

# AKUUTIN ETEISVÄRINÄN KAMMIOVASTEEN VAIKUTUS SÄHKÖISEN RYTMINSIIRRON ONNISTUMISEEN JA KOMPLIKAATIOIHIN

# TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

KARMI, ANNA CECILIA: Akuutin eteisvärinän kammiovasteen vaikutus sähköisen rytminsiirron onnistumiseen ja komplikaatioihin

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Sisätautioppi

Heinäkuu 2018

---

Eteisvärinä on yleisin pitkäkestoinen rytmihäiriö, jota esiintyy keskimäärin 0,5–1 % väestöstä. Eteisvärinän merkittävin riskitekijä on ikä, joka lisää sekä eteisvärinän ilmaantuvuutta että esiintyvyyttä. Myös monet muut tekijät, kuten verenpainetauti, diabetes, ylipaino ja alkoholin liikakäyttö altistavat eteisvärinälle. Tromboembolisia komplikaatioita voi liittyä niin hoitamattomaan eteisvärinään kuin varsinaiseen eteisvärinän hoitoonkin, kuten akuuttivaiheen sähköiseen rytminsiirtoon. Rytminsiirron yhteydessä tromboembolisten komplikaatioiden riskin on arvioitu olevan suurimmillaan toimenpidettä seuraavan kuukauden ajan.

Toistaiseksi tutkittua tietoa akuutin eli alle 48 tuntia kestäneen eteisvärinäkohtauksen kammiovasteen vaikutuksista sähköisen rytminsiirron onnistumiseen, eteisvärinäkohtauksen uusiutumiseen ja sähköisen rytminsiirron jälkeisiin komplikaatioihin on varsin vähän.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on selvittää akuutin eteisvärinäkohtauksen kammiovasteen vaikutusta sähköisen rytminsiirron onnistumiseen, eteisvärinäkohtauksen uusiutumisriskin selvittämiseen ja komplikaatioiden ilmaantumiseen 30 vuorokauden kuluessa rytminsiirrosta. Tässä syventävien opintojen kirjallisessa työssä keskitytään erityisesti eteisvärinän kammiovasteen vaikutukseen. Lopulliseen tutkimusaineistoon kuuluu 2821 potilaasta, joille tehtiin kaikkiaan 6624 sähköistä rytminsiirtoa jotka ovat hakeutuneet Turun yliopistollisen keskussairaalan, Satakunnan keskussairaalan tai Kuopion yliopistollisen keskussairaalan päivystyspisteisiin akuutin eteisvärinäkohtauksen vuoksi vuosina 2003–2010. Kattava esitietojen keräys sekä potilaiden terveydentilan seuranta tromboembolisten komplikaatioiden havaitsemiseksi toteutettiin sairauskertomusmerkintöjen pohjalta. Kammiovaste kirjattiin ylös tulovaiheen EKG:sta. Yli 160/min kammiovastetta pidettiin korkeana ja alle 60/min kammiovastetta matalana.. Eteisvärinän katsottiin uusiutuneen, jos se ilmaantui 30 vuorokauden seuranta-aikana. Komplikaatioina pidettiin toimenpiteen jälkeistä bradykardiaa, yli viiden sekunnin asystolea heti sähköisen kardioversion suorittamisen jälkeen, aivotapahtumaa neurologin toteamana ja varmennettuna pään viipalekuvauksella tai magneettikuvauksella, perifeeristä tromboembolista valtimotapahtumaa joka varmennettu kuvantamistutkimuksella. Tutkimus on Varsinais-Suomen

sairaanhoitopiirin eettisen lautakunnan ja Suomen sosiaali- ja terveysviraston eettisen lautakunnan hyväksymä.

Tutkimuksessa saatujen tulosten mukaan tulovaiheen kammiovasteella ei ollut vaikutusta sähköisen rytminsiirron onnistumiseen, sähköisen rytminsiirron jälkeisiin komplikaatioihin kuten bradykardiaan, asystoleen, aivotapahtuman riskiin tai muihin tromboembolisiin komplikaatioihin. Kammiovasteella ei ollut myöskään yhteydessä kuolleisuuteen tai eteisvärinän uusiutumisriskiin 30 vuorokauden seuranta-aikana.

Tutkimuksessa saadut tulokset on julkaistu 2015. <sup>1</sup>

Asiasanat: eteisvärinä, sähköinen rytminsiirto, tromboembolinen komplikaatio, kammiovaste

## Sisällysluettelo

1.	Johdanto/epidemiologia .....	5
2.	Eteisvärinä eli flimmeri.....	5
a.	Mekanismi .....	5
b.	Eteisvärinän luokittelu .....	6
c.	Muutokset solu- ja kudostasolla.....	7
3.	Riskitekijät .....	7
4.	Oireet .....	10
5.	Riskit, komplikaatiot ja kuolleisuus.....	11
6.	Hoitolinjat.....	13
7.	Akuuttihoito.....	13
8.	Pitkäaikainen hoito .....	16
9.	Elektiivinen rytminsiirto .....	16
10.	Antikoagulaatiohoito eli verta ohentava lääkitys .....	16
11.	Oma aineisto ja tutkimusmenetelmät.....	17
12.	Tulokset .....	18
13.	Pohdinta .....	21
14.	Lähdeluettelo.....	22

## 1. Johdanto/epidemiologia

Eteisvärinä on yleisin rytmihäiriö ja myös yleisin sairaalahoitoa vaativa rytmihäiriö. Eteisvärinään sairastuvien määrä lisääntyy koko ajan ja tieteellisissä julkaisuissa on jo vuosisadan vaihteesta saakka oltu huolissaan kasvavasta potilasmäärästä sekä sen aiheuttamasta kuormasta. Jo kymmeniä vuosia tieteellisissä julkaisuissa on mainintaa eteisvärinän liittyvästä yhteiskunnallisesta kuormituksesta. Väestö ikääntyy, sydänsairauksien hoito on tehostunut ja iäkkäiden monisairaiden määrä kasvaa, tietoisuus on myös lisääntynyt niin potilaiden kuin hoitohenkilökunnan joukossa. Tämän seurauksena eteisvärinää esiintyy ja löydetään yhä enemmän. Aiemmin on arvioitu, että USA:ssa eteisvärinän prevalenssi olisi 0.4-1 %, Euroopan alueella arvio on 1-2% kokonaisväestöstä, toisaalta viime aikaisten arvioiden mukaan aikaisemmat arviot ovat olleet liian alhaisia ja prevalenssi saattaisi olla jopa 4 %<sup>2</sup>. Aasiassa prevalenssi on alhaisempi, noin 0.5-1.9 % luokkaa<sup>2</sup>. Ruotsissa 2013 tehdyssä tutkimuksessa väestön prevalenssiksi saatiin 3 %<sup>3</sup>. Arviolta 2.2-2.5 miljoonalla ihmisellä USA:ssa<sup>4</sup> ja 4.5 miljoonalla Euroopan unionin alueella on joko paroksysmaalinen tai krooninen eteisvärinä<sup>5</sup>. Vuosina 1968-1970 eteisvärinän prevalenssi 65-84 -vuotiaiden miesten keskuudessa oli 3.2 %, kun taas 1987-1989 vastaava luku oli noussut jo 9.1 %:iin.<sup>6</sup> Kun uusia eteisvärinätapauksia saattaa arvioiden mukaan olla 120000-215000 vuosittain Euroopan alueella, niin vuonna 2030 eteisvärinäpotilaiden määrän ennustetaan olevan jopa 17 miljoonaa.<sup>7</sup> 20 viime vuoden aikana eteisvärinään liittyen sairaalakäyntien määrä on kasvanut 66 %. Päivystys- ja sairaalapäivät ovat suurin yksittäinen kustannuserä kasvavissa menoissa vastaten noin 52 % kaikista kustannuksista, lääkkeiden vieden noin 23 %. Vuosittaiset kustannukset per potilas ovat lähemmäs 3000 euroa ja Euroopan unionin alueella tämä merkitsee vuosittain noin 13.5 miljardin euron kustannuksia.<sup>8</sup>

## 2. Eteisvärinä eli flimmeri

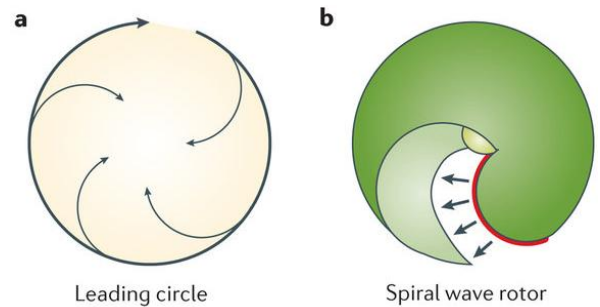
### a. Mekanismi

Eteisvärinälle eli flimmerille on tyypillistä eteisten sähköinen kaaos. EKG:ssa ei näy sinussolmukkeen aktivaation tuottamia p-aaltoja ja rytmi on epätasainen.

Kammiovaste vaihtelee sen mukaan, miten sähköisestä kaaoksesta etenee käskyjä kammioihin.<sup>9</sup>

Eteisvärinän tarkka patofysiologia on edelleen tutkimuksen alla eikä ole täysin tunnettu. Syynä voivat olla poikkeamat sähköisessä johtumisjärjestelmässä, rakenteelliset tekijät tai edellä mainittujen yhdistelmät. Sydäimestä on löydetty alueita, joissa on runsaasti sekä sympaattista että parasympaattista hermotusta: näitä ovat etenkin keuhkolaskimoiden tyvialue sekä vasemman eteisen takaosa.<sup>10-13</sup> Poikkeava sähköinen aktiivisuus näissä niin sanoituissa trigger-pisteissä voi laukaista eteisvärinäkohtauksen. Mekanismina on aiemmin ajateltu olevan sähköinen kiertoaktivaatio, myötävaikuttavana tekijänä tai itsenäisenä laukaisijana voivat olla myös eteislisälyönnit.<sup>9</sup> Uudemmassa ajattelutavassa puhutaan ”pyörremekanismista” (eng. rotor), kuva 1b. Kiertoaktivaation klassisessa mallissa

sähköinen aktiviteetti nimensä mukaisesti kiertää kehää, keskipisteessä oleva kudos on sähköisesti neutraalissa tilassa (refraktaari). Ongelman katsotaan olevan kiertävässä kehässä ja myös hoito kohdistuu siihen (ablaatio). Pyörremekanismissa sen sijaan aaltomaisesti etenevä sähköinen aktivaatio aktivoi edessä olevia soluja/kudosta ja näiden aktivaatio taas riippuu aktivoivan virran vahvuudesta sekä sähköisestä tilasta (kuva 1, lähde <sup>14</sup>). Siinä ongelman katsotaan olevan itse pyörteessä eikä sen navassa. <sup>14</sup>



#### b. Eteisvärinän luokittelu

Eteisvärinä on usein jaoteltu kahteen luokkaan riippuen siitä onko eteisvärinä ajoittaisina kohtauksina eli paroksysmaalisenä vai pysyvänä eli kroonisenä. Tarkemmassa luokittelussa eteisvärinä voidaan luokitella edellä

mainittujen lisäksi persistoivaksi eli jatkuvaksi ja pitkäkestoiseksi persistoivaksi eli pitkään jatkuvaksi. <sup>9,15</sup> Ajallisesti noin puolella eteisvärinäpotilaista jatkuva eteisvärinä ja lopuilla joko paroksysmaalinen tai krooninen eteisvärinä (noin 25%+25%). <sup>7</sup> Luokituksella on erityisesti merkitystä, kun mietitään hoitovaihtoehtoja. Paroksysmaalinen eteisvärinä kääntyy spontaanisti viikon sisään, jatkuva kestää yli viikosta aina vuoteen ja pitkän jatkuva kestää yli vuoden. Krooninen muoto on potilaalla pysyvänä rytminä. <sup>15</sup> Kroonisen eteisvärinän kohdalla ei myöskään ole tarkoituksenmukaista tavoitella sinusrytmiin palaamista, esimerkiksi sähköisen kardioversion tai lääkkeiden avulla. Kroonisen muodon voidaan katsoa olla myös eräänlainen päätepiste tai lopputulos, sillä eteisvärinä ilmaantuu aluksi kohtauksittaisena, ajan kuluessa eteisvärinäjaksot pitenevät ja sinusrytmin palauttaminen muuttuu hankalammaksi ja sinusrytmissä pysyminen epätodennäköisemmäksi. Tämän taustalla on usein pysyviä muutoksia sähköisessä johtumisessa sekä muutoksia sydämen rakenteessa (remodellaatio). <sup>4</sup> Tähän palataan myöhemmin (kts 2c).

Eteisvärinäpotilaat ovat kuitenkin hyvin heterogeeninen ryhmä. Osalla eteisvärinäkohtauksien suuresta lukumäärästä huolimatta eteisvärinä ei muutu krooniseksi. Eteisvärinän muuttuminen krooniseksi on yhteydessä suurempaan riskitekijäprofiiliin sekä sairastavuuteen. Potilaat ovat keskimäärin vanhempia, heillä on korkeammat verenpaineaset ja enemmän muita sairauksia kuten sepelvaltimotautia, aivotapahtumia, sydämen vajaatoimintaa ja verenpaineautia. <sup>16</sup> Kun HATCH riskipisteitä > 5 (verenpaineauti = 1 piste, ikä > 75 v = 1 piste, aivohalvaus/TIA = 2 pistettä, COPD = 1 piste, sydämen vajaatoiminta = 2 pistettä),

Kuva 1.

- a) kierreaktivaatio, klassinen malli
- b) pyörre (punaisella merkattu) depolarisoitunut kudos. Tumman vihreällä alueella solut on jo depolarisoituneet. Sähköisesti neutraalissa tilassa (refraktaariaika) olevat solut vaalean vihreällä.

niin vuoden seurannassa puolella eteisvärinä muuttui krooniseksi kun taas jos riskipisteitä oli 0, niin vastaava luku oli 6%.<sup>17,18</sup> Tutkimuksissa on saatu vaihtelevia tuloksia siitä, missä ajassa keskimäärin eteisvärinä muuntuu krooniseksi ja prosentuaaliset määrät vaihtelevat 11-30%<sup>16,19-21</sup>. Eräissä tutkimuksissa 30 vuoden seuranta-aikana kumulatiivinen riski, että paroksysmaalisen sekä jatkuva eteisvärinä muuttui krooniseksi oli 29% ja kroonisen eteisvärinän diagnoosi saatiin keskimäärin 15 vuoden kohdalla.<sup>19</sup>

### c. Muutokset solu- ja kudostasolla

Eteisvärinä aiheuttaa muutoksia sydämessä solutasolla sekä kudostasolla. Suurentunut vasen eteinen, sidekudoksen kertyminen ja solutasoinflammaatio ja rakennemuutokset eteiskudoksessa ylläpitävät eteisvärinää. Solutasolla tapahtuu ajan myötä muutoksia: sydänlihassoluissa refraktaariaika lyhenee ja sidekudoksen (fibroosin) määrä lisääntyy, ja siten alttius rytmihäiriölle kasvaa.<sup>4</sup> Mitraaliläppäkirurgian aikana otetuista vasemman eteisen kudoksenäytteistä on huomattu, että fibroosin määrä on vähäisempi potilailla jotka ovat sinusrytmissä tai eteisvärinäkohtaus on ollut lyhytkestoinen kuin potilailla joilla on ollut pitkäkestoinen tai kroonistunut eteisvärinä. Jälkimmäisellä ryhmällä myös varsinaisen sydänlihaksen määrä on muita vähäisempi ja fibroosi onkin osin korvannut ns toimivaa kudosta. Sähköisen rytminsiirron (kardioversio) onnistumisprosentti on pienempi potilailla joilla fibroosin määrä on suuri.<sup>8</sup> Vasen eteinen suurenee ajan myötä, etenkin eteisvärinän kroonistuessa. Lähes kahden vuoden seuranta-aikana havaittiin, että vasemman eteisen tilavuus kasvoi 45.2 cm<sup>3</sup>:sta 64.1 cm<sup>3</sup> ja oikea eteinen 49.2 cm<sup>3</sup>:sta 66.2 cm<sup>3</sup>:seen.<sup>22</sup> Sinusrytmin palautuminen ja siinä pysyminen näyttäisi korjaavan muutoksia<sup>23-26</sup>. Viiden vuoden seuranta-aikana potilaille joilla oli pitkään jatkunut eteisvärinä ja tehty kardioversio huomattiin, että 25 % potilaista oli pysynyt sinusrytmissä ja näillä potilailla vasemman eteisen tilavuus pieneni merkittävästi noin 9%, lisäksi sydämen ejektiofraktio parani ja potilaiden vointi oli parempi. Sen sijaan samassa tutkimuksessa olleet potilaat, joilla sinusrytmi ei ollut pysynyt, vasemman eteisen tilavuus kasvoi merkittävästi, noin 14 % ja potilailla oli enemmän sydänperäisiä oireita. Kun tämä jälkimmäinen ryhmä jaettiin vielä NYHA –luokkiin, niin NYHA II luokassa vasemman eteisen tilavuus kasvoi noin 7 % ja NYHA III luokassa yli 21 %.<sup>25</sup>

### 3. Riskitekijät

Eteisvärinälle altistavia tekijöitä tunnetaan nykyään useita. Altistavat tekijät voivat olla luonteeltaan akuutteja ja usein ohimeneviä altistaen kohtauksittaiselle eteisvärinälle. Hitaammin ja pitkäkestoiset tai pysyvät riskitekijät ja sairaudet altistavat myös kohtauksittaiselle eteisvärinälle, mutta myös pitkäkestoisimmille ja kroonistuneelle muodolle. Autonomisella hermostolla ja sen moduloimalla vagaalisella ja sympaattisella aktivaatiolla on myös etiologista merkitystä. Öisin alkavan AF laukaisee bradykardia ja

taustalla on hypervagotonia kun taas toisilla sympaattisen hermoston aktivaatio esim stressin, fyysisen tai henkisen rasituksen pohjalta voi laukaista eteisvärinän. <sup>4,9</sup>

Akuutteja riskitekijöitä ovat mm akuutti sydäninfarkti, erilaiset kirurgiset toimenpiteet joista tavallisimmin sepelvaltimoiden ohitusleikkaus. Lisäksi runsas kertaluontoinen alkoholinkäyttö, erilaiset infektiot kuten keuhkokuume tai perikardiitti, keuhkoembolia, metaboliset häiriöt kuten voimakas kilpirauhasen liikatoiminta, stressi (fyysinen ja psyykinen) voivat laukaista eteisvärinäkohtauksen. <sup>7</sup> Muita riskitekijöitä jotka ovat enemmän luonteeltaan pysyviä tai pitkäkestoisia ovat mm ikä, rotu, sydämen vajaatoiminta, sepelvaltimotauti, verenpainetauti, erilaiset rakenteelliset sydämen sairaudet kuten läppäviat, kardiomyopatia ja verenpainetaudin aiheuttama vasemman kammion laajentuminen (LVH = left ventricular hypertrophy). Ylipaino, COPD eli keuhkoastma ja uniapnea lisäävät myös riskiä. <sup>7,27</sup> Verenpainetauti lisää riskiä noin 1.5 –kertaiseksi. <sup>21</sup> Riskitekijät tyypillisesti kasautuvat. Alkoholia enemmän käyttävät tupakoivat useammin, ovat ylipainoisia ja esim diabeteksen, verenpainetaudin ja sydämen vajaatoiminnan esiintyvyys on suurempi. <sup>8,21,28–35</sup> Diabeteksen rooli on epäselvempi. Useiden julkaisujen mukaan diabetes lisää eteisvärinän riskiä, mutta toisaalta monissa muissa tutkimuksissa riskiä ei ole voitu osoittaa. Diabetekseen sairautena liittyy myös monenlaisia muutoksia niin solu- kuin kudostasolla ja ryhmänä potilaat ovat hyvin heterogeenisiä mikä saattaa selittää vaihtelevia tuloksia. Insuliiniresistenssi, heikentynyt sokerinsieto, solutasolla vaikuttavien pro-inflammatoristen välittäjäaineiden ja solutason muutokset kuten verisuonen endoteelin toimintahäiriöt, mitokondrioiden toimintahäiriöt, vähentynyt typpioksidin tuotanto ja suurentunut oksidatiivinen stressi ovat vain osa havaittuja tekijöitä jotka voivat myötävaikuttaa niin rakenteellisiin, sähköisiin ja autonomisiin muutoksiin sydämessä ja siten altistaa eteisvärinälle. <sup>36–42</sup> Edellä mainitut tekijät ja niiden aiheuttamat muutokset ovat yhteydessä myös muihin sairaustiloihin, joiden tiedetään lisäävän eteisvärinän riskiä. Esimerkiksi solutason rakenneproteiinien muutokset ja solutason välittäjäaineiden sytokiinin tasapainon siirtyminen enemmän pro-inflammatoriseen suuntaan muuttavat sekä sokeritasapainoa että vaikuttavat verenpaineen säätelyyn. <sup>43</sup>

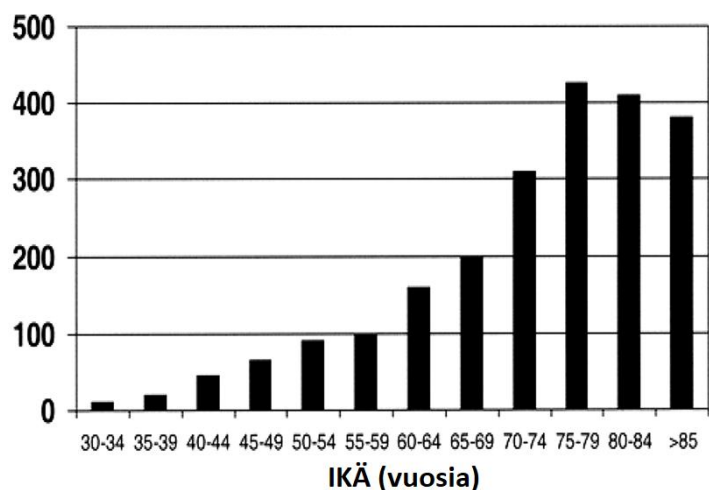
Runsas kertaluontoinen alkoholinkäyttö altistaa eteisvärinälle. Myös pitkäkestoinen runsas alkoholinkäyttö näyttäisi altistavan. Alkoholin suurkulutus aiheuttaa kudostasolla muutoksia, sydämen syketasoa säätelevien beeta-adrenergisten reseptorien määrä nousee ja vieroitusoireiden aikana adrenergisen hermoston aktiivisuus kasvaa. <sup>44</sup> Jokaista 10 g absoluuttista alkoholia eli yhtä päivittäistä alkoholiannosta kohti vasemman eteisen läpimitta kasvaa keskimäärin 0.16 mm ja uuden eteisvärinän riski nousee 4-8%. <sup>28,29,32,33</sup> Yksi alkoholiannos vastaa 0.33 litran keskiolutta tai 12 cl mietoa viiniä. Aikaisemmin alkoholia käyttäneillä riski raitistumisen jälkeenkin on suurempi kuin niillä jotka eivät ole koskaan käyttäneet runsaasti alkoholia. Todennäköisyys on sitä pienempi mitä kauemmin raitistumisesta on ajallisesti, mitä vähemmän alkoholia on käytetty ns aktiivisena kautena ja mitä lyhempiä alkoholiputket olivat olleet. Jokaista raitista vuosikymmentä kohden huomattiin eteisvärinän ilmaantuvuuden vähenevän 20 %. <sup>32</sup> Tupakointi on myös riskitekijä jonka merkityksen suuruudesta on vaihtelevia tuloksia. Tuoreen meta-analyysin mukaan eteisvärinän riski olisi jopa 24% väestötasolla. <sup>45</sup> Alimmillaan riskin on havaittu olevan



naisilla 1.4% ja miehillä 6.7% ja korkeimmillaan 28% ja 38%.<sup>30,45</sup> Tupakoinnin lopettaminen näyttäisi vähentävän eteisvärinän riskiä, mutta lopettaneilla tupakanpolttajilla riski on kuitenkin suurempi kuin niiden, jotka eivät ole koskaan polttaneet.<sup>31,46</sup> Tupakoinnin on havaittu lisäävän eteisen sydänlihassoluissa sidekudoksen määrää, minkä puolestaan tiedetään altistavan rytmihäiriöille.<sup>4,47</sup> Liikunnalla on myös merkitystä. Liikkumattomuus lisää eteisvärinän riskiä noin kaksinkertaiseksi. Maltillinen liikunta vähentää eteisvärinän riskiä naisilla ja miehillä noin 8%. Runsaan liikunnan merkityksestä on vaihtelevia tuloksia. Ongelmana on miten runsas liikunta määritellään. Näyttäisi kuitenkin siltä, että runsas liikunta on miehillä eteisvärinän riskitekijä kun taas naisilla vaikutus on riskiltä suojaava.<sup>48-51</sup> Ylipaino lisää eteisvärinän riskiä, joidenkin tutkimusten mukaan jopa 50%.<sup>52,53</sup> Tausta on todennäköisesti monitekijäinen. Seurantatutkimuksessa, jossa 22-vuotiaita miehiä seurattiin lähes 30 vuoden ajan, havaittiin, että ylipainoisilla oli yli kaksinkertainen riski saada eteisvärinä verrattuna normaalipainoisiin ikätovereihin.<sup>54</sup> Samanlaisia tuloksia on saatu myös naisilla. Noin 30-vuotiailla naisilla viiden vuoden seuranta-aikana havaittiin, että lihavilla (painoindeksi eli BMI 30-35) riski oli kaksinkertainen ja erittäin lihavilla (BMI > 35) lähes nelinkertainen.<sup>54</sup> Tutkimuksissa on havaittu vahva korrelaatio epikardiumrasvan ja BMI:n, vyötärönympärysmittan ja viskeraalisen rasvan välillä.<sup>55</sup> Eteisvärinäpotilailla on havaittu olevan enemmän rasvaa epikardiumissa ja tämän paksuus korreloi vasemman eteisen kokoon.<sup>34,56</sup> Epikardiumrasva on myös itsenäinen riskitekijä eteisvärinälle riippumatta muista tekijöistä kuten vasemman eteisen koosta.<sup>34</sup>

Ikä on merkittävä altistava riskitekijä, ja on itsenäinen riskitekijä niin eteisvärinän prevalenssin kuin insidenssin suhteen.<sup>2,3,7,21,57,58</sup> Eteisvärinäpotilaista valtaosa on > 65-vuotiaita ja keski-ikä on noin 75 vuotta. Ikäluokkaiset prevalenssit vaihtelevat melko lailla tutkimuksesta riippuen, siten että prevalenssi < 49 –vuotiailla on arviolta 0.12-0-16%, 0.5% 50-59 vuotiailla, 3.7-4.2% 60-70 –vuotiailla, nousen 8-17% tasolle > 80 ikäluokassa.<sup>6-8</sup> Yli

50-vuotiailla vaara sairastua eteisvärinään kasvaa yli kaksinkertaiseksi jokaista kymmentä ikävuotta kohden.<sup>21</sup> Yli 40-vuotiailla elinaikainen eteisvärinän riski on 25%.<sup>59</sup> Miehillä on naisiin verrattuna lähes kaksinkertainen riski sairastua eteisvärinään.<sup>21</sup> Muutamien alustavien tutkimusten mukaan rodulla voi olla merkitystä siten, että mustilla afrikanamerikkalaisilla ikäkorjattu riski on puolet kaukaasialaisten riskistä ja prevalenssi Aasian maissa on alhaisempi.<sup>2,8</sup>



**Ikäkohtainen eteisvärinän prevalenssi tuhatta potilasta kohti**

Valentin Fuster et al. Circulation. 2011;123:e269-e367

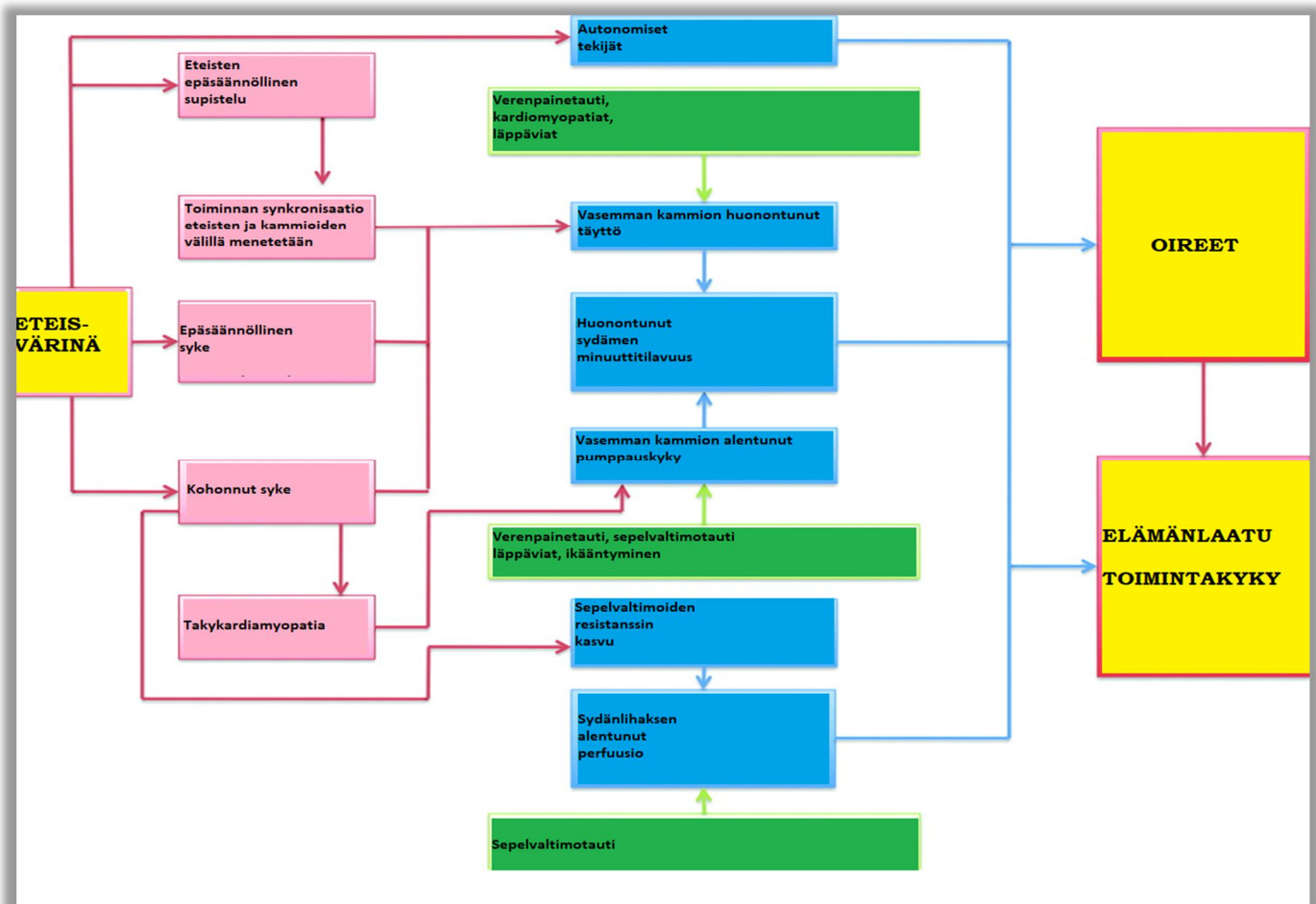
Sydämen vajaatoiminta on merkittävä riskitekijä, se lisää eteisvärinän riskin miehillä ainakin yli nelinkertaiseksi ja naisilla lähes kuusinkertaiseksi.<sup>21</sup> Lievää vajaatoimintaa

sairastavista noin 4 %:lla ja vaikeaa, lepo-oireista vajaatoimintaa sairastavista jopa 50 % on eteisvärinä. Eteisvärinäpotilailla sydämen vajaatoiminnan paheneminen on yleisin syy joutua sairaalahoitoon (noin 13 %). Äkillinen sydäntapahtuma on sairaalahoidon syynä noin 7 % ja aivoinfarkti 5-7 %.<sup>7</sup> Sydämen läppäsairaus lisää riskiä miehillä lähes kaksinkertaiseksi ja naisilla yli kolminkertaiseksi.<sup>21</sup>

Itsenäisesti esiintyvistä eteisvärinästä käytetään nimitystä ”lone eli itsenäinen eteisvärinä”, joka nimensä mukaisesti tarkoittaa, että siihen ei liity sydän- tai muita liitännäissairauksia, tätä muotoa esiintyy pääasiassa nuorilla. Tarkan määritelmän mukaan kyseessä on mikä tahansa eteisvärinän luokka  $\leq 60$  –vuotiaalla, jolla ei ole osoitettavissa mitään riskisairauksia.<sup>60</sup> Itsenäisessä muodossa eteisvärinä ilmenee kohtauksittaisena noin 70%, jatkuvana noin 20 %:lla ja kroonisena vajaalla 10 %:lla.<sup>20</sup> Sen osuus kaikista eteisvärinöistä on korkeintaan 30 % kohtauksittaisesta ja 20 % kroonisesta eteisvärinästä. Itsenäisen eteisvärinän ennusteen on ajateltu pitkään olevan suotuista ja esimerkiksi riski tromboembolisille komplikaatioille tai sydämen vajaatoiminnalle olisi pieni (vuosittainen riski 0.4% molemmille).<sup>16,19,20</sup> Potilaiden terveydentilaa tulisi kuitenkin seurata, sillä potilaiden ikääntyessä tai sairastuessa riskisairauksiin ei voida enää puhua itsenäisestä eteisvärinästä ja tromboemboliset riskit kasvavat.<sup>19,61</sup>

#### 4. Oireet

Eteisvärinän oireisuus vaihtelee. Oireet voivat heikentää elämänlaatua merkittävästi, mutta voi olla myös täysin oireeton ja löytyä sattumalta esimerkiksi rutiini-EKG:n oton aikana. On arvioitu, että ainakin 15-30%, jopa 40 % eteisvärinäpotilaista olisi oireettomia.<sup>5,62</sup> Oireettomuus on yleisempää miehillä iästä riippumatta.<sup>5</sup> Naiset raportoivat enemmän hankalia oireita ja kokevat elämänlaatussa ja fyysisen kuntosaa huonommaksi.<sup>63,64</sup> Eteisvärinän oireettomuus ei kuitenkaan poista siihen liittyviä riskejä ja riski saada tromboembolinen komplikaatio kuten aivoinfarkti on yhtä suuri.<sup>5</sup> Yleisimpiä oireita ovat erilaisen tykitys- eli palpaatioituntemukset, hengenahdistus, väsymys ja huimaus. Harvinaisempia oireita ovat lepoahdistus, rintatuntemukset ja tajunnanmenetys.<sup>5,62-65</sup>



Kuvan lähde: <sup>62</sup>

Eteisvärinä vaikuttaa moniin tekijöihin: pumppaustoiminnan ollessa tehottomampaa perfuusiopaine pienenee, sepelvaltimoiden resistanssi kasvaa sympaattisen hermoston aktivaation kautta ja diastolen kesto vaihtelee epäsäännöllisen supistumisen vuoksi. <sup>8,62</sup> Sydän- ja verisuonisairaudet korostavat epäedullisia vaikutuksia. Potilaan oireisuutta ja vaikutuksia elämään voidaan karkeasti arvioida EHRA-luokituksella (kts hoitokappale).

##### 5. Riskit, komplikaatiot ja kuolleisuus

Eteisvärinä altistaa monille komplikaatioille ja lisää ennenaikaisen kuoleman riskiä. Vaikka potilas olisi sinusrytmissä, on riski saada aivohalvaus 4-7 –kertainen, ajautuminen sydämen vajaatoimintaan 2-3 –kertainen, ja kuolemanriski lähes kaksinkertainen. <sup>5,8</sup> Yhdellä kuudesta aivohalvauspotilaasta taustalla on eteisvärinän aiheuttama sydänperäinen embolisaatio <sup>58</sup>. Iän myötä aivohalvauksen riski nousee, 50-59 –vuotiailla riski on 1.5 % kun taas 80-89 –vuotiailla riski on jo > 23-25 % <sup>6</sup>. Ikäkorjattunakin eteisvärinän aiheuttama riski on yli viisinkertainen muuhun väestöön verrattuna. <sup>58</sup> Naisilla aivohalvauksen tai muun systeemisen tromboemبولisen komplikaation riski on suurempi <sup>63</sup> Eteisvärinäpotilailla riski kognitiivisten toimintojen laskulle ja dementialle on suurempi. Riski on suurempi > 57 –vuotiailla ja on riippumaton sukupuolesta, rodusta tai sairastetusta aivoinfarktista. <sup>66</sup> Potilaiden, joilla kognitiiviset toiminnot ovat heikentyneet ilman sairastettua aivoinfarktia,

aivoissa on havaittu olevan pieniä infarktialueita jotka saattavat selittää heikentymistä ja kohonnutta dementiariskiä.<sup>67</sup>

Potilaan riskiä sairastua, saada erinäisiä komplikaatioita ja kuolemanvaaraa voidaan arvioida erilaisilla mittareilla. Laajalti hyväksytyt ja tunnettu on CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc pisteytysjärjestelmä, jonka avulla voidaan arvioida sydän- ja aivotapahtumaan johtavaa trombiriskiä eteisvärinäpotilaalla. Riippuen tuloksesta potilas luokitellaan riskiluokkaan. Pienen riskiluokan potilas saa 0-1 pistettä, keskiuuren riskin potilas 1 pisteen ja suuren riskin potilas 2 pistettä tai enemmän. Tulos määrittää aloitetaanko eteisvärinäpotilaalle verta ohentava lääkitys, toki myös muuten tekijät kuten vuotoriskit otetaan huomioon hoitopäätöstä tehtäessä. Riskiluokan on havaittu ennustavan myös tromboemolisten komplikaatioiden riskiä, kun akuutin eteisvärinän hoidoksi valitaan sähköinen kardioversio: pienen riskiluokan potilaalla riskin on havaittu olevan noin 0.4% kun erittäin suuren riskiluokan potilaalla (riskipisteistä ≥ 5) riski on noin 2.3% ja ero on tilastollisesti merkitsevä (p<0.001).<sup>68</sup>

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc		Pistemäärä
<b>C</b>	Sydämen systolinen vajaatoiminta (Congestive heart failure)	1
<b>H</b>	Verenpainetauti (Hypertensio)	1
<b>A<sub>2</sub></b>	Ikä 75 vuotta tai yli (Age)	2
<b>D</b>	Diabetes	1
<b>S<sub>2</sub></b>	Aivohalvaus/TIA (Stroke)	2
<b>V</b>	Valtimosairaus: aiempi sydäninfarkti, MCC, aortankaaren plakki tai vaikea perifeerinen valtimosairaus (Vascular disease)	1
<b>A</b>	Ikä 65-74 v (Age)	1
<b>Sc</b>	Naissukupuoli, vain jos täyttänyt 75 vuotta (Sex category)	1

Pistemäärä	Riski	AK-lääkitys
0-1	pieni	Ei
1	keskiuuri	Harkitaan
≥ 2	suuri	Suositellaan/aloitetaan

Eteisvärinä voi johtaa myös muihin akuutteihin tai myöhempisiin komplikaatioihin, kuten kardiomyopatiaan, sydäninfarktiin. Nopea kammiovaste voi johtaa esimerkiksi kroonisen sydämen vajaatoiminnan äkilliseen pahenemiseen tai hitaammin kehittyvään kardiomyopatiaan. Eteisvärinän aiheuttaman hallitsemattoman, nopean kammiovasteen aiheuttama kardiomyopatia kehittyy keskimäärin kahden vuoden sisällä (vaihteluväli 6 kuukaudesta 6 vuoteen).<sup>69</sup> Tällöin kyse on siitä, että kammiovaste ei ole taloudellinen. Taloudellisen kammiovasteen määritelmä lähteestä riippuen tarkoittaa joko > 100 tai > 120 iskua minuutissa.<sup>69</sup> Suomessa käytännön työssä lienee vakiintunut kammiovasteen rajaksi

110. Taloudellisen kammiovasteen saavuttaminen ja siinä pysyminen on siis tärkeää, lisäksi rytmin taloudellisuus vähentää oireisuutta.<sup>8,65</sup>

Sepelvaltimotauti ja siihen liittyvä sepelvaltimoiden verenkierron itsesäätelyn heikentyminen saattaa etenkin nopean eteisvärinän kohdalla johtaa sydänlihaksen hapenpuutteeseen ja sydänmerkkiainepäästöön (NSTEMI).<sup>8</sup>

## 6. Hoitolinjat

Eteisvärinän hoito voidaan jakaa akuuttihoitoon sekä pitkäaikaishoitoon. Hoito voidaan edelleen jakaa kahteen pääluokkaan: sykkeenhallinta- ja rytminhallinta. Sykkeenhallinnassa tarkoituksena on optimoida kammiotaajuus. Rytmihallinnassa pyritään sinusrytmiin ja pysymään siinä. Hoito käsittää myös eteisvärinästä koituvien riskien, kuten tromboembolisten komplikaatioiden vähentämisen. Hoidolla pyritään vähentämään myös eteisvärinän aiheuttamia oireita ja siten parantamaan potilaan elämänlaatua sekä minimoimaan muutoksia elintasolla. Hoitolinjaan vaikuttaa rytmihäiriön kesto, sen aiheuttamat oireet, potilaan ominaisuudet kuten muut sairaudet, riskit sekä hyödyt ja myös potilaan oma mielipide voidaan huomioida. Tärkeä osa eteisvärinän hoitoa on myös arvioida siihen liittyviä tromboembolisia riskejä, jossa apuna käytetään CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc – pisteytystä (kts 2e). Väestötasolla arviolta 80% potilaista saa verenhennusta puoltavan pistemäärän.<sup>3</sup> HAS-BLED-pisteytyksellä arvioidaan taas mahdollisia vuotoriskejä. Potilaan oireisuuden arvioinnissa käytetään apuna EHRA-luokitusta I-IV.

EHRA I	ei oireita
EHRA II	lieviä oireita, mutta ne eivät vaikuta päivittäiseen elämään
EHRA III	vaikeita oireita, päivittäinen elämä vaikeutunut
EHRA IV	sietämättömiä oireita, joiden vuoksi elämäntapaa jouduttu muuttamaan

Taulukon lähde:<sup>70</sup>

Hoidossa on vielä parantamisen varaa. Ruotsalaisessa tutkimuksessa huomattiin, että etenkin korkean riskin potilailta puuttui usein asianmukainen verta ohentava lääkehoito. Potilaille oli saatettu sen sijaan aloittaa asetyyliisilyihappo, jonka suojateho useissa tutkimuksissa on kuitenkin heikko ja vuotoriski samaa luokkaa kuin hyvin tasapainossa oleva varfariinihoito. Sen sijaan < 60 -vuotiailla miehillä, joilla riskiluokka oli 0, jopa 32 % käytti varfariinia.<sup>3</sup> Hoitovastetta tulisi myös kontrolloida, sillä hoidon optimoinnilla vähennetään potilaiden oireisuutta, potilaat kokevat myös elämänlaatunsa paremmaksi ja potilailla on vähemmän sairaalakäyntejä.<sup>64,65</sup>

## 7. Akuuttihoito

Akuuttihoitoa harkittaessa on erittäin tärkeää varmistaa eteisvärinän kesto. Eteisvärinää pidetään tuoreena jos se on kestänyt < 48 tuntia ja rytmihäiriön kesto voidaan varmuudella todentaa. Tuoreen eli < 48 tuntia kestäneen eteisvärinän hoidon tavoitteena on yleensä palauttaa sinusrytmi eli tehdä rytminsiirto. Mikäli eteisvärinän kestosta ei voida olla varmoja, eteisvärinää ei voida pitää tuoreena ja hemodynaamisesti stabiilissa tilanteessa

eteisvärinä pidetään vanhana ja hoidetaan tämän kaavan mukaan. Yli 48 tuntia kestäneen eli vanhan eteisvärinän hoito on ensisijaisesti tromboemolisten komplikaatioiden esto.

Jos kyseessä on ensimmäinen eteisvärinäkohtaus ja potilas on oireinen, rytmin palauttamista sinusrytmiin suositellaan. Mikäli potilas ei koe oireita eteisvärinästä tai oireet ovat lieviä, suositetaan sykkeenhallintalinjaa.

Mikäli eteisvärinä aiheuttaa potilaalle hemodynaamisesti epävakaa tilan, tulee tehdä sähköinen rytminsiirto kokonaistilanteesta riippumatta, vaikka ei voitaisi varmistaa eteisvärinän kestoa. Jos potilaan tuore eteisvärinä on hemodynaamisesti stabiili ja hänellä on muu komplisoiva akuutti sairaus, kuten keuhkoembolia, infektio (esim keuhkokuume, sydänlihastulehdus), sydäninfarkti, akuutti sydämen vajaatoiminnan paheneminen, jokin metabolinen poikkeavuus (kilpirauhasen liikatoiminta, elektrolyyttihäiriö) sinusrytmiin pyritään vasta kun perussy/sairaus on hoidettu.

Akuuttihoito käsittää sinusrytmin palauttamisen rytminsiirrolla. Tämä voidaan tehdä sähköisesti tai lääkkeellisesti. Ennen varsinaista toimenpidettä rytmihäiriön kesto varmennetaan, potilaan tukosriski lasketaan ja pyritään lievittämään potilaan oireita. Jos kammiovaste on nopea, tätä pyritään hidastamaan. Potilaalle avataan suoniyyhteys, johon tarvittavat lääkkeet annostellaan. Kammiovastetta hidastavista lääkkeistä käytetympiä ovat beetasalpaajat, jotka ovat turvallisia ja tehokkaita. Beetasalpaajat vaikuttavat estämällä adrenergistä järjestelmää. Niitä voidaan antaa myös potilaille, joilla on sydänsairauksia taustalla, kuten sepelvaltimotautia tai sydämen vajaatoimintaa. Kalsiumkanavien salpaajat hidastavat myös eteisvärinää vaikuttamalla suoraan eteis-kammiosolmukkeeseen. Ne saattavat kuitenkin heikentää sydämen pumppausvoimaa. Digoksiini hidastaa myös kammiovastetta, mutta sen vaikutus tulee hitaammin ja on pitkäkestoisempi. Se on myös teholtaan huonompi kuin beetasalpaajat tai kalsiumkanavien salpaajat. Digoksiinia voidaan antaa beetasalpaajien ja kalsiumkanavien salpaajien kanssa. Amiodaroni on harvoin käytetty, sitä voidaan harkita annettavaksi hemodynaamisesti epävakailta potilaille tai oikoratatilanteissa kuten Wolf-Parkinson-White –syndroomassa.

Ennen varsinaista rytminsiirtoa arvioidaan potilaan tukosriski  $CHA_2DS_2VASc$  – pisteytysjärjestelmällä. Pienen ja keskisuuren riskin potilaalle (pisteet  $\leq 1$ ) rytminsiirto voidaan tehdä ilman edeltävää antikoagulaatiohoitoa. Käytännössä usein näkee, että keskisuuren riskin potilaille annetaan antikoagulaatiohoito, jos eteisvärinän kesto ylittää 12 tuntia. Muissa tapauksessa (pisteet  $\geq 2$ ) potilaalle tulee antaa antikoagulaatiohoito ennen rytminsiirtoa. Antikoagulaation suojavaikutus on tutkimusten mukaan tilastollisesti merkittävä potilailla jotka kuuluvat keskisuuren tai suuren riskiluokan potilaisiin.<sup>68</sup> Käytännössä potilaalle annetaan joko suoraa antikoagulanttia tai pienimolekyylisiä hepariinia hoitoannoksella ennen rytminsiirtoa ja jälkimmäisille aloitetaan varfariini. Pienen riskiluokan potilailla ilman antikoagulaatiota tromboemolisten komplikaatioiden riski on noin 0.4% kun taas potilailla, jotka saavat riskipisteitä  $\geq 5$ , riski on lähes kuusinkertainen eli 2.3%.<sup>68</sup> Tromboemoliset komplikaatiot ovat myös huomattavasti yleisempiä antikoaguloimattomilla potilailla kuin antikoaguloituilla (0.1% verrattuna 0.7%,  $p=0.001$ ).<sup>68</sup> Ikä, naissukupuoli, sydämen vajaatoiminta ja diabetes lisäävät myös tromboemolisten komplikaatioiden riskiä ja näistä erityisesti diabetes ja sydämen

vajaatoiminta nostavat riskiä eniten.<sup>71</sup> Eteisvärinän keston erityisesti naispotilailla iästä riippumatta lisää myös tromboembolisten komplikaatioiden riskiä. Akuutin eteisvärinän keston ollessa > 12 tuntia, tromboembolisten komplikaatioiden riski on 2-4 –kertainen kaikilla naispotilailla iästä riippumatta.<sup>72</sup> Käytännössä usein näkee, että keski-suuren riskin potilaille annetaan antikoagulaatiohoito, jos eteisvärinän kesto ylittää 12 tuntia. Joidenkin tutkimusten mukaan antikoagulaatiohoito olisi rutiininomaisesti suositeltavaa aina kun riskipisteet > 1.<sup>73</sup>

Tromboembolisten komplikaatioiden vaara on korostunut rytminsiirron jälkeen erityisesti seuraavina päivinä. Tutkimusten mukaan seuraavat kaksi päivää ovat erityisen riskialttiita. Vanhan ja kestoaltaan tuntemattoman eteisvärinän rytminsiirtoon ilman antikoagulaatiohoitoa liittyy huomattava, noin 5-7% emboliavaara. Akuutti rytminsiirto on tällöin vasta-aiheinen ja voidaan tehdä vain, jos potilaalle on tehty transesofageaalinen ultraääni (TEE). Tällä tutkimuksella suljetaan pois sydämensisäiset trombit. TEE-tutkimusta harkitaan jos eteisvärinän kesto on epäselvä tai > 48 tuntia ja potilas on hyvin oireinen (EHRA III-IV). Muussa tapauksessa jos hoidon tarkoituksena on saavuttaa sinusrytmi, potilaalle tehdään ns. elektiivinen rytminsiirto (kts myöhemmin).<sup>74</sup>

Rytminsiirtymistä seuraavien päivien kohonnutta tromboembolisten komplikaatioiden riskiä selittää osittain ns. stunning-ilmio. Eteisvärinärytmin kääntymisen sinusrytmiksi aiheuttaa molemmissa eteisissä ja eteiskorvakkeissa ns. stunning-ilmion.<sup>75-77</sup> Ilmiön aikana havaitaan verenvirtausnopeuden voimakas aleneminen. Ilmiö havaitaan riippumatta siitä käännetäänkö rytmi vai palautuuko rytmi spontaanisti.<sup>75</sup> Alentunut verenvirtaus altistaa verihyytymän muodostumiselle. Vaikka verenvirtaus molemmissa eteiskorvakkeissa on alentunut, niin oikea eteiskorvake on anatomisesti hiukan erilainen ja mm. leveämpi kuin vasen.<sup>77,78</sup> Anatomisten muotoerojen vuoksi verenvirtauksen uskotaan olevan tehokkaampaa oikeassa eteiskorvakkeessa.<sup>78</sup> Lisäksi kudostason remodellaation on havaittu olevan vähäisempää oikeassa eteiskorvakkeessa kuin vasemmassa.<sup>77</sup> Nämä edellä mainitut tekijät selittävät todennäköisesti sitä, miksi trombinmuodostus on vasemmassa eteiskorvakkeessa yleisempää kuin oikeassa.

Sähköinen rytminsiirto eli kardioversio on tehokas palauttamaan sinusrytmin akuutissa eteisvärinäkohtauksessa. < 48 tuntia kestäneen kohtauksen hoidossa sen teho on > 90%. Mitä kauemmin eteisvärinä on kestänyt, sitä huonompi teho sähköisellä kardioversiolla on. Mikäli hemodynamiikka on stabiilia, potilaan tulee olla syömättä ja juomatta vähintään kuusi tuntia ennen toimenpidettä. Itse rytminsiirto tehdään kevyen anestesian aikana synkronoidusti tasavirtaiskulla. Iskun energiamäärää voidaan nostaa asteittain, jos rytmi ei palaudukaan. Onnistuneen rytminsiirron jälkeen potilasta tarkkaillaan vähintään kahden tunnin ajan ja EKG kontrolloidaan. Suuren riskin potilaalle aloitetaan antikoagulaatiohoito vaikka sinusrytmiin päästäisiin. Lääkkeellinen rytminsiirto on tehokas akuutissa eteisvärinässä. Käytettyjen lääkkeiden teho heikkenee merkittävästi, kun eteisvärinän kesto pitkittyy, joten niitä ei käytetä elektiivisissä käännoissä. Toisin kuin sähköisessä käännoässä, anestesiaa ei tarvita ja siten edeltävää paastoa ei tarvita. Käytettyjä lääkkeitä ovat flekainidi, vernakalantti, amiodaroni ja ibutilidi. Näiden lääkkeiden käytössä tulee huomioida potilaan muut sairaudet, jotka saattavat olla vasta-aiheisia lääkkeen käytölle.

Beetasalpaajien tehosta rytminsiirrossa ei ole näyttöä vaikka usein saatetaan ajatella rytmien kääntyessä beetasalpaajien jälkeen että kyse olisi annetun lääkkeen vaikutuksesta.

#### 8. Pitkäaikainen hoito

Pitkäaikainen hoito käsittää sekä rytmien- että sykkeenhallinnan. Rytmihallinnan perustana on se, että potilas on saatu sinusrytmiin ja pitkäaikaisessa hoidossa sinusrytmiä pyritään ylläpitämään. Sykkeenhallintalinjalla sinusrytmiä ei enää tavoitella vaan tarkoituksena on kammiovasteen optimointi ja eteisvärinästä aiheutuvien komplikaatioiden ja riskien vähentäminen. Antikoagulaatiohoidon tarve tulee arvioida molemmissa hoitolinjoissa.

#### 9. Elektiivinen rytminsiirto

Sähköinen rytminsiirto voidaan tehdä myös ns elektiivisesti. Lääkkeellisesti elektiivistä rytminsiirtoa ei voida tehdä, koska lääkkeiden teho heikkenee rytmihäiriön keston pitkittyessä. Potilaalle aloitetaan edeltävästi antikoagulaatiohoito kolmen viikon ajaksi. Kun elektiivinen rytminsiirto on tehty, suuren riskin potilailla antikoagulaatiohoito jatkuu. Keskisuuren ja pienen riskin potilailla (pisteet = 1) antikoagulaatiohoitoa jatketaan vähintään yhden kuukauden ajan. Mikäli potilaalla on muita riskitekijöitä, esim tupakointi, munuaisten vajaatoimintaa suositellaan pysyvää antikoagulaatiohoitoa. Pienen riskin potilaille (pisteet = 0), antikoagulaatiohoitoa ei tarvita pysyvästi. <sup>74</sup>

#### 10. Antikoagulaatiohoito eli verta ohentava lääkitys

Kuten jo aiemmissa kappaleissa todettu, eteisvärinään liittyy huomattavia tromboembolisia riskejä ja riskit eivät poistu vaikka potilas olisikin sinusrytmisissä. Jokaisen eteisvärinäpotilaan tukosriski tulee arvioida. Riskipisteytyksen lisäksi otetaan huomioon mm potilaan muut lääkitykset, munuaisten toiminta. Lisäksi tulee ottaa huomioon mahdolliset vuotoriskiä lisäävät tekijät. Suuren riskin potilailla antikoagulaatiohoito on aiheellinen vaikka potilaalla olisi vuotoriskiä lisääviä tekijöitä. Keskisuuren riskin potilailla riskit ja hyödyt punnitaan potilaskohtaisesti. Pienen riskin potilaille antikoagulaatiohoitoa ei aloiteta. Antikoagulaatiohoito toteutetaan joko suorilla antikoagulanteilla (ns uudet antikoagulantit, NOAC) tai varfariinilla.

Verenvuotoriskien arvioinnissa voidaan käyttää apuna ns HAS-BLED –pisteytystä.

		Riskipisteet
H	Verenpainetauti, systolinen RR > 160	1
A	Poikkeava munuaisten tai maksan toiminta (krea > 200, dialyysihoito, munuaisen siirron jälkitila, maksasairaus, poikkeavat maksa/sappiarvot)	1 molemmista
S	Aivoinfarktin jälkitila	1
B	Aikaisempi vuotokomplikaatio tai verenvuodolle altistava tila/sairaus esim anemia	1
L	INR arvojen heittäily (INR hoitoalueella < 60% ajasta)	1
E	Korkea ikä (> 65 vuotta)	1
D	Lääkitykset, alkoholin käyttö (esim tulehduskipulääkkeet)	1



Jos HAS-BLED –pisteitä tulee kolme tai enemmän, vuotovaara on noin 4%.<sup>79</sup>

#### 11. Oma aineisto ja tutkimusmenetelmät

Tutkimukseen valittiin 3413 potilasta, joille tehtiin yhteensä 7660 rytminsiirtoa. Näistä potilaista 2868:lle tehtiin yhteensä 6906 sähköistä rytminsiirtoa. Tieto tulovaiheen kammiovasteesta puuttui 282 tapauksessa, joten lopulliseen aineistoon kuuluu 2821 potilasta, joilla tehtiin 6624 sähköistä rytminsiirtoa. Aineisto on kerätty Turun yliopistollinen keskussairaalan, Satakunnan keskussairaalan sekä Kuopion yliopistollisen keskussairaalan päivystyspisteisiin tulleista potilaista vuosina 2003–2010. Tutkimuksen kohteena olivat eteisvärinän vuoksi hoitoon hakeutuneet yli 18-vuotiaat potilaat, joilla eteisvärinäkohtauksen alusta oli kulunut maksimissaan 48 tuntia ja akuuttivaiheen hoitolinjaksi valittiin sähköinen rytminsiirto.

Aineiston keruu toteutettiin retrospektiivisesti sairaskertomusmerkintöjen perusteella. Aineiston keruuta varten kehitettiin kattava tietojenkeruulomake, joka käsitti yhteensä 106 eri muuttujaa. Muuttujien avulla haluttiin selvittää tutkimuspotilaiden perustiedot, edeltävä terveydentila, seurannassa ilmenevät komplikaatiot sekä käytössä olevat lääkitykset eteisvärinän kannalta merkittäviltä osin. Kammiovaste kirjattiin ylös tulovaiheen EKG:sta.  $\geq 160$  kammiovastetta pidettiin korkeana ja  $\leq 60$  kammiovastetta matalana. Sähköiset rytminsiirrot tehtiin vallitsevan käytännön mukaisesti. Sähköinen rytminsiirto tehtiin propofolihumautuksessa ja potilaiden sydänfilmiä, verenpainetta ja happisaturaatiota tarkkailtiin sekä ennen, toimenpiteen aikana että sen jälkeen. Rytmien osalta suoritettiin synkronointi ennen sähköisen iskun antoa, jolloin annettava energia kohdistuu R-aaltoon. Käytetty energia vaihteli 70-150 joulen välillä bifaasista laitetta käytettäessä ja 70-360 J monofaasista laitetta käytettäessä. 2004 vuoden jälkeen ainoastaan bifaasinen defibrilointi oli käytössä. Potilaiden vointia tarkkailtiin toimenpiteen jälkeen päivystyksessä kahden tunnin ajan. Lisäksi potilaiden terveydentilaa seurattiin potilaskertomusmerkintöjen perusteella eteenpäin 30 vuorokauden ajan tehdystä rytminsiirrosta eteisvärinän uusiutumisen, mahdollisten komplikaatioiden ilmaantumisen ja kuolemantapausten toteamiseksi. Eteisvärinän katsottiin uusiutuneen, jos se ilmaantui 30 vuorokauden seuranta-aikana.

Komplikaatioina pidettiin toimenpiteen jälkeistä bradykardiaa, yli viiden sekunnin asystolea heti sähköisen kardioversion suorittamisen jälkeen, aivotapahtumaa neurologin toteamana ja varmennettuna pään viipalekuvauksella tai magneettikuvauksella, perifeeristä tromboembolista valtimotapahtumaa joka varmennettu kuvantamistutkimuksella. Tutkimus on Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin eettisen lautakunnan ja Suomen sosiaali- ja terveystieteiden eettisen lautakunnan hyväksymä. Koska kyseessä on sairaskertomusmerkintöihin perustuva tilastollinen tutkimus, potilaiden informointia ja lupaa ei tarvittu (informed consent).

Tilastolliset analyysit tehtiin SPSS (versio 22.0 SPSS, USA) ja SAS 9.3 -ohjelmalla. Tilastollisina menetelminä käytettiin luokkamuuttujan osalta Chi square-testiä ja Fisherin testiä ja jatkuvien muuttujan osalta t-testiä, Mann-Whitney U-testiä ja Kruskal-Wallis testiä. Monimuuttuja-analyysissä käytössä oli multivariaatti lineaarinen regressioanalyysi, jossa hyödynnettiin toistomittausmallia. Tarkasteltaessa p-arvoja alle 0.05 pidetään merkitseväenä.

## 12. Tulokset

Tutkimukseen 6239 sähköisistä rytminsiirroista onnistui (94.2%). Potilaiden keski-ikä oli 63.4 vuotta ja miesten määrä oli 4294 (64.8%). Keskimääräinen kammiovaste ennen sähköistä rytminsiirtoa oli 109/min. Sukupuolten välillä tulovaiheen kammiovasteessa oli merkittävä ero ( $p < 0.001$ ). Miehillä keskimääräinen kammiovaste oli 106.9/min ja naisilla 115.6/min. Potilaiden perustiedot luokiteltuna tulovaiheen kammiovasteen mukaan on esitetty taulukossa 1, potilaiden käyttämät lääkeaineryhmät suhteessa tulovaiheen kammiovasteeseen taulukossa 2 ja tulovaiheen kammiovaste suhteessa eteisvärinän kestoon kuvaajassa 1 ja sukupuoleen kuvaajassa 2.

TAULUKKO 1 Tutkittavien potilaiden perustiedot jaoteltuna tulovaiheen eteisvärinän kammiovasteen mukaan (KV=kammiovaste)

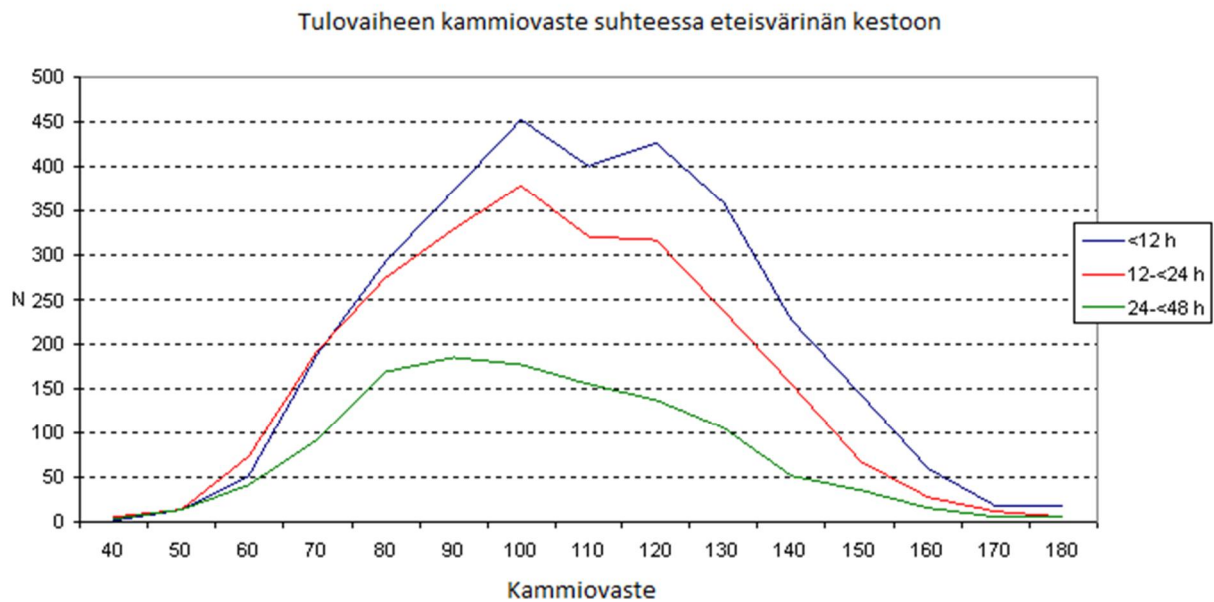
	KV ≤60	60 < KV <160	KV ≥ 160	p-arvo
<b>Sähköisten rytminsiirtojen määrä (kpl)</b>	75 (1.1%)	6384 (96.4%)	165 (2.5%)	
<b>Potilaiden määrä (kpl)</b>	62 (2.1%)	2755 (93.8%)	121 (4.1%)	
<b>Ikä, vuosia</b>	62.0	63.6	59.8	0.001
<b>Ikäryhmä (kpl)</b>				0.004
<b>&lt; 65 vuotta</b>	45 (1.2%)	3504 (95.7%)	113 (3.1%)	
<b>65-75 vuotta</b>	25 (1.2%)	1996 (97.1%)	35 (1.7%)	
<b>&gt; 75 vuotta</b>	5 (0.6%)	884 (97.6%)	17 (1.9%)	
<b>Naissukupuoli (kpl)</b>	7 (0.3%)	2259 (97.0%)	64 (2.7%)	< 0.001
<b>Ensimmäinen todennettu eteisvärinä</b>	13 (0.9%)	1309 (95.0%)	56 (4.1%)	< 0.001
<b>Eteisvärinäkohtaus ollut edeltävän 30 vrk aikana</b>	17 (1.5%)	1089 (96.5%)	23 (2.0%)	0.246
<b>Eteisvärinän kesto</b>				
<b>&lt; 12 tuntia</b>	24 (0.8%)	2904 (96.1%)	94 (3.1%)	0.002
<b>12-24 tuntia</b>	30 (1.2%)	2334 (97.0%)	44 (1.8%)	
<b>24-48 tuntia</b>	21 (1.8%)	1146 (96.0%)	27 (2.2%)	
<b>Verenpainetauti</b>	30 (0.1%)	3157 (97.2%)	62 (1.9%)	0.003
<b>Diabetes mellitus</b>	5 (0.1%)	627 (96.3%)	19 (2.9%)	0.503
<b>Alkoholin runsas käyttö</b>	1 (0.6%)	144 (90.6%)	14 (8.8%)	< 0.001

<b>Sepelvaltimotauti</b>	8 (0.7%)	1184 (96.8%)	31 (2.5%)	0.215
<b>Verisuonisairaus</b>	10 (1.0%)	1008 (97.4%)	17 (1.6%)	0.137
<b>LVH</b>	14 (1.4%)	960 (96.8%)	18 (1.8%)	0.234
<b>Aikaisempi aivotapahtuma tai TIA</b>	2 (0.4%)	482 (98.0%)	8 (1.6%)	0.122
<b>CHA2DS2VASc pisteet</b>				0.002
<b>0-1</b>	46 (1.6%)	2439 (84.6%)	398 (13.8%)	
<b>2</b>	17 (1.2%)	1205 (87.6%)	154 (11.2%)	
<b>3-5</b>	11 (0.5%)	1820 (86.9%)	263 (12.6%)	
<b>&gt; 5</b>	1 (0.4%)	236 (88.4%)	30 (11.2%)	
<b>Sydämen tahdistin</b>	6 (1.7%)	335 (96.8%)	5 (1.4%)	0.249

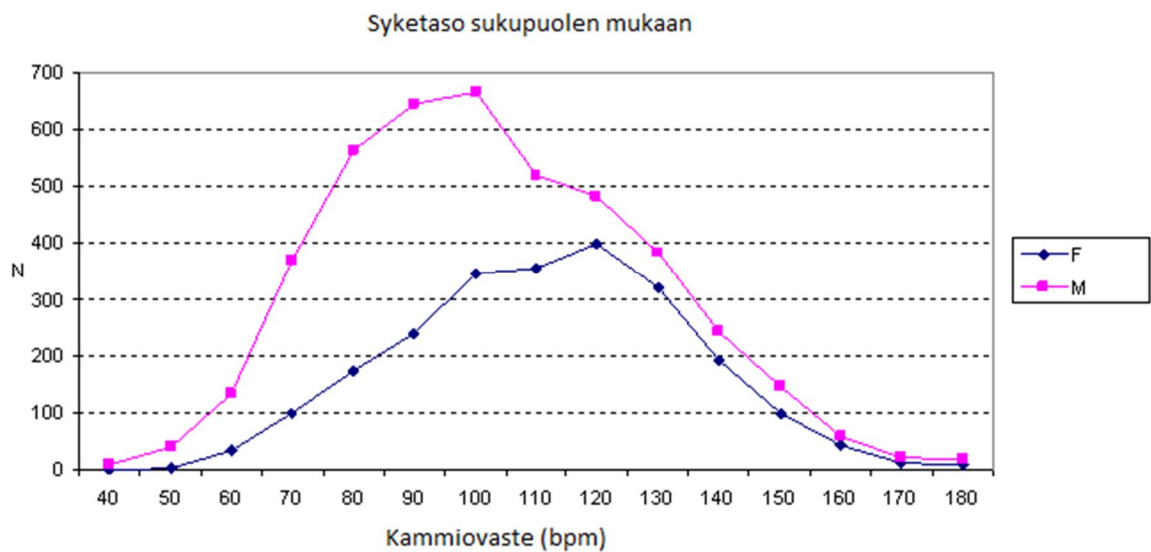
TAULUKKO 2 Tutkittavien potilaiden käyttämät lääkkeet jaoteltuna tulovaiheen eteisvärinän kammiovasteen mukaan (KV=kammiovaste)

	<b>KV ≤60</b>	<b>60 &lt; KV &lt;160</b>	<b>KV ≥ 160</b>	<b>p-arvo</b>
<b>Sähköisen rytminsiirtojen määrä</b>	75 (1.1%)	6384 (96.4%)	165 (2.5%)	
<b>Potilaiden lukumäärä</b>	62 (2.1%)	2755 (93.8%)	121 (4.1%)	
<b>Beetasalpaaja</b>	47 (0.9%)	4939 (97.0%)	106 (2.1%)	< 0.001
<b>Digoksiini</b>	5 (1.1%)	438 (94.4%)	21 (4.5%)	0.014
<b>Verapamiili</b>	1 (0.9%)	108 (95.6%)	4 (3.5%)	0.737
<b>Luokan 1 rytmihäiriölääke</b>	20 (1.8%)	1070 (96.1%)	23 (2.1%)	0.045
<b>Luokan 2 rytmihäiriölääke</b>	3 (1.1%)	273 (97.8%)	3 (1.1%)	0.316
<b>Varfariini ("Marevan")</b>	27 (1.3%)	1973 (97.2%)	31 (1.5%)	0.002

## KUVAAJA 1



## KUVAAJA 2



Keskimääräinen kammiovaste oli 109 iskua minuutissa. Sukupuolten välillä kammiovaste erosi merkittävästi ( $p < 0.001$ ). Miehillä keskimääräinen kammiovaste oli noin 107/min (vaihteluväli 106.2-107.7 95% CI) ja naisilla noin 116/min (114.7-116.5 95% CI).

Tulovaiheen kammiovasteella ei ollut vaikutusta sähköisen rytminsiirron onnistumiseen, sähköisen rytminsiirron jälkeisiin komplikaatioihin kuten bradykardiaan, asystoleen, aivotapahtuman riskiin tai muihin tromboembolisiin komplikaatioihin. Kammiovasteella ei ollut myöskään yhteydessä kuolleisuuteen tai eteisvärinän uusiutumisriskiin 30 vuorokauden seuranta-aikana (taulukko 3). 62 potilaalla (0.9%) esiintyi bradykardiaa, eli

tilannetta jossa syketaso on < 40 iskua minuutissa tai > 5 sekunnin asystole. Muita tromboembolisia komplikaatioita todettiin 39 potilaalla (0.6%). Vaikka tulovaiheen kammiovasteella ei ollutkaan itsenäistä merkitystä eteisvärinän uusiutumisiin 30 vuorokauden seuranta-aikana, kammiovaste oli kuitenkin hiukan matalampi potilailla, joilla eteisvärinä uusiutui (107.5/min, 95% CI) kuin niillä potilailla, jotka pysyivät sinusrytmissä (110.5/min, 95% CI) ja ero oli tilastollisesti merkitsevä ( $p < 0.001$ ).

Tutkimuksen niin sanottu matalan kammiovasteen (kammiovaste alle 60/min) keskiarvopotilas oli mies ja taustalla edeltävän kuukauden aikana jo aikaisempi eteisvärinäkohtaus, joka oli kestoltaan tyypillisesti pitkä. Matala kammiovaste todettiin 75 potilaalla (1.1%). Miessukupuoli oli ainoa riippumaton ennustetekijä matalalle kammiovasteelle (riskisuhde eli OR 5.44,  $p < 0.001$ ). Korkea kammiovaste (kammiovaste yli 160/min) todettiin 165 potilaalla (2.5%). Korkean kammiovasteen keskiarvopotilas oli usein nuorempi, useammin nainen, diabeetikko, runsaasti alkoholia käyttävä ja korkeamman riskiprofiilin potilas (riskipisteet). Näillä potilailla eteisvärinän kesto oli usein lyhyempi (< 12 h) ja usein potilaan ensimmäinen eteisvärinäkohtaus. Riippumattomat ennustekijät korkealle kammiovasteelle olivat eteisvärinän lyhyt (< 12 h) kesto (OR 1.62), potilaan elämän ensimmäinen eteisvärinäkohtaus (OR 2.03,  $p < 0.001$ ), alkoholin suurkulutus (OR 3.69,  $p < 0.001$ ), < 65 vuotias potilas (OR 1.58,  $p = 0.03$ ).

### 13. Pohdinta

Eteisvärinä on erittäin yleinen rytmihäiriö ja potilaiden määrä tulee kasvamaan tulevaisuudessa. Akuutin eteisvärinän sähköinen kardioversio asianmukaisesti toteutettuna on tehokas ja turvallinen hoitomuoto<sup>80-82</sup>. Sähköisen kardioversion jälkeen ilmeneviä komplikaatioita on tutkittu melko rajallisesti. Tällä hetkellä tietoa akuutin eteisvärinän kammiovasteen eli syketason merkityksestä on kuitenkin huomattavan vähän. Tutkimusaineisto, jota tässä työssä käytettiin, on kooltaan merkittävä ja tuottanut paljon tietoa eteisvärinän hoidosta sähköisellä kardioversiolla. Jo aikaisemmin on saatu selville, että sähköisen kardioversion jälkeiset rytmihäiriökomplikaatiot ovat harvinaisia ja ovat useimmiten niin sanottuja hitaita rytmihäiriöitä. Sähköisen kardioversion jälkeiset hitaat rytmihäiriöt viittaavat sinussolmukkeen toimintahäiriöön ja > 40% näistä potilaista saa myöhemmin sydämen tahdistimen.<sup>83</sup> Korkea ikä ja naissukupuoli suurentavat bradykardian ja asystolen riskiä<sup>83</sup>, mutta tulovaiheen kammiovaste hitaanakaan ei vaikuta riskiin kun kyseessä on akuutti eteisvärinä. Sinussolmukkeen toimintahäiriön ajatellaan hidastavan toipumista sähköisestä kardioversiosta ja siten paljastavan jo alkavan sinussolmukkeen toimintahäiriön. Eteisvärinän ja sinussolmukkeen toimintahäiriön on havaittu olevan yhteydessä toisiinsa ja on ajateltu, että osasyynä on remodellaatioilmiö, jossa kudostasolla fibroosin määrä kasvaa. Mielenkiintoista on, että vaikka kammiovasteella ei ollutkaan itsenäistä merkitystä eteisvärinän uusiutumisiin niin potilaat, joilla eteisvärinä uusiutui, tulovaiheen kammiovaste oli kuitenkin alhaisempi. Korkean kammiovaste todettiin useimmiten naisilla, nuorilla, diabeetikoilla, alkoholia käyttävillä ja korkean riskiprofiilin potilailla ja ennustekijöinä oli myös eteisvärinän lyhyt kesto ja elämän ensimmäinen todettu eteisvärinä. Kuten jo aikaisemmin todettu, naispotilaat kokevat eteisvärinän usein oireisemmaksi ja hakeutuvat useammin ja

aikaisemmin hoitoon ja tämä voi osin selittyä korkealla kammiovasteella, joka tekee eteisvärinästä oireisemman fysiologisilla mekanismeilla. Alkoholin suurkulutus aiheuttaa kudostasolla muutoksia, sydämen syketasoa säätelevien beeta-adrenergisten reseptorien määrä nousee ja vieroitusoireiden aikana adrenergisen hermoston aktiivisuus kasvaa.<sup>44</sup> Eteisvärinän lyhyt kesto ja ensimmäinen eteisvärinäepisodi vähentävän solu- ja kudostason remodellaation todennäköisyyttä mikä selittänee ainakin osin nopeampaa kammiovastetta. Diabeteksen vaikutukset ovat laajat kuten jo aiemmin todettu. Diabeetikoilla on havaittu olevan muutoksia sydämen syketasoon säätelyssä vaikkakin tutkimuksia on hyvin rajoitetusti. Näyttäisi siltä, että syketasoon mukautuminen ympäristön haasteisiin on diabeetikoilla huonompaa todennäköisesti johtuen diabeteksen aiheuttamasta neuropatiasta.<sup>84</sup> Samassa julkaisussa havaittiin, että diabeetikoilla sydänfilmin RR-väli oli lyhyempi kuin terveillä ja veren sokeriarvon pitkäaikainen keskiarvo (HbA1c) korreloi lyhyempään RR-väliin.<sup>84</sup> Sähköisen kardioversion jälkeen diabeetikoilla on havaittu rytmin pysyvän huonommin sinusrytmissä.<sup>85</sup> Vaikka tässä tutkimuksessa diabeteksellä ei ollut merkitystä tulovaiheen kammiovasteeseen ja kammiovasteella yleisesti ei merkitystä komplikaatioiden tai kardioversion onnistumisen kannalta, rajoittavana tekijänä on diabetespotilaiden heterogeenisyys. Jatkossa olisi mielenkiintoista kartoittaa tulovaiheen kammiovasteen merkitystä tarkemmin määritellyiltä diabetesryhmiltä, kuten sokeritasapainon vaikutuksia.

Tulovaiheessa akuutin eteisvärinän hoitolinjaa mietittäessä ja riskejä arvioitaessa ei tämän ja aikaisempien samasta aineistosta saatujen tutkimustulosten mukaan tarvitse kiinnittää niin huomiota tulovaiheen kammiovasteeseen vaan muihin tekijöihin kuten naissukupuoleen, potilaan ikään ja liitännäissairauksiin.

#### 14. Lähdeluettelo

1. Jaakkola, J. *et al.* Ventricular rate during acute atrial fibrillation and outcome of electrical cardioversion: The FinCV Study. *Ann. Med.* **47**, 341–345 (2015).
2. Zulkifly, H., Lip, G. Y. H. & Lane, D. A. Epidemiology of atrial fibrillation. *Int. J. Clin. Pract.* (2018). doi:10.1111/ijcp.13070
3. Friberg, L. & Bergfeldt, L. Atrial fibrillation prevalence revisited. *J. Intern. Med.* **274**, 461–468 (2013).
4. Shen, M. J. *et al.* Neural mechanisms of atrial arrhythmias. *Nat. Rev. Cardiol.* **9**, 30–39 (2011).
5. Xiong, Q., Proietti, M., Senoo, K. & Lip, G. Y. H. Asymptomatic versus symptomatic atrial fibrillation: A systematic review of age/gender differences and cardiovascular outcomes. *Int. J. Cardiol.* **191**, 172–177 (2015).
6. Kannel, W. B., Wolf, P. A., Benjamin, E. J. & Levy, D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am. J. Cardiol.* **82**, 2N–9N (1998).
7. Zoni-Berisso, M., Lercari, F., Carazza, T. & Domenicucci, S. Epidemiology of atrial fibrillation:

European perspective. *Clin. Epidemiol.* **6**, 213–220 (2014).

8. Fuster, V. *et al.* 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidel. *Circulation* **123**, e269-367 (2011).
9. Leonelli, F., Bagliani, G., Boriani, G. & Padeletti, L. Arrhythmias Originating in the Atria. *Card. Electrophysiol. Clin.* **9**, 383–409 (2017).
10. Nakagawa, H. *et al.* Relation between pulmonary vein firing and extent of left atrial-pulmonary vein connection in patients with atrial fibrillation. *Circulation* **109**, 1523–1529 (2004).
11. Fynn, S. P. & Kalman, J. M. Pulmonary veins: anatomy, electrophysiology, tachycardia, and fibrillation. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **27**, 1547–1559 (2004).
12. Chou, C.-C. *et al.* Intracellular calcium dynamics and anisotropic reentry in isolated canine pulmonary veins and left atrium. *Circulation* **111**, 2889–2897 (2005).
13. Tan, A. Y. *et al.* Autonomic innervation and segmental muscular disconnections at the human pulmonary vein-atrial junction: implications for catheter ablation of atrial-pulmonary vein junction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **48**, 132–143 (2006).
14. Lip, G. Y. H. *et al.* Atrial fibrillation. *Nat. Rev. Dis. Prim.* **2**, 16016 (2016).
15. Prystowsky, E. N., Padanilam, B. J. & Fogel, R. I. Treatment of Atrial Fibrillation. *JAMA* **314**, 278–288 (2015).
16. De Vos, C. B. *et al.* Progression of atrial fibrillation in the REgistry on Cardiac rhythm disORDers assessing the control of Atrial Fibrillation cohort: clinical correlates and the effect of rhythm-control therapy. *Am. Heart J.* **163**, 887–893 (2012).
17. Suenari, K. *et al.* Usefulness of HATCH score in the prediction of new-onset atrial fibrillation for Asians. *Medicine (Baltimore)*. **96**, e5597 (2017).
18. de Vos, C. B. *et al.* Progression From Paroxysmal to Persistent Atrial Fibrillation: Clinical Correlates and Prognosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* **55**, 725–731 (2010).
19. Jahangir, A. *et al.* Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* **115**, 3050–3056 (2007).
20. Potpara, T. S. *et al.* A 12-year follow-up study of patients with newly diagnosed lone atrial fibrillation: implications of arrhythmia progression on prognosis: the Belgrade Atrial Fibrillation study. *Chest* **141**, 339–347 (2012).
21. EJ, B. *et al.* Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: The framingham heart study. *JAMA* **271**, 840–844 (1994).
22. Sanfilippo, A. J. *et al.* Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation* **82**, 792 LP-797 (1990).
23. Welikovitsh, L., Lafreniere, G., Burggraf, G. W. & Sanfilippo, A. J. Change in atrial volume following restoration of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a prospective

- echocardiographic study. *Can. J. Cardiol.* **10**, 993–996 (1994).
24. Gosselink, A. T., Crijns, H. J., Hamer, H. P., Hillege, H. & Lie, K. I. Changes in left and right atrial size after cardioversion of atrial fibrillation: role of mitral valve disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* **22**, 1666–1672 (1993).
  25. Wozakowska-Kaplon, B. Changes in left atrial size in patients with persistent atrial fibrillation: a prospective echocardiographic study with a 5-year follow-up period. *Int. J. Cardiol.* **101**, 47–52 (2005).
  26. Xiong, C., Sonnhag, C., Nylander, E. & Wranne, B. Atrial and ventricular function after cardioversion of atrial fibrillation. *Br. Heart J.* **74**, 254–260 (1995).
  27. Chen, X., Lin, M. & Wang, W. The progression in atrial fibrillation patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* **8**, 102420–102427 (2017).
  28. Kodama, S. *et al.* Alcohol Consumption and Risk of Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* **57**, 427–436 (2011).
  29. McManus, D. D. *et al.* Alcohol Consumption, Left Atrial Diameter, and Atrial Fibrillation. *J. Am. Heart Assoc.* **5**, (2016).
  30. Zhu, W., Yuan, P., Shen, Y., Wan, R. & Hong, K. Association of smoking with the risk of incident atrial fibrillation: A meta-analysis of prospective studies. *Int. J. Cardiol.* **218**, 259–266 (2016).
  31. Hamada, R., Lee, J. S., Mori, K., Watanabe, E. & Muto, S. *Influence of abdominal obesity and habitual behaviors on incident atrial fibrillation in Japanese.* *Journal of Cardiology* **71**, (2017).
  32. Dixit, S. *et al.* Past alcohol consumption and incident atrial fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *PLoS One* **12**, e0185228 (2017).
  33. Larsson, S. C., Drca, N. & Wolk, A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* **64**, 281–289 (2014).
  34. Yorgun, H. *et al.* Association of epicardial and peri-atrial adiposity with the presence and severity of non-valvular atrial fibrillation. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* **31**, 649–657 (2015).
  35. Kusayama, T. *et al.* Inflammation of left atrial epicardial adipose tissue is associated with paroxysmal atrial fibrillation. *J. Cardiol.* **68**, 406–411 (2016).
  36. Wang, J., Song, Y., Wang, Q., Kralik, P. M. & Epstein, P. N. Causes and characteristics of diabetic cardiomyopathy. *Rev. Diabet. Stud.* **3**, 108–117 (2006).
  37. Mytas, D. Z. *et al.* Diabetic myocardial disease: pathophysiology, early diagnosis and therapeutic options. *J. Diabetes Complications* **23**, 273–282 (2009).
  38. Jia, G., DeMarco, V. G. & Sowers, J. R. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nat. Rev. Endocrinol.* **12**, 144–153 (2016).
  39. Goudis, C. A. *et al.* Diabetes mellitus and atrial fibrillation: Pathophysiological mechanisms and potential upstream therapies. *Int. J. Cardiol.* **184**, 617–622 (2015).



40. Zhang, Q., Liu, T., Ng, C. Y. & Li, G. Diabetes mellitus and atrial remodeling: mechanisms and potential upstream therapies. *Cardiovasc. Ther.* **32**, 233–241 (2014).
41. Sun, Y. & Hu, D. The link between diabetes and atrial fibrillation: cause or correlation? *J. Cardiovasc. Dis. Res.* **1**, 10–11 (2010).
42. Tayebjee, M. H., Lim, H. S., MacFadyen, R. J. & Lip, G. Y. H. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and -2 in type 2 diabetes: effect of 1 year's cardiovascular risk reduction therapy. *Diabetes Care* **27**, 2049–2051 (2004).
43. Kologrivova, I. V., Suslova, T. E., Koshel'skaya, O. A., Vinnitskaya, I. V & Trubacheva, O. A. System of matrix metalloproteinases and cytokine secretion in type 2 diabetes mellitus and impaired carbohydrate tolerance associated with arterial hypertension. *Bull. Exp. Biol. Med.* **156**, 635–638 (2014).
44. Maki, T. *et al.* Effect of ethanol drinking, hangover, and exercise on adrenergic activity and heart rate variability in patients with a history of alcohol-induced atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* **82**, 317–322 (1998).
45. Wang, Q. *et al.* Smoking as a Risk Factor for the Occurrence of Atrial Fibrillation in Men Versus Women: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Heart. Lung Circ.* **27**, 58–65 (2018).
46. Heeringa, J., Kors, J. A., Hofman, A., van Rooij, F. J. A. & Witteman, J. C. M. Cigarette smoking and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Am. Heart J.* **156**, 1163–1169 (2008).
47. Goette, A. *et al.* Cigarette smoking induces atrial fibrosis in humans via nicotine. *Heart* **93**, 1056–1063 (2007).
48. Drca, N., Wolk, A., Jensen-Urstad, M. & Larsson, S. C. Physical activity is associated with a reduced risk of atrial fibrillation in middle-aged and elderly women. *Heart* **101**, 1627–1630 (2015).
49. Mohanty, S. *et al.* Differential Association of Exercise Intensity With Risk of Atrial Fibrillation in Men and Women: Evidence from a Meta-Analysis. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **27**, 1021–1029 (2016).
50. Drca, N., Wolk, A., Jensen-Urstad, M. & Larsson, S. C. Atrial fibrillation is associated with different levels of physical activity levels at different ages in men. *Heart* **100**, 1037–1042 (2014).
51. Mussigbrodt, A. *et al.* Excess of exercise increases the risk of atrial fibrillation. *Scand. J. Med. Sci. Sports* **27**, 910–917 (2017).
52. Wanahita, N. *et al.* Atrial fibrillation and obesity--results of a meta-analysis. *Am. Heart J.* **155**, 310–315 (2008).
53. Wang, T. J. *et al.* Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* **292**, 2471–2477 (2004).
54. Schmidt, M., Botker, H. E., Pedersen, L. & Sorensen, H. T. Comparison of the frequency of atrial fibrillation in young obese versus young nonobese men undergoing examination for

fitness for military service. *Am. J. Cardiol.* **113**, 822–826 (2014).

55. Rabkin, S. W. The relationship between epicardial fat and indices of obesity and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* **12**, 31–42 (2014).
56. Nakamori, S., Nezafat, M., Ngo, L. H., Manning, W. J. & Nezafat, R. Left Atrial Epicardial Fat Volume Is Associated With Atrial Fibrillation: A Prospective Cardiovascular Magnetic Resonance 3D Dixon Study. *J. Am. Heart Assoc.* **7**, (2018).
57. Bhatia, S., Sugrue, A. & Asirvatham, S. Atrial Fibrillation: Beyond Rate Control. *Mayo Clin. Proc.* **93**, 373–380 (2018).
58. Hart, R. G. & Halperin, J. L. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann. Intern. Med.* **131**, 688–695 (1999).
59. Lloyd-Jones, D. M. *et al.* Lifetime Risk for Development of Atrial Fibrillation. *Circulation* **110**, 1042 LP-1046 (2004).
60. Potpara, T. S. & Lip, G. Y. H. Lone atrial fibrillation - an overview. *Int. J. Clin. Pract.* **68**, 418–433 (2014).
61. Jahangir, A. *et al.* Long-Term Progression and Outcomes With Aging in Patients With Lone Atrial Fibrillation. *Circulation* **115**, 3050 LP-3056 (2007).
62. Rienstra, M. *et al.* Symptoms and Functional Status of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* **125**, 2933 LP-2943 (2012).
63. JP, P., DN, S., BA, S. & al, et. Differences in clinical and functional outcomes of atrial fibrillation in women and men: Two-year results from the orbit-af registry. *JAMA Cardiol.* **1**, 282–291 (2016).
64. Freeman, J. V *et al.* Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* **8**, 393–402 (2015).
65. Steg, P. G. *et al.* Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF cross-sectional international registry. *Heart* **98**, 195 LP-201 (2012).
66. Chen, L. Y. *et al.* Association of Atrial Fibrillation With Cognitive Decline and Dementia Over 20 Years: The ARIC-NCS (Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study). *J. Am. Heart Assoc.* **7**, (2018).
67. Chen, L. Y. *et al.* Atrial Fibrillation and Cognitive Decline—The Role of Subclinical Cerebral Infarcts. *Stroke* **45**, 2568 LP-2574 (2014).
68. Gronberg, T. *et al.* Anticoagulation, CHA2DS2VASc Score, and Thromboembolic Risk of Cardioversion of Acute Atrial Fibrillation (from the FinCV Study). *Am. J. Cardiol.* **117**, 1294–1298 (2016).
69. Packer, D. L. *et al.* Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am. J. Cardiol.* **57**, 563–570 (1986).

70. Camm, A. J. *et al.* Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* **31**, 2369–2429 (2010).
71. Airaksinen, K. E. J. *et al.* Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish CardioVersion) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **62**, 1187–1192 (2013).
72. Bah, A. *et al.* Sex, age, and time to cardioversion. Risk factors for cardioversion of acute atrial fibrillation from the FinCV study. *Ann. Med.* **49**, 254–259 (2017).
73. Sjalander, S., Svensson, P. J. & Friberg, L. Atrial fibrillation patients with CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc >1 benefit from oral anticoagulation prior to cardioversion. *Int. J. Cardiol.* **215**, 360–363 (2016).
74. Steffel, J. *et al.* The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *Eur. Eur. pacing, arrhythmias, Card. Electrophysiol. J. Work. groups Card. pacing, arrhythmias, Card. Cell. Electrophysiol. Eur. Soc. Cardiol.* (2018). doi:10.1093/europace/euy054
75. Savontaus, M. & Saraste, M. Stunning of left atrial appendage after spontaneous conversion of atrial fibrillation. *Echocardiography* **25**, 340–341 (2008).
76. Bilge, M., Eryonucu, B., Guler, N. & Erkok, R. Right atrial appendage function in patients with chronic nonvalvular atrial fibrillation. *Jpn. Heart J.* **41**, 451–462 (2000).
77. Subramaniam, B., Riley, M. F., Panzica, P. J. & Manning, W. J. Transesophageal echocardiographic assessment of right atrial appendage anatomy and function: comparison with the left atrial appendage and implications for local thrombus formation. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **19**, 429–433 (2006).
78. Shinoda, K. *et al.* Structural Comparison between the Right and Left Atrial Appendages Using Multidetector Computed Tomography. *Biomed Res. Int.* **2016**, 6492183 (2016).
79. Pisters, R. *et al.* 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* **138**, 1093–1100 (2010).
80. Camm, A. J. *et al.* 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur. Eur. pacing, arrhythmias, Card. Electrophysiol. J. Work. groups Card. pacing, arrhythmias, Card. Cell. Electrophysiol. Eur. Soc. Cardiol.* **14**, 1385–1413 (2012).
81. Burton, J. H. *et al.* Electrical cardioversion of emergency department patients with atrial fibrillation. *Ann. Emerg. Med.* **44**, 20–30 (2004).
82. Pisters, R. *et al.* Clinical correlates of immediate success and outcome at 1-year follow-up of real-world cardioversion of atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Eur. Eur. pacing, arrhythmias, Card. Electrophysiol. J. Work. groups Card. pacing, arrhythmias, Card. Cell. Electrophysiol. Eur. Soc. Cardiol.* **14**, 666–674 (2012).
83. Gronberg, T. *et al.* Arrhythmic complications after electrical cardioversion of acute atrial

fibrillation: the FinCV study. *Eur. Eur. pacing, arrhythmias, Card. Electrophysiol. J. Work. groups Card. pacing, arrhythmias, Card. Cell. Electrophysiol. Eur. Soc. Cardiol.* **15**, 1432–1435 (2013).

84. Benichou, T. *et al.* Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* **13**, e0195166 (2018).
85. Soran, H. *et al.* Influence of diabetes on the maintenance of sinus rhythm after a successful direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation. *QJM* **101**, 181–187 (2008).