

Henri Sallinen

TRAUMAATTISET JA SPONTAANIT KALLONSISÄISET VUODOT
VARFARIINILLA HOIDETUILLA ETEISVÄRINÄPOTILAILLA

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Syyslukukausi 2018

Henri Sallinen

TRAUMAATTISET JA SPONTAANIT KALLONSISÄISET VUODOT
VARFARIINILLA HOIDETUILLA ETEISVÄRINÄPOTILAILLA

Kliininen Laitos

Kevätlukukausi 2019

Vastuhenkilö: Juhani Airaksinen

Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

SALLINEN, HENRI: TRAUMAATTISET JA SPONTAANIT
KALLONSISÄISET VUODOT VARFARIINILLA
HOIDETUILLA ETEISVÄRINÄPOTILAILLA

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 16s.
Kardiologia
Helmikuu 2019

Eteisvärinä on suurin yksittäinen aivoinfarktin aiheuttaja. Mikäli riski aivoinfarktille arvioidaan vähintään keskiuureksi, suositellaan antikoagulaatiohoidon aloitusta. Varfariini oli pitkään eniten käytetty antikoagulantti. Oikein toteutettuna antikoagulaatiohoito on eteisvärinäpotilaan ennusteen kannalta tärkein tekijä. Sen pelätyin komplikaatio on kallonsisäinen verenvuoto, sillä siihen liittyy suuri riski pysyvään toimintakyvyn laskuun sekä korkea kuolleisuus. Aiemmin on raportoitu, että suurin osa kallonsisäisistä vuotoista antikoagulaatiohoidon aikana on spontaaneita (89 %). Syventävien opintojen kirjallisessa työssäni tarkastelen aivoverenvuotojen esiintymistä varfariinilla hoidetuilla eteisvärinäpotilailla. Tarkastelen eroja traumaattisten ja spontaanien aivoverenvuotojen välillä. Kiinnitän huomiota näiden väliseen suhteelliseen osuuteen, eroihin potilaiden ominaisuuksissa, vuotojen tyypeissä, lääkityksissä sekä ennusteessa.

Työssäni käytettävä aineisto on kerätty kahdesta yliopistollisesta sairaalasta ja kahdesta keskussairaalasta. Potilaat on etsitty sairaaloiden potilastietojärjestelmistä määrätyillä kriteereillä, jonka jälkeen jokainen tapaus on käyty läpi ja varmistettu soveltuvan tutkimukseen. Samalla jokaisesta potilaasta kerättiin tiedot potilaan ominaisuuksista, riskeistä, lääkityksistä, laboratoriotuloksista, suurista leikkauksista ja mahdollisista tapahtumaa edeltävistä vuotoista. Vertailen tämän aineiston löydöksiä aiempaan kirjallisuuteen.

Kallonsisäisistä vuotoista lähes puolet (40 %) oli traumaattisia. Tämä on huomattavasti suurempi osuus kuin aiemmin on raportoitu (10 %). Traumaattiset vuodot olivat yleisimmin subduraalihakematomia (64 %), kun taas spontaanit verenvuodot olivat useimmiten aivoverenvuotoja. Molemmissa ryhmissä tukos- ja vuotoriskipisteet sekä tulovaiheen INR-arvot olivat varsin samalla tasolla. Traumaattisen verenvuodon saaneet potilaat olivat vanhempia ja heillä oli useammin riskitekijöitä kaatumiselle. Kaatumisriskin arviointi verenhennuslääkitystä aloitettaessa on muistettava. Traumaattisten vuotojen korkea esiintyvyys korostaa, että päähän kohdistuvassa vammassa tulee aina ottaa huomioon kallonsisäinen vuoto antikoaguloitulla potilaalla. Saadut tulokset viittaavat siihen, että vuotoriskistä huolimatta suurin osa potilaista hyötyy antikoagulaatiosta. Oraalisesta antikoagulaatiosta pidättäytymistä ei tulisi tehdä ainoastaan arvioimalla aivoinfarktin tai vuotojen riskejä vaan arvioimalla riskejä laajemmin.

Avainsanat: eteisvärinä, kallonsisäiset vuodot, antikoagulaatio, varfariini

Sisällys

1. Johdanto.....	2
2. Kirjallisuuskatsaus.....	2
2.1 Eteisvärinä	2
2.2 Tukosvaaran arviointi ja tukosten esto	5
2.3 Antikoagulaatiohoidon haasteet.....	7
3. Tavoitteet	9
4. Aineisto ja Menetelmät.....	9
4.1 Tutkimuspopulaatio	9
4.2. Tutkimusluvut, rekisteröinti ja potilassuostumus	10
4.3 Määritelmiä.....	10
4.4 Statistinen analyysi	11
4.5 Liitteet.....	11
5. Tulokset	13
6. Pohdinta.....	14
Lähteet	18

1. Johdanto

Kallonsisäinen verenvuoto on oraalisen antikoagulaatiohoidon pelätyin komplikaatio. Siihen liittyy suuri riski pysyvään toimintakyvyn alenemiseen ja suuri kuolleisuus. Kallonsisäisen verenvuodon esiintyvyyden on varfariinilla hoidetuilla eteisvärinäpotilailla arvioitu olevan 0,37–0,85 % vuodessa (1–5). Suurimman osan (73–93 %) vuodoista on raportoitu olevan spontaaneja verenvuotoja (2, 4), ja huolimatta asianmukaisesti toteutetusta antikoagulaatiovaikutuksen kumoamisesta, kuolleisuus on pysynyt korkeana (6). Korkea ikä, hauraus, liitännäissairaudet ja polyfarmasia lisäävät kaatumisen ja traumaattisen vuodon riskiä (7–12). Pelko näistä vuodoista on yleisin syy pidättäytyä oraaliseen antikoagulaatiohoidosta eteisvärinäpotilailla, erityisesti vanhuksilla. Toisaalta vanhukset, joilla on liitännäissairauksia, ovat alttiita tromboembolisille komplikaatioille (11, 13).

Tässä tutkimuksessa keskitytään varfariinilla hoidettuihin eteisvärinäpotilaisiin ja heillä esiintyneisiin kallonsisäisiin vuotoihin. Tavoitteena on selvittää traumaattisten ja spontaanien vuotojen esiintyvyyttä ja etsiä eroja potilaiden ominaisuuksien ja kuolleisuuden välillä.

2. Kirjallisuuskatsaus

2.1 Eteisvärinä

Yleistä

Eteisvärinä on yleisin pitkäkestoinen rytmihäiriö. Se on supraventrikulaarinen rytmihäiriö, jolle on tyypillistä nopea ja epäorganisoitu sähköinen sekä mekaaninen toiminta. Eteisreit supistelevat nopeasti ja epäsäännöllisesti, josta seuraa hyvin nopea eteistaajuus (450–600/min). Eteisvärinän oirekuva vaihtelee oireettomasta hankalaoireiseen. Tyypillisiä oireita ovat tykyttelytunteukset, väsymys ja rasituksensiedon aleneminen. Diagnoosi tehdään tyypillisten EKG-muutosten perusteella. Sydänfilmissä näkyy kohtauksen aikana epätasainen perusviiva ilman P-aaltoja, mikä johtuu nopeasta eteistaajuudesta. Lisäksi kammiotaajuus on epätasainen ja usein nopea, mikä aiheutuu eteisaktivaation vaihtelevasta johtumisesta kammioihin. (14, 15)

Luokittelu

Eteisvärinä luokitellaan pysyvyyden ja rytmihäiriön keston mukaisesti (Taulukko I). Myös valittu hoitolinja vaikuttaa luokitteluun. Eteisvärinä luokitellaan kestoaltaan akuuttiin (alle 48 tuntia) ja pitkittyneeseen kohtaukseen (yli 48 tuntia). Keston mukainen luokittelu on merkittävin hoitolinjan valinnan suhteen, kun suunnitellaan mahdollista rytminsiirtoa. Rytmihäiriön spontaani palautumistaipumus vaikuttaa luokitteluun pysyvyyden suhteen. Itsestään sinusrytmiin palautuva eteisvärinä luokitellaan paroksysmaaliseksi eli kohtauksittaiseksi, mikäli palautuminen tapahtuu seitsemän vuorokauden sisällä. Mikäli taas spontaania palautumista sinusrytmiin ei tapahdu, on kyseessä jatkuva eli persistoiva eteisvärinä. Myös hoitolinja vaikuttaa luokitteluun. Jos rytmi palautetaan rytminsiirrolla 48 tunnin kuluessa onnistuneesti, on kyseessä kohtauksittainen eteisvärinä. Jatkuvassa eteisvärinässä rytminsiirtoon pyritään hitaammalla aikataululla tai suunnitellaan muita toimenpiteitä, kuten katetriablaatiota. Pysyvä eteisvärinä on kyseessä, kun rytmi ei spontaanisti käänny sinusrytmiksi ja rytmiä ei pyritä enää kääntämään (14, 15).

Taulukko 1 – Eteisvärinän luokittelu

Kohtauksittainen (paroksysmaalinen)	Sinusrytmi palautuu spontaanisti 7 vuorokauden kuluessa tai rytminsiirto suoritetaan 48 tunnin sisällä
Jatkuva (persistoiva)	Sinusrytmi ei spontaanisti palaudu 7 vuorokauden kuluessa tai rytminsiirto suoritetaan yli 48 tunnin sisällä
Pitkään jatkunut (pitkään jatkunut persistoiva)	Rytmihäiriö on kestänyt yli vuoden, mutta sen palauttamista suunnitellaan esim. katetriablaatiolla
Pysyvä (krooninen)	Eteisvärinä ei palaudu spontaanisti ja tämä hyväksytään pysyväksi rytmiksi

Komplikaatiot

Eteisvärinä harvoin aiheuttaa välitöntä hengenvaaraa. Ilman asianmukaista hoitoa se kuitenkin altistaa tromboembolisille komplikaatioille, huonontaa elämänlaatua, aiheuttaa suorituskyvyn heikkenemistä ja voi johtaa sydämen vajaatoimintaan (14). Hemodynaamiset vaikutukset johtavat minuuttitilavuuden pienenemiseen ja voivat aiheuttaa takykardiamyopatian kautta sydämen vajaatoimintaa (15). Näiden taustalla on eteissupistusten puuttuminen, sekä liian nopea ja epätasainen kammiovaste (14). Elämänlaatu heikkenee eteisvärinäpotilailla, joskin oireiden vaikeusasteella on tähän merkittävä vaikutus (16).

Aivoinfarkti on eteisvärinän pelätyn komplikaatio (17). Eteisvärinä lisää aivoinfarktin riskin 4–5 kertaiseksi ja on osallisena 15 %:ssa kaikista aivoinfarkteista iästä riippumatta. Yli 80-vuotiailla osuus on 30 % (18). Aivoinfarktin saaneista potilaista 40 % kuolee ensimmäisen vuoden kuluessa tapahtumasta ja 40 % tarvitsee lääkinnällistä kuntoutusta. Potilaista 10 % jää oireettomiksi ja 10 %:lla toimintakyky jää niin huonoksi, että kuntoutuksesta ei ole hyötyä (19). Aivoinfarktin riskin pienentäminen antikoagulaatiolääkityksellä onkin tästä syystä eteisvärinäpotilaan ennusteen kannalta merkittävin tekijä (15).

Hoitolinjat

Eteisvärinän hoidossa valitaan joko rytmin- tai sykkeenhallintalinja. Rytmihallinnassa pyritään takaisin sinusrytmiin kardioversion, lääkkeiden tai näiden yhdistelmän avulla. Lisäksi hankalissa tapauksissa voidaan harkita katetriablaatiota. Sykkeenhallinnassa tyydytään eteisvärinään vallitsevana rytminä ja pyritään hallitsemaan syketasoa potilaalle sopivalle tasolle lääkkeellisesti, esimerkiksi beetasalpaajan avulla. Hoitolinjojen välinen valinta tehdään pääosin potilaan oireiston mukaan, jota arvioidaan EHRA-luokituksella (15).

Rytminsiirrossa eteisvärinä pyritään kääntämään takaisin sinusrytmiin joko sähköisellä kardioversiolla tai lääkkeellisesti. Akuutissa eteisvärinässä rytminsiirto voidaan tehdä heti, mutta rytmihäiriön kestäessä yli 48 tuntia tai tuntemattoman ajan, tulee rytminsiirto suorittaa antikoagulaatiosuojassa elektiivisesti 5–7 %:n emboliariskin vuoksi (15). Myös akuutin eteisvärinän rytminsiirtoon voi liittyä huomattava tukosvaara. Suurin osa tromboembolisista komplikaatioista tapahtui 3–4 päivän sisällä kardioversiosta. Alle 48 tuntia kestäneissä eteisvärinäkohtauksissa löydettiin hyytymä vasemmasta eteisestä 4 %:lla potilaista ilman antikoagulaatiota. Tukosvaara riippuu todetuista riskitekijöistä, jonka arvioimisessa CHA₂DS₂-VAS_C -pisteytys on tehokas (20). Elektiivinen rytminsiirto tehdään antikoagulaatiosuojassa, eli varfariinihoidon tulee olla hoitoalueella 3 viikon ajan edeltävästi tai suorita antikoagulantteja on oltava käytetty säännöllisesti 3 viikon ajan (15).

2.2 Tukosvaaran arviointi ja tukosten esto

Antikoagulaatiohoito

Antikoagulaatiohoito on merkittävin ennustetta parantava tekijä eteisvärinäpotilailla (15). Huomattava osa eteisvärinään liittyvistä aivoinfarkteista ja tromboembolioista on estettävissä oikein toteutetulla antikoagulaatiohoidolla (17). Varfariini on pitkään ollut eniten käytetty antikoagulantti (14). Se on hyvin tehokas aivoinfarktin estoon eteisvärinäpotilailla ja sitä suositellaan potilaille, joilla on suurentunut riski tromboemboliseen komplikaatioon (17). Varfariinin annostus on yksilöllinen ja hoidon tehoa seurataan määrittämällä INR-arvo, jonka tavoitetaso eteisvärinässä on 2,0–3,0 (14). Nykyisin suorien antikoagulanttien käyttö eteisvärinään liittyvän aivoinfarktin estoon on yleistynyt. Näitä ovat apiksabaani, edoksabaani, dabigatraani ja rivaroksabaani. Niiden on osoitettu olevan varfariinin veroisia iskeemisten aivotapahtumien estossa eteisvärinän yhteydessä. Turvallisuudessakaan ne eivät ole varfariinia huonompia (1, 4, 21, 22). Tukoksia voidaan estää myös sulkemalla eteiskorvake (15).

Tukosvaaran arviointi

Antikoagulaatiohoitoa suositellaan, mikäli eteisvärinäpotilaalla on kohonnut riski aivoinfarktiin. Eteisvärinän kanssa samanaikaisesti esiintyvät riskitekijät vaikuttavat kokonaisriskiin ja nostavat sen 2–7-kertaiseksi, riippuen riskitekijöiden määrästä ja tyypistä (14). Kliinisessä työssä eniten käytetty työkalu tukosvaaran arviointiin on CHA₂DS₂-VAS_C -pisteytys (23). Pisteytyksessä otetaan huomioon tunnettuja riskitekijöitä, ja näiden perusteella lasketaan riskipisteet (Taulukko 2). Yksi piste tarkoittaa kohtalaista tukosriskiä ja kaksi tai useampi piste suurta riskiä aivoinfarktille. Antikoagulaatiota suositellaan aina suuren riskin potilaille. Keskiuudessa riskissä kokonaistilanteen arviointi on oleellista. Huomioon tulee ottaa vuotoriski sekä muut tukosriskiin vaikuttavat tekijät, kuten tupakointi, dyslipidemia tai munuaisten vajaatoiminta (14).

Taulukko 2. CHA₂DS₂-VASc-pisteytys tukosriskin arvioon eteisvärinäpotilailla

Riskitekijä		Pisteet
Congestive Heart Failure	Sydämen systolinen vajaatoiminta	1
Hypertension	Kohonnut verenpaine	1
Age ≥ 75 years	Ikä ≥ 75 vuotta	2
Diabetes	Diabetes	1
Stroke	Aivoinfarkti	2
Vascular disease	Valtimosairaus ¹	1
Age 65–74 years	Ikä 65–74 vuotta	1
Sex category female	Naissukupuoli, kun ikää ≥ 75 vuotta	1

läästä enintään 2 pistettä. ¹= aiempi sairastettu sydäninfarkti, sepelvaltimotauti, aortankaaren plakki, vaikea perifeerinen ateroskleroosi.

Haittojen arviointi (HAS-BLED)

Antikoagulaatiohoitoa aloittaessa potilaan vuotoriski tulee arvioida tukosriskin lisäksi ja tehdä päätös oletettujen hyötyjen ja haittojen suhteen (14). Kliinisessä työssä laajassa käytössä oleva HAS-BLED -pisteytys (Taulukko 3) arvioi antikoaguloitun eteisvärinäpotilaan vakavan vuodon riskiä 1 vuoden aikana. Vakavaksi vuodoksi luokitellaan kallonsisäiset vuodot, sairaalahoitoon johtaneet vuodot, hemoglobiinin lasku >2 g/L sekä mahdollinen verensiirto (24). Vuotoriskin ja tukosriskin arvion perusteella tehdään päätökset antikoagulaatiohoidon aloittamisesta (15).

Taulukko 3. HAS-BLED-pisteytys vuotoriskin arvioon eteisvärinäpotilailla

Riskitekijä		Pisteytys
Hypertension >160 mmHg	Systolinen paine yli 160mmHg	1
Abnormal liver or kidney function	Maksan tai munuaisten vaikea toimintahäiriö	1 molemmista
Stroke	Aikaisempi aivoinfarkti	1
Bleeding	Verenvuototaipumus ¹⁾	1
Labile INR	INR-arvojen vaihtelu	1
Elderly	Ikä > 65 vuotta	1
Drugs or alcohol	Vuotoriskiä suurentava lääkitys tai runsas alkoholin käyttö	1 molemmista

¹⁾ Syöpä, anemia, trombosyyttien toimintahäiriö, aiempi vuoto

2.3 Antikoagulaatiohoidon haasteet

Tukos- ja vuotoriskin arvioimisen haasteet

Vaikka suuren aivoinfarktiriskin eteisvärinäpotilailla antikoagulaatiohoidon hyöty on kiistaton. Erityisesti kallonsisäiset vuodot voivat olla kohtalokkaita esiintyessään.

Antikoagulaatiohoidon aloittamiseen johtava päätös perustuu usein huolelliseen tukos- ja vuotoriskin arvioon. Kuitenkin vuotoriskin arvioon kehitetyt pisteetykset ovat epätarkempia kuin tukosriskin pisteetykset. Lisähaasteita vuotoriskin arvioon aiheuttaa riskitekijöiden päällekkäisyys. Lisäksi useat verenvuodon riskitekijät ovat muuttuvia, kuten INR-arvo, edeltävät leikkaukset, verisuoniin kohdistuvat toimenpiteet sekä lääkkeiden sekä lääkkeiden ja ruoan väliset interaktiot (25).

CHA₂DS₂-VAS_C-pisteitys kehitettiin alun perin havaitsemaan potilaat, joilla on matala riski aivoinfarktille ja eivät siten hyötyisi oraalista antikoagulaatiosta (13). Kuitenkin viimeaikaisessa tutkimuksessa matalan riskin potilailla (CHA₂DS₂-VAS_C ≤ 1) iskeemiset aivotapahtumat olivat vuotoja yleisempiä. Antikoagulaatiohoidossa olleilla potilailla aivoinfarktien suhde kallonsisäisiin vuotoihin oli 2,8-kertainen. Ilman lääkitystä se oli jopa 5,8-kertainen. Tukosriskin arviossa tulisi siis huomioida riskipisteiden lisäksi muita riskitekijöitä, kuten tupakointi, dyslipidemiat ja munuaisten vajaatoiminta (23).

HAS-BLED-pisteitys kuvaa merkittävän vuodon riskiä vuoden aikana varfariinilla antikoaguloituilla eteisvärinäpotilailla, korkean pistemäärän korreloidessa kallonsisäisten vuotojen suurentuneeseen todennäköisyyteen (24). European Society of Cardiolgyn vuonna 2016 julkaiseman suosituksen (26) mukaan korkean vuotoriskin takia ei kuitenkaan pääsääntöisesti tulisi pidättäytyä antikoagulaatiohoidosta. Käypä Hoito -suosituksessa (15) kehoitetaan harkitsemaan antikoagulaatiohoidon tarpeellisuus hyvin tarkasti, mikäli HAS-BLED > CHA₂DS₂-VAS_C (15). Tulee kuitenkin muistaa, että monet riskitekijät ovat päällekkäisiä. Kyseisessä potilasryhmässä aivoinfarkteja esiintyi kallonsisäisiin vuotoihin verrattuna nelinkertaisesti. Huomionarvoista tässä ryhmässä on, että potilailla oli harvoin aloitettu antikoagulaatiohoito ja merkittävä osa kallonsisäisistä vuotoista tapahtui, kun INR ei ollut hoitoalueella. Vuotojen määrä ylitti aivoinfarktien määrän vasta, kun HAS-BLED > 4. Näissä tapauksissa potilailla oli niitä vuodon riskitekijöitä, jotka eivät vaikuta CHA₂DS₂-VAS_C-pisteetykseen (runsas alkoholinkulutus, maksasairaus, aikaisemmat vuodot, vuotoriskiä lisäävät samanaikaiset lääkitykset) (23).

Kallonsisäiset verenvuodot

Kallonsisäinen verenvuoto on pelätyin komplikaatio antikoagulaatiohoidossa ja se on vastuussa suuresta osasta antikoagulaatiohoitoon liittyvien vuotojen aiheuttamasta invaliditeetista ja kuolemista (15). Vaikka antikoagulaatiovaikutus olisi kumottu asianmukaisesti, kuolleisuus on pysynyt korkeana (6). Kallonsisäisen verenvuodon esiintyvyydeksi varfariinilla hoidetuilla eteisvärinäpotilailla on arvioitu 0,37–0,85 %:a vuodessa (1–5). Suorat antikoagulantit vaikuttavat olevan varfariinia turvallisempia kallonsisäisten vuotojen suhteen (27). Suurimman osan (73–93 %) vuodoista on raportoitu olevan spontaaneja verenvuotoja (2, 4). Pelko kallonsisäisistä vuodoista on yleisin syy pidättäytyä antikoagulaatiohoidosta – erityisesti vanhuksilla, joilla on suurempi riski vuodoille (28). INR-tavoitetaso laskemista matalammaksi vuotojen estämiseksi on harkittu, mutta merkitsevää eroa vuotojen esiintymisen suhteen ei ole havaittu kirjallisuudessa, mikäli varfariinihoito on tavoitteessaan 2–3 (8).

Yleinen syy pidättäytyä antikoagulaatiohoidosta on vanhuspotilaiden korkea kaatumisriski ja pelko siitä seuraavasta traumaattisesta kallonsisäisestä vuodosta (28). Toisaalta korkea ikä on samalla voimakas riskitekijä tromboemboliselle aivoinfarktille (29). Pelko kallonsisäisistä vuodoista on johtanut siihen, että vain alle puolet antikoagulaatiohoitoon soveltuvista vanhuksista saa hoitoa (28). Traumaattisten kallonsisäisten vuotojen todennäköisyys varfariinihoidetuilla potilailla on 0,54 %/vuosi (30). Kaikkien kallonsisäisten vuotojen todennäköisyys korkean kaatumisriskin potilailla on yli kaksinkertainen (2.8 vs 1.1 per 100 potilasvuotta) verrattuna potilaisiin, jotka eivät ole korkeassa riskissä kaatua. Ero kaikkien kallonsisäisten vuotojen määrässä johtuu traumaattisten vuotojen suuremmasta esiintyvyydestä korkean kaatumisriskin potilailla, joka on nelinkertainen verrattuna muihin ryhmiin. Varfariinin käyttö ei puolestaan merkittävästi nostanut kallonsisäisten vuotojen todennäköisyyttä korkean kaatumisriskin potilailla, mutta kuolleisuus tässä ryhmässä oli merkittävästi korkeampi (51.8 % vs. 33.6 %) verrattuna potilaisiin ilman antikoagulaatiota (7).

Traumaattisille vuodoille altistavia riskitekijöitä ovat dementia, anemia, masennus, kouristuksenestolääkityksen käyttö ja labiili INR. Näistä voimakkain yhteys oli dementialla, joka nosti riskin kaksinkertaiseksi (30). Sydämen vajaatoiminnan ja anemian on osoitettu olevan yhteydessä kaatumisriskiin (31, 32). Huolimatta korkeammasta vuotoriskistä, korkean kaatumisriskin potilailla aivoinfarkti oli kaksi kertaa yleisempää kuin traumaattinen kallonsisäinen vuoto (30). Infarktin riski kasvaa CHA₂DS₂-VAS_C-pisteiden noustessa 1,4-kertaiseksi jokaisen pisteen vaikutuksesta (7). Traumaattisten vuotojen yleisyys ei puolestaan nouse vastaavasti (30). Kun CHA₂DS₂-VAS_C-pisteitä kertyy 2 tai enemmän, relatiivinen hyöty antikoagulaatiohoidolla oli 25 %. Siten antikoagulaatiohoito on suositeltua keskisuuren tai suuren tukosriskin (CHA₂DS₂-VAS_C ≥ 2) eteisvärinäpotilailla huolimatta kaatumisriskeistä (7), mikä on linjassa yleiseen Käypä Hoito -suositukseen antikoagulaatiohoidon aloittamisesta (15).

3. Tavoitteet

Tutkimus kohdistuu varfariinilla hoidettuihin eteisvärinäpotilaisiin ja tätä seuraaviin kallonsisäisiin vuotoihin. Erityisesti tavoitteena on selvittää traumaattisten ja spontaaneiden vuotojen esiintyvyys ja selvittää, mikäli näiden kahden eri vuototyypin väliltä löytyisi eroja kliinisten piirteiden ja kuolleisuuden välillä. Opinnäytetyöni perustuu Heidi Lehtolan julkaisemaan artikkeliin ja tähän kerättyyn aineistoon (33).

4. Aineisto ja Menetelmät

4.1 Tutkimuspopulaatio

Työssä käytettiin FibStroke-aineistoa, johon kuuluu kaikki potilaat, joilla oli aikaisemmin todettu eteisvärinä ja jotka saivat aivoinfarktin tai kallonsisäisen vuodon vuosina 2003–2012. Aineisto kerättiin kahdesta yliopistosairaalarasta ja kahdesta keskussairaalarasta Suomessa. Alkuperäinen valinta tehtiin potilastietojen pohjalta seuraavien kriteerien mukaan: i) potilaalle oli diagnosoitu eteisvärinä/-lepatus koska tahansa vuosien 2003–2012 välillä ja ii) potilaalle oli diagnosoitu aivoinfarkti, TIA tai kallonsisäinen vuoto vuosina 2003–2012 (yhdessä sairaalassa 2006–2012). Tutkimukseen valittiin kallonsisäisestä verenvuodosta kärsineet potilaat, joilla oli aiemmin todettu eteisvärinä ja heillä oli käynnissä varfariinihoito. Alkuperäisen valinnan jälkeen kaikkien potilaiden tiedot käsiteltiin yksitellen. Eteisvärinän, eteislepatuksen ja aivoverenvuodon diagnoosit varmistettiin. Potilaiden ominaisuudet, lääkitys ja laboratoriotuloksista kirjattiin strukturoituun sähköiseen tapauselostukseen.

Tapausselostukseen kerättiin myös tiedot potilaan vuoto- ja tukosriskeistä sekä vuotoa edeltäneet suuret toimenpiteet tai vuototapahtumat.

Kallonsisäiset verenvuodot luokiteltiin sijaintinsa mukaan aivokudoksen sisäiseen vuotoon, subduraalivuotoon, subaraknoidaalivuotoon. Jos kuvantamisissa oli vuotoa enemmän kuin yhdessä näistä sijainneista, ne luokiteltiin yhdistetyksi vuodoksi. Vuodot jaettiin traumaattisiin (n = 234) ja spontaaneihin (n = 358) (Taulukko 5). Potilaista kerättiin myös tiedot 30 päivän kuolleisuudesta.

4.2. Tutkimusluvut, rekisteröinti ja potilassuostumus

Tutkimusprotokollan hyväksyi Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin Eettinen toimikunta sekä Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen eettinen toimikunta. Potilaiden informoitua suostumusta ei tarvittu tietokantapohjaisen tutkimuksen luonteen takia. Tutkimus noudattaa Helsingin julistusta lääketieteellisen etiikan suhteen. Fibstroke tutkimus on rekisteröity ja löytyy <http://clinicaltrials.gov> (Clinical Trial Identifier Number: NCT02146040)

4.3 Määritelmiä

Eteisvärinä varmistettiin 12-kytkentäisestä EKG:sta standardikriteerien mukaisesti. Kaikilla potilailla oli vähintään yksi vahvistettu kallonsisäistä vuotoa edeltävä eteisvärinäkohtaus. Kaikkien kallonsisäisten vuotojen diagnoosit varmistettiin potilasasiakirjoista. Diagnoosin oli tehnyt potilasta hoitanut lääkäri. Kallonsisäinen vuoto määriteltiin traumaattiseksi, jos sitä oli edeltänyt päähän kohdistunut trauma tai kaatuminen. Vuoto määriteltiin traumaattiseksi myös silloin, kun pään magneettikuvantamisessa tai tietokonetomografiassa todettiin vuodon lisäksi aivokontuusio. Tutkimukseen otettiin mukaan vain vuototapahtumat, joissa hoitava lääkäri oli määritellyt diagnoosin varmaksi. Kaikki potilaat kuvattiin joko tietokonetomografialla tai magneettikuvantamisella. Anemian määritelmänä käytettiin hemoglobiinitasoa <100 g/l. Verenpainetauti, hyperkolesterolemia ja diabetes kirjattiin tietoihin, jos lääkitys näihin oli aloitettu ennen hoitoon kirjaamista. eGFR (arvioitu glomerulusfiltraatio) laskettiin MDRD kaavalla. Modifioitu HAD-BLED laskettiin ilman labiilia INR-arvoa.

4.4 Statistinen analyysi

Jatkuvat muuttujat raportoitiin keskiarvona \pm keskihajonta, jos ne olivat normaalijakaumassa. Arvot ilmoitettiin mediaanina (25 % hajonta), jos ne eivät olleet normaalijakaumassa. Kategoriset muuttujat kuvailtiin absoluuttisena ja relatiivisena (prosentuaalinen) yleisyytenä. Vertailut tutkimuksen alaryhmien välillä tehtiin Mann-Whitney U-testillä jatkuville muuttujille ja chi-square testillä kategorisille muuttujille. Lisäksi monimuuttujista logistista regressiota käytettiin arvioimaan riskitekijöitä 30 päivän kuolleisuuteen. Muuttujat, joissa $p < 0,05$ ryhmien välisessä vertailussa, syötettiin malliin kovariaatteina. Kaikki testit olivat kaksipuolisia ja tilastollinen merkitsevyys asetettiin tasoon 5 %. Tilastollinen analyysi suoritettiin käyttäen IBM SPSS Statistics -ohjelmaa, versio 24,0.

4.5 Liitteet

Taulukko 4

	Traumaattinen n = 234	Spontaani n = 358	p-arvo
Ikä, vuosina	81 [74–86]	78 [72–84]	0,01
65–75 vuotta, n (%)	98 (27)	98 (27)	0,10
>75 vuotta, n (%)	172 (74)	227 (63)	0,01
Nainen, n (%)	96 (41)	1 (42)	0,78
Hoidettu perussairaus			
Korkea verenpaine, n (%)	162 (69)	243 (68)	0,77
Diabetes, n (%)	54 (23)	82 (23)	0,96
Hyperkolesterolemia, n (%)	92 (40)	118 (33)	0,12
Vaskulaaritauti, n (%)	95 (41)	148 (41)	0,86
Aiempi sydäninfarkti, n (%)	41 (18)	59 (17)	0,74
Sepelvaltimotauti, n (%)	83 (36)	131 (37)	0,79
Muu vaskulaaritauti, n (%)	21 (9)	19 (5)	0,08
Aiempi iskeeminen AT, n (%)	58 (25)	97 (27)	0,55
Sydämen vajaatoiminta, n (%)	70 (30)	58 (16)	< 0,01
Persistoiva eteisvärinä, n (%)	173 (74)	248 (69)	0,63
Vuotohistoria, n (%)	22 (9)	22 (6)	0,14
Anemia (Hb < 100 g/L), n (%)	15 (7)	10 (3)	0,03
Hemoglobiini, g/L	127 (20)	136 (18)	< 0,01
Alkoholin väärinkäyttö, n (%)	8 (4)	17 (5)	0,47

CHA ₂ DS ₂ -VASc pisteytys	4 [3–5]	4 [3–5]	0,08
pisteet ≥ 2, n (%)	222 (95)	339 (95)	0,92
Modifioitu HAS-BLED pisteytys	2 [2–3]	2 [2–3]	0,05
pisteet ≥ 3, n (%)	98 (42)	130 (36)	0,17
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	74 (32)	75 (37)	0,53
<60, n (%)	74 (32)	109 (30)	0,76
<30, n (%)	19 (8)	17 (5)	0,09
INR hoitoon kirjattaessa	2,7 [1,3] ^a	2,7 [1,1] ^b	0,79
INR 2,0–3,0, n (%)	110 (47)	179 (50)	0,34
INR <2,0, n (%)	38 (16)	57 (16)	0,37
INR >3,0, n (%)	76 (33)	113 (32)	0,34
Aspiriini, n (%)	35 (15)	59 (17)	0,64
Klopidogreeli, n (%)	4 (2)	7 (2)	1,00
NSAID, n (%)	4 (2)	5 (1)	0,74
SSRI, n (%)	13 (6)	18 (5)	0,85

Merkityt arvot: keskiarvo ± keskihajonta, mediaani [IQR] tai n (%). Lyhenteet: AT, aivotapahtuma; eGFR, arvioitu glomerulusten suodatusnopeus (estimated glomerular filtration rate); Hb, hemoglobiini; INR, international normalized ratio; NSAID, tulehduskipulääke (non-steroidal anti-inflammatory agent); SSRI, selektiivinen serotoniinin takaisinoton estäjä.

^aData puuttuu 10 potilaalta.

^bData puuttuu 9 potilaalta.

Taulukko 5

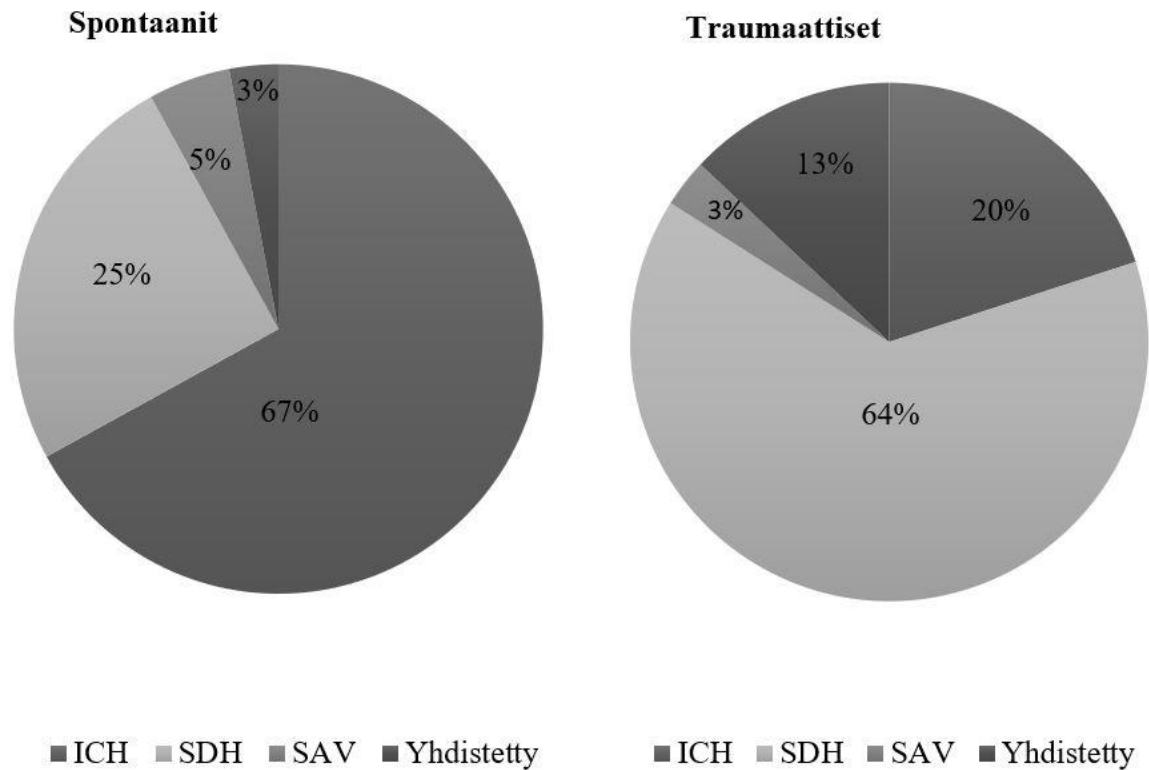
30 päivän kuolleisuus vuodon sijainnin mukaan

	Traumaattinen	Spontaani	p-arvo
Kaikki	55/224 (25)	125/346(36)	< 0,01
Aivoverenvuoto (ICH)	14 /45(31)	93/233(40)	0,27
Subduraalivuoto	34/146 (23)	17/83 (33)	0,62
Subaraknoidaalivuoto	1/6 (17)	8/19(42)	0,36
Yhdistetty	6/27 (22)	7/11 (64)	0,02

Arvot ilmoitettu tapahtumien lukumääränä n (%).

Kuvaaja 1

Kallonsisäisen vuodon sijainti



Lyhenteet: ICH; aivoverenvuoto, SDH; subduraalihakematooma, SAV; subaraknoidaalivuoto

5. Tulokset

Tutkimukseen sisältyi kokonaisuudessaan 592 potilasta, joilla diagnosoitiin kallonsisäinen vuoto. Näistä 234 (40 %) oli traumaattisia ja 358 (60 %) oli spontaaneita. Potilaiden kliiniset ominaisuudet on esitetty taulukossa 4. Traumaattisissa vuotoissa potilaat olivat vanhempia (81 vs 78 vuotta, $p = 0,01$), sairastivat useammin sydämen vajaatoimintaa (30 % vs. 16 %, $p < 0,01$) ja olivat useammin aneemisia hoitoon kirjaamisen yhteydessä ($Hb < 100 \text{ g/L}$, 7 % vs. 3 %, $p = 0,03$) verrattuna spontaaneista vuotoista kärsineisiin potilaisiin. Muutoin ryhmien välillä ei esiintynyt eroja kliinisissä ominaisuuksissa (33).

Mediaaniarvo CHA₂DS₂-VAS_C -pisteytyksessä oli 4 ja mediaani HAS-BLED -pisteytys oli 2 kummassakin ryhmässä. INR-arvon mediaani hoitoon kirjautumisen yhteydessä oli 2,7 (vaihteluväli 1,2–13) traumaattisten vuotojen ryhmässä ja 2,7 (vaihtelu 0,8–15) spontaaneiden vuotojen ryhmässä (p = 0,79). Traumaattisten vuotojen ryhmässä potilaiden INR oli >3 33 %:lla potilaista verrattuna 32 %:iin spontaanisten vuotojen ryhmässä, eli merkitsevää eroa ei havaittu (p = 0,34). Suurin osuus (64 %) traumaattisista vuotoista oli subduraalihakematomia (SDH), kun taas spontaaneista vuotoista suurin osa (67 %) oli aivoverenvuotoja (ICH) (kuvaaja 1). Aivoverenvuodoista 93 (39 %) oli lobaarisia ja 142 (59 %) syviä (33).

30 päivän kuolleisuus oli spontaaneissa verenvuodoissa korkeampi verrattuna traumaattisiin vuotoihin (36 % vs. 25 %, OR 1,74 (95 % CI 1,19–2,53), p < 0,001). Kuolleisuus pysyi korkeampana spontaaneissa vuotoissa myös monimuuttujamallissa, jossa anemia ja CHA₂DS₂-VAS_C -pisteytys toimivat kovariaatteina (OR 1,84 (95 % CI 1,25–2,72), p = 0,002). Lisäksi kuolleisuus oli suurempaa spontaaneissa vuotoissa riippumatta vuodon sijainnista (Taulukko 5) (33).

6. Pohdinta

Yksi päälöydöksistä oli, että lähes puolet (40 %) kallon sisäisistä vuotoista oli traumaattisia. Traumaattiset vuodot olivat yleisimmin subduraalihakematomia (64 %) ja toiseksi yleisimmin aivoverenvuotoja (20 %). Spontaanit verenvuodot olivat useimmiten aivoverenvuotoja (67 %). Vaikka traumaattisissa vuotoissa 30 päivän kuolleisuus oli matalampi (25 %) kuin spontaaneissa vuotoissa (36 %), ne aiheuttavat merkittävän osan antikoagulaatiohoitoon liittyvistä kuolemista. Traumaattisen verenvuodon saaneet potilaat olivat vanhempia ja useammin sairastivat myös sydämen vajaatoimintaa ja anemiaa. INR arvot olivat hoitoalueella puolella potilaista tapahtuman alussa kummassakin hoitoryhmässä. Yllättäen molemmissa ryhmissä CHA₂DS₂-VAS_C – ja HAS-BLED pisteet sekä tulovaiheen INR-arvot olivat varsin samalla tasolla (33).

Kallonsisäisten vuotojen tyypit

Tutkimuksessa 40 % varfariiniin liittyvistä kallonsisäisistä vuotoista oli traumaattisia (33). Näitä löydöksiä vastaavasti, ARISTOTLE-tutkimuksessa (34) traumaattisten vuotojen osuus oli 36 %. Traumaattisten vuotojen korkean esiintyvyyden vuoksi on olennaista, että varfariinilla hoidetulla potilaalla kallonsisäisen vuodon yhteydessä mahdollinen päähän kohdistuva trauma tulee aina ottaa huomioon, riippumatta INR-arvosta. RE-LY (2) ja ROCKET-AF (35) tutkimuksissa, jotka raportoivat vain aivoverenvuodot, traumaperäisten vuotojen prosenttiosuudet olivat 11 % ja 7 %. Vuodon syy on yhteydessä vuodon sijaintiin. Tässä tutkimuksessa suurin osa traumaattisista vuotoista oli subduraalihakematomia (64 %), kun taas suurin osa spontaaneista vuotoista oli aivoverenvuotoja (67 %). Luvut ovat linjassa aiemmin raportoituihin esiintyvyyksiin (2, 14).

Tukos- ja vuotoriskin arviointi

Korkea ikä lisää riskiä sekä traumaattiseen että spontaaniin aivoverenvuotoon oraalista antikoagulaatiota käyttävillä eteisvärinäpotilailla (8, 36–37). Tässä tutkimuksessa traumaattisen vuodon saaneet potilaat olivat vanhempia kuin spontaanin vuodon saaneet. Korkea ikä, ikään liittyvä lihasvoiman väheneminen ja hauraus altistavat kaatumiselle. Lisäksi tasapaino-ongelmat, jotka liittyvät sisäkorvan tauteihin (38) ja ortostaattiseen hypotensioon (39), ovat ikäsidonniaisia. Tutkimuksessa nousi esille suurentunut sydämen vajaatoiminnan ja anemian esiintyvyys traumaattisten vuotojen ryhmässä (33). Sydämen vajaatoiminta on yhteydessä suurentuneeseen kaatumisriskiin (31) ja ortostaattinen hypotensio on haaste sen hoidossa (39). Vastaavasti on raportoitu yhteys lievänkin anemian ja kaatumisriskin välillä vanhuspotilailla (32).

Eteisvärinän hoidossa on tärkeää löytää optimaalinen tasapaino vuotojen ja tromboembolisten komplikaatioiden riskien välillä. HAS-BLED on yleisimmin käytetty apuväline arvioimaan vuotoriskiä oraaliseen antikoagulaatiohoitoon liittyen. Kaatumiset lisäävät aivoverenvuodon riskiä, mutta eivät nosta HAS-BLED -pisteitä. Traumaattisten vuotojen suuri osuus (40%) tässä tutkimuksessa viittaa siihen, että eteisvärinäpotilailla kaatumisriski tulisi huomioida vuotoriskin arvioissa ja muut vaihtoehdot aivoinfarktin estoon, kuten vasemman eteiskorvakkeen sulkku, tulisi ottaa huomioon korkean kaatumisriskin potilailla (33).

Yleinen haaste kliinisessä työssä on aivoinfarktin ja vuotojen riskien päällekkäisyys. Potilailla, joilla on suurin riski aivoinfarktiin, on usein myös suurin riski vuodolle. Tutkimus tukee tätä väitettä. Ryhmien välillä ei ollut eroa $CHA_2DS_2-VAS_C$ - ja HAS-BLED - pisteytysten mediaaneissa. Lisäksi tukosriski oli vuotoriskiä suurempi sekä traumaattisissa että spontaaneissa vuotoissa (33). Löydös on vastaava RE-LY -tutkimuksessa (2), jossa raportoitiin, että riskitekijät subduraalihakematomalle, kuten $CHA_2DS_2-VAS_C$ -pisteytys, olivat samanlaiset traumaattisille ja spontaaneille vuotoille. Tämän tutkimuksen ja RE-LY - tutkimuksen tulokset osoittavat, että vuotoriskistä huolimatta suurin osa potilaista hyötyy antikoagulaatiosta (1). Oraalisesta antikoagulaatiosta pidättäytymistä ei tulisi tehdä pelkästään arvioimalla aivoinfarktin ($CHA_2DS_2-VAS_C$) tai vuotojen (HAS-BLED) riskejä, vaan arvioimalla riskejä laajemmin (2).

Verihiutaleiden estäjät, SSRI-lääkkeet ja NSAID:t lisäävät vuotoriskiä yhdistettynä oraaliseen antikoagulaatioon (12, 35). Tässä tutkimuksessa potilasryhmien välillä ei ollut eroa näiden lääkkeiden samanaikaisen käytön suhteen. Käytetyssä potilasaineistossa verihiiutaleiden estäjien ja oraalisen antikoagulaation samanaikainen käyttö oli suhteellisen harvinaista (17–19 %) (33).

Tulovaiheen INR

Korkea INR-arvo lisää kallonsisäisen vuodon riskiä erityisesti, kun $INR > 4,0$ (8, 40-41). Yli puolet tutkimuksen kallonsisäisistä vuotoista tapahtui, kun INR oli hoitoalueella ja 67–68 %:ssa tapauksista INR oli $< 3,0$ (33). Löydös on vastaava usean aikaisemman tutkimuksen kanssa. Tästä löydöksestä voidaan tehdä kaksi kliinisesti merkittävää johtopäätöstä: 1. Kaikilla antikoaguloituilla potilailla tulee huomioida kallonsisäisen vuodon mahdollisuus pään vammojen yhteydessä, riippumatta INR-arvosta ja 2. INR-arvon avulla ei voida erottaa spontaania ja traumaattista vuotoa toisistaan. Lopes ym. (34) raportoivat, että 79 % kallonsisäisistä vuotoista tapahtuu, kun INR on $< 3,0$. Vuotoa edeltävien INR-arvojen mediaanit olivat Lopes ym. tutkimuksessa tätä tutkimusta vastaavia (32, 2,7 vs. 2,6). Labiilien INR-arvojen tiedetään lisäävän tromboembolisten ja vuotokomplikaatioiden esiintyvyyttä (8, 37, 41-42). Kolmasosalla potilaista INR-arvo oli $> 3,0$ tässä tutkimuksessa ja vain 16 %:lla INR oli $< 2,0$, joka on linjassa aiempiin tutkimuksiin (43-44). Tulovaiheen INR-arvojen mediaaneissa ei yllättäen ollut merkitsevää eroa traumaattisten ja spontaanien vuotojen välillä (33).

Kuolleisuus

Kallonsisäisten vuotojen jälkeinen kuolleisuus oli korkea (31,6 %), joka vastaa hyvin aiemmissa tutkimuksissa raportoitua 32–43 %:n kuolleisuutta (2, 34, 35, 45). Traumaattinen vuoto johti kuolemaan spontaania vuotoa harvemmin (25 % vs 36 %) (33). Hart ym (2) tutkimuksessa kuolleisuus oli vastaavasti 21 % ja 41 %. Huomionarvoisesti traumaattisissa vuotoissa kuolleisuus oli matalampi kaikissa kallonsisäisten vuotojen tyypeissä. Valitettavasti tilastollisesti merkittävää eroa ei pystytty osoittamaan ja tätä olisi syytä tarkastella tulevaisuudessa laajemmissa tutkimuksissa.

Lähteet

1. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., Murphy S.A., Wiviott S.D., Halperin J.L., et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093-2104.
2. Hart R.G., Diener H.C., Yang S., Connolly S.J., Wallentin L., Reilly P.A., et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. *Stroke.*2012;43:1511–1517
3. Hylek E.M., Held C., Alexander J.H., Lopes R.D., De Caterina R., Wojdyla D.M., et al. Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Apixaban or Warfarin: the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2141-2147.
4. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W., et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883–891.
5. Sjögren V., Grzymala-Lubanski B., Renlund H., Friberg L., Lip G.Y., Svensson P.J., et al. Safety and efficacy of well managed warfarin. A report from the Swedish quality register Auricula. *Thromb Haemost.* 2015;113:1370-1377.
6. Dowlatshahi D., Butcher K.S., Asdaghi N., Nahirniak S., Bernbaum M.L., Giulivi A., et al. Canadian PCC Registry (CanPro) Investigators. Poor prognosis in warfarin-associated intracranial hemorrhage despite anticoagulation reversal. *Stroke.* 2012;43:1812–1817.
7. Gage B.F., Birman-Devch E., Kerzner R., Radford M.J., Nilasena D.S., Rich M.W. Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. *Am J Med.* 2005;118:612-617.
8. Fang M.C., Chang Y., Hylek E.M., Rosand J., Greenberg S.M., Go A.S., et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2004;141:745-752.
9. Bromfield S.G., Ngameni C.A., Colantonio L.D., Bowling C.B., Shimbo D., Reynolds K., et al. Blood pressure, antihypertensive polypharmacy, frailty, and risk for serious fall injuries among older treated adults with hypertension. *Hypertension.* 2017;70:259-266.

10. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaat R., de Vos C.B., Crijns H.J., Lip G.Y. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093–1100.
11. Donze J., Clair C., Hug B., Rodondi N., Waeber G., Cornuz J., et al. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med*. 2012;125:773-778.
12. Quinn G.R., Singer D.E., Chang Y., Go A.S., Borowsky L.H., Udaltsova N., et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on bleeding risk in patients with atrial fibrillation taking warfarin. *Am J Cardiol*. 2014;114:583-586.
13. Lip G.Y., Nieuwlaat R., Pisters R., Lane D.A., Crijns H.J. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137:263-272.
14. Raatikainen P., Lehto M., Huikuri H. Eteisvärinä. Kirjassa Airaksinen J., Aalto-Setälä K., Hartikainen J., Huikuri H., Laine M., Lommi J., Raatikainen P., Saraste A. toim. *Kardiologia. Duodecim*, Helsinki 2016, s. 527-553.
15. Eteisvärinä (online). Käypä Hoito -suositus, 2017 (viitattu 28.08.2018). Suomalaisen Lääkäriseura Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Saatavilla Internetissä: www.kaypahoito.fi
16. van den Berg MP, Hassink RJ, Tuinenburg AE et al. 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
17. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-867
18. Wolf Pa, Abbott RD, Kannel WB. Atrial Fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987;147:1561-1564
19. Soinila S., Kaste M. toim. *Neurologia. Duodecim*, Helsinki 2015
20. Airaksinen KE, Grönberg T, Nuotio I et al. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish CardioVersion) study. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1187-92
21. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S ym. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51

22. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ ym. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92
23. Jaakola S, Kiviniemi TO, Nuotio I, Hartikainen J, Mustonen P, Palomäki A, Jaakkola J, Ylitalo A, Hartikainen P, Airaksinen KEJ. Usefulness of the CHA2DS2-VASC and HAS-BLED Scores in Predicting the Risk of Stroke Versus Intracranial Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation (from the FibStroke Study). *Am J Cardiol.* 2018 May 15;121(10):1182-1186
24. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding patients with atrial fibrillation; the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1090-1100
25. Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, Lane DA, Levi M, Marin F, Palareti G, Kirchhof P, Collet JP, Rubboli A, Poli D, Camm J. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients: a position document from the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Europace* 2011;13:723-746
26. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Caretj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenk B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37;2897-2962
27. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E ym. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2014;383:955-62
28. Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, McAlister FA, Tsuyuki RT. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch Intern Med.* 2000;160:41-46
29. Go AS, Hylek EM, Philips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: The Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA.* 2001;285(18):2370-2375

30. Dodson JA, Petrone A, Gagnon DR, Tinetti ME, Krumholz HM, Gaziano JM. Incidence and Determinants of Traumatic Intracranial Bleeding Among Older Veterans Receiving Warfarin for Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiol.* 2016 Apr 1;1(1):65-72.
31. Jansen S., Bhangu J., deRooij S., Daams J., Kenny R.A., van der Velde N. The association of cardiovascular disorders and falls: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17:193-199.
32. Dharmarajan T.S., Norkus E.P. Mild anemia and the risk of falls in older adults from nursing homes and the community. *J Am Med Dir Assoc.* 2004;5:395-400.
33. Lehtola H, Palomäki A, Mustonen P, Hartikainen P, Kiviniemi T, Sallinen H, Nuotio I, Ylitalo A, Airaksinen KEJ, Hartikainen J. Traumatic and spontaneous intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients on warfarin. *Neurol Clin Pract.* 2018 Aug;8(4):311-317
34. Lopes R.D., Guimarães P.O., Kolls B.D. Wojdyla D.M., Bushnell C.D., Hanna M., et al. Intracranial Hemorrhage in Patient with Atrial Fibrillation Receiving Anticoagulation Therapy. *Blood.* 2017;129:2980-2987.
35. Hankey G.J., Stevens S.R., Piccini J.P., Lokhnygina Y., Mahaffey K.W., Halperin J.L., et al. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. *Stroke.* 2014;45:1304-1312.
36. Lip G.Y., Frison L., Halperin J.L., Lane D.A. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:173–180.
37. Björck F., Renlund H., Lip G.Y., Wester P., Svensson P.J., Själander A. Outcomes in a warfarin-treated population with atrial fibrillation. *JAMA Cardiol.* 2016;1:172-180.
38. Parham K., Kuchel G.A. A geriatric perspective on benign paroxysmal positional vertigo. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64:378-385.
39. Ricci F., DeCaterina R., Fedorowski A. Orthostatic Hypotension: Epidemiology, Prognosis, and Treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:848-860.
40. McGrath E.R, Kapral M.K., Fang J., Eikelboom J.W., Conghaile A., Canavan M., et al.

Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Which risk factors are more associated with ischemic stroke than intracerebral hemorrhage in patients with atrial fibrillation? *Stroke*. 2012;43:2048–2054.

41. Hylek E.M., Go A.S., Chang Y., Jensvold N.G., Henault L.E., Selby J.V., et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2003;349:1019-1026.

42. White H.D., Gruber M., Feyzi J., Kaatz S., Tse H.F., Husted S., et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anti-coagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med*. 2007;167:239-245.

43. Curtze S., Strbian D., Meretoja A., Putaala J., Eriksson H., Haapaniemi E., et al. Higher baseline international normalized ratio value correlates with higher mortality in intracerebral hemorrhage during warfarin use. *Eur J Neurol*. 2014;21:616-622.

44. Fong M.K, Sheng B., Chu Y.P., Wong W.T., Lau P.P., Wong H.Y., et al. Atrial fibrillation patients who sustained warfarin-associated intracerebral haemorrhage have poor neurological outcomes: results from a matched case series. *Hong Kong Med J*. 2017;13:117-121.

45. Giugliano R.P., Ruff C.T., Wiviott S.D., Nordio F.N., Murphy S.A., Kappelhof J.A.N., et al. Mortality in Patients with Atrial Fibrillation Randomized to Edoxaban or Warfarin: Insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Am J Med*. 2016;129:850-857.