



## BÖLÜM 48

### Atriyal Fibrilasyonda Ritim Kontrolü Medikal Tedavisi

Timor OMAR<sup>1</sup>

#### GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon (AF), dünya çapında görülen en yaygın kardiyak aritmidir (1). Akut dönemde yaşamı tehdit eden bir patoloji olmamasına rağmen, uzun dönemde önemli morbidite ve mortalite nedenidir, bunun yanında ciddi bir sağlık maliyetine de neden olur (2). AF yönetimi çok yönlüdür ve altta yatan risk faktörleri, komorbiditeler ve inme riskinin yanı sıra aritminin kendisinin kontrolünü ele alan entegre bir yaklaşım gerektirir (2). Önemli ilerlemelere rağmen AF yönetimi için mevcut tedaviler hala yetersiz kalmaktadır. Ritim kontrolünün (yani normal sinüs ritminin sürdürülmesinin) klinik sonuçları açısından çok daha iyi sonuçlar verdiğini kanıtlayan bilimsel çalışmalar son zamanlarda giderek artmaktadır (3-5). Ritim kontrol tedavisinde kateter ablasyonunun yeri giderek artmasına rağmen, AF yönetiminde antiaritmik ilaçlar (AAİ) önemli rol oynamaya devam etmektedir. Şunu da belirtmekte fayda var, mevcut farmakolojik ritim kontrol tedavileri, potansiyel proaritmik yan etkileri nedeniyle imtina edilerek kullanılmaktadır (6). Neyse ki, bu hastalığın doğası hakkında artan farkındalık nedeniyle AF ile ilişkili atriyal elektriksel ve yapısal remodelingi hedefleyen yeni

ilaçlar geliştirilmeye odaklanılmıştır. Bu yazıda, günümüzde AF ritim kontrolü için mevcut ilaçları ve gelecekte kullanılabilecek potansiyele sahip ilaçları ele alacağız.

#### ANTIARİTMİK İLAÇLARIN TARİHÇESİ

Antiaritmik ilaçlar uzun bir geçmişe sahiptir. *Kinin*'in botanik kaynağı olan *cinchona özü*, 1749'da Jean BaptistedeSenac tarafından çarpıntıyı tedavi etmek için kullanılmıştır (7). Sonrasında, *lidokain*, *prokainamid*, *bretilyum* ve *disopiramid*, ardından da *amiodaron*, *flekainid* ve *propafenon* gibi ilaçlar tanımlanmıştır. 1970'lerin başında, bu antiaritmik ajanlar, fonksiyonel ve elektrofizyolojik etkilerine göre üç sınıfa ayrılmıştır. Sınıf I ilaçlar miyokardiyumun uyarılabilirliğini azaltıcı etkiye, Sınıf II ilaçlar ( $\beta$ -blokerler) sempatolitik etkiye ve Sınıf III ilaçlar repolarizasyon süresini uzatma özelliğine sahipti (7). Daha sonrasında, sınıf I ilaçların etkileri kardiyak  $Na^+$  kanallarının inhibisyonuna atfedilirken, repolarizasyonun uzaması ise  $K^+$  kanallarının inhibisyonuna atfedilmiştir. Kalsiyum ( $Ca^{2+}$ ) kanal blokeri olan *verapamilin* antiaritmik potansiyelinin keşfi ile sınıf IV antiaritmik ilaçlar da tanımlanmıştır. Bu dört sınıfın üyeleri olan ilaçlar günümüze kadar AF yönetiminde kullanılmaya devam edilmektedir.

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD., tbigmurad@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2481-0505

belirgin antiaritmik özelliklere sahiptir(46). Ne yazık ki, ranolazin  $I_{Kr}$ 'yi inhibe ederek AP süresini ve QT aralığını uzattığı için ventriküler seviyede proarritmi riskini arttırmaktadır(46).

*Karvedilol* ve analogları (VK-II-86, VK-II-36, CS-I-34, CS-I-59) RyR2 bloke edici özellikleri neticesinde hem gecikmeli after-depolarizasyon hem de erken early-depolarizasyon insidansını azaltır (47). *Karvedilol*, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği tedavisinde ve miyokard enfarktüsünü takiben ventriküler disfonksiyonu olan hastalarda ve ayrıca antihipertansif olarak kullanılan, non-selektif ve  $\alpha$ 1-reseptör bloke edici özelliklere sahip, üçüncü kuşak bir  $\beta$ -blokerdir (48). Günümüzde, karvedilol analoglarının antiaritmik etkilerini ele alan klinik çalışma bulunmamaktadır.

### RyR2-Kanal Modülatörleri

RyR2 kanal blokerlerinin yanı sıra, çeşitli RyR2 modülatörleri de mevcuttur veya geliştirilme aşamasındadır. Örneğin, *dantrolein* RyR1 inhibitörü olmasının yanında, kardiyak RyR2 kanallarını stabilize ettiği de tespit edilmiştir (49). Koyunlar üzerinde yapılan bir çalışmada, sol atriyal miyokard enfarktüsü sonrasında *dantrolenin* spontan AF epizotlarının oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (50).

Bunların yanı sıra, AF ritim kontrolü tedavisinde CaMKII İnhibitörleri,  $I_{SK}$  kanal blokerleri, TASK-1 Kanal blokerleri üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

### SONUÇ

Kateter ablasyon tedavisindeki önemli ilerlemelelere rağmen, AAİ'ler milyonlarca AF hastası için ritim kontrol tedavisinin temel taşı olmaya devam etmektedir. Ancak, AAİ'lerin gerekse proaritmik gerekse ekstra-kardiyak yan etkilerinden dolayı, ilaç başlanacak hastanın seçimi son derece önemlidir. Son yapılan bilimsel çalışmalar sayesinde, farklı AF formlarının altında yatan moleküler mekanizmalar hakkındaki bilgimiz önemli öl-

çüde gelişmiştir. Bu temelde mekanizma tabanlı yeni tür antiaritmik ilaçların geliştirilmesi için devam eden bilimsel çalışmalar mevcuttur.

### KAYNAKLAR

1. Lip GY, Fauchier L, Freedman SB, et al. Atrial fibrillation. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16016.doi:10.1038/nrdp.2016.16
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. Corrigendum to: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42(40):4194. doi:10.1093/eurheartj/ehab648
3. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;360(7):668-78.doi:10.1056/NEJMoa0803778
4. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2020;383(14):1305-16.doi:10.1056/NEJMoa2019422
5. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. N Engl J Med. 2018;378(5):417-27.doi:10.1056/NEJMoa1707855
6. Heijman J, Hohnloser SH, Camm AJ. Antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: lessons from the past and opportunities for the future. Europace. 2021;23(23 Suppl 2):ii14-ii22.doi:10.1093/europace/eaab426
7. Karagueuzian HS, Pezhouman A, Angelini M, et al. Enhanced Late Na and Ca Currents as Effective Antiarrhythmic Drug Targets. Front Pharmacol. 2017;8:36. doi:10.3389/fphar.2017.00036
8. Heijman J, Voigt N, Nattel S, et al. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. Circ Res. 2014;114(9):1483-99.doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302226
9. Hermans ANL, Pluymaekers N, Lankveld TAR, et al. Clinical utility of rhythm control by electrical cardioversion to assess the association between self-reported symptoms and rhythm status in patients with persistent atrial fibrillation. Int J Cardiol Heart Vasc. 2021;36:100870.doi:10.1016/j.ijcha.2021.100870
10. Mehall JR, Kohut RM Jr., Schneeberger EW, et al. Absence of correlation between symptoms and rhythm in "symptomatic" atrial fibrillation. Ann Thorac Surg. 2007;83(6):2118-21.doi:10.1016/j.athoracsur.2007.02.084
11. Reiffel JA. When Silence Isn't Golden: The Case of "Silent" Atrial Fibrillation. J Innov Card Rhythm Manag. 2017;8(11):2886-93.doi:10.19102/icrm.2017.081102
12. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous ini-

- tiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 1998;339(10):659-66.[doi:10.1056/NEJM199809033391003](#)
13. Higa S, Lo LW, Chen SA. Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation Originating from Non-pulmonary Vein Areas. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2018;7(4):273-81.[doi:10.15420/aer.2018.50.3](#)
  14. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008;1(1):62-73.[doi:10.1161/CIRCEP.107.754564](#)
  15. Landstrom AP, Dobrev D, Wehrens XHT. Calcium Signaling and Cardiac Arrhythmias. *Circ Res.* 2017;120(12):1969-93.[doi:10.1161/CIRCRESA-HA.117.310083](#)
  16. Heijman J, Muna AP, Veleza T, et al. Atrial Myocyte NLRP3/CaMKII Nexus Forms a Substrate for Postoperative Atrial Fibrillation. *Circ Res.* 2020;127(8):1036-55.[doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.316710](#)
  17. Dobrev D, Voigt N, Wehrens XH. The ryanodine receptor channel as a molecular motif in atrial fibrillation: pathophysiological and therapeutic implications. *Cardiovasc Res.* 2011;89(4):734-43.[doi:10.1093/cvr/cvq324](#)
  18. Franz MR, Karasik PL, Li C, et al. Electrical remodeling of the human atrium: similar effects in patients with chronic atrial fibrillation and atrial flutter. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(7):1785-92.[doi:10.1016/s0735-1097\(97\)00385-9](#)
  19. Kostin S, Klein G, Szalay Z, et al. Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. *Cardiovasc Res.* 2002;54(2):361-79.[doi:10.1016/s0008-6363\(02\)00273-0](#)
  20. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347(23):1825-33.[doi:10.1056/NEJMoa021328](#)
  21. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347(23):1834-40.[doi:10.1056/NEJMoa021375](#)
  22. Greiser M, Kerfant BG, Williams GS, et al. Tachycardia-induced silencing of subcellular Ca<sup>2+</sup> signaling in atrial myocytes. *J Clin Invest.* 2014;124(11):4759-72.[doi:10.1172/JCI70102](#)
  23. Boriani G, Diemberger I, Biffi M, et al. Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation: current management and treatment options. *Drugs.* 2004;64(24):2741-62.[doi:10.2165/00003495-200464240-00003](#)
  24. Dan GA, Martinez-Rubio A, Agewall S, et al. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *Europace.* 2018;20(5):731-32.[doi:10.1093/eurpace/eux373](#)
  25. Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, et al. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(2):255-62.[doi:10.1016/s0735-1097\(02\)02705-5](#)
  26. Letelier LM, Udol K, Ena J, et al. Effectiveness of amiodarone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2003;163(7):777-85.[doi:10.1001/archinte.163.7.777](#)
  27. Bash LD, Buono JL, Davies GM, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of cardioversion by vernakalant and comparators in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2012;26(2):167-79.[doi:10.1007/s10557-012-6374-4](#)
  28. Akel T, Lafferty J. Efficacy and safety of intravenous vernakalant for the rapid conversion of recent-onset atrial fibrillation: A meta-analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2018;23(3):e12508.[doi:10.1111/anec.12508](#)
  29. Vos MA, Golitsyn SR, Stangl K, et al. Superiority of ibutilide (a new class III agent) over DL-sotalolol in converting atrial flutter and atrial fibrillation. The Ibutilide/Sotalolol Comparator Study Group. *Heart.* 1998;79(6):568-75.[doi:10.1136/hrt.79.6.568](#)
  30. Alboni P, Botto GL, Baldi N, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Engl J Med.* 2004;351(23):2384-91.[doi:10.1056/NEJMoa041233](#)
  31. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, et al. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(4):CD005049.[doi:10.1002/14651858.CD005049.pub2](#)
  32. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med.* 1995;333(2):77-82.[doi:10.1056/NEJM199507133330201](#)
  33. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, et al. Efficacy and safety of flecainide acetate in the maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol.* 1989;64(19):1317-21.[doi:10.1016/0002-9149\(89\)90574-2](#)
  34. Gao S, Dai W, Zhang L, et al. Risk of Cardiovascular Events, Stroke, Congestive Heart Failure, Interstitial Lung Disease, and Acute Liver Injury: Dronedarone versus Amiodarone and Other Antiarrhythmics. *J Atr Fibrillation.* 2013;6(4):890.[doi:10.4022/jafib.890](#)
  35. Pisters R, Hohnloser SH, Connolly SJ, et al. Effect of dronedarone on clinical end points in patients with atrial fibrillation and coronary heart disease: insights from the ATHENA trial. *Europace.* 2014;16(2):174-81.[doi:10.1093/eurpace/eut293](#)
  36. Tschuppert Y, Buclin T, Rothuizen LE, et al. Effect of dronedarone on renal function in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64(6):785-91.[doi:10.1111/j.1365-2125.2007.02998.x](#)
  37. MacNeil DJ, Davies RO, Deitchman D. Clinical safety profile of sotalolol in the treatment of arrhythmias. *Am J Cardiol.* 1993;72(4):44A-50A.[doi:10.1016/0002-](#)

- 9149(93)90024-7
38. Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, et al. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation*. 1990;82(4):1106-16. doi:10.1161/01.cir.82.4.1106
  39. Watanabe H, Chopra N, Laver D, et al. Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans. *Nat Med*. 2009;15(4):380-3. doi:10.1038/nm.1942
  40. Kryshtal DO, Blackwell DJ, Egly CL, et al. RYR2 Channel Inhibition Is the Principal Mechanism of Flecainide Action in CPVT. *Circ Res*. 2021;128(3):321-31. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.316819
  41. Kannankeril PJ, Moore JP, Cerrone M, et al. Efficacy of Flecainide in the Treatment of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2(7):759-66. doi:10.1001/jamacardio.2017.1320
  42. Stocco FG, Evaristo E, Silva AC, et al. Comparative Pharmacokinetic and Electrocardiographic Effects of Intratracheal and Intravenous Administration of Flecainide in Anesthetized Pigs. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2018;72(3):129-35. doi:10.1097/FJC.0000000000000605
  43. Verrier RL, Bortolotto AL, Silva BA, et al. Accelerated conversion of atrial fibrillation to normal sinus rhythm by pulmonary delivery of flecainide acetate in a porcine model. *Heart Rhythm*. 2018;15(12):1882-88. doi:10.1016/j.hrthm.2018.06.036
  44. Crijns H, Elvan A, Al-Windy N, et al. Open-Label, Multicenter Study of Flecainide Acetate Oral Inhalation Solution for Acute Conversion of Recent-Onset, Symptomatic Atrial Fibrillation to Sinus Rhythm. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022;15(3):e010204. doi:10.1161/CIRCEP.121.010204
  45. Parikh A, Mantravadi R, Kozhevnikov D, et al. Ranolazine stabilizes cardiac ryanodine receptors: a novel mechanism for the suppression of early afterdepolarization and torsades de pointes in long QT type 2. *Heart Rhythm*. 2012;9(6):953-60. doi:10.1016/j.hrthm.2012.01.010
  46. Antzelevitch C, Belardinelli L, Zygmunt AC, et al. Electrophysiological effects of ranolazine, a novel antianginal agent with antiarrhythmic properties. *Circulation*. 2004;110(8):904-10. doi:10.1161/01.CIR.0000139333.83620.5D
  47. Maruyama M, Xiao J, Zhou Q, et al. Carvedilol analogue inhibits triggered activities evoked by both early and delayed afterdepolarizations. *Heart Rhythm*. 2013;10(1):101-7. doi:10.1016/j.hrthm.2012.09.006
  48. McTavish D, Campoli-Richards D, Sorkin EM. Carvedilol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1993;45(2):232-58. doi:10.2165/00003495-199345020-00006
  49. Oo YW, Gomez-Hurtado N, Walweel K, et al. Essential Role of Calmodulin in RyR Inhibition by Dantrolene. *Mol Pharmacol*. 2015;88(1):57-63. doi:10.1124/mol.115.097691
  50. Avula UMR, Hernandez JJ, Yamazaki M, et al. Atrial Infarction-Induced Spontaneous Focal Discharges and Atrial Fibrillation in Sheep: Role of Dantrolene-Sensitive Aberrant Ryanodine Receptor Calcium Release. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11(3):e005659. doi:10.1161/CIRCEP.117.005659