

**T. C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİ YAPILAN  
60 YAŞ ÜZERİ HASTALARDA ATRİYAL  
FİBRİLASYON PROFİLAKSİSİNDE METOPROLOL  
VE NEBİVOLOLÜN ETKİNLİĞİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. MURAT KAYNAK  
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. NEVZAT ERDİL**

**MALATYA- 2011**

**T. C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİ YAPILAN  
60 YAŞ ÜZERİ HASTALARDA ATRİYAL  
FİBRİLASYON PROFİLAKSİSİNDE METOPROLOL  
VE NEBİVOLOLÜN ETKİNLİĞİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**DR. MURAT KAYNAK**

**Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Nevzat Erdil**

Bu tez, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi kurulunun 2009/145 sayılı onayı alındıktan sonra yapılmıştır.

**MALATYA- 2011**

*Çok sevgili eşim Zühal Çobanoğlu Kaynak ve  
Oğlum Batuhan Emre Kaynak'a*

## **TEŞEKKÜR**

Kalp ve damar cerrahisi uzmanlık tezi olarak hazırladığım bu çalışmayı sunarken, ihtisasım süresince bana kıymetli bilgi ve görüşleri ile her zaman yardımcı olan ve her alanda örnek teşkil eden hocalarıma teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

**Dr.Murat KAYNAK**

# İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR.....</b>	<b>i</b>
<b>İÇİNDEKİLERV.....</b>	<b>ii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ.....</b>	<b>iv</b>
<b>KISALTMALAR .....</b>	<b>v</b>
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>4</b>
2.1 Atriyal Fibrilasyon.....	4
2.1.1.Tanım.....	4
2.1.2.Epidemioloji.....	5
2.1.3.Histolojik ve Elektrofizyolojik Özellikleri.....	5
2.1.4.Atriyal Fibrilasyonun Miyokardiyal ve Hemodinamik Etkile.....	6
2.1.5.Atriyal Fibrilasyon ve Tromboembolizm.....	7
2.2.Atriyal Fibrilasyonlu Hastaya Klinik Yaklaşım.....	8
2.3.Atriyal Fibrilasyonlu Hastada Tedavi Yaklaşımları.....	9
2.3.1.Ritim ve Kalp Hızının Kontrolü.....	9
2.3.2.Antiaritmik ilaç tedavisi.....	9
2.3.3.Elektriksel Kardiyoversiyon.....	12
2.3.4.Antikoagülasyon.....	12

2.4. Koroner Arter Bypass Cerrahisi Sonrası Atriyal	
Fibrilasyon.....	13
2.4.1.Epidemioloji.....	13
2.4.2.Mekanizma.....	14
2.4.3. Kardiyak cerrahi sonrası atriyal fibrilasyonun	
Belirleyicileri.....	15
2.4.3.1.Preoperatif faktörler.....	15
2.4.3.2.İntraoperatif faktörler.....	16
2.4.3.3.Postoperatif faktörler.....	16
2.4.4.Postoperatif Atrial Fibrilasyonun Önlenmesi.....	17
2.4.5.Post operatif atriyal fibrilasyonun Komplikasyonları...	20
2.4.6.Tedavi.....	21
2.4.6.1.Hız kontrolü.....	21
2.4.6.2.Antikoagülasyon.....	22
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>24</b>
<b>4.BULGULAR.....</b>	<b>30</b>
<b>5.TARTIŞMA.....</b>	<b>36</b>
<b>6.SONUÇ ve ÖNERİLER.....</b>	<b>44</b>
<b>7. ÖZET.....</b>	<b>46</b>
<b>8. ABSTRACT.....</b>	<b>48</b>
<b>9. KAYNAKLAR.....</b>	<b>50</b>

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1:</b> Hastaların Klinik Verileri.....	26
<b>Tablo 2:</b> Hastaların Operatif ve Postoperatif Verileri.....	31
<b>Tablo 3:</b> POAF gelişen hastaların verileri.....	33
<b>Tablo 4:</b> Nebivolol ve Metoprolol gruplarında SBP, DBP ve Kalp Hızı verileri.....	35

## KISALTMALAR

<b>AF</b>	: Atriyal fibrilasyon
<b>DBP</b>	: Diyastolik kan basıncı
<b>EDP</b>	: End diastolik basınç
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>GIS</b>	: Gastrointestinal sistem
<b>HR</b>	: Kalp hızı
<b>INR</b>	: International normalized ratio
<b>IU</b>	: İnternasyonal ünite
<b>İABP</b>	: İnteraortik balon pompası
<b>KABC</b>	: Koroner arter bypass cerrahisi
<b>KOAH</b>	: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
<b>KPB</b>	: Kardiyopulmoner bypass
<b>LİMA</b>	: Sol internal mamariyan arter
<b>LMCA</b>	: Sol ana koroner arter
<b>MI</b>	: Miyokard enfarktüsü
<b>MV</b>	: Mekanik ventilasyon
<b>POAF</b>	: Postoperatif atriyal fibrilasyon
<b>PTCA</b>	: Perkütan translüminal koroner anjiyoplasti
<b>SBP</b>	: Sistolik kan basıncı
<b>SV</b>	: Sol ventrikül
<b>TEE</b>	: Transesopagal ekokardiyografi
<b>YB</b>	: Yoğun bakım



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Atriyal fibrilasyon kardiyak cerrahi sonrasında en sık karşılaşılan komplikasyondur. Postoperatif atriyal fibrilasyon (POAF) görülme sıklığı %20 ile %40 arasında değişmektedir (1-3). Literatürde verilen farklı insidansların sebebi genellikle postoperatif monitörizasyon metotlarında ki farklılıklara bağlıdır (4). POAF zararsız bir problemmiş gibi görünmesine rağmen erken ve geç mortalite ile ilişkili bir sorundur (5). POAF belirgin yan etkilere sahiptir ve uzamış yoğun bakım ve hastane kalış sürelerine neden olarak hem hasta açısından hem de sağlık personeli açısından problem oluşturmaktadır (1, 2, 5-7). Pek çok cerrah tarafından benign olarak düşünülmesine rağmen POAF artmış serebrovasküler olay, kalp yetmezliği ve sol ventrikül hemodinamik performansında azalma ile seyreden bir komplikasyondur (8-12).

Atriyal fibrilasyonun etiolojisi, önlenmesi ve tedavisi konusu halen tartışmalıdır (4). Pek çok çalışmada postoperatif AF için temel bazı prediktörler tanımlansa da patofizyolojisi halen tam olarak açıklanamamıştır (4, 13). Bazı çalışmalarda mevcut bazı elektrofizyolojik anormalliklerin cerrahi sırasında artışına bağlı açıklamalar mevcuttur (14-16). İleri yaş ise literatürde sürekli belirtilen tek risk faktörüdür (2, 7, 13, 14, 16, 17). Seksen yaşından daha büyük olan hastalarda bu oran % 80 olarak bildirilirken, 50 yaşından küçük olanlarda %5 olarak belirtilmiştir (2). İleri yaşa ilaveten, daha önceden Atriyal Fibrilasyon (AF) hikayesi olması, erkek cinsiyet, azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol atriyal genişleme, kalp kapak cerrahisi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus ve romatizmal kalp

hastalıkları gibi başka faktörlerde POAF gelişiminde rol oynamaktadır (5, 7, 13). Ancak özellikle kalp cerrahisi yapılan hastaların yaş gurubundaki artış son yıllarda POAF insidansının da artmasına yol açmıştır (14).

Postoperatif atriyal fibrilasyonun profilaksisine yönelik çalışmalar direkt olarak antiaritmik ilaçlara odaklanmıştır. Bu sık görülen komplikasyonun önlenmesine yönelik pek çok farmakolojik protokol denenmiştir. Beta blokörlerin, verapamil ve digoxinin AF gelişimini önlemedeki etkinliği üzerine pek çok çalışma yapılmıştır (18). POAF gelişimini önlemedeki etkinlikleri ile ilgili en çok çalışma yapılan ajanlar beta blokörler, amiodarone, magnezyum, digoxin ve kalsiyum kanal blokörleridir. Ancak bunlar içerisinde sadece beta blokörler, satolol ve amiodarone POAF insidansını azaltmakta belirgin olarak etkili ajanlar olarak bilinmektedir. Bunlar içerisinde güvenilirliği konusunda beta blokörler için literatürde level 1 deliller mevcuttur (19-21). The American Heart Association koroner arter bypass greft (KABG) ameliyatlarında preoperatif ve erken postoperatif dönemde beta blokör kullanılmasının standart bir yaklaşım olması gerektiğini şiddetle tavsiye etmektedir (22). Beta blokör profilaksisinin POAF nu önlemedeki etkinliği yanında hastane kalış süresini, morbidite ve mortaliteyi de azalttığı bilinmektedir (23). Beta blokörler aynı zamanda diğer profilaktik ajanlara göre daha az yan etki riski taşıyan ilaçlardır (19, 24).

Nebivolol bu grupta yeni bir farmakolojik ajandır. Nebivolölü diğer beta blokörlerden ayıran belirgin alışılmadık farmakolojik özellikleri vardır (25). Nebivolol beta adrenoseptörler ile birlikte çeşitli vazo aktif faktörler üzerinde etki gösterir ve bu etkiler nebivolölü diğer beta adrenerjik antagonistlerden ayırır (26-28). Nebivolol ve aktif metabolitleri vasküler dokuda nitrik oksit (NO) seviyelerini arttırır. NO seviyelerinin artması ile ortaya çıkan vazodilatör aktivite nebivolölün hemodinamik etkilerine olumlu katkılar sağlar (29-32). Nebivolölün vazodilatör etkileri kliniğimizde radial arter üzerinde yapılan çalışmada da gösterilmiştir (33).

Biz bu çalışmada POAF profilaksisinde rutin olarak kullanılan bir beta blokör olan metoprolol ile klinik kullanıma yeni girmiş ve etki mekanizmaları

yönünden diğer beta blokörlerden ayrılan nebivolölün POAF profilaksisindeki etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık. Bu amaçla kliniğimizde Ekim 2009 ile haziran 2010 tarihleri arasında 60 yaşı ve üzeri izole koroner bypass ameliyatı yapılan hastalara ait bilgiler ardışık olarak toplandı ve bu hastalara randomize olarak nebivolöl (grup 1) veya metoprolöl (grup 2) başlanarak iki çalışma grubu oluşturuldu. Her iki grupta 100 hastadan oluşmakta idi. 60 yaş üzerindeki hastaların seçilmesinin sebebi ileri yaşı POAF için risk faktörü olması idi.

Nebivolölün POAF profilaksisinde ki rolü üzerine literatürde şimdiye kadar bir çalışma yoktur. Çalışmada nebivolölün AF profilaksisi yanında diğer hemodinamik etkinliklerini de değerlendirebilmek için; hastaların aritmi bulguları haricinde kan basıncı ve kalp hızı gibi verileri de toplandı.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.Atriyal Fibrilasyon**

#### **2.1.1.Tanım**

AF, ankordine atriyal aktivasyon ve bunu takip eden atriyal mekanik fonksiyondaki bozulma ile karakterize supraventriküler bir taşikardidir. Elektrokardiyogramda, AF mevcut P dalgalarının boyut, şekil ve süre bakımından değişken hızlı osilatuvar veya fibrilatuvar dalgalarlar yer değiştirmesi ile karakterizedir. Genellikle düzensiz ventriküler cevap ile beraberdir. Ancak tam kalp bloğu olanlar, hızlanmış kavşak ya da idioventriküler ritmi olanlar, ya da ventriküler pace ritmi olanlarda ventriküler cevap düzenli olabilir (34). AF' a karşı venriküler cevap atriyo ventriküler (AV) nodun elektrofizyolojik özelliklerine, vagal ve sempatik tonusun derecesine ve ilaçların etkisine bağlıdır (35).

Geçen on yıl içerisinde AF gelişimini anlamada büyük mesafe kaydedilmiştir. Deneysel çalışmalar AF' un başlangıç ve devam mekanizmasını anlamada büyük gelişmeler elde edilmesine yardımcı olmuştur. Spesifik kardiyak iyon kanallarına yönlendirilen ilaçlar, AF önleyici ya da kontrol edici olarak düzenlenen non-farmakolojik tedavi girişimleri ve bazı hastalarda AF' a genetik yatkınlığın olduğunun anlaşılması bu ilerlemelerden bazılarıdır (36).

### **2.1.2.Epidemioloji**

AF insidansı her dekatta yaklaşık ikiye katlanarak artan şekildedir, 55-64 yaşları arasında 1000 kişilik popülasyonda yılda 2–3 yeni vaka gözlenirken, 85–94 yaşları arasındaki 1000 kişilik popülasyonda yılda 35 yeni vaka ortaya çıkmaktadır.

Aritmi, ani ölüm için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilir. Bilinen risk faktörleri düzeltilmesi yapıldıktan sonra erkekler için rölatif risk faktörü 1.5 iken bu oran kadınlarda 1.9 dur (37). Altta yatan ventriküler disfonksiyonu olan hastalarda ani ölüm için bu artmış oran, primer kalp yetmezliği nedeniyle (38).

### **2.1.3.Histolojik ve Elektrofizyolojik Özellikleri:**

Persistan atriyal fibrilasyon olan hastalar birçok patolojik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak AF olan hastalarda ki anatomik değişiklikler hakkında halen sınırlı bilgi mevcuttur. AF olan hastalardaki atriyum altta yatan kalp hastalığının neden olduğu değişikliklerin ötesinde farklılıklar göstermektedir (39). Histolojik çalışmalarda normal ve hastalıklı atriyal fibriller arasında atriyal iletinin nonhomojen olmasına neden olan yama tarzında fibrozisler olduğunu göstermiştir (40, 41). Tespit edilmesi zor olan inflamatuvar yada dejeneratif değişikliklere yanıt olarak gelişen fibrozis ve yağ infiltrasyonunda sinüs nodunu etkileyen sebepler olabilir. İnflamasyonun atriyal fibrilasyon patogenezindeki rolü tam olarak belirlenmemiş olmasına rağmen miyokardit tarzındaki histolojik değişiklikler izole AF hastalarının %66 sının atriyal biyopsilerinde tespit edilmiştir (41). Atriyal fibrillerdeki hipertrofi AF hastalarındaki majör veya bazılarında da tek histolojik değişiklik olarak tanımlanmaktadır (40). Atriyal hipertrofi ve dilatasyon atriyal fibrilasyonun nedeni ya da sonucu olabilir. Çünkü AF lu hastaların ekokardiyografik takiplerinde progresif atriyal genişleme görülmektedir (42). Ancak çoğu hastada altta yatan anatomik sebebi bulmak mümkün değildir. Eşlik eden kalp hastalığı olmayan AF lu hastaların kanlarındaki miyozin ağır zincirlerine karşı oluşmuş antikörlerin

tespit edilmesi, genetik olarak predispoze olan hastalarda otoimmün mekanizmaları akla getirmektedir (43).

AF gelişim mekanizmasında genellikle iki temel süreç mevcuttur. Bunlardan birisi 1 yada daha fazla hızlı depolarize olan odakta artmış otomatisite, diğeri de bir yada daha fazla siklusu içerisinde alan reentrydir (44, 45). AF' a sebep olan fokal odaklar sıklıkla süperiör pulmoner vende lokalize olmuşlardır ve yatkın hastalarda AF nu başlatabilmektedirler (46). Bu tarz odaklar aynı zamanda sağ atriyumda ve nadiren de süperiör vena kava yada koroner sinüste yer alabilirler (46, 47). Histolojik çalışmalar elektriksel özellikleri olan kalp adalelerinin pulmoner venlere uzandıklarını göstermiştir (48-50).

Atrial fibrilasyonun başlangıcında ve devamında rol alan diğer faktörler prematüre atımlar, otonom sinir sistemi aktivitesi, atriyal iskemi (51), atriyal gerilim (52), anizotropik iletiler (53) ve yaşlılıktır (33). Organik kalp hastalığı olmayan bireylerde uyku esnasında ve yemek sonrasında artan vagal tonus atriyal fibrilasyon epizotlarına neden olabilmektedir. Hayvan deneylerinde vagal denervasyonun atriyal fibrilasyon gelişimini önlediği gösterilmiştir (54).

Sonuç olarak AF gelişiminde ve devamında rol alan çeşitli elektrofizyolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılması daha etkili protektif tedavilerin gelişimine yardımcı olacaktır.

#### **2.1.4.Atriyal Fibrilasyonun Miyokardiyal ve Hemodinamik Etkileri**

AF esnasında atriyal mekanik aktivitedeki senkronizasyonun kaybolması, düzensiz ventriküler cevap ve uygunsuz artmış kalp hızı hemodinamik fonksiyonun bozulmasına neden olur. Atriyal kontraksiyonun kaybolması ile kardiyak outputta belirgin azalma özellikle diyastolik ventriküler dolumu bozuk olan, hipertansiyonu olan, mitral stenozlu ve hipertrofik kardiyomyopatisi yada restriktif kardiyomyopatisi olan hastalarda görülür. RR mesafesindeki değişikliklerde hemodinamik düzensizliğe neden olabilir. AF sırasında kardiyak siklusta meydana gelen değişiklikler de kardiyak outputta azalmaya neden

olabilir (55). AF' lu hastanın ventriküler hızı geniş dalgalanmalar gösterir, sinüs ritmi esnasındaki hızının çok üstüne çıkabilir. Bazı hastalarda iyi kontrol edilemeyen ventriküler hız, (genellikle, dakikada 100 atımdan fazlası) inatçı taşikardi nedeniyle yapısal değişiklikler sonucu ventriküler disfonksiyona neden olabilir (56). Bu taşikardi nedenli kardiyomiyopati genellikle sinüs ritmi yeniden sağlandığında ya da AF esnasında ventriküler hız kontrol altına alındığında geri dönüşümlüdür.

AF' lu hastaların bazılarında ya minimal semptomlar mevcuttur ya da hiç semptom yoktur. Bazılarında ise, özellikle AF' un ilk başladığı anda yoğun olmak üzere çarpıntıdan akut pulmoner ödeme kadar ciddi semptomlar ortaya çıkabilir, ancak yorgunluk ve diğer nonspesifik semptomlar en yaygın olarak ortaya çıkan belirtilerdir (57). Yaş eşleştirilmesi yapılmış sinüs ritmindeki hastalarla karşılaştırıldığında AF' lu yaşlı hastalarda kognitif fonksiyonlarda bozukluklar gösterilmiştir. Bu bozukluğun nedeninin tekrarlayan serebral emboliler mi yoksa düşük stroke volüme bağlı hipoperfüzyon mu olduğu açık değildir.

AF' un her epizodu semptomatik değildir, aksine paroksizmal AF' lu hastaların monitörizasyonu göstermiştir ki asemptomatik epizotlar daha fazladır. Veriler göstermektedir ki, AF esnasındaki hayat kalitesi sinüs ritmi oluşturulduktan sonraki hayat kalitesi ile karşılaştırıldığında bozulmuştur. Ancak son dönemlerde bazı küçük çalışmalarda, diltiazem kullanılarak kardiyak hızın kontrol altına alındığında semptomlardaki azalmanın amiodaron ile sinüs ritminin sağlandığında semptomlardaki azalma kadar olabileceği gösterilmiştir (58). Paroksizmal AF' lu hastaların yaşam kalitesindeki bozulma neredeyse anjiyoplasti yapılan hastalarda ki yaşam kalitesindeki bozulma ile eşdeğerdir. Bir pace-maker yerleştirilerek atriyo ventriküler düğümün ablasyonu yaşam kalitesi skorunda ciddi düzelmelerle sonuçlanabilmektedir (59).

### **2.1.5.Atriyal Fibrilasyon ve Tromboembolizm**

Atriyal fibrilasyonlu hastalarda gelişen iskemik inmeler ve sistemik arteriyel tıkanıklıklar sol atriyumda oluşan trombüslerden kaynaklanan

embolizmlere bağlansa da tromboembolizimin patogenezi komplekstir (60). AF ile ilişkili inmelerin %25 kadarı intirinsik serebrovasküler hastalıklara, diğer kardiyak emboli kaynaklarına veya proksimal aortadaki aterosklerotik materyale bağlıdır (61, 62).

## **2.2.Atriyal Fibrilasyonlu Hastaya Klinik Yaklaşım:**

AF' lu hastanın değerlendirilmesinde önemli olan nokta aritminin klinik önemi ve birlikte bulunduğu durumların iyi tanımlanmasıdır. AF u kanıtlanmış veya şüphe edilen hastada ilk yapılacak şey nedenin ve eşlik eden ilave kardiyak ve nonkardiyak faktörlerin açıklanmasıdır. Atriyal fibrilasyon çok çeşitli semptomlarla ortaya çıkabilir. Semptomlara neden olan ya da tetikleyen faktörler kalp hızı, düzensiz ventriküler cevap ve atriyal kontraksiyonların ventriküler dolum olan katkısının bozulmasıdır. Atriyal flutterli ve düzenli kalp hızı olan hastalar AF lu hastalara göre daha az semptomatiktirler (63).

Atriyal fibrilasyon tipik olarak altta yatan bir kalp hastalığı olan hastalarda, özellikle de hipertansif kalp hastalığında görülür (64). Aterosklerotik kalp hastalığı yada kalp kapak hastalıkları da AF hastalarında altta yatan sık sebeplerdendir. Pulmoner patolojiler, preeksitasyon sendromları ve tiroid hastalıkları da daha az sıklıkla görülmekle beraber altta yatan sebepler olarak akılda bulundurulmalıdır (65). Bu yüzden dikkatli bir öykü alımı ve fizik muayene son derece önemlidir. Hekim, özellikle yeni ortaya çıkan anjina atağı ve konjestif kalp yetmezliği işaretlerine son derece dikkat etmelidir. Çünkü, bunlar erken kardiyoversiyon gerekliliği konusunda uyarıcı işaretlerdir. EKG kardiyak anomalileri değerlendirmede kıymetlidir. Tedaviye yaklaşımın üç ayağı vardır: i) hekim, sinüs ritmine döndürmeye ihtiyaç olup olmadığını ve bunun için uygun zamanı ve uygun yöntemi; ii) embolik hadiseyi önlemek için antikoagülasyona ihtiyaç olup olmadığını belirlemeyi; iii) hasta AF' da iken kardiyak hızı belirlemeyi iyi değerlendirmelidir.

Yeni tanı almış tüm AF' lu hastaların hastaneye yatırılmasına gerek yoktur, hastaneye yatırılma hemodinamik olarak dengesiz olanlar ve ciddi



semptomatik olanlarla sınırlandırılabilir. Bu hastalar, emboli için yüksek risk taşıyanlar (kalp yetmezlikli olanlar) ve erken kardiyoversiyon planlananlardır (66).

### **2.3.Atriyal Fibrilasyonlu Hastada Tedavi Yaklaşımları**

AF' lu hastanın tedavisinde esas konu aritminin kendisinin kontrol altına alınması ve tromboembolizmin önlenmesidir.

Persistan AF u olan hastalarda aritminin kontrolü için iki temel yol vardır. Bunlardan birincisi; sinüs ritminin temin edilmesi ve sürdürülmesi, ikincisi ise; AF' nun devamına izin verilerek ventriküler hızın kontrol altında tutulmasıdır.

#### **2.3.1. Ritim ve Kalp Hızının Kontrolü**

AF lu hastalarda sinüs ritminin temin edilmesine ve sürdürülmesine çalışılmasının sebebi, semptomları rahatlatılması, embolizmin önlenmesi ve kardiyomyopati den hastayı korumaktır. Ancak mevcut ritmin korunarak antikoagülasyon yapılması ile sinüs ritminin sağlanıp antikoagülyasyondan kaçınılması arasında ki fayda ve zarar oranları henüz açıklığa kavuşturulmuş değildir (67, 68). Bu konudaki çalışmalar devam etmektedir.

#### **2.3.2. Antiaritmik ilaç tedavisi**

Sinüs ritmine döndürmek için erken ilaç tedavisi, aritmisi son 48 saat içerisinde tanı alanlarla, uzun dönemdir warfarin tedavisi alanlarda planlanır. AF' u sinüs ritmine döndürmede digoxin etkili değildir, ancak, ilaç erken dönemde ve uygun dozda verildiğinde antiaritmik tedavi başarılı kardiyoversiyon şansını % 90 kadar artırır (69). Eğer farmakolojik tedavi planlandı ve başlandıysa tedavinin başlangıcından sonraki ilk 48–72 saat boyunca devamlı elektrokardiyografik monitörizasyon yapılmalıdır.

Farmakolojik ve elektriksel kardiyoversiyon direkt olarak karşılaştırılmamış olmasına rağmen, farmakolojik yaklaşımlar elektriksel kardiyoversiyona göre daha basit ve kolay uygulanabilir görünmektedir. Ancak elektriksel kardiyoversiyon kadar etkili değildir. Seçilen bazı hastalarda farmakolojik kardiyoversiyon evde dahi denenebilir. Majör risk antiaritmik ajanların toksisiteleridir.

Yapılan pek çok çalışmada farmakolojik kardiyoversiyonun en etkili olduğu dönemin AF un başlangıcından sonraki ilk 7 gün olduğu belirtilmektedir (70-73). Bazı ilaçların etkilerinin başlama süresi uzun olduğundan sinüs ritmine dönüş birkaç günü bulabilir (74). Kullanılan farmakolojik ajanların, uygulama yolu ve sıklıkları etkinliklerini etkilemektedir.

Aynı zamanda antiaritmik ilaçların oral antikoagülanlarla olan etkileşimleri bu ilaçların hastaya başlanmasında ve kesilmesinde sorun oluşturan bir problemdir. Farmakolojik kardiyoversiyon için etkisi kanıtlanmış ve daha az etkin ya da yeterince çalışılmamış ajanlar vardır.

### **Etkisi Kanıtlanmış Farmakolojik Ajanlar**

**Amiodarone:** Bu ilaç ile ilgili veriler karmaşıktır. Çünkü amiodarone intravenöz olarak, oral olarak ya da her iki yoldan birlikte verilebilir. Yeni başlamış AF un kardiyoversiyonunda orta derecede etkilidir (75). Ancak diğer ajanlara göre daha yavaş etki eder ve etkinliği daha azdır. İlaç ventriküler cevabında kontrol edilmesinde etkilidir. Bu ajan ile sinüs ritminin geri döndürülmesi haftalar sürebilir. Amiodaronun bradikardi, hipotansiyon, görme bozuklukları, bulantı, oral kullanımda konstipasyon ve intravenöz kullanımda tromboflebit gibi yan etkileri vardır. Bazı hastalarda ciddi toksisite rapor edilmiştir (74–79).

**Dofetilide:** Oral olarak kullanılır ve 1 haftadan daha uzun süren AF' larda plaseboya göre çok daha etkilidir. Etkinin başlama süresi uzundur (80).

**Flecainide:** Oral ya da intravenöz kullanılan bir ajandır. Yeni başlamış AF' larda etkilidir ancak kronik AF larda yeterli çalışma yoktur (72).

**İbutilide:** Yeni başlayan AF un birkaç hafta içerisinde farmakolojik kardiyoversiyonunda etkili bir ajandır. Uygulamadan 1 saat kadar sonra etkisi ortaya çıkabilir (81).

**Propafenone:** Yeni başlamış AF da farmakolojik kardiyoversiyon amacıyla oral ya da intravenöz yolla kullanılabilen bir ajandır. Etkisi oral uygulamadan 2–6 saat sonra, intravenöz uygulamada ise daha kısa sürede başlar (82, 83).

#### **Daha Az Etkili Yada Etkisi Tam Çalışılmamış Ajanlar**

**Quinidine:** Quinidine genellikle ventriküler hızı kontrol etmek için digoxin ve verapamil uygulandıktan sonra verilir. Yeni başlangıçlı AF un kardiyoversiyonunda diğer ajanlar kadar etkilidir. Persistan AF da ise diğerlerinden daha etkindir. Yan etkileri fazla olan bir ilaçtır (84).

**Procainamide:** Yeni başlayan AF da intravenöz procainamide ilk 24 saat içerisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Diğer ajanlara göre daha az etkilidir. En sık yan etkisi hipotansiyondur (81, 85).

**Sotalol:** AF un farmakolojik kardiyoversiyonu açısından bir faydası yoktur. Ancak kalp hızını kontrol etmede faydalıdır (86).

**Kalsiyum Kanal Antagonistleri:** Verapamilin AF un kardiyoversiyonu açısından gösterilmiş bir etkinliği yoktur ancak ventriküler cevap hızını çok hızlı bir şekilde kontrol eder (71).

**Beta-Blokörler:** İntravenöz olarak verildiği zaman kısa etkili bir beta-blokör olan esmolollün yeni başlamış AF üzerine kardiyoversiyon etkisi olabilir.

Ancak plasebo ile karşılaştırıldığında bu etki anlamlı bulunmamıştır. Ventriküler cevap hızını kontrol etmekte faydalıdır (87).

### **2.3.3. Elektriksel Kardiyoversiyon**

Direkt kardiyoversiyon genellikle ECG' nin R dalgasını kullanarak kalbin intrinsik aktivitesi ile senkronize edilmiş elektriksel bir şoktan oluşur (88). Elektriksel kardiyoversiyon ventriküler fibrilasyon haricindeki tüm anormal kardiyak ritimleri normale çevirmek için kullanılır.

AF un başarılı kardiyoversiyonu altta yatan kalp hastalığının türüne ve atriyal miyokardiyuma giden elektriksel yoğunluğa bağlıdır. Kullanılan elektroşok aletinin türü, kullanılan pedler, kalp ile pedler arasındaki akciğer dokusu ve cildin uygulayacağı elektriksel rezistans elektriksel kardiyoversiyonun başarısını etkiler.

Elektriksel kardiyoversiyon hasta aç karnına iken ve mümkün olduğu kadar yeterli bir genel anestezi altında uygulanır. AF' lu hastalarda elektriksel kardiyoversiyonun başarısı %70-%90 arasında değişmektedir (89–91). Elektriksel kardiyoversiyonun embolizm, aritmiler ve miyokardiyal hasar gibi komplikasyonları vardır. Tromboembolik olaylar hastaların %1–7 sinde görülür (92, 93).

### **2.3.4. Antikoagülasyon**

AF un başlangıç zamanı pek çok hastada tam olarak tespit edilemeyebilir. AF un başlangıcının uzun dönemde olmuş olabileceği göz önünde bulundurularak bu gibi hastalarda elektriksel kardiyoversiyon öncesinde antikoagülasyon başlanması önerilmektedir. Böyle durumlarda warfarin başlanarak International Normalized Ratio (INR) değerleri 2.0 ve 3.0 arasında olacak şekilde antikoagülasyon sağlanmalı ya da transözofagial ekokardiografi (TEE) eşliğinde kardiyoversiyon yapılmalıdır. TEE eşliğinde kardiyoversiyon yapılması trombus olmadığını ortaya koyduğunda çok düşük emboli riski ile bu

işlem yapılmış olur (66). Bu yöntemlerden hangisinin kullanıldığına bakılmaksızın kardiyoversiyon sonrası en az üç hafta warfarin tedavisine devam edilmesi şiddetle önerilir. Sinüs ritminin sağlanmasından sonraki ilk üç ay içerisinde AF' a geri dönüş en sıklıkla görüldüğünden eğer herhangi bir kontrendikasyon yoksa bu dönem içerisinde antikoagülan tedaviye devam etmek son derece önemlidir (94).

## **2.4. Koroner Arter Bypass Cerrahisi Sonrası Atriyal Fibrilasyon**

AF kardiyak cerrahiye takiben en sık görülen ve KABC yapılan hastalarda da %20–40 oranlarında karşımıza çıkan bir komplikasyondur (1–3). POAF sıklıkla geçici ve tehlikesiz bir problem gibi görülmesine karşılık, artmış erken ve geç mortalite ile ilişkili bir sorundur (1, 2, 5). Son yıllarda POAF insidansı artmaktadır ve bunun sebebi olarak da KABC ne giden hasta popülasyonunun da ki yaş ortalamasının artması düşünülmektedir (33, 95).

### **2.4.1.Epidemioloji**

Bazı hasta gruplarında postoperatif atriyal fibrilasyon riski artmıştır. Bu hasta grupları; daha önceden atriyal fibrilasyon hikâyesi olanlar (96), ileri yaştaki hastalar (2, 33), preoperatif beta blokör kullanmayanlar (97, 98), erkek hastalar, hipertansiyonlu hastalar, diyabeti olanlardır (99). Kardiyak cerrahi sonrası AF, hasta profiline, cerrahinin tipine, aritmi değerlendirme metoduna ve aritmi tanımlamasına göre değişmekle beraber %10 ile % 65 oranında karşılaşılan bir komplikasyondur (1–3). İzole KABC ameliyatına giden hastalarda, kapak ameliyatı yapılan ya da kombine kapak ve koroner arter ameliyatı yapılanlara göre insidansı daha düşüktür (6, 13). AF' un en yüksek görüldüğü postoperatif dönem 2. ve 3. günlerdir. Çok az hastada daha erken ya da dördüncü günden sonra AF gelişir (100).

## 2.4.2.Mekanizma

POAF' nun altında yatan mekanizma multifaktöriyeldir ve Şu ana kadar tam olarak anlaŐılamamıŐtır. Buna rağmen perikardiyal enflamasyon, katekolaminlerin fazla salınması, postoperatif dđnem boyunca ortaya çıkan otonomik inbalans ve damar içi volđmde, tansiyonda ve nđrohumoral çevrede deęiŐiklięe neden olan interstisyel sıvı kaçağı POAF gelişiminden sorumlu tutulan bazı faktđrlerdir (95). Atriyum refrakter periyodunun dispersiyonundan kaynaklanan çok sayıda reentry dalgaları POAF' un elektrofizyolojik mekanizmasından sorumlu gđrđnmektedir (15, 101). Ancak neden bazı hastaların POAF' a yatkın oldukları bilinmemektedir. Bunun bir sebebi; operasyondan önce hastaların yapısal yatkınlığı olması ve bunun atriyal elektriksel reentry ye zemin hazırlaması olabilir (13). Diğer bir neden ise cerrahi prosedđr tarafından oluŐturulan atriyal yatkınlık olabilir. Sonuçta atriyum dokusunda yapılan cerrahi insizyonlar yada operasyon esnasında maruz kalınan perioperatif iskemi kalbin ritim dđzensizliklerine olan yatkınlığını arttırabilir (102).

Atriyal insizyon, atriyal iskemi ve zaten var olan kardiyak hastalık sadece anormal atriyal ileti ve refraktđrlđkteki artışa neden olmakla kalmayıp, tetikleyici olayların sıklığında artışa neden olur. Atriyal prematđr vurular çoğunlukla AF' dan dakikalar, bazen de saatler önce ortaya çıkararak ncđlđk etmektedirler. Bazı çalışmalarda buna ilave olarak AF' dan hemen önce sempatik aktivasyonda bir artış olduğu tespit edilmiştir (2).

Koroner arter bypass ameliyatları sonrası atriyal iskeminin AF gelişimi için altta yatan nedene olan katkısı ve AF' un ateŐlenmesine olan katkısı birçok çalışmada araŐtırılmıŐtır. Her ne kadar koroner dolaşım aracılığı ile verilen kardiyopleji ventrikđler mekanik ve elektriksel aktiviteyi başarılı bir Şekilde durdursa da, atriyal septum ventrikđler septuma gđre daha sıcak kalır (103). Genellikle elektriksel olarak aktif bir durumda kalmaya devam eder. Bu durum, aynı zamanda uygun olmayan miyokardiyal korumanın bir iŐareti olarak kabul edilir. KABC esnasında elektriksel aktivitenin devamlılığı ile PAF arasında gđlđ bir ilişki mevcuttur (104–106). YđkselmiŐ kreatin kinaz lđmđ ile kendini belli

eden uygunsuz miyokardiyal koruma da PAF ile koreledir (107). Ancak tüm işaretler PAF' da en önemli rolü atriyal iskeminin aldığı yolunda değildir. Köpek modelinde, atriyal hipotermimin derecesinin, atriyal efektif refraktör period ya da AF' un başlatılabilirliği üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Örneğin, atriyal iskeminin sıklıkla olduğu, pediyatrik kardiyak hastalarda ve transplant hastalarında PAF insidansı daha düşüktür. Bunlardan da anlaşılmaktadır ki atriyal iskemi PAF gelişiminde başrolü oynamamaktadır (108).

Çok iyi bilinmektedir ki; nörohormonal aktivasyon POAF' a yatkınlığı arttırmaktadır (18, 109). Artmış sempatik ve parasempatik aktivasyon atriyumun efektif refraktör periyodunu kısaltır ve bu durum muhtemelen aritmiye zemin hazırlar (110). Bazı çalışmalarda POAF gelişen hastalarda PR intervallerinde uzama ya da kısalma olduğu ve bu durumun aritmi başlangıcından önce sempatik yada vagal tonustaki artmaya işaret ettiği belirtilmektedir (111).

Aynı zamanda POAF' un patogenezinde enflamasyonun da önemli bir rol oynadığına dair deliller mevcuttur. Bazı çalışmalarda enflamasyonun atriyal iletiyi arttırdığı, reentryi kolaylaştırdığı ve POAF gelişimine zemin hazırladığı belirtilmektedir (112, 113). Extracorporeal dolaşım sistemik inflamatuvar cevapla ilişkili bir süreçtir. Bu yüzden extracorporeal dolaşım POAF gelişiminden sorumlu bir faktör olabilir. Kardiyopulmoner bypass dan sonra ki günlerde ortaya çıkan lökositöz POAF gelişiminde bağımsız bir belirleyicidir (114, 115).

### **2.4.3. Kardiyak cerrahi sonrası atriyal fibrilasyonun belirleyicileri**

Kardiyak cerrahi sonrası AF gelişimi için birçok risk faktörü belirlenmiştir. Bu faktörler preoperatif, intraoperatif ve postoperatif olmak üzere üç sınıfa ayrılıp incelenebilir.

#### **2.4.3.1.Preoperatif faktörler**

Yaşlı olmak kardiyak cerrahi sonrası AF geliştirmek için en önemli faktördür. AF insidansı yaşlı hastalarda her dekad için % 50 lik bir risk artışını

ifade eder (116). İleri yaş belki de artmış atriyal fibrozis ve dilatasyon nedeniyle genel popülasyonda da AF için bir risk faktörü oluşturur. Büyük, iyi düzenlenmiş gözlemsel çalışmalar preoperatif dönemde AF için bağımsız risk faktörleri konusunda değişik ve birbiri ile çelişen sonuçlar vermiştir. Genel popülasyonda AF' nun bir belirleyicisi olarak kabul edilen hipertansiyon kardiyak cerrahi sonrası AF için de bir risk faktörü gibi gözükmemektedir. Bu durum fibrozis ve atriyal refraktörlüğün dispersiyonu ile ilgili olabilir. KABC sonrası AF gelişiminde erkek olmakta kadınlara göre artmış risk faktörü demektir (14). İyon kanal ekspresyonunun ve hormonal etkilerin otonomik tonus üzerine etkilerinin erkek ve kadınlarda farklı oluşu bunu açıklayabilir. Daha önceden geçirilmiş AF öyküsü ve konjestif kalp yetmezliği de PAF' un belirleyicileridir. Bu konuda yapılan tüm çalışmalarda olmasa da bazı çalışmalarda cerrahi öncesi sol ventrikül diyastol sonu basıncındaki artışın PAF gelişiminin belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (108).

#### **2.4.3.2.İntraoperatif faktörler**

Yine tüm çalışmalarda olmasa (2, 96, 100) da bazı çalışmalarda (7, 13, 96) aortik kros klemp zamanı ile artmış AF gelişimi arasında bir ilişkinin varlığı gösterilmiştir. Muhtemelen bu ilişki uzamış kros klemp nedeniyle uzamış atriyal iskemidir. Venöz kanülasyonun lokalizasyonu da PAF gelişimi ile ilişkilidir (6, 7). Atriyum insizyonundan kaçınılan bikaval kanülasyonun PAF sıklığını azaltabileceği gösterilebilmiştir (7). Pulmoner ven aracılığı ile kalbin vent edilmesi artmış PAF nedenidir (117).

#### **2.4.3.3.Postoperatif faktörler**

Pnömoni (2), KOAH (6, 13, 116) ve uzamış ventilasyon zamanınının (2) PAF gelişimi ile ilgili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Postoperatif atriyal pace ihtiyacı da (7) yine artmış AF insidansı ile beraberdir ve bu durum belki de alttaki yatan bir sinüs düğüm disfonksiyonunu ve hız kontrol edici ilaçların kullanımını yansıtır olabilir.



#### **2.4.4. Postoperatif Atriyal Fibrilasyonun Önlenmesi**

POAF' un önlenmesi ya da yüksek insidansının azaltılması için farmakolojik ve nonfarmakolojik müdahaleler ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır.

POAF' da sempatik aktivasyonun rolü bilindiğinden ve kardiyak cerrahi hastalarında sempatik aktivasyon arttığından, beta blokör ajanlar POAF' un önlenmesi için en çok çalışılan ilaçlar olmuştur (95). Pek çok çalışmada değişik beta blokör ajanların POAF insidansı üzerine etkinlikleri denenmiştir (118, 119). Ancak bu çalışmalar kullanılan farklı beta blokörler, farklı hasta grupları, farklı cerrahi işlemler ve POAF' un tanımlanması ve tespiti için kullanılan farklı yöntemler bakımından çok fazla çeşitlilik göstermektedir. Buna rağmen bu çalışmaların çoğunda POAF insidansında belirgin düşüşler tanımlanmaktadır.

Postoperatif dönemde atriyal pacing uygulamasının da atriyal aritmi gelişiminde önemli rol oynadığını belirten çalışmalar vardır (120).

#### **Postoperatif Atriyal Fibrilasyon Profilaksisinde Kullanılan Medikal Ajanlar**

**Beta Blokörler:** Yapılan çalışmalarda beta blokörlerin POAF gelişimini önlediğine dair kuvvetli deliller mevcuttur. Yapılan pek çok meta analizde beta blokörlerin POAF insidansını belirgin olarak azalttığı bildirilmektedir (18, 19, 24, 121, 122). The American Heart Association preoperatif ve erken postoperatif dönemde beta blokör kullanımını koroner arter bypass cerrahisi yapılan hastalar için rutin olarak önermektedir (22).

Beta blokör kullanımının zamanlaması POAF gelişimini önlemek açısından çok önemlidir. Yapılan bazı çalışmalarda operasyondan önce beta blokör ajanlarla tedavi edilen ve operasyon sonrası beta blokör kullanımına devam edilen hastalarda POAF insidansının, postoperatif dönemde beta blokör kullanılmayan hastalara göre daha az olduğu gösterilmiştir (98). Bu bulgular beta blokör kullanımının preoperatif ve postoperatif dönemlerde devam

ettirilmesinin POAF gelişimini önlemede daha etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca beta blokör çekilmesinin de POAF gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (123).

**Amiodarone:** Amiodarone hem alfa hem de beta blokör özellikleri olan ve kardiyak cerrahi hastalarında gelişen sempatik aşırı stimülasyonu azaltan bir ilaçtır (124). Yapılan çalışmalarda preoperatif ve postoperatif amiodarone kullanımının POAF gelişme insidansını azalttığı görülmüştür (125, 126). Bazı yazarlar tarafından amiodaronun kardiyak cerrahi yapılan hastalarda güvenli kullanımı tartışılmakla beraber, amiodaronun etkili ve güvenli kullanımı üzerine yapılmış çalışmalar vardır (127).

**Digoxin:** Daha önceleri geniş olarak kullanılmasına rağmen POAF profilaksisinde kullanımı terk edilen bir ajandır. Son zamanlarda yapılan meta analizler digoxin kullanımının POAF fibrilasyon gelişimini önlemede etkili olmadığını göstermektedir (18, 128).

**Kalsiyum Kanal Blokörleri:** Nonhidropiridin kalsiyum kanal blokörleri üzerine yapılmış pek çok çalışma vardır. Yapılan bazı çalışmalarda kalsiyum kanal blokörlerinin supraventriküler taşiaritmi riskini azalttığı gösterilmiştir (129). Ancak bu ilaçların negatif kronotrop ve inotrop etkilerine bağlı olarak preoperatif kullanıldıklarında AV blok ve düşük output sendromu insidansında artışa neden oldukları belirtilmektedir. Bu yüzden kalsiyum kanal blokörleri POAF profilaksisinde önemli rolleri olmasına rağmen güvenlik profilleri kanıtlanana kadar kullanımı sınırlı olan ilaçlardır (95).

**Magnezyum:** Halen tartışmalı olmasına rağmen serum magnezyum seviyelerinin kardiyak cerrahi sonrasında düştüğüne (130) ve hipomagnezeminin postoperatif atriyal taşiaritmilerle ilgili olduğuna dair çalışmalar vardır (131).

**Statinler:** Statinler üzerinde yapılan çalışmalar statin tedavisinin CABG cerrahisi sonrasında POAF görülme insidansını düşürdüğünü göstermiştir (132, 133). KABC den 7 gün önce başlanan ve postoperatif dönemde de devam

edilen 40 mg/gün dozundaki atorvastatinin POAF insidansını belirgin olarak azalttığı görülmüştür (134).

**N-3 Poliansatüre Yağ Asitleri (PUFA):** Daha henüz deneysel aşamada olan ve genellikle hayvan deneylerinde kullanılan PUFA'nın Calo ve ark. larının yaptığı bir çalışmada POAF insidansını belirgin azalttığı görülmüştür (135).

**Antienflamatuvar Ajanlar:** Bazı yazarlar non steroid antienflamatuvar ajanların KABC sonrasında AF gelişimini engellemede yararlı olduğunu savunmaktadırlar. Ancak bu ilaçların özellikle KABC sonrasında daha da artabilecek nefrotoksisite gibi yan etkileri, bu ilaçlarla uygulanacak profilaksi kararının verilmesini zorlaştırmaktadır (95).

Özet olarak, kontrendikasyonu olmayan her hasta kardiyak cerrahi öncesi ve sonrası mutlaka beta adrenerjik bloke edici ajan almalıdır. Proflaktik preoperatif ve postoperatif amiodaron tedavisi (cerrahiden 7 gün önce başlanmak kaydıyla) ve proflaktik postoperatif atriyal pacing PAF riski yüksek olan hastalarda geçerli tedavi seçeneklerindedir. Bu proflaktik tedaviler, eğer PAF' un yalnızca antikoagülasyonla ya da hız kontrolü ile yönetiminin zor olacağı düşünülüyorsa özellikle çekicidir (108).

**Nebivolol:** Nebivolol bazı farmakolojik özellikleri ile diğer  $\beta 1$  blokörlerden hemodinamik profili ve kimyasal yapısı bakımından farklılıklar gösteren bir  $\beta 1$  blokördür (25). Nebivololün D-isomer ve L-isomer şekilleri mevcuttur. L-Nebivolol, DL-nebivololün hemodinamik etkilerindeki tipik değişikliklerden sorumludur. L-Nebivolol kan basıncını düşürmeyen dozlarda D-isomerinin antihipertansif özelliklerini belirgin olarak artırır. Nebivololün L isomeri D isomerinin negatif inotropik kardiyak etkilerini azaltır ya da tersine çevirir (26–136–138). Nebivololün hemodinamik etkileri yalnızca  $\beta 1$  adrenoseptör blokaj etkisine bağlı değil, aynı zamanda endotel bağımlı vasodilatasyon mekanizmasına da bağlıdır (26, 136).

Nebivolol  $\beta$  adrenoseptörler ile birlikte çeşitli vazo aktif (nitrik oksit gibi) faktörlere de etki eder ve bu yüzden diğer  $\beta$  adrenerjik antagonistlerden tipik hemodinamik profili açısından ayırt edilmelidir (25, 27, 138). Nebivolol  $\beta$ 2 adrenoseptörlere  $\beta$ 1 adrenoseptörlerden daha az bağlanır ve  $\beta$ 3 ler üzerine hiçbir etkisi yoktur (26–28, 135,140).

Nebivolol oral olarak uygulandığında çok iyi absorbe edilir. Peak plazma konsantrasyonları 0,5–1 saat içerisinde gerçekleşir ve 24 saat içerisinde kararlı plazma seviyelerine ulaşılır ve ilacın absorpsiyonu yiyecek, yaş, cins ve vücut ağırlığından etkilenmez (141). Nebivolol karaciğerde metabolize edilir ve yoğun olarak ilk geçiş eliminasyonuna uğrar (142). Terminal yarı ömrü yaklaşık olarak 10 saattir (143).

Klinik çalışmalarda nebivololün direkt vasodilatasyon yapıcı etkileri gösterilmiştir (144). Bu etkinin vasküler yataklardaki arginin/nitrik oksit yolları üzerine olan etkinliğinden kaynaklandığını gösteren çalışmalar vardır (145). Bunun haricinde klinik çalışmalar göstermiştir ki nebivololün antioksidatif etkinliği de bulunmaktadır (146). Ayrıca farelerde aortik düz kas hücrelerinin proliferasyonunu engellediğini gösteren çalışmalar vardır (147).

Nebivolole yan etki açısından bakıldığında klinik çalışmalar nebivololün diğer beta blokörlerde görülen yorgunluk ve seksüel disfonksiyon gibi yan etkiler açısından plaseboya benzer bir yan etki profili gösterdiğini belirtmektedir (148). Yapılan bir klinik çalışmada atenolol, metoprolol ve bisoprolol ile tedavi edilen ve erektil disfonksiyon görülen erkek hastalarda nebivolol tedavisine döndükten sonra kan basıncında belirgin bir değişiklik olmadan erektil disfonksiyonda belirgin düzelmeye gözlenmiştir. Bu düzelmeye nebivololün NO üzerine olan etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (149).

#### **2.4.5. Post Operatif Atriyal Fibrilasyonun Komplikasyonları**

AF' u olan hastalarda olmayanlara göre KABC ile ilişkili komplikasyonlar daha sık görülür (150). Çünkü genel durumu bozuk hastalarda AF daha sık

gelişir. Postoperatif dönemde yoğun bakım ünitesine yeniden alınan hastalarda, uzamış ventilasyon süresine sahip ya da yeniden entübasyon ihtiyacı duyulan hastalarda, ameliyathaneye komplikasyon nedeniyle yeniden döndürülen hastalarda AF' un daha sık görülmesi şaşırtıcı olmamalıdır (6). AF yine aynı zamanda postoperatif pnömonili hastalarda, perioperatif miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda, konjestif kalp yetmezlikli hastalarda, kardiyak arrest, ventriküler aritmi, renal yetmezlik öyküsü mevcut hastalarda daha sıklıkla ortaya çıkar (116). Daha önemlisi bütün bunların dışında PAF' lu hastalar, PAF' lu olmayanlara göre artmış 30 gün ve 6 ay mortalite oranlarına sahiptirler (6).

Her ne kadar AF, artmış morbidite nedeni olması gerekmesede de, bazı komplikasyonlar direkt olarak aritminin sonuçlarıdır. Kardiyak cerrahi sonrası AF' lu hastalar, olmayanlara göre hospitalizasyon sırasında daha çok serebrovasküler olay insidansına sahiptir (8). AF, hipotansiyona ya da pulmoner ödeme, inmeye neden olabilir, sinüs ritmine döndürülmesi ile kardiyak indekste anlamlı düzelme olmaktadır (151). AF' lu hastalar postoperatif dönemde, kalıcı pace-maker ihtiyacını daha çok duymaktadırlar. Bazı çalışmalarda hastalık seviyeleri düzeltildikten sonra bile, AF' lu hastaların daha uzun yoğun bakımda kalım sürelerine sahip oldukları gösterilmiştir ve AF' lu her hasta için hastane harcamalarının 10.000- 11.000 Amerikan doları civarında olduğu tahmin edilmektedir (37).

## **2.4.6.Tedavi**

### **2.4.6.1. Hız Kontrolü**

Kardiyak cerrahi sonrası AF' un sinüs ritmine spontan dönüşü yaygındır (152). Hastaların %15 ile %30' u ilk 2 saat içerisinde %25 ile %80' i, ilk 24 saat içerisinde digoxin ile ya da hiçbir antiaritmik ajan kullanılmadan sinüs ritmine dönmektedirler (153). Persistan ya da rekürren AF' lu hastaları tedavi etmede iki alternatif tedavi yöntemi mevcuttur; i) Hız kontrolü, ii) Ritim kontrolü. Hemodinamik olarak unstable yada yüksek oranda semptomatik olan yada antikoagülasyonun kontrendike olduğu hastalarda ritim kontrolü tercih edilen

yöntemdir. Sinüs ritminin yeniden oluşturulmasının daha az önemli olduğu hasta grubunda ise hız kontrolü tercih edilir (108).

Cerrahi sonrası artmış sempatik aktivite nedeniyle, AF' a hızlı ventrikül cevabı olan hastalarda bu ventrikül cevabını kontrol etmek için beta adrenerjik blokaj yapıcı ilaçlar ilk seçenek olanlardır (18). Beta blokaj yapıcı ajanlar yetersiz kaldıklarında kalsiyum kanal blokörleri oral yada intravenöz olarak verilebilir. Digoxin de istirahatde ventriküler cevabın hızını azaltabilir ancak sempatik aktivitenin arttığı bu durumlarda nadiren hızı kontrol altına alabilir. Beta blokörlerin ve kalsiyum kanal blokörlerinin hipotansiyon yapıcı etkilerinden dolayı kullanılmadıklarında amiodaron yeterli hız kontrolünü sağlayabilir, ancak amiodaronun da hızlı intravenöz infüzyonu hipotansiyona neden olabilir (154).

#### **2.4.6.2. Antikoagülasyon**

48 saatten daha uzun süre AF' da kalan hastalar için mutlaka antikoagülasyon düşünülmelidir. Kardiyak cerrahi sonrası AF' a giren hastalarda antikoagülasyon yönetimi ile ilgili özel kılavuzlar mevcut değildir. Cerrahi dışı hastalarda günde 325 mg asetil salisilik asit uygulamasının plasebo ile karşılaştırıldığında tromboembolik olay oranını azalttığı gösterilmiştir (155). Warfarin ya da heparin ile antikoagülasyonun potansiyel faydaları postoperatif kanama ile ilgili komplikasyonlar açısından iyi dengelenmelidir. Antikoagülanların greft patensisi üzerine olan etkilerini değerlendiren çalışmalar KABC ameliyatından hemen sonraki dönemde warfarin kullanımının minimal bir kanama riskine neden olduğunu göstermiştir (156). Ancak antiagregan ilaç ya da plasebo hastalarına göre warfarin, perikardiyal efüzyon ya da tamponada daha sık neden olur (157). PAF' lu hastalarda heparinin trombüsü önleyici etkisinin iyi bilinmemesi ve yine postoperatif kanama riskini artırması nedeniyle yüksek riskli hastalar dışında heparin pek önerilmez. Ancak warfarin kullanımına başlanılan ve uygun İNR değeri beklenen hastalarda beklerken, heparin, inme öyküsü ve geçici iskemik atak öyküsü mevcut hastalarda olduğu gibi yüksek riskli grupta başlanabilir (108).

KABC hastalarında postoperatif dönemde gelişen AF ile ilgili spesifik antikoagülasyon bilgileri mevcut olmadığından, AF da antikoagülasyon için Amerikan Kalp Derneği'nin antikoagülasyon kılavuzu kullanılabilir. Buna göre hipertansiyonlu, diyabetli, konjestif kalp yetmezlikli, daha önceden geçirilmiş inme öyküsü mevcut olanlar ve 65 yaşından büyük olanlar gibi riskli hastalarda AF başlayalı 48 saatten daha fazla bir zaman geçmiş ise İNR değeri 2–3 arasında tutacak şekilde warfarin tedavisi başlanmalıdır. Düşük riskli grupta aspirin tedavisi geçerli bir alternatif olabilir (108).

### 3-GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi kurulunun 2009/145 sayılı onayı alındıktan sonra, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde Ekim 2009 ile haziran 2010 tarihleri arasında 60 yaş ve üzeri izole koroner bypass ameliyatı yapılan ardışık 200 hastaya ait veriler prospektif randomize olarak kaydedilerek yapıldı.

Nebivolol kullanılan hastalar grup 1 olarak, metoprolol kullanılan hastalar grup 2 olarak tanımlandı. Her iki gruba da 100 er hasta alındı. Her iki grupta da elektif cerrahi yapılacak olan ve çalışma kriterlerine uyan hastalar hastaneye yattıktan sonra operasyondan 4 gün önce medikasyona başlandı. Grup 1 deki hastalara nebivolol 5 mg oral günde tek doz olarak, grup 2 deki hastalara metoprolol 50 mg günde 2 doz olarak başlandı. Hastaların beta blokörleri her iki grupta da operasyon gecesi kesildi ve postop 1. günde tekrar aynı dozlarda devam edildi.

Acil vakalar, daha önceden beta blokör ve antiaritmik tedavi alanlar, daha önceden kalıcı atriyal fibrilasyonu olanlar, EF<%35 olanlar, hasta sinüs sendromu olanlar, ikinci yada üçüncü dereceden atriyo ventriküler bloğu olanlar, kalıcı pace maker kullananlar, eşlik eden kapak hastalığı olanlar, periferik damar hastalığı olanlar, steroid tedavisi gerektiren hastalığı olanlar, hipertiroidizmi olanlar, acil cerrahi girişim yapılanlar, ek cerrahi müdahale gerektirenler



çalışmaya alınmadılar. Çalışmaya alınan hastaların hiç birinde hastane mortalitesi gelişmedi.

### **Veri toplama ve tanımlamalar:**

Çalışmaya dahil edilen 200 hastanın preoperatif, intraoperatif ve postoperatif verileri nebivolol ve metoprolol için sırası ile grup 1 ve grup 2 olarak kaydedildi. Her hasta için yaş, cinsiyet, hipertansiyon öyküsü, diyabet, sigara içiciliği, hiperlipidemi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, serebro vasküler hastalık öyküsü, daha önceden geçirilmiş MI, yeni geçirilmiş MI öyküsü, PTCA, karotis arter hastalığı, renal yetmezlik öyküsü, EF ölçümleri, sol ana koroner arter hastalığı, hasta damar sayıları, on pump yada off-pump cerrahi, yapılan koroner greft sayıları, tam arteriyel revaskülarizasyon, radial arter kullanımı, Kardiyopulmoner bypass süreleri, cross-klemp süreleri, intraoperatif inotrop ve İABP kullanımı, BMI, BSA değerleri kaydedildi, ayrıca her hasta için Euroscore değerleri hesaplanarak kayıt altına alındı. (Tablo 1). Postoperatif dönemde de mekanik ventilasyon zamanları, inotrop ve İABP ihtiyacı, perioperatif MI, infeksiyeli, pulmoner, nörolojik yada gastrointestinal komplikasyonlar, kanama yada tamponat nedeniyle re-explorasyon, yoğun bakım kalış süreleri, hastanede kalış süreleri, hastane mortalitesi (KABC sonrasındaki ilk 30 gün içerisinde gerçekleşen ölümler hastane mortalitesi olarak kabul edildi) kayıt altına alındı.

**Tablo 1:** Hastaların Klinik Verileri

	<b>Grup 1 Nebivolol</b>	<b>Grup 2 Metoprolol</b>	<b>P değeri</b>
N	100	100	
Yaş (ortalama)	67.2±7.6	68.4±5.8	0.21
Kadın cinsiyet	27 (%27)	34 (%34)	0.28
Geçirilmiş MI	43 (%43)	46 (%46)	0.67
Damar hastalığı sayısı			
Tek damar	8 (%8)	8 (%8)	1.000
İki damar	45 (%47)	50 (%50)	0,479
Üç damar	47 (%47)	42 (%42)	0,477
LMCA	6 (%6)	8 (%8)	0.78
Diabetes Mellitus	31 (%31)	28 (28)	0.64
Hipertansiyon	25 (%25)	33 (%33)	0.21
Sigara içiciliği	52 (%52)	45 (%45)	0.32
Alkol Kullanımı	1 (%1)	0 (%0)	p=0.001
KOAH	14 (%14)	8 (%8)	0.25
Hiperkolesterolemi	58 (%58)	66 (%66)	0.24
Karotis arter hastalığı	10 (%10)	5 (%5)	0.28
Geçirilmiş PTCA	13 (%13)	22 (%22)	0.13
SV Ejeksiyon fraksiyonu	50,2 ± 8,1	50,9 ± 8,6	0,533
Yeni Geçirilmiş MI	6 (%6)	17 (%17)	0.027
Kararsız anjina	13 (%13)	21 (%21)	0.18
Obesite	25 (%25)	24 (%24)	0.9
Renal Disfonksiyon	0 (%0)	2 (%2)	0.49
Sağ Koroner Hastalığı	66 (%66)	71 (%71)	0.44
BMI	26,9 ± 4,1	26,6 ± 4,4	0,574
Euroscore	3,55 ± 2,02	4,1 ± 2,28	0,072
BSA	1,78 ± 0,16	1,75 ± 0,16	0,274

LMCA: sol ana koroner arter hastalığı KOAH: kronik obstruktif akciğer hastalığı, PTCA: perkütan transluminal koroner anjioplasti, SV: sol ventrikül MI: miyokard enfarktüsü, BMI: Body mass index, BSA: Body surface area,

Hastalara ait preoperatif, intraoperatif ve postoperatif kan basıncı ve kalp hızı verileri tablo oluşturularak preoperatif servise yatış tarihlerinde, postoperatif ilk günün sabahında ve taburcu edildikleri günün sabahında kayıt altına alındı. Preoperatif değerler koldan uygun manşon ile kan basıncı ölçümleri yapılarak, postoperatif değerler postop 1. Gün sabahında her hasta için aynı saatte arteriyel monitörizasyon verilerinden ve taburcu kan basıncı değerleri de postop 4. Gün koldan uygun manşon kullanılarak yapılan ölçümlerden elde edildi.

Her olgu için postoperatif dönemde yoğun bakım ünitesinde devamlı EKG monitörizasyonu yapıldı. Hastalar yoğun bakımdan çıkarıldıktan sonra asistan doktorlar ve hemşireler tarafından en azından günde dört kez radial nabızları elle palpe edilerek ritim kontrolleri yapıldı. Günde dört kez yapılan bu rutin değerlendirmenin dışında klinik olarak şüphelenilen hastalarda ilave fizik muayeneler yapıldı. Her ameliyattan hemen sonra ve postoperatif 1., 2. ve 4. günler rutin EKG kontrolleri yapıldı. Hastanın kliniğinde aritmiden şüphelenildiğinde ise ek EKG çekimi yapıldı.

AF tanısı; 12 derivasyonlu EKG de düzensiz QRS kompleksleri ile birlikte, büyüklük, şekil ve zamanlama olarak değişken fibrilatuvar "P" dalgaları görüldüğünde kondu. Bu çalışma içinse PAF, operasyon sonrası herhangi bir zamanda ortaya çıkan, hekim değerlendirmesi ve 12 derivasyonlu EKG ile doğrulanan AF olarak tanımlandı. PAF geliştiren her hastaya standart antikoagülan tedavi ve amiodaron verildi. AF geliştiren hiçbir hastaya kardiyoversiyon uygulanmadı.

Kontrendikasyonu olmayan her hasta postoperatif ilk günden taburculuğa kadar günde tek doz subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin aldı. AF'a giren her hasta ise stroke riskini önlemek için intravenöz standart heparin tedavisi aldı.

**Anestezi:** Tüm hastalara standart bir anestezi protokolü uygulandı. Hastalar operasyon odasına alındıktan sonra monitörize edildi. Periferik arteriyel oksijen satürasyonu takibi için pulse oksimetre probu takıldı. Sistemik arteriyel basınç ve arteriyel kan gazı takibi için sağ radial artere 20 G branül yerleştirildi.

Anestezi indüksiyonu 1 mg/kg % 2 lidokain (Aritmal, Biosel), 0,2-0,3 mg/kg midazolam (Dormicum, Roche), 5 µg/kg fentanil (Fentanyl Citrate, Abbott) ve 0.1 mg/kg verkuronyum (Norcuron, Organon) ile sağlandı. Tüm olgular manuel olarak (% 100 O<sub>2</sub>) solutuldu, tam kas gevşemesi takip edilerek entübe edildi ve end-tidal karbondioksit basıncı 35-40 mmHg (Oksijen akım oranı %45, tidal volüm: 6-10 mL/kg, frekans:10-12/dk) olacak şekilde mekanik ventilatöre bağlandı (Drager, Cato edition, Lübeck, Almanya).

Anestezi idamesi hemodinamik duruma göre 10-30 µg/kg fentanil ve 0.1-0.3 mg/kg/saat midazolam ile sağlandı. Antibiyotik profilaksisi için cerrahi insizyon öncesi 1 gr sefazolin sodyum i.v. yoldan yapıldı. Operasyon süresince standart olarak; insizyon öncesi, sternotomi öncesi ve KPB başlangıcında fentanil 3 µg/kg uygulandı.

Kardiyopulmoner Baypas (KPB) ve miyokardiyal koruma: KPB için roller pompa (Stöckert S5, Münih, ALMANYA), heparin kaplı olmayan oksijenatör (Trillium® Affinity® NT Oxygenator, Minneapolis, ABD), polivinilklorit tubing set, iki aşamalı venöz kanül, Prime volüm 1600 mL ringer laktat, 150 ml mannitol, 1 g sefazolin sodyum ve 2500 IU heparin ile sağlandı. Hafif sistemik hipotermi (33–34 °C) ve 2,0-2,4 L/dk/m<sup>2</sup> non-pulsatil pompa akımı kullanıldı. KPB boyunca, hematokrit % 22–25 arasında tutuldu ve ortalama arter basıncı 50–70 mmHg arasında sabitlenmeye çalışıldı. Antikoagülasyon, KPB' nin başlamasından hemen önce ve aktive pıhtılaşma zamanı > 480 sn olacak şekilde heparin ile sağlandı. Miyokard, aortik cross clempri takiben, 4:1 kan-kristaloid oranı ile kombine edilmiş antegrat ve retrograt soğuk kan kardiyoplejisi aracılığı ile korundu. Sıcak kan kardiyoplejisi, aortik klempin kaldırılmasından birkaç dakika önce verildi. Bütün distal ve proksimal anastomozlar kros-klemp boyunca yapıldı. Rektal ısı 36 °C'ye ulaştığında ve kardiyak veriler optimal seviyede olduğunda KPB sonlandırıldı. KPB'nin sonlandırılmasında her bir 100 IU heparin dozu için 1,3 mg protamin kullanılarak nötralize edildi. Hematokrit düzeyi KPB boyunca % 20 ve postoperatif periyotta % 25'ten az olması durumunda kan transfüzyonu uygulandı. KPB boyunca anestezi gereksinim 0,1 mg/kg midazolam + 200 µg fentanil (100 µg KPB başlangıcında ve 100 µg ısınma periyodu sırasında) + 6 mg verkuronyum ile sağlandı.

İntraoperatif olarak beating heart tekniği kullanımına uygun olan hastalarda kardiyopulmoner bypass kullanılmadan beating heart tekniği ile operasyon gerçekleştirildi.

### **Cerrahi teknik:**

Tüm olgularda median sternotomi ile operasyonlar gerçekleştirildi. Kardiyopulmoner bypass kullanılan bütün operasyonlarda distal anastomozlar krossklemp altında 8.0 prolene dikiş kullanılarak yapıldı. Kros klemp kaldırılmadan önce retrograd sıcak kan kardiyoplejisi verildi. Proksimal anastomozlar 6.0 veya 7.0 prolene dikiş kullanarak proksimal aortaya side klemp ya da aortik kros klemp altında yapıldı. Tüm olgularda greft olarak sol ön inen arterin revaskülarizasyonunda sol internal mammaryan arter, diğer koroner damarların revaskülarizasyonunda uygun vakalarda tek ve/veya bilateral radyal arter ve diğerlerinde safen ven tercih edildi.

Radial arter kullanılan olgularda preoperatif dönemde Allen testi yapıldı. Ameliyathanede her iki kolun kollateral dolaşımı pulse oximetri ile tekrar değerlendirildi ve 10 saniyede oksimetrik olarak dolaşımı normale dönen hastalarda radial arter çıkarıldı. Allen testi pozitif veya puls oksimetri ile yapılan değerlendirmede kapiller dolaşım iyi olmayan hastalarda radial arter çıkarılmadı. Bilateral radial arter kullanımında eř zamanlı radial arter çıkarılmasını takiben sternotomi gerçekleştirildi.

### **İstatistiksel Yöntem:**

İstatistiksel analizler Windows için SPSS 16.0 (SPSS, Inc. Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. POAF ile preoperatif, intraoperatif ve postoperatif faktörler arasındaki ilişki farklı metotlar kullanılarak yapıldı. Normal dağılımlı sürekli değişkenler için independent sample t-test uygulandı. Yöntem tekrarlı ölçümlerde varyans analizi kullanıldı. Farklılık tespit edildiğinde ise çoklu karşılaştırmalar Boferroni testi ile yapıldı. İki zaman periyodu arasındaki farkın gruplar arası karşılaştırılmasında bağımsız örneklerde T testi kullanıldı.

#### 4- BULGULAR

Her iki gruptan çalışmaya alınan toplam 200 hastanın bulguları değerlendirildiğinde; Grup 1 (nebivolol grubu) de toplam 20 hastada (%20) Grup 2 (metoprolol grubu) de ise toplam 18 (%18) hastada postoperatif atriyal fibrilasyon geliştiği görüldü. Ancak her iki grup arasında atriyal fibrilasyon sayısı bakımından istatistiksel olarak fark görülmedi ( $p>0,05$ )

Her iki grup hastaların demografik özellikleri karşılaştırıldığında; yaş, cinsiyet, geçirilmiş Mİ, hasta damar sayısı, sol ana koroner hastalığı, hasta damar sayısı, diyabet, hipertansiyon, sigara içiciliği, alkol kullanımı, KOAH, hiperlipidemi, karotis arter hastalığı, geçirilmiş PTCA, SV ejeksiyon fraksiyonu, yeni geçirilmiş Mİ, unstable anjina, obesite, renal disfonksiyon, sağ koroner arter hastalığı, BMI, BSA ve Euroscore açısından iki grup arasında farklılık yoktu ve bu iki grup istatistiksel olarak benzer bulundu (Tablo 1).

Tam arteriyel revaskülarizasyon, LİMA kullanımı, ortalama distal bypass sayısı, krossklemp zamanı, intraoperatif inotrop ihtiyacı, İABP, ventilasyon zamanı, yoğun bakım kalış süresi, revizyon, reentübasyon, CVO, GIS komplikasyonu ve hastanede kalış süresi açısından da her iki grup arasında istatistiksel fark görülmedi (Tablo 2).

**Tablo 2: Operatif ve Postoperatif Veriler**

	<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	<b>P</b>
	<b>Nebivolol</b>	<b>Metoprolol</b>	<b>değeri</b>
N	100	100	
Tam arteriyel revaskülarizasyon	3 (%3)	1 (%1)	0.62
LIMA kullanımı	96 (%96)	95 (%95)	>0.05
Ortalama distal bypass sayısı	2,40 ± 0,67	2,38 ± 0,69	0,835
Krossklemp zamanı (dak)	64,6 ± 16,5	62,6 ± 15,7	0,423
Perfüzyon zamanı (dak)	74,7 ± 17,6	74,2 ± 16,9	0,838
İnotrop ihtiyacı	11 (%11)	22 (%22)	0.057
IABP	0 (%0)	1 (%1)	>0.05
Ventilasyon zamanı (saat)	7,3 ± 2,5	7,2 ± 2,9	0,794
Uzamış Ventilasyon	-	-	-
YB kalış süresi (gün)	2,6 ± 0,7	2,5 ± 0,9	0,559
Uzamış Yoğun Bakım Kalış Süresi	-	-	-
Kanama nedeniyle revizyon	-	-	-
Reentübasyon	-	-	-
Cerrahi Komplikasyon	10 (%10)	9 (%9)	>0.05
Kanama Nedeniyle Revizyon	-	-	-
Yara yeri Enfeksiyonu	1 (%1)	1 (%1)	>0.05
Plevral efüzyon	3 (%3)	0 (%0)	0.24
Uzamış Hava Kaçağı	3 (%3)	4 (%4)	>0.05
Cilt Altı Amfizem	0 (%0)	1 (%1)	>0.05
Postperfüzyon	1 (%1)	1 (%1)	>0.05
CVO	-	-	-
Sternal Ayrışma	2 (%2)	0 (%0)	0.49
Renal Disfonksiyon	-	-	>0.05
GİS komplikasyonu	-	-	-
DVT	1 (%1)	1 (%1)	0.05
Hastane kalış süresi (gün)	7,1 ± 1,4	7,4 ± 2,2	0,388
Aritmi	20 (%20)	20 (%20)	>0.05
Atrial Fibrilasyon	20 (%20)	18 (%18)	>0,05
Yoğun Bakımda İnotrop Kullanımı	12 (%12)	18 (%18)	0.32
Yoğun Bakımda İABP kullanımı	-	-	-
Ek Antihipertansif ve antiaritmik kullanımı	35 (%35)	37 (%37)	0.76

LIMA: Sol Internal Mamariyan arter IABP: İntraaortik Balon Pompası, , YB: Yoğun Bakım, CVO: Serobrovasküler olay GIS: Gastrointestinal sistem, DVT:Derin ven trombozu

POAF oluşan hastaların risk analizleri yapıldığında; cinsiyet, unstable anjina, sigara içiciliği, alkol kullanımı, diyabet, hipertansiyon, obezite, KOAH, preop MI, yeni Mİ, PTCA, hiperlipidemi, geçirilmiş SVO, karotis stenozu, sağ koroner hastalığı, LMCA, total arteriyel revaskülarizasyon, beating heart, aterosklerotik aort, intraoperatif ve postoperatif inotrop kullanımı, IABP kullanımı, uzamış ventilasyon, cerrahi komplikasyon, damar hastalığı sayısı AF gelişen grupta risk faktörü olarak bulunmadı (Tablo 3).



**Tablo 3: POAF Gelişen Hastaların Verileri**

	POAF (+)	POAF (-)	P değeri
Kadın Cinsiyet	9 (%23,1)	52 (%32,3)	0,35
Unstable anjina	5 (12,8)	29 (%18,0)	0,591
Sigara içiciliği	20 (%51,3)	77 (%47,8)	0,835
Alkol kullanımı	1 (%2,6)	0	0,195
Diyabet	10 (%25,6)	49 (%30,4)	0,69
Hipertansiyon	13 (%33,3)	45 (%28,0)	0,557
Obesite	10 (%25,6)	39 (%24,2)	0,838
KOAH	4 (%10,3)	18 (%11,2)	>0,05
Preoperatif MI	13 (%33,3)	76 (%47,2)	0,166
Yeni MI	2 (%5,1)	21 (%13,0)	0,261
PTCA	10 (%25,6)	25 (%15,5)	0,209
Hiperlipidemi	21 (%53,8)	103 (%64,0)	0,324
Geçirilmiş SVO	1 (%2,6)	1 (%0,6)	0,353
Karotis stenozu	5 (%12,8)	10 (%6,2)	0,177
Sağ koroner hastalığı	24 (%61,5)	113 (%70,2)	0,395
LMCA	5 (%12,8)	9 (%5,6)	0,154
Total Arteriyel Revaskül.	1 (%2,6)	3 (%1,9)	0,583
LİMA kullanımı	37 (%94,9)	154 (95,7)	0,689
Beating	14 (%35,9)	32 (%19,9)	0,055
Aterosklerotik aort	2 (%5,1)	3 (%1,9)	0,251
İntraop. İnotrop	4 (%10,3)	29 (%18,0)	0,352
İntraop. İABP	-	1 (%0,6)	1,000
Yoğun Bakımda İABP	-	-	-
Yoğun Bakımda İnotrop	4 (%10,3)	26 (%16,1)	0,5
Uzamış Ventilasyon	-	-	-
Uzamış Yoğun Bakım kalış	-	-	-
Reentübasyon	-	-	-
Cerrahi Komplikasyon	7 (%17,9)	12 (%7,5)	0,64
Kanama revizyonu	-	-	-
Yara yeri enfeksiyonu	1 (%2,6)	1 (%0,6)	0,353
Plevral Efüzyon	1 (%2,6)	2 (%1,2)	0,480
Tek Damar Hastalığı	4 (%10,3)		0,522
İki Damar Hastalığı	22 (%56,4)		0,288
Üç Damar Hastalığı	13 (%33,3)		0,166

İABP: İntraaortik Balon Pompası, LİMA: Sol Internal Mammaryan arter, YB: Yoğun Bakım, GIS: Gastrointestinal sistem, SVO: Serobrovasküler olay, LMCA: Sol ana koroner hastalığı

Bu her iki grupta ayrıca kan basıncı ve kalp hızına olan olumlu yada olumsuz etkileri belirlemek için her iki gruba ait değerler karşılaştırıldı.

Yapılan istatistiksel analizlerde Nebivolol kullanılan grupta (grup1) sistolik kan basınçlarında ki preop (121,92±11,042), postop (108,39±10,491) ve taburcululuk (114,02±9,154) dönemlerindeki değişiklik anlamlı çıktı ( $p<0,001$ ). Bu değişiklik SBP de düşme şeklindeydi.

Metoprolol kullanılan grupta ise preop (122±11,010) ve postop (115,62±15,356) dönemdeki SBP ve preop taburcu (116,50±12,031) dönemindeki SBP farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı çıktı ( $p<0,05$ ). Bu grupta her üç dönemdeki SBP farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,001$ ). Ancak postop ve taburcu dönemleri arasındaki SBP değişikliği kendi arasında istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı ( $p>0,05$ ).

Nebivolol kullanılan gruptaki preop (73,76±8,738), postop (64,57±11,703) ve taburcu DBP (69,04±7,566) ları birbirinden farklıydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıktı ( $p<0,001$ ). Bu farklılık ta yine düşme şeklinde idi.

Metoprolol kullanılan grupta da preop (72,96±7,503), postop (67,43±10,453) ve taburcu DBP (70,35±8,386) ları birbirinden farklıydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıktı ( $p<0,001$ ). Bu farklılıkta DBP larında düşme şeklinde idi.

Nebivolol kullanılan grupta preop (77,62±9,13) ve postop HR (81,67±11,46) farklı çıktı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,05$ ). Yine bu grupta postop HR ve taburcu HR (76,67±7,2) arasındaki farklarda istatistiksel olarak anlamlı çıktı ( $p<0,05$ ). HR deki bu değişiklik postop dönemde artma, taburculukta azalma şeklinde idi. Preop ve taburcu HR arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamsız çıktı ( $p>0,05$ ).

Metoprolol kullanılan grupta da preop (77,99±8,05), postop (86,01±12,35), taburcu (78,90±6,07) dönemlerindeki HR ler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar vardı ( $p<0,001$ ). Preop ve postop

dönemlerle postop ve taburcu dönemlerindeki kalp hızları istatistiksel olarak farklı ( $p<0,05$ ), nebivolol grubunda olduğu gibi preop ve taburcu dönemindeki kalp hızları ise istatistiksel olarak farksız çıktı ( $p>0,05$ ). Ancak nebivolol grubundaki taburcu kalp hızı preopa göre düşük, metoprolol grubunda ise artmış idi.

Her iki gruptaki SBP, DBP ve HR' larındaki değişimler klinik açıdan da anlamlı değerlere sahipti. Bu değişiklikler gruplar arasında birbiri ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında nebivolol grubunda ve metoprolol grubunda SBP ve DBP değerlerinde elde edilen anlamlı değişiklikler arasında istatistiksel olarak fark görülmedi (sırası ile  $p=0.25$ ,  $p=0.15$ ). HR açısından ise nebivolol grubundaki preop ve postop HR ler arasında olan değişiklik ile metoprolol grubundaki aynı dönemlerde görülen HR değişiklikleri istatistiksel olarak birbirinden farklı çıktı ( $p=0,03$ ). Nebivolol kullanan grupta kalp hızları postop dönemde metoprolol grubuna göre anlamlı ölçüde daha fazla düşmüştü (Tablo 4).

**Tablo 4:** Nebivolol ve Metoprolol gruplarında SBP, DBP ve Kalp Hızı verileri

	Nebivolol	Metoprolol
Preop SBP	121,92 ± 11,042	122,31 ± 11,010
Postop SBP	108,39 ±10,491	115,62 ± 15,356
Taburcu SBP	114,02 ±9,154	116,50 ± 12,031
Preop DBP	73,76 ± 8,738	72,96 ± 7,503
Postop DBP	64,57 ± 11,703	67,43 ±10,453
Taburcu DBP	69,04 ± 7,566	70,35 ± 8,386
Preop HR	77,62 ± 9,130	77,99 ± 8,056
Postop HR	81,67 ± 11,465	86,01 ± 12,355
Taburcu HR	76,67 ± 7,200	78,90 ± 6,078

SBP:Sistolik kan basıncı, DBP: Diyastolik kan basıncı, HR: Kalp hızı

## 5-TARTIŞMA

Yeni bir beta blokör olan ve beta blokaj dışında farklı farmakolojik özellikler bulunan nebivololün, POAF profilaksisindeki etkinliğini bu konuda kabul görmüş bir ajan olan metoprolol ile karşılaştırmak amacı ile yapmış olduğumuz bu çalışmada, her iki ilacın POAF profilaksisi için aynı etkinliği gösterdiğini tespit ettik. Ayrıca her iki ilacında kan basınçlarının kontrolü konusunda etkinlikleri bir birlerinden farklı değildi.

Postoperatif atriyal fibrilasyon kardiyak ve torasik cerrahi sonrasında görülen yaygın bir komplikasyondur ve hastaların yaklaşık %20 ila %40 ı bu komplikasyondan etkilenir. AF, inme, kalp yetmezliği, MI, tromboembolizm, antikoagülasyon nedeniyle kanama ve tekrar hastaneye yatış gibi sebeplerden ötürü mortalite ve morbiditeyi de arttıran bir komplikasyondur (2, 7, 13). Postoperatif dönemde AF gelişen hastalar aynı zamanda hastanede daha fazla kalmakta ve atriyal fibrilasyon epizotları çarpıntı, bulantı ve halsizlik gibi rahatsız edici semptomlar ile seyretmektedir. Buna ilaveten bu hastalar daha fazla tedavi masrafı, ilaç kullanımı ve hemşirelik hizmetine gerek duymaktadırlar. Bu yüzden bu yaygın kardiyak aritminin önlenmesi ve tedavisi için optimal stratejilerin geliştirilmesi önemlidir (23).

Eski çalışmalarda POAF geçici bir klinik durum olarak tanımlanmakta ve kısa ve uzun dönem sonuçları hakkında pek fazla bilgi yer almamaktaydı. Ancak son dönem yapılan çalışmalarda POAF nun mortalite ve morbidite üzerine kısa

ve uzun dönem etkileri geniş olarak değerlendirilmektedir (158). Uzamış yoğun bakım ve hastane kalış sürelerine neden olarak hem hasta açısından hemde sağlık personeli açısından problem oluşturmaktadır (1, 2, 5-7). Pek çok cerrah tarafından benign olarak düşünülmesine rağmen POAF artmış serebrovasküler olay, kalp yetmezliği ve sol ventrikül hemodinamik performansında azalma ile seyreden bir komplikasyondur (8-12). Her ne kadar AF, artmış morbidite nedeni olması gerekmesede, bazı komplikasyonlar direkt olarak aritminin sonuçlarıdır. Kardiyak cerrahi sonrası AF' lu hastalar, olmayanlara göre hospitalizasyon sırasında daha çok serebrovasküler olay insidansına sahiptir (8). AF, hipotansiyona ya da pulmoner ödeme, inmeye neden olabilir, sinüs ritmine döndürülmesi ile kardiyak indekste anlamlı düzelme olmaktadır (151). AF' lu hastalar postoperatif dönemde, kalıcı pace-maker ihtiyacını daha çok duymaktadırlar. Bazı çalışmalarda hastalık seviyeleri düzeltildikten sonra bile, AF' lu hastaların daha uzun yoğun bakımda kalım sürelerine sahip oldukları gösterilmiştir ve AF' lu her hasta için hastane harcamalarının 10.000- 11.000 Amerikan doları civarında olduğu tahmin edilmektedir (37).

Kardiyak cerrahi sonrasında atriyal fibrilasyon genellikle postoperatif 2 ila 3 üçüncü günlerde gelişir. POAF' ın bildirilen insidansında farklı literatürlerde geniş bir farklılık söz konusudur (3, 13, 18, 96). Bu farklılığın sebebi farklı literatürlerde AF tanımı ve tespiti için farklı yöntemler kullanılmasıdır. Ayrıca yapılan kardiyak cerrahinin şeklide insidansı etkilemektedir.

Atriyal fibrilasyonun patogenezi temel olarak Moe ve ark. Tarafından ortaya atılan "multiple wavelet" teorisi ile açıklanabilir (11). İntraoperatif atriyal iskeminin de postoperatif dönemde atriyal fibrilasyon gelişmesine neden olan önemli bir stimulus nedeni olduğu belirtilmektedir (13, 15). İntraoperatif miyokardiyal korumanın kalitesinin atriyal fibrilasyon gelişimini önlemedeki rolü üzerine yapılan deneysel çalışmalara rağmen bilinmelidir ki POAF genellikle cerrahiden sonraki 2 inci ve 3 üçüncü günlerde gelişmektedir. Aynı zamanda bazı vakalarda da kronik atriyal fibrilasyon operasyon esnasında sinüse dönmekte ve günlerce atriyal fibrilasyon gelişmeden sinüs ritminde kalmaktadır. Bu yüzden bu gözlemi açıklayacak farklı bir mekanizma olmalıdır (98). Perikarditin ve

artmış postoperatif sempatik tonusun postoperatif atriyal aritmilerin etiolojisinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Bunun sebebi beta adrenerjik reseptör sayılarındaki aşırı yükselmenin gösterildiği çalışmalardır (12, 17, 98, 160, 161).

Literatürde POAF gelişiminde rol oynayan bazı risk faktörleri tanımlanmaktadır. Bunlar içerisinde hastanın yaşı güçlü bir bağımsız risk faktörüdür. Ayrıca atriyal fibrilasyon hikayesi olması, erkek cinsiyet, azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol atriyal genişleme, kalp kapak cerrahisi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus ve romatizmal kalp hastalıkları gibi başka faktörlerde POAF gelişiminde rol oynamaktadır (5, 7, 13). Ancak özellikle kalp cerrahisi yapılan hastaların yaş gurubundaki artış son yıllarda POAF insidansının da artmasına yol açmıştır (14).

Literatürde kardiyak cerrahi sonrası AF gelişmesini önlemek için uygulanan stratejiler hakkında pek çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların en yoğun olduğu medikal ajanlar beta blokörler, amiodarone, satolol, magnezyum, digoxin ve kalsiyum kanal blokörleridir. Bu ajanlar içerisinde sadece beta blokörler, satolol ve amiodarone POAF insidansını azaltmada etkisi kanıtlanmış ajanlardır. Literatürde beta blokörlerin bu endikasyon için kullanımı hakkında level 1 kanıtlar mevcuttur (159). The American Heart Association koroner arter bypass greft (KABG) ameliyatlarında preoperatif ve erken postoperatif dönemde beta blokör kullanılmasının standart bir yaklaşım olması gerektiğini şiddetle tavsiye etmektedir (22). Beta blokör profilaksisinin POAF nu önlemedeki etkinliği yanında hastane kalış süresini, morbidite ve mortaliteyi de azalttığı bilinmektedir (23). Beta blokörler aynı zamanda diğer profilaktik ajanlara göre daha az yan etki riski taşıyan ilaçlardır (19, 24). Ancak şu da akılda bulundurulmalıdır ki beta blokör kullanan hastalarda atriyal dokuda beta adrenerjik reseptör sayıları artmıştır. Bu yüzden bu ilaçların kesilmesi de kendi başına AF için bir risk faktörü oluşturmaktadır (162).

Bugüne kadar beta blokör ajanlar arasında POAF profilaksisi için en çok çalışılmış ajan metoprololdür. Metoprololün bu konudaki etkinliği pek çok

çalışmada değerlendirilmiş ve son yayınlanan POAF üzerine çalışmalarda da kabul görmüş bir ajandır (22, 23, 128, 148, 159). Metoprololün AF profilaksisinde ki etkinliğini pek çok potent ilaçla karşılaştıran çalışmalar vardır. Örneğin amiodarone bu konuda kullanılan en potent ilaçlardan biridir (23) ve amiodarone ile metoprolol karşılaştırmalarının yapıldığı çalışmalarda metoprololün de amiodarone kadar etkili olduğu görülmüştür (164).

Nebivolol ise kullanıma yeni girmiş ve beta blokör etkileri yanında farklı etkileri de olan selektif bir ajandır. Nebivolol bazı farmakolojik özellikleri ile diğer  $\beta_1$  blokörlerden hemodinamik profili ve kimyasal yapısı bakımından farklılıklar gösteren bir  $\beta_1$  blokördür (25). Nebivolol, lipofilik, yüksek oranda beta 1 adrenoseptör selektivitesi olan ve intrinsik sempatomimetik aktivitesi olmayan bir ajandır (165, 166). Diğer beta adrenoseptör blokörlerinden farklı olarak nebivolol akut olarak kardiyak kontraktileti deprese etmediği gibi ventriküler fonksiyonda düzelmeye neden olur. Bu durum koroner arter hastalığı olanlarda (167), hipertansif hastalarda (168), dilate kardiyomyopatisi olanlarda (169) ve sağlam gönüllülerde (170, 171) yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bu faydalı farmakolojik profilin nedeni nebivololün vazodilatasyon yapıcı etkilerine bağlanabilir. Nebivololün NO aracılığı ile periferik vasküler rezistansı düşürdüğü ve koroner arterlerde relaksasyona neden olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (27, 29, 144). Nebivololün bu vasodilatasyon yapıcı etkisi diğer beta 1 adrenoseptör antagonistlerinde gözlenmemektedir (172). Nebivolol ve aktif metabolitleri vasküler dokularda hem invivo hem de invitro olarak NO salınımını artırır (172). Nebivololün bu vazodilatör etkisi faydalı hemodinamik etkilerine belirgin olarak katkı sağlar (29-32).

Nebivolol hem normotansif hem de hipertansif hastalarda vasküler rezistansı düşürür. Nebivololün brachial artere infüzyonu doza bağımlı olarak ön kol kan akımında artışa neden olurken diğer kolda kan akımının değişmediği gözlenmiştir. Bu etki L-arginin:NO yolağı ile ortaya çıkmaktadır (172). Arterlerde olan bu etkisinin yanında nebivolol doza bağımlı olarak Venöz vasküler rezistansı da düşürmektedir. Fenilefrin ile daha önceden kontraksiyon

oluşturulmuş dorsal vende venöz akımda artışa neden olduğu gözlenmiştir (172).

Kan basınçlarında yaptığı düşüğe rağmen nebivolol tedavisi sırasında glomerüler filtrasyon oranlarında ve renal kan akımında belirgin bir azalma olmadığı gözlenmiştir (173).

Nebivolol kan basıncını ve periferik vasküler rezistansı sol ventrikül fonksiyonunda bozulmaya neden olmadan akut olarak düşürür. Bu etki diğer beta blokörlerde gözlenen etkiden farklıdır (172). Aynı zaman renin ve aldosteronun plazma seviyelerini azaltır (173–176).

Bilindiği üzere plataletler aterosklerotik komplikasyonların patogenezinde önemli rol oynamaktadırlar (177). Beta adrenerjik blokörlerin platalet fonksiyonlarını inhibe etmede potansiyel etkileri vardır. Bu etki beta reseptör antagonistliği yoluyla değil büyük ihtimalle membran stabilize edici etkileri ile olmaktadır (178, 179). Beta blokörlerin platalet fonksiyonlarını inhibe etme gücü bu ilaçların lipofilik karakteri ile ilişkilidir (179). Liposolübilitesi daha fazla olan beta blokörlerin platalet inhibe edici etkisi de fazla olmaktadır. Yapılan çalışmalar farklı beta blokörlerin lipofilik karakterlerinin farklı olduğunu göstermektedir (180). Falciani ve ark. Nebivololün ADP yada kollajen tarafından aktive edilen platalet agregasyonunu inhibe etmede carvedilol ve propranololdan daha etkili olduğunu göstermişlerdir (181).

Nebivololün bir başka pozitif etkisi ise koroner arterlerde düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve koroner endotelial hücrelerde endotelin-1 sekresyonunu inhibe etmesidir (147). Vasküler düz kas hücreleri aterosklerotik lezyonların formasyonunda anahtar rol oynarlar (182, 183). Nebivolol antiinflamatuvar genlerin ekspresyonunu arttırırken diğer bir beta blokör ajan olan metoprolol antiinflamatuvar genleri aktive eder (184). Bu durum AF gelişimde enflamasyonun rolü olduğu düşünüldüğünde AF profilaksisi için de nebivolol açısından önem arz etmektedir. Ayrıca nebivolol reaktif oksijen



radikalleri ile direkt olarak etkileşime gösteren çeşitli antioksidatif özelliklere de sahiptir (146, 185).

Oksidatif stresin azaltılması, NO sentezinin artırılması, enflamatuvar genlerin ekspresyonlarının baskılanması oksidatif stres ile ilgili pek çok hastalıkta önemli rol oynayabilir. Bu etkiler hipertansiyonu, kalp yetmezliğini ve muhtemelen kardiyovasküler hastalıkları ve inmeyi azaltabilir. Aynı zamanda antioksidan ve antiproliferatif özelliklerin diyabetik hastalarda da tedavide pozitif etkiler sağlaması muhtemeldir (184).

Çelik ve ark. yaptığı bir çalışmada 6 aylık metoprolol ve nebivolol tedavisinden sonra değerlendirilen hastalarda her iki ilacında kan basıncı ve kalp hızlarının da anlamlı düşme sağladığı ancak metoprolol grubunda daha fazla bradikardi görüldüğü gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise her iki grupta da kalp hızlarında aşırı bir düşme gözlenmedi. Yine aynı çalışmada sadece nebivololün oksidatif stresi, insülin rezistans indeksini ve ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülen P-selektinin plazma seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir (186).

Nebivolol ve kalsiyum kanal blokörü olan amlodipin ile yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada da 65 yaş üzerindeki hastalarda her iki ilacında kan basıncı kontrolü açısından aynı etkinliği gösterdiği ancak amlodipinin baş ağrısı ve ödem gibi yan etkiler gösterdiği gözlemlenmiştir (187).

Yan etki insidansı açısından değerlendirildiğinde de nebivolol özellikle beta blokörlerin çoğunda görülen yorgunluk ve seksüel disfonksiyon gibi yan etkiler açısından plaseboya yakın bir özellik göstermektedir (148). Doumas ve ark. yaptığı bir çalışmada atenolol, metoprolol ve bisoprolol ile antihipertansif tedavi alan 44 hastanın 29 unda erektil disfonksiyon görüldüğü ancak bu hastaların nebivolol tedavisine döndükten sonra 20 sinde belirgin düzelme olduğu gösterilmiştir (149).

Bizim yaptığımız bu çalışmamızın sonucunda elde ettiğimiz veriler nebivolülün POAF profilaksisinde etkisi kanıtlanmış eski bir ajan olan metoprolol kadar etkin olduğu görülmüştür. Çalışmada yer alan 200 hasta içerisinde nebivolol alan 100 hastanın 20 (%20) sinde POAF gelişirken, metoprolol kullanan 100 hastanın 18 (18) inde POAF gelişmiş ve bu değer istatistiksel olarak benzer çıkmıştır ( $p>0,05$ ). Her iki gruptaki hastalarında POAF için bağımsız bir risk faktörü kabul edilen ileri yaş hastalardan seçilmiş olması ve yaş açısından her iki grup arasında istatistiksel fark olmaması (nebivolol grubunda  $67,2 \pm 7,6$ , metoprolol grubunda  $68,4 \pm 5,8$ ,  $p=0,21$ )bu etkinliği anlamlı kılmaktadır. Yine her iki grup arasında, cinsiyet, unstable anjina, sigara içiciliği, alkol kullanımı, diyabet, hipertansiyon, obesite, KOAH, preop MI, yeni MI, PTCA, hiperlipidemi, geçirilmiş SVO, karotis stenozu, sağ koroner hastalığı, LMCA, total arteriyel revaskülarizasyon, beating heart, aterosklerotik aort, intraoperatif ve postoperatif inotrop kullanımı, IABP kullanımı, uzamış ventilasyon, cerrahi komplikasyon, damar hastalığı sayısı yönünden de fark olmaması metoprolol ve nebivolol kullanılan grubun bir biriyle benzer olduğunu göstermiştir. Bu benzerlik her iki ilacın etkinliğini karşılaştırmak yönünden anlamlıdır.

Çalışmada kaydedilen kan basıncı ve kalp hızı değerleri de incelendiğinde; her iki gruptaki SBP, DBP ve HR' larındaki değişimler klinik açıdan da anlamlı değerlere sahipti. Bu değişiklikler gruplar arasında birbiri ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında nebivolol grubunda ve metoprolol grubunda SBP ve DBP değerlerinde elde edilen anlamlı değişiklikler arasında istatistiksel olarak fark görülmedi (sırası ile  $p=0.25$ ,  $p=0.15$ ). HR açısından ise nebivolol grubundaki preop ve postop HR ler arasında olan değişiklik ile metoprolol grubundaki aynı dönemlerde görülen HR değişiklikleri istatistiksel olarak birbirinden farklı çıktı ( $p=0,03$ ). Nebivolol kullanan grupta kalp hızları postop dönemde metoprolol grubuna göre anlamlı ölçüde daha fazla düşmüştü (Tablo 3).

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar literatürde nebivolülün klinik kullanımında ki etkinliğini kanıtlayan diğer çalışmalar ile paralellik göstermektedir.

Nebivololün ve metoprololün farklı alanlarda kullanımını karşılaştıran, yada her iki ilacın farklı ilaçlarla farklı alanlardaki etkinliğini karşılaştıran pek çok çalışma vardır. Ancak nebivololün POAF profilaksisindeki rolü üzerine ve bu alanda etkisi kanıtlanmış bir ajan olan metoprolol ile karşılaştırılması konusunda henüz literatürde bir bilgi bulunmamaktadır.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER:

Beta blokörler kardiyovasküler alanda önemli yeri olan ajanlardır. Hipertansiyon, kalp yetmezliği ve kardiyovasküler riski azaltma konusunda kritik önemleri kanıtlanmıştır. Kardiyovasküler cerrahide de kan basıncı kontrolü, hız kontrolü ve POAF profilaksisi için kullanılmaktadır. En önemli kullanım alanlarından birisi POAF dur.

POAF önemli morbidite ve mortalite nedeni olan ve en sık görülen komplikasyonlardan biridir. KABC sonrası AF gelişimi ile ilgili risk faktörlerini ve POAF profilaksisini konu alan çok sayıda çalışma düzenlenmiştir. POAF nun profilaksisinde kullanılan ve literatürde ve guideline larda kuvvetle önerilen pek çok medikal ajan mevcuttur. Bu medikal ajanlardan biri de beta blokörlerdir. Beta blokör grubunda ki metoprolol gibi çok sayıda çalışma yapılmış ajan olduğu gibi, bu grupta yeni ve daha spesifik bir ajan olarak tanımlanan nebivolol ile ilgili POAF profilaksisine yönelik bir çalışma yoktur.

Nebivolol yüksek oranda kardiyoselektif olan ve diğer beta blokörlere benzer oranda antihipertansif etki gösteren ancak diğer klasik beta blokörlere göre tolerabilitesi daha iyi olan yeni bir ajandır. Çalışmamızda da ilacın kesilmesini gerektirecek bir yan etki görmedik.

Nebivololün vazodilatör, anti aterosklerotik, antioksidatif ve antienflamatuvar etkisi diğer beta blokör ajanların yanında bu ajanın göstermiş

olduğu pozitif artırlardır. Aynı zamanda klasik beta blokörlerin sahip olduğu hasta konforunu ve yaşam kalitesini etkileyen yorgunluk, seksüel disfonksiyon gibi yan etkilere haiz olmaması da bu ajanın artılarındandır.

Çalışmamızda temel amaç olarak belirlenen POAF profilaksisi konusunda da nebivololün metoprolole benzer etkinlik göstermesi nebivololün kardiyovasküler cerrahide bu alanda da kullanım yeri bulabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak kardiyak cerrahiye girecek hastalarda POAF profilaksisi için rutin kullanım yeri bulmuş beta blokörler arasında nebivololünde düşünülmesi uygun olacaktır. Özellikle bu hastaların ateroskleroz gelişimine yatkın hastalar olması ve nebivololün bu konudaki ateroskleroza önleyici etkileri ayrıca antioksidatif özellikleri ve damar duvarını koruyucu etkileri ilaç seçiminde göz önüne alınması gereken faktörlerdir.

Özellikle çalışmamızda kullanılan her iki grubun POAF belirleyicileri yönünden benzer olması nebivolol için anlamlıdır. Ancak eski denenmiş ajanlar kadar POAF profilaksisinde güvenilir şekilde yer alabilmesi için daha geniş hasta grupları ve kontrollü çalışmalar ile bizim çalışmamızın desteklenmesi ve limitasyonlarının belirlenerek bu konudaki çalışmaların artması gerekmektedir. Ayrıca nebivololün ülkemizde intravenöz formunun olmaması da bu ilacın kullanım alanını azaltmaktadır.

## 7.ÖZET

### KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİ YAPILAN 60 YAŞ ÜZERİ HASTALARDA ATRİYAL FİBRİLASYON PROFİLAKSİSİNDE METOPROLOL VE NEBİVOLOLÜN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

**Amaç:** Postoperatif atriyal fibrilasyon, koroner arter bypass cerrahisi sonrası morbidite ve mortaliteyi etkileyen en yaygın komplikasyondur. Bu komplikasyonun önlenmesi için kullanılan çeşitli profilaktik ajanlar mevcuttur. Bunlardan en yaygın kullanılanı bir beta blokör olan metoprololdür. Bu tezin amacı, yeni bir beta blokör olan ve beta blokör etkinliklerinin yanında farklı ve pozitif farmakolojik etkileri de olan nebivololün bu konudaki etkinliğini metoprolol ile karşılaştırmaktır.

**Metot:** Bu tez, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi kurulunun 2009/145 sayılı onayı alındıktan sonra, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde Ekim 2009 ile Haziran 2010 tarihleri arasında 60 yaş ve üzeri izole koroner bypass ameliyatı yapılan ardışık 200 hastaya ait veriler prospektif randomize olarak kaydedilerek yapıldı. 100 er hastadan oluşan iki grup yapılarak, gruptan birine nebivolol (grup 1), diğerine de metoprolol (grup 2) başlandı ve preop, postop ve taburculuk dönemlerine ait veriler toplandı.

**Bulgular:** Her iki grup arasında demografik özellikler açısından istatistiksel fark yoktu. Nebivolol kullanan postoperatif atriyal fibrilasyon sıklığı (%20), metoprolol kullanan grupta ise %18 idi ve istatistiksel olarak fark yoktu ( $p>0,05$ ). Her iki grupta da preop, postop ve taburcu dönemlerindeki kan basıncı ve kalp hızı değişiklikleri de kendi içlerinde istatistiksel olarak anlamlı çıktı ve bu değişiklikler bakımından iki grup arasında istatistiksel fark yoktu.

**Sonuç:** Çalışmamızda nebivolol postoperatif atriyal fibrilasyon profilaksisinde klasik ve kabul görmüş bir ajan olan metoprolol kadar etkili bulundu. Nebivololün kan basıncı ve kalp hızı kontrolü konusunda da metoprolole benzer etkinlik gösterdiği görüldü. Sonuç olarak beta blokaj yanında ateroskleroza önleme, antioksidan özellikler ve NO üzerinden damar dilatasyonu yapıcı etkileri yönünden ve ayrıca yan etki konusundaki plaseboya benzer profil bakımından nebivolol kalp cerrahisinde hem postoperatif atriyal fibrilasyon profilaksisi için hem de diğer olumlu etkileri için kullanım alanında göz önüne alınması gereken bir ajandır.

## 8. ABSTRACT

### COMPARISON OF THE EFFICACY OF METOPROLOL AND NEBIVOLOL FOR PREVENTING ATRIAL FIBRILLATION AFTER CORONARY BYPASS SURGERY IN PATIENTS OVER 60 YEARS OLD

**Objective:** Postoperative atrial fibrillation is the most common complication affecting morbidity and mortality after coronary bypass grafting. To prevent this complication there are several medical agents in use. Metoprolol is a beta blocker which is commonly used for this purpose. The aim of this study is to compare the effectiveness of nebivolol, a new beta blocker with different and positive effects beside its beta blocker effects, with metoprolol.

**Method:** Data of 200 patients over 60 years old was collected prospectively who underwent isolated coronary bypass surgery at Turgut Ozal Medical Center between October 2009 and June 2010. Two study groups were designed, each consisted of 100 patients. Nebivolol was administered for one (group 1) and metoprolol for other (group 2). Data were collected preoperatively, postoperatively and at the time of discharge.

**Results:** the demographic properties of two groups were similar statistically. Atrial fibrillation incidence was 20% at nebivolol group and 18% at metoprolol group. There was no difference statistically. Blood pressure and heart rate differences between preoperative, postoperative and at the time of



discharge were statistically significant in two groups and these changes are similar between two groups statistically.

**Conclusion:** Nebivolol was found as effective as metoprolol for preventing postoperative atrial fibrillation. It was also as effective as metoprolol for regulation of blood pressure and heart rates. The anti-atherosclerotic effects, antioxidant properties and vasodilator characteristics are other positive effects of nebivolol beside its beta blocker properties. For this reason nebivolol is a new beta blocker and must be concerned for rutin use in preventing postoperative atrial fibrillation and for other indications in cardiovascular surgery.

## 9. KAYNAKLAR

1. Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, et al. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:742–8.
2. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, VanderVliet M, Collins JJ Jr, Cohn LH, Burstin HR. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circulation*. 1996 Aug 1;94(3):390-7.
3. Lauer MS, Eagle KA, Buckley MJ, DeSanctis RW. Atrial fibrillation following coronary artery bypass surgery. *Prog Cardiovasc Dis*. 1989 Mar-Apr;31(5):367-78.
4. Hogue Jr CW, Creswell LL, Gutterman DD, Fleisher LA. Epidemiology, mechanisms, and risks: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest* 2005;128:9S–16S.
5. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *Jama* 2004;291:1720–9.
6. Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? *Ann Surg* 1997;226:501–11
7. Mathew JP, Parks R, Savino JS, et al. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: predictors, outcomes, and resource utilization. MultiCenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *JAMA* 1996;276:300–6.
8. Reed GL 3rd, Singer DE, Picard EH, DeSanctis RW. Stroke following coronary-artery bypass surgery. A case-control estimate of the risk from carotid bruits. *N Engl J Med*. 1988;319:1246-50.
9. Matangi MF, Neutze JM, Graham KJ, et al. Arrhythmia prophylaxis after aortocoronary bypass. The effect of mini dose propranolol. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:439–443.

10. Mills SA, Poole GV, Breyer RH, Holliday RH, Johnson FR, Cordell AR. Digoxin and propranolol in the prophylaxis of dysrhythmia after coronary artery bypass grafting. *circulation* 1983;68(Suppl I):222–225.
11. Moe GK. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1962;140:183–188.
12. Page P, Plumb VJ, Okumara K, Waldo AL. A new model of atrial flutter. *J Am Cardiol* 1986;8:872–879.
13. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg*. 1993 Sep;56(3):539-49.
14. Zaman AG, Archbold RA, Helft G, Paul EA, Curzen NP, Mills PG. Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a model for preoperative risk stratification. *Circulation*. 2000;101:1403-8.
15. Cox JL. A perspective of post-operative atrial fibrillation in cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1993;56:405–9
16. Mariscalco G, Engström KG, Ferrarese S, et al. Relationship between atrial histopathology and atrial fibrillation after coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1364–72.
17. Kalman JM, Munawar M, Howes LG, et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting is associated with sympathetic activation. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1709–15
18. Andrews TC, Reimold SC, Berlin JA, Antman EM. Prevention of supraventricular arrhythmias after coronary artery bypass surgery. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 1991;84: III236–44.
19. Crystal E, Connolly SJ, Sleik K, Ginger TJ, Yusuf S. Interventions on prevention of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery: a meta-analysis. *Circulation* 2002;106:75—80
20. Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC. Interventions for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2006;27:2846 –57.

21. Aasbo JD, Lawrence AT, Krishnan K, Kim MH, Trohman RG. Amiodarone prophylaxis reduces major cardiovascular morbidity and length of stay after cardiac surgery: a metaanalysis. *Ann Intern Med* 2005;143:327–36.
22. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Ewy GA, Fonger J, Gardner TJ, Gott JP, Herrmann HC, Marlow RA, Nugent WC, O'Connor GT, Orszulak TA, Rieselbach RE, Winters WL, Yusuf S, Gibbons RJ, Alpert JS, Eagle KA, Garson Jr A, Gregoratos G, Russell RO, Smith Jr SC. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee to revise the 1991 guidelines for coronary artery bypass graft surgery). *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1262—347.
23. Dunning J, Treasure T, Versteegh M, Nashef S. Guidelines on the prevention and management of de novo atrial fibrillation after cardiac and thoracic surgery *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006; 30: 852 – 872.
24. Zimmer J, Pezzullo J, Choucair W, Southard J, Kokkinos P, Karasik P, Greenberg MD, Singh SN. Meta-analysis of antiarrhythmic therapy in the prevention of postoperative atrial fibrillation and the effect on hospital length of stay, costs, cerebrovascular accidents, and mortality in patients undergoing cardiac surgery. *Am J Cardiol* 2003;91(9):1137-40.
25. Luyten WHML, Pauwels PJ, Moereels H, Marullo S, Strosberg AD, Leysen JE. comparative study of the binding properties of cloned human b1- and b2- adrenergic receptors expressed in *Escherichia coli*. *Drug Invest* 1991; 3(Suppl. 1): 3]12.
26. Janssens WJ, Xhonneux R, Janssen PAJ. Animal pharmacology of nebivolol. *Drug Invest* 1991; 3(Suppl. 1): 3]24.
27. Van de Water A, Janssens W, Van Neuten J, Xhonneux R, De Cree J, Verhaegen H, Reneman RS, Janssen PA. Pharmacological and hemodynamic profile of nebivolol, a chemically novel, potent, and selective b1-adrenergic antagonist. *J Cardioasc Pharmacol* 1988; 11: 552]63.

28. Schneider J, Fruh C, Wilffert B, Peters T. Effects of the selective b1-adrenoceptor antagonist nebivolol, on cardiovascular parameters in the pithed normotensive rats. *Pharmacology* 1990; 40: 33]41.
29. Cockcroft JR, Chowienczyk PJ, Brett SE, Chen CP, Dupont AG, Van Neuten L, Wooding SJ, Ritter JM. Nebivolol asodilates human forearm vasculature: evidence for an L-argininerNO-dependent mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 067]71.
30. Bowman AJ, Chen CP, Ford GA. Nitric oxide mediated venodilator effects of nebivolol. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 38: 199]204.
31. Vanhoutte PM, Shimokawa H. Endothelium-derived relaxing factors and coronary vasospasm. *Circulation* 1989; 80: 1]9
32. Himmelmann A, Hedner T, Snoeck E, Lundgren B, Hedner J. Haemodynamic effects and pharmacokinetics of oral D- and L-nebivolol in hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 51: 259]64
33. Erdil N, Nisanoglu V, Eroglu T, Tüten R, Cihan H.B, Kutlu R, Battaloglu B, Yologlu S. Choice of medication for radial artery vasodilatation in patients awaiting coronary artery bypass grafting. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2011; 19, 1.
34. Bellet S. *Clinical Disorders of the Heart Beat*. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1971.
35. Prystowsky EN, Katz AM. Atrial fibrillation. In: Topol ES, editor. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:1827–61.
36. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1997;336:905-11.
37. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98:946-52.
38. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic

- left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *J Am Coll Cardiol* 1998;32: 695-703.
39. Bharti S, Lev M. Histology of the normal and diseased atrium. In: Falk RH, Podrid PJ, editors. *Atrial Fibrillation: Mechanism and Management*. New York: Raven Press, 1992:15–39.
  40. Guiraudon CM, Ernst NM, Yee R, Lein GJ. The pathology of drug resistant lone atrial fibrillation in eleven surgically treated patients. In: *JACC Vol. 38, No. 4, 2001 Fuster and Ryde'n et al. 1266lvii* October 2001:1266i–lxx *ACC/AHA/ESC Practice Guidelines* Kingma JH, Van Hernel NM, Lie KI, editors.
  41. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96:1180–4.
  42. Dittrich HC, Pearce LA, Asinger RW, et al., for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Left atrial diameter in nonvalvular atrial fibrillation: an echocardiographic study. *Am Heart J* 1999;137:494 –9.
  43. Maixent JM, Paganelli F, Scaglione J, Levy S. Antibodies against myosin in sera of patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:612–7.
  44. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959;58:59-70.
  45. Rensma PL, Allessie MA, Lammers WJ, Bonke FI, Schlij MJ. Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res* 1988;62:395– 410.
  46. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659–66.
  47. Chen SA, Tai CT, Yu WC, et al. Right atrial focal atrial fibrillation: electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:328 –35.

48. Spach MS, Barr RC, Jewett PH. Spread of excitation from the atrium into thoracic veins in human beings and dogs. *Am J Cardiol* 1972;30:844 – 54.
49. Nathan H, Eliakim M. The junction between the left atrium and the pulmonary veins: an anatomic study of human hearts. *Circulation* 1966;34:412–22.
50. Zipes DP, Knope RF. Electrical properties of the thoracic veins. *Am J Cardiol* 1972;29:372– 6
51. White CW, Kerber RE, Weiss HR, Marcus ML. The effects of atrial fibrillation on atrial pressure-volume and flow relationships. *Circ Res* 1982;51:205–15.
52. Edwards BS, Zimmerman RS, Schwab TR, Heublein DM, Burnett JC Jr. Atrial stretch, not pressure, is the principal determinant controlling the acute release of atrial natriuretic factor. *Circ Res* 1988;62:191–5.
53. Spach MS. Nonuniform anisotropic cellular coupling as a basis for reentrant arrhythmias. In: DiMarco JP, Prystowsky EN, editors. *Atrial Arrhythmias: State of the Art*. Armonk, NY: Futura Pub, 1995:123– 47.
54. Elvan A, Pride HP, Eble JN, Zipes DP. Radiofrequency catheter ablation of the atria reduces inducibility and duration of atrial fibrillation in dogs. *Circulation* 1995;91:2235– 44.
55. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1039–45.
56. Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ. Electrical remodeling in atrial fibrillation: time course and mechanisms. *Circulation* 1996;94:2968-74.
57. Kerr C, Boone J, Connolly S, et al. Follow-up of atrial fibrillation —the initial experience of the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 1996;17:Suppl C:48-51.
58. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;356:1789-94

59. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a metaanalysis. *Circulation* 2000;101:1138-44.
60. Halperin JL, Hart RG. Atrial fibrillation and stroke: new ideas, persisting dilemmas. *Stroke* 1988;19:937– 41..
61. Bogouslavsky J, Van Melle G, Regli F, Kappenberger L. Pathogenesis of anterior circulation stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: the Lausanne Stroke Registry. *Neurology* 1990;40:1046–50.
62. Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA, Feinberg WM, Hart RG, Anderson DC, for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to stroke mechanism. *Neurology* 1993;43:32– 6.
63. Kerr CR, Boone J, Connolly SJ, et al. The Canadian Registry of Atrial Fibrillation: a noninterventional follow-up of patients after the first diagnosis of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82:82N–5N.
64. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982;306:1018 –22.
65. Cuddy TE, Connolly SJ. Atrial fibrillation and atrial flutter. *Can J Cardiol* 1996;12 Suppl A:9A–11A.
66. Transesophageal echocardiographically facilitated early cardioversion from atrial fibrillation using short-term anticoagulation: final results of a prospective 4.5-year study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1354-61.
67. Planning and Steering Committees of the AFFIRM study for the NHLBI AFFIRM investigators. Atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management: the AFFIRM study design. *Am J Cardiol* 1997;79:1198 – 202.
68. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation: Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;356:1789 –94.



69. Boriani G, Biffi M, Capucci A, et al. Conversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: effects of different drug protocols. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:2470-4.
70. Borgeat A, Goy JJ, Maendly R, Kaufmann U, Grbic M, Sigwart U. Flecainide versus quinidine for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1986;58:496-8.
71. Suttorp MJ, Kingma JH, Lie AH, Mast EG. Intravenous flecainide versus verapamil for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1989;63:693-6.
72. Suttorp MJ, Kingma JH, Jessurun ER, Lie AH, van Hemel NM, Lie KI. The value of class IC antiarrhythmic drugs for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1722-7.
73. Platia EV, Michelson EL, Porterfield JK, Das G. Esmolol versus verapamil in the acute treatment of atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1989;63:925-9.
74. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Solomou MC, Kaleboubas MD, Chlouverakis GI, Vardas PE. Efficacy of amiodarone for the termination of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;83:58-61.
75. Galve E, Rius T, Ballester R, et al. Intravenous amiodarone in treatment of recent-onset atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1079-82.
76. Peuhkurinen K, Niemela M, Ylitalo A, Linnaluoto M, Lilja M, Juvonen J. Effectiveness of amiodarone as a single oral dose for recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;85:462-5.
77. Peuhkurinen K, Niemela M, Ylitalo A, Linnaluoto M, Lilja M, Juvonen J. Effectiveness of amiodarone as a single oral dose for recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;85:462-5.
78. Zehender M, Hohnloser S, Muller B, Meinertz T, Just H. Effects of amiodarone versus quinidine and verapamil in patients with chronic atrial fibrillation: results of a comparative study and a 2- year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1054 -9.

79. Donovan KD, Power BM, Hockings BE, Dobb GJ, Lee KY. Intravenous flecainide versus amiodarone for recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1995;75:693–7.
80. Falk RH, Pollak A, Singh SN, Friedrich T, for the Intravenous Dofetilide Investigators. Intravenous dofetilide, a class III antiarrhythmic agent, for the termination of sustained atrial fibrillation or flutter. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:385–90.
81. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA. Antiarrhythmic actions of intravenous ibutilide compared with procainamide during human atrial flutter and fibrillation: electrophysiological determinants of enhanced conversion efficacy. *Circulation* 1997;96:4298 –306.
82. Capucci A, Boriani G, Rubino I, Della CS, Sanguinetti M, Magnani B. A controlled study on oral propafenone versus digoxin plus quinidine in converting recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm. *Int J Cardiol* 1994;43:305–13.
83. Azpitarte J, Alvarez M, Baun O, et al. Value of single oral loading dose of propafenone in converting recent-onset atrial fibrillation: results of a randomized, double-blind, controlled study. *Eur Heart J* 1997;18:1649 – 54.
84. Di Benedetto S. Quinidine versus propafenone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1997;80:518 –9.
85. Volgman AS, Carberry PA, Stambler B, et al. Conversion efficacy and safety of intravenous ibutilide compared with intravenous procainamide in patients with atrial flutter or fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1414 –9.
86. Vos MA, Golitsyn SR, Stangl K, et al., for the Ibutilide/Sotalol Comparator Study Group. Superiority of ibutilide (a new class III agent) over dl-sotalol in converting atrial flutter and atrial fibrillation. *Heart* 1998;79:568 –75.
87. Platia EV, Michelson EL, Porterfield JK, Das G. Esmolol versus verapamil in the acute treatment of atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1989;63:925–9.

88. Hou CJ, Chang-Sing P, Flynn E, et al. Determination of ventricular vulnerable period and ventricular fibrillation threshold by use of T-wave shocks in patients undergoing implantation of cardioverter/ defibrillators. *Circulation* 1995;92:2558–64.
89. Van Gelder IC, Crijns HJ, van Gilst WH, Verwer R, Lie KI. 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– 6.
90. Sodermark T, Jonsson B, Olsson A, et al. Effect of quinidine on maintaining sinus rhythm after conversion of atrial fibrillation or flutter: a multicentre study from Stockholm. *Br Heart J* 1975;37:486–92.
91. Lundstrom T, Ryden L. Chronic atrial fibrillation: long-term results of direct current conversion. *Acta Med Scand* 1988;223:53–9.
92. Bjerkelund CJ, Orning OM. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to DC electrical conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1969;23:208 –16.
93. Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP, Loop FD, Trohman RG. Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:851–5.
94. Rodneyh Falk M.D. Atrial Fibrillation,. *N Engl J Med*, Vol. 344, No. 14 April 5, 2001.
95. Mechanisms, Prevention, and Treatment of Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery Najmeddine Echahidi, MD,\* Philippe Pibarot, DVM, PHD, FACC, FAHA,
96. Hashimoto K, Ilstrup DM, Schaff HV. Influence of clinical and hemodynamic variables on risk of supraventricular tachycardia after coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:56–65.
97. Silverman NA, Wright R, Levitsky S. Efficacy of low-dose propranolol in preventing postoperative supraventricular tachyarrhythmias: a prospective, randomized study. *Ann Surg* 1982;196:194 –7.
98. Ali IM, Sanalla AA, Clark V. Beta-blocker effects on postoperative atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:1154–7.

99. Murphy GJ, Ascione R, Caputo M, Angelini GD. Operative factors that contribute to post-operative atrial fibrillation: insights from a prospective randomized trial. *Card Electrophysiol Rev.* 2003 Jun;7(2):136-9.
100. Fuller JA, Adams GG, Buxton B. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Is it a disorder of the elderly? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989; 97:821-5.
101. Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, Wellens HJ, Penn OC, Allessie MA. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994;89:1665– 80.
102. Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med.* 2001 Dec 18;135(12):1061-73
103. Smith PK, Buhrman WC, Levett JM, Ferguson TB Jr, Holman WL, Cox JL. Supraventricular conduction abnormalities following cardiac operations. A complication of inadequate atrial preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983; 85:105-15.
104. Tchervenkov CI, Wynands JE, Symes JF, Malcolm ID, Dobell AR, Morin JE. Electrical behavior of the heart following high-potassium cardioplegia. *Ann Thorac Surg.* 1983;36:314-9.
105. Chen XZ, Newman M, Rosenfeldt FL. Internal cardiac cooling improves atrial preservation: electrophysiological and biochemical assessment. *Ann Thorac Surg.* 1988;46:406-11.
106. Chervenkov CI, Wynands JE, Symes JF, Malcolm ID, Dobell AR, Morin JE. Persistent atrial activity during cardioplegic arrest: a possible factor in the etiology of postoperative supraventricular tachyarrhythmias. *Ann Thorac Surg.* 1983;36:437-43.
107. Mullen JC, Khan N, Weisel RD, Christakis GT, Teoh KH, Madonik M, et al. Atrial activity during cardioplegia and postoperative arrhythmias. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;94:558-65.
108. William H. Maisel, MD, MPH; James D. Rawn, MD; and William G. Stevenson, MD. Atrial fibrillation after cardiac surgery *Ann Intern Med.* 2001;135:1061-1073.

109. Kowey PR, Dalessandro DA, Herbertson R, et al. Effectiveness of digitalis with or without acebutolol in preventing atrial arrhythmias after coronary artery surgery. *Am J Cardiol* 1997;79:1114 –7.
110. Levy MN. Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. *Circ Res* 1971;29:437– 45.
111. Hogue CW Jr., Domitrovich PP, Stein PK, et al. RR interval dynamics before atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1998;98:429 –34
112. Ishii Y, Schuessler RB, Gaynor SL, et al. Inflammation of atrium after cardiac surgery is associated with inhomogeneity of atrial conduction and atrial fibrillation. *Circulation* 2005;111:2881– 8.
113. Tselentakis EV, Woodford E, Chandy J, Gaudette GR, Saltman AE. Inflammation effects on the electrical properties of atrial tissue and inducibility of post-operative atrial fibrillation. *J Surg Res* 2006;135:68– 75.
114. Abdelhadi RH, Gurm HS, Van Wagoner DR, Chung MK. Relation of an exaggerated rise in white blood cells after coronary bypass or cardiac valve surgery to development of atrial fibrillation postoperatively. *Am J Cardiol* 2004;93:1176–8.
115. Lamm G, Auer J, Weber T, Berent R, Ng C, Eber B. Post-operative white blood cell count predicts atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;20:51– 6.
116. Leitch JW, Thomson D, Baird DK, Harris PJ. The importance of age as a predictor of atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;100:338-42.
117. Rousou JA, Meeran MK, Engelman RM, Breyer RH, Lemeshow S. Does the type of venous drainage or cardioplegia affect postoperative conduction and atrial arrhythmias? *Circulation.* 1985;72:II259-63.
118. Connolly SJ, Cybulsky I, Lamy A, et al. Double-blind, placebocontrolled, randomized trial of prophylactic metoprolol for reduction of hospital length of stay after heart surgery: the beta-Blocker Length Of Stay (BLOS) study. *Am Heart J* 2003;145:226 –32.

119. Coleman CI, Perkerson KA, Gillespie EL, et al. Impact of prophylactic post-operative beta-blockade on post-cardiothoracic surgery length of stay and atrial fibrillation. *Ann Pharmacother* 2004;38:2012–6.
120. Archbold RA, Schilling RJ. Atrial pacing for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery: a review of the literature. *Heart* 2004;90:129 –33.
121. Kowey PR, Taylor JE, Rials SJ, Marinchak RA. Meta-analysis of the effectiveness of prophylactic drug therapy in preventing supraventricular arrhythmia early after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1992;69:963—5.
122. Wurdeman RL, Mooss AN, Mohiuddin SM, Lenz TL. Amiodarone vs. sotalol as prophylaxis against atrial fibrillation /flutter after heart surgery: a meta-analysis. *Chest* 2002;121:1203—10.
123. DiDomenico RJ, Massad MG. Pharmacologic strategies for prevention of atrial fibrillation after open heart surgery. *Ann Thorac Surg.* 2005 Feb;79(2):728-40
124. Polster P, Broekhuysen J. The adrenergic antagonism of amiodarone. *Biochem Pharmacol* 1976;25:131– 4.
125. Daoud EG, Strickberger SA, Man KC, et al. Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery. *N Engl J Med* 1997;337:1785–91
126. Guarnieri T, Nolan S, Gottlieb SO, Dudek A, Lowry DR. Intravenous amiodarone for the prevention of atrial fibrillation after open heart surgery: the Amiodarone Reduction in Coronary Heart (ARCH) trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:343–7
127. Mitchell LB, Exner DV, Wyse DG, et al. Prophylactic Oral Amiodarone for the Prevention of Arrhythmias that Begin Early After Revascularization, Valve Replacement, or Repair: PAPA-BEAR: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:3093–100.
128. Podrid PJ. Prevention of post-operative atrial fibrillation: what is the best approach? *J Am Coll Cardiol* 1999;34:340 –2.

129. Wijeyesundera DN, Beattie WS, Rao V, Karski J. Calcium antagonists reduce cardiovascular complications after cardiac surgery: a metaanalysis. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1496–505.
130. Satur CM. Magnesium and cardiac surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 1997;79:349–54.
131. Vyvyan HA, Mayne PN, Cutfield GR. Magnesium flux and cardiac surgery. A study of the relationship between magnesium exchange, serum magnesium levels and post-operative arrhythmias. *Anaesthesia* 1994;49:245–9.
132. Marin F, Pascual DA, Roldan V, et al. Statins and post-operative risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2006;97:55–60.
133. Patti G, Chello M, Candura D, et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of post-operative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation* 2006;114:1455–61.
134. Kerin NZ, Faitel K, Naini M. The efficacy of intravenous amiodarone for the conversion of chronic atrial fibrillation: amiodarone vs quinidine for conversion of atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996;156:49–53.
135. Calo L, Bianconi L, Colivicchi F, et al. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1723–8
136. McLay JS, Irvine N, McDevitt DG. Clinical pharmacology of nebivolol. *Drug Inest* 1991; 3(Suppl. 1):31]2.
137. Janssen PAJ. Nebivolol. A new form of cardiovascular therapy? *Drug Inest* 1991; 3(Suppl. 1): 1]2
138. Ward JE, Coles P, Cox H, Eisenhofer G, Angus JA. Relationship between the sympatholytic action of nebivolol and hypotension. *J Cardioasc Pharmacol* 1992; 20: 115]24

139. Pauwels PJ, Leysen JE, Janssen PAJ.  $\beta$ -adrenoceptor-mediated cAMP accumulation in cardiac cells: effects of nebivolol. *Eur J Pharmacol* 1989; 172: 471-9
140. Van de Water A, Xhonneux R, Reneman RS, Janssen PAJ. Cardiovascular effects of DL-nebivolol and its enantiomers: a comparison with those of atenolol. *Eur J Pharmacol* 1988; 156: 95-103
141. McNeely W, Goa KL. 1999. Nebivolol in the management of essential hypertension: a review. *Drugs*, 57:644-51
142. Gu Z-M, Robinson RA, Cai L, et al. 2003. Metabolism Study Of <sup>14</sup>C-Nebivolol In Humans With Different CYP2D6 Genotypes. *AAPS PharmSci*, 5(4):T3362
143. Cheymol G, Woestenborghs R, Snoeck E, et al. 1997. Pharmacokinetic study and cardiovascular monitoring of nebivolol in normal and obese subjects. *Eur J Clin Pharmacol*, 51:493-8
144. Gao Y, Nagao T, Bond RA, et al. Nebivolol induces endothelium-dependent relaxations of canine coronary arteries. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1991; 17:964-9
145. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. 2001. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension. A randomized, double-blind, crossover study. *Circulation*, 104:511-14.
146. de Groot AA, Mathy MJ, van Zwieten PA, et al 2004. Antioxidant activity of nebivolol in the rat aorta. *J Cardiovasc Pharmacol*, 43:148-53
147. Ignarro LJ, Sisodia M, Trinh K, et al. 2002. Nebivolol inhibits vascular smooth muscle cell proliferation by mechanisms involving nitric oxide but not cyclic GMP. *Nitric Oxide*, 7:83-90
148. Weber MA. 2005. The role of new  $\beta$ -blockers in treating cardiovascular disease. *Am J Hypertens*, 18:169S-175S
149. Doumas M, Tsakiris A, Dourna S, et al. 2006. Beneficial effects of switching from  $\beta$ -blockers to nebivolol on the erectile function of hypertensive patients. *Asian J Androl*, 8:177-82
150. Yousif H, Davies G, Oakley CM. Peri-operative supraventricular arrhythmias in coronary bypass surgery. *Int J Cardiol*. 1990;26:313-8



151. Gentili C, Giordano F, Alois A, Massa E, Bianconi L. Efficacy of intravenous propafenone in acute atrial fibrillation complicating open-heart surgery. *Am Heart J.* 1992;123:1225-8
152. VanderLugt JT, Mattioni T, Denker S, Torchiana D, Ahern T, WakefieldLK, et al. Efficacy and safety of ibutilide fumarate for the conversion of atrial arrhythmias after cardiac surgery. *Circulation.* 1999;100:369-75
153. Campbell TJ, Morgan JJ. Treatment of atrial arrhythmias after cardiac surgery with intravenous disopyramide. *Aust N Z J Med.* 1980;10:644-9
154. Cochrane AD, Siddins M, Rosenfeldt FL, Salamonsen R, McConaghy L, Marasco S, et al. A comparison of amiodarone and digoxin for treatment of supraventricular arrhythmias after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1994;8:194-8
155. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation.* 1991;84:527-39
156. Weber MA, Hasford J, Tailens C, Zitzmann A, Hahalis G, Seggewiss H, et al. Low-dose aspirin versus anticoagulants for prevention of coronary graft occlusion. *Am J Cardiol.* 1990;66:1464-8
157. Malouf JF, Alam S, Gharzeddine W, Stefadouros MA. The role of anticoagulation in the development of pericardial effusion and late tamponade after cardiac surgery. *Eur Heart J.* 1993;14:1451-7
158. Filardo G, Hamilton C, Hebel RF Jr, Hamman B, Grayburn P. New-onset postoperative atrial fibrillation after isolated coronary artery bypass graft surgery and long-term survival. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009 May;2(3):164-9. Epub 2009 Apr 24
159. Price J, Tee R, Lam BK, Hendry P, Martin S, Green and Fraser D. Current Use of Prophylactic Strategies for Postoperative Atrial Fibrillation: A Survey of Canadian Cardiac Surgeons. *Ann Thorac Surg* 2009;88:106-110
160. Hannes W, Fasol R, Zojonc H, et al. Diltiazem provides anti-ischemic anti-arrhythmic protection in patients undergoing coronary bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993;7:239–245.

161. Reeves JF, Karp RB, Bttner EE, et al. Neuronal and adrenomedullary catecholamine release in response to cardiopulmonary bypass in man. *Circulation* 1982;66:49–55
162. Kempt FC, Hedberg A, Molinoff P, Josephson ME. The effect of pharmacologic therapy on atrial beta-receptor density and postoperative atrial arrhythmias. *Circulation* 1983;68(suppl III):57
163. Lee SH, Chang CM, Lu MJ, Lee RJ, Cheng JJ, Hung CR, et al. Intravenous amiodarone for prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2000;70:157-61.
164. Halonen J, Loponen P, Ja" rvinen O, Karjalainen J, Parviainen I, Halonen P, Magga J, Turpeinen A, Hippela" inen M, Hartikainen J, Hakala T. Metoprolol Versus Amiodarone in the Prevention of Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *Ann Intern Med.* 2010;153:703-709
165. Brixius, K., Bundkirchen, A., Bo"lck, B., Mehlhorn, U., Schwinger, R.H. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Br. J. Pharmacol.* 2001; 133, 1330–1338
166. Janssens, W.J., Van de Water, A., Xhonneux, R., Reneman, R.S., Van Nueten, J.M., Janssen, P.A.J. Nebivolol is devoid of intrinsic sympathomimetic activity. *Eur. J. Pharmacol.* 1989; 159, 89– 95
167. Goldstein, M., Vincent, J.L., De Smet, J.M., Barvais, L., Van Nueten, L, Scheijgrond, H., d'Hollander, A., Leclerc, J.L., Kahn, R.J. Administration of nebivolol after coronary artery bypass in patients with altered left ventricular function. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1993;22, 253–258
168. Sanchez, R.A. Effects of nebivolol on left ventricular function in patients with essential hypertension. *Drug Investig.*1993; 3 (Suppl. 1), 155– 160
169. Wisenbaugh, T., Katz, I., Davis, J., Essop, R., Skoularigis, J., Middlemost, S., Rothlisberger, C., Skudicky, D., Sareli, P. Long-term (3 month) effects of a new beta-blocker (nebivolol) on cardiac performance in dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993;21, 1094– 1100

170. De Cre´e, J., Cobo, C., Geukens, H., Verhaegen, H. Comparison of the subacute hemodynamic effects of atenolol, propranolol, pindolol, and nebivolol. *Angiology* 1990;41, 95–105
171. De Cre´e, J., Van Nueten, L., Geukens, H., Verhaegen, H. Comparative cardiac hemodynamics of bisoprolol, celiprolol, carvedilol and nebivolol in healthy volunteers. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 1992; 12, 159–163
172. Mangrella M, Rossi F, Fici F, Rossi F. Pharmacology of nebivolol. *Pharmacol Res.* 1998 Dec;38(6):419-31
173. Blankestijn PJ, van den Meiracker AH, Man in't Veld AJ, Boosma F, Derkx FHM, Schalekamp MADH. Nebivolol. An acute and long term study in essential hypertension. *Drug In'est* 1991; 3(Suppl. 1):152]4
174. Chan TYK, Woo KS, Critchley JAJH, Swaminatham R, Nicholls MG. Effects of nebivolol on blood pressure, hormones and cardiac function in Chinese subjects with essential hypertension. *Drug In'est* 1991; 3(Suppl. 1): 98]104
175. Buhler FR, Burkhardt F, Lutold BE, Kung M, Marbet G, Pfisterer M. Antihypertensive beta-blocking action as related to renin and age: a pharmacologic tool to indentify pathogenic mechanisms in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1975; 36: 653]69
176. Nakaoka H, Kitahara Y, Amano M, Imataka K, Fujii J, Ishibashi M, Yamaji T. Effect of b-adrenergic receptor blockade on atrial natriuretic peptide in essential hypertension. *Hypertension* 1987; 10: 221]5
177. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–26
178. Weksler BB, Gillick M, Pink J. Effect of propranolol on platelet function. *Blood* 1977;49:185–96
179. Kerry R, Scrutton MC, Wallis RB. Beta-adrenoceptor antagonists and human platelets: relationship of effects to lipid solubility. *Biochem Pharmacol* 1984;33:2615–22
180. Gasser JA, Betteridge DJ. Comparison of the effects of carvedilol, propranolol and verapamil on in vitro platelet function in healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;18(suppl 4):S29–34

181. Falciani M, Rinaldi B, D'Agostino B, et al. Effects of nebivolol on human platelet aggregation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;38:922–9
182. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science* 1973;180:1332–9
183. Dzau VJ, Braun-Dullaeus RC, Sedding DG. Vascular proliferation and atherosclerosis: new perspectives and therapeutic strategies. *Nat Med* 2002;8:1249–56
184. Wolf SC, Sauter G, Jobst J, Kempf VA, Risler T, Brehm BR. Major differences in gene expression in human coronary smooth muscle cells after nebivolol or metoprolol treatment. *Int J Cardiol.* 2008 Mar 28;125(1):4-10
185. Cominacini L, Fratta PA, Garbin U, et al. Nebivolol and its 4-keto derivative increase nitric oxide in endothelial cells by reducing its oxidative inactivation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1838–44
186. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, et al. 2006. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens*, 24:591-6
187. Mazza A, Gil-Extremera B, Maldonato A, et al. 2002. Nebivolol vs amlodipine as first-line treatment of essential arterial hypertension in the elderly. *Blood Press*, 11:182-8