlı gecikmiş düzeltici (Ultrarapid delayed rectifier) K akımı olan IKur, voltaja bağlı K kanalını temsil etmektedir ve insan atriyumunun repolarizasyonunda oldukça önemli fonksiyona sahiptir. Bu kanallar ventriküllerde bulunmamaktadır⁽¹⁰⁾. Dolayısıyla, IKur kanallarının seçici olarak inhibe edilmesi atriyal repolarizasyon süresini uzatırken, ventriküler repolarizasyon süresine etkisi olmamakta ve böylece ventriküler proaritmiiyi tetiklememektedir. Bu ajanlar henüz piyasaya tam olarak çıkmamış olmakla birlikte, birçok ilaç şirketi geliştirme aşamasındaki çalışmalarını devam ettirmektedir⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

1. AVE0118

AVE0118’in (Sanofi-Aventis) ilkin sadece IKur kanallarına spesifik olduğu zannedildiyse de, sonradan IKo ve IKACH kanallarını da bloke ettiği saptanmıştır. Hayvan çalışmalarında AVE0118’in doza bağlı olarak atriyal repolarizasyon süresini uzattığı ve atriyal aritmi indüklenebilirliğini zorlaştırdığı gösterilmiştir⁽¹⁵⁾. Yine aynı ajanın, keçilerde 10 mg/kg dozda verildiğinde, persistan AF’yi (< 1 ay) %50 üzerinde bir başarı ile sonlandırdığı görülmüştür. Wetter ve ark. AVE0118’in AF’li hastalarda sinüs ritmindekilere oranla aksiyon potansiyeli süresini daha çok uzattığını belirtmişlerdir⁽¹⁶⁾. Ayrıca AVE0118’in sağ atriyumdan çok sol atriyum üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir ki, bu da pulmoner ven odaklı AF’lerde bu molekülün daha etkin olabileceği anlamına gelmektedir⁽¹⁶⁾.

2. AVE1231

Diğer bir IKur blokeri ise AVE1231’dir. Etkinliği domuzlar üzerinde yapılan bir çalışmada gösterilmiştir; ancak, ne AVE0118 ne de AVE1231’in insanlar üzerinde net etkileri gösterilebilmiş değildir⁽¹⁷⁾.

3. XEN-D0101

XEN-D0101’de IKur seçiciliği yüksek bir ajandır. Köpeklerde yapılan çalışmalarda AF üzerine güçlü antiaritmik etkisi olduğu gösterilmiştir⁽¹⁸⁾. Diğer IKur inhibitörleri gibi XEN-D0101’in de ventriküller üzerinde etkisi yoktur. Sonuç olarak, IKur inhibitörlerinin AF’li hastalarda refrakterlik sürelerini,

dolayısıyla aksiyon potansiyeli sürelerini uzattıkları gösterilmiştir. Ventriküller üzerine herhangi bir etkisi olmasa da fasi-küler, nöral ve pankreatik dokular üzerine etkileri gösterilmiş, ancak toksisite bildirilmemiştir.

II. IKACH İNHİBİTÖRLERİ

Kir 3.1/3.4 heterotetramerlerden oluşan, asetilkolin duyarlı potasyum akımını gerçekleştiren kanallara IKACH kanalları denir. IKACH asetilkolin yokluğunda minimal işlev göstermektedir. Parasempatik sinirlerce asetilkolin salgılandığında, IKACH sistemi aktive olarak hücrenin hiperpolarize olmasına ve atriyal aksiyon potansiyelinin kısalmasına neden olur. Bu durum da AF oluşumu için zemin hazırlar⁽¹⁹⁾. Köpeklerin atri-yumunda IKACH sistemi saptanmıştır; atriyal taşikardi ve AF söz konusu olduğunda sayıca arttığı gösterilmiştir. IKACH'nin seçici antagonistleri NIP-142 ve arı zehirinden elde edilen ter-tiapindir. Bu ajanlarla ilgili çalışma köpekler üzerinde yapılmıştır; atriyal refrakterliği artırdıkları, bazı olgularda da atriyal flutteri sonlandırdıkları ve bütün bunları yaparken ventrikül üzerinde hiçbir etkisi olmadığı gösterilmiştir⁽²⁰⁾.

III. ÇOKLU İYON KANAL İNHİBİTÖRLERİ

1. Vernekalant

Avrupa Birliği ülkelerinde yedi gün ve daha az süreli AF tedavisinde kullanılmaktadır⁽²¹⁾. Vernekalant Na ve K kanal inhibitörüdür ve atriya seçiciliği vardır. Atriyum fibrilasyonunun farmakolojik kardiyoversiyonunda vernekalantın intravenöz kullanımına dair birçok çalışma yapılmış olmakla birlikte, başlıca dört adet çalışma bulunmaktadır. Bunlar AVRO, ACT I, ACT II ve ACT III çalışmalarıdır. AVRO çalışmasında 90 dakika içinde AF'nin sinüs ritmine dönüşü birincil sonlanım noktası olarak kabul edilmiş ve vernekalant alan grupta bu oran %51.7 iken, amiodaron alan grupta %5.2 bulunmuştur (p< 0.0001). Hiçbir hastada Torsade de pointes, polimorfik ventriküler taşikardi (VT), sürekli VT veya ventriküler fibrilasyon (VF) gelişmemiştir⁽²²⁾. ABD'de bu ajana kullanım onayının çıkması açısından ACT V çalışmasının sonuçları oldukça önemlidir. ACT V çalışmasında vernekalantın etkinliği ve güvenilirliği üzerinde durulmaktadır; çünkü vernekalant kullanımı sonucu VF geliştiği bildirilmiştir⁽²³⁾. ACT I ve ACT III çalışmasında hemodinamik olarak stabil olan 3990 AF'li hastada vernekalantın 90 dakika içinde hastayı sinüse döndürme etkinliğine bakılmıştır⁽²¹⁾. ACT I çalışmasında kardiyoversiyon oranı vernekalant grubunda %51.7 iken, plasebo grubunda %4 bulunmuştur (p< 0.0001)⁽²⁴⁾. ACT III çalışmasında da bu oranlar %51.2'ye %3.6 olarak bulunmuştur (p< 0.0001)⁽²¹⁾. ACT II çalışmasında ise koroner arter baypas greft (CABG) ameliyatı ve/veya kalp kapak hastalığı ameliyatı sonrası 1. ve 7. günler arasında AF gelişen hastalara vernekalant verilmiş ve sinüs ritmine dönüş oranları vernekalant grubunda %47, plasebo grubunda %14 bulunmuştur⁽²¹⁾. En sık bildirilen yan etkiler, tat duyusunda değişiklik, hapsirik ve parastezidir⁽²⁴⁾. Uzun dönemde AF oluşumunun önüne geçme ve sinüs ritminin sürdürülmesi üzerine

de etkinliğini araştıran çalışmalar sürmektedir; çıkan sonuçlar vernekalantın oldukça etkili olduğunu göstermektedir .

2. Dronedaron

Paroksizmal AF veya atriyal flutter nedeniyle hastane yatışlarını azaltmada etkinliği "Food and Drug Administration (FDA)" tarafından onaylanmış bir ajandır. ACCF/AHA/HRS (American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Society) kılavuzlarına göre koroner arter hastalığı ve/veya sol ventrikül hipertrofinin eşlik ettiği hipertansiyonun yokluğunda dronedaron AF'li hastalarda ilk tercih ilaçlardan biri olarak önerilmektedir. Keza 2010 ESC kılavuzlarında da dronedaron tekrarlayan AF'lerde önleyici veya hız kontrol amaçlı olarak önerilmektedir. 2010 Kanada Kardiyovasküler Derneği Kılavuzlarında da sol ventrikül fonksiyonları korunmuş, tekrarlayan AF'li hastaların tedavisinde ve beta-bloker, Ca kanal blokerleri ya da digoksin ile ventrikül hızı kontrol altına alınamamış AF'li hastalarda tedavi amaçlı kullanımı önerilmektedir. Tüm kılavuzlarda yakın dönemde (dört hafta içinde) gelişen kalp yetmezliği, NYHA sınıfı V (ABD), NYHA sınıf II-III (AB) veya EF < %35 (Kanada) olan hastalarda dronedaron kullanımı uygun görülmemektedir. Dronedaron iyotsuz benzofuran türevi olup sınıf I, II, III ve IV anti-aritmik özelliklere sahiptir. Yüksek kalp hızında Na kanallarını bloke eder, kardiyak aksiyon potansiyelini ve refrakterliğini uzatır. Ca kanal antagonisti etkinliğinin yanı sıra antiadrenerjik özelliği de vardır. Her ne kadar amiodarona yapısal olarak benziyorsa da, birkaç farklılık bulunmaktadır. En önemlileri, yapısında iyodun olmayışı ve metan sülföril grubunun varlığıdır. Bu özellikleri sayesinde tiroit toksisitesi hemen hemen hiç yoktur ve lipofilitesi de azalmıştır. Yarı-ömrü 13-19 saattir ve böbrek yetmezliği hastalarında doz ayarlanmasına gerek görülmemektedir. Kanda kararlılık düzeyine 4-8 günde ulaşmaktadır. EURIDIS çalışmasında (European Trial in AF or Atrial Flutter Patients Receiving dronedarone for the Management of Sinüs Rhythm) AF veya atriyal flutter hastaları dronedaron ile tedavi edilmiş ve ilk bir yıl içinde tekrar AF/atriyal flutter görülme ortanca süresi 96 gün iken, plasebo grubunda 41 gün bulunmuştur (p< 0.01)⁽²⁵⁾. Yine ADONIS (American-Australian-African Trial with dronedarone in AF or flutter patients for the Management of Sinüs Rhythm) çalışmasında (ortanca süre 158 gün iken, plasebo grubunda 59 gün bulunmuştur⁽²⁵⁾. Atriyum fibrilasyonlu hastalarda ventrikül hızını kontrol altına alma adına dronedaronun etkinliğini ve güvenilirliğini araştıran bir çalışmada (ERATO) 24 saatlik hız analizi yapıldığında, ventrikül hızı dronedaron grubunda ortalama 11/dakika azalış gösterirken, plasebo grubunda sadece 0.7/dakika azalma göstermiştir⁽²⁶⁾.

ANDROMEDA çalışmasında, sinüs ritminde olup da orta ciddi düzeyde kalp yetmezliği olan hastalarda morbiditeyi değerlendirmek için yapılan dronedaron çalışması ilk yedi ay içinde sonlandırılmak zorunda kalmıştır. Çünkü, dronedaron alan grupta ilk iki ay içerisinde 25 ölüm gerçekleşirken, pla-

sebo grubunda sadece 12 ölüm görülmüştür. Mortalite artışı kalp yetmezliği tablosunun kötüleşmesiyle ilişkilendirilmiştir. Mevcut verilere dayanarak NYHA sınıf IV yetmezliği olanlar ve NYHA sınıf II-III kalp yetmezliği olup da son zamanlarda hastaneye yatışı gerçekleşen hastalarda dronedaron kullanımı sakıncalı olarak kabul edilmiştir.

DIONYSOS çalışmasında amiodoron ve dronedaronun sinüs ritminin sürdürülmesi üzerine olan etkinlik ve güvenilirliği araştırılmıştır. Elektriksel kardiyoversiyon sonrası hastaların bir kısmına amiodoron, diğerlerine ise dronedaron verilmiştir. Dronedaron ve amiodaron grubundaki hastalarda AF tekrarı sırasıyla %63.5 ve %42 bulunmuş, amiodaron kullanan grupta yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakma oranı %13.3, dronedaron kullananlarda %10.4 bulunmuştur⁽²⁷⁾. Dronedaron ile ilgili yapılan çalışmalarda en sık görülen yan etkiler bulantı, kusma ve diyare gibi gastrointestinal sistem belirtilerinden oluşmaktadır. Sadece bir olgu haricinde, hiçbir proaritmik etkisi belirtilmemiştir. Belirtilen olguda Torsade de pointes gelişmiş, araştırmacı bu durumun muhtemelen dronedaron kaynaklanmadığını ileri sürmüştür. Piyasaya çıkışının ardından kullanımına bağlı olarak bir hastada nakil gerektirecek düzeyde karaciğer yetmezliği, bir diğer hastada ise yeni başlayan kalp yetmezliği bildirilmiş, ancak dronedaronun faz II ve faz III çalışmaları dönemindeki verilere bakıldığında karaciğer fonksiyonları üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Bir başka bildiride ise, warfarin ile birlikte kullanıldığında INR düzeyini artırdığı belirtilmiştir⁽²⁸⁾.

3. Tedisamil

Atriyum fibrilasyonu tedavisinde etkinliği araştırılmakta olan sınıf III antiaritmik ajandır. Kalpte birkaç çeşit K kanalını inhibe ederek kalp hızını yavaşlatıcı etki gösterir. Atriyum hücrelerinde repolarizasyon süresini uzattığı gösterilmiştir⁽²⁹⁾. Damar içine verildiğinde 8-13 saatlik yarı-ömrü vardır. Antiaritmik etkisi yanı sıra anti-iskemik etkinliği de vardır. Atriyum fibrilasyonu tedavisinde faz III çalışması devam etmektedir. Bir başka çalışmada da, yine yeni gelişen AF'yi sinüs ritmine döndürmede ve iske miyi hafifletmede etkin bulunmuştur⁽³⁰⁾. Bir çalışmada, 201 hastada yeni gelişen AF'yi sinüs ritmine çevirme başarısı %51 iken, plaseboda bu oran sadece %7 bulunmuştur⁽²⁹⁾. Kullanımına bağlı olarak Torsade de pointes, monomorfik ventriküler taşikardi geliştiği, hatta yüksek dozlarda ishale de neden olduğu bildirilmiştir.

Diğer multikanal blokerleri arasında ise azimilid, ersentilid, EMD66263, JTV-519 ve AZD7009 sayılabilir. Bu ajanlar üzerine de çok sayıda prelinik çalışma vardır ve çoğunlukla AF tedavisinde etkili oldukları gösterilmiştir.

IV. GAP-JUNCTION ARTIRICILAR

1. Rotigaptid (ZP123)

Yeni ve yüksek kararlılığa sahip olan antiaritmik peptiddir. Rotigaptid, kardiyomyositler arası gap-junction sayısını artırarak etki gösterir. Bunu yaparken Na akımını değiştirmez.

Köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada rotigaptid miyokart infarktüsü sırasında hücreler arası gap-junction sayısını artırmış ve asidozise bağlı ventriküler ileti yavaşlamasının önüne geçerek reentriye bağlı ventriküler taşikardi oluşumunu önlemiştir. Shiroshita-Takeshita ve ark. iske miye bağlı atriyal ileti yavaşlamasının rotigaptid ile önlenemediğini göstermişlerdir⁽³¹⁾. Köpekler üzerinde yapılan bu çalışmada, atriyal iske mi sonucunda ileti yavaşlamış ve AF oluşması için gereken heterojen ileti bozukluğu ortaya çıkmıştır. Oysa rotigaptid varlığında iske mik ileti bozukluğu daha az olmaktadır. İlginç olan bir başka nokta ise, rotigaptidin iske mik olmayan bölgedeki ileti üzerine etkisinin oldukça sınırlı oluşudur. Bu durum, konjestif kalp yetmezliği ve tetiklenmiş aktivite gibi iske mi dışı nedenlerle AF oluşumunda rotigaptidin önleyici etkisinin pek az olacağını düşündürmektedir⁽³¹⁾. Bu durumun klinikte ne anlama geldiği tam olarak bilinmezken, yakın tarihli bir çalışmada rotigaptidin iyileşmekte olan infarkt çevresi dokuda iletiyi normalleştiremediği ve sonuçta aritmileri önleyemediği de gösterilmiştir⁽³²⁾.

2. ZP134

Diğer bir gap-junction artırıcısı olan bu molekülün geliştirilmesinde de temel amaç AF tedavisidir; ancak, söz konusu ajanın henüz güvenilirliği ve tolere edilebilirliği araştırılmaktadır.

V. ANTIARİTMİK DIŞI AJANLAR

1. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS) Karşıtları

Yapısal yeniden biçimlenme (remodeling) ve hücreler arası fibrozis AF gelişimi için ortam oluşturmaktadır. Ortamın oluşması için, kalp yetmezliği, enflamasyon ve oksidatif stres sonucunda gelişen yapısal kalp hastalığının varlığı yeterlidir. Atriyum fibrilasyonu gelişimini önleme adına anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri üzerine yapılan çok sayıda çalışma vardır^(33,34). Ayrıca, ACC/AHA kılavuzlarında da RAAS'nin düzenlenmesi AF tedavisinde önerilen bir yaklaşımdır.

RAAS ile AF arasındaki ilişkiyi destekler nitelikte olan bir başka çalışmada ise primer aldosteronizmi olanlarda AF insidansının artmış olmasıdır⁽³⁵⁾. Öte yandan, persistan AF'li hastaların serumunda aldosteron yüksek bulunmuştur. Sonuçta, mineralokortikoid reseptör antagonistleri atriyal fibrosizi ve AF gelişme olasılığını azaltmaktadır.

2. HMG Koenzim A Redüktaz İnhibitörleri (Statinler)

Statinlerin lipit düşürücü etkileri yanı sıra AF gelişimini azaltıcı etkileri de vardır. Birçok çalışmada, koroner arter hastalığı veya sol ventrikül disfonksiyonu olan yaşlılarda (> 65 yaş) statinlerin AF gelişimini azalttığı gösterilmiştir^(36,37). Statinlerin bu etkinliği ön planda oksidatif stres ve enflamasyonu azaltmasına bağlanmaktadır.

3. Omega 3 Yağ Asitleri

Epidemiyolojik çalışmalar balık yağının AF'yi önlemede yararlı olabileceğini göstermektedir⁽³⁸⁾.

Çalışmalardan birinde, haftada beş kez balık yiyenlerle ayda bir kere yiyenler veya hiç yemeyenler karşılaştırılmış ve ilk gruptakilerde AF gelişiminde %31'lik bir düşüş görülmüştür. Bir başka çalışmada, CABG ameliyatı öncesinde 160 hastanın bir kısmına 2 g/gün değerinde omega-3 çoklu doymamış yağ asidi verilmiş, bu grupta, plasebo ile karşılaştırıldığında ameliyat sonrası dönemde %54 oranında daha az AF geliştiği görülmüştür⁽³⁹⁾.

4. Wenxin Keli

Çin'de üretilen bir bitki özütü olan Wenxin Keli atriyum selektif Na kanal inhibitörüdür. Atriyum fibrilasyonu gelişimini önlemede ve AF'yi sonlandırmada etkili bulunmuştur. Bunu yaparken ventriküller üzerine etkisinin minimal olduğu görülmüştür⁽⁴⁰⁾.

YENİ ANTİKOAGÜLANLAR

Birçok klinik çalışmada warfarinin AF'ye bağlı iskemik inme gelişiminde %70'e varan oranlarda rölatif risk azalması sağladığı gösterilmiştir. Ancak, warfarin kullanımını beraberinde INR takibi gerektirmesi, diğer ilaçlar ve besinlerle etkileşime girmesi ve kanama gibi yan etkiler nedeniyle antikoagülan amaçlı yeni ajanlara ihtiyaç duyulmuştur. Bu amaçla "Direkt Trombin İnhibitörleri" ve "Faktör Xa İnhibitörleri" adı altında başlıca iki grup ilaç üzerinde durulmaktadır.

I. Direkt Trombin İnhibitörleri (DTİ)

1. Dabigatran: Direkt trombin inhibitörleri arasında en iyi bilinenidir. Oral kullanılabilmesi ve doz ayarlanması için herhangi bir laboratuvar testine gereksinim göstermemesi nedeniyle warfarinden daha kolay kullanım özelliğine sahiptir. Günlük 12.5-300 mg (2 seferde) kullanım dozunun güvenli olduğuna dair çalışma vardır⁽⁴¹⁾. Dabigatran ile warfarinin inme açısından yüksek risk grubunda olan hastalarda tromboemboliyi önleme etkinliklerini karşılaştıran büyük çaplı bir çalışma yapılmıştır⁽⁴²⁾. Ciddi kalp kapak hastalığı olanlar, son altı ay içinde ciddi veya son iki ay içinde herhangi bir inme öyküsü olanlar, kanama açısından yüksek risk grubuna girenler ve kreatinin klirensi < 30 mL/dakika olanlar, aktif karaciğer hastalığı bulunanlar ve hamileler çalışmaya alınmamışlardır. Toplam 18113 hastadan oluşan bu çalışmada ortalama takip süresi iki yıldır warfarin ile dabigatranın 2 x 110 ve 2 x 150 mg'lık dozları karşılaştırılmış, dabigatran her iki dozda kullanıldığında da warfarinden daha az etkili bulunmamıştır. Hatta dabigatran 2 x 150 mg dozda kullanıldığında warfarinden daha etkili bulunmuştur. İnme ve sistemik emboli sıklığı warfarin, dabigatran 2 x 110 mg ve dabigatran 2 x 150 mg gruplarında sırasıyla %1.69, %1.53 ve %1.11 bulunmuştur. Sonuçlar dabigatran kullanan her iki grup için de anlamlı bulunmuştur (p<0.001). Yıllık major kanama oranı warfarin grubunda %3.36, dabigatran 2 x 110 mg grubunda %2.71 (p<0.003), dabigatran 2 x 150 mg grubunda ise %3.11 (p=0.31) bulunmuştur.

Dabigatran sadece trombinin inhibe ediyor olması nedeniyle warfarine göre pıhtı oluşum kaskadına daha özgül etki göstermekte ve kanama yan etkileri de daha az görülmektedir. Sonuç

olarak, dabigatran kullanımı ile inme sıklığı ve kanama oranında azalma olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, doz ayarlanması için laboratuvar testlerine gereksinim duyulmuyor olması dabigatranı warfarine göre daha tercih edilebilir kılmaktadır.

II. Faktör Xa İnhibitörleri

1. Apixaban: AVERROES çalışmasında inmenin önlenmesinde apixaban ile aspirinin etkinliği karşılaştırılmıştır⁽⁴³⁾. Çalışmaya çeşitli nedenlerle warfarin kullanamayan hastalar dahil edilmiş ve yapılan ilk analizlerin ardından apixabanın bariz üstünlüğü görüldüğünden çalışma erken sonlandırılmıştır. Hastaların bir kısmına 81-324 mg aspirin, diğer bir kısmına ise 2 x 5 mg apixaban verilmiş, primer sonlanım noktasına (inme veya sistemik emboli) ulaşma oranı aspirin alan grupta %3.6, apixaban alan grupta %1.6 bulunmuştur. Bu arada apixaban alan grupta hafif kanama sıklığı %5.2 iken bu oran aspirin grubunda %4.1 (p=0.04) bulunmuş; ancak bu hastaların hiçbirinde kanamayı durduracak ileri girişime gerek duyulmamıştır. Apixaban üzerine en son yayımlanan bir çalışmada ise, warfarin ile karşılaştırıldığında etkinlik olarak warfarinden daha etkin olduğu, daha az kanamaya neden olduğu ve sonuçta daha düşük mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁴⁾.

2. Rivaroxaban: Diğer bir oral faktör Xa inhibitörü olan rivaroxaban, 14264 hasta içeren bir çalışmada warfarin ile karşılaştırılmış, iskemik inme veya tromboembolik olayları önleme açısından warfarin kadar etkili bulunmuştur⁽⁴⁵⁾. Kalça ameliyatı yapılan hastalarda cerrahi sonrası profilaktik olarak (10 mgr/gün) verildiğinde, enoksaparinden (40 mgr/gün) daha etkin olduğu görülmüştür⁽⁴⁶⁾.

3. Edoxaban: Diğer faktör Xa inhibitörleri gibi edoxabanın da AF'li hastalarda warfarin ile karşılaştırmalı çalışmaları vardır. Etkinlikten daha çok güvenilirliği yönü ile yapılan bu çalışmalarda edoxabanın günlük tek doz 30 ve 60 mg dozları warfarin ile benzer güvenlik profiline sahip iken, 2 doz 30 ve 60 mg verildiğinde warfarine oranla daha çok kanamaya yol açtığı görülmüştür⁽⁴⁷⁾.

4. Idraparinux: Sanofi-Aventis tarafından geliştirilmekte olan bir antikoagülandır⁽⁴⁸⁾. Kimyasal yapısı fondaparinuxa benzer ve aynı mekanizma ile etki gösterir; ancak yarılanma ömrü beş kat daha fazladır. Fondaparinuxun yarı-ömrü 17 saat civarında iken idraparinuxun yarı-ömrü yaklaşık 80 saattir. Bu da idraparinuxun haftada tek doz (cilt altı) uygulamasının yeterli olabileceği anlamına gelmektedir. Etkinlik ve kullanım kolaylığı yönüyle her ne kadar sevindirici bir ajan ise de, yan etkileri nedeniyle henüz kendini ispatlayabilmiş değildir⁽⁴⁹⁾.

Sonuç olarak, ister faktör Xa inhibitörleri isterse direkt trombin inhibitörlerinin kullanımı sonucunda anlamlı düzeyde kanama olmayışı, söz konusu ajanların warfarine benzer güvenilirlik profilleri olduğuna işaret etmektedir. Aspirinden, hatta bazılarının warfarinden daha etkili oluşu yanı sıra kullanımları boyunca INR takibi gerektirmemeleri nedeniyle yeni nesil antikoagülanlar warfarine oranla öncelikli tercih edilebilir ajanlar olacak gibi görünmektedirler.

KAYNAKLAR

- Uyarel H, Onat A, Yüksel H, Can G, Ordu S, Dursunoğlu D. Türk halkında kronik atriyal fibrilasyon insidansı, prevalansı ve mortalitesine ilişkin tahminler. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2008;36:214-22.
- Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, et al. Relationship between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004;109:1509-13.
- Knobloch K, Brendel J, Rosenstein B, Bleich M, Busch AE, Wirth KJ. Atrial-selective antiarrhythmic actions of novel IKur vs. Ikr, Iks, and IKAch class Ic drugs and beta blockers in pigs. *Med Sci Monit* 2004;10BR221-8.
- Haïssaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659-66.
- El-Armouche A, Boknik P, Eschenhagen T, Carrier L, Knaut M, Ravens U, et al. Molecular determinants of altered Ca²⁺ handling in human chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2006;114:670-80.
- Blaauw Y, Gögelein H, Tieleman RG, van Hunnik A, Schotten U, Allesie MA. "Early" class III drugs for the treatment of atrial fibrillation: efficacy and atrial selectivity of AVE0118 in remodeled atria of the goat. *Circulation* 2004;110:1717-24.
- Bosch RF, Nattel S. Cellular electrophysiology of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:259-69.
- Yue L, Melnyk P, Gaspo R, Wang Z, Nattel S. Molecular mechanisms underlying ionic remodeling in a dog model of atrial fibrillation. *Circ Res* 1999;84:776-84.
- Courtemanche M, Ramirez RJ, Nattel S. Ionic targets for drug therapy and atrial fibrillation-induced electrical remodeling: insights from a mathematical model. *Cardiovasc Res* 1999;42:477-89.
- Peukert S, Brendel J, Pirard B, Strübing C, Kleemann HW, Böhme T, et al. Pharmacophore-based search, synthesis, and biological evaluation of anthranilic amides as novel blockers of the Kv1.5 channel. *Bioorg Med Chem Lett* 2004;14:2823-7.
- Matsuda T, Masumiya H, Tanaka N, Yamashita T, Tsuruzoe N, Tanaka Y, et al. Inhibition by a novel anti-arrhythmic agent, NIP-142, of cloned human cardiac K⁺ channel Kv1.5 current. *Life Sci* 2001;68:2017-24.
- Gögelein H, Brendel J, Steinmeyer K, Strübing C, Picard N, Rampe D, et al. Effects of the atrial antiarrhythmic drug AVE0118 on cardiac ion channels. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2004;370:183-92.
- Du YM, Zhang XX, Tu DN, Zhao N, Liu YJ, Xiao H, et al. Molecular determinants of Kv1.5 channel block by diphenyl phosphine oxide-1. *J Mol Cell Cardiol* 2010;48:1111-20.
- Bilodeau MT, Trotter BW. Kv1.5 blockers for the treatment of atrial fibrillation: approaches to optimization of potency and selectivity and translation to in vivo pharmacology. *Curr Top Med Chem* 2009;9:436-51.
- Wirth KJ, Paehler T, Rosenstein B, Knobloch K, Maier T, Frenzel J, et al. Atrial effects of the novel K(+) channel-blocker AVE0118 in anesthetized pigs. *Cardiovasc Res* 2003;60:298-306.
- Wettwer E, Hála O, Christ T, Heubach JF, Dobrev D, Knaut M, et al. Role of IKur in controlling action potential shape and contractility in the human atrium: influence of chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2004;110:2299-306.
- Rivard L, Shiroshita-Takeshita A, Maltais C, Ford J, Pinnock R, Madge D, et al. Electrophysiological and atrial antiarrhythmic effects of a novel IKur/Kv1.5 blocker in dogs. *Heart Rhythm* 2005;2(Suppl):S180.
- Shiroshita-Takeshita A, Maltais C, Ford J, Madge D, Pinnock R, Nattel S. Electrophysiological and atrial antiarrhythmic effects of a novel IKur/Kv1.5 blocker in dogs with atrial tachycardia remodeling. *Heart Rhythm* 2006;3(Suppl):S183.
- Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002;415:219-26.
- Hashimoto N, Yamashita T, Tsuruzoe N. Tertiapin, a selective IKACH blocker, terminates atrial fibrillation with selective atrial effective refractory period prolongation. *Pharmacol Res* 2006;54:136-41.
- Duggan ST, Scott LJ. Intravenous vernakalant: a review of its use in the management of recent-onset atrial fibrillation. *Drugs* 2011;71:237-52.
- Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, Torp-Pedersen C, Van Gelder IC, Mangal B, et al. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:313-21.
- Naccarelli GV, Wolbrette DL, Samii S, Banchs JE, Penny-Peterson E, Stevenson R, Gonzalez MD. Vernakalant: pharmacology electrophysiology, safety and efficacy. *Drugs* 2008;44:325-9.
- Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul-Møller S, et al. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2008;117:1518-25.
- Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, et al. Dronedrone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007;357:987-99.
- Davy JM, Herold M, Høglund C, Timmermans A, Alings A, Radzik D, et al. Dronedrone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dRonedArone for The cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J* 2008;156:527.e1-9.
- Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedrone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:597-605.
- Pogge EK, Haber SL. Elevated international normalized ratio associated with use of dronedrone and warfarin. *Ann Pharmacother* 2011;45:e46.
- Hohnloser SH, Dorian P, Straub M, Beckmann K, Kowey P. Safety and efficacy of intravenously administered tedisamil for rapid conversion of recent-onset atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 2004;44:99-104.
- Krishnamoorthy S, Lip GY. Novel antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation: focus on tedisamil. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:1191-6.
- Shiroshita-Takeshita A, Sakabe M, Haugan K, Hennen JK, Nattel S. Model-dependent effects of the gap junction conduction-enhancing antiarrhythmic peptide rotigaptide (ZP123) on experimental atrial fibrillation in dogs. *Circulation* 2007;115:310-8.
- Macia E, Dolmatova E, Cabo C, Sosinsky AZ, Dun W, Coromilas J, et al. Characterization of gap junction remodeling in epicardial border zone of healing canine infarcts and electrophysiological effects of partial reversal by rotigaptide. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:344-51.
- Pederson OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;100:376-80.
- Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marín I, Peña G, Bernal E, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002;106:331-6.
- Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1243-8.
- Ozaydın M, Varol E, Aslan SM, Küçüktepe Z, Doğan A, Öztürk M, et al. Effect of atorvastatin on the recurrence rates of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Am J Cardiol* 2006;97:1490-3.
- Siu CW, Lau CP, Tse HF. Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am J Cardiol* 2003;92:1343-5.
- Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB, Lemaitre RN, Burke GL, Lyles MF, et al. Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation* 2004;110:368-73.
- Calò L, Bianconi L, Colivicchi F, Lamberti F, Loricchio ML, de Ruvo E, et al. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1723-8.

40. Burashnikov A, Petroski A, Hu D, Barajas-Martinez H, Antzelevitch C. Atrial-selective inhibition of sodium channel current by Wenxin Keli is effective in suppressing atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2012;9:125-31.
41. Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Kälebo P, Stangier J, Nehmiz G, et al. Dose escalating safety study of a new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, in patients undergoing total hip replacement: BISTRO I. *J Thromb Haemost* 2004;2:1573-80.
42. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
43. Eikelboom JW, O'Donnell M, Yusuf S, Diaz R, Flaker G, Hart R, et al. Rationale and design of AVERROES: apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment. *Am Heart J* 2010;159:348-353.e1.
44. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
45. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
46. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765-75.
47. Weitz JI, Connolly SJ, Patel I, Salazar D, Rohatagi S, Mendell J, et al. Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2010;104:633-41.
48. Bousser MG, Bouthier J, Büller HR, Cohen AT, Crijns H, Davidson BL, et al. Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2008;371:315-21.
49. Stewart RA. Clinical trials of direct thrombin and factor Xa inhibitors in atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2011;26:294-9.