

SYDÄNLEIKKAUKSEN JÄLKEINEN ETEISVÄRINÄ

*Ville Liukkonen*  
Opinnäytetyö  
Lääketieteen koulutusohjelma  
Itä-Suomen yliopisto  
Terveystieteiden tiedekunta  
Lääketiede / Anestesiologia  
Syyskuu 2013

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta  
Lääketieteen laitos  
Lääketieteen koulutusohjelma  
Liukkonen, Ville H.: Sydänleikkauksen jälkeinen eteisvärinä  
Opinnäytetyö, 33 sivua  
Opinnäytetyön ohjaajat: professori Hannu Kokki ja LT Jari Halonen  
Syyskuu 2013

Avainsanat: eteisvärinä, postoperatiivinen eteisvärinä, ohitusleikkaus, sydänleikkaus, metoprololi

Eteisvärinä on yleisin pitkäkestoinen rytmihäiriö ja siitä kärsii 1–2 % väestöstä. Eteisvärinä on harvinainen nuorilla, mutta se on selvästi yleisempi vanhemmissa ikäluokissa. Siten eteisvärinäpotilaiden määrä lisääntyy lähivuosina nopeasti väestön ikääntyessä. Eteisvärinän patofysiologia vaikuttaa monitekijäiseltä ja on vielä kokonaisuutena puutteellisesti tunnettu. Eteisvärinä on rytmihäiriönä harvoin henkeä uhkaava, mutta siihen liittyy huomattava tromboembolisten komplikaatioiden vaara. Eteisvärinäpotilaiden kuolleisuus on noin kaksinkertainen verrattuna sinusrytmissä oleviin, mutta ennuste liittyy vahvasti taustalla olevaan sydänsairauteen ja eteisvärinän itsenäinen rooli ennustekijänä on epäselvä. Eteisvärinäpotilaan hoito koostuu eteisvärinäkohtauksen akuutista hoidosta ja pitkäkestoisesta rytmin- tai sykkeenhallinnasta sekä antikoagulaatiohoidosta.

Postoperatiivinen eteisvärinä on hyvin yleinen sydänleikkauksen jälkeinen komplikaatio. Vaikka se on yleensä tilapäinen ongelma leikkauksen jälkeen, siihen liittyy kuitenkin suurentunut aivohalvauksen riski, lisääntynyt sairastavuus ja pitkittynyt sairaalahoitoaika. Ikä ja aikaisempi eteisvärinän esiintyminen ovat postoperatiivisen eteisvärinän tärkeimpiä riskitekijöitä. Patofysiologiassa on omia erityispiirteitä tavalliseen eteisvärinään verrattuna, kuten leikkauksen aiheuttama inflammaatiovaste. Postoperatiivisen eteisvärinän hoito vastaa eteisvärinän yleisiä hoitolinjoja. Postoperatiivisen eteisvärinän ehkäisyyn käytetään erilaisia hoitoja, joista beetasalpaaja (esim. metoprololi)-, amiodaroni- ja kortikosteroidihoitojen tehosta on paras näyttö.

Metoprololi on yleisesti käytetty  $\beta_1$ - selektiivinen beetasalpaaja. Mini-Metotutkimuksessa selvitetään metoprololin imeytymistä ohitusleikkauksen jälkeen. Imeytymistä verrataan potilailla, joilla leikkaus suoritetaan sydän-keuhkokoneen avulla, ns. miniperfuusiossa tai lyövän sydämen tekniikalla.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences

School of Medicine

Medicine

LIUKKONEN, VILLE H.: Atrial fibrillation after cardiac surgery

Thesis, 33 pages

Tutors: Professor Hannu Kokki, MD PhD Jari Halonen

September 2013

Keywords: atrial fibrillation, postoperative atrial fibrillation, coronary artery bypass, cardiac surgery, metoprolol

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained cardiac arrhythmia and 1–2% of population suffers from it. AF is uncommon among the young but prevalence increases with age. Number of patients suffering from AF will increase with ageing population. Pathophysiology of AF appears to be multi-factorial and it's not yet completely understood. AF is rarely life-threatening but it's a major risk-factor for thrombo-embolic complications. Mortality among patients with AF is two-fold compared to those with sinus-rhythm. However the prognosis is correlated with underlying cardiac condition and it's not clear if AF is an independent risk-factor for mortality. Management of AF consists of treatment of acute AF paroxysm, long standing rhythm- or rate-control and of anticoagulation treatment.

Postoperative atrial fibrillation (POAF) is a very common complication of cardiac surgery. Though it's mostly a transient problem, it's associated with increased risk of stroke, increased morbidity and prolonged hospital stay. Age and previous AF are the most important risk factors for POAF, though many others have been identified too. Pathophysiology has some special characters compared to common AF, like inflammatory response after surgery. Management is similar to that of common AF. There are many treatments to prevent POAF. There is most evidence for use of beta blockers, amiodarone and corticosteroids.

Metoprolol is widely used beta<sub>1</sub>-selective beta blocker. Mini-Meto study figures out absorption of metoprolol after coronary artery bypass. Absorption is compared between patients whose operation is performed with heart-lung machine, with mini-perfusion or with off-pump- technique.

## Sisältö

<b>1 JOHDANTO</b> .....	<b>5</b>
<b>2 ETEISVÄRINÄ</b> .....	<b>6</b>
2.1 Määritelmä .....	6
2.2 Esiintyvyys .....	6
2.3 Patofysiologia .....	7
2.3.1 Sähköinen muovautuminen.....	7
2.3.2. Anatomiset tekijät .....	8
2.3.3 Inflammaatio.....	8
2.3.4 Geneettinen alttius .....	8
2.4. Oireet ja seuraukset .....	9
2.5 Hoito.....	10
2.5.1 Hoitolinja: sykkeen vai rytminhallinta .....	10
2.5.2 Akuutin kohtauksen hoito .....	11
2.5.3 Estohoito.....	12
2.5.4 Kammiovasteen hidastaminen kroonisessa eteisvärinässä .....	14
2.5.5 Antikoagulaatiohoito .....	15
2.5.6 Muut hoitomuodot.....	16
<b>3 POSTOPERATIIVINEN ETEISVÄRINÄ</b> .....	<b>17</b>
3.1 Esiintyvyys.....	17
3.2 Riskitekijät.....	17
3.3 Patofysiologia.....	18
3.4 Seuraukset .....	19
3.5 Hoito .....	19
3.6 Ehkäisy .....	20
<b>4 BEETASALPAAJAT</b> .....	<b>23</b>
4.1 Yleistä .....	23
4.2 Metoprololi .....	23
<b>5 MINI-METO</b> .....	<b>25</b>
5.1 Tutkimussuunnitelma ja tavoitteet .....	25
5.2 Oma osallistuminen .....	25
<b>6 LÄHTEET</b> .....	<b>27</b>

## 1 Johdanto

Eteisvärinä on yleisin sydänleikkauksen jälkeinen rytmihäiriö ja sen esiintyvyys on 20–40 %. Vaikka eteisvärinä onkin yleensä ohimenevä rytmihäiriö, se pidentää sairaalassaoloaikaa, lisää hoidon kustannuksia, vaatii ylimääräistä lääkehoitoa ja on merkittävin sydänleikkauksen jälkeisen aivohalvauksen aiheuttaja. Eteisvärinän esiintyvyys on suurimmillaan 2–4 päivää sydänleikkauksen jälkeen.

Beetasalpaaja-lääkitys ehkäisee tehokkaasti postoperatiivista eteisvärinää. Metoprololi on laajalti käytetty beetasalpaaja, jonka teho postoperatiivisen eteisvärinän estohoidossa on osoitettu useissa tutkimuksissa. Aikaisemmassa tutkimuksessa on kuitenkin myös todettu, että suun kautta otettava metoprololi imeytyy heikosti kahtena leikkauksen jälkeisenä päivänä, jolloin eteisvärinän estolääkityksen tarve on suurin. Beetasalpaajalääkityksen keskeyttämiseen liittyy lisäksi ns. poisjättoefekti, joka voi lisätä postoperatiivisen eteisvärinän ilmaantuvuutta.

Ohitusleikkauksen yhteydessä käytetään sydän-keuhkokonetta (perfuusio) verenkierron tukihoitona. Viime vuosina käyttöön on otettu perinteisen perfuusion rinnalle ns. miniperfuusiotekniikka, jonka arvellaan aiheuttavan vähemmän räsitystä elimistön verenkierrolle, myös ruuansulatuskanavalle. Leikkauksia tehdään myös ns. lyövän sydämen tekniikalla, jolloin omaa sydäntä ja verenkiertoa ei pysäytetä ollenkaan eikä sydän-keuhkokonetta käytetä.

Tutkimushypoteesin mukaan miniperfuusiotekniikka ja lyövän sydämen tekniikka aiheuttavat perinteistä perfuusiota vähäisemmän häiriön mahasuolikanavan toiminnassa ja tämä voisi parantaa suun kautta otettavien lääkkeiden imeytymistä ohitusleikkauksen jälkeen. Mini-Meto-tutkimuksessa metoprololin imeytymistä ohitusleikkauksen jälkeen verrataan kolmen ryhmän kesken: 1) tavanomaisessa perfuusiossa leikatut, 2) miniperfuusiossa leikatut ja 3) lyövän sydämen tekniikalla leikatut.

## 2 Eteisvärinä

### 2.1 Määritelmä

Eteisvärinä on supraventrikulaarinen rytmihäiriö, jota luonnehtii eteisten nopea sähköisesti ja mekaanisesti järjestäytymätön toiminta. Eteistaajuus on tiheä (450–600 / min) ja tämän vuoksi EKG:n perusviiva on epätasainen eikä P-aaltoa erotu. Nopeaan eteistaajuuteen liittyvän toiminnallisen, vaihtelevan eteiskammiokatkoksen takia myös kammioiden sähköinen aktivaatio ja supistumistaajuus ovat epäsäännöllisiä (Heikkilä ym. 2008, 534).

Eteisvärinä voidaan jakaa viiteen päätyyppiin rytmihäiriön keston ja uusiutumistaipumuksen mukaan (Camm ym. 2010). Päätyypit ovat

- 1) Ensimmäinen eteisvärinä: käytetään aina kun eteisvärinä todetaan ensimmäistä kertaa, riippumatta sen kestoista
- 2) Paroksysmaalinen eteisvärinä: rytmihäiriö kestää alle 7 vuorokautta ja normaali sinusrytmi palautuu ilman hoitotoimenpiteitä
- 3) Persistoiva eteisvärinä: rytmihäiriö kestää hoitamattomana yli viikon, mutta sinusrytmi voidaan palauttaa lääkkeellisellä tai sähköisellä kardioversiolla
- 4) Pitkäkestoinen persistoiva eteisvärinä: rytmihäiriö on kestänyt yli vuoden, kun päätetään valita rytminhallintalinja
- 5) Krooninen eteisvärinä: eteisvärinä hyväksytään vallitsevaksi rytmiksi, eikä sitä pyritä hoitotoimenpiteillä kääntämään

Itsenäisellä eteisvärinällä tarkoitetaan alle 60-vuotiaalla muuten terveellä potilaalla esiintyvää rytmihäiriötä (Heikkilä ym. 2008, 536). Itsenäisen eteisvärinän osuus on enintään 30 % paroksysmaalisista eteisvärinöistä ja persistoivissa eteisvärinöissä osuus on tätäkin pienempi (Potpara ja Lip 2011).

### 2.2 Esiintyvyys

Eteisvärinä on yleisin pitkäkestoinen rytmihäiriö. Koko väestöstä sitä sairastaa 1–2%. Eteisvärinä on selvästi yleisempi vanhemmissa ikäluokissa: alle 50-vuotiaista sitä sairastaa alle 0,5 %, mutta yli 80-vuotiailla esiintyvyys on 5–15 %. Eteisvärinä on yleisempi miehillä (Camm ym. 2009).

Monet sydän- ja verenkiertoelinten sairaudet altistavat eteisvärinälle. Tärkeimpiä ovat hypertensio, sepelvaltimotauti, reumaattiset läppäviat ja sydämen vajaatoiminta. Sydämen ulkopuolisista sairauksista eteisvärinälle altistavat kilpirauhasen liikatoiminta, diabetes ja krooniset keuhkosairaudet (Heikkilä ym. 2008, 536).

## 2.3 Patofysiologia

Eteisvärinän patofysiologian ajatellaan nykyään olevan monitekijäinen. Elektrofysiologisilla, eteisperäisillä anatomisilla tekijöillä ja inflammaatiolla on oma osansa eteisvärinän patofysiologiassa (Kourliourus ym. 2009). Eteisvärinän syntymiseen tarvitaan sekä laukaiseva tekijä (trigger) että ylläpitävä tekijä (substrate) (Allessie ym. 2001). Laukaisevana tekijänä voivat toimia tiheään toistuvat eteislisälyönnit, jotka ovat useimmiten lähtöisin keuhkolaskimoiden tyvialueilta (Haissaguerre ym. 1998). Näiden lisälyöntien vaikutuksesta eteisiin voi syntyä eteisvärinää ylläpitäviä järjestäytymättömiä aktivaatorintamia. Värinäaaltojen syntymiseen voivat vaikuttaa myös lukuisat rakenteelliset ja toiminnalliset tekijät.

Eteisten sisäisen johtumisnopeuden hidastaminen sekä efektiivisen refraktaariajan lyheneminen altistavat molemmat eteisperäisille rytmihäiriöille. Parhaiten tätä alttiutta kuvaa näiden kahden tekijän tulo eli aallonpituus (Rensma ym. 1988). Eteisvärinälle altistavat tekijät siis pääsääntöisesti joko hidastavat johtumisnopeutta eteisissä tai lyhentävät tehokasta refraktaariaikaa.

### 2.3.1 Sähköinen muovautuminen

Eteisvärinän kesto on kääntäen verrannollinen sähköisen rytminsiirron onnistumistodennäköisyyteen ja eteisvärinäkohtausten keston pidentyminen ennustaa persistoivaa eteisvärinää, eli eteisvärinällä on jatkuessaan taipumus jäädä pysyväksi rytmiksi (Kourliourus ym. 2009). Eläinmallissa eteisvärinän jatkumisen on todettu lyhentävän efektiivistä refraktaariaikaa ja sitä kautta altistavan eteisvärinälle. Eläinmalleissa ionikanavien toiminnassa on nopealla eteistahdistuksella saatu aikaan muutoksia, jotka johtavat hidastuneeseen johtumisnopeuteen ja täten eteisvärinäalttiuteen (Yue ym. 1997).

Autonomisen hermoston aktiivisuuden vaihtelu vaikuttaa efektiiviseen refraktaariaikaan. Eteisvärinää edeltävästi on havaittu sympaattisen aktiivisuuden lisääntymistä, parasympaattisen aktiivisuuden lisääntymistä ja sympaattisen aktiivisuuden lisääntymistä, jota seuraa parasympaattinen aktivaatio (Kourliourus ym. 2009). Autonomisen hermoston aktivaation on osoitettu lisäävän ektooppisia lisälyönnejä keuhkolaskimoiden alueelta (Lim ym. 2011). Konneksiiniproteiinit muodostavat solujen välisiä kanavia ja sitä kautta vaikuttavat sähköisten impulssien etenemiseen. Niitä koodaavien geenien mutaatioita on havaittu idiopaattisen eteisvärinän taustalla (Gollob ym. 2006).

Sähköisen muovautumisen katsotaan selittävän osan alttiudesta eteisvärinään ja sen jatkumiseen, mutta se ei tarjoa selitystä rytmihäiriön syntyyn (Kourliourus ym. 2009). Eläinmalleissa alttius eteisvärinälle ei ole hävinnyt, vaikka sähköiset muutokset ovat palautuneet sinusrytmin palauttamisen jälkeen (Todd ym. 2004).

### 2.3.2. Anatomiset tekijät

Ei ole varmaa, edeltävätkö anatomiset muutokset eteisvärinää vai aiheuttaako eteisvärinä niitä. Useiden kiertoaktivaatiosilmukoiden (multiple re-entrant circuit) teorian mukaan ektooppinen kompleksi ei aktivoi viereistä aluetta, jos myosyytit ovat refraktaaritulassa. Eteiskudoksen fibroosi aiheuttaa johtumisen hidastumista, joka johtaa sähköisen aktivaation kiertämiseen vaihtoehtoisia reittejä ja lopulta törmäämiseen sellaiseen alueeseen, joka on jo palautunut refraktaariajastaan, mikä taas aiheuttaa uudelleenaktivaatiota ja lopulta kiertoaktivaatiopiirejä (Allessie ym. 2002).

Eteisten laajentuminen on tunnettu eteisvärinän riskitekijä, ja vasemman eteisen läpimitan kasvaessa yli 50 mm:n rytminsiirron onnistuminen ja sinusrytmisissä pysyminen muuttuvat epätodennäköisiksi (McNamara ym. 2003). Mikroskooppisesti eteisvärinäpotilailla on todettu eteiskudoksessa lihashypertrofiaa, sidekuduskertymiä ja rasvoittumista. Myös solujen erilaistumisen taantumista (dedifferentiation) (Rucker-Martin ym. 2002) ja lisääntyntä apoptoosia (Aime-Sempe ym. 1999) on havaittu eteisvärinän yhteydessä. Muutoksia on todettu myös tyypin 1 kollageenin määrässä, matriksin metalloproteiinaasejen määrässä ja muissa soluväliaineen proteiineissa (Xu ym. 2007, Lin ym. 2007).

Eteisten anatominen muovautuminen on tärkeä eteisvärinää ylläpitävä tekijä. On kuitenkin edelleen epäselvää, laukaisevatko olemassa olevat rakenteelliset muutokset eteisvärinän vai toimivatko ne pelkästään substraattina, jolloin sähköinen muovautuminen tai muu tekijä laukaisee eteisvärinän (Kourliourus ym. 2009).

### 2.3.3 Inflammatio

Inflammaation roolia eteisvärinälle altistavana tekijänä tukee erityisesti sydänleikkauksen yhteydessä esiintyvän eteisvärinän yleisyys. Lisäksi anti-inflammatorisilla lääkkeillä on pystytty estämään eteisvärinää, mikä tukee inflammaation ja eteisvärinän välistä yhteyttä (Savalieva ym. 2008, Jahangiri ym. 2007). Korkea C-reaktiivisen proteiinin (CRP) pitoisuus ennustaa eteisvärinän kehittymistä tulevaisuudessa (Aviles ym. 2003) ja persistoivan eteisvärinän yhteydessä on todettu korkeampia CRP-pitoisuuksia kuin paroksysmaalisen eteisvärinän yhteydessä (Chung ym 2001). Itsenäisen eteisvärinän yhteydessä CRP-pitoisuus ei ole poikennut verrokeista, joten CRP ei välttämättä kuvasta eteisvärinätaipumusta vaan sen taustalla olevaa sydämen patologiaa (Ellinor ym. 2006). Myös tulehdusväittäjäaineet interleukiini 6 (IL-6) ja tuumorinekroositekijä alfa (TNF- alfa) on yhdistetty eteisvärinään (Kourliourus ym. 2009).

### 2.3.4 Geneettinen alttius

Monet eteisvärinälle altistavat sairaudet, kuten sepelvaltimotauti ja verenpainetauti, periytyvät. Myös itsenäinen eteisvärinätaipumus periytyy ja periytyvyys on erityisen vahvaa



varhain alkavassa eteisvärinässä (Fox ym. 2004). Monia yksittäisiä mutaatioita on tunnistettu perinnöllisen eteisvärinätaipumuksen taustalta (Camm ym. 2010).

#### **2.4. Oireet ja seuraukset**

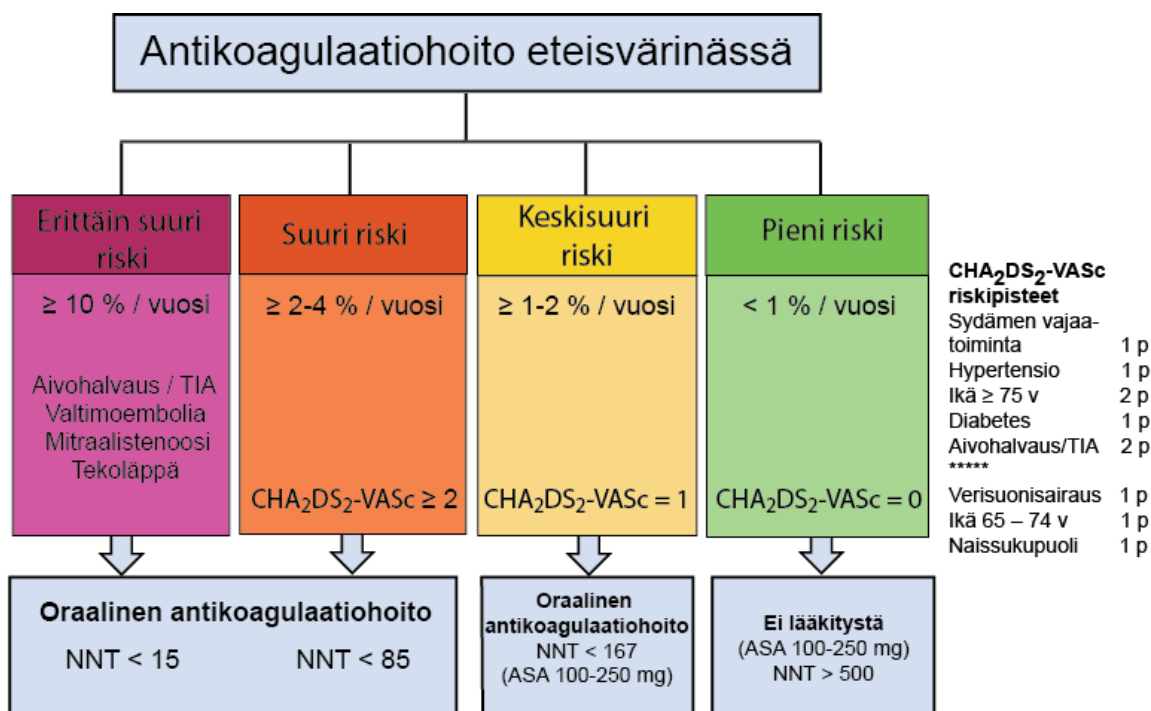
Eteisvärinä voi olla täysin oireeton (hiljainen eteisvärinä), mutta useimmiten se aiheuttaa oireita, joiden vuoksi potilas hakeutuu hoitoon. Oireet johtuvat joko nopeasta ja epätasaisesti rytmistä tai eteisvärinän aiheuttamista hemodynaamisista muutoksista. Oireina voi olla esimerkiksi rintakipua, huimausta, hengenahdistusta ja tykytystuntemusta (Heikkilä ym. 2008, 538).

Eteisvärinän hemodynaamiset muutokset johtuvat kolmesta päätekijästä: eteissupistuksen puuttumisesta, liian nopeasta kammiovasteesta ja epätasaisesta kammiovasteesta. Eteissystolen puuttuminen vähentää minuuttitulavuutta 5–15 % (Camm ym. 2010). Liian nopea ja epätasainen kammiovaste heikentää kammioiden diastolista toimintaa ja huonontaa potilaan suorituskykyä. Normaalisti supistuvassa vasemmassa kammiossa näillä tekijöillä ei ole suurta merkitystä, mutta vajaatoimintaisessa sydämessä eteissystolen puuttuminen saattaa olla ratkaisevaa hemodynamiikan kannalta (Heikkilä ym. 2008, 539).

Eteisvärinä rytmihäiriönä on harvoin henkeä uhkaava, mutta laajoissa epidemiologisissa tutkimuksissa kuolleisuus eteisvärinäpotilailla on kaksinkertainen verrattuna sinusrytmisessä oleviin (Benjamin ym. 1998). Eteisvärinäpotilaiden kuolleisuus kuitenkin liittyy vahvasti sydänsairauden vaikeusasteeseen ja on epävarmaa, onko eteisvärinä itsenäinen vaaratekijä (Raatikainen ym. 2012).

Eteisvärinä on merkittävin sydänperäiselle embolisaatiolle altistava tekijä. 15–20 % aivohalvauksista liittyy eteisvärinään. Aivoinfarktin ilmaantuvuus eteisvärinäpotilailla on 2–7 kertainen verrattuna sinusrytmisessä oleviin ja riski riippuu potilaan muista riskitekijöistä (Kuva 1). Embolia voi kulkeutua aivojen lisäksi muihin elimiin (Raatikainen ym. 2012).

Eteisvärinän on todettu huonontavan elämänlaatua rytmihäiriön aikana eteisvärinän tyyppistä riippumatta (Dorian ym. 2000). Potilaat kokevat elämänlaatunsa sinusrytmisessä olevia verrokkeja huonommaksi useilla osa-alueilla (Dorian ym. 2000, Guedon-Moreau ym. 2010). Objektiviiset mittarit, kuten vasemman kammion koko ja ejektiofraktio, NYHA-luokka (New York Heart Association Functional Classification) ja aiempi rytminsiirtojen määrä korreloivat heikosti potilaiden kokemaan elämänlaadun heikkenemiseen (Guedon-Moreau ym. 2010).



KUVA 1. Antikoagulaatiohoito eteisvärinässä (Heikkilä ym. 2008)

## 2.5 Hoito

### 2.5.1 Hoitolinja: sykkeen vai rytmihallinta

Eteisvärinän hoitolinja sykkeen- ja rytmihallinnan välillä valitaan yksilöllisesti. Siihen vaikuttavat potilaiden oireiden vaikeus, muut sairaudet, tromboembolisten komplikaatioiden vaaratekijät, rytmihäiriön kesto ja hoidon odotettavissa olevat hyödyt ja haitat (Kuva 2). Ensimmäisen eteisvärinän yhteydessä sinusrytmien palauttamista kannattaa yrittää lähes poikkeuksetta (Raatikainen ym. 2012). Kuitenkin lieväoireisilla ja iäkkäillä potilailla ennuste ja elämänlaatu ovat yhtä hyviä sykkeenhallintalinjan ja rytmihallintalinjan välillä (Camm ym. 2010).



KUVA 2. Eteisvärinän hoitolinjan valinta (Heikkilä ym. 2008)

### 2.5.2 Akuutin kohtauksen hoito

Mikäli potilaan hemodynamiikka on uhattuna akuutin eteisvärinäkohtauksen aikana, sinusrytmi tulee palauttaa välittömästi. Jos taas eteisvärinän laukaiseva tekijä on esimerkiksi sydäninfarkti tai hypertyreosi, perussyy hoidetaan ensin (Raatikainen ym. 2012).

Eteisvärinäkohtauksen alkuvaiheessa keskitytään kammiovasteen hidastamiseen tavoitteena syketaajuus, joka on alle 100 / min, mikäli sinusrytmin välitön palauttaminen ei ole välttämätöntä. Suonensisäinen lääkkeiden annostelu on suositeltavaa nopean ja luotettavan vaikutuksen vuoksi. Beetasalpaajat ovat ensisijainen lääke hyvän tehon ja turvallisuuden vuoksi. Kalsiumestäjistä verapamiili ja diltiatsemiini ovat myös käyttökelpoisia. Digoksiini hidastaa kammiotaajuutta, mutta on teholtaan heikompi kuin beetasalpaajat tai kalsiumestäjät, mutta esimerkiksi vaikeassa sydämen vajaatoiminnassa se on turvallisempi vaihtoehto. Beetasalpaaja ja kalsiumestäjiä ei suositella käytettäväksi yhtäaikaaisesti, mutta molempia voidaan käyttää yhdessä digoksiinin kanssa. Amiodaroni hidastaa kammiovastetta ja sen etuina ovat vähäinen negatiivinen inotrooppinen vaikutus ja vähäinen proarytmiavaara, joten se sopii käytettäväksi esimerkiksi hemodynaamisesti epästabieleilla tai postoperatiivisilla potilailla (Segal ym. 2000, Raatikainen ym. 2012).

48 tuntia on tärkeä raja eteisvärinän kestolle: pidempään kestäneeseen eteisvärinään ei tule yrittää kardioversiota tromboemolisen komplikaation mahdollisuuden vuoksi. Myöskin jos rytmihäiriön kesto on epäselvä, aikaisesta rytminsiirrosta tulee pidättäytyä, mikäli potilaan hemodynamiikka on vakaa (Raatikainen ym. 2012).

Rytminsiirto voidaan tehdä sähköisesti tai lääkkeellisesti. Sähköisessä rytminsiirrosta annetaan synkronoitu tasavirtausku 100 J:n teholla. Sinusrytmi saavutetaan 70–90 %:lla. Sähköisen kardioversion etuna on hyvä teho, eikä sähköisen rytminsiirron teho heikkene yhtä nopeasti kuin lääkkeiden. Haittapuolena sähköinen rytminsiirto vaatii aina anestesian. Mikäli sinusrytmi ei palaudu, voidaan aloittaa rytmihäiriölääkitys ja toistaa yritys lääki-

tyksen tehon vakiinnuttua. Rytminsiirtoyritys voidaan uusia saman anestesian aikana ibutilidi-infuusion jälkeen (Oral ym. 1999). Myös sydämensisäinen rytminsiirto on tehokas, ja sitä voidaan käyttää, jos tavanomainen rytminsiirto epäonnistuu (Schmitt ym. 1996).

Lääkkeellisen rytminsiirron etuna on se, ettei se vaadi anestesiaa eikä edeltävää paastoa. Teho on kuitenkin huonompi ja lääkkeet ovat potentiaalisesti proarytmisia. Ryhmän IC-lääkkeet flekainidi ja propafenoni ovat tehokkaita. IC-ryhmän lääkkeet ovat vasta-aiheisia mikäli potilaalla on rakenteellinen sydänlihassairaus, eteislepatus, sinussolmukkeen toimintahäiriö, toisen tai kolmannen asteen eteiskammiokatkos tai haarakatkos (Raatikainen ym. 2012).

Amiodaroni on lumelääkettä tehokkaampi, mutta sen vaikutus on hitaampi kuin muiden käytettyjen lääkkeiden. Ibutilidi on osoittautunut tehokkaaksi lääkkeeksi, mutta sen käyttöön liittyy 4–8 %:n riski kääntyvien kärkien kammiotakykardiaan (Ellenbogen ym. 1996). Vernakalanti on uusin eteisvärinän rytminsiirtoon käytettävä lääke, ja se on osoittautunut lumelääkettä ja amiodaronia tehokkaammaksi. Vernakalantilla ei ole havaittu vakavia haittavaikutuksia useammin kuin lumelääkkeellä ja lievistä haittavaikutuksista hypotensio on yleisin (EMA 2012).

Digoksiini ja kalsiumestäjät ovat tehottomia eteisvärinän rytminsiirrossa. Beetasalpaajien ja sotalolin tehosta ei ole näyttöä (Raatikainen ym. 2012).

### **2.5.3 Estohoito**

Rytminsiirron jälkeen eteisvärinä uusiutuu ilman hoitoa 80–90 %:lla potilaista (Levy ym. 1998). Estohoitoon vaikuttavat eniten potilaan perussairaudet (kuva 3). Beetasalpaajat ovat ensisijaisia lääkkeitä niiden turvallisuuden vuoksi, ja hoito voidaan aloittaa myös avoterveydenhuollossa. Varsinaisten rytmihäiriölääkkeiden käyttö kuuluu niiden käyttöön perehtyneelle erikoislääkärille (Raatikainen ym. 2012).

Ryhmän IC-lääkkeet flekainidi ja propafenoni ovat vasta-aiheisia rakenteellista sydänsairautta sairastavilla, joten sydämen ultraäänitutkimus on tehtävä ennen käytön aloitusta. Terve sydämisillä nämä lääkkeet eivät vaikuta kuolleisuuteen ja vakavat haittavaikutukset ovat harvinaisia. Sydäninfarktтин sairastaneilla flekainidi lisää kuolleisuuden noin 2,5-kertaiseksi (Echt ym. 1991, Raatikainen ym. 2012).

Amiodaroni on tehokkain estolääke eteisvärinään. Lääkkeellä on kuitenkin monia haittavaikutuksia, kuten kilpirauhasen vajaa- tai liikatoiminta, maksatoksisuus ja keuhkotoksisuus. Nämä haittavaikutukset rajoittavat amiodaronin käyttöä, eikä sitä voida pitää ensisijaisena estolääkkeenä (Connolly 1999, Camm ym. 2010).

Dronedaroni on amiodaronin johdos, jonka haittavaikutukset mutta myös teho ovat amiodaronia vähäisemmät. Dronedaroni lisää kuolleisuutta kroonisessa eteisvärinässä ja

sydämen vajaatoiminnassa ja on niiden yhteydessä vasta-aiheinen (Connolly ym. 2011). Lisäksi keuhkojen ja maksan toimintakokeiden seuraamista hoidon aikana suositellaan (EMA 2011).

Sotaloli on lumelääkettä tehokkaampi ja yhtä tehokas kuin propafenoni ja bisoprololi. Kääntyvien kärkien kammiotakykardian riski vähentää kuitenkin sen käyttöä (Soyka ym. 1990). Kalsiumestäjät ja digoksiini eivät estä eteisvärinän uusiutumista (Lindholm ym. 2004, Raatikainen ym. 2012).

Angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjät (ACE- estäjät) ja angiotensiinireseptorin salpaajat (ATR- salpaajat) ehkäisevät eteisvärinää verenpainetautia ja sydämen vajaatoimintaa sairastavilla (Madrid ym. 2004). Teho perustuu todennäköisesti verenpaineen laskemiseen ja patologisen muovautumisen ehkäisemiseen (Raatikainen ym. 2003). Statiinit vähentävät eteisvärinän ilmaantumista sydänleikkauksen jälkeen (Savaliева ym. 2008), mutta riittävää näyttöä tehosta itsenäisessä eteisvärinässä ei ole (Camm ym. 2010).

Eteisvärinän estohoitoa voidaan yrittää myös kajoavasti. Endokardiaalisessa ablaatiohoidossa eristetään rytmihäiriöpesäkkeitä muusta eteiskudoksesta ja näin pyritään ehkäisemään eteisvärinän ilmaantumista. Teho onkin parempi kuin lääkehoidolla, ja kustannuksetkin ovat pitkällä aikavälillä pienemmät (Andrikopoulos ym. 2009). Toimenpiteeseen liittyy harvinaisia, mutta vakavia komplikaatioita. Toimenpide sopii parhaiten nuorille, itsenäistä eteisvärinää sairastavilla potilaille. Holter-nauhoituksessa todettu yhdenmuotoinen eteisektopia ja P-on-T-ilmiö viittaavat pesäkealkuiseen eteisvärinään ja ennakoivat suotuisaa hoitovastetta (Calcins ym. 2007, Raatikainen ym. 2012).

Ablaatiohoito voidaan toteuttaa myös epikardiaalisesti. Epikardiaalinen toimenpide voidaan myös yhdistää endokardiaaliseen. Epikardiaalinen ablaatiohoito voidaan tehdä torakoskooppisesti sydämen lyödessä ja samalla voidaan tuhota autonomisia ganglioita ja poistaa vasen eteiskorvake (Koistinen ym. 2013).

Tahdistinhoidosta ei ole riittävää näyttöä eteisvärinän ehkäisyssä. Eteistahdistus saattaa vähentää eteisvärinän ilmaantuvuutta tietyissä potilasryhmissä, joilla on tavanomainen aihe tahdistinhoitoon (Raatikainen ym. 2012).

Eteisvärinän estohoitoa voidaan yrittää myös kirurgisesti. Toimenpide soveltuu parhaiten tehtäväksi muun sydänleikkauksen yhteydessä, eikä sen ole muun leikkauksen yhteydessä todettu lisäävän komplikaatoriskiä (Prasad ym. 2003). Käytetyintä toimenpidettä kutsutaan sokkeloleikkaukseksi. Siinä pyritään estämään makroskooppisten uudelleenaktivoitumissilmukoiden (macro re-entrant circuit) muodostuminen ja täten estämään eteisvärinän syntyminen ja jatkuminen. Toimenpide toteutetaan nykyään pääsääntöisesti kryo-tekniikalla tai radiotaajuusablaatiolla (Cox 2004). Toimenpide parantaa eteisvärinän 60–80 %:n todennäköisyydellä. Pitkässäkin seurannassa toimenpide on tehokkain tapa sinusrytmin saavuttamiseksi pysyvässä tai persistoivassa eteisvärinässä (Raatikainen ym. 2012) Toimenpide näyttäisi olevan turvallinen myös yli 75-vuotiailla potilailla (Ad ym. 2012).

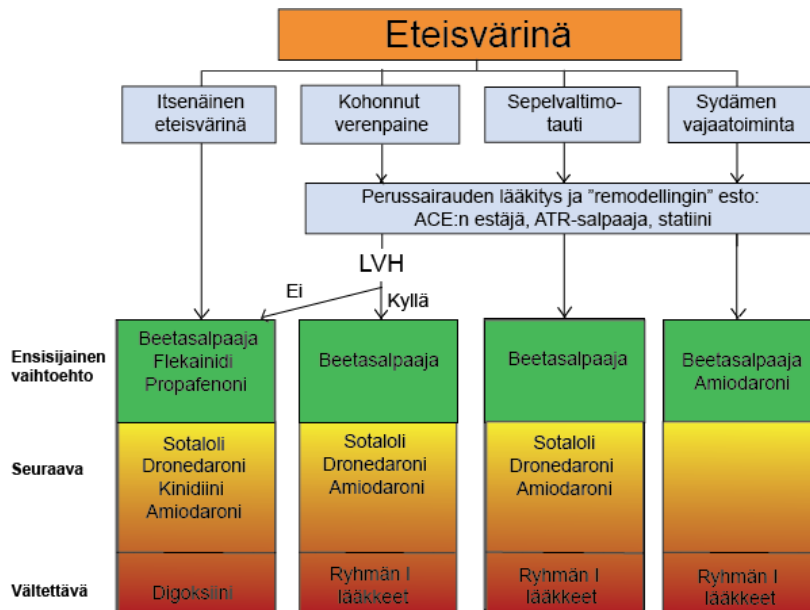
#### **2.5.4 Kammiovasteen hidastaminen kroonisessa eteisvärinässä**

Pysyvän eteisvärinän yhteydessä kammiovaste pyritään säätämään niin, että potilas on oireeton ja kammiovaste levossa korkeintaan 110 / min. Voimakasoireiset potilaat hyötyvät tiukemmasta sykekontrollista, jossa tavoitteena on 60–80 / min levossa. Optimaalisen sykkeenhallinnan toteutumisen varmistamiseksi pitkäaikainen EKG-rekisteröinti tai kliininen rasituskoe voi olla tarpeen (Raatikainen ym. 2012). Jatkuvasti liian nopea kammiovaste voi johtaa sydämen vajaatoimintaan (takykardiomyopia) (Shinbane ym. 1997). Sopivan kammiovasteen saavuttamiseen voidaan käyttää beetasalpaajia, kalsiumestäjiä, amiodaronia, digoksiinia tai eteis-kammiosolmukkeen ablaatiohoitoa.

Beetasalpaajat ovat tehokkaita ja turvallisia sykkeenhallinnassa (Camm ym. 2010). Kalsiumestäjät ovat myös hyvä vaihtoehto (Raatikainen ym. 2012). Digoksiinin teho on huonompi kuin beetasalpaajien ja kalsiumestäjien, eikä se hidasta sykettä rasituksen aikana (Camm ym. 2010). Digoksiini sopii lähinnä vähän liikkuville iäkkäille ja sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille (Raatikainen ym. 2012). Amiodaroni hidastaa eteisvärinän kammiovastetta, mutta sen sydämenulkoisten haittavaikutusten vuoksi pitkäaikaista käyttöä on vältettävä (Raatikainen ja Huikuri 1998). Dronedaroni on vasta-aiheinen kroonisessa eteisvärinässä lisääntyneen kuolleisuuden vuoksi (Connolly ym. 2011).

Mikäli beetasalpaaja tai kalsiumsalpaaja eivät riitä yksinään, voidaan yhdistelmälääkitystäkin käyttää. Eteis-kammiosolmukkeen ablaatiohoito ja pysyvän sydämentahdistimen asennus on aiheellinen, mikäli sykkeenhallinta ei muuten onnistu (Raatikainen ym. 2012). Ablatiohoito parantaa elämänlaatua ja vähentää sairaalahoidon tarvetta, mutta ei vaikuta kuolleisuuteen (Wood ym. 2000). Pysyvässä eteisvärinässä käytetään kammiotahdistusta ja kohtauksittaisessa tai jatkuvassa eteisvärinässä fysiologista tahdistusta. Hoito ei poista eteisvärinää, joten antikoagulaatiohoito on edelleen tarpeen toimenpiteen jälkeen.

Myös sinussolmukkeen oireinen toimintahäiriö eteisvärinän yhteydessä on aihe tahdistinhoitoon (Toivonen ym. 2010).



© Eteisvärinä Käypä hoito -työryhmä

KUVA 3. Eteisvärinän estolääkityksen valinta (Raatikainen ym. 2012)

### 2.5.5 Antikoagulaatiohoito

Eteisvärinän tromboemolisten komplikaatioiden riski on sama riippumatta eteisvärinän tyypistä tai oireellisyydestä ja perustuu potilaskohtaiseen riskin arvioon (kuva 1). Vuotoriskiä arvioidaan HAS-BLED-pisteytyksellä (taulukko 1).

Verisuonitukosten estoon pitkään käytettyjä lääkkeitä ovat asetyylisalisyylihappo ja varfariini. Uusia suun kautta annosteltavia lääkkeitä ovat suora trombiinin estäjä dabigatraani ja faktori Xa:n estäjät rivaroksabaani ja abiksabaani. Tällä hetkellä dabigatraani ja rivaroksabaani on hyväksytty eteisvärinän tromboemolisten komplikaatioiden estoon Suomessa. Abiksabaanin käytöstä on tutkimustuloksia (Granger ym. 2011), mutta se ei ole vielä hyväksytty Euroopassa.

Meta-analysissä varfariinin on todettu vähentävän aivohalvauksen riskiä 67 % (Hart ym. 2007). Varfariinia tuleekin harkita aivohalvauksen estolääkkeeksi kaikille eteisvärinäpotilaille, joilla on yksi tai useampia aivohalvauksen riskitekijöitä. Sepelvaltimotaudissa pelkkä varfariinihoito riittää estämään sekä eteisvärinään että valtimotautiin liittyviä tapahtumia (Camm ym. 2010).

Asetyylisalisyylihapon on todettu vähentävän aivohalvauksen riskiä 22 % (Hart ym. 2007). Vaikutus selittyy sillä, että keskimäärin neljännes eteisvärinään liittyvistä aivohalvauksista on todennäköisesti valtimoperäisiä (Raatikainen ym. 2012). Itsenäisen eteisvärinän

yhteydessä asetyylialisyylihapo voi olla jopa haitallinen (Sato ym. 2006). Asetyylialisyylihapon käyttö onkin siten aiheellista lähinnä valtimoverenkierron tukosten estoon.

Dabigatraani vähentää annoksella 110 mg aivohalvauksen riskiä yhtä tehokkaasti kuin varfariini, mutta vuotoriskit ovat pienemmät kuin varfariinilla. Annoksella 150mg aivohalvauksen riski pienentyy enemmän kuin varfariinilla, ja vuotoriski on samansuuruinen (Connolly ym. 2009). Rivaroksabaani on yhtä tehokas kuin varfariini aivohalvauksen estossa eivätkä vuotoriskit poikkea merkittävästi varfariinista (Patel ym. 2011). Apiksabaani on todennäköisesti vähintään yhtä tehokas ja turvallinen kuin varfariini (Granger ym. 2011).

Uusia antikoagulantteja on verrattuna keskenään epäsuorasti ilman suuria eroja (Rasmusen ym. 2012). Suoria vertailevia tutkimuksia ei ole vielä tehty.

TAULUKKO 1. HAS-BLED-pisteytys (Pisters ym. 2010)

Riskitekijä	Pisteet
Systolinen verenpaine > 160 mmHg	1
Maksan tai munuaisten vaikea toimintahäiriö	1 molemmista
Aikaisempi aivohalvaus	1
Verenvuototaipumus*	1
INR-arvojen vaihtelu	1
Ikä yli 65-vuotta	1
Vuotoriskiä lisäävä lääkitys tai alkoholin runsas käyttö	1 molemmista
* Syöpä, anemia, trombosytopenia, trombosyyttien toimintahäiriö, aiempi vuoto	

### 2.5.6 Muut hoitomuodot

Eteisvärinäan liittyvistä trombeista yli 90 % muodostuu vasempaan eteiskorvakkeeseen (Blackshear ym. 1996). Mikäli antikoagulaatiohoito on vasta-aiheinen, voidaan vasen eteiskorvake sulkea perkutaanisesti sydämen sisältä asetettavalla sulkulaitteella. Toimenpiteeseen liittyy enemmän komplikaatioita kuin antikoagulaatiohoitoon, mutta se näyttäisi olevan yhtä tehokas estämään aivotapahtumia (Holmes ym. 2009).

Vasen eteiskorvake voidaan myös joko sulkea tai poistaa kirurgisesti. Toimenpide näyttäisi vähentävän aivohalvausten ilmaantumista (Johnson ym. 2003). Tutkimustietoa aiheesta on kuitenkin toistaiseksi vähän, vaikka alustavat tulokset näyttävät lupaavilta (Onalan ja Crystal 2007).



## 3 Postoperatiivinen eteisvärinä

### 3.1 Esiintyvyys

Eteisvärinä on yleisin sydänleikkauksen jälkeinen rytmihäiriö. Ohitusleikkauksen jälkeisen eteisvärinän esiintyvyys on 20–40 % (Zaman ym. 2000). Ohitusleikkauksen jälkeisen eteisvärinän esiintyvyys on pienempi kuin ohitusleikkauksen ja siihen yhdistetyn läppäleikkauksen jälkeen (Almassi ym. 1997).

### 3.2 Riskitekijät

Selvin riskitekijä postoperatiiviselle eteisvärinälle on korkea ikä. Riski lisääntyy ainakin 50 % iän lisääntyessä 10 vuodella (Mathew ym. 1996, 2004). Aiemmin esiintynyt eteisvärinä on todettu myös selväksi riskitekijäksi (Mathew ym. 1996).

Preoperatiivinen munuaisten vajaatoiminta laskennallisella GFR:llä arvioituna on itsenäisen riskitekijä postoperatiiviselle eteisvärinälle (Auer ym. 2007). Kehon painoindexillä (BMI, body mass index) ja post-operatiivisella eteisvärinällä näyttää olevan U-käyrän muotoinen suhde. Sekä alhainen < 18,5 ja korkea > 25 BMI lisäävät postoperatiivisen eteisvärinän esiintyvyyttä (Sun ym. 2011).

Preoperatiivisesti pidentyneellä P-aallon kestolla on yhteys postoperatiiviseen eteisvärinään (Zhang ym. 2011). Äkillinen pitkäaikaisen beetasalpaajäläkityksen keskeyttäminen johtaa vieroitusoireyhtymään ja sitä kautta plasman kohonneisiin katekoliamiinipitoisuuksiin. Tämän on arveltu vaikuttavan postoperatiivisen eteisvärinän esiintyvyyteen (White ym. 1984). Tätä vaikutusta voi vahvistaa beetasalpaajäläkityksen huono postoperatiivinen imeytyminen suun kautta annosteltuna (Valtola ym. 2007).

Korkea preoperatiivinen B-tyypin natriureettinen peptidi (BNP) ja BNP:n esiaste, proBNP:n N-terminaalinen osa (NT-pro-BNP) ennustavat postoperatiivisen eteisvärinän esiintymistä (Matsuura ym. 2012, Gibson ym. 2009). Matala preoperatiivinen seerumin magnesiumtaso on eteisvärinän riskitekijä (Zaman ym. 1997).

Myös monia muita tekijöitä, kuten hypertensio, vasemman eteisen laajentuminen, keuhkohtaumatauti (COPD, chronic obstructive pulmonary disease), preoperatiivinen digoksiinin käyttö ja oikean koronaarin tauti on liitetty postoperatiiviseen eteisvärinään (Hakala ym. 2002, Deliargyris ym. 2000).

Intraoperatiivisista tekijöistä merkittävin lienee lyövän sydämen tekniikan ero perinteiseen perfuusiossa suoritettavaan sydänleikkaukseen. Meta-analyysin mukaan lyövän sydämen tekniikan yhteydessä postoperatiivista eteisvärinää esiintyy vähemmän (Moller ym. 2008).

Yli 1 000 potilasta käsittävässä tutkimuksissa todetut postoperatiivisen eteisvärinän riskitekijät on koottu taulukkoon 2.

TAULUKKO 2. Postoperatiivisen eteisvärinän riskitekijät (Leitch ym. 1990, Creswell ym. 1993, Mathew ym. 1996 ja 2004, Almassi ym. 1997, Mahoney ym. 2002, Hakala ym. 2002, Zacharias ym. 2005 ja Echahide ym. 2007 Halonen 2011 mukaan)

Riskin suuruus	Ristekijä
Suuri	Aikaisempi eteisvärinä
	Mitraliläppäleikkaus
	Yhdistetty läppä- ja ohitusleikkaus
	Korkea ikä
Pieni	Miessukupuoli
	Munuaisten vajaatoiminta
	Keuhkohtaumatauti
	ASO-tauti
	Preoperatiivinen digoksiinin käyttö
	Sydämen vajaatoiminta
	Preoperatiivinen beetasalpaajan käyttö
	Tupakointi
	Leposyke >100/min tai <80/min
	Aikaisempi sydäninfarkti
	Matala sydämen ejektiofraktio
	Iso kehon pinta-ala
	Beetasalpaajäläkityksen keskeyttäminen
	Verenpainetauti
	Lihavuus
Metabolinen oireyhtymä	

### 3.3 Patofysiologia

Kuten eteisvärinän yleensäkin, myös leikkauksen jälkeisen eteisvärinän etiologia on monitekijäinen (Kourliourus ym. 2009). Sydänleikkauksen jälkeinen eteisvärinä vaatii alttiuden eteisvärinään ja laukaisevan tekijän, joka aloittaa eteisvärinän. Laukaiseva tekijä voi olla kirurginen trauma, sydän-keuhkokoneen käyttö, eteisten iskemia tai sydämen autonomisen säätelyn tasapainon vaihtelu (Halonen 2011).

Eteisten iskemia on yksi todennäköinen etiologinen tekijä. Sinoatriaalisesta tai atrioventrikulaarisen solmukkeen verenkierron riittämättömyys yhdistyy vahvasti postoperatiiviseen eteisvärinään (Kolvekar ym. 1997).

Sydänleikkaus aiheuttaa elimistössä systeemisen inflammaatiiovasteen (Hall ym. 1997). Komplementin aktivaatiotuotteet ja C-reaktiivisen proteiinin tasot ovat korkeammat potilailla, jotka saavat postoperatiivisen eteisvärinän (Bruins ym. 1997). Inflammaatioreaktiota rajoittavilla lääkkeillä kuten statiineilla ja steroideilla on saatu positiivisia tuloksia postoperatiivisen eteisvärinän estossa, mikä tukee inflammaation merkitystä.

Autonomisen aktiivisuuden vaihtelu sekä sympaattiseen että parasympaattiseen suuntaan voi laukaista eteisvärinän. Postoperatiiviset noradrenaliinitasot ovat korkeammat eteisvärinän saavilla kuin sinusrytmissä pysyvillä (Kalman ym. 1995). Sekä korkea että matalaa syketaason vaihtelua on havaittu ennen eteisvärinän esiintymistä, mistä on päätelty, että eteisvärinän voi laukaista sekä korkea sympaattinen että korkea parasympaattinen aktivaatio (Hogue ym. 1998).

### **3.4 Seuraukset**

Vaikka postoperatiivinen eteisvärinä on yleensä väliaikainen ongelma, siihen liittyy lisääntyneitä sairastavuutta, lisääntynyt aivohalvausriski ja lisääntynyt hoidon tarve. Postoperatiivinen eteisvärinä pitkittää sairaalassaoloa ja lisää kustannuksia.

Aivohalvaus on vakavin eteisvärinään liittyvä komplikaatio. Eteisvärinäpotilailla on 1,7–3 kertaa suurempi riski aivohalvaukseen verrattuna sinusrytmissä pysyviin (Mathew ym. 1996, Villareal ym. 2004, Lahtinen ym. 2004).

Postoperatiiviseen eteisvärinään liittyy suurentunut kuolleisuus sairaalassa ja kuuden kuukauden kuluttua (Almassi ym. 1997). Siihen liittyy myös suurempi resurssien tarve, negatiivisia kognitiivisia muutoksia sekä suurempi mahdollisuus munuaisten vajaatoimintaan ja infektioihin (Mathew ym. 1996). Suomalaisessa tutkimuksessa eteisvärinään liittyi suurempi riski aivohalvaukseen, sekavuuteen, gastrointestinaalisiin komplikaatioihin ja pidempään tehohoitojaksoon (Hakala ym. 2002).

Pidentynyt sairaalahoito ja pidentynyt tehohoito lisäävät kustannuksia. Yhdysvalloissa postoperatiiviseen eteisvärinän on arvioitu aiheuttavan 6 000-11 500 dollarin ylimääräiset kustannukset potilasta kohden (Aranki ym. 2006, Hravnak ym. 2002).

Tuoreen tutkimuksen mukaan postoperatiivisesta eteisvärinästä kärsivillä potilailla fyysinen ja psyykinen terveys ovat heikentyneet kuuden kuukauden kuluttua leikkauksesta (Bramen ym. 2012).

### **3.5 Hoito**

Kuten yleensäkin eteisvärinän yhteydessä myös postoperatiivisessa tilanteessa spontaani sinusrytmin palautuminen on yleistä ja 80 % potilaista palaa sinusrytmiin 24 tunnin aikana ilman aktiivista hoitoa (Cochrane ym. 1994).

Euroopan kardiologisen yhteisön suosituksen mukaan välitön hoito sisältää altistavien tekijöiden poistamisen, kivun hoidon, hemodynamiikan optimoinnin, inotrooppien lopettamisen, elektrolyyttihäiriöiden korjaamisen, anemian ja hypoksian korjaamisen silloin kun se on mahdollista. Voimakasoireisille potilaille tai sykekontrollin ollessa vaikeaa rytminsiirto voidaan tehdä. Sähköinen rytminsiirto onnistuu 95 %:ssa tapauksista, mutta lääkkeellistä rytminsiirtoa yritetään yleensä ensin (Camm ym. 2010). Amiodaroni ja ibutilidi on todettu lumelääkettä tehokkaamiksi lääkkeellisessä rytminsiirrossa (Ellenbogen ym. 1996, Segal ym. 2000).

Lyhytvaikutteiset beetasalpaajat ovat erityisen käyttökelpoisia, kun hemodynamiikka on epävakaata. Antikoagulaatiohoito hepariinilla tai K-vitamiiniantagonistilla suositellaan aloitettavaksi jos eteisvärinä kestää yli 48 tuntia. Vaikka sinusrytmi palautuisi tämän jälkeen, antikoagulaatiohoidon jatkamista suositellaan vähintään neljä viikkoa korkean trombirisikin potilailla (Camm ym. 2010).

### **3.6 Ehkäisy**

#### **3.6.1 Beetasalpaajat**

Beetasalpaajien teho eteisvärinän ehkäisyssä on parhaiten dokumentoitu. Aiheesta on tehty useita meta-analyyskejä ja riskisuhde saada eteisvärinä beetasalpaaja-ryhmässä placebo-ryhmään verrattuna vaihtelee välillä 0.28–0.39. Käytettävällä beetasalpaajalla tai annoksella ei näyttäisi olevan vaikutusta (Andews ym. 1991, Kowey ym. 1992, Crystal ym. 2002, Burgess ym. 2006). Tuore meta-analyysi vuoden 1995 jälkeen tehdyistä tutkimuksista puoltaa beetasalpaajien käyttöä postoperatiivisen eteisvärinän ehkäisemiseksi (Khan ym. 2013).

Suun kautta otetun metoprololin imeytyminen on kuitenkin huomattavasti heikentynyt ohitusleikkauksen jälkeen (Valtola ym. 2007). Suonensisäisesti annosteltu metoprololi on huomattavasti tehokkaampi eteisvärinän ehkäisemisessä kuin suun kautta otettu eikä sillä ole merkittäviä haittavaikutuksia (Halonen ym. 2006). Suonensisäinen beetasalpaajahoido vaikuttaisi yhtä tehokkaalta kuin amiodaronihoito (Halonen ym. 2010) tai molempien eteisten tahdistushoito (Maaroos ym. 2012). Beetasalpaajia tulisi käyttää perioperatiivisesti kaikilla potilailla, joilla ei ole vasta-aiheita lääkitykselle ja hoito tulisi aloittaa vähintään viikkoa ennen leikkausta (Camm ym. 2010).

Sotaloli on beetasalpaajaryhmään kuuluva lääkeaine, jolla on myös sydämen aktiopotentiaalia pidentävä vaikutus (Vaughan-Williams luokka III). Se vähentää postoperatiivista eteisvärinää, ja teho vaikuttaisi olevan muiden beetasalpaajien veroinen (Crystal ym. 2002). Haittavaikutuksina ilmenevät bradykardia ja kääntyvien kärkien kammiotakykardia rajoittavat sen käyttöä, joten tavanomainen beetasalpaaja on turvallisempi vaihtoehto (Soyka ym. 1990, Crystal ym. 2002, Burgess ym. 2006).

### 3.6.2 Amiodaroni

Amiodaroni on tehokas lääke eteisvärinän ehkäisyssä sekä suun kautta että suonensisäisesti annosteltuna (Crystal ym. 2002, Arsenault ym. 2013). Se vähentää aivohalvauksia ja lyhentää sairaalassaoloaikaa, mutta vaikutusta kuolleisuuteen ei ole todettu (Bagshaw ym. 2006). Amiodaronin käyttö lisää bradykardian ja hypotension riskiä. Suonensisäinen käyttö lisää riskiä suun kautta annosteluun verrattuna (Patel ym. 2006). Amiodaroni ei välttämättä ole kuitenkaan kustannustehokas kaikille potilaille, vaikka suuren eteisvärinäriskin potilasryhmä voi hyötyä siitä enemmän (Mahoney ym. 2002). Amiodaronia ei suositella rutiinikäyttöön, mutta erityisen suuren riskin potilaille sitä voidaan harkita.

### 3.6.3 Kortikosteroidit

Sydänleikkaus aiheuttaa systeemisen inflammatorisen vasteen (Hall ym. 1997), jolla voi olla vaikutusta eteisvärinän ilmaantumiseen. Kortikosteroidit vähentävät postoperatiivista eteisvärinää (Halonen ym. 2007, Dieleman ym. 2011), mutta eivät näyttäisi vaikuttavan kuolleisuuteen tai muihin isoihin komplikaatioihin sydänleikkauksen jälkeen (Dieleman ym. 2011). Ne eivät aiheuta lisääntyneitä infektioita, mutta insuliinihoitoa vaativa hyperglykemia on yleinen haittavaikutus ja myös gastrointestinaaliset vuodot lisääntyvät (Ho ym. 2009, Dieleman ym. 2011).

### 3.6.4 Muut

Matala magnesiumtaso on yleistä sydänleikkauksen jälkeen, ja se on myös itsenäinen riskitekijä eteisvärinälle (Zaman ym. 1997, Hakala ym. 2003). Suonensisäisen magnesiumin on meta-analyyseissä todettu ehkäisevän eteisvärinää (Miller ym. 2005, Arsenault ym. 2013). Toistaiseksi ei ole näyttöä magnesiumin hyödystä potilailla, joilla on beetasalpaajälääkitys käytössä.

Statiineilla näyttäisi myös olevan vaikutusta postoperatiiviseen eteisvärinään. Tarkka mekanismi ei ole tiedossa, ja se on todennäköisesti monitekijäinen (Savelieva ym. 2008). Statiineista on julkaistu sekä positiivisia että negatiivisia tuloksia (Patti ym. 2006, Vrani ym. 2008), mutta systemaattisen katsauksen mukaan statiinien käyttö vähentää postoperatiivista eteisvärinää (Liakopoulos ym. 2009). Näyttö statiinihoidon hyödyistä eteisvärinän estossa on kuitenkin vielä vähäinen.

Ace-estäjillä ja ATR-salpaajilla on prospektiivisissa tutkimuksissa todettu myönteinen vaikutus (Matthew ym. 2004), mutta satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa tätä ei ole havaittu (White ym. 2007).

Eteistahdistuksen osalta ainoastaan molempien eteisten yhtäaikaisen tahdistuksen on todettu laskevan eteisvärinän esiintyvyyttä (Daoud ym. 2003, Crystal ym. 2004, Burgess

ym. 2006). Suonensisäisen metoprololi ja molempien eteisten tahdistus on todettu yhtä tehokkaiksi (Maaroos ym. 2012).

Sydänpussin takaosan avaamista käytetään eteisvärinän estämiseksi ja sen vaikutus perustuu todennäköisesti sydänpussin nestekertymän vähenemiseen leikkauksen jälkeen. Sydänpussin takaosan avaus näyttäisi myös vähentävän postoperatiivisen eteisvärinän esiintyvyyttä (Biancari ym. 2010, Arsenault ym. 2013), mutta vastakkaisia tuloksiakin on julkaistu (Asimakopoulos ym. 1997). Sydänpussin takaosan avauksen merkitys eteisvärinän estossa on vielä epäselvä.

Digoksiini vaikuttaa hyödyttömältä ehkäisyssä (Kowey ym. 1992). Omega-3-rasvahapoilla ei tuoreessa satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa havaittu vaikutusta (Sandesara ym. 2012).

Vertailevissa tutkimuksissa amiodaroni, sotaloli, beetasalpaajat ja eteistahdistus on todettu tehokkaiksi hoidoiksi eikä niiden välillä ole havaittu merkittäviä eroja tehossa (Crystal ym. 2002, Zimmer ym. 2003, Burgess ym. 2006, Maaroos ym. 2012).

## 4 Beetasalpaajat

### 4.1 Yleistä

Beetasalpaajat estävät kilpailevasti katekoliamiineja ja muita adrenergisiä agonisteja stimuloimasta beetareseptoreita. Eri beetasalpaajat vaikuttavat vaihtelevalla tavalla  $\beta_1$ - ja  $\beta_2$ -reseptoreihin. Sydämeen kohdistuvat vaikutukset kulkevat  $\beta_1$ -reseptoreiden kautta, kun taas tyypilliset haittavaikutukset johtuvat  $\beta_2$ -reseptoreiden kautta välittyvien fysiologisten mekanismien estymisestä. Kliinisen käytön kannalta merkittävin ero eri beetasalpaajilla on jako epäselektiiviseen ( $\beta_1$ - ja  $\beta_2$ -reseptoreita salpaaviin) ja ensisijaisesti  $\beta_1$ -reseptoreita salpaaviin. Myös sympatomimeettisellä ominaisvaikutuksella on kliinistä merkitystä. Beetasalpaajilla on myös hitaasti ilmenevä, mutta tehokas hypotensiivinen vaikutus, jonka mekanismi on jossain määrin epäselvä (Koulu 2007).

$\beta_1$ -reseptoreiden aktivaatio johtaa 1) sydämen lyöntinopeuden lisääntymiseen, mikä johtuu sinussolmukkeen solujen depolarisaation nopeutumisesta, 2) eteisten ja kammioiden supistusvoima lisääntyy, 3) impulssien johtumisnopeus sydämessä lisääntyy ja 4) kammioissa sijaitsevien tahdistinsolujen spontaani aktiivisuus lisääntyy. Beetasalpaajilla siis pyritään näiden vaikutusten estämiseen (Koulu 2007).

### 4.2 Metoprololi

Metoprololi on  $\beta_1$ -selektiivinen salpaaja eikä sillä ole sympatomimeettistä ominaisvaikutusta. Metoprololi on laajalti käytetty, ja sen teho ja turvallisuus on hyvin dokumentoitu (Heikkilä ym. 2008). Metoprololi voidaan annostella suun kautta (yleensä 23,75–190 mg / vrk) tai suonensisäisesti (yleensä 2,5–20 mg) (Lääketietokeskus 2013).

Metoprololilla on laaja ensikierron metabolia ja sen hyötyosuus suun kautta otettuna on noin 50 %. Metoprololin eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 3,5 tuntia ja kerran vuorokaudessa otettavat valmisteet ovat siksi hitaasti imeytyviä depot-tabletteja. Metoprololi metaboloituu maksassa pääasiassa CYP2D6-entsyymien kautta. Metaboliitit erittyvät virtsan kautta, mutta niillä ei ole todettu merkittävää farmakologista vaikutusta, joten vaikeakaan munuaisten vajaatoiminta ei ole este metoprololin käytölle. Maksan vaikea vajaatoiminta voi olla aihe annoksen pienentämiselle (Lääketietokeskus 2013).

Merkittävät lääkeaineinteraktiot johtuvat CYP2D6-inhibitiosta, joka johtaa metoprololin pitoisuuksien lisääntymiseen. CYP2D6-entsyymiä indusoivia lääkeaineita ei tunneta. Käytetyimmät CYP2D6-entsyymiä inhiboivat lääkeaineet ovat sertraliini, fluoksetiini, paroksetiini ja amitriptyliini. Myös seuraavat vähemmän käytetyt lääkeaineet nostavat metoprololin pitoisuuksia: amiodaroni, bupropioni, difenhydramiini, doksepiini, duloksetiini, flekainidi, haloperidoli, hydroksiklorokiini, kinidiini, klomipramiini, levopromatsiini, melperoni, metadoni, mokloperididi, perfenatsiini, propafenoni, rifampisiini, selekoksibi, simetiidiini, telitromysiini, terbinafiini ja tioridatsiini (Lääketietokeskus 2013).

CYP2D6:n aktiivisuus on geneettisesti määräytyvä ominaisuus, ja erilaisia polymorfismeja tunnetaan kymmeniä (Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee,

Marez ym. 1997). Genotyypin perusteella yksilöt voidaan jakaa hitaisiin (PM, poor metabolizer: 5–10 % väestöstä), keskinopeisiin (IM, intermediate metabolizer: n. 10 % väestöstä), nopeisiin (EM, extensive metabolizer: n. 70–80 % väestöstä) tai ultranopeisiin metaboloijiin (UM, ultrarapid metabolizer: n. 5 % väestöstä) (Griese ym. 1998, Zanger ym. 2001).

CYP2D6-polymorfismilla on suuri vaikutus metoprololin plasmapitoisuuksiin. Metoprololin plasmapitoisuus on keskimäärin viisi kertaa korkeampi hitailla metaboloijilla kuin ei-hitailla metaboloijilla metoprololin pitkäaikaisessa käytössä (Rau ym. 2002 ja 2009). Metoprololin plasmapuhdistuma on keskimäärin yli 10 kertaa korkeampi ultranopeilla metaboloijilla verrattuna hitaisiin metaboloijiin. Hitailla metaboloijilla verenpaine ja syke laskevat enemmän kuin ei-hitailla metaboloijilla (Rau ym. 2009, Bijl ym. 2009).

CYP2D6-polymorfismin kliiniset vaikutukset ovat kuitenkin vielä epäselviä. Hitailla metaboloijilla on joissakin tutkimuksissa todettu enemmän metoprololin aiheuttamia haittavaikutuksia (Wuttke ym. 2002, Bijl ym. 2009), mutta joissakin tutkimuksissa eroja haittavaikutuksissa ei ole havaittu (Zineh ym. 2004, Fux ym. 2005). CYP2D6-genotyypin voi määrittää laboratoriotutkimuksella (HUSLAB).



## 5 Mini-Meto

### 5.1 Tutkimussuunnitelma ja tavoitteet

Tutkimuksen tarkoitus on selvittää miten tavanomainen perfuusio ja ns. mini-perfuusiotekniikkaa vaikuttavat suun kautta otetun beetasalpaaja metoprololin imeytymiseen ensimmäisinä leikkauksen jälkeisinä päivinä. Kontrolliryhmänä on lyövän sydämen tekniikalla leikatut potilaat, joilla perfuusion vaikutus puuttuu kokonaan.

Tutkimuksen päämuuttuja on metoprololin kokonaisimeytyminen,  $AUC_{0-12}$ -arvo (Area Under the Concentration Curve). Ensimmäisenä ja kolmantena leikkauksen jälkeisenä päivänä mitattuja  $AUC_{0-12}$ -arvoja verrataan preoperatiivisesti mitattuihin  $AUC_{0-12}$ -arvoihin. Muina imeytymistä kuvaavina muuttujina lasketaan aika suurimman plasmakonsentraation saavuttamiseen ( $T_{max}$ ) ja suurin plasmakonsentraatio ( $C_{max}$ ). Sydänleikkauksen ja siitä toipumisen vaikutusta metoprololin eliminaation arvioidaan laskemalla eliminaation puoliintumisaika ( $t_{1/2el}$ ) ja lääkkeen poistumisaika elimistöstä (MRT, Mean Residence Time). Turvallisuusmuuttujina arvioidaan haittavaikutuksia ja eteisvärinän ilmenemistä.

Potilaita otetaan tutkimukseen 45 ja heidät satunnaistetaan kolmeen yhtä suureen ryhmään.

Leikkausta edeltävän päivän aamuna potilaat saavat yhden 50 mg:n annoksen tutkimuslääkettä (metoprololi) suun kautta. Muut lääkkeet paitsi beetasalpaajan potilaat voivat ottaa normaalin kliinisen hoitokäytännön mukaisesti. Tutkimuslääke nautitaan vesilasillisen kanssa, ja puolen tunnin ajan lääkkeen ottamisen jälkeen potilas joko istuu tai on seisallaan. Potilaat paastoavat 2 tuntia ennen lääkkeen ottoa. Nesteen nauttimisen voi aloittaa 2 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Ruokailu on sallittu 4 tuntia lääkkeen oton jälkeen. Tutkimuslääkeannos 50 mg uusitaan saman päivän iltana ja leikkauspäivän aamuna. Illalla otettujen lääkeannosten jälkeen ei oteta tutkimusverenäytteitä.

Tutkimuspotilailta otetaan verinäytteet, 3ml, metoprololipitoisuuden määrittämiseksi lääkkeenoton ajankohdasta laskien: lähtötaso ennen lääkkeen ottoa, sitten puolen tunnin välein kolmeen tuntiin saakka ja sen jälkeen 4, 6, 8, ja 12 tuntia lääkkeen ottamisesta.

Leikkauksen jälkeen potilaat saavat metoprololia 50 mg kahdesti päivässä, aamuisin ja iltaisin, heti ensimmäisestä leikkauksenjälkeisestä aamusta alkaen.

Leikkauksen jälkeen tutkimuspotilailta otetaan verinäytteet ensimmäisenä ja kolmantena leikkauksen jälkeisenä päivänä. Näytteet otetaan aamulla annetun tutkimuslääkkeen jälkeen edellä esitellyn suunnitelman mukaisesti.

### 5.2 Oma osallistuminen

Olen osallistunut tutkimuksen käynnistämiseen, tutkimusohjeiden laadintaan, satunnais-tamisen toteuttamiseen ja tutkimuspalaveriin. Olen myös osallistunut tutkimusnäyttei-

den ottamiseen. 25.3.2013 mennessä tutkimuspotilaita on saatu vasta 6, joten tutkimustuloksia ei vielä tässä vaiheessa ole käytettävissä.

## 6 Lähteet

- Ad N, Henry L, Hunt S, Holmes SD, Halpin L. Results of the Cox-Maze III/IV procedure in patients over 75 years old who present for cardiac surgery with a history of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2012 Nov 22. [Epub ahead of print]
- Aime-Sempe C, Folliguet T, Rucker-Martin C ym. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J Am Coll Cardiol*1999;34:1577-86.
- Allessie MA, Boyden PA, Camm J, Kleber GA, Lab MJ, Legato MJ ym. Pathophysiology and Prevention of Atrial Fibrillation. *Circulation* 2001;103:769-777.
- Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:230-46.
- Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC ym. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? *Ann Surg* 1997; 226:501, 11; discussion 511-3
- Andrews TC, Reimold SC, Berlin JA, Antman EM. Prevention of supraventricular arrhythmias after coronary artery bypass surgery. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation* 1991; 84:III236-44.
- Andrikopoulos G, Tzeis S, Maniadakis N ym. Cost-effectiveness of atrial fibrillation catheter ablation. *Europace* 2009;11:147-51
- Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, VanderVliet M ym. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circulation* 1996;94:390-7.
- Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, Healey JS, Morillo CA, Nair MG ym. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *The Cochrane library* 2013.
- Asimakopoulos G, Santa RD, Taggard DP. Effects of posterior pericardiotomy on the incidence of atrial fibrillation and chest drainage after coronary revascularization: a prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:797-9.
- Auer J, Lamm G, Weber T, Berent R, Ng CK, Porodko M, Eber B. Renal function is associated with risk of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Can J Cardiol*. 2007 Sep;23(11):859-63.
- Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C ym. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003;108:3006-10.
- Bagshaw SM, Galbraith PD, Mitchell LB, Sauve R, Exner DV, Ghali WA. Prophylactic amiodarone for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1927-1937.
- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB ym. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-52
- Biancari F, Mahar MAA. Meta-analysis of randomized trials on the efficacy of posterior pericardiotomy in preventing atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:1158-61.
- Bijl MJ, Visser LE, van Schaik RH, Kors JA, Wittteman JC, Hofman A ym. Genetic variation in the CYP2D6 gene is associated with a lower heart rate and blood pressure in beta-blocker users. *Clin Pharmacol Ther*. 2009 Jan;85(1):45-50. doi: 10.1038/clpt.2008.172. Epub 2008 Sep 10.
- Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 755-59.
- Bramer S, ter Woorst J, Martijn W, van Geldorp A., van den Broek KC, Maessen JG ym. Does new-onset postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting affect postoperative quality of life? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; Article in press.
- Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, Jansen PG, van Hardevelt FW, de Beaumont EM ym. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: post-surgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation*. 1997 Nov 18;96(10):3542-8.

- 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.
- Calkins H, Brugada J, Packer DL *et al*. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. *Europace* 2007;9:335-79
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten UM, Savelieva I, Ernst S *et al*. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2010;31:2369-2429.
- Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, Torp-Pedersen C, Van Gelder IC, Mangal B, Beatch G; AVRO Investigators. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:313-321.
- Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH *et al*. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2012;33:2719-2747.
- Chung MK, Martin DO, Sprecher D, *et al*. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104:2886-91.
- 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.
- Connolly SJ. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation* 1999;100:2025-34
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A *et al*; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
- Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL *et al*. Dronedronarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:2268-76
- Cox JL. Cardiac surgery for arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:250-62
- Crystal E, Connolly SJ, Sleik K, Ginger TJ, Yusuf S. Interventions for prevention of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery: a meta-analysis. *Circulation* 2002;106:75-80.
- Creswell LL, Schuessler RB, Rosenboom M, Cox JL. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1993;56:539-49
- Crystal E, Garfinkle MS, Connolly SS, Ginger TJ, Sleik K, Yusuf SS. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD003611.
- Daoud EG, Snow R, Hummel JD, Kalbleisch SJ, Weiss R, Augostini R. Temporary atrial epicardial pacing as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:127-32.
- Deliaargyris EN, Raymond RJ, Guzzo JA, Dehmer GJ, Smith SC, Weiner MS, Roberts CS. Preoperative factors predisposing to early postoperative atrial fibrillation after isolated coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2000 Mar 15;85(6):763-4, A8.
- Dieleman JM, van Paassen J, van Dijk D, Arbous MS, Kalkman CJ, Vandenbroucke JP *et al*. Prophylactic corticosteroids for cardiopulmonary bypass in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 May 11;(5):CD005566. doi: 10.1002/14651858.CD005566.pub3.
- Dorian P, Jung W, Newman D *et al*. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1303-9
- Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB *et al*. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324:781-8
- Echahidi N, Mohty D, Piparot P *et al*. Obesity and metabolic syndrome are independent risk factors for atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2007;116:1213-9

- Ellenbogen KA, Stambler BS, Wood MA ym. Efficacy of intravenous ibutilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter: a dose-response study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:130-6
- Ellinor PT, Low A, Patton KK, et al. C-reactive protein in lone atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2006;97:1346-50.
- EMA. Brinavess : EPAR - Summary for the public. 28.9.2010
- EMA. European Medicines Agency recommends restricting use of Multaq. 22.9.2011. EMA/CHMP/718819/2011.
- Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ ym. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004;291:2851-2855.
- Fux, R. *et al.* Impact of CYP2D6 genotype on adverse effects during treatment with metoprolol: a prospective clinical study. *Clin. Pharmacol. Ther.* 78, 378–387 (2005)
- Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, Rae D, McNeilly JD, Gibson G, Jeffrey RR, Buchan KG, El-Shafei H, Hillis GS. Use of preoperative natriuretic peptides and echocardiographic parameters in predicting new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a prospective comparative study. *Am Heart J.* 2009 Aug;158(2):244-51.
- Gollob MH, Jones DL, Krahn AD, et al. Somatic mutations in the connexin 40 gene (GJA5) in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006;354:2677-88.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ ym. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92
- Griese, E.U. *et al.* Assessment of the predictive power of genotypes for the in-vivo catalytic function of CYP2D6 in a German population. *Pharmacogenetics* 8, 15–26 (1998)
- Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659-666.
- Hakala T, Pitkänen O, Hippeläinen M. Feasibility of predicting the risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery with logistic regression model. *Scand J Surg.* 2002;91(4):339-44
- Hall RI, Smith MS, Rocker G. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg* 1997;85:766-82.
- Halonen J, Hakala T, Auvinen T, Karjalainen J, Turpeinen A, Uusaro A ym. Intravenous administration of metoprolol is more effective than oral administration in the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation* 114;I-1-I-4 2006.
- Halonen J, Hakala T, Järvinen O, Taskinen P, Auvinen T, Tarkka M, Juvonen T ym. Corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery. A randomized controlled trial. *JAMA* 297:1562-1567 2007.
- Halonen J. Prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Väitöskirja* 2011.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-867.
- Heikkilä J, Kupari M, Airaksinen J, Huikuri H, Nieminen MS, Peuhkurinen K. *Kardiologia* 2008.
- Ho KM, Tan JA. Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose-response meta-analysis. *Circulation.* 2009 Apr 14;119(14):1853-66.
- Hogue CW Jr, Domitrovich PP, Stein PK, Despotis GD, Re L, Schuessler RB ym. RR interval dynamics before atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass grafting surgery. *Circulation* 1998;98:429-34.
- Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG ym. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374:534-42
- Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee.  
<http://www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm>
- Hravnak M, Hoffman LA, Saul MI, Zullo TG, Whitman GR, Griffith BP. Predictors and impact of atrial fibrillation after isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* 2002;30:330-7.
- Johnson WD, Ganjoo AK, Stone CD ym. The left atrial appendage: our most lethal human attachment! Surgical implications. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:718-22

- Kalman JM, Munawar M, Howes LG, Louis WJ, Buxton BF, Gutteridge G ym. Atrial fibrillation after coronary bypass grafting is associated with sympathetic activation. *Ann Thorac Surg* 1995;59:502-7.
- Khan MF, Wendel CS, Movahed MR. Prevention of Post-Coronary Artery Bypass Grafting (CABG) Atrial Fibrillation: Efficacy of Prophylactic Beta-Blockers in the Modern Era: A meta-analysis of latest randomized controlled trials. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2013 Jan;18(1):58-68. doi: 10.1111/anec.12004. Epub 2012 Nov 22.
- Koistinen J, Alin M, Vilkki V ja Savola J. Eteisvärinän torakoskooppinen ablaatiohoito. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*:2013;129(1):57-63
- Kolvekar S, D'Souza A, Akhatar P, Reek C, Garratt C, Spyt T. Role of atrial ischaemia in development of atrial fibrillation following coronary artery bypass surgery. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 11 (1997) 70–75
- Koulu M, Tuomisto J ym. *Farmakologia ja toksikologia*. Medicina 2007.
- 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.
- Kourliourous A, Savelieva I, Kiotseoglou A, Jahangiri M, Camm J. Current concepts in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Am Heart J* 2009;157:243-52.
- Lahtinen J, Biancari F, Salmela E, Mosorin M, Satta J, Rainio P ym. Postoperative atrial fibrillation is a major cause of stroke after on-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:1241-4.
- 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
- Lévy S, Breithardt G, Campbell RW ym. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1998;19:1294-32
- Liakopoulos OJ, Chow YH, Kuhn EW, Wittwer T, Borys M, Madershahian N ym. Statins for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic literature review. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:678-686.
- Lim PB, Malcolm-Lawes LC, Stuber T, ym. Intrinsic cardiac autonomic stimulation induces pulmonary vein ectopy and triggers atrial fibrillation in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:638–46.
- Lin CS, Lai LP, Lin JL ym. Increased expression of extracellular matrix proteins in rapid atrial pacing-induced atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007;4:938-49.
- Lindholm CJ, Fredholm O, Möller SJ ym. Sinus rhythm maintenance following DC cardioversion of atrial fibrillation is not improved by temporary precardioversion treatment with oral verapamil. *Heart* 2004;90:534-8
- Lääketietokeskus. *Pharmaca Fennica*.
- Madrid AH, Peng J, Zamora J ym. The role of angiotensin receptor blockers and/or angiotensin converting enzyme inhibitors in the prevention of atrial fibrillation in patients with cardiovascular diseases: meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:1405-10
- Matsuura K, Mogi K, Sakurai M, Kawamura T, Misue T, Hatakeyama I, Takahara Y. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Dec 26 ( Sähköinen ennakkojulkaisu)
- Mahoney EM, Tompson TD, Veledar E, Williams J, Weintraub WS. Cost-effectiveness of targeting patients undergoing cardiac surgery for therapy with intravenous amiodarone to prevent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:737-45.
- Marez D, Legrand M, Sabbagh N, Lo Guidice JM, Spire C, Lafitte JJ, Meyer UA, Broly F. Polymorphism of the cytochrome P450 CYP2D6 gene in a European population: characterization of 48 mutations and 53 alleles, their frequencies and evolution. *Pharmacogenetics*. 1997 Jun;7(3):193-202.

- Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD ym. *A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. J Am Med Assoc* 2004;291:1720-9.
- Mathew JP, Parks R, Savino JS, Friedman AS, Koch C, Mangano DT, Browner WS. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: predictors, outcomes, and resource utilization. MultiCenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *JAMA*. 1996 Jul 24-31;276(4):300-6.
- McNamara RL, Tamariz LJ, Segal JB ym. Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography. *Ann Intern Med* 2003;139:1018-33
- Miller S, Crystal E, Garfinkle M, Lau C, Lashevsky I, Connolly SJ. Effects of magnesium on atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Heart* 2005;91:618-23.
- Mulay A, Kirk MB, Angelini GD, Wishheart ID, Hutter JA. Posterior pericardiectomy reduces the incidence of supraventricular arrhythmias following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 1995;9:150-2.
- Möller H, Penninga L, Wetterslev J, Steinbruchel D, Gluud C. Clinical outcomes in randomized trials of off- vs. on-pump coronary artery bypass surgery: systematic review with meta-analysis and trial sequential analyses. *Eur Heart J* 2008;29:2601-16.
- Oral H, Souza JJ, Michaud GF ym. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med* 1999;340:1849-54
- Patel AA, White CM, Gillispie EL, Kluger J, Coleman CI. Safety of amiodarone in the prevention of postoperative atrial fibrillation: a meta-analysis. *Am J Heart Syst Pharm* 2006;63:829-37.
- Patti G, Chello M, Candura D ym. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative 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.
- Sandesara CM, Chung MK, Van Wagoner DR, Barringer TA, Allen K, Ismail HM ym. A randomized, placebo-controlled trial of omega-3 fatty acids for inhibition of supraventricular arrhythmias after cardiac surgery: the FISH trial. *J Am Heart Assoc* 2012;1:e000547.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J ym. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010 Nov;138(5):1093-100. doi: 10.1378/chest.10-0134. Epub 2010 Mar 18.
- Potpara TS, Lip GY. Lone atrial fibrillation: what is known and what is to come. *Int J Clin Pract* 2011;65:446-57.
- Prasad SM, Maniar HS, Camillo CJ ym. The Cox maze III procedure for atrial fibrillation: long-term efficacy in patients undergoing lone versus concomitant procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1822-8
- Raatikainen MJ, Huikuri HV. Amiodaroni rytmihäiriöiden hoidossa. *Duodecim* 1998;114:1923-36
- Raatikainen MJ, Huikuri HV. Onko ACE-estäjillä ja angiotensiinireseptorin salpaajilla käyttöä eteivärinän hoidossa? *Duodecim* 2003;119:1505-7
- Raatikainen P, Askonen K, Halinen M, Huikuri H, Koistinen J, Lepojärvi M ym. Eteisvärinä. Käypä hoito- suositus. *Duodecim* 2012.
- Rasmussen LH, Larsen TB, Graungaard T, Skjoth F, Lip GY. Primary and secondary prevention with new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: indirect comparison analysis. *BMJ* 2012 Nov 5;345:e7097.
- Rau T., Heide R., Bergmann K., Wuttke H., Werner U. and Feifel, N. et al. Effect of the CYP2D6 genotype on metoprolol metabolism persists during long-term treatment. *Pharmacogenetics* 12: 465-472 2002.
- Rau T, Wuttke H, Michels LM, Werner U, Bergmann K, Kreft, Fromm MF ym. Impact of the CYP2D6 Genotype on the Clinical Effects of Metoprolol: A Prospective Longitudinal Study *Clinical Pharmacology & Therapeutics* (2009); 85, 3, 269-272 doi:10.1038/clpt.2008.218

- Rensma PL, Allesie MA, Lammers WJ, Bonke FI, Schalij MJ. Leght of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res.* 1998;62:395-410.
- Rucker-Martin C, Pecker F, Godreau D, et al. Dedifferentiation of atrial myocytes during atrial fibrillation: role of fibroblast proliferation in vitro. *Cardiovasc Res* 2002;55:38-52.
- Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, Ogawa S, Maruyama Y, Yokotona Y ym. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke* 2006;37:447-51.
- Savelieva I, Camm AJ. Statins and polyunsaturated fatty acids for treatment of atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:30-41.
- Schmitt C, Alt E, Plewan A ym. Low energy intracardiac cardioversion after failed conventional external cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:994-9
- Segal JB, McNamara RL, Miller MR ym. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *J Fam Pract* 2000;49:47-59
- Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN ym. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:709-15
- Soyka LF, Wirtz C, Spangenberg RB. Clinical safety profile of sotalol in patients with arrhythmias. *Am J Cardiol* 1990;65:74A-81A.
- Sun X, Boyce SW, Hill PC, Bafi AS, Xue Z, Lindsay J, Corso PJ. Association of Body Mass Index With New-Onset Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Grafting Operations. *Ann Thorax Surg* 2011;91:1852-9
- Thorén E, Hellgren L, Jidéus L, Ståhle E. Prediction of postoperative atrial fibrillation in a large coronary artery bypass grafting cohort. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012 May;14(5):588-93
- Todd DM, Fynn SP, Walden AP ym. Repetitive 4-week periods of atrial electrical remodeling promote stability of atrial fibrillation: time course of a second factor involved in the self-perpetuation of atrial fibrillation. *Circulation* 2004;109:1434-9.
- Tovonen L, Virtanen V, Happonen J-M, Hedman A, Koistinen J, Pakarinen S ym. Suomalaisen lääkäriseura Duodecim ja Suomen kardiologisen seuran asettama työryhmä. Tahdistinhoito. Käypä hoito – suositus 2010.
- Valtola A, Kokki H, Gregow M, Ojanpera I, Ranta CP, Hakala T. Does coronary artery bypass surgery affect metoprolol bioavailability. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:471-8.
- Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, Kar B, Lee VV, Elayda M ym. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:742-8.
- Vrani SS, Nambi V, Razavi M ym. Preoperative statin therapy is not associated with a decrease in the incidence of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *Am J Heart* 2008 jun;155(6):e53
- White CM, Kluger J, Lertsburapa K, Faheem O, Coleman CI. Effect of preoperative angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use on the frequency of atrial fibrillation after cardiac surgery: a cohort study from the atrial fibrillation suppression trials II and III. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:817-20.
- White HD, Antman EM, Glynn MA, Collins JJ, Cohn LH, Shemin RJ ym. Efficacy and safety of timolol for prevention of supraventricular tachyarrhythmias after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1984;70:479-84.
- Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN ym. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation : a meta-analysis. *Circulation* 2000;101:1138-44
- Wuttke, H. *et al.* Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 72, 429–437 (2002).
- Xu J, Cui G, Esmailian F, et al. Atrial extracellular matrix remodeling and the maintenance of atrial fibrillation. *Circulation* 2004;109:363-8.
- Yue L, Feng J, Gaspo R, et al. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ Res* 1997;81:512-25.
- Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah AS, Habib RH. Obesity and risk of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation* 2005;112:3247-55



- Zaman AG, Alamgir F, Richens T, Williams R, Rothman MT, Mills PG. The role of signal averaged P-wave and serum magnesium as a combined predictor of atrial fibrillation after elective coronary artery bypass surgery. *Heart* 1997;77:527-31.
- 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.
- Zanger, U. M., Fischer, J., Raimundo, S., Stuken, T., Evert, B. O. and Schwab, M. et al. (2001). Comprehensive analysis of the genetic factors determining expression and function of hepatic CYP2D6. *Pharmacogenetics* 11: 573–585.
- Zhang B-C, Che W-L, Li W-M, Xu Y-W. Meta-analysis of P wave character as predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Int J Cardiol*. 2011 Oct 20;152(2):260-2
- Zimmer J, Pezzullo J, Choucair W ym. 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;91:1137-40.
- Zineh I, Beitelshes AL, Gaedigk A, Walker JR, Pauly DF, Eberst K ym. Pharmacokinetics and CYP2D6 genotypes do not predict metoprolol adverse events or efficacy in hypertension. *Clin Pharmacol Ther*. 2004 Dec;76(6):536-44.