

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATRİYUM FİBRİLASYONU OLUP DCS
İLE SİNÜS RİTMİNE DÖNEN OLGULARDA
RAMİPRİL DOZ TİTRASYONUNUN NÜKSE ETKİSİ

Dr.Savaş BEYAZTAŞ

Kardiyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2007

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATRİYUM FİBRİLASYONU OLUP DCS
İLE SİNÜS RİTMİNE DÖNEN OLGULARDA
RAMİPRİL DOZ TİTRASYONUNUN NÜKSE ETKİSİ

Dr.Savaş BEYAZTAŞ

Kardiyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Bülent GÖRENEK

ESKİŞEHİR
2007

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Savaş BEYAZTAŞ'a ait 'Atriyum fibrilasyonu olup DCS ile sinüs ritmine dönen olgularda ramipril doz titrasyonunun nükse etkisi ' adlı çalışma jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 30.05.2007

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Necmi ATA Kardiyoloji Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof. Dr. Bülent GÖRENEK Kardiyoloji Anabilim Dalı	İmza
Üye	Doç. Dr. Yüksel ÇAVUŞOĞLU Kardiyoloji Anabilim Dalı	İmza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun 31/05/2007 tarih ve 22/09 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Erol GÖKTÜRK
Dekan

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının hazırlanmasında katkıları bulunan başta Afyon Kocatepe Üniversitesi'nden sayın Yrd. Doç. Dr. Mehmet MELEK ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Bülent GÖRENEK olmak üzere, tüm öğretim üyeleri ve mesai arkadaşlarıma, özellikle sayın Dr. AyŐe BEYAZTAŞ ve Dr. Afshin-Őebnem PARSPOUR çiftine teŐekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

Beyaztaş,S. Atriyum fibrilasyonu olup DCS ile sinüs ritmine dönen hastalarda ramipril doz titrasyonunun nükse etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2007. Bu çalışma kronik atriyum fibrilasyonu (AF) olup, elektriki kardiyoversiyonla sinüs ritmine döndürülmesi planlanan 85'i kadın, 49'u erkek toplam 134 hasta (ortalama yaşları ve standart sapmaları sırayla 65,8 - \pm 5.3, 68,8 - \pm 9.6) ile yapılmıştır. Başarılı kardiyoversiyon sonrası nüks atriyum fibrilasyonu vakalarında önemli bir klinik sorun olarak kalmaya devam etmektedir. Son yıllarda anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokörlerinin (ARB) sinüs ritmi sağlanan olgularda kullanımının olumlu sonuçlarına ilişkin veriler bulunmaktadır. Eldeki sınırlı sayıdaki araştırmaların sonuçlarına göre, kardiyoversiyon başarısı artmakta ve nüks azalmaktadır. Ancak ADE inhibitörleri ve ARB'lerin farklı dozları arasında fark olup olmadığı bilinmemektedir. ARB'ler bir klinik araştırmada incelenmiştir ancak, ADE inhibitörleri ile ilişkili araştırma yapılmamıştır. Çalışmamız bu anlamda bir ilk araştırmadır. Çalışmada tüm hastalara kardiyoversiyondan on gün önce amiodaron tedavisi başlandı ve bu süre sonunda 1x200mg şeklinde düzenlendi. Ayrıca kardiyoversiyondan dört hafta öncesinde toplam 134 hastalık 2 grup oluşturuldu: Ramipril 2.5 mg/gün (69 hasta) ve 10 mg/gün (65 hasta). Tüm hastalara elektriki kardiyoversiyon uygulandı. 7 hastada SR sağlanamadı. Başarılı kardiyoversiyon sonrası 47 hastada AF rekürrensi gelişti. 2.5 mg kolunda SR'de kalma oranı % 63,9 iken, 10 mg kolunda %56,9 olarak gerçekleşti ve aradaki fark istatistiki olarak anlamlı değildi ($p<0.05$). Elde edilen veriler sonucunda, AF rekürrensini azaltılması konusunda ADE inhibitörlerinin düşük dozlarının yeterli olduğu, daha yüksek dozların ek yarar sağlamadığını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: AF nüksü, ramipril, kardiyoversiyon.

ABSTRACT

Beyaztas,S. The effect of ramipril dose titration on recurrence in patients with AF who had sinus rhythm after DCS. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Specialty Thesis in Department of Cardiology, Eskişehir 2007. 134 patients (85 female, 49 male, mean age 65.8 ± 5.3 , 68.8 ± 9.6 , respectively) who had chronic AF and planned to convert to sinus rhythm (SR) were included to study. Recurrence of AF remains as an important problem after successful cardioversion. There are benefit outcomes of using angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin receptor blockers (ARB) in patients who have restored to SR in the last years. As a result of limited studies, the success of cardioversion increases and recurrence decreases. But there are no knowledge about difference between different doses of ACE inhibitors and ARB. This is the first study in this subject. Amiodarone therapy was used for all cases ten days before cardioversion and after this period oral amiodarone 200 mg daily were continued. In addition, two groups formed from 134 cases four weeks before cardioversion: Ramipril 2.5 mg/day (69 cases) and 10 mg/day (65 cases). All patients underwent electrical cardioversion. Restoration of sinus rhythm wasn't obtained in 7 cases. AF recurrence developed in 47 cases after successful cardioversion. The maintenance of SR rate was %63.9 in cases who given 2.5 mg ramipril daily and %56.9 in cases who given 10 mg ramipril daily, there is no significant difference between two groups ($p < 0.05$). As a result, we concluded that low dose of ACE inhibitor is enough to reduce AF recurrence, the higher dose of ACE inhibitors has not addition benefit.

Key words: AF recurrence, ramipril, cardioversion.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji	2
2.2. Elektrokardiyografi	2
2.3. Sınıflandırma	3
2.4. Fizyopatoloji	3
2.5. Hemodinamik etkiler	5
2.6. Semptomlar ve klinik durumlar	5
2.7. Ekokardiyografi	6
2.8. Tedavi	7
2.9. Kardiyovers	9
2.10. Renin- Anjiotensin- Aldosteron sistemi	10
2.11. ADE inhibitörleri ve Anjiotensin reseptör blokerleri (ARB)	14
2.12. Kalp yetersizliğinde kullanımları	15
2.13. Akut miyokard infarktüsünde kullanımları	16
2.14. Hipertansiyon tedavisinde kullanımları	16
2.15. Kardiyak aritmiler üzerine olan etkileri	17
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER	23
3.1. Hasta özellikleri	23
3.2. İstatistikî analiz	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	27
5.1. Çalışmanın kısıtlılıkları	30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	31
7. KAYNAKLAR	32

SİMGELER VE KISALTMALAR

- AF: Atriyum fibrilasyonu
ADE: Anjiotensin dönüştürücü enzim
ARB: Anjiotensin reseptör blokerleri
SR: Sinüs ritmi
EKG: Elektrokardiyografi
EKV: Elektriki kardiyoversiyon
SV: Sol ventrikül
SA: Sol atriyum
INR: İnternasyonel normalize oran
EKO: Ekokardiyografi
TTE: Transtorasik ekokardiyografi
TÖE: Transözofagiyal ekokardiyografi
AT: Anjiotensin
RAAS: Renin anjiotensin aldosteron sistemi
KY: Kalp yetersizliği
AMİ: Akut miyokard infarktüsü
NYHA: New York Kalp Cemiyeti
EF: Ejeksiyon fraksiyonu

ŞEKİLLER

2.1. V1 EKG'de 1. göğüs derivasyonu, f waves, fibrilasyonun f dalgaları

Sayfa
3

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. AT II'nin tüm organ sistemleri üzerindeki etkileri	12
2.2. Bazı ADE inhibitörleri ve hipertansiyonda verilen dozları	15
3.1. Atriyum fibrilasyonuna neden olan etyolojiler	23
4.1. Kardiyoversiyon ile SR sağlanan hastaların 6. aydaki ramipril dozuna göre sayıları	26
4.2. Gruplara göre başlangıç ve takip EF ve SA çapları	26

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Atriyum fibrilasyonu (AF) kronik aritmiler içinde en sık görülenidir. Başta tromboembolizm olmak üzere önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Kronik AF olgularında, kardiyoversiyon ile sinüs ritminin sağlanmasından sonraki dönemde AF rekürrensının önlenmesi amacıyla antiaritmik tedaviler kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan amiodaron, propafenon, kinidin ve sotalol gibi ilaçlara rağmen nüks hala yüksek oranlarda seyretmektedir. Ayrıca tüm bu antiaritmik ilaçlar için tanımlanmış proaritmik yan etkiler ve dahası her bir moleküle özgü yan etkiler tanımlanmıştır.(Tiroid fonksiyon testlerinde bozulma-amiodaron, çinkonizm-kinidin gibi)

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADE inhibitörleri) ve anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB), renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin önemli mediatörlerinden anjiyotensin II'nin sırayla üretimi ve reseptör düzeyinde blokajı ile etkili olan ajanlardır. Daha eski kullanım öyküsü olan ADE inhibitörleri zamanla miyokard infarktüsü ve kalp yetersizliği tedavilerinde de kullanılmaya başlanmıştır. İşte hem bu kalp yetersizliği ve miyokard infarktüsü çalışmaları hem de bazı deneysel çalışmalardan elde edilen veriler ADE inhibitörleri ve ARB'lerin AF tedavisinde de kullanılabilecekleri fikrini doğurmuştur. Kronik AF olan ve kardiyoversiyonla sinüs ritmi (SR) sağlanan olgularda, yararlı oldukları çeşitli klinik çalışmalarla gösterildikten sonra, farklı dozları arasında rekürrensi önleme açısından fark olup olmadığı sorusu gündeme gelmiştir. Bu amaçla ARB'ler ile yapılan bir klinik çalışma yayınlanmıştır. Ancak, ADE inhibitörleri araştırılmamıştır.

Biz çalışmamızda bir ADE inhibitörü olan ramiprilin, AF rekürrensini önlemede düşük dozları ve yüksek dozları arasında farklılık olup olmadığını araştırdık. Bu sayede, AF tedavisinde giderek daha çok gündeme gelen bu ajanların kullanımı konusunda yararlı bilgiler elde edebileceğimizi düşünüyoruz. Sonuçta tedavinin en yüksek fayda sağlayacak şekilde düzenlenmesi mümkün olabilir.

2.GENEL BİLGİLER

AF, atriyum kasında elektriksel ve mekanik fonksiyon bozukluğuna yol açan düzensiz, hızlı atriyal aktivite ile karakterize supraventriküler bir aritmidir.

2.1.Epidemiyoloji:

AF kronik tedavi gerektiren aritmilerin en sık olanıdır. Sıklığı yaş ile artar. Genç erişkinlerde < % 0.5, 40-70 yaş arası yaklaşık % 1.5, 70 yaş ve üstünde % 10'a kadar ulaşabilmektedir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde aritmi nedeni hastane yatışlarının %34'ü AF nedeniyledir (2). Framingham çalışmasında erkeklerde daha sık saptanırken (%2.2'ye karşılık %1.7) aynı çalışmada ölüm erkeklerde 1.5 ve kadınlarda 1.9'luk bir nispi risk ile ilişkili bulundu (yaşa göre değişmeden) (3).

Pekçok klinik çalışma göstermiştir ki, AF'li hastalarda ölüm, normal sinüs ritmine göre iki kat daha fazladır. AF'ye kardiyovasküler bir hastalığın eşlik etmesi durumunda prognoz olumsuz yönde etkilenmektedir. Sözelimi iskemik inme, kalp kapak hastalığı olmayan AF olgularında yıllık % 5 civarında iken, kapak hastalığı zemini olan AF olgularında % 17'ye yükselmektedir (4).

AF herhangi bir kardiyovasküler hastalıkla birlikte olmayabilir ki, bu durum Lone AF olarak adlandırılır. Ancak, çoğu vakada AF bir yada daha fazla kardiyak hastalıkla birlikte. En sık görülen etyolojiler hipertansiyon, kardiyak iskemik durumlar, kalp yetersizliği, kalp kapak hastalıkları, hipertiroidizm ve alkol alımı olarak söylenebilir. Gelişmiş batı ülkelerinde hipertansiyon (%37-39) ve koroner arter hastalığı (%17-29) en sık nedenler iken (5-6) bizim gibi gelişmekte olan ülkelerde akut romatizmal ateş nedeni romatizmal kalp hastalıkları ön sıralara yükselmektedir. Bir araştırmada mitral darlığı, mitral yetmezliği ve triküspit yetmezliği üçlüsünün bir arada olduğu olgularda % 29, izole mitral darlığı ve izole mitral yetmezliğinin olduğu vakalarda %16 oranında AF vardı. Bu araştırmada sol atriyum büyüklüğünün AF ile ilişkisi de ortaya konulmuştur (7).

2.2. Elektrokardiyografi (EKG)

EKG 'de sinüs ritminin p dalgaları yerini AF'nin f dalgalarına bırakır. f dalgaları EKG'de izoelektrik hatta net olarak görülmediğinde ince dalgalı AF, belirgin şekilde görülebilir olduğu durumda kaba dalgalı AF'dan bahsedilir. Seçilebilir olduklarında f dalgaları arasında biçim, amplitüd, zamanlama olarak ilişki

yoktur. Atriyoventriküler nodun düzgün çalıştığı hastalarda EKG’de R-R aralıklarının eşit olmaması ile karakterize olarak düzensiz ventriküler aktivasyonla birlikte (Şekil 2.1). Düzensiz R-R intervalları seçilebilir atriyal aktivite olmasa dahi AF lehine yorumlanmalıdır. AF’li hastalarda ventrikül hızı çoğunlukla 100-150 atım/dk arasında değişim gösterir.



Şekil 2.1: V1 EKG’de 1.göğüs derivasyonu, f waves: fibrilasyonun f dalgaları

2.3.Sınıflandırma:

AF sınıflandırmasında çeşitli terminolojiler kullanılmaktadır; yaygın olarak kullanılan sınıflamada AF’nin zaman içindeki seyri dikkate alınır. Parokismal AF, 48 saatten kısa süren atakları tarifler. Hemen her zaman kendiliğinden SR’ne dönme eğilimindedir. Sponta SR’ne dönmezse elektriki kardiyoversiyon (EKV) ve/veya medikal kardiyoversiyon ile SR sağlanabilir. Persistant AF iki gün ile haftalar (genellikle ilk bir ay kabul edilir) arasında sürer. Başka bir sınıflamada persistan AF bir haftadan uzun süren AF atağı için kullanılır. SR’nin sağlanması genellikle EKV ve daha nadiren medikal kardiyoversiyon ile mümkündür. Burada altta yatan kardiyovasküler hastalıklar ve sol atriyum çapı işlemin başarısını tayin eden en önemli faktörlerdir. Kronik ifadesi ile bir aydan uzun süren AF anlatılmak istenir. Burada ek olarak AF süresi de işlem başarısını etkiler ve EKV ile SR daha düşük oranlarda elde edilebilir. Permanent AF’de SR sağlanamaz. Bu hastalarda ventrikül hızının kontrolü ve antikoagulan tedavi tercih edilen yöntemdir (8).

2.4.Fizyopatoloji:

AF fizyopatolojisini açıklamak için farklı görüşler ileri sürülse de sonuçta histopatolojik ve anatomik/fizyolojik değişiklikler ortaktır: Mikroskobik olarak fibrozis ve atriyal kas kaybı, anatomik olarak atriyum dilatasyonu ve fizyolojik olarak atriyal kompliyansa artış, atriyumun mekanik fonksiyonlarında kayıp (9).

AF'nu başlatan mekanizma hızlı elektriksel uyarılar üreten tek bir odak (örn. sol üst pulmoner ven ağzı) ya da atriyum içerisindeki bir makro veya birden çok mikro odak olabilir. Son yıllarda elektrofizyolojik çalışma verileri pulmoner venler gibi belli bir odaktan köken alan AF ataklarının radyofrekans kateter ablasyon yöntemiyle ortadan kaldırılabileceğini göstermiştir (10).

Sonuçta, AF neticesinde atriyumlarda elektriksel, kontraktıl ve yapısal bir yeniden biçimlenme ('remodelling') süreci gerçekleşir. Deneysel çalışmalar göstermiştir ki AF ile aksiyon potansiyelinde ve fizyolojik uyumda kayıp olmaktadır ve bu durum ilk 24 saatte gerçekleşmektedir. Böylece elektriksel yeniden biçimlenme AF'nin ilk günlerinde gerçekleşir ve birkaç gün içinde atriyal refrakterlik yeni kararlı durumuna gelir (11).

AF olan hastalarda SR sağlansa bile, atriyal kontraktıl fonksiyonların tam olarak normale dönmesi haftalar hatta aylar sürebilir (12). Bu nedenle, başlangıçta sol atriyal trombüsü olmayan AF'lu hastalarda da, SR sonrası tromboembolik olaylar gelişebilmektedir. Tromboembolizm SR'nin sağlanmasından sonraki ilk saatler veya günler içinde gerçekleşir. Sol atriyal trombüs oluşumunun önlenmesi amacıyla, SR sağlandıktan sonra 3-4 hafta daha antikoagülan tedaviye devam edilerek geç tromboembolik olaylardan korunmaya çalışılır.

Kronik AF'de zamanla atriyal miyositlerde meydana gelen yapısal değişiklikler şöyle özetlenebilir: Hücre büyüklüğünde artış, perinükleer glikojen birikimi, miyolizis, mitokondri ve sarkoplazmik retikulumda yapısal değişimler, yapısal hücrel proteinlerde değişiklikler.

Meydana gelen bu değişiklikler AF'ye bir uyum olarak değerlendirilmektedir (13). Yukarıda sıralanan mekanizmalarla AF'de atriyum kasında bir yeniden şekillenme süreci başlamaktadır. Bu nedenle AF akut koroner sendrom, pulmoner emboli, alkol alımı, kardiyak cerrahi sonrası gibi potansiyel olarak geri döndürülebilir nedenler dışında meydana geldiğinde kronikleşme eğilimindedir. Kronik AF sonucunda zamanla artan atriyal fibrozis, yeni reenteri halkalarının kurulmasına zemin hazırlamakta, AF giderek daha kalıcı bir hal almaktadır.

2.5. Hemodinamik etkiler:

AF'nin hemodinami üzerine olan etkileri iki fizyopatolojik mekanizma ile açıklanabilir. Atriyal kontraksiyonun kaybı ilk mekanizmadır. Bilindiği gibi, atriyumlardan ventriküle geçen kanın yaklaşık dörtte üçü diyastolün erken döneminde, pasif dolum ile gerçekleşmektedir. Kalan volüm geç diyastolde atriyal kontraksiyon yoluyla olmaktadır. Aort stenozu, hipertansiyon gibi nedenlerle sol ventrikül sertliği artmış, kompliyansı bozulmuş hastalarda, atriyal kontraksiyonlar ile sağlanan katkının kaybı, özellikle hızlı ventrikül yanıtı AF durumlarında iyi tolere edilemez. Sonuçta bu hastalarda dispne, ortopne ve akciğer ödeme kadar uzanan semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Atriyal katkıdaki kayıp sol ventrikül (SV) sistolik fonksiyonları bozulmuş hastaları da olumsuz yönde etkiler.

İkinci olarak hızlanan ventrikül yanıtı nedeniyle diyastol kısalır, koroner arterlere olan kan akımı diyastolde gerçekleştiğinden koroner perfüzyon bozulabilir. Bu da yaygın koroner arter hastalığı olan kişilerde iskemiye ikincil SV fonksiyonlarında bozulmayla sonuçlanabilir (8).

2.6. Semptomlar ve klinik durumlar:

Hastalar asemptomatik olabilirler. Paroksizmal supraventriküler taşikardi ile paroksizmal AF'nin kıyaslandığı bir çalışmada paroksizmal supraventriküler taşikardili hastalarda büyük oranda semptom varken paroksizmal AF'de semptom oranı yaklaşık %10 olarak saptanmıştır (14). Muayenede düzensiz ventriküler aktivasyon, düzensiz nabız, özellikle ventrikül yanıtı hızlı olduğunda pulsus defisit, juguler a dalgasının yokluğu gibi bulgularla ya da tesadüfen EKG çekimi sırasında tanı konulabilir (15). Çarpıntı, yorgunluk, halsizlik, baş dönmesi, nefes darlığı, ortopne, paroksizmal noktürnal dispne, anjina genel semptomları oluşturur. Presenkop-senkop atağı ventrikül hızı hızlı ya da bradikardik olan hastalarda bir başvuru nedeni olabilir. Bazen ilk atak serebral ya da sistemik (örn.mezenter) bir embolik olay olabilir.

AF'lu hastalar SR'ne göre 5 kat fazla inme riskine sahiptirler. Romatizmal kalp hastalarının için bu risk 17 kata kadar yükselmektedir (16). Önceden geçirilmiş iskemik atak, hipertansiyon, tirotoksikoz, protez kapağı olan hastalar, dilate kardiyomyopatisi olan hastalar tromboemboliye eğilim gösterirler. Artmış emboli

riski nedeniyle eşlik eden ek patolojiler de göz önüne alınarak antikoagulan tedavi planlanmalıdır. Eşlik eden özel bir durum yoksa internasyonel normalize oran (INR) 2-2,5 arasında tutulması yeterli olur. Metal protez kapak varlığı tromboemboli için bağımsız bir risk yaratır. Özellikle iki metal protez kapak için INR 3-3,5 olmalıdır. Bu hastalara warfarine ek olarak asetilsalisilikasit verilmelidir. Warfarin etkin oluncaya kadar intravenöz heparin ile antikoagülasyon sağlanmalıdır. Düşük molekül ağırlıklı heparinler kardiyojide giderek daha yaygın olarak kullanılmaya başlanan ajanlardır. Bununla birlikte AF proflaksisinde birinci seçenek ajanlar değildirler. Akut koroner sendrom gibi başka bir nedenden ötürü kullanıldıklarında tedaviye devam edilebilir. Ancak, metal protez kapağı olan hastalarda kullanımları tercih edilmez. Gebeliğin eşlik ettiği hastalarda faktör 10 düzeyi takip edilerek uygulanabilirler (9).

2.7.Ekokardiyografi:

Ekokardiyografi (EKO) AF hastalarında hem ilk değerlendirmede, hem de takip ve tedavinin yönetiminde öneme sahiptir. Bu amaçla transtorasik ekokardiyografi (TTE) ve transözofagiyal ekokardiyografi (TÖE) yöntemleri kullanılmaktadır. Kardiyoversiyon planlanan hastalarda işlem öncesi EKO incelemesi rutin olarak önerilmektedir (17). TTE ile kardiyoversiyon başarısını tahmin etmede yardımcı olan sol atriyum (SA) büyüklüğü ölçülebilir. Ayrıca mitral kapak hastalığı tesbit edilebilir ya da var olan hastalığın derecesi saptanabilir. Yine TTE ile saptanan SV fonksiyonları işlem öncesi yararı tahminde faydalı olabilir. TÖE ile SA apendikse yerleşmeye eğilim gösteren trombuslar saptanabilir veya apendiksin Doppler yöntemiyle incelenmesi ile akım hızları tesbit edilebilir.

TÖE ile sol atriyumun incelenmesi pek çok klinikte uygulansa da, 4 haftalık etkin antikoagulan tedavi sonrası yapılan kardiyoversiyonun da benzer sonuçlar verdiği çeşitli araştırmalarla gösterilmiştir (18). *ACUTE* çalışmasında 619 hastaya 4 hafta antikogulan tedavi verilerek, 603 hastaya TÖE klavuzluğunda EKV yapılmıştır. Sonuçta konvansiyonel grupta 5 hastada (%0.8) embolik olay görülürken TÖE grubunda 3 hastada (%0.3) embolik olay meydana gelmiştir. Ayrıca 8 haftalık takipte TÖE gurubunda daha az major ve minör kanama saptanmıştır. Buradan TÖE ile EKV yapmanın istatistiksel anlamlı değere ulaşmayan, ancak

sayısal olarak daha güvenli bir yöntem olduğu düşünülerek yakın kontrol ile konvansiyonel yöntemin de güvenle uygulanabileceği sonucu çıkarılabilir.

2.8.Tedavi:

Paroksizmal AF olan hastalarda akut atakların önlenmesi konusunda, olay spontan SR'ne dönme eğiliminde olduğundan semptomların giderilmesi ana hedeftir ve konservatif bir yaklaşım çoğunlukla yeterlidir. Hasta taşikardik ancak hemodinamik açıdan stabil ise kalsiyum kanal blokörleri, beta blokörler ve digital ile hız kontrolü yapılabilir. Hipotansif hastalarda EKV acil olarak planlanmalıdır (9). Hastalar sınıf IC (propafenon) ve sınıf III (amiodaron, sotalol, diğer üyeler Türkiye'de yok) ile SR'ne farmakolojik kardiyoversiyonla döndürülebilirler. SR sağlandıktan sonra antiaritmik tedaviye devam kararı kesin fayda varsa düşünülmelidir. Çünkü kullanılan tüm antiaritmik ajanların proaritmik yan etkileri mevcuttur. *SPAF* (the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) çalışmasında kalp yetersizliği grubunda antiaritmik ilaç kullanımı sonrası takiplerde mortalite daha yüksek oranda gerçekleşti.

Kardiyoversiyona dirençli vakalarda tedavi hız kontrolü ve uygun antikoagülan tedaviyi kapsar. Antikoagülan tedavi ile ilişkili olarak yapılan ilk çalışmaların metaanalizlerinde ilaçsız kolda yıllık inme insidansı %4.5 iken warfarin kolunda %1.4 oranında kaldı. (Rölatif risk azalması %68) Warfarin tedavisi sekel bırakan inme, mortalite (%33) ve kombine son noktalarda (inme, ölüm, sistemik emboli) %48'lik azalmayla sonuçlandı. (20) *The European Atrial Fibrillation* çalışmasında bu yarar daha açık bir şekilde ortaya konulmuştur. Çalışma sonunda yıllık inme riski %12'den %4'e gerilemiştir. (21) Aynı çalışmada aspirinin koruyucu etkilerinin warfarinin gerisinde olduğu saptandı. Pekçok çalışmanın metaanalizinde yaklaşık %50 daha düşük yarar saptandı.

Aspirin-warfarin kombine tedavisinin yararı *AFASAK-2* çalışmasında ortaya konulmuştur. (22) Genel popülasyon için önerilen warfarin dozu INR 2-3 olacak şekildedir. İntrakraniyal kanama riski warfarin alan hastalarda %0.3 civarındadır. Daha önceden kanama geçirenlerde risk üç kat daha fazladır. 75 yaş üstünde risk artmaktadır. INR değeri >3 olan kontrolsüz hipertansif vakalar kanama açısından dikkatli olunması gereken gruptur (3).

Persistent AF'li vakalarda hız kontrolü mü yoksa ritm kontrolü mü yapılması son yıllarda tartışma konusudur. Yakın zamanda yapılan çalışmalardan özellikle dikkat çeken *AFFIRM* ve *RACE* çalışmaları her iki stratejinin birbirilerine göre belirgin üstünlükleri olmadığını ortaya koymaktadır (23). Bununla birlikte hız kontrolü, 2006 yılında yayınlanan Avrupa-Amerikan ortak klavuzunda asemptomatik hastalara önerilmektedir (9).

Ritm kontrolü stratejisi EKV veya farmakolojik yollarla yapılabilir. Ne yazık ki, SR sağlanan hastalarda nüks yüksek oranlarda gerçekleşmektedir. Altı aylık takipte ilaçsız nüks oranı % 69 iken, anti-aritmik tedavi eklenmesi ile nüks 6 aylık takipte %52'ye gerilemiştir (24). Bu nedenle, günlük uygulamada hastalara EKV işlemi antiaritmik tedavi ile birlikte uygulanmaktadır. Bu amaçla ESC/AHA/ACC 2006 AF klavuzunda önerilen ajanlar, amiodaron, dofetilid, sotalol, propafenon, flekainid ve kinidindir.

Kardiyoversiyon sonrası nükslerin önlenmesinde amiodaron sık kullanılan bir ajandır. *CTAF* çalışmasında 403 hastanın yaklaşık yarısı persistan kalan yarısı da paroksizmal AF'den oluşmaktaydı (25). Amiodaron verilerek yapılan bir aylık takip sonrası hastaların %69'unda AF ataklarını önledi. Ancak sotalol ve propafenon aynı oranda başarılı olamadılar. (%39, %39) Amiodaronun kinidin ile kıyaslandığı çalışmalarda SR'nin korunmasında kinidinden üstün olduğu gösterildi (26-27). Propafenon ve sotalolün kullanıldığı bir çalışmada SR'nin sağlanmasında 12 ay sonunda %30'a karşılık %37 başarı sağlamıştır. Amiodarone kalp yetersizliğinin eşlik ettiği olgularda önerilen ajandır.(9) Propafenon da nükslerin önlenmesinde etkili olabilen bir moleküldür. Sotalol ile propafenonun kıyaslandığı bir çalışmada 12 aylık takip dönemi sonunda sırayla %30'a karşılık % %37'lik SR'de kalma oranları saptanmıştır.(28) Dofetilide AF tedavisinde yeni sayılabilecek bir ajandır. *SAFIRE-D* çalışmasında 125 mg, 250mg ve 500 mg/gün dozunda kullanıldığında plaseboya göre 6. ayda sırasıyla %40, %52 ve %66oranlarında SR'nin devam ettiği, plasebo kolunda bu rakamın %21 olduğu tespit edildi.(29) *EMERALD* çalışmasında aynı dozlar için %51,%57 ve %71 oranında SR sağlanırken plasebo kolunda %25 olarak bulundu (30). Dofetilide henüz ülkemizde bulunmayan bir farmakolojik ajandır.

2.9. Kardiyoversiyon:

Kardiyoversiyon AF dışında birçok aritminin SR'ne döndürülmesinde kullanılan bir yöntemdir. İşlem iki yolla yapılabilir: 1- Elektriksel 2- Farmakolojik. Farmakolojik yolla uygulanan kardiyoversiyon AF yaşı bir haftanın altında olan bireylerde da etkili iken AF yaşı arttıkça bu etkinlik azalır. Genel olarak yüksek dozlarda başarı şansı artsa da olası proaritmik etkiler açısından dikkatli olunmalıdır (31). Özellikle paroksizmal AF ataklarını sonlandırmada yararlı olarak kullanılmaktadır. Ancak daha eski, persistant AF vakalarında EKV tercih edilen yöntem olmuştur.

EKV iki yolla yapılabilir; eksternal EKV ve internal EKV. Internal EKV invaziv bir yöntemdir ve çoğunlukla laboratuvar şartlarında uygulanabilir. Bu nedenlerle öncelikle eksternal EKV yapılması, yanıt alınmazsa ya da eksternal EKV uygulanmasına mani olan bir durum varsa internal EKV önerilir (31). EKV işlemi öncesi ayrıntılı anamnez alınması, fizik muayene yapılması ve tromboemboli başta olmak üzere komplikasyonlar açısından transtorasik ve gerekirse transözofajial EKO'ların çekilmesi gerekir. Tromboemboli EKV sonrası en önemli komplikasyondur. 48 saatten uzun, nonvalvüler AF'si olan hastalarda %7 oranında tromboemboli meydana gelebilir (3).

EKV, EKG'deki R dalgalarına senkronize bir şekilde göğüs duvarına konulan kaşıklar vasıtasıyla enerji verilmesidir. Temel olası mekanizma reentran devresindeki hassas boşluğun (excitable gap) elektrik enerjisi ile kapanmasıdır (8). İşlem öncesi hastanın aç olması sağlanmalıdır. Kan elektrolit, digoksin, üre-kreatin değerleri ölçülmelidir. Digoksin toksisitesi durumunda işlem ertelenmelidir. EKV işleminin başarısını etkileyen teknik faktörler defibrilatör kapasitörünün voltajı, output dalga şekli, transtorasik empedans, elektod kaşıklarının boyut ve şeklidir. Başlangıç enerjisi atriyal flutterde düşük AF'de yüksek olması gibi aritmi tipine göre değişiklik gösterir. Yapılan çalışmalar 100-720 joule arası enerjilerin AF'da etkili olduğunu göstermekle beraber eski AF vakalarında doz genelde 200 joule ile başlanır, yanıt alınmazsa 300, 360 joule'ye çıkarılır (9).

EKV sonrası, tromboemboli dışında görülebilen başlıca diğer komplikasyonlar:

- Geçici EKG değişiklikleri

- Çeşitli aritmi tabloları (ventrikül taşikardisi, bloklar vs.)
- Miyokardiyal nekroz
- Miyokardiyal disfonksiyon
- Pulmoner ödem olarak sıralanabilir.

Nadir görülen bu komplikasyonlar ya hiçbir ek tedavi gerektirmez (örn: atriyal-ventriküler erken vurular) ya da çoğunlukla etkin müdahaleler ile giderilebilirler (32).

2.10. Renin-Anjiotensin-Aldosteron sistemi:

Renin yaklaşık 100 yıl önce tanımlanmış bir molekül olup, glomerüllerin afferent arteriyollerindeki jukstaglomerular aparattan salgılanır. Önce prorenin olarak salgılanır, ardından enzimatik reaksiyonlarla N terminalinden 46 aminoasit kopararak aktif form olan renine dönüştürülür (33). Dolaşıma salınması temel olarak iki mekanizma aracılığıyla olur:

- 1- Volüm kaybı sonucu sistemik hipotansiyon, renal hipoperfüzyona yol açar. Bu durum afferent arteriyollerdeki baroreseptörler ile algılanır ve jukstaglomerular aparattan renin salgılanır (34).
- 2- Sistemik katekolamin deyarjı direk olarak jukstaglomerular aparatı yer alan β_1 reseptörlerince algılanarak renin salınımı başlar (35).
- 3- Distal tübüllerdeki maküla densaya ulaşan Na miktarındaki azalma direkt olarak renin sekresyonunu uyarır (36).

Kana karışan renin bir alfa-globülin olan anjiotensinojenden, anjiotensin (AT) I dönüşümünü sağlar. AT I'de sonrasında endotele bağlı anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) yolu ile bir okta-peptid olan AT II'ye metabolize edilir. AT II en potent vazokonstriktör maddelerden birisi olup adrenal bezden aldosteron salınımını uyarır (37). ADE'in %10 kadarı serbest, kalanı dokularda yer alır. Bu durum kalp yetersizliği açısından önem arz edebileceği düşünülmektedir. Kalp yetersizliğinin akut etkilerinden dolaşan ADE, kronik etkilerinden dokulardaki ADE sorumlu olabilir (38). Öte yandan kimaz ve katepsinlerin ADE dışında AT II oluşumunu sağlayabildikleri bilinmektedir. Bu durum Renin anjiotensin aldosteron sisteminin (RAAS) kalp yetersizliğindeki etkilerini baskılamada aldosteron antagonistlerini kullanma nedenine katkıda bulunabilir.

AT II sistemik etkilerini iki temel yolla oluşturur:

- 1- Sistemik vazokonstriksiyon
- 2- Na ve su retansiyonu (39).

AT II etkilerini esas olarak iki spesifik reseptöre bağlanarak yapar: AT I ve AT II reseptörleri. Vasküler sistem ve renal tübüler sistem üzerindeki temel etkiler AT I reseptörleri aracılığıyla olur. AT II reseptörü ile oluşan etkiler daha az anlaşılmıştır. Arter duvarında yerleşen hücreler üzerinde proliferatif etkileri mevcuttur (40). Tüm bu etkiler AT II'nin sistemik arteryel hipertansiyonda ki önemli rolünü vurgulamaktadır. Bununla birlikte AT II'nin kalp üzerinde direkt etkileri de mevcuttur:

- İnotropik etkiler
- Kronotropik etkiler
- Hipertrofi

İnotropik etkiler klinik açıdan önemsiz derecede olabileceği yetmezlikteki bir hastada semptomlara katkıda bulunabilir. Temel mekanizma intraselüler Ca transportu aracılığıyladır. Kronotropik etkiler klinik açıdan önemli bir yer tutmaz (41). Hipertrofi ve fibrozis kalpte AT II tarafından indüklenen en önemli patofizyolojik etkilerdir. AT II'nin proliferatif etkileri ilk olarak Schelling ve ark. tarafından adrenal hücrelerde ve fibroblastlarda gösterildi (42). Lokal üretilen AT II'nin aynı zamanda kardiyak miyositlerde hipertrofi ve böylece baskın olarak SV hipertrofisi yaptığı pek çok deneysel çalışma ile ispatlanmıştır (43). AT II'nin tüm organ sistemleri üzerindeki etkileri ESC uzman konsensus belgesinde (44) tablo 2.1'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1: AT II'nin tüm organ sistemleri üzerindeki etkileri

Kan Damarları	Vazokonstriksiyon Noradrenalin, aldosteron, vazopressin ve endotelin salınımının uyarılması
Kalp	İnotropik ve kronotropik etkiler
Adrenal bez	Aldosteron ve adrenalin salınımı
Beyin	Vazopressin, substans P salgılanması Artmış sempatik aktivasyon
Böbrek	Efferent arteriyollerde daha belirgin vazokonstriksiyon Mezengial hücre kontraksiyonu Proksimal tübülde Na tutulumunda artma Distal nefrondan K salınımında artma Renin salınımını azaltma
Trombositler	Trombosit adhezyon ve agregasyonunun aktive edilmesi
Endotel	Endotelyal nitrik oksit sentezinin baskılanması
Sempatik istem	Adrenal medulladan katekolamin salınımının artması
İnflamasyon	Makrofaj migrasyonunun aktivasyonu Adhezyon moleküllerinin ekspresyonu
Trofik etkiler	Kardiyak miyositlerde hipertrofi Vasküler düz kas hücre proliferasyonu, migrasyonu ve hipertrofinin indüklenmesi Proto-onkojenlerin, ekstraselüller matriks proteinlerinin ve metalloproteinazların salınımının uyarılması

Aldosteron, adrenal bezde zona glomerulozadan salgılanan bir glikokortikoiddir. Dolaşımdaki aldosteronun büyük çoğunluğu albümine bağlı olarak taşınır (45). Primer etki yerleri distal tübüllerdeki konnektör segment ve kortikal kollektör kanallarıdır. Bu bölgelerin etkilenmesi ile NaCl Emilimi ve K salınımı artar (46). Buna karşın medullar kollektör kanallarda Na Emilimi yaparken K itrahi yapılmaz. Fizyolojik olarak aldosteronun diyetle Na baskılanması olduğunda Na ve su kaybını önlediği iyi bilinen etkileridir. Bunun yanında yoğun egzersiz hallerinde ya da diyetle yoğun potasyum alımında hiperkalemi gelişimini

önlemesi aldosteronun diğer iyi bilinen fizyolojik etkileridir. Aldosteron yapımı renin- AT sisteminin son ürünüdür.

Bir mineroloreseptör olarak da adlandırılan aldosteron reseptörleri AT II reseptörlerinden farklıdır. Bu durum aldosteronun kalpteki etkilerini anlamada kilit role sahiptir ve aldosteron reseptörü bir transkripsiyon faktörü olarak iş görür (47). Bu etkilere ek olarak aldosteronun kalpte lokal olarak üretildiği ve doku düzeyinde kollajen üretimi yoluyla fibrozise yol açtığı gösterilmiştir (48).

Tüm bu etkiler araştırmacılara, RAAS blokajının hipertansiyon, kalp yetersizliği, SV hipertrofisi gibi klinik sorunların çözümüne katkıda bulunacağını düşündürmüştür. Kalp yetersizliğinde artan AT II'nin de etkisiyle aldosteron salınımında artış olur. Artmış aldosteron düzeyleri pekçok değişikliğe neden olur: Vasküler ve miyokardiyal fibrozis, potasyum ve magnezyum kaybı, sempatik aktivasyon, parasempatik inaktivasyon ve baroreseptör disfonksiyonu. Ortaya çıkan bu gibi etkileri bertaraf etmede ADE inhibitörlerinin aldosteron supresyonu tek başına yeterli olmaz (49). Spironolakton, bir aldosteron antagonistidir ve etkisini toplayıcı duktuslardaki bazal hücrelerde aldosteronla yarışarak gösterir (50). *RALES* çalışmasında ciddi kalp yetersizliği olan hastalar tarandı ve bu grupta spironolaktonun morbidite ve mortalite üzerine olan etkileri araştırıldı (51). 12.5 ve 50 mg spironolakton, klasik kalp yetersizliği (KY) tedavisi alan ve New York Kalp Cemiyeti'nin fonksiyonel kapasiteyi baz alan kalp yetersizliği sınıflamasına göre sınıf III – IV olan hastalara uygulandı. Çalışma sonucunda ortalama 26 mg/gün dozunda spironolakton alınması tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %30, kardiyovasküler kaynaklı mortaliteyi %31 oranında azalttı. Ek olarak, çalışma başlangıcında fonksiyonel kapasite IV olan hastalar III'e gerilemiştir ve kardiyak fonksiyonlar üzerine yararlı etkileri görülmüştür. Daha yakın zamanda tamamlanmış olan *EPHESUS* çalışmasına 6632 post-infarkt kalp yetersizlikli hasta alındı (52). 25-50 mg/gün dozundaki eplerenon, kalp yetersizliği nedeniyle yatırılan hastalarda %15 oranında mortaliteyi azalttı. Her iki çalışmanın verileri göz önüne alındığında aldosteron antagonistleri ileri kalp yetersizliği olan hastalarda ilk seçenek ilaçlar arasında yer almaktadır. Aldosteronun Na-K dengesindeki rolü kadar fibrozis yapıcı etkisi de, hem aritmi potansiyelini artırarak hem de

yetersizliliğindeki miyokard fonksiyonlarını daha da bozarak mortaliteyi ve morbiditeyi arttırmaktadır.

2.11. ADE inhibitörleri ve Anjiotensin reseptör blokörleri (ARB):

AT II, 8 aminoasitlik bir polipeptittir. Öncül maddesi olan anjiotensinojenden, iki enzimatik reaksiyonla meydana gelir. Anjiotensinojen kana karaciğerden salgılanır. ADE inhibitörleri bu reaksiyonlardan ikincisini düzenleyen anjiotensin dönüştürücü enzimi inhibe ederler. ADE aynı zamanda vazodilatatör etkilere sahip olan bradikinin yıkımına da yol açar. Ancak, ADE dışında AT II oluşumunu sağlayabilen başka enzimlerde tanımlanmıştır. Bunlar, kimostatin sensitiv anjiotensin dönüştürücü enzim, kimaz ve katepsin-G olarak sıralanabilir. ADE inhibitörleri klinikte hipertansiyon, kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı, akut miyokard infarktüsü (AMİ) ve özellikle diyabete bağlı olmak üzere protein kaybı ile seyreden nefropatilerin tedavisinde kullanılan ajanlardır. Nispeten yeni sayılabilecek bir grup olan ARB'ler, etkilerini AT II'nin etkilerini reseptör düzeyinde bloke ederek gösterirler. Yani, AT II düzeyinde değişme olmaz, periferik blokaj yapılır (53). Bu durum ADE dışındaki yollarla oluşan AT II'nin de etkilerini blokaja uğratabilir. ARB'ler, ADE'lere benzer endikasyonlara sahiptirler ve genel olarak yan etkileri aynıdır. ADE inhibitörleri ile artmış bradikinin düzeylerine bağlı olarak meydana gelen, nonproduktif öksürük insidansı ARB'lerde belirgin olarak daha azdır. Her iki grup için ortak diğer yan etkiler, plazma potasyum miktarında artış, hipoglisemi, renal fonksiyonlarda bozulma, anjioödem olarak sayılır. Ayrıca teratojenik olmaları dolayısıyla gebelerde kontrendikedirler ve tek taraflı renal arter stenozunda kullanılmazlar (54). Klinikte yaygın olarak kullanılan bazı ADE inhibitörleri ve hipertansiyonda verilen dozları tablo 2.2'de gösterilmiştir. Hipertansiyon dışındaki kullanımları sırasında başlangıç dozlarının daha düşük tutulması ve daha kontrollü bir şekilde dozun tolere edilebilen en yüksek doza çıkılması, ADE inhibitörleri ile yapılan çalışmalardan elde edilen genel bir öneridir.

Tablo 2.2: Bazı ADE inhibitörleri ve hipertansiyonda verilen dozları

İsim	Bağlı Gurup	Ön ilaç	Atılım Yeri	Etki Süresi(saat)	Doz (mg)
Kaptopril	Sülfidril	Hayır	Böbrek	6-12	25-150
Enalapril	Karboksil	Evet	Böbrek	18-24	5-40
Benazapril	Karboksil	Evet	Böbrek	24	10-40
Fosinonril	Karboksil	Evet	Böbrek-safra	24	10-40
Lisinopril	Karboksil	Hayır	Böbrek	24	5-40
Perindopril	Karboksil	Evet	Böbrek	24	1-16
Trandolapril	Karboksil	Evet	Böbrek	>24	1-4
Ramipril	Karboksil	Evet	Böbrek	24	1,25-20
Kinapril	Karboksil	Evet	Böbrek	24	5-80

ADE inhibitörleri ve ARB'ler klinik uygulama birçok hastalık durumlarında kullanılmaktadırlar. Aşağıda en önemli kullanım alanlarından bahsedilecektir.

2.12. Kalp Yetersizliğinde Kullanımları:

KY'nin erken döneminde RAAS aktive olur. Plazma renin düzeyi, düşük kardiyak debiye ikincil azalmış renal perfüzyon, artmış sempatik aktivasyon, maküla densada azalmış Na konsantrasyonu ve artmış vazopressin nedeniyle artar. (55) KY'de güncel tedavi stratejisi artmış nöroendokrin yanıtı baskılama yönündedir. Artmış RAAS aktivitesinin baskılanmasının KY'de faydalı olacağı düşüncesi ile çeşitli klinik araştırmalar yapılmıştır. Enalapril KY'de mortaliteyi azalttığı gösterilen ilk ADE inhibitörüdür. *CONSENSUS* çalışması ile enalapril sınıf IV KY hastalarında total mortaliteyi %27 azaltmıştır (56). Yine enalapril ile yapılan *SOLVD* çalışmasında ortalama ejeksiyon fraksiyonları %24,8 olan 2569 hastada, kalp yetmezliğine bağlı ölümler azaldığı gibi, hem tedavi hem de koruma kolunda rekürren miyokard infarktüsü sıklığı da azalmıştır (57,58). *Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)* çalışmasında, ramipril kullanılmış ve KY'de erken

dönemde başlanmasının olumlu sonuçları olduğu gösterilmiştir (59). KY ile ilgili çalışmalar bunlarla sınırlı değildir. Elde edilen olumlu sonuçlar faydanın bir grup etkisi olduğunu düşündürmektedir.

2.13.Akut miyokard infarktüsünde kullanımları:

Yapılan pek çok araştırma ADE inhibitörlerinin endotel disfonksiyonunu önlemede yararlı etkileri olduğunu göstermektedir. Düz kas hücre proliferasyonunu geriletebilirler, arteryel yeniden şekillenmeyi azaltabilirler ve ayrıca antitrombotik etkilere sahiptirler (60). Ek olarak *HOPE* çalışmasının bir alt grup analizinde, ramiprilin aterosklerozun ilerlemesini azalttığı, ayrıca ramipril verilmesi ile miyokardiyal yeniden şekillenmenin azaltıldığı gösterilmiştir (61). ADE inhibitörlerinin kullanımı sonucunda, AMİ'de SV disfonksiyonu ve dilatasyonu azaltılır. Bu sayede infarktüs sonrası KY'ne gidişin azalttığı gösterilmiştir (62). Toplamda 100000'den fazla hastanın incelendiği bir metaanalizde olay oranı %6,5 azalmıştır (63). *GISSI-3* çalışmasında, EKG'lerinde akut dönemde hem ST elevasyonu hem de ST depresyonu olan hastalara, AMİ'nin ilk gününden itibaren oral lisinopril tedavisi başlanmıştır. 6 haftalık takip sonrası mortalite açısından anlamlı bir azalma olmuştur ve kurtarılan hastaların %60'ında bu fayda ilk beş gün içinde gerçekleşmiştir (64). Benzer faydalı etki kaptoprille yapılan *ISIS-4* çalışmasında da elde edilmiştir (65). *AIRE* çalışmasında AMİ sonrası KY semptomları olan hastalara 15 ay boyunca ramipril tedavisi uygulanmış ve ölüm riskinde belirgin azalma saptanmıştır. Bu yararlı etki 5 yıl süreyle devam etmiştir (66). Benzer bir etki trandolaprille yapılan *TRACE* çalışmasında da elde edilmiş ve yararlı etkilerin takipteki 6 yıl boyunca devam ettiği gösterilmiştir (67).

2.14.Hipertansiyon tedavisinde kullanımları:

Gerek ADE inhibitörleri gerekse de ARB'ler hipertansiyon tedavisinde ilk tercih edilmesi gereken ilaç grupları arasındadırlar. Her iki grubunda arteryel tansiyon değerlerinin kontrol altına alınmasının yanı sıra, hipertansiyona bağlı komplikasyonların kontrolü, yaşam kalitesi ve süresi üzerine olan olumlu etkileri pek çok araştırmada gösterilmiştir. Bu ajanlar, hipertansiyon tedavisinde hem tek başlarına hem de diğer ilaç grupları ile kombine edilerek başarı ile kullanılabilirler. Son dönemde, bu ilaçların kullanımını sonunda iskemik inme açısından beta blokörlere

göre daha yüksek yarar sağlandığı *LIFE* çalışması ile gösterilmiş olup bunun dışında yeni diyabet gelişiminin azaltılabileceğine ilişkin veriler elde edilmektedir (68).

2.15.Kardiyak aritmiler üzerine olan etkileri:

Kardiyak iletim sisteminde AT I reseptörleri olduğu bilinmektedir. Bu reseptörler aracılığıyla AT II, protein kinaz-C'yi ve hücre içi Ca akımını arttırmaktadır. Yine AT II'nin refrakter periyodu kısaltmak yoluyla reentri oluşumunu kolaylaştırdığı bilinmektedir (69). Bu bilgilere ek olarak AT II presinaptik sinir ucundan noradrenalin salınımını artırır ve otonom vagal lifleri baskılar (70). Artmış sempatik aktivite ventriküler aritmileri tetikleyebilir ya da oluşumunu kolaylaştırabilir (69-70). Yine AT II ile endotel hücrelerinden salınan endotelin-1 aritmojenik bir moleküldür (69). ADE, AT II'nin oluşum reaksiyonu sırasında bradikinin yıkımına da yol açar ki, bradikinin nitrik oksit ve prostosiklin gibi kardiyak koruyucu moleküllerin üretimini indükler (71). AT II'nin aritmi oluşumunda önemli yer tutan fibrozis yapıcı ve yeniden şekillenme (remodelling) üzerindeki etkilerinden daha önce bahsedilmişti.

Azfar ve ark. persistent AF'si olan ve çoğu hipertansif olan 47 hastayı iki gruba ayırdılar (72). İlk grup 24 hastadan oluşuyordu ve bu hastalar farklı ADE inhibitörleri kullanmaktaydılar (11 hasta enalapril, 8 hasta lisinopril, 5 hasta kaptopril). Diğer gruptaki hastalar kalsiyum kanal blokörü ve beta blokör ağırlıklı tedaviler almaktaydılar. Tüm hastalara EKV uygulandı. ADE inhibitörü eklenmesi ile kardiyoversiyon daha düşük enerji ile sağlandı ve ADE grubunda başarılı EKV oranı anlamlı olarak daha iyiydi. ($p<0.001$) Ayrıca tüm hastaların başlangıç ve çalışma sonunda sinyal ortalamalı p dalga süreleri ölçülmüş ve ADE inhibitörü eklenen grupta süre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Pedersen ve ark. *TRACE* çalışmasında, AMİ sonrası hastalara trandolapril verdiler. Çalışma çift kör, randomize, plasebo kontrollü olarak dizayn edildi. Trandolapril, çalışmanın 3-7. günleri arasında başlandı. Doz 1mg/gün olarak başlanıp 4mg/gün'e titre edildi. Hastaların SV ejeksiyon fraksiyonları $<36\%$ idi. 1557 hasta başlangıçta sinüs ritmindeydi ve 790 hastaya trandolapril verildi, 787 hasta plasebo koluna ayrıldı. Tüm hastaların 64% 'ünde AF gelişti. Bunların 42% 'si

plasebo grubunda (%5.3) ve 22'si trandolapril kolunda (% 2.3) yer alıyordu. Sonuçta iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0.05$). Bu çalışma gösterdi ki, miyokard infarktüsü geçirmiş, SV fonksiyonları bozuk kişilerde, ADE inhibitörleri ile tedavi % 55 oranında daha az AF gelişimiyle birlikte (73). Araştırmacılar bu durumu birkaç farklı mekanizma ile açıklamaya çalıştılar. Bunlar, azalmış duvar gerilimi, refraktörlüğün modülasyonu, sempatik tonus alternansında düzelme, atriyal strese azalma, elektrolit düzeylerinin korunması (özellikle potasyum).

SOLVD çalışması KY hastalarında ADE inhibitörlerinin kullanıldığı en önemli araştırmalardan birisidir (74). Çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü olarak planlanan çalışmaya Vermes ve ark. 4228'yı hasta dahil ettiler. Hastaların SV ejeksiyon fraksiyonları $<35\%$ 'ti. Hastalara, konvansiyonel tedavinin yanında 5-20 mg/gün enalapril başlandı. Çalışmanın AF hastaların incelendiği alt grup analizlerinde 374 hastanın 186'sı enalapril kolunda, 188 hasta plasebo kolunda yer almaktaydı. Ortalama 3 yıllık takip sonunda enalapril kolunda 10 hastada (% 5.4) AF gelişirken, bu oran plasebo kolunda 45 hastada (%24) olarak saptandı. Aradaki fark istatistiki olarak belirgin ölçüde anlamlıydı ($p<0.0001$).

Sonraki dönemde ADE inhibitörleri ve ARB'lerin AF'deki yararlı etkilerini araştırmak amacıyla yönelik, az sayıda araştırma yapıldı. Madrid ve ark. 2002 yılında yayınladıkları araştırmalarında bir ARB olan irbesartanın, persistant AF olgularında SR'nin korunmasında yararlı olup olmadığını araştırdılar (75). Yedi günden uzun süredir AF'si olan, 18 yaşından büyük, SA çapı < 60 mm, son 6 hafta içinde AMİ geçirmemiş, New York Kalp Cemiyeti'nin (NYHA) KY sınıflamasına göre evre IV dışındaki hastalar, son üç haftada kardiyak cerrahi öyküsü olmayan, çalışma ilaçlarına karşı kontrendikasyon oluşturacak bilinen anamnezi olmayan, gebe olmayan, QT uzaması olmayan ve belirgin bradikardisi (< 50 atım/dakika) olmayan hastalar çalışmaya alındı. EKV'den üç hafta öncesinde hastalara amiodaron ve irbesartan başlandı. İrbesartan 150 mg/gün dozunda başlanıp, hipertansif hastalarda doz 300 mg/gün şeklinde arttırıldı. Amiodarone 400 mg/gün başlanıp 2. aydaki vizitte bu doz tüm hastalarda 200 mg/gün şeklinde düzenlendi. Başlangıçta 186 hasta çalışma kapsamında incelendi, çalışma sonunda 154 hastada istatistiki inceleme yapıldı. Grup 1'de (amiodaron) 75 hasta, grup 2'de

(amiodaron+irbesartan) 79 hasta yer aldı. Her iki grupta en sık olarak bulunan kardiyovasküler hastalık hipertansiyon olup grup 1'de %38, grup 2'de %46 oranında bulunmaktaydı. EKV'den sonraki ilk haftada en yüksek oranda olmak üzere, 2. ay sonunda toplam 26 hastada AF rekürrensi gelişti. Bu durum grup 1'de 7, grup 2'de 19 hastada saptandı. Kaplan-Meier analizi ile 2. ay sonunda, irbesartan kolunda %84.7'e karşılık %63.16 oranında daha fazla SR olduğu saptandı (p=0.008). Ortalama 254 günlük takip sonunda da irbesartan kolunda AF'ye dönen olgu sayısının daha az oranda olduğu görüldü (9'a karşılık 22 olgu, p=0.007).

Ueng ve ark.'ları tarafından 2003 yılında yayınlanan çalışmada amiodaron tedavisi amiodaron + enalapril ile kıyaslandı (76). Üç haftadan uzun süreli olan 145 hasta çalışmada incelendi. Tüm hastalara oral yükleme dozunun ardından 200 mg/gün amiodaron verildi. Birinci grupta 75 hasta amiodaron alırken, ikinci grupta yer alan 70 hastaya amiodaron + 10 mg/gün enalapril verildi. Çalışmaya ciddi, dekompanse KY'i olan, son 6 hasta içinde AMİ geçiren ya da kararsız angina semptomları olan, çalışma ilaçlarını alması kontrendike olan, 18 yaşından küçük olan, SA çapı 60 mm'den büyük olan, son 6 hafta içinde kalp cerrahisi geçirmiş olan, ciddi elektrolit imbalansı olan, ciddi romatizmal kapak hastalığı olan ve gebe hastalar alınmadı. Altta yatan hastalıklar açısından iki grup arasında belirgin farklılık yoktu. En sık neden hipertansiyon olup (%33-%31) koroner arter hastalığı, dilate kardiyomyopati, mitral kapak hastalığı ve diyabet diğer altta yatan hastalıklar olarak tanımlanmıştı. Grup 1'de %21.4, grup 2'de %18.5 oranında Lone AF mevcutu. Hastalara medikal tedavi başlandıktan 4 hafta sonra eksternal EKV işlemi uygulandı. Toplam 125 hastada SR sağlandı (grup 1'de 61, grup 2'de 64 hastada). 4 haftalık takip sonucunda toplam 40 hastada AF rekürrensi gelişti. Bunlardan 29'u grup 1, 11'i grup 2 hastasıydı. Birinci ay sonunda grup 1'deki hastaların %61'inde SR korunurken, bu oran grup 2'de %84 olup istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.002). Standart tedaviye enalapril eklenmesi bu çalışmada, birinci ayda SR'de kalma olasılığını konvansiyonel tedavi alan hastalara kıyasla, %69 oranında rölatif risk azalması sağlamıştır. Çalışmanın 270 gün sonundaki verilerine bakılırsa sonuçlar yine grup 2 lehine gerçekleşmiştir (%74.3'e karşılık %57.3, p=0.021). Çalışma sonuçları incelendiğinde, Enalapril grubu en yüksek faydayı SA çapı > 40 mm olan hastalar üzerinde gösterdi (hazard oranı 0.48;%95 CI 0.25-0.91;p=0.026).

Yukarıdaki iki araştırmadan farklı olarak Yin ve ark. paroksizmal AF hastalarını incelediler ve SV ejeksiyon fraksiyonu <%50 olan ve SA çapı >40 mm olan hastaları çalışma dışı bıraktılar. Tüm hastalar semptomatik paroksizmal AF olgularından seçildi ve yılda beşten fazla semptomatik atak tarif etmekteydiler. NYHA evre I-II dışında hasta alınmadı. Hastalar oral yükleme sonrası 200mg/gün amiodaron, amiodaron+perindopril (bir ADE inhibitörü) ve amiodaron+losartan (bir ARB) şeklinde üç gruba ayrıldı. Perindopril 2 mg/gün başlanıp, 4 mg/gün'e, losartanın 50 mg/gün dozu ile başlanıp 100mg/gün dozuna çıkılması planlandı. 6,12,18 ve 24. aylarda EKO incelemeleri yapıldı, SA çapı ölçüldü. Her bir grupta 59 hasta yer aldı. Çalışma sonunda grup 1'de 24 hastada (%24), grup 2'de (+losartan) 11 hastada (%19) ve grup 3'te (+perindopril)14 hastada (%24) AF rekürrensi görüldü (p=0.02). Risk azalması losartan eklenen grupta %54 ve perindopril eklenen grupta %41 azalmıştır. Bu çalışma sonunda, hem grup 2 hem de grup 3, tek başlarına amiodarondan daha başarılı iken, kendi aralarında anlamlı fark oluşturamadılar. Başlangıçta benzer SA çap ölçüleri olmasına rağmen, 24. hafta sonunda grup 2 ve 3'te değişim daha az olmuştur. Oysa grup 1'de SA çapında belirgin artış meydana gelmiştir (p<0.001). Bu parametrede de grup 2 ve 3 arasında anlamlı fark oluşmamıştır. Sonuçlar, ARB ve ADE inhibitörlerinin, AF'da tek başına amiodarona göre SR'ni korumada daha başarılı olduğunu gösterdiği şeklinde yorumlanmıştır (77).

Van Noord ve ark. AF öncesi başlanan ADE inhibitörü tedavisi ile AF tespit edildikten sonra başlanan ADE inhibitörü tedavisini karşılaştırdılar. AF gelişmeden önce ADE inhibitörü alan 28 hasta ve AF geliştikten sonra ADE inhibitörü alan 79 hastaya EKV yapıldı. Hiçbir hastaya antiaritmik tedavi verilmedi. Başlangıçta ADE inhibitörü alan grupta EKV %96'ya karşılık %80 oranında daha başarılıydı (p=0.04). Buna karşın her iki grup arasında 1 ay sonunda AF rekürrensi açısından fark yoktu (% 49'a karşılık %50). Bu çalışma antiaritmik kullanılmaması nedeniyle farklıdır. Ayrıca, diğer bir farkta ADE inhibitörleri plaseboyla karşılaştırılmamıştır. Bu nedenle SR'nin korunmasında plaseboya göre faydalı olup olmadıkları, çalışmanın dizaynı nedeniyle bilinmemektedir. Çalışmanın sonuçları, AF öncesi ADE inhibitörü başlamanın EKV başarısını artırdığı şeklinde yorumlanmıştır (78). Tüm bu olumlu

sonuçlara karşın, Tveit ve ark. yaptıkları çalışmada farklı yönde sonuçlara ulaştılar (79).

Bir ARB olan candesartan'ın kullanıldığı çalışmada, 171 hastaya randomizasyon yapıldı. Candesartan grubunda 86 hastaya, placebo kolunda 85 hastaya EKV uygulandı. Hastalar antiaritmik tedavi almadılar. EKV candesartan kolunda 68, placebo kolunda başarılı oldu ve iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

Bu bulgu Van Noor ve ark. tarafından yapılan çalışmayla çelişmektedir. Dikkat çekici olarak her iki grupta hastaların yaklaşık yarısı Lone AF idi. 6 ay sonunda primer son nokta olan AF rekürrensi candesartan kolunda 50, placebo kolunda 46 hastada gelişti ve SR'nin korunması açısından arada anlamlı fark yoktu. Çalışmacılar, candesartanın diğer çalışmaların aksine yararlı etki göstermemesini, olasılıkla elektriki remodellinge göre daha geç başlayan ve daha geç düzelen mekanik remodelling'in yeterince önlenememesine bağlamışlardır. Ve candesartanın EKV'den ortalama 29 gün öncesinde başlanmasının bu duruma yol açtığını belirtmişlerdir. Ayrıca, bir antiaritmik ajanın kullanılmaması sonucu etkilemiş olabilir. 2006 yılında yayınlanan bir meta analizde (80), ulaşılan sonuçlar özetle şöyledir:

- ADE inhibitörleri ve ARB'ler, yeni AF gelişimi açısından koruyucudur.
- Kardiyoversiyon başarısını muhtemelen arttırmaktadırlar.
- Kardiyoversiyon sonrası AF rekürrensini önlemede faydalıdırlar.

Elde edilen verilerden sonra ADE inhibitörleri ve ARB'lerin farklı dozları arasında etkinlik açısından fark olup olmadığı sorusu gündeme gelmiştir. Kalp yetersizliği çalışmaları ile elde edilen verilen daha yüksek dozların daha yüksek yararları sonuçlandırıldığını söylemektedir (62-65). Aynı durum, atriyum fibrilasyonu içinde geçerli olabilir.

ARB ve ADE inhibitörlerinin AF rekürrensini önlemedeki başarısı bahsedilen çalışmalarla gösterilmiştir. Ancak, ADE inhibitörlerinin farklı dozlarının, AF rekürrensini azaltmadaki etkinliği bilinmemektedir. Bizim araştırmamız, bu konuda ADE inhibitörleri ile yapılan ilk araştırmadır. ARB'lerin incelendiği sadece bir çalışma bulunmaktadır (84). Bu araştırmadan ileriki bölümlerde bahsedilecektir.

Sonuçta, gerçekleştirdiğimiz bu çalışmanın AF tedavisinin daha etkin düzenlenmesi konusunda, var olan bilgilere katkı sağlayabileceğini ve bu şekilde tedavinin daha etkin bir şekilde yapılabileceğini düşünmekteyiz.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nda 24/08/2006 tarihinde görüşülmüş ve 2006/471 sayılı kararı ile uygun bulunmuştur.

3.1.Hasta Özellikleri:

Çalışmaya kronik atriyum fibrilasyonlu 85'i kadın 49'u erkek ortalama yaşları sırayla 65,8 (standart sapma ± 5.3) ve 68,8 (standart sapma ± 9.6) olan 134 olgu dahil edilmiştir. AF'nun bir aydan eski olduğu vakalar kronik AF olarak tanımlanmıştır. Tablo 3.1'de hastalarda AF'na sebep olabilecek etyolojiler sunulmuştur.

Tablo 3.1: Atriyum fibrilasyonuna neden olan etyolojiler

Etyoloji	Hasta sayısı
MD'	78
Hipertansiyon	21
LoneAF	9
Koroner arter hastalığı	15
Diyabetes mellitus	4
Kardiyomiyopati	7

MD': Mitral darlığı

Genel olarak EKV işlemine kontrendike durumu olan hastalar, amiodaron ya da ACE inhibitörü kullanmasında sakınca bulunanlar ile son otuz gün içinde miyokard infarktüsü geçirmiş olanlar ve NYHA'a göre fonksiyonel kapasitesi IV tespit edilenler çalışma dışında tutulmuştur. Çalışma başlangıcında hastalara uygulanacak tedaviler ayrıntıları ile anlatılmış olup, rızaları ve etik kurul onayı alınmıştır.

Tüm olgularda çalışmaya dahil edilmeden önce ayrıntılı fizik muayene ile birlikte EKG, tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri ve rutin biyokimyasal analizler ve ayrıntılı TTE, gerekli görülenlerde ise TÖE yapılmıştır.

Hastalar iki gruba randomize edilmiştir. Birinci gruptakilere günlük 2.5 mg (1x2.5 mg) ramipril tedavisini takiben, ikinci gruptakilere ise günlük 10 mg (1x10

mg) ramipril tedavisini takiben 28. günde EKV işlemi uygulanmıştır. Ayrıca her iki gruptaki hastalara kardiyoversiyon işleminden on gün önce oral amiodaron yüklemesi yapılmıştır. Bu yüklemde dört gün günlük 1200 mg (3x400mg), takip eden üç gün ise günlük 600 mg (3x200mg) amiodaron verilmiştir. Doz daha sonra günlük 200 mg'a (1x200 mg) düşürülmüştür. Tüm olgularda takip süresi kardiyoversiyon işlemi takiben altı ay olmuştur. Bu takip süresi boyunca her iki ayda bir ve altıncı ayda fizik muayene ve yukarıda değinilen tetkikler yinelenmiştir.

EKV işlemi tüm olgularda midazolom anestezisi altında yapılmıştır. Monofazik ya da bifazik akım uygulamasının yapıldığı ve minimum enerji uygulamasının 50 joule'den başladığı olgularda SR elde edilene dek kardiyoversiyon işlemi doz artırılarak tekrarlanmış, maksimum enerji ile SR elde edilemeyenlerde ya da ilk bir dakika içinde nüksün gözleendiği hastalarda işlem başarısız olarak değerlendirilmiştir.

Tüm hastalar işlem öncesi warfarin ile antikoagüle edilmiş olup, altta yatan atriyum fibrilasyonu etyolojileri göz önüne alınarak etkin INR seviyesine erişildikten sonra kardiyoversiyon uygulaması yapılmıştır. SR elde edilenlerde işlem sonrası otuz gün, elde edilemeyenlerde ise takip süresi boyunca warfarin ile etkin antiakoagülasyon elde edilmiştir.

3.2 İstatistiksel Analiz:

Çalışmada elde edilen veriler student-t testi ile değerlendirilmiştir. $P < 0.05$ olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Yapılan randomizasyondan sonra 134 hastanın 69'una ramipril 2.5 mg, 65'ine ise ramipril 10 mg tedavisi verildi. Toplam 134 hastaya yapılan kardiyoversiyon işlemi 7 hastada başarısız oldu. Toplam 8 hasta ilaçlara bağlı yan etkiler gelişmesi nedeniyle 6.ayını tamamlayamadı. Bu hastalar çalışma sonundaki değerlendirilmeye dahil edilmедiler. 8 hastanın 4'ünde, muhtemel ramipril kullanımına bağlı olarak, belirgin semptomla yol açan non-produktif öksürük gelişti. 17 hastada muhtemelen amiodarona bağlı tiroid fonksiyon testlerinde bozulma görüldü ancak, bunlardan 4'ü çalışma dışı bırakıldı. Ne yazık ki, tüm hastalara göz dibi incelemesi yapılamadı. Bu incelemenin yapılabildiği 35 hastada önemli bir sorunla karşılaşılmadı.

Kardiyoversiyon yapılan bir hastada, SR sağlandıktan sonraki dakikalar içinde akut akciğer ödemi tablosu gelişti. Hastaya akciğer ödemi tedavisi hemen başlandı ve tedavi sonunda semptomlar kontrol altına alındı. SR bu girişimler boyunca korundu. Akciğer ödeminin kardiyoversiyona bağlı gelişen nadir bir komplikasyon olduğu düşünüldü.

Çalışmamız sonunda her iki gruptaki hastaların toplam olarak SR'de kalma oranı %60.5 olarak gerçekleşti. Hastaların işlem öncesi ortalama AF süreleri 7 ay olarak bulunmuştur. 47 olguda, başarılı kardiyoversiyon işleminden sonra takip sürecinde AF nüksü gözlemlendi (%39.5). Altı aylık takip sonunda hala sinüs ritminde olan olgu sayısı 72'idi (%60,5). Bu 72 olgunun 39'unun ramipril 2.5 mg uygulanan grupta yer aldığı, 33'ünün ise ramipril 10 mg verilen grupta yer aldığı saptandı ($p>0.05$). 2,5 mg ramipril alan kolda 22, 10 mg alan kolda 25 hastada 6 aylık takip sonunda AF nüksü gelişti (Tablo 4.1). Böylece 2,5 mg kolunda 61, 10 mg kolunda ise 58 hastanın altı ay sonundaki verileri değerlendirilebilmiştir.

Tablo 4.1: Kardiyoversiyon ile SR sağlanan hastaların 6. aydaki durumu

	2,5mg ramipril	10 mg ramipril	P değerleri	Toplam hasta sayısı
6. AY sonunda SR'	39	33	<0.05	72
6. ay sonunda AF''	22	25	<0.05	47
Toplam hasta sayısı	61	58	<0.05	119

SR':sinüs ritmi, AF'':Atriyum fibrilasyonu

Ramipril 2.5 mg grubundaki hastaların %63.9'unda 6. ay sonunda SR sağlanırken, bu oran 10 mg grubunda % 56.9'dur. Hastaların gruplara göre başlangıç ve 6. ay sonundaki ortalama SV ejeksiyon fraksiyonları ve SA çapları tablo 4.2'te sunulmuştur. Bu parametreler açısından çalışma başlangıcında hasta gurupları arasında fark yoktu. Takip sonunda tekrar yapılan ölçümlerde de gruplar arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 4.2: Gruplara göre başlangıç ve takip EF ve SA çapları

	Ranipril 2.5 mg	Ramipril 10 mg	p
Başlangıç EF'	%61.4	%61.3	>0.05
Başlangıç SA''	45.4	45.8	>0.05
Takip sonu EF	%60.4	%59.8	>0.05
Takip sonu SA	44.5	46.1	>0.05

EF': Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SA'': sol atriyum çapı, milimetre cinsinden

5. TARTIŞMA

AF, kronik aritmiler içinde en sık görülenidir. Tromboembolizm, kalp yetersizliğine neden olma (taşikardiyomiyopati) ya da var olan kalp yetersizliği semptomlarını veya birlikte olduğu kapak hastalığı semptomlarını ortaya çıkarması gibi nedenlerle önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Kronik AF'lu hastalarda EKV ile sinüs ritminin sağlanması sonrası bu durumun korunması amacıyla antiaritmik tedaviler kullanılmaktadır. Değişik derecelerde proaritmik etkileri olan antiaritmik ajanların kullanımına rağmen nüks hala yüksek oranlarda karşımıza çıkmaktadır. Son yıllarda yapılan az sayıda araştırma ile ADE inhibitörleri ve ARB'lerin SR sonrası rekürrensi azaltmada yararlı oldukları tesbit edilmiştir. Yine de ADE inhibitörleri ve ARB'ler, 2006 ACC/AHA/ESC klavuzunda tedavide her hangi bir sınıf içine girememiş ve primer korunma başlığı altında ele alınıp, yararlı olabilecekleri söylenmiştir. Belki de bu durumun en önemli nedeni, verilerin büyük KY ve miyokard infarktüsü çalışmalarından elde edilmiş olmasıdır. Doğrudan rekürrense olan etkilerini araştırmak için yapılan çalışmalar ise göreceli olarak az sayıda hasta içermektedir.

Yapılan çalışmalarda farklı ajanlar kullanılmış ve EKV SR'ne döndürmede ana yöntem olarak tercih edilmiştir. Araştırmaların sonuçlarında ADE inhibitörleri ve ARB'lerin EKV başarısını kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttırdığı gösterilmiştir (75-77). Bizim çalışmamızda da SR'ni sağlamak için kullandığımız yöntem EKV'idi. Ancak, çalışma dizaynında bir kontrol grubu olmaması nedeniyle, hasta grubumuzda EKV başarısı, kontrol grubuna göre değerlendirilemedi.

Aynı zamanda, kontrol grubu olmaması nedeniyle, bir ADE inhibitörü olan ramiprilin, ramipril almayanlara göre rekürrens üzerine olan etkileri de değerlendirilememiştir. Çalışmanın esas amacı, önceki çalışmalarla da gösterilen, ADE inhibitörleri ve ARB'lerin SR'nin korunması üzerine olan etkilerini yeni bir çalışma ile araştırmak değil; kullanılan ramiprilin farklı dozları arasında fark olup olmadığının tesbit edilmesiydi. Bununla beraber, takip sonunda tüm hastaların % 60.5'i hala sinüs ritmindeydi. Literatür incelendiğinde nerdeyse üçte bir hastanın ilk bir hafta içinde, üçte iki hastanında ilk bir yılda tekrar AF'ye girdiği bildirilmektedir. 6 aylık başarılı SR, %30-50 civarındadır (81-83). Böylelikle direkt çalışma bulgusu olmamakla birlikte, literatürle beraber değerlendirildiğinde,

amiodaron ile birlikte ramipril verilmesinin rekürrensi azalttığı söylenebilir. Ancak, tüm hastalar amiodaron aldığından, tek başına ramipril kullanılmasının etkili olup olmadığı bu çalışma ile söylenemez.

SR'nin korunmasında, ADE inhibitörleri ve ARB'ler için hangi dozun daha etkin olduğu açığa kavuşmamıştır. Esasen, bu konuda yapılan tek çalışma bir ARB olan irbesartan ile yapılmıştır. Teorik olarak daha yüksek dozların daha koruyucu olması beklenebilir. Çünkü AT II primer rol aldığı aritmojenik etkilerin yanı sıra, daha etkin bir şekilde sol atriyal fibrozisin önüne geçilebilir ve böylece remodelling daha başarılı olarak durdurulabilir hatta geri döndürülebilir. Madrid AH ve ark. tarafından 2004 yılında yayınlanan araştırmada, Lone AF hastalarında, tek başına amiodaron ile amiodaron + irbesartan 150 ve 300 mg/gün dozları karşılaştırılmıştır (84). Tüm hastalar persistan Lone AF'li olgulardan seçilmiştir. Randomizasyondan sonra her 3 gruba da 400 mg/gün amiodaron uygulanmıştı, 2. hafta vizitinde doz 200 mg/gün'e düşürülmüştü. Çalışma kriterlerine uygun, toplam 90 hasta 30'ar kişilik 3 gruba tasnif edildiler. Primer son nokta AF rekürrensi idi. Çalışma sonunda tek başına amiodaron alan kolda 14, irbesartan 150 mg kolunda 11 ve 300 mg kolunda 8 hastada AF rekürrensi gelişti (sırayla %52, %65, %72). Gruplar kendi içlerinde kıyaslandıklarında grup 1 ile 2 arasında anlamlı fark oluşmadı (p=0.3). Grup 1 ve 3 arasındaysa anlamlı fark vardı (p= 0.001). Ve son olarak da grup 2 ile 3 arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı değildi (p= 0.08). Bulgular, Lone AF'de kardiyoversiyon öncesi başlanan irbesartanın, doza bağımlı olarak faydalı olduğu şeklinde yorumlanmıştır ancak, 150 mg irbesartan grubunda tek başına amiodarona göre fark bulunmaması önceki çalışmalar ile çelişmektedir.

Bizim çalışma grubumuzda yer alan amiodaron + ramipril 2.5 mg ve 10 mg grupları arasında da fark saptanamadı (p>0.05). Bu bulgu Madrid ve ark.'nın sonuçları ile uyumludur. Öte yandan, çalışmamızda yer alan hastalarda, AF'ye eşlik edebilecek hastalıklar bahsedilen diğer çalışmalardan farklıdır. Madrid ve ark.'nın araştırmalarındaki hastalar Lone AF'li vakalar arasından seçilmişti. *SOLVD* ve *TRACE*'de KY ve MI temel tanılardı (73,74). Ueng ve ark, Van Noord ve ark, Yin ve ark (75,77,78) çalışmalarındaki hastaların önemli bir kısmını hipertansif vakalar oluşturuyordu. Bizim araştırmamızda ise olguların %65.5'inde mitral kapak hastalığı mevcuttu. Hipertansiyon ise olguların ancak %17.4'ünde bulunmaktaydı.

Benzer araştırmalara göre farklılık yaratan bu durum, elde edilen sonuçlarda da farklılıklara yol açabilir. Gelişmekte olan ülkelerde romatizmal kapak hastalığı sıklığı, gelişmiş batı toplumlarına göre hala daha yüksek oranlardadır. Bu durum çalışmamızda mitral kapak hastalığı olan kişilerin sayısının fazla olmasına neden olmuştur.

İrbesartan ile yapılan doz araştırmasında 150 mg kolu ile placebo arasında anlamlı fark yoktu, anlamlı fark 300 mg kullanıldığında meydana gelmekteydi. 300 ve 150 mg arasında ise anlamlı fark yoktu. Her ne kadar, çalışmamızda gruplar arasında istatistiki fark oluşmasa da, sayısal olarak, 2,5 mg kolunda SR'de kalan hasta sayısı daha fazla idi (sırayla 39-33 hasta).

SA apı ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) parametrelerinde çalışma başlangıcı ve sonundaki ölçümlerde fark saptanmamıştır. ADE inhibitörlerinin AT II'nin fibrozis yapıcı, aritmojenite gibi olumsuz etkilerini gidermeleri, SA basıncını düşürmeleri gibi mekanizmalar nedeniyle remodellingi önledikleri ve bu yolla rekürens üzerine olan olumlu etkilerini gösterdikleri kabul edilmektedir. Deneysel alışmalarla Kumagai ve ark (85) ve Nakashai ve ark. (86) elektriki remodelling üzerine olan yararlı etkileri gösterdiler. Ancak, bahsedilen klinik olarak rekrensi nleme alışmalarınının hiçbirinde EKO ile llen SA apı, EF, septum kalınlığı gibi parametrelerde kontrol grubu ile fark bulunamadı (75,76,77,84). Literatürlerde bu durumun nedenini açıklayan kesin bilgiler ortaya konulamamıştır. Çalışmamızda kontrol grubu olmadığından ramiprilin, ramipril almayan hastalara göre SA apı ve EF zerine olan etkileri değerlendirilemedi. Bu çalışmada yer alan hastaların büyük kısmının mitral kapak hastalığı olması diğer çalışmalardan temel bir farktır. *AFFIRM* alışmasının alt grup analizlerinde rekrensin en fazla, EF düşük, KY tanısı olan hastalarda azaldığı gösterilmiştir (87). Kapak hastalığının kronik bir süreç olması, her iki atriyum kasında AF'nin olumsuz etkilerinin uzun sreden beri var olması ve bu nedenle daha yerleşik bir hal alması gibi nedenlerle, patolojinin AT II blokajı ile tam olarak önlenememesi beklenebilir. Ayrıca çalışmadaki hasta takip süresi (aynı zamanda diğer çalışmalar içinde geçerli olabilir) morfolojik iyileşmelerin tam olarak değerlendirilmesi için yetersiz kalmış olabilir. Nitekim bu tezi destekleyen dolaylı bir kanıt olarak, yaşı eski AF'lerin daha yeni AF'lere göre, kardiyoversiyona artan direnci ve SR sağlansa bile nükse daha yatkın olmaları iyi

bilinen durumlardır. ADE inhibitörleri ve ARB'ler, makroskobik olarak büyük değişiklikler yapmasalar dahi, elektriki remodellingin geri döndürülmesi, fibrozis azalması ve atriyal erken vuruların azalması gibi etkilerle rekürrensi azaltıyor olabilirler.

5.1 Çalışmanın Kısıtlılıkları:

Çalışma nispeten az sayıda hasta ile yapılmıştır. Hasta sayısının artması ve bir kontrol grubunun çalışmaya eklenmesi daha yararlı olabilirdi. Çalışmaya alınan hastaların AF'ye eşlik eden hastalıkları açısından heterojen oldukları görülmektedir. Bu heterojen dağılım ve kapak hastalığı ile hipertansiyon dışındaki gruplarda yer alan hasta sayısının az olması alt grup analizi yapılamamasına neden olmuştur. Önceki çalışmaların büyük kısmı amiodaron eşliğinde yapılmıştır. Bu çalışmada da, ramiprilin amiodaron verilen hastalar üzerindeki etkileri incelendi. AF tedavisinde kullanılabilen propafenon, sotalol, kinidin gibi ajanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu nedenle bu ajanların kullanımları ile ortaya çıkabilecek olumlu ya da olumsuz sonuçlar hakkında yorum yapılamaz. İleriki dönemlerde ADE inhibitörleri/ARB'lerin farklı antiaritmik ilaçlar kullanılarak yapılan çalışmaları yeni bakış açıları getirebilir. Hastalar düzenli olarak vizitlerde tekrar değerlendirilseler bile, AF'ye dönen hastalarda bu durumun tam zamanının tespiti mümkün olamamıştır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Kronik AF'nun, sinüs ritmine döndürüldükten sonra rekürrenslerinin önlenmesinde antiaritmik tedavi rutin bir uygulamadır. Ancak nüks önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Bu amaçla ADE inhibitörleri ve ARB'lerin kullanılmasının yararlı olduğuna ilişkin veriler mevcuttur. Çalışmamızda, daha önce araştırılmamış bir konu olan ADE inhibitörlerinin farklı dozları arasındaki durum incelenmiştir. Sonuçta vardığımız nokta, kronik AF olan ve SR sağlanan hastalarda, amiodaron tedavisine ek olarak verilen ramiprilin farklı dozları arasında, AF rekürrensini önlenmesi açısından belirgin olmadığıdır. Bu nedenle düşük dozlarda yararlı olabilir.

ADE ve ARB'lerin AF üzerindeki etkilerini inceleyen az sayıda araştırma mevcuttur. Ve ne yazık ki, yapılan bu çalışmalar nispeten küçük hasta sayılarını içermektedirler ve bazı başka kısıtlılıklara da sahiptirler. Çalışmamızda antiaritmik ajan olarak, benzer araştırmalarda da tercih edilen amiodaron kullanılmıştır. İleriki dönemlerde ADE inhibitörleri/ARB'lerin farklı antiaritmik ilaçlar kullanılarak yapılabilecek araştırmaları yeni bakış açıları getirebilir. ADE ve ARB'lerin AF hastalarında, SR sağlandıktan sonraki dönemde, SR'nin devamı açısından olası faydalı etkileri ve bu durumun, farklı dozlar ve farklı antiaritmik ajanlar kullanılması ile doğabilecek sonuçlarının daha ileri araştırmalarla incelenmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Cairns JA, Connolly ST, Nonrheumatic atrial fibrillation: Risk of stroke and role of antithrombotic therapy. *Circulation* 1991;84:638.
2. Bialy D, Lehman MF, Schumacher DH, Steinman RT, Meisner MD. Hospitalization for arrhythmias in the United States: importance of atrial fibrillation(abstract). *J Am Coll Cardiol* 1992;19(suppl A):41A.
3. Gregory YH Lip, DiMarco JP, Supraventriküler aritmiler, Atrial Fibrilasyon, Crawford Kardiyoloji, Crawford MH, Dimarco JP. Mosby, AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şt. İstanbul 2003;4;10.1-18
4. Zoghi M, Atrial Fibrilasyon: Epidemiyolojisi ve Prognoz, Türk Kardiyoloji Seminerleri Oto MA. Ankara2002;2:4;453-458
5. Lip GYH, Golding DJ, Nazir M, BeeversDG, Child DL, Fletcher RI. Survey of atrial fibrillation in general practice:the West Birmingham Atrial Fibrillation Project:Br J Gen Pract 1997;47:285-289.
6. Levy S, Maerk M, Coumel P ve ark. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA Study. *The Collage Of French Cardiologist. Circulation* 1999;99:3025-28
7. Diker E, Aydoğdu S, Özdemir M. ve ark. Prevalance and predictors of atrial fibrillation in rheumatic heart disease *Am J Cardiol* 1996;77:96
8. Myebug RJ, Kloosterman EM, Castellanos A, Recognition clinical assesment and managementof arrhythmias and conduction distributances. Fuster V, Alexander RW, O'rouke RA, Hurst's The Heart McGraw-Hill, tenth edition, USA 2001;4:24:804-29
9. Fuster V, Cannom SD ve ark ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with atrial fibrillation *Europace* 2006;8;651-745
10. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P ve ark. Cocealed left pulmonary vein potentials unmasked by left atrial stimulation. *PACE* 2000;23(PtII):1832-35
11. Isomoto S, Fukatani M, Konoe A ve ark. The influence af advancing age on the electrophysiological changes of the atrial muscle induced by programmed atrial stimulation. *Jpn Circ J* 1992;56:776-82

12. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE ve ark. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: related to the duration of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1535-40
13. Alleise M, Ausma J, Schoten U, Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Circulation* 2000;102-II:154-155
14. Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett EL. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1994;89:224-7
15. Olgin JE, Zipes D. Specific arrhythmias: Diagnosis and treatment Braunwald E, Zipes DP, Libby P Herat Disease 6th.edition. A Textbook Of Cardiovascular Medicine WB. Saunders Company Philadelphia 2001:25;833-5
16. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: The Framingham study. *Neurology* 1978;28(9):973-7
17. ACC/AHA/ASE 2003 Guidelines Update for the Clinical Application of Echocardiography Cheitlin MD. *Journal Of American Society Of Echocardiography* 2003;71-0263
18. Klein AL, Grimm RA, Murray RD ve ark. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation *N Engl J Med.* 2001;344:1411-20
19. Flaker GC, Blackshear JL, McBride R ve ark. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:527-32
20. 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;154:1449-57
21. EAFT (The European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255-62

22. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P ve ark. Minidose warfarin and aspirin in atrial fibrillation. Second Copenhagen Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation Study (AFASAK-2) Arch Intern Med. 1998;158:1513-21
23. Sopher SM, Camm AJ: New trials in atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 9 (Suppl):221-215,1998
24. Pritchett ELC. Management of atrial fibrillation, N Eng J Med 1992;125, 1264-71
25. Roy D, Talajic M, Dorion P ve ark. For the Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. Amiodarone to prevent recurrence of atrialfibrillation. N Eng J Med 200y . 0;342:913
26. Vitolo E, Tronci M. Larove MT, Rumolo R, Morabito A. Amiodarone versus quinidin in the prophylaxis of atrial fibrillation. Acta caardiol 1981;36:431
27. Gossellink AT, Crijins HJ, Van Geller IC, Hillege H, Wiesfeld AC, Lie KI, Low dose amiodarone for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation or flutter JAMA 1992;267:3289
28. ReimoldSC, Cantillon CO, Friedman PL, Antman EM, Propafenon versus sotalol for supprsn of recurent symptomatic atrial fibrillation. Am J Cardiol 1993;71:558
29. Singh S, ZobleRG, Yellen L ve ark. Efficacy and Sfety Oral Dofetilide in Cardioverting to and Maintaining Sinus Rhythm in Patients With Chronic Atrial Fibrillation or Atrial Flutter : The Symptomatic Atrial Fibrillation Investigative Research on Dofetilide (SAFIRE-D) Study. Circulation 2000;102;2385-2390
30. Greenbaum RA, Campbell T, Chaner KS, ve ark. Conversion of atrial fibrillation and maintenence of sinus rhythm of dofetilide the EMERALD (European ad Australlian multicenter Evaluvative Research on Atrial Fibrillation Dfetilide) Study. Circulation 1998;98(suppl):1
31. Görenek B, Türk Kardiyolji Seminerleri Dergisi, Oto MA, Ankara: 2002;2:4:528-38
32. Rabbino MD, Likoff W, Dreifus LS. Copmlication and limitations of direct current countershock. JAMA 1964;190:417-20
33. Skott O, Jensen BL, Cellular intrarenal control of renin secretion Clin SCI 1993; 84(1):1-10

34. Bock HA, Hermle M, Brunner FP, Thiel G, Pressure dependent modulation of renin release in isolated perfused glomeruli. *Kidney Int* 1992;41(2):275-80
35. Kopp U, DiBona GF, Interaction of renal β_1 -adrenoreceptors and prostoglandins in reflex renin release. *AmJ Physiol* 1983; 244(4):F418-24
36. Lorenz JN, Weihprecth H, Schnermann J. Renin released from isolated glomerular apparatus depends on macula densa chloride transport. *Am J Physiol* 1991;260(4 Pt 2) :F486-93
37. Bader M, Renin Angiotensin System and the Heart. De Mello WC, John Wiley and Sons Ltd. UK, 2004; 47-62
38. Dzau VJ, Tissue renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure. *Arch Intern Med.* 1993;153:937-42
39. Ichikawi, I, Harris, RC. Angiotensin actions in the kidney: renewed insight into the old hormone. *Kidney Int* 1991; 40:583.
40. Goodfriend, TL, Elliot, ME, Catt, KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 1996; 334:1649.
41. Baker, KM, Booz, GW, Dostal, DE. Cardiac actions of angiotensin II: Role of an intracardiac renin-angiotensin system. *Am Rev Physiol* 1992; 54:227.
42. Schelling P, Fischer H, Ganten D, Angiotensin and cell growth: a link to cardiovascular hypertrophy? *Journal oh Hypertension* 1991;9:3-15
43. Lindpaintner, K, Ganten, D. The cardiac renin-angiotensin system: an appraisal of present experimental and clinical evidence. *Circ Res* 1991; 68:905.
44. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease, The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology, *European Heart Journal* 2004;25,1454-70
45. White PC. Disorders of aldosterone biosynthesis and action. *N Eng J Med* 1994;331(4):250-258
46. Sansom S.Muto S.Giebisch G. *Am J Physiol* 1987;253:F753-9
47. Delcayre C, Heymes Christophe, Milliez P, Swynghedauw, Renin Angiotensin System and the Heart. De Mello WC, John Wiley and Sons Ltd. UK, 2004; 160-77

48. Kaschina E, Unger T, Angiotensin AT1/AT2 receptors: regulation, signalling and function. *Blood Press* 2003;12(2):70-88
49. ESC Guidelines, Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: full text (update 2005) *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehi2005
50. Knoben JE, Anderson PO, eds. Diuretics. In: *Clinical Drug Data*, 6th edition IL: Drug Intelligence Publications; 1998
51. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators* *N Engl J Med* 1999;341:709-17
52. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21
53. Moser M, *Hipertansiyonun Klinik Tedavisi*, Turgut yayıncılık AŞ 2000;13:129-50
54. Kaplan NM, *Clinical Hypertension Seventh Edition*, Williams and Wilkins New Jersey 1998;181-265
55. Kannel WB: Need and prospect for prevention of cardiac failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;49:53-59
56. The CONSENSUS trial group. Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987;316:1429-35
57. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure, *N Engl J Med* 1991;325:293-302
58. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C, et al. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet* 1992;340:1173-1178
59. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effect of an angiotensin converting enzyme inhibitor, Ramipril, on cardiovascular events in high risk patients: *N Engl J Med* 2000;342:145-153
60. Haklin A, Keren G, Potential indications for angiotensin-converting enzyme inhibitors in atherosclerotic vascular disease. *Am J Med* 2002;2:126-34

61. Lonn EM, Shaihkoleslami R, Yi Q, Bosch J, Magi A, Yusuf S. Effects of ramipril on left ventricular mass and function in normotensive, high risk patients normal ejection fraction. A substudy of HOPE (abstract) *J Am Coll Cardiol* 2001;37(suppl 2A):165A
62. Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DA ve ark. Effect of captopril on morbidity and mortality in patients with left ventricular dysfunction after anterior myocardial infarction *N Eng J Med* 1998;319:80
63. Latini G, Maggioni AP, Flather M ve ark. ACE inhibitors use in patients with myocardial infarction; summary of evidence from clinical trials: *Circulation* 1995;95:3132
64. GISSI-3 Gruppo Italiano per lo Studio della streptochinassi nell'Infarto Miocardico: Effects of lisinopril ad transdermal glycerol trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after myocardial infarction. *Lancet* 1994;43:1115
65. ISIS-4 Collaborative Group ISIS-4; A randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspect acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669
66. Hall AS, Murray GD, Ball SG. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *Lancet* 1997;349: 1493-97
67. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE ve ark, for The Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after MI, *N Eng J Med* 1995;333:1670-76
68. 2003 European Society of Hypertension-European Society of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-1053
69. Gavras I, Gavras H. The antiarrhythmic potential of angiotensin II antagonism; experience with losartan. *Am J Hypertens* 2000;13:512-17
70. Lee WB, Ismay MJ, Lumbers ER. Mechanisms by which angiotensin II affects the heart rate of conscious sheep. *Circ Res* 1980;47:286-92

71. Birincioglu M, Aksoy T, Olmez E, Acet A, Protective effect of ACE inhibitors on ischemia-reperfusion-induced arrhythmias in rats: is this effect related to the free radical scavenging action of these drugs? *Free Radic Res* 1997;27:389-96
72. Zaman AG, Kearney MT, Clyde S ve ark. Angitensin-converting enzyme inhibitors as adjunctive therapy in patients with persistent atrial fibrillation. *Am Heart J* 2004;147:823-27
73. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C, Trandolapril reduces the incidence of atrialfibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;100:376-80
74. Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG ve ark. Enalapril Decreases the Incidence of Atrial Fibrillation in Patients With Left Ventricular Dysfunction, Insight From the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials. *Circulation* 2003;107:2926-31
75. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC ve ark. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation *European Heart J* 2003;24:2090-98
76. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JMG ve ark. Use of irbesaran to maintain sinus rhythm in patientswith long-lasting persistgent atrial fibrillation: A prospective and randomized study *Circulation* 2002;106:331-336
77. Yin Y, Dalal D, Liu Z ve ark Prospective randomized study comparing amiodarone vs. amiodarone plus losartan vs. amiodarone plus perindopril fort he prevention of atrial fibrillation recurrence in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation *European Herat J* 2006;27:1841-46
78. Van Noord T, Crijns HJGM, Vanden Berg MP ve ark. Pretreatment with ACE inhibitors improves acute outcome of electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation *BMC Cardiovasculer Disorders* 2005;5:3
79. Tveit A, Grundvold, Olufsen M ve ark. Candesartan in the prevention of relapsing atrial fibrillation *Int J Cardiol* 2006;doi:10.10.16/j.ijcard.2006.08.086
80. Kalus JS, Coleman CI, White CM, The impact of suprwesing renin-angiotensin system on atrial fibrillation. *THE Journal of Clinical Pharmacology* 2006;46:21-28

81. Morris JM, PeterRH, Mcintosh HD. Electrical cardioversion of atrial fibrillation: Immediate and long term results and selection of patients AnnIntern Med 1966;65:26-31
82. Mancini GBJ, Goldberger AL. Cardioversion of atrial fibrillation: Consideration of embolization, anticoagulation, prophylactic pacemaker and long-term success. Am Heart J 1982;104:617-21
83. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH ve ark. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. Am J Cardiol 1991;68:41-46
84. Madrid AH, Marin IM, Cervantes CE ve ark. Prevention of recurrences in patients with lone atrial fibrillation. The dose-dependent effect of angiotensin II receptor blockers Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System September 2004;5;3;114-120
85. Kumagai K, Nakashima H, Urata H ve ark. Effects of Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonist on Electrical and Structural Remodelling in Atrial Fibrillation Journal of the American College of Cardiology 2003;V41;12;2197-2204
86. Nakashima H, Kumagai K, Urata H ve ark. Angiotensin II Antagonist Prevent Electrical Remodelling in Atrial Fibrillation Circulation 2000;101;2612-2617
87. Murray KT, Rottman JN, Arbogast PG ve ark. Inhibition of angiotensin II signaling and recurrence of atrial fibrillation in AFFIRM, Heart Rhythm 2004;1;669-675