

AKUUTIN ETEISVÄRINÄN JÄLKEISET TROMBOEMBOLISET  
KOMPLIKAATIOT

*Tiina Rautiainen*  
Tutkielma  
Lääketieteen koulutusohjelma  
Itä-Suomen yliopisto  
Terveystieteiden tiedekunta  
Lääketieteen laitos/Kardiologia  
Helmikuu 2014

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta  
Lääketieteen laitos  
Lääketieteen koulutusohjelma  
RAUTIAINEN, TIINA: Akuutin eteisvärinän jälkeiset tromboemboliset komplikaatiot  
Opinnäytetutkielma, 30 sivua  
Tutkielman ohjaajat: professori Juha Hartikainen ja LL Marko Nikkinen  
Helmikuu 2014

Asiasanat: eteisvärinä, kardioversio, komplikaatiot, antikoagulaatio

Eteisvärinä on yleisin pitkäkestoinen rytmihäiriö. Sen hoidoksi voidaan valita joko rytmintai sykkeenhallintalinja. Yli 48 tuntia kestäneessä eteisvärinässä täytyy huolehtia lisäksi antikoagulaatiosta aivohalvausriskin pienentämiseksi ja muiden tromboembolisten komplikaatioiden vähentämiseksi. 48 tuntia on vakiintunut eteisvärinän keston aikarajaksi niin suomalaisiin kuin kansainvälisiin hoitosuosituksiin. Alle 48 tuntia kestäneen eteisvärinän ajatellaan olevan turvallista kääntää sinusrytmiin ilman edeltävää antikoagulaatiota. Eteisvärinän kestettyä yli 48 tuntia suositellaan kardioversiota edeltävästi vähintään kolmen viikon hoitotasolla olevaa antikoagulaatiohoitoa.

Tässä tutkimuksessa selvitettiin akuutin eteisvärinän kardioversion jälkeen ensimmäisen 30 vuorokauden aikana ilmaantuvia tromboembolisia komplikaatioita. Lisäksi selvitettiin tromboembolisille komplikaatioille altistavia tekijöitä, erityisesti kardioversioviiveen vaikutusta tromboembolisten komplikaatioiden ilmaantumiseen. Potilasaineisto valikoitui Turun ja Kuopion yliopistollisten keskussairaaloiden sekä Satakunnan keskussairaalan päivystyspoliklinikoiden eteisvärinäpotilaista. Kriteereinä oli, että kardioversio suoritettiin alle 48 tuntia eteisvärinän alusta ja että käytössä ei ollut edeltävästi antikoagulaatiota. Turun ja Kuopion osalta aineisto kerättiin vuosilta 2003–2010 ja Satakunnan keskussairaala- ta vuodelta 2010. 5116 tapausta valikoitui tutkimukseen.

Tutkimustuloksena havaitaan, että keskimääräinen tromboembolisten komplikaatioiden riski on hyvin pieni (0,7 %), kun kardioversio tehdään 48 tunnin kuluessa eteisvärinän alusta. Kuitenkin henkilöillä, joilla on ennestään tromboembolisten komplikaatioiden riskitekijöitä, nousee riski huomattavaksi kardioversioviiveen ylittäessä jo 12 tuntia. Aiempien tutkimusten perusteella tiedossa olevat riskitekijät (diabetes, sydämen vajaatoiminta, korkea ikä, naissukupuoli) nousevat esiin myös tässä tutkimuksessa.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences  
School of Medicine  
Medicine

RAUTIAINEN, TIINA: Thromboembolic complications after acute atrial fibrillation

Thesis, 30 pages

Tutors: Juha Hartikainen, professor, Marko Nikkinen, Licentiate of Medicine

February 2014

Keywords: atrial fibrillation, cardioversion, complications, anticoagulation

Atrial fibrillation is the most common long lasting arrhythmia. Depending on the patient it is possible to choose either rhythm or rate management. If the arrhythmia continues more than 48 hours anticoagulation therapy is needed to prevent the development of stroke and other thromboembolic complications. In both Finnish and international guidelines for atrial fibrillation it is recommended to perform either pharmacological or direct current cardioversion if the arrhythmia has continued for less than 48 hours without preceding anticoagulation therapy. When the arrhythmia exceeds 48 hours, three weeks of therapeutic anticoagulation is recommended prior to the cardioversion.

The goal of this study is to define the risk of thromboembolic complications occurring during 30 days after cardioversion of acute atrial fibrillation. The risk factors for thromboembolic complications were registered. Especially we studied the effect the time delay to the cardioversion has on the incidence of thromboembolic complications. The patients were chosen from Kuopio and Turku University hospitals and Satakunta central hospital. All of the atrial fibrillation patients with cardioversion performed in the hospital emergency room within 48 hours after the onset of the arrhythmia and no concomitant anticoagulation were included in the study. The material was collected between years 2003 and 2010 from the University hospitals and from Satakunta central hospital from the year 2010. 5116 cases were chosen in the study.

The study results imply that it is rather safe to perform cardioversion in 48 hours after the onset of atrial fibrillation without concurrent anticoagulation. The mean risk of thromboembolic complications was 0.7 %. However in patients with risk factors for thromboembolic complications, the risk rises notably even after 12 hours. The same risk factors that are already well known arise also in this study (diabetes, congestive heart failure, old age, sex category female).

## Sisältö

|   |    |
|---|----|
| 1. JOHDANTO .....                         | 5  |
| 2. ETEISVÄRINÄ .....                      | 6  |
| 2.1 Määritelmä ja luokitus .....          | 6  |
| 2.2 Epidemiologia .....                   | 6  |
| 2.3 Syntymekanismit, patofysiologia ..... | 7  |
| 2.4 Altistavat tekijät .....              | 8  |
| 2.5 Seuraukset .....                      | 10 |
| 2.6 Hoitolinjat .....                     | 11 |
| 2.6.1 Eteisvärinän akuuttihoito .....     | 12 |
| 2.6.2 Rytmihallinta .....                 | 14 |
| 2.6.3 Sykkeenhallinta .....               | 16 |
| 2.6.4 Antikoagulaatiolääkitys .....       | 16 |
| 3. TUTKIMUS .....                         | 19 |
| 3.1 Tutkimuksen tarkoitus .....           | 19 |
| 3.2 Tutkimusmenetelmät .....              | 19 |
| 3.3 Tutkimustulokset .....                | 20 |
| 4. POHDINTA .....                         | 24 |
| Lähteet .....                             | 26 |

## 1. JOHDANTO

Akuutin eteisvärinän hoitoon käytetään lääkkeellistä tai sähköistä rytminsiirtoa. Jo aikaisemmin on pohdittu aikarajaa, milloin rytminsiirto on turvallista akuuttitilanteessa suorittaa. 1990-luvulla päädyttiin yhden tutkimuksen perusteella asettamaan raja 48 tuntiin (Laupacis ym. 1995). Sen mukaan alle 48 tuntia kestänyt eteisvärinä on turvallista kääntää sinusrytmiin ilman edeltävää antikoagulaatiohoitoa. Yli 48 tuntia kestänyt eteisvärinä tulisi pyrkiä kääntämään sinusrytmiin vasta 3 viikkoa hoitotasolla olleen antikoagulaatiohoidon jälkeen, jotta tromboemboliset komplikaatiot vältettäisiin. Tämä aikaraja on edelleen suosituksena niin suomalaisessa kuin kansainvälisessäkin eteisvärinän hoitosuosituksessa.

Akuutin eteisvärinän kardioversioon liittyviä lyhyen aikavälin komplikaatioita ei ole varsinaisesti koskaan tutkittu. Tämän tutkimuksen tavoitteena on selvittää tromboembolisten komplikaatioiden ilmaantuvuutta 30 vuorokauden sisällä akuutin eteisvärinän kardioversiosta, kun kardioversio on tehty 48 tunnin kuluessa eteisvärinän alusta. Lisäksi pyritään selvittämään mahdollisia tromboembolisille komplikaatioille altistavia riskitekijöitä. Tromboembolisilla komplikaatioilla tarkoitetaan tässä yhteydessä lähinnä aivohalvausta, mutta myös ohimenevää aivoverenkierron häiriötä (TIA), keuhkoveritulppaa ja muita mahdollisia sydänperäisiä hyytymiä ja tukoksia.

Tutkimus suoritettiin retrospektiivisesti keräämällä tiedot kahden yliopistollisen sairaalan ja yhden keskussairaalan päivystyspoliklinikoilla hoidettujen eteisvärinäpotilaiden sairauskertomuksista. Tiedot kerättiin Turun ja Kuopion yliopistollisten keskussairaaloitten osalta vuosilta 2003–2010 ja Satakunnan keskussairaalaalta vuodelta 2010. Vaatimuksena oli, että eteisvärinä oli kestänyt enintään 48 tuntia kardioversion suoritusajankohtana ja että potilaalla ei ollut antikoagulaatiohoitoa käytössä.

## 2. ETEISVÄRINÄ

### 2.1 Määritelmä ja luokitus

Eteisvärinän aikana eteiset supistelevat nopeasti ja järjestäytymättömästi, niin sähköisesti kuin mekaanisestikin. Eteisvärinä voidaan jakaa alatyyppeihin uusiutumistaipumuksen mukaan. Kohtauksittainen (paroksysmaalinen) eteisvärinä loppuu itsestään viimeistään seitsemässä, mutta tavallisesti alle kahdessa vuorokaudessa. Jatkuva eteisvärinä vaatii sähköisen tai lääkkeellisen rytminsiirron palautuakseen sinusrytmiin. Jos sinusrytmiä ei saavuteta rytminsiirrolla tai rytminsiirron yrittämistä ei katsota aiheelliseksi, kyseessä on pysyvä eteisvärinä. Pitkään jatkuneesta eteisvärinästä puhutaan, kun eteisvärinä on jatkunut yli vuoden, mutta invasiivisella hoidolla voidaan vielä saavuttaa pysyvä sinusrytmi (Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus 2012).

Keston mukaan eteisvärinä voidaan jakaa akuuttiin ja pitkittyneeseen, mikä vaikuttaa olennaisesti rytminsiirtomahdollisuuteen. Alle 48 tuntia kestänyt rytmihäiriö on akuutti, yli 48 tuntia kestänyt on pitkittynyt. Itsenäinen eteisvärinä on kyseessä, kun alle 60-vuotiaalla muuten terveellä henkilöllä esiintyy eteisvärinä (Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus 2012). European Society of Cardiology (ESC) erottelee lisäksi hiljaisen (oireettoman) eteisvärinän, josta on kyse, kun eteisvärinä ilmenee jonkin eteisvärinän seurauksena tulevan sairauden (esim. aivoinfarkti) yhteydessä tai muusta syystä otetussa EKG:ssa sattumalta.

Kohtauksittaisella eteisvärinällä on taipumus muuttua ajan myötä jatkuvaksi. Useiden rytminsiirtojen jälkeen sinusrytmi on yhä vaikeampi saavuttaa, jolloin edelleen jatkuvasta eteisvärinästä kehittyy pysyvä, vaikka rytminsiirto olisikin alun perin onnistunut helposti (Allessie ym. 2001).

### 2.2 Epidemiologia

Eteisvärinän esiintyvyyteen vaikuttavat merkittävästi ikä ja perussairaudet. Alle 60-vuotiailla eteisvärinä on harvinainen, mutta ikääntymisen myötä sen esiintyvyys suurenee (Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus 2012). 40–50-vuotiailla eteisvärinän esiintyvyydeksi on havaittu alle 0,5 %, kun yli 80-vuotiailla esiintyvyys on 15 % (Stewart ym. 2001). Suomalainen Käypä hoito –suositustyöryhmä on arvioinut, että vastaavanlaiset luvut sopivat myös suomalaiseen väestöön. Koska noin kolmasosalla potilaista eteisvärinä on oireeton

(hiljainen eteisvärinä), voi todellinen esiintyvyys olla näitä lukuja suurempi (Kirchhof ym. 2007).

Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla on eteisvärinän esiintyvyys muuta väestöä suurempi. Lievää vajaatoimintaa sairastavista 4 %:lla on eteisvärinä, kun vaikeaa vajaatoimintaa sairastavista eteisvärinä on jopa puolella (Savelieva ja Camm 2004).

Eteisvärinän vuosittainen ilmaantuvuus on alle 40-vuotiailla 0,1 % ja yli 80-vuotiailla lähes 2 %. Väestön ikääntyessä eteisvärinän ilmaantuvuuden on arvioitu ainakin kaksinkertaistuvan seuraavan 50 vuoden aikana (Camm ym. 2010). Yli 40-vuotiailla on noin 25 %:n riski saada elinaikanaan eteisvärinä (Lloyd-Jones ym. 2004). Miehillä eteisvärinän riski on lähes kaksinkertainen saman ikäisiin naisiin verrattuna (Camm ym. 2010).

### **2.3 Syntymekanismit, patofysiologia**

Normaalisti terveessä sydämessä sydämen sähköinen heräte saa alkunsa sinussolmukkeesta, joka sijaitsee oikean eteisen yläosassa. Sinussolmukkeessa on erityisiä tahdistinsoluja, jotka pystyvät spontaanisti depolarisoitumaan. Sinussolmukkeesta tämä sähköinen aktivaatio etenee erilaistunutta johtoratajärjestelmää pitkin eteisistä kammioihin ja edelleen lihas-soluihin, jotka supistuvat. Fysiologisesti myös toinen sydämen johtoratajärjestelmän osa, Hisin kimppu, voi spontaanisti aikaansaada sähköisen aktivaation, kuitenkin huomattavasti hitaammalla taajuudella kuin sinussolmuke. Jos sähköinen heräte saa alkunsa muista kuin edellä mainituista tahdistinsoluista, on kyseessä patologinen tila (Raatikainen ja Huikuri 2008).

Eteisvärinän laukaisevat tiheään toistuvat eteislisälyönnit, jotka useimmiten saavat alkunsa keuhkolaskimoiden tyvialueelta, missä voi olla poikkeavasti sinussolmukkeen ja Hisin kimpun tahdistinsolujen kaltaisia soluja. Eteisvärinä kehittyy, jos näiden depolarisaatorintamien aallonpituus on riittävän lyhyt. Samanlainen kiertoaktivaatiosysteemi voi kehittyä eteisiin, jos eteisten sisäinen johtumisaika ja tehokas refraktaariaika lyhenevät (Allessie ym. 2001). Refraktaariajalla tarkoitetaan depolarisoitumisen jälkeistä aikaa, jolloin solu ei vielä kykene uudelleen depolarisoitumaan. Aallonpituuden lisäksi myös eteisten koko vaikuttaa eteisvärinän kehittymiseen. Eteisten koon kasvaessa mahdollistuu useamman depolarisaatorintaman yhtäaikainen esiintyminen, vaikka aallonpituus olisikin normaali (Raatikainen ja Huikuri 2008).

Eteisvärinän laukaisevien tekijöiden lisäksi tunnetaan useita sitä ylläpitäviä tekijöitä, jotka voivat olla rakenteellisia tai toiminnallisia. Näitä ovat esimerkiksi sympaattinen tai parasympaattinen stimulaatio, hidassykkeisyys, ylimääräiset eteis-kammiojohtoradat ja eteisten venytys (Allessie ym. 2001). Sydämen rakenteelliset poikkeavuudet, kuten eteisten lihashypertrofia, rasvoittuminen ja sidekuduskertymät, lyhentävät eteisten sisäistä johtumisaikaa ja siten altistavat eteisvärinän kehittymiselle ja etenkin sen kroonistumiselle (Raatikainen ja Huikuri 2008). Nämä rakenteelliset poikkeavuudet ovat edellytys myös kiertoaktivaation kehittymiselle eteisissä (Allessie ym. 2001).

Vagaalinen eli parasympaattisen stimulaation aikana alkava eteisvärinä ilmenee tyypillisesti levossa rasituksen tai esimerkiksi ruokailun jälkeen. Sympatikotoninen eteisvärinä alkaa päinvastoin rasituksessa sykkeen kohotessa (Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus 2012). Potilaan sairastaessa jotakin rakenteellista sydänsairautta on useammin kyse sympatikotonisesta eteisvärinästä. Muutoin terveen henkilön saadessa eteisvärinäkohtauksen (itsenäinen eteisvärinä) ilmaantuu se tavallisimmin parasympaattisen stimulaation aikana (Allessie ym. 2001).

Useiden lyhyiden eteisvärinäkohtausten seurauksena ja eteisvärinän jatkuessa pidempään alkavat sydämen eteiset muokkautua eteisvärinää ylläpitäviksi. Eteisissä tapahtuu rakenteellisia ja sähköisiä muutoksia, jotka vaikeuttavat normaalin sinusrytmien palauttamista (Raatikainen ja Huikuri 2008). Eteisvärinän niin sanottu luonnollinen kulku onkin siis jatkumoa aluksi mahdollisesti piilevästä eteisvärinästä kohtauksittaiseen, jatkuvaan ja edelleen pysyvään eteisvärinään ajan kuluessa (Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus 2012).

## **2.4 Altistavat tekijät**

Eteisvärinän kehittymiselle altistavat useat sydänperäiset syyt, mutta myös sydämen ulkopuoliset, esimerkiksi endokrinologiset tai elintapoihin liittyvät, syyt. Yli 70 %:lla eteisvärinäpotilaista on jokin rakenteellinen sydänsairaus tai muu systeemisairaus, joka altistaa rytmihäiriölle (Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus 2012). Noin puolella kohtauksittaista eteisvärinää sairastavista ei ole selvää taustasyitä eteisvärinälle. Jatkovaa tai pysyvää eteisvärinää sairastavilla tämä luku on alle 20 % (Allessie ym. 2001).

Tärkeimpiä eteisvärinälle altistavia sydän- ja verenkiertoperäisiä tekijöitä ovat kohonnut verenpaine, sydämen systolinen vajaatoiminta, sydämen läppäviat ja sepelvaltimotauti



(Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus 2012). Kohonnut verenpaine altistaa paitsi eteisvärinälle myös eteisvärinän mahdollisille komplikaatioille, aivoinfarktille ja systeemiselle veritulpalle (Camm ym. 2010).

Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavista puolella on eteisvärinä. Sydämen vajaatoiminta voi olla joko eteisvärinän seurausta tai sille altistanut tekijä. Vajaatoiminta altistaa eteisvärinälle muun muassa kohottamalla eteisten sisäistä painetta ja vaikuttamalla epäedullisesti sydänläppien toimintaan (Camm ym. 2010).

Noin 30 %:lla eteisvärinäpotilaista on sydämen läppävika (Nabauer ym. 2009). Mitraaliläpän ahtauma tai vuoto aiheuttaa vasemman eteisen venyttymistä, mikä edelleen altistaa eteisvärinälle. Myös aorttaläpän toimintahäiriöt voivat altistaa eteisvärinälle (Camm ym. 2010).

Sepelvaltimotautia on yli 20 %:lla eteisvärinäpotilaista (Nabauer ym. 2009). Mekanismi, jolla komplisoitumaton sepelvaltimotauti vaikuttaa eteisvärinän kehittymiseen on epäselvä, samoin kuin eteisvärinän ja sepelvaltimoiden verenkierron vaikutukset toisiinsa ylipäätään (Goette ym. 2009).

Ikä on merkittävin eteisvärinälle altistava yksittäinen tekijä (Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus 2012). Eteisvärinän esiintyvyys lisääntyy ikääntymisen myötä. Yli 50-vuotiailla riski saada eteisvärinä yli kaksinkertaistuu jokaista kymmentä tulevaa elinvuotta kohti (Benjamin ym. 1994). Ikääntymisen ajatellaan mahdollisesti altistavan eteisvärinälle sydänlihaksessa ikääntymisen myötä usein tapahtuvien muutosten, kuten sidekudosmäärän lisääntymisen ja johtumishäiriöiden seurauksena (Camm ym. 2010).

Muita sydämen ulkopuolisia eteisvärinälle altistavia tekijöitä ja sairauksia ovat muun muassa diabetes, kilpirauhasen toimintahäiriöt, lihavuus ja uniapnea (Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus 2012). Diabetesta on noin 20 %:lla eteisvärinäpotilaista ja lihavia on 25 % (Nabauer ym. 2009, Camm ym. 2010). Kilpirauhasen vajaatoiminta tai liikatoiminta voi yksinään aiheuttaa eteisvärinän ilman muita altistavia tekijöitä, mutta ne ovat melko harvinaisia syitä eteisvärinän taustalla (Nabauer ym. 2009). Uniapnea esiintyy usein yhdessä verenpaineaudin, diabeteksen ja rakenteellisten sydänsairauksien kanssa ja siten kuuluu eteisvärinälle altistaviin tekijöihin. Hengityskatkosten seurauksena sydämen eteiset voivat laajentua ja niiden sisäinen paine suurentua, lisäksi vaikutukset autonomiseen hermostoon voivat altistaa eteisvärinälle (Camm ym. 2010).

Tietyt tekijät voivat laukaista äkillisen, ohimenevän eteisvärinän, joka on hoidettavissa vaikuttamalla tähän taustatekijään. Tällaisia tekijöitä ovat muun muassa alkoholin liika- käyttö, akuutti sydäninfarkti, peri- ja myokardiitti sekä keuhkoembolia (Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus 2012). Erään tutkimuksen mukaan 5–10 %:lla sydäninfarktipotilaista olisi akuutti eteisvärinä (Goldberg ym. 1990).

Eteisvärinäalttiuden geneettistä taustaa ja periytyvyyttä on myös tutkittu ja yksittäisiä eteisvärinälle altistavia ionikanavamutaatioita on löydetty (Andalib ym. 2008).

## 2.5 Seuraukset

Eteisvärinään liittyy muun muassa suurentunut riski tromboembolisten komplikaatioiden kehittymiseen ja ennenaikaiseen kuolemaan, hemodynaamiikan ja sydämen toimintakyvyn heikkenemiseen sekä elämänlaadun huononemiseen. Kuoleman riski on kaksinkertainen eteisvärinäpotilailla sinusrytmissä oleviin verrattuna (Kirchof ym. 2007). Itsenäisesti eteisvärinään liittyvää kuolemanriskiä on vaikea arvioida, koska eteisvärinäpotilailla on usein muitakin sydän- ja verenkiertoelimistön sairauksia ja rytmihäiriölääkkeitä käytössä, jotka nekin lisäävät ennenaikaisen kuoleman riskiä. On kuitenkin todettu, että lieväoireisilla iäkkäillä potilailla jatkuva sinusrytmiin pyrkiminen ei ole kannattavaa, koska tehokas antikoagulaatiohoito on ainoa hoitokeino, jolla on vaikutusta potilaan ennusteeseen (Raatikainen ja Huikuri 2008).

Joka viides aivoinfarkti kehittyy eteisvärinän komplikaationa (Camm ym. 2010). Eteisvärinä onkin merkittävin sydänperäiselle embolisaatiolle altistava tekijä (Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus 2012). Tyypillisesti myös hiljainen, diagnosoimaton eteisvärinä voi aiheuttaa erityisesti kognitiivisin oirein ja dementiana ilmenevän aivoinfarktin (Knecht ym. 2008). Eteisvärinän tyyppi ei vaikuta aivoinfarktin riskin suuruuteen. Kohtauksittaisesta eteisvärinästä kärsivillä on yhtä suuri riski saada aivoinfarkti kuin jatkuvaa tai pysyvää eteisvärinää sairastavilla (Friberg ym. 2010). Sydänperäisen embolian kehittymisen riski on vähäinen alle 48 tuntia kestäneessä eteisvärinässä, mutta riski suurenee nopeasti eteisvärinän jatkuessa (Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus 2012). Kun eteisvärinän kehittymisen taustalla on reumaattinen sydänsairaus, on aivoinfarktin riski huomattavin, jopa 17-kertainen, sinusrytmissä oleviin verrattuna (Fuster ym. 2006). Muilla eteisvärinäpotilailla tämä riski on 2–7-kertainen riskitekijöistä riippuen (Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus 2012).

Eteisvärinän aikana sydämen eteisissä kiertää kaaosmaisesti sähköisiä aktivaatorintamia, minkä takia sydänlihas eteisissä ei pysty supistumaan normaalisti ja eteisupistukset puuttuvat. Sama kaaosmainen sähköinen aktivaatio ei kuitenkaan etene täysin kammioihin ja ne supistuvatkin eteisten kanssa eri tahtiin, mutta kuitenkin normaalitilanteeseen nähden liian nopeasti (Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus 2012). Tämä vaikuttaa hemodynamiikkaan sydämen minuuttitilavuuden pienenemisenä 15–30 % (Clark ym. 1997). Minuuttitilavuuden pieneneminen ja liian nopea kammiovaste heikentävät potilaan suorituskykyä. Terveessä sydämessä vasemman kammion supistumisvireyden ollessa normaali, vaikutus suorituskykyyn on vähäisempi, mutta vajaatoimintaisessa sydämessä tai vasemman kammion ollessa hypertrofoitunut, voi seurauksena olla äkillinen hemodynamiikan heikkeneminen (Lau ym. 1990). Samalla mekanismilla pidempään jatkunut eteisvärinä korkealla kammiovasteella voi myös aiheuttaa sydämen vajaatoimintaa (ns. takykardiamyopatia) (Shinbane ym. 1997).

Eteisvärinästä aiheutuvat oireet mahdollisen toimintakyvyn laskun ohella vaikuttavat potilaiden elämänlaatua heikentävästi. Eteisvärinäpotilaiden elämänlaatu on huonompi rytmihäiriön kuin sinusrytmin aikana sekä huonompi kuin sepelvaltimoiden pallolaajennuksiin tulevilla tai sydäninfarktin sairastaneilla. Eteisvärinästä kärsivien ja vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavien elämänlaadun on arvioitu olevan keskimäärin samalla tasolla elämänlaatua selvittelevissä tutkimuksissa (van den Berg ym. 2001). Kohtauksittainen eteisvärinä koetaan subjektiivisesti hankalampana kuin krooninen eteisvärinä (Raatikainen ja Huikuri 2008). Yhden tutkimuksen mukaan naiset kokevat eteisvärinän heikentävän elämänlaatua enemmän kuin miehet (Paquette ym. 2000).

## **2.6 Hoitolinjat**

Eteisvärinän hoidossa on huomioitava mahdollisten taustasairauksien ja eteisvärinälle altistavien tekijöiden hyvä hoito, harkittava potilaskohtaisesti hoitolinjaksi joko sykkeen- tai rytmihallinta sekä huolehdittava antikoagulaatiohoidosta tarvittaessa. Rytmihallinta tarkoittaa aktiivisesti sinusrytmiin pyrkimistä joko sähköisellä tai lääkkeellisellä rytminsiirrolla sekä toimintoja sinusrytmissä pysymiseksi. Sykkeenhallinnalla pyritään optimoimaan kammiovaste riittävän matalaksi, eteisvärinä siis hyväksytään eikä sinusrytmiin aktiivisesti pyritä (Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus 2012).

Ensimmäisen eteisvärinäkohtauksen yhteydessä pyritään lähes poikkeuksetta palauttamaan sinusrytmi. Rytmihallinta on usein paras hoitolinja myös potilaan ollessa nuori ja fyysisesti aktiivinen, kun rytmihäiriö on kestänyt alle 6 kuukautta, vasen eteinen on normaalin kokoinen ja rytmihäiriön estohoito tehoa hyvin. Myös antikoagulaatiohoidon ollessa vasta-aiheinen tai potilaan toimintakyvyn ollessa huono tai eteisvärinästä aiheutuvat oireet ovat erittäin hankalat maksimaalisesta sykkeenhallintahoidosta huolimatta, tulisi pyrkiä sinusrytmiin (Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus 2012).

Sykkeenhallinta valitaan hoitolinjaksi, kun sinusrytmi on vaikea palauttaa tai siinä on vaikea pysyä. Samoin, jos potilas on eteisvärinän aikana oireeton tai vähäoireinen. Usein lieväoireisilla vanhemmilla potilailla on edullisinta tyytyä eteisvärinään sinusrytmin sijaan, varsinkin, jos taustalla on jokin eteisvärinälle altistava sairaus, kuten sepelvaltimotauti (Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus 2012). Tätä puoltaa myös se, että potilaiden elämänlaadun ja ennusteen on todettu olevan yhtä hyvät riippumatta siitä, valitaanko hoitolinjaksi sykkeen- vai rytmihallinta. Myös verrattaessa kokonaisuolleisuutta ja tromboembolisten komplikaatioiden vaaraa, on sykkeenhallintalinja tässä mielessä merkitsevästi turvallisempi (Testa ym. 2005). Sykkeenhallinta on usein paras hoitolinja myös, mikäli eteisvärinä on kestänyt yli 6–12 kuukautta, eteisvärinä uusiutuu nopeasti estolääkityksestä huolimatta, vasen eteinen on kookas tai potilas ei ole fyysisesti aktiivinen (Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus 2012). Vasemman eteisen poikkimitan ollessa yli 5 cm on sinusrytmin saavuttaminen ja säilyminen epätodennäköistä (McNamara ym. 2003).

### **2.6.1 Eteisvärinän akuuttihoito**

Jos eteisvärinä on kestänyt alle 48 tuntia, voidaan rytminsiirto tehdä turvallisesti samantien. Tromboembolisten komplikaatioiden vaara on tuolloin vähäinen (Camm ym. 2010). Rytmihäiriön kestänyt pidempään tai keston ollessa epäselvä keskitytään aluksi kammiovasteen hidastamiseen, aloitetaan antikoagulaatiolääkitys ja rytminsiirto tehdään myöhemmin. Näin ehkäistään sydänperäisen tromboembolisen komplikaation kehittymistä (Raatikainen ja Huikuri 2008). Mikäli akuutin eteisvärinän taustalla on jokin tiedetty aiheuttaja, kuten sydäninfarkti, sydänlihastulehdus, kilpirauhasen liikatoiminta tai elektrolyytihäiriö, kohdistetaan hoito ensisijaisesti tähän aiheuttajaan ja rytminsiirtoa harkitaan, jos sinusrytmi ei perussyyn hoidosta huolimatta palaudu (Camm ym. 2010). 50–70 %:lla akuu-

tin eteisvärinän saaneista sinusrytmi palautuu itsestään 1–2 vuorokaudessa (Dell'Orfano ym. 1999).

Jos potilaan hemodynamiikka romahtaa eteisvärinän vuoksi, tehdään sähköinen rytminsiirto heti. Muutoin pyritään kammiovaste hidastamaan alle 100/min ennen rytminsiirtoa (Raatikainen 2002). Kammiovasteen hidastamiseen käytetään eteis-kammiojohtumista hidastavia lääkkeitä, ja nopein vaste saadaan käyttäessä niitä laskimonsisäisesti (Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus 2012). Beetasalpaajat ja kalsiuminestäjät (verapamiili ja diltiasiemi) hidastavat tehokkaasti kammiovastetta ja lievittävät akuutin eteisvärinän oireita. Beetasalpaajat käyvät sepelvaltimotautia sairastavalle potilaalle ja oikeina annoksina myös sydämen vajaatoimintaa sairastavalle. Kalsiuminestäjiä puolestaan on varottava käyttämästä sydämen vajaatoiminnan yhteydessä, sillä ne heikentävät vasemman kammion pumppausvoimaa ja voivat siten aiheuttaa vaikean hypotension (Camm ym. 2010). Kalsiuminestäjät käyvätkin hyvin, kun potilaalla ei ole muita sydänsairauksia. Beetasalpaajien etuna on lisäksi niiden katekoliaamiinien proarytmista vaikutusta estävä teho, joka edistää sinusrytmiin pääsemistä ja rytminsiirron jälkeen siinä pysymistä (Raatikainen ja Huikuri 2008). Muita kammiovasteen hidastamiseen mahdollisesti käytettäviä lääkkeitä ovat digoksiini ja amiodaroni. Digoksiini on teholtaan huonompi ja sen vaikutus alkaa hitaammin kuin beetasalpaajilla ja kalsiuminestäjillä (Camm ym. 2010). Vaikeassa sydämen vajaatoiminnassa se voi tulla kuitenkin turvallisuutensa vuoksi kyseeseen (Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus 2012).

Jos rytmihäiriö on kestänyt yli 48 tuntia, tehdään rytminsiirto, kun varfariinihoidon aloituksen jälkeen INR-arvo on ollut hoitotasolla (2–3) vähintään kolmen viikon ajan (Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus 2012). Jos antikoagulaatiolääkitykseksi on valittu dabigatraani, voi rytminsiirron tehdä neljän viikon asianmukaisen lääkkityksen käytön jälkeen (Nagarakanti, ym. 2011). Rytminsiirron voi tehdä saman tien eteisvärinän kestosta huolimatta myös, jos ruokatorven kautta tehdyllä sydämen ultraäänitutkimuksella (transesophageal echocardiogram TEE) on todettu etukäteen, ettei sydämessä ole näkyviä trombeja. Tuolloin aloitetaan samalla ihon alle pistettävä pienimolekyylinen hepariini, jota jatketaan, kunnes INR on hoitotasolla. Tällainen TEE-ohjattu kardioversio voi tulla kyseeseen, jos rytmihäiriö aiheuttaa huomattavia oireita tai pitkäaikainen antikoagulaatiohoito on vasta-aiheinen (Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus 2012).

Rytminsiirto voidaan tehdä joko sähköisesti tai lääkkeellisesti. Sähköinen rytminsiirto suoritetaan kevyen anestesian aikana antamalla tasavirtaisku QRS-heilahdukseen synkronoituina (Raatikainen ja Huikuri 2008). Sähköinen rytminsiirto on lääkkeelliseen rytminsiirtoon verrattuna tehokkaampi ja turvallisempi, se palauttaa sinusrytmin 70–90 %:ssa tapauksista (Södermark ym. 1975). Sähköisellä rytminsiirrolla on vähemmän proarytmisia vaikutuksia (Raatikainen ja Huikuri 2008).

Lääkkeellisen rytminsiirron etuna on sen helpompi toteutus myös avoterveydenhuollossa, siihen ei siis tarvita anestesiaa. Sähköisen kardioversion tapaan lääkkeellisesti tehtävä rytminsiirto on tehokas akuutissa rytmihäiriössä, mutta menettää tehoaan nopeasti rytmihäiriön pitkittyessä (Raatikainen ja Huikuri 2008). Lääkkeelliseen rytminsiirtoon voi lisäksi liittyä erinäisiä lääkehaittavaikutuksia sekä proarytmian vaara. Flekainidi, propafenoni, vernakalanti, amiodaroni ja ibutilidi ovat tehokkaiksi todettuja rytmihäiriölääkkeitä rytminsiirrossa käytettäviksi (Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus 2012).

### **2.6.2 Rytmihallinta**

Rytmihallinta hoitolinjana tarkoittaa keinoja, joilla pyritään estämään eteisvärinän uusiutuminen. Se sisältää niin lääkkeellisiä keinoja kuin kajoavaakin hoitoa sisältäen tahdistin-, katetriablaatio- sekä kirurgiset hoitomuodot. Rytmihäiriölääkkeillä pystytään estämään noin 50–60 % uusiutuvista eteisvärinöistä vuoden kuluessa (Raatikainen ja Huikuri 2008).

Rytmihäiriön estolääkityksenä voidaan käyttää samoja edellä mainittuja rytmihäiriölääkkeitä kuin lääkkeellisessä rytminsiirrossa. Rytmihäiriölääkkeet jaotellaan Vaughan-Williamsin luokituksen mukaisesti kuuteen eri luokkaan: IA, IB, IC, II, III, IV. Ryhmien IA ja IB lääkkeitä lukuun ottamatta nämä lääkkeet ovat Suomessa käytössä eteisvärinän estohoitona. Ryhmän IC lääkkeet flekainidi ja propafenoni ovat ensisijaisia itsenäisessä eteisvärinässä (Raatikainen ja Huikuri 2008). Terve sydämissä ne ovat turvallisia käyttää ja aiheuttavat harvoin vakavia haittavaikutuksia (Hughes ym. 1992). Rakenteellinen sydänvika, sairastettu sydäninfarkti ja sydämen vajaatoiminta ovat vasta-aiheita ryhmän IC rytmihäiriölääkkeiden käytölle. Sydäninfarktin sairastaneiden kuolleisuus lisääntyi 2,5-kertaiseksi flekainidin käytön seurauksena verrattuna lumelääkkeeseen (Echt ym. 1991). Rakenteellisten sydänsairauksien poissulkemiseksi ennen flekainidin tai propafenonin aloittamista on aina tehtävä sydämen ultraäänitutkimus (Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus 2012).

Ryhmään III kuuluva amiodaroni on tehokkain eteisvärinän estoon käytössä oleva lääke, mutta se ei sovi ensilinjan lääkkeeksi sydämen ulkopuolisten haittavaikutustensa sekä lääkeyhteisvaikutustensa takia (Camm ym. 2010). Ryhmän IC lääkkeistä poiketen amiodaroni sopii myös sydäninfarktin sairastaneille ja sydämen vajaatoiminnan yhteydessä, mutta vaatii huolellista seuranta (Siddoway 2003).

Dronedaroni on amiodaronin johdos ja sillä on kaikkien Vaughan-Williamsin ryhmien mukaisia vaikutuksia. Dronedaroni on lumelääkettä tehokkaampi eteisvärinän estohoitona, mutta amiodaronia heikompi (Touboul ym. 2003, Piccini ym. 2009). Erityisesti sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla dronedaroni voi eteisvärinää estävän tehonsa lisäksi jopa itsenäisesti vähentää sairaalahoidon tarvetta ja kuolleisuutta (Hohnloser ym. 2009). Sen käytölle ehdottomia vasta-aiheita ovat kuitenkin sydämen vajaatoiminta sekä pysyvä eteisvärinä, koska niiden yhteydessä dronedaronin käytön on havaittu lisäävän kuolleisuutta (Køber ym. 2008, Connolly ym. 2011). Hoidon aikana potilaat ovat tiheässä seurannassa. Seurattavia asioita ovat sydämen rytmi ja pumppauskyky sekä maksan ja keuhkojen toimintakokeet (Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus 2012).

Avoterveydenhuollossakin aloitettavaksi sopivia rytmihäiriölääkkeitä ovat beetasalpaajat. Ne tosin tehoavat yksin käytettynä melko harvoin, mutta toiseen rytmihäiriölääkkeeseen yhdistettynä lisäävät tämän tehoa ja vähentävät proarytmisia vaikutuksia (Grönfeld ja Hohnloser 2003). Beetasalpaajat sopivat hyvin kohonneesta verenpaineesta kärsiville, sydämen vajaatoimintaa sairastaville sekä sydäninfarktin jälkeen (Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus 2012).

Katetriablaatiota voidaan käyttää eteisvärinän hoitomuotona huonosti lääkehoidolle reagoivissa, voimakasoireisissa tapauksissa (Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus 2012). Siinä yleensä keuhkolaskimoiden tyvialueella sijaitsevat rytmihäiriöpesäkkeet eristetään eteiskudoksesta radiotaajuusenergiaa hyväksikäyttäen (Raatikainen ja Huikuri 2008). Tällainen toimenpide tehoaa 60–85 %:lla itsenäistä kohtauksittaista eteisvärinää sairastavista, joilla lääkehoito on todettu hyödyttömäksi. Jos taustalla on lisäksi rakenteellinen sydänvika tai rytmihäiriö on jatkunut pitkään, ovat tulokset huonompia (Camm ym. 2010). Eteisvärinän kirurginen- ja tahdistinhoito ovat vähemmän käytössä (Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus 2012).

### 2.6.3 Sykkeenhallinta

Sykkeenhallinnassa pyritään mahdollisimman optimaaliseen kammiovasteeseen, kun eteisvärinää ei pyritä aktiivisesti kääntämään sinusrytmiin. Tässä käytetään jälleen edellä mainittuja rytmihäiriölääkkeitä, yleisimmin beetasalpaajia niiden tehokkuuden ja turvallisuuden vuoksi. Syketavoitteet ovat levossa 60–80/min ja kevyessä rasituksessa 90–115/min (Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus 2012).

Lääkityksen lisäksi kammiovasteen optimoimiseksi pysyvässä eteisvärinässä on mahdollista käyttää eteis-kammiosolmukkeiden katetriablaatiota. Se tulee lähinnä kysymykseen, kun yhdistelmälääkitykselläkään ei saada kammiovastetta riittävän matalaksi tai lääkkeiden käyttöön liittyy huomattavia haittoja. Toimenpiteessä aiheutetaan eteis-kammiokatkos katetriablaatiolla, jolloin sähköinen aktivaatio ei etene ollenkaan tiheästi aktivoituvista eteisistä kammioihin. Toimenpidettä seuraa pysyvän tahdistimen asennus. Kohtauksittaisessa eteisvärinässä voidaan käyttää fysiologista tahdistinta, joka sinusrytmin aikana tahdistaa kammioita eteisten rytmin mukaisesti ja eteisvärinän aikana hitaammin toimien kammiotahdistimena. Pysyvässä eteisvärinässä vain kammiotahdistin tulee katetriablaation jälkeen kyseeseen (Raatikainen ja Huikuri 2008).

### 2.6.4 Antikoagulaatiolääkitys

Sydänperäisen embolisaation estäminen asianmukaisella lääkityksellä on eteisvärinäpotilaan ennusteen kannalta tärkein hoito (Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus 2012). Riski saada aivohalvaus on yhtä suuri sekä kohtauksittaisessa että pysyvässä eteisvärinässä, kuten myös oireisessa ja oireettomassa eteisvärinässä (Hart ym. 2000, Camm ym. 2010).

Tromboembolisten komplikaatioiden vaaran arvioimisessa käytetään hyväksi CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-pisteystystä. Siinä otetaan huomioon mahdollinen sydämen vajaatoiminta, kohonnut verenpaine, ikä, diabetes, aiempi aivohalvaus tai ohimennyt aivoverenkierronhäiriö, valtimosairaus sekä sukupuoli (taulukko 1). Antikoagulaatiolääkitystä suunniteltaessa on otettava huomioon tukosriskin lisäksi myös verenvuotovaara. Vuotovaaran arvioimiseksi on kehitetty vastaavanlainen HAS-BLED-pisteystys, jossa huomioidaan verenvuotoriskiä lisäävät tekijät: korkea verenpaine, maksan tai munuaisten vaikea toimintahäiriö, aikaisempi aivohalvaus, verenvuototaipumus, INR-arvojen vaihtelu, korkea ikä sekä vuotoriskiä



lisäävä lääkitys tai alkoholin runsas käyttö (taulukko 2) (Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus 2012).

TAULUKKO 1. Tromboembolisten komplikaatioiden vaaran arviointi CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-pistetyksen avulla (Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus 2012).

| Riskitekijä                  |                             | Pisteet |
|------------------------------|-----------------------------|---------|
| Congestive heart failure     | Sydämen vajaatoiminta       | 1       |
| Hypertension                 | Kohonnut verenpaine         | 1       |
| Age $\geq$ 75 years          | Ikä $\geq$ 75 vuotta        | 2       |
| Diabetes                     | Diabetes                    | 1       |
| S <sub>2</sub> stroke or TIA | Aiempi aivohalvaus tai TIA  | 2       |
| Vascular disease             | Valtimosairaus <sup>1</sup> | 1       |
| Age 65-74 years              | Ikä 65-74 vuotta            | 1       |
| Sex category female          | Naissukupuoli               | 1       |

<sup>1</sup>Aiempi sydäninfarkti, aortankaaren plakki tai vaikea perifeerinen valtimosairaus

TAULUKKO 2. Vuotovaaran arviointi HAS-BLED-pistetyksen avulla (Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus 2012).

| Riskitekijä                       |  | Pisteet      |
|-----------------------------------|--|--------------|
| Hypertension                      | Systolinen verenpaine yli 160 mmHg                       | 1            |
| Abnormal liver or kidney function | Maksan tai munuaisten vaikea toimintahäiriö              | 1 molemmista |
| Stroke                            | Aikaisempi aivohalvaus                                   | 1            |
| Bleeding                          | Verenvuototaipumus <sup>1</sup>                          | 1            |
| Labile INR                        | INR-arvojen vaihtelu                                     | 1            |
| Elderly                           | Ikä yli 65 vuotta  | 1            |
| Drugs or alcohol                  | Vuotoriskiä lisäävä lääkitys tai alkoholin runsas käyttö | 1 molemmista |

<sup>1</sup>Syöpä, anemia, trombosytopenia, trombosyyttinen toimintahäiriö, aiempi vuoto

Sydänperäisten embolioiden ehkäisemiseksi käytettyjä lääkkeitä ovat varfariini, asetyylisalisyylihappo (ASA), klopidoogreeli sekä uudet antikoagulantit (dabigatraani, rivaroksabaani, apiksabaani).

Varfariini on merkitsevästi tehokkaampi ehkäisemään eteisvärinästä aiheutuvia aivohalvauksia kuin ASA (van Walraven ym. 2002). Varfariinihoidon seurannassa käytetty INR-

arvo tulisi olla välillä 2–3, jotta siitä aiheutuvat haitat ja hyödyt olisivat tasapainossa (White ym. 2007).

Viime vuosina varfariinin rinnalle on tullut myös uusia antikoagulantteja. Dabigatraani on suora trombiininestäjä ja rivaroksabaani sekä apiksabaani ovat hyytymistekijä Xa:n estäjiä (Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus 2012). RE-LY-tutkimuksessa verrattiin keskenään dabigatraania kahdella eri annoksella varfariiniin INR-arvon ollessa välillä 2–3. Dabigatraani-annos 150 mg x 2 estää aivohalvauksia merkitsevästi paremmin kuin varfariini ja kalionsisäisten verenvuotojen määrä on vähäisempi. Dabigatraani-annos 110 mg x 2 estää aivohalvauksia yhtä tehokkaasti kuin varfariinin, mutta verenvuotoja esiintyy vähemmän (Connolly ym. 2011). Kun rivaroksabaania annoksella 20 mg x 1 verrattiin varfariiniin, todettiin vastaavanlaiset tulokset: rivaroksabaani ehkäisee aivohalvauksia merkitsevästi paremmin kuin varfariini (Patel ym. 2011). Apiksabaani annoksella 5 mg x 2 ehkäisee aivohalvauksia myös merkitsevästi tehokkaammin kuin varfariini ja aiheuttaa vähemmän verenvuotokomplikaatioita (Granger ym. 2011). Uusia antikoagulantteja käytettäessä ei tarvita rutiininomaista verenhytyymistä mittaavien arvojen seuranta, toisin kuin varfariinia käytettäessä.

Dabigatraanin, rivaroksabaanin ja apiksabaanin kaikkien yhteinen heikkous on vasta-aineen puuttuminen. Verenvuototapauksessa lääkkeiden antikoagulaatiovaikutus väistyy varmuudella vasta metabolian kautta, kun taas varfariinin vaikutus on kumottavissa K-vitamiinilla. Suomalaisessa hoitosuosituksessa on otettu kanta, että kliinisesti uusien antikoagulanttien aivohalvauksia ehkäisevä teho on varfariinin tasoinen INR-arvon ollessa hoitotasolla. Hyödyt ja haitat huomioon ottaen varfariini on siis edelleen ensisijainen antikoagulaatiohoito eteisvärinäpotilaille Suomessa. Tietyille potilasryhmille sekä varfariinihoidon ollessa sopimaton, voidaan harkita uudempia antikoagulantteja (Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus 2012).

### 3. TUTKIMUS

#### 3.1 Tutkimuksen tarkoitus

Nykysuositusten mukaista on aloittaa antikoagulaatiohoito kolmeksi viikoksi ennen ja neljäksi viikoksi jälkeen kardioversion, jos eteisvärinä on kestänyt yli 48 tuntia. Alle 48 tuntia kestäneen eteisvärinän ajatellaan olevan turvallista kääntää sinusrytmiin ilman antikoagulaatiota. Tämä jaottelu ei kuitenkaan perustu varsinaisesti tieteellisiin tutkimustuloksiin vaan enemmänkin kliiniseen kokemukseen (Fuster ym 2006). Tämän tutkimuksen tarkoitus oli selvittää akuutin eteisvärinän (<48 tuntia) kardioversioon liittyvien tromboembolisten komplikaatioiden määrää kardioversion viiveeseen liittyen, kun käytössä ei ollut antikoagulaatiota.

Aiempien tutkimusten perusteella on tiedossa, että lyhyisiinkin eteisvärinäpyrähdyksiin liittyy sydänperäisen trombin muodostusta. Jo 15 minuuttia jatkuvan rytmihäiriön jälkeen eteisissä on havaittu olevan hyytymämuodostusta ennakoivia muutoksia ja ruokatorven kautta tehdyissä sydämen ultraäänitutkimuksissa on osoitettu eteisissä hyytymiä jo alle 48 tuntia kestäneissä eteisvärinäkohtauksissa (Kleemann ym. 2009, Lim ym. 2013). Tromboembolisten komplikaatioiden riski on siis olemassa jo vähemmänkin aikaa kestäneen eteisvärinän jälkeen, vaikka toimenpiteen aikaista antikoagulaatiota ei rutiinisti suositellaan alle 48 tuntia kestäneessä eteisvärinässä.

#### 3.2 Tutkimusmenetelmät

Kyseessä on monikeskustutkimus, jossa on mukana Kuopion ja Turun yliopistolliset keskussairaalat sekä Satakunnan keskussairaala. Tutkimukseen otettiin mukaan kaikki näiden sairaaloiden ensiapupoliklinikoilla hoidetut yli 18-vuotiaat eteisvärinäpotilaat (ICD-10-diagnosikoodilla I48), joilla kardioversio oli tehty alle 48 tuntia eteisvärinän alusta. Seurannan mahdollistamiseksi tutkimukseen valittiin vain potilaat, jotka kuuluvat kyseisen keskussairaalan hoitopiiriin. Kaikki nämä keskussairaalat ovat omassa sairaanhoitopiirisään ainoita hoitoyksiköitä, jotka ovat vastuussa tromboembolisten komplikaatioiden akuuttihoidosta.

Kaiken kaikkiaan 7660 kardioversiota suoritettiin kyseisten sairaaloiden ensiapupoliklinikoilla 3143 eri potilaalle, niin että kardioversio oli tehty alle 48 tuntia eteisvärinän alusta.

Tapaukset valittiin yliopistosairaaloiden osalta vuosilta 2003–2010 ja Satakunnan keskussairaalan rekisteristä vuodelta 2010. Onnistuneita kardioversioita (sinusrytmi kotiuttamisvaiheessa) oli yhteensä 7237 ja näistä 5116, 2481 eri potilaalla, oli sellaisia, joissa minikäänlaista antikoagulaatiota ei ollut toimenpiteen aikana eikä sen jälkeen käytössä. Nämä 5116 tapausta on otettu mukaan tähän tutkimukseen.

Tiedot ennalta olleista riskitekijöistä sekä mahdollisista tromboembolisista komplikaatioista kerättiin retrospektiivisesti läpikäymällä potilaiden sairauskertomuksia. Eteisvärinä oli jokaisessa tapauksessa varmistettu 12-kytkentäisellä EKG:lla vallitsevien hoitosuositusten mukaisella kriteeristöllä. Tutkimusaineisto on jaettu kolmeen ryhmään kardioversioviiveen perusteella: alle 12 tuntia (ryhmä 1), 12–24 tuntia (ryhmä 2) sekä 24–48 tuntia (ryhmä 3).

Päätetapahtumina pidettiin tromboembolisia komplikaatioita, jotka ilmenivät 30 päivän seurannassa kardioversiosta. Varma tromboembolinen komplikaatio määriteltiin aivohalvauksena, joka oli varmennettu joko kuvantamisella (tietokonetomografia tai magneettikuvaus), leikkauksella tai ruumiinavauksessa. Todennäköisinä tromboembolisina komplikaatioina pidettiin ohimenevää aivoverenkierron häiriötä (TIA), jota ei ollut varmennettu kuvantamisella, sekä muita kliinisesti todettuja tukoksia, joita ei myöskään pystytty kuvantamisella todentamaan. Kaikki tutkimuksessa ilmenneet päätetapahtumat varmennettiin ainakin kahden eri tutkimustiimiin kuuluvan henkilön toimesta.

Tutkimusaineiston tilastollisessa analysoinnissa käytettiin SAS- ja SPSS-ohjelmia. Ryhmiin vertailuun käytettiin seuraavia testejä:  $\chi^2$ -testi, Fisherin tarkka testi, t-testi, Wilcoxonin ei-parametrinen testi. Myös GENMOD-proseduuria käytettiin analysoinnissa.

### 3.3 Tutkimustulokset

2440 (47,7 %) kardioversiota suoritettiin alle 12 tuntia eteisvärinäoireiden alettua, 1840 (36,0 %) kardioversiota välillä 12–24 tuntia ja 836 (16,3 %) välillä 24–48 tuntia oireiden alusta. Taulukossa 3 on eritelty, kuinka tutkimuspotilaat jakautuvat erilaisten ennakkotietojen perusteella näihin kolmeen eri aikaryhmään. Merkittävimmät havainnot ovat, että naisilla viive kardioversioon oli keskimäärin lyhyempi kuin miehillä ( $p=0.0001$ ) ja että tiedossa oleva sydämen vajaatoiminta oli yleisempää 24–48 tunnin ryhmässä ( $p=0.03$ ). Lisäksi on havaittavissa, että eteisvärinän jatkuessa pidempään tehtiin suhteessa enemmän sähköisiä kuin lääkkeellisiä kardioversioita (85,0 % ryhmässä 1, 89,5 % ryhmässä 2 ja 92,0 %

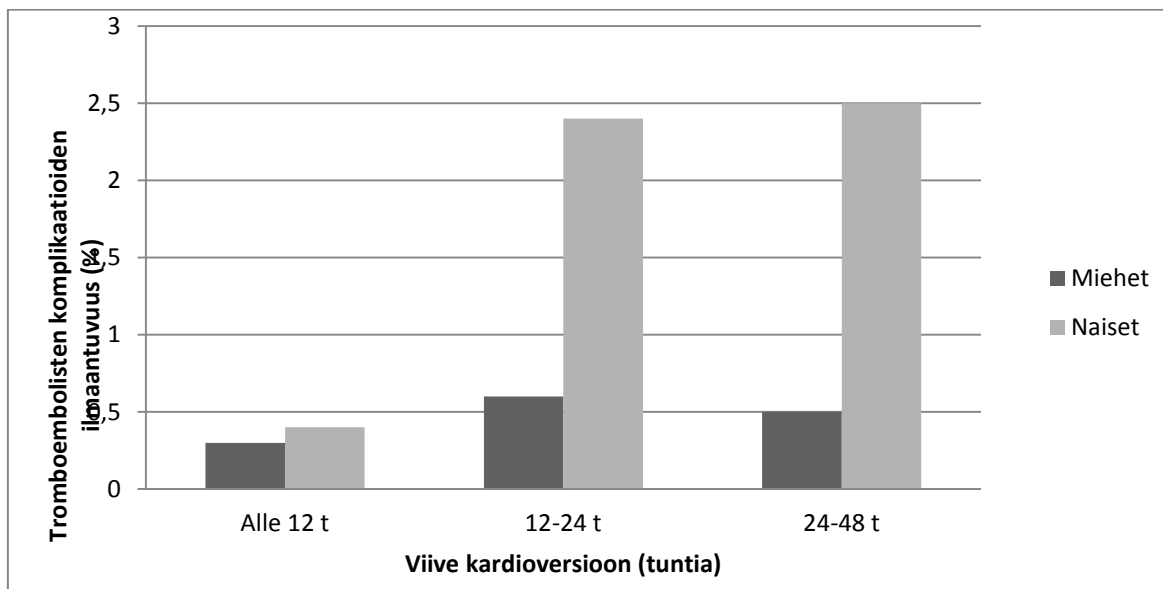
ryhmässä 3,  $p < 0.001$ ). Kammiotaaajuuden havaittiin olevan myös hitaampi pidemmän kardioversiioviiveen ryhmässä kuin viiveen ollessa alle 12 tuntia (114/min – 108/min – 105/min,  $p < 0.001$ ).

TAULUKKO 3. Tutkimuspotilaiden jakautuminen eri aikaryhmiin ennakkotietojen perusteella.

|  | Viive kardioversioon     |                        |                       | P-arvo |
|--|--------------------------|------------------------|-----------------------|--------|
|  | Alle 12 tuntia<br>n=2440 | 12-24 tuntia<br>n=1840 | 24-48 tuntia<br>n=836 |        |
| Ikä, keskiarvo (SD), vuotta  | 61.3 (12.2)              | 60.5 (12.7)            | 61.7 (12.5)           | .34    |
| Naissukupuoli, n (%)   | 851 (34.9)               | 551 (30.0)             | 236 (28.2)            | <.001  |
| Korkea verenpaine, n (%)   | 1117 (45.8)              | 833 (45.3)             | 374 (44.7)            | .86    |
| Diabetes, n (%)  | 207 (8.5)                | 129 (7.0)              | 73 (8.7)              | .15    |
| Valtimosairaus, n (%)  | 555 (22.8)               | 407 (22.2)             | 183 (21.9)            | .83    |
| Sairastettu sydäninfarkti, n (%)   | 171 (7.0)                | 104 (5.7)              | 54 (6.5)              | .20    |
| Aspiriini tai klopidogreeli, n (%)   | 1180 (48.4)              | 889 (48.3)             | 402 (48.1)            | .99    |
| Sydämen vajaatoiminta, n (%)   | 78 (3.2)                 | 63 (3.4)               | 43 (5.1)              | .03    |
| Aiempi tromboembolinen komplikaatio, n (%)   | 142 (5.8)                | 106 (5.8)              | 43 (5.1)              | .76    |
| CHADS <sub>2</sub> pisteytys, n (%)  |                          |                        |                       | .25    |
| 0-1  | 2039 (47.8)              | 1546 (36.3)            | 679 (15.9)            |        |
| 2  | 265 (45.7)               | 202 (34.8)             | 113 (19.5)            |        |
| 3-6  | 136 (50.0)               | 92 (33.8)              | 44 (16.2)             |        |
| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc pisteytys, n (%)                            |                          |                        |                       | .80    |
| 0-1  | 1260 (47.1)              | 984 (36.7)             | 434 (16.2)            |        |
| 2  | 486 (47.2)               | 365 (35.4)             | 179 (17.4)            |        |
| 3-5  | 634 (49.4)               | 446 (34.7)             | 204 (15.9)            |        |
| >5   | 59 (49.2)                | 42 (35.0)              | 19 (15.8)             |        |
| Kardioversioiden lukumäärä, n (%)  |                          |                        |                       | .27    |
| 1  | 1164 (46.9)              | 907 (36.6)             | 410 (16.5)            |        |
| 2-5  | 1038 (49.2)              | 742 (35.2)             | 328 (15.6)            |        |
| >5   | 238 (45.2)               | 191 (36.2)             | 98 (18.6)             |        |
| Sähköinen kardioversio, n (%)  | 2074 (85.0)              | 1645 (89.5)            | 769 (92.0)            | <.001  |
| Eteisvärinä 30 päivän sisällä ennen nykyistä eteisvärinää ja kardioversiota, n (%) | 257 (10.5)               | 200 (10.9)             | 87 (10.4)             | .90    |
| Eteisvärinän kammiovaste, keskiarvo (vaihtelu), lyöntiä/min                        | 114 (50-260)             | 108 (38-196)           | 105 (46-195)          | <.001  |

38 varmaa tromboembolista komplikaatiota ilmaantui 5116 onnistuneen kardioversion jälkeen. Näistä 31 oli aivohalvauksia ja 4 TIA-kohtauksia. Kaksi potilasta sai keuhkoveritulpan ja 11 kuoli 30 päivän seuranta-aikana. Näistä kolmella oli kuolemaan johtanut aivohalvaus. Yksi potilas kuoli aorttadissekatioon, joka ilmaantui 24 tunnin sisällä kardioversiosta, mutta joka tuskin liittyi itse kardioversioon. Komplikaatiot ilmaantuivat välillä 1–27 päivää kardioversion jälkeen mediaanin ollessa kaksi päivää ja keskiarvon 4,6 päivää. Suuria vuotokomplikaatioita ei seurannassa ilmaantunut.

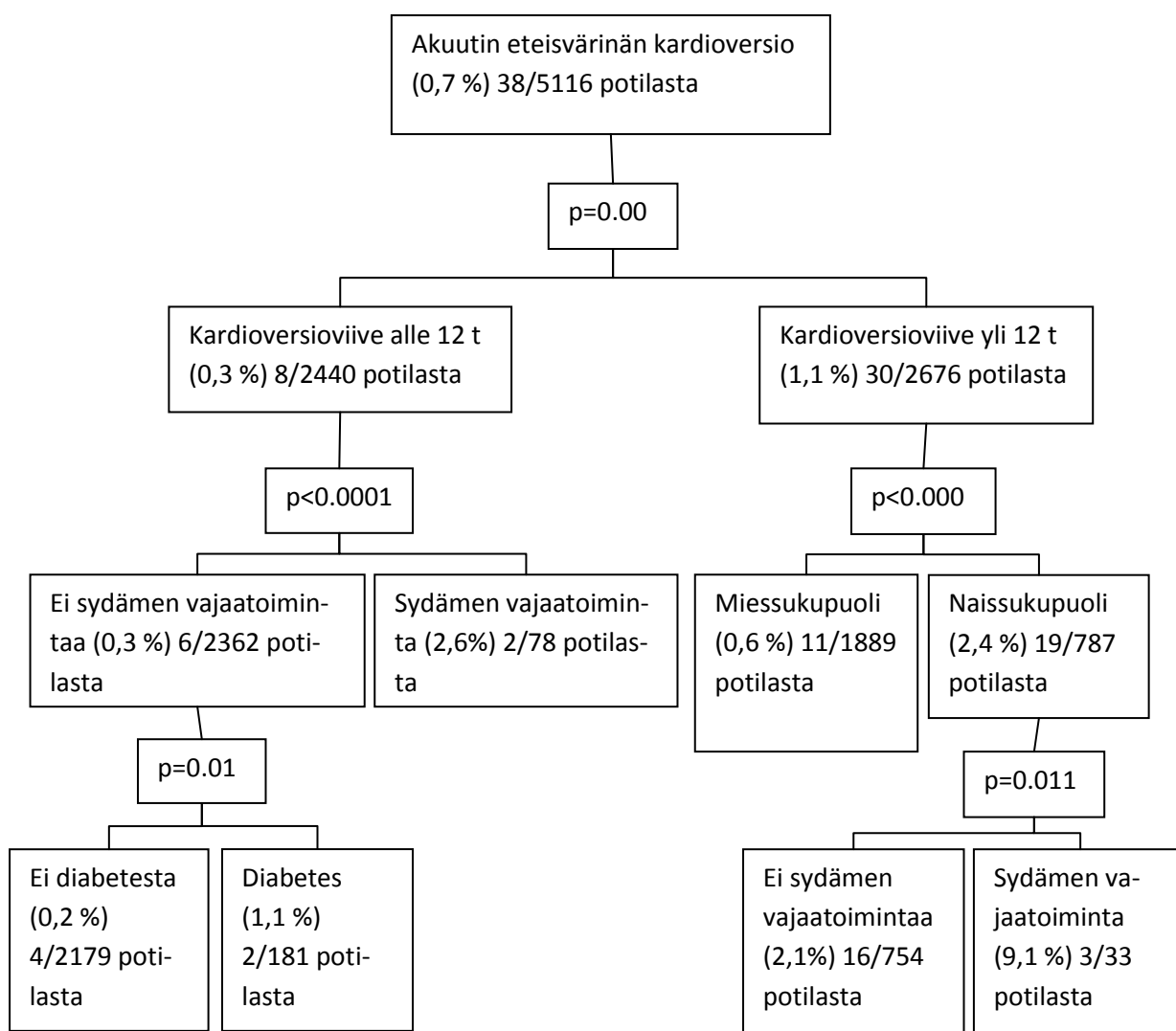
Riski tromboembolisille komplikaatioille oli yli kolminkertainen kardioversioviiveen ylittäessä 12 tuntia (0,3 %, 1,1 %, 1,1 % ryhmissä 1–3,  $p=0.004$ ). Verrattaessa alle 12 tunnin viiveellä tehtyjen kardioversioiden ryhmää 12–48 tunnin viiveen ryhmään, nousee tromboembolisten komplikaatioiden riski 3,7 - kertaiseksi ( $p=0.001$ ). Tilastollisesti merkitsevä ero oli kuitenkin havaittavissa vain naisten kohdalla tromboembolisten komplikaatioiden määrän lisääntyneenä 0,4 %, 2,4 %, 2,5 % ryhmissä 1-3 ( $p=0.001$ ). Miesten kohdalla vastaavat luvut ovat 0,3 %, 0,6 %, 0,5 % ( $p=0.5$ ) eli merkitsevää muutosta tromboembolisissa komplikaatioissa ei ole havaittavissa riippuen kardioversioviiveestä (kuva 1.).



KUVA 1. Tromboembolisten komplikaatioiden ilmentuvuus naisilla ja miehillä kardioversioviiveestä riippuen.

Kuten jo aikaisempienkin tutkimusten perusteella on havaittu, yksittäiset kardioversion jälkeisiä tromboembolisia komplikaatioita ennustavat tekijät vaikuttavat olevan ikä yli 60

vuotta, naissukupuoli, diabetes ja sydämen vajaatoiminta. Sama tulos oli havaittavissa myös tässä tutkimuksessa, mutta lisäksi kardioversioviiveen havaittiin olevan merkittävä ennustekijä. Kardioversion viiveen suhteen suurin riski tromboembolisille komplikaatioille havaittiin ryhmässä, jossa potilaina oli sydämen vajaatoimintaa sairastavia naisia ja kardioversio suoritettiin yli 12 tuntia oireiden alusta (9,1 %). Pienin riski oli puolestaan ryhmässä, jossa potilailla ei ollut sydämen vajaatoimintaa eikä diabetesta ja kardioversio suoritettiin alle 12 tuntia oireiden alusta (0,2 %). Tätä riskin muutosta havainnollistetaan kuvassa 2.



KUVA 2. Tromboembolisten komplikaatioiden ilmaantuvuus eri riskitekijöillä.

## 4. POHDINTA

Tutkimuksen perusteella tromboembolisten komplikaatioiden riski on keskimääräisesti pieni (0,7 %), kun kardioversio suoritetaan nykysuositusten mukaisesti alle 48 tuntia eteisvärinän alusta. Kuitenkin riskitekijöiden ja kardioversioviiveen lisääntyessä nousee myös komplikaatoriski huomattavasti. Näitä tukosriskiä lisääviä tekijöitä ovat tunnetusti korkea ikä, diabetes ja sydämen vajaatoiminta. Samat riskitekijät nousivat esiin myös tässä tutkimuksessa. Tromboembolisten komplikaatioiden riski nousi 3,7 - kertaiseksi kardioversioviiveen ylittäessä 12 tuntia, mikä on jo huomioonotettava nousu.

Nykyisen hoitosuosituksen mukaan akuutin eteisvärinän voi pyrkiä kääntämään sinusrytmiin ilman edeltävää antikoagulaatiota, jos rytmihäiriö on kestänyt alle 48 tuntia. Tuo aikaraja on kuitenkin keinotekoinen, keksitty aikaraja, eikä sen taustalla ole erityisempää tutkimusta tai näyttöä. 1990-luvulla pohdittiin, pitäisikö ilman antikoagulaatiota tehtävä kardioversio suorittaa 24 tunnin sisällä eteisvärinän alusta vai riittäisikö jopa seitsemän vuorokauden sisällä tehty kardioversio suojaamaan tromboembolisilta komplikaatioilta (Laupacis ym. 1992). Yhden tutkimuksen perusteella aikaraja päädyttiin asettamaan 48 tuntiin (Laupacis ym. 1995).

Tämän tutkimuksen perusteella riskitekijät omaavalla potilaalla tromboembolisten komplikaatioiden todennäköisyys on hyvin suuri kardioversioviiveen ylittäessä 12 tuntia. Sydämen vajaatoimintaa sairastavalla naisella on 9,1 %:n riski saada tukos, jos kardioversio suoritetaan ilman edeltävää antikoagulaatiota yli 12 tunnin kuluttua eteisvärinän alusta. Riski on hyvin merkittävä, varsinkin kun otetaan huomioon, että potilaan elämänlaatu ei todennäköisesti muuttuisi yhtään huonommaksi, vaikka jouduttaisiin tyytymään jatkuvaan eteisvärinään seuraavaksi 3–4 viikoksi ennen mahdollista elektiivistä kardioversiota.

Itse asiassa monella sydämen vajaatoimintaa sairastavalla voisi olla aiheellista harkita kokonaan eteisvärinään tyytymistä, koska tromboembolisten komplikaatioiden riski on samanlainen ja elämänlaatu yhtä hyvä kuin henkilöillä, joilla sinusrytmiin pyritään aktiivisilla käännoillä, mikäli kroonisen eteisvärinän kammiotaajuus vaan saadaan (lääkityksellä) sopivaksi. Tätä ajatusta puoltaa myös se, että tässä tutkimuksessa havaittu tromboembolisten komplikaatioiden riski sydämen vajaatoimintaa sairastavien ryhmässä on merkittävä jo, vaikka kardioversio suoritettaisiin alle 12 tuntia oireiden alusta. Riski on 2,6 % eli 8,6 -kertainen verrattuna henkilöihin, joilla ei ole sydämen vajaatoimintaa.



Vuotuinen aivohalvausriski pysyvässä eteisvärinässä käytettäessä uusia antikoagulantteja on 1,1–2,1 % (Schneeweiss ym. 2012). Tehtäessä kardioversio kolmen viikon asianmukaisen antikoagulaatiohoidon jälkeen on aivohalvausriski 0,3–0,8 % (Fuster ym. 2006). Riski on samalla tasolla myös tehtäessä kardioversio, kun kyseessä on pysyvä eteisvärinä ja antikoagulaatiohoito on ollut hoitotasolla. Näihin lukuihin verrattuna on tämän tutkimuksen tuloksena saatu 0,7 %:n keskimääräinen tromboembolisten komplikaatioiden riski pieni. Kuitenkin korkean riskin potilaiden ryhmässä havaittu 9,1 %:n riski tromboembolisiin komplikaatioihin on huomattavan suuri. Varsinkin, koska päätetapahtumana on aivohalvaus, tulisi riski saada minimoitua. Niinpä turvallisinta olisi tehdä korkean riskin potilaille kardioversio joko alle 12 tuntia oireiden alusta tai 3 viikon hoitotasolla olevan antikoagulaatiohoidon jälkeen.

Huomioon otettavaa tässä tutkimuksessa on myös se, että potilaiden eteisvärinän tarkkaa kestoa ei voi todella tietää. Tutkimuksen potilaat ovat itse ilmoittaneet, milloin ovat tunteet rytmihäiriön alkaneen ja kardioversioviive on laskettu tästä ilmoitetusta ajasta kardioversion ilmoitettuun ajankohtaan. Kaikki nämä tiedot on etsitty potilaiden sairauskerptomuksista. Yhdessä tutkimuksessa on todettu, että potilailla, joilla on EKG:ta jatkuvasti rekisteröivä rytmivalvuri jopa 30–40 % eteisvärinöistä on oireettomia, rytmihäiriön kestänyt jopa yli 48 tuntia (Israel ym. 2004). On siis hyvin mahdollista, että tämänkin tutkimuksen potilailla havaittujen päätetapahtumien taustalla on ajateltua pidempään kestänyt eteisvärinä, mikä luonnollisesti lisää tromboembolisten komplikaatioiden riskiä. Toisaalta juuri tämän takia voisi olla perusteltua muuttaa nykyinen 48 tunnin raja esimerkiksi 12 tuntiin, koska tiedetään, että hyvin suuri osa eteisvärinöistä voi olla oireettomia.

Yhteenvetona, kokonaisriski tromboembolisiin komplikaatioihin on pieni (0,7 %), kun kardioversio tehdään 48 tunnin sisällä eteisvärinän alusta. Riski kuitenkin lisääntyy, kun viive kardioversioon pitenee ja potilaalla on ennestään tukosriskiä lisääviä tekijöitä. Tämä olisi otettava huomioon kardioversioajankohtaa suunniteltaessa. Suuren riskin potilaille (sydämen vajaatoimintaa sairastavat, diabeetikot, iäkkäät sekä erityisesti naiset, joilla näitä edellä mainittuja sairauksia on) olisi hyvä harkita antikoagulaatiohoidon aloittamista jo 12 tuntia kestäneen eteisvärinän jälkeen ja suorittaa kardioversio vasta, kun INR on ollut hoitotasolla kolme viikkoa. Nuorille ja ennestään melko terveille henkilöille voi kardioversion suorittaa jopa 48 tuntia eteisvärinän alusta riittävän turvallisesti myös ilman edeltävää antikoagulaatiota.

## Lähteet

Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ ym. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;103:769-77

Andalib A, Brugada R, Nattel S. Atrial fibrillation: evidence for genetically determined disease. *Curr Opin Cardiol* 2008;23:176-83

Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM ym. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271:840-4

European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ ym. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010;12:1360-420

Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE ym. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1039-45

Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL ym. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:2268-76

Dell'Orfano JT, Patel H, Wolbrette DL ym. Acute treatment of atrial fibrillation: spontaneous conversion rates and cost of care. *Am J Cardiol* 1999;83:788-90, A10

Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB ym. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324:781-8

Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomalaisen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Päivitetty 10.1.2012. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)

Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31: 967-975

Fuster V, Rydén LE, Cannom DS ym. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise

the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006;8:651-745

Goette A, Bukowska A, Dobrev D, Pfeiffenberger J, Morawietz H, Strugala D, Wiswedel I, Rohl FW, Wolke C, Bergmann S, Bramlage P, Ravens U, Lendeckel U. Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin II type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles. *Eur Heart J* 2009;30:1411-1420

Goldberg RJ, Seeley D, Becker RC, et al. Impact of atrial fibrillation on the in-hospital and long-term survival of patients with acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am Heart J*. 1990;119: 996-1001

Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ ym. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92

Grönefeld GC, Hohnloser SH. Beta-blocker therapy in atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:1607-12

Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM ym. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:183-7

Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M ym. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668-78

Hughes MM, Trohman RG, Simmons TW ym. Flecainide therapy in patients treated for supraventricular tachycardia with near normal left ventricular function. *Am Heart J* 1992;123:408-12

Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR ym. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: Implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(1):47-52.

Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus confer-

ence organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007;28:2803-2817

Kleemann T, Becker T, Strauss M, Schneider S, Seidl K. Prevalence of left atrial thrombus and dense spontaneous echo contrast in patients with short-term atrial fibrillation < 48 hours undergoing cardioversion: Value of transesophageal echocardiography to guide cardioversion. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(12):1403-1408

Knecht S, Oelschläger C, Duning T ym. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008;29:2125-32

Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ ym. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678-87

Lau CP, Leung WH, Wong CK ym. Haemodynamics of induced atrial fibrillation: a comparative assessment with sinus rhythm, atrial and ventricular pacing. *Eur Heart J* 1990;11:219-24

Laupacis A, Albers G, Dalen J ym. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest.* 1995;108(4 Suppl):352S-359S

Laupacis A, Albers G, Dunn M ym. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest.* 1992;102(4 Suppl):426S-433S

Lim HS, Willoughby SR, Schultz C, ym. Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: Impact of rate and rhythm. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(8):852-860

Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042-1046

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

Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009;11:423-434

Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J ym. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011;123:131-6

Paquette M, Roy D, Talajic M ym. Role of gender and personality on quality-of-life impairment in intermittent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;86:764-8

Patel MR, Mahaffey KW, Garg J ym. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91

Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED ym. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1089-95

Raatikainen MJ. Akuutin eteisvärinäkohtauksen hoito. *Suom Lääkäril* 2002;57:5029-36

Raatikainen P, Huikuri H. Eteisvärinä. Kirjassa: Heikkilä J, Kupari M. toim. *Kardiologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2008

Savelieva I, John Camm A. Atrial fibrillation and heart failure: natural history and pharmacological treatment. *Europace* 2004;5:S5-19

Schneeweiss S, Gagne JJ, Patrick AR, Choudhry NK, Avorn J. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(4):480-486

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

Siddoway LA. Amiodarone: guidelines for use and monitoring. *Am Fam Physician* 2003;68:2189-96

Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001;86:516-521

Södermark T, Jonsson B, Olsson A ym. 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

Testa L, Biondi-Zoccai GG, Dello Russo A ym. Rate-control vs. rhythm-control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2005;26:2000-6

Touboul P, Brugada J, Capucci A ym. Dronedronone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J* 2003;24:1481-7

van den Berg MP, Hassink RJ, Tuinenburg AE ym. Quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation and its predictors: importance of the autonomic nervous system. *Eur Heart J* 2001;22:247-53

van Walraven C, Hart RG, Singer DE ym. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2441-8

White HD, Gruber M, Feyzi J ym. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med* 2007;167:239-45