

Otto Järvinen

STATIINIT JA ETEISVÄRINÄ

TIIVISTELMÄ

Otto Järvinen: Statiinit ja eteisvärinä
Syventävä opinnäytetyö
Tampereen yliopisto
Lääketieteen lisensiaatin tutkinto-ohjelma
Ohjaaja: EL, LT Jahangir Khan

Ensimmäisenä tämä kirjallisuuskatsaus käsittelee ensisijaisesti dyslipidemian hoidossa käytettävää lääkeaineryhmää, HMG-CoA-reduktaasin estäjiä, eli statiineja. Tekstissä käydään läpi statiinien vaikutusmekanismeja suoraan veren lipidiarvoihin sekä niiden muita terveyttä edistäviä sivuvaikutuksia, kerrotaan käyttöindikaatioista ja paneudutaan statiinien käytön vasta-aiheisiin ja niiden aiheuttamiin haittavaikutuksiin. Toisena katsauksessa syvennyttään sydämen eteissyntyiseen, maailman yleisimpään rytmihäiriöön, eteisvärinään, jonka esiintyvyyden odotetaan edelleen lisääntyvän lähivuosisikymmeninä länsimaissa väestön ikääntyessä. Teksti käy läpi eteisvärinän patofysiologiaa ja esiintyvyyttä sekä sille altistuneita riskiryhmiä ja sen vakavuutta komplikaatioiden, erityisesti aivohalvauksen, aiheuttajana. Lisäksi paneudutaan nykyään käytössä oleviin eteisvärinän moninaiisiin hoitomuotoihin. Katsaus käsittelee myös eteisvärinän yleisyyttä kirurgian, erityisesti sydänkirurgian jälkeisenä komplikaationa.

Loppuosassa puhutaan viime aikoina tutkimuksen alla olleesta statiinilääkityksen yhteydestä eteisvärinään. Aihetta käsitellään läpikäyden tällä hetkellä voimassa olevia käsityksiä statiinien mekanismeista eteisvärinän kehittymiseen sekä tarkastellaan tutkimusnäyttöä statiinien yhteydestä eteisvärinän ilmaantumiseen. Kirurgian, erityisesti sydänkirurgian jälkeen ilmenevän eteisvärinän ehkäisystä odotetaan lähiaikoina lisää kliinisesti merkittävää tutkimustietoa, ja tekstin viimeinen kappale käsittelee nykykäsitystä perioperatiivisen statiinilääkityksen vaikutuksesta leikkauksen jälkeiseen eteisvärinään.

Avainsanat: Statiinilääkkeet, eteisvärinä, sydänkirurgia

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnityn OriginalityCheck –ohjelmalla.

SISÄLLYS

1 STATIINILÄÄKKEET.....	3
1.1 Vaikutusmekanismit.....	3
1.2 Käyttöindikaatiot.....	3
1.3 Vasta-aiheet ja haittavaikutukset.....	4
2 ETEISVÄRINÄ.....	6
2.1 Syntymekanismit.....	6
2.2 Eteisvärinän esiintyvyys, sille altistavat tekijät ja sen aiheuttamat riskit.....	7
2.3 Leikkauksen jälkeinen eteisvärinä.....	8
2.3.1 Sydänleikkaukset.....	8
2.3.2 Muu kirurgia.....	9
2.4 Eteisvärinän hoito.....	10
3 STATIINIT JA ETEISVÄRINÄ.....	13
3.1 Statiinilääkityksen yhteys eteisvärinään.....	13
3.1.1 Statiinien vaikutusmekanismit eteisvärinän kehittymiseen.....	13
3.1.2 Statiinien käyttö ja eteisvärinän ilmaantuvuus.....	14
3.2 Statiinilääkityksen vaikutus leikkauksen jälkeiseen eteisvärinään.....	15
4 LÄHTEET.....	16

1 STATIINILÄÄKKEET

1.1 Vaikutusmekanismit

Statiinilääkkeiden veren kolesteroliarvoja alentava vaikutus perustuu 3-hydroksi-3-metyyliglutaryylikoentsyymi-A (HMG-CoA) -reduktaasin kompetetiiviseen estoon. Entsyymi toimii kolesterolin biosynteesin tietyssä vaiheessa ja sen toiminnan estyminen johtaa maksassa kolesterolisynteesin estymiseen. Tämän seurauksena maksan low-density lipoprotein (LDL) -reseptorien synteesi ja LDL-kolesterolin kertyminen verenkierrosta maksaan lisääntyy ja LDL-kolesterolin pitoisuus plasmassa pienenee. (1) Statiinien käytön on havaittu laskevan myös plasman triglyseridien pitoisuutta. Tämän vaikutuksen mekanismi ei ole täysin tunnettu, mutta sen arvellaan liittyvän sekä very-low-density lipoproteiinin (VLDL) lisääntyneeseen kuljetukseen maksaan, että VLDL:n synteesin vähenemiseen maksassa. (2) Statiineilla on havaittu olevan myös muita kardiovaskulaarisesti suotuisia, niin kutsuttuja pleiotrooppisia vaikutuksia. On havaittu, että statiinit esimerkiksi inhiboivat verisuonten sileälihassolujen migraatiota ja proliferaatiota, vähentävät interleukiini-6:n ilmenemistä näissä soluissa, parantavat endoteelifunktiota ja ehkäisevät trombinmuodostusta. Nämä ovat itsenäisiä plasman lipiditasosta riippumattomia ateroskleroosin kehittymistä ehkäiseviä tekijöitä. (3)

1.2 Käyttöindikaatit

Dyslipidemia on tila, jossa plasman LDL-kolesterolipitoisuus on yli 3,0 mmol/l, triglyseridipitoisuus on yli 1,7 mmol/l tai HDL-kolesterolipitoisuus on miehillä alle 1,0 mmol/l ja naisilla alle 1,2 mmol/l (4). Dyslipidemiaa hoidettaessa on päätavoitteena ehkäistä ateroskleroosin ja siihen liittyvien valtimosairauksien, kuten sepelvaltimotaudin, aivohalvauksen, kaulavaltimoahtauksen ja alaraajojen valtimoahtauksen riskiä. Tärkein peruste hoidolle on suurentunut valtimotautien kokonaisriski. Suomessa kokonaisriski arvioidaan aikuisilla joko aikaisemmin todetun valtimotaudin tai vastaavan riskin aiheuttavan sairauden, kuten diabeteksen, kroonisen munuaissairauden tai perinnällisen hyperkolesterolemian perusteella tai laskemalla se suomalaisen väestöaineistoon perustuvalla FINRISKI-laskurilla. Suuren riskin rajana käytetään vähintään 10 %:n riskiä menehtyä tai sairastua sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen seuraavan 10 vuoden aikana. Lääkehoito on osa dyslipidemian hoitoa liikunnan ja ruokavalion lisäksi, ja Suomalainen Käypä hoito -suositus linjaa, että se tulee aloittaa ainakin silloin, kun kokonaisriski on suuri eikä hoitotavoitteisiin olla päästy elämäntapamuutosten avulla kolmesta kuuteen kuukaudessa. Ensisijainen lääke on statiini. Suomalainen Käypä hoito -suositus noudattaa eurooppalaisten suositusten päälinjoja dyslipidemioiden hoidossa. Näistä vallitsee kansainvälisesti laaja yksimielisyys. (4) Alla olevaan taulukkoon on vertailun vuoksi koottu European Society of Cardiology/European

Atherosclerosis Society (ESC/EAS) ja American College of Cardiology/American Heart Associationin (ACC/AHA) suosituksia ja suositeltuja raja-arvoja statiinilääkityksen aloittamiselle primääripreveniossa. (5,6) Taulukosta ilmenee statiinilääkityksen aloittamisen kriteereiden samansuuntaisuus Käypä Hoito -suosituksen ja ESC/EAS:n sekä ACC/AHA:n suosituksen välillä.

ESC/EAS -suositus statiinin aloittamiselle (5)	ACC/AHA -suositus statiinin aloittamiselle (6)
LDL-C > 6 mmol/l tai TC > 8mmol/l	LDL-C ≥ 4,9 mmol/l Ikä: ≥ 21 vuotta
LDL-C ≥ 4 mmol/l 10 vuoden riski: 5 % - < 10 % Ikä: 40-65 vuotta LDL-C ≥ 2,5 mmol/l 10 vuoden riski ≥ 10 % Ikä: 40-65 vuotta	LDL-C 1,8 – 4,9 mmol/l 10 vuoden riski ≥ 7,5 % Ikä 40 – 75 vuotta
LDL-C < 4 mmol/l 10 vuoden riski 5 % - < 10 % Ikä: 40-65 vuotta LDL-C < 2,5 mmol/l 10 vuoden riski ≥ 10 % Ikä: 40-65 vuotta	LDL-C 1,8 – 4,9 mmol/l 10 vuoden riski % - < 7,5 % Ikä: 40-75 vuotta

LDL-C = seerumin LDL-konsentraatio, TC = kokonaiskolesterolikonsentraatio

Aikaisemmin sairastetun valtimotautikohtauksen uusiutumisen ehkäisemisessä statiinilääkitys on laaja-alaisesti käytössä. Sitä käytetään sekä sepelvaltimotaudin, että aivohalvauksen sekundaäripreveniossa. (7,8)

Statiinilääkityksestä on havaittu olevan hyötyä myös perifeerisen valtimotaudin hoidossa ja sitä suositellaan kaikille tähän sairastuneille (9,10).

1.3 Vasta-aiheet ja haittavaikutukset

Statiinilääkkeiden on havaittu sisältävän lihaksille haitallisia aineita, jotka voivat aiheuttaa erilaisia lihasoireita, ja niiden käytöllä on huomattu olevan joissakin tapauksissa yhteys seerumin kreatiinikinaasin kohonneeseen pitoisuuteen. Kreatiinikinaasi on entsyymi, jota vapautuu vaurioituneista lihassoluista. Tapaukset ovat harvinaisia, ja ne voivat vaihdella aina vaarattomasta lihaskivusta lihassairauksiin, jopa niiden äkilliseen vaurioitumistilaan eli rbdomyolyysiin saakka. (11,12) Statiinien aiheuttamien vakavien lihashaittojen taustalla on monesti lääkaineiden yhteisvaikutus tai niille altistava perimä (13). Lihasoireet eivät kuitenkaan ole aina statiineista johtuvia, ja niiden todellinen aiheuttaja on pyrittävä selvittämään ennen lääkkityksen lopettamista.

Simvastatiini, lovastatiini ja atorvastatiini metaboloituvat maksassa sytokromi P-450-3A4 (CYP3A4) entsyymien kautta. Eräät lääkkeet, esimerkiksi sienilääkkeet, kuten introkanatsoli, sydänlääkkeinä käytetyt verapimiili ja diltiatseemi sekä antibiootit, erityisesti erytromysiini ja klaritromysiini, käyttävät samaa reittiä metaboliassaan hidastaen näin edellä mainittujen statiinien metaboloitumista ja aiheuttaen niiden haitallisen korkeita pitoisuuksia veressä. (12) Potilaat, joilla on useita perussairauksia ja niiden hoitoon liittyviä lääkityksiä ovat erityisessä riskissä kärsiä statiinilääkkeiden sivuvaikutuksista lääkeaineinteraktioiden vuoksi. Serivastatiini metaboloituu CYP3A4,-tai CYP2C8-entsyymien ja fluvastatiini CYP2C9-entsyymien kautta. Pravastatiini, rosuvastatiini ja pitavastatiini eritetään pääasiassa muuttumattomana eikä niiden plasmakonsentraatio muutu merkittävästi CYP-reitin estyessä. (14).

Statiinilääkityksen on havaittu suurentavan tyypin 2 -diabeteksen riskiä (15–18). Laajassa yli 90 000 henkilöä käsittävässä meta-analyysissä osoitettiin, että statiineilla hoidetuilla potilailla ilmaantui yhdeksän prosenttia enemmän tyypin 2 diabetestä, kuin lumeryhmässä (18). Diabeteksen ilmaantumisen riski statiinilääkityksen takia on merkittävä potilailla, joilla on ennestään koholla oleva paastoglukoosiarvo, ylipainoa ja muita diabetekselle altistavia piirteitä (19).

Statiineilla on yleisesti arveltu olevan munuaisten toimintaa häiritseviä ominaisuuksia, mutta tästä ei ole tarpeeksi näyttöä, ja joidenkin tutkimusten mukaan niillä on jopa munuaisten vajaatoimintaa ehkäisevä vaikutus. Myöskään arvellaan kognitiota heikentävästä ja dementiaa aiheuttavasta vaikutuksesta ei ole saatu vakuuttavaa tutkimusnäyttöä. (20) Statiinilääkkeiden käyttöön liittyy noin 0,5–3,0 %:lla lievää maksa-arvojen kohoamista, mutta tästä huolimatta sitä voidaan pitää turvallisena eikä maksa-arvoja tarvitse seurata rutiininomaisesti lääkityksen yhteydessä. Suurimmassa osassa tapauksia maksa-arvot laskevat normaalille tasolle lääkitystä jatkaessa. (21,22) Huolimatta sekä objektiivisten että subjektiivisten haittojen yleisyydestä statiinien käyttöön liittyen, löytyy silti useimmille potilaille sopiva statiini (23). Ylipäätään statiinilääkitystä voidaan pitää varsin turvallisena.

2 ETEISVÄRINÄ

2.1 Syntymekanismit

Eteisvärinällä tarkoitetaan useiden yhtäaikaisten aktivaatorintamien esiintymistä joko toisessa tai molemmissa eteisissä. Nämä ovat saaneet useimmiten alkunsa keuhkolaskimoiden tyvialueilta tulevien lisälyöntien seurauksena. Aktivaatorintamat kiertävät eteiskudoksessa epäsäännöllisesti. Tästä aiheutuu epäsäännöllinen eteisrytmi, jonka taajuus on n. 350–600/min. Näin nopeassa rytmissä varsinaista eteisten mekaanista supistumista ei enää tapahdu, vaan eteisen seinämä vain väreilee. Väriäaallot keskittyvät ainakin osalla potilaista tietyille, eteisvärinää ylläpitäville alueille, ns. ”roottoreille”. Eteisvärinälle altistavia muutoksia ovat muun muassa sydänlihaskudoksen sähköiset muutokset kuten kalsiumkanavien aktiivisuuden väheneminen ja sydänlihassolujen välisten aukkoliitosten poikkeavuudet, rakenteelliset muutokset kuten vasemman eteisen laajeneminen ja sidekudoksen lisääntyminen sekä autonomisen hermoston sympaattisen stimulaation lisääntyminen. Vagaalinen eteisvärinä puolestaan on harvinaista ja sitä esiintyy tavallisesti tervesydämisillä esimerkiksi yöllä tai ruokailun jälkeen. Muutosten seurauksena eteiset repolarisoituu, efektiivinen refraktaarivaihe lyhenee ja eteisten syketaajuuden muutoksiin sopeutuminen häiriintyy. Muutokset voivat olla seurausta esimerkiksi sydänsairaudesta, mutta ne voivat olla myös eteisvärinän itsensä aiheuttamia. Näin ollen eteisvärinä saa siis aikaan itseään ylläpitäviä muutoksia eteisten sähköisessä ja mekaanisessa toiminnassa. Ensimmäisiä havaittavia sähköisiä eteisvärinän itsensä aiheuttamia muutoksia ovatkin juuri jänniteriippuvaisten kalsiumkanavien aktivaation väheneminen, josta seuraa muutokset repolarisoivien kaliumkanavien toiminnassa. Selkeitä rakenteellisia muovautumisia ovat eteisten fibrotisoituminen ja laajeneminen (24-29).

Eteisvärinä voidaan jakaa sen keston ja uusiutumistaipumuksen mukaan neljään ryhmään. Kohtauksittaisella (paroxysmal) eteisvärinällä tarkoitetaan toistuvia eteisvärinäkohtauksia, jotka kääntyvät itsestään sinusrytmiin vuorokauden kuluessa tai ne saadaan käännettyä sähköisesti tai lääkkeellisesti sinusrytmiin 48:n tunnin kuluessa. Jos rytmi ei käänny itsestään seitsemässä vuorokaudessa, tai se palautetaan sähköisesti yli 48 tuntia kestäneen kohtauksen jälkeen, eteisvärinää sanotaan jatkuvaksi (persistent). Pitkään jatkuneella (long-standing persistent) eteisvärinällä tarkoitetaan yli vuoden kestänyttä eteisvärinää, jonka palauttamista sinusrytmiin pidetään edelleen aiheellisenä. Pysyvässä (permanent) eteisvärinässä rytmin palauttaminen ei enää onnistu tai sitä ei katsota muista syistä järkeväksi. (30-32)

Eteisvärinässä kammiovaste ei pysy säännöllisenä, ja se on riippuvainen eteiskammiosolmukkeen toiminnasta. Eteisvärinän ollessa kohtauksittainen, kammiot lyövät tavallisesti taajuudella 100–160/min ja pysyvässä eteisvärinässä alle 100/min. Toisinaan kammiovaste saattaa mennä jopa liian harvaksi aiheuttaen bradykardiaa (25). Eteisten heikentynyt systolinen supistuvuus saa aikaan sen, että veri virtaa lähinnä passiivisesti eteisistä kammioihin. Tämä ja kammioiden fibrotisoituminen aikaansaa kammioiden systolisen funktion heikentymistä, minkä on havaittu aiheuttavan vasemman kammion vajaatoimintaa, ejektiofraktion laskua ja hypertrofiaa. (29,33,34)

2.2 Eteisvärinän esiintyvyys, sille altistavat tekijät ja sen aiheuttamat riskit

Eteisvärinä on maailman yleisin pitkäkestoinen rytmihäiriö (33,35). Vuonna 2010 maailmalla arviolta 20,9 miljoonaa miestä ja 12,6 miljoonaa naista sairasti eteisvärinää. Vuoteen 2030 mennessä Euroopassa on arvioitu olevan 14–17 miljoonaa eteisvärinäpotilasta ja vuosittain diagnosoidaan arviolta 120 000–215 000 uutta tapausta. Eteisvärinä yleistyy huomattavasti ikävuosien mukana, ja loppuelämän aikainen riski sen ilmaantuvuudelle on 40–55-vuotiailla n. 25 %. (36,37) Euroopassa, USA:ssa ja Australiassa eteisvärinän esiintyvyys on kaiken kaikkiaan 1–4 %. Noin 70 % siihen sairastuneista on yli 65 vuotiaita. (38) Eteisvärinän on havaittu olevan yleisempää miehillä kuin naisilla. Muut altistavat tekijät vakioitaessa miesten riskin saada eteisvärinä on havaittu olevan noin puolitoistakertainen naisten vastaavaan verrattuna (37,39).

Eteisvärinä yleistyy huomattavasti sydänsairauksien sekä muiden rytmihäiriöille altistavien systeemisairauksien yhteydessä. Sen riski vasemman kammion systolista vajaatoimintaa sairastavilla on noin 4–6 kertainen ja sydämen diastolista vajaatoimintaa sairastavilla noin 3–5 kertainen verrattuna sairastamattomiin. (37) Vajaatoiminta saattaa olla seurausta esimerkiksi sepelvaltimotaudista, sairastetusta sydäninfarktista, läppäviasta tai verenpainetaudista. Verenpainetauti toimii myös itsenäisenä riskitekijänä eteisvärinän synnylle ja sen myötä eteisvärinän riski kohoaa arviolta 1,2-1,5 -kertaiseksi. Muita merkittäviä riskitekijöitä ovat muun muassa krooninen munuaissairaus, uniapnea, tyypin 2 diabetes, sydänpussin rasvoittuminen, geneettiset tekijät, ylipaino, runsas alkoholin käyttö ja tupakointi. (37,39,40)

Rytmihäiriönä eteisvärinä itsessään on harvoin hengenvaarallinen. Tästä huolimatta eteisvärinäpotilaiden kuolleisuuden on havaittu olevan huomattavasti korkeampi kuin sitä sairastamattomien. (41–44) Eteisvärinäpotilaiden kuolleisuus liittyy läheisesti sen yhteydessä sairastettuihin sydänsairauksiin ja eteisvärinän aiheuttamiin komplikaatioihin. Eteisvärinään liittyy vakavia tromboembolisia komplikaatioita. Aivohalvaus on eteisvärinän merkittävin komplikaatio ja sen riski kasvaa eteisvärinän yhteydessä noin 3–5 kertaiseksi (45,46). Arviolta kolmasosa aivohalvauksista on eteisvärinän aiheuttamia

(45). Eteisvärinässä sydämen supistuvuuden huonontuminen, rakenteelliset muutokset ja veren seisahtuminen edesauttavat verihyytymän muodostumista sydämen vasempaan eteiseen (45,48). Jos hyytymä lähtee liikkeelle ja kulkeutuu valtimoverenkierron mukana aivovaltimoihin se voi johtaa aivohalvaukseen ja pahimmassa tapauksessa kuolemaan. Eteisvärinäpotilaan aivohalvaus voi olla tyypiltään myös oireeton ns. ”silent stroke”, joka ei kuitenkaan ole harmiton, sillä sen on havaittu heikentävän kognitiota ja aiheuttavan dementiaa. Noin 20–40 % eteisvärinäpotilaista sairastaa oireettoman aivohalvauksen. (49) Monesti keskitytään eteisvärinän ja aivohalvauksen yhteyteen, mutta eteisvärinän on havaittu olevan myös huomattava riskitekijä sydän- ja verisuonisairauksille sekä munuaissairauksille. Laajassa meta-analyysissä todettiin eteisvärinäpotilaalla olevan yli puolitoistakertainen riski sairastua sepelvaltimotautiin tai munuaisten vajaatoimintaan, viisinkertainen riski sairastua sydämen vajaatoimintaan ja kaksinkertainen riski menehtyä sydän- ja verisuonisairauteen. (50)

2.3 Leikkauksen jälkeinen eteisvärinä

2.3.1 Sydänleikkaukset

Eteisvärinä on yleisin sydänleikkauksen jälkeinen rytmihäiriö. Sen ilmaantuvuus vaihtelee leikkaustyyppin mukaan ja on kokonaisuudessaan noin 20–40 %. Läppäleikatuilla riski kohoaa 30–50 %:iin. Leikkauksissa, joissa on yhdistetty läppätoimenpide ja sepelvaltimon ohitus tai ohituksia riski eteisvärinän kehittymiselle leikkauksen jälkeen on suurin, jopa 60–80 %. (51,52) Erot ilmaantuvuuksissa on usein yhdistetty potilailla ennestään oleviin perussairauksiin sekä kirurgisiin sydänlihaskudosta heikentäviin tekijöihin. Tavallisesti eteisvärinä ilmaantuu ensimmäisinä leikkauksen jälkeisinä päivinä, useimmiten toisena päivänä (51,52). Se voi kuitenkin kehittyä yli viikonkin jälkeen leikkauksesta potilaan jo päästyä sairaalasta (51).

Kliiniseltä oirekuvaltaan leikkauksen jälkeinen eteisvärinä ei eroa ilman leikkausta syntyvästä. Sydänleikkauksen jälkeisen eteisvärinän syntymekanismia tutkitaan aktiivisesti, ja siihen vaikuttavat oletettavasti monet tekijät kirurgisesta toimenpiteestä anestesiaan ja leikkauksen jälkeiseen aikaan. Sydänleikkauksen yhteydessä esiintyy monia fysiologisia häiriöitä kuten vasoplegiaa, systeemistä inflammaatiota, liiallista katekoliamiinien vapautumista, muutoksia sympaattisessa ja parasympaattisessa tonuksessa sekä neurohumoraalista aktivaatiota, jotka voivat aiheuttaa eteisvärinän kehittymistä. Eteisiskemia, jota esiintyy esimerkiksi merkittävän sepelvaltimovaurion yhteydessä, luetaan itsenäiseksi ohitusleikkauksen jälkeiseksi eteisvärinän aiheuttajaksi. (51) Kirurgisen trauman aiheuttama iskemia, sydänkeuhkokoneen kytkeminen, sen pitkittynyt käyttö sekä käytön lopettaminen aiheuttavat oksidatiivista stressiä ja tulehdusta edistävien molekyylien syntyä. Systeemisen tulehduksen ohella myös oksidatiivinen stressi luetaan

eteisvärinän aiheuttajaksi. Sydänpussin vaurioituminen leikkauksen yhteydessä voi johtaa sen tulehdusreaktion, mikä aiheuttaa sydänlihassolujen apoptoosia ja muuttaa niiden sähköistä aktiivisuutta, mikä puolestaan sallii epäsäännöllisten aktiopotentiaalien syntymistä ja lisääntymistä. Seerumin liian matala magnesiumpitoisuus on tavallista leikkauksen jälkeen, ja sitä pidetään joissain tutkimuksissa eteisvärinän aiheuttajana. Magnesium säätelee kalsiumin liikkuvuutta, vaikuttaa sydänlihassolujen supistuvuuteen ja sillä on havaittu olevan iskemiaa ehkäiseviä vaikutuksia. Korkea solun sisäinen magnesiumpitoisuus pidentää eteis-kammiosolmukkeen johtumisaikaa ja se saattaa ehkäistä oksidatiivisilta vaurioilta. (52)

Sydänleikkauksen jälkeisen eteisvärinän aiheuttamia merkittävimpiä riskejä ovat hemodynamiikan romahtaminen ja aivoverenkiertohäiriöt. Aivohalvauksen riski noin kolminkertaistuu. Lisäksi sydänleikkauksen jälkeiseen eteisvärinään on yhdistetty esimerkiksi munuaisten tai hengityselimistön toiminnan häiriöitä kuten keuhkoödeema tai akuutti munuaisvaurio, erilaisia infektioita kuten keuhkokuume tai endokardiitti, sekä sydänpysähdys. (51,52) Myös kuolleisuuden on havaittu lisääntyvän sydänleikatuilla potilailla sairaalahoitajakson aikana sekä pidemmällä aikavälillä. (50) Eteisvärinän myötä mahdollisuus vuodosta johtuvalle uusintaleikkaukselle sekä pysyvän tahdistimen asentamiselle lisääntyy. Myös tehohoitojakso sekä sairaalahoitojakso usein pitenevät, mikä nostaa hoitoprosessin kustannuksia. (52)

Riskitekijöitä sydänleikkauksen jälkeiselle eteisvärinälle ovat potilaan korkea ikä, miessukupuoli, aiempi eteisvärinä sekä muut aiemmat rytmihäiriöt, korkea verenpaine, vasemman eteisen laajeneminen ja vajaatoiminta, korkea kolesteroli, krooninen obstruktiivinen keuhkorairaus, ylipaino, krooninen munuaissairaus, diabetes ja kilpirauhasen liikatoiminta. Sydänleikkauksen aikaisia riskitekijöitä ovat muun muassa sydänkeuhkokoneen käytön ja aortan piitiajan piteneminen. Myös aortan sisäisen pallopumpun käyttö ja sydänpussin nestekertymä eli tamponaatio ovat yhdistetty korkeampaan eteisvärinän kehittymisen riskiin. (52,53)

2.3.2 Muu kirurgia

Eteisvärinä on yleisin leikkauksen jälkeinen rytmihäiriö myös muilla kuin sydänleikatuilla potilailla. Yleisesti kaikkien leikkausten jälkeen riski sen kehittymiselle on noin 3 %, mutta tässä tapauksessa riskiä pidetään monesti aliarvoituna sydänseurannan puutteesta johtuvien diagnosoimattomien eteisvärinöiden takia. Muukin rintaelinkirurginen kuin sydämeen, esimerkiksi keuhkoihin tai ruokatorveen kohdistuva, leikkaus nostaa huomattavasti riskiä eteisvärinän kehittymiselle, noin 10–30 %:iin. (51,54,55) Vatsan ja suoliston alueen kirurgisen leikkauksen jälkeen eteisvärinän riski on noin 12–19 % ja tekoniivelleikkauksen jälkeen hieman alle viisi prosenttia (55).

Leikkauksen jälkeisen eteisvärinän patofysiologia ei ole täysin tunnettu, ja sen aiheuttajaa pidetään monitekijäisenä. Sille altistavia tekijöitä ovat adrenerginen stimulaatio ja systeeminen tulehdus. Sympaattisen tonuksen kasvua, joka voi olla seurausta esimerkiksi perioperatiivisesta katekoliamiinien käytöstä, kivusta, anemiasta, hypoksiasta, hypoglykemiasta, kilpirauhasen liikatoiminnasta tai itse leikkauksesta, pidetään pääasiallisena aiheuttajana. Sydänlihaskudoksen sähkönjohtavuus voi muuttua leikkauksen jälkeisenä aikana esimerkiksi systeemisen tulehduksen, iskemian tai hypovolemian aiheuttaman venytyksen seurauksena, mikä voi laukaista eteisvärinän. (51,55)

Riskitekijöitä leikkauksen jälkeisen eteisvärinän kehittymiselle ovat muun muassa korkea ikä, miessukupuoli ja sydänsairauksien historia, useat liitännäissairaudet kuten verenpainetauti, sydämen vajaatoiminta tai keuhkohtaumatauti, sekä mahdolliset palautuvat tekijät kuten elektrolyyttipatasapaino, hypoksia, matala verenpaine, hypovolemia, sepsis ja pneumonia sekä kilpirauhasen liikatoiminta. (55,56)

2.4 Eteisvärinän hoito

Potilaan hemodynamiikan romahtaessa eteisvärinän myötä, sinusrytmi on palautettava välittömästi esimerkiksi sähköisellä rytminsiirrolla. Mikäli eteisvärinä on hemodynaamisesti vakaa ja sen syynä on jokin hoidettavissa oleva akuutti sairaus, kuten akuutti sydäninfarkti, sydänlihastulehdus tai kilpirauhasen liikatoiminta, hoito kohdistetaan ensin perussyhyyn, jonka jälkeen vasta itse rytmihäiriöön. (57)

Eteisvärinän yksilöllistä hoitoa valittaessa otetaan huomioon potilaan oireet, muut sairaudet, rytmihäiriön kesto ja hoidon odotettavissa olevat hyödyt ja haitat. Suomalaisen Käypä Hoito -suosituksen mukaan ensimmäisen oireisen eteisvärinäkohtauksen ilmaannuttua kannattaa lähes poikkeuksetta yrittää sinusrytmin palauttamista. Eteisvärinän hoidon kaksi päälinjaa ovat rytmihallinta sekä sykkeen hallinta eli kammiotaaajuuden optimointi. Rytmihallintaan kuuluu rytminsiirto eli sinusrytmin palauttaminen sähköisesti tai lääkkeellisesti ja sinusrytmin ylläpito estolääkityksen, katetriablaatiohoidon sekä kirurgisen hoidon avulla. Sykkeen hallintaan kuuluu lääkehoito sekä eteis-kammiosolmukkeeseen ablaatio ja tahdistinhoito.

Oireettomille ja lievaoireisille iäkkäille potilaille suositellaan mieluummin sykkeen hallintaa kuin lääkkeellistä rytmihallintaa. Näiden kohdalla rytminsiirrosta luopuminen on aiheellista, ja voidaan keskittyä vaaratekijöiden, kuten kohonneen verenpaineen, sydämen vajaatoiminnan ja diabeteksen hoitoon sekä antikoagulaation tehostamiseen ja sykkeen hallintaan. Muita sykkeen hallinnan valintaan ohjaavia tekijöitä ovat oireiden hallittavuus kammiovastetta hidastavilla lääkkeillä, eteisvärinän nopea uusiutuminen estohoidosta huolimatta kolmen kuukauden sisällä

rytminsiirrosta, vasemman eteisen yli 50 mm:n poikkimitta, eteisvärinän yhtäjaksoinen kestäminen puolesta vuodesta vuoteen sekä potilaan vähäinen fyysinen aktiivisuus. Riippumatta potilaan perussairauksista, toimii rytminhallinta ensisijaisena hoitovaihtoehtona, jos kammiotaajuutta hidastavasta lääkityksestä huolimatta potilas on vaikeaoireinen, hänellä esiintyy hemodynaamisia ongelmia, vaste rytmihäiriön estohoitoon on hyvä, vasen eteinen on normaalikokoinen, rytmihäiriö on kestänyt alle kuusi kuukautta, tai potilas on fyysisesti aktiivinen. (57,58)

Akuutissa eteisvärinässä kammioiden lyöntitiheyden hidastaminen on tärkeää oireiden helpottamiseksi. Siinä pyritään taajuuteen, joka on alle 100/min. Vaste ilmenee nopeasti annettaessa lääke laskimoon. Kammiovasteen hidastamisessa käytettäviä lääkkeitä ovat beetasalpaajat, jotka hidastavat akuutin eteisvärinän kammiotaajuutta estämällä adrenergista järjestelmää, kalsiumkanavan salpaajat, joiden kammiovastetta hidastava vaikutus kohdistuu suoraan eteiskammiosolmukkeeseen sekä digoksiini, jonka vaikutus alkaa hitaammin ja teho on heikompi kuin beetasalpaajilla tai kalsiumkanavan salpaajilla. Digoksiini on akuutissa sydämen vajaatoiminnassa turvallisempi vaihtoehto. Jos beetasalpaajan tai kalsiumkanavan salpaajan teho ei yksinään riitä hidastamaan kammiovastetta, voidaan ottaa käyttöön myös yhdistelmälääkitys tai amiodaroni, jonka käyttö on kuitenkin rajoitunutta sen mahdollisen toksisuuden ja lääkeaineinteraktioiden vuoksi. Jos yhdistelmälääkityskään ei riitä optimoimaan kammiovastetta, lääkityksestä aiheutuu huomattavia haittavaikutuksia tai potilaalla on todettu takykardiamyopatia, tulee pysyvän tahdistimen asennus ja eteiskammiosolmukkeen katetriablaatio kyseeseen. Ennen eteis-kammiosolmukkeen katetriablaatiota potilaalle asennetaan pysyvä tahdistin. Ablaatiossa, potilaalle aiheutetaan täydellinen eteis-kammio-katkos. Eteiskammiosolmukkeen katkaisun jälkeen potilas on tahdistimesta riippuvainen. (57–60)

Sähköinen rytminsiirto eli kardioversio voi tulla kyseeseen sekä akuutin eteisvärinän hoidossa että elektiivisesti. Siinä sinusrytmi palautetaan QRS-heilahdukseen synkronoidulla tasavirtaiskulla. Toimenpide tehdään kevyessä anestesiassa. Sähköisen rytminsiirron etuina lääkkeelliseen verrattuna ovat sen hyvä teho ja turvallisuus. Akuutissa eteisvärinässä se palauttaa sinusrytmin yli 90 %:ssa tapauksista. Pitkittyneessä eteisvärinässä sen teho huononee, joten elektiivisessä rytminsiirrosta on syytä välttää turhia viiveitä. Anestesian tarve vaikeuttaa sen saatavuutta. Lääkkeellinen rytminsiirto on tehokas akuutissa eteisvärinässä, mutta sen teho huononee nopeasti, joten sitä ei pidä käyttää elektiivisessä rytminsiirrosta. Se ei vaadi anestesiaa eikä edeltävää paastoa, joten se on helpommin toteutettavissa sähköiseen rytminsiirtoon verrattuna. Huonompi teho sähköiseen verrattuna, uuden rytmihäiriön ilmaantuminen lääkityksen aikana ja muut lääkeaineiden haittavaikutukset ovat lääkkeellisen rytminsiirron haittoja. Flekainidi ja vernakalanti ovat suomessa yleisimmin käytetyt lääkkeet rytminsiirtoon. Sekä akuutin, eli alle 48 tuntia kestäneen, että pitkittyneen eteisvärinän rytminsiirtoon liittyy merkittävä verisuonitukoksen ja sitä kautta aivohalvauksen vaara. Rytminsiirto voidaan tehdä akuutissa eteisvärinässä vain pienen ja keskisuuren riskin potilaille ilman edeltävää antikoagulaatiohoitoa. Riski arvioidaan CHA₂DS₂VASc-pisteytyksen avulla. Muutoin, suuren riskin tapauksessa, aloitetaan akuutin eteisvärinän yhteydessä pysyvä antikoagulaatiohoito rytminsiirtoa edeltävästi joko pienimolekyylisellä hepariinilla ja varfariinilla tai suoralla antikoagulantilla. Pienimolekyylistä hepariinia jatketaan käytettäessä varfariinia, kunnes INR eli veren

hytymisajan pidentymistä normaalista kuvaava arvo on hoitotasolla. Suoria antikoagulantteja käytettäessä ei pienimolekyyliselle hepariinille ole tarvetta. Pitkittyneessä eteisvärinässä potilaan riski veritulpalle rytminsiirron yhteydessä on huomattavasti suurentunut ja rytminsiirto näin vasta-aiheinen, ellei potilaalla ole ollut käytössä antikoagulaatiohoitoa yhtäjaksoisesti vähintään kolmen viikon ajan. Eteisvärinän ollessa vaikeaoireinen voidaan ruokatorven kautta tehdyllä sydämen kaikututkimuksella varmistaa, ettei sydämen sisälle ole muodostunut verihyytymää, ja tämän jälkeen rytminsiirto aloittaa, vaikka kolmen viikon edeltävä antikoagulaatiohoito ei toteutuisikaan. Tässäkin tapauksessa antikoagulaatiohoito aloitetaan kuitenkin jo ennen rytminsiirtoa, ja sitä jatketaan vähintään neljä viikkoa tai pysyvästi muut riskitekijät huomioiden. (87,60–62)

Eteisvärinän uusiutumisen riski vuoden kuluessa rytminsiirrosta ilman estolääkitystä on noin 80–90 %. Suurin osa näistä uusiutumisista tapahtuu ensimmäisten viikkojen aikana. Estohoito suunnitellaan potilaskohtaisesti huomioimalla perussairaudet ja eteisvärinälle altistavat tekijät. Potilaan muut sydänsairaudet vaikuttavat oleellisesti estolääkityksen valintaan. Perusterveydenhuollossa voidaan yleensä aloittaa beetasalpaajahoido, mutta varsinaisten rytmihäiriölääkkeiden kuten amiodaronin, dronedaronin, flekainidin, propafenonin ja sotalolin aloitus kuuluu kardiologille. Flekainidi ja propafenoni ovat tehokkaita ja turvallisia lääkkeitä itsenäisen eteisvärinän hoidossa, mutta ne ovat vasta-aiheisia sydäninfarktin sairastaneilla, sydämen vajaatoimintaa potevilla ja muissa rakenteellisissa sydänsairauksissa. Amiodaroni on tehokkain lääke eteisvärinän estohoidossa. Sitä voidaan antaa myös sydäninfarktin sairastaneille ja sydämen vajaatoimintaa sairastaville, mutta sen sydämen ulkoiset haittavaikutukset ja yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa estävät sen käytön ensivaiheen lääkkeenä eteisvärinän estohoidossa. Dronedaronin on havaittu aiheuttavan vähemmän haittavaikutuksia kuin amiodaroni, mutta toisaalta sen teho eteisvärinän estossa on heikompi. Se on vasta-aiheinen sydämen systolisessa vajaatoiminnassa ja pysyvässä eteisvärinässä. Sotalolin on havaittu olevan eteisvärinän estohoidossa yhtä tehokas propafenonin kanssa, mutta ei yhtä tehokas kuin amiodaroni. Sen käyttö olisi syytä rajoittaa rytmihäiriöihin perehtyneelle kardiologille kääntyvien kärkien kammiotakykardian vaaran takia. Muita eteisvärinän estohoidossa käytettäviä lääkkeitä ovat beetasalpaajat, vähemmän käytetyt kalsiumkanavan salpaajat ja digoksiini sekä ainoastaan erityisluvalla saatavat vagaalisen eteisvärinän estohoitoon sopeutuvat kinidiini ja disopyramidi. ACE:n estäjillä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajilla saattaa olla eteisvärinän ilmaantumista vähentävä vaikutus potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta ja kohonnut verenpaine. (58,60,63,64)

Rytminhallintaan kuuluvan katetriablaation pääasiallisena indikaationa on vaikeaoireinen, lääkkeisiin reagoimaton, kohtauksittainen tai jatkuva eteisvärinä sydämessä, jossa ei ole rakenteellista vikaa. Ensivaiheen hoitona se tulee kyseeseen valikoidusti vaikeaoireista itsenäistä eteisvärinää sairastavilla potilailla, jotka hoitoa itse haluavat ja tiedostavat toimenpiteen riskit. Ablatiohoidossa keuhkolaskimoiden tyvialueilla sijaitsevat rytmihäiriöpesäkkeet eristetään eteiskudoksesta tavallisesti radiotaajuusenergialla tai niin kutsutulla jäädytystekniikalla kryopallon avulla. Eteisvärinän uusiutumisen estämisessä katetriablaation on havaittu olevan lääkitystä tehokkaampi hoitomuoto. Itsenäisessä kohtauksittaisessa eteisvärinässä se tehoaa jopa 60–85 %:lla potilaista, joilla lääkehoito on todettu

tehottomaksi. Ablatiohoitoon liittyvät komplikaatiot ovat harvinaisia, mutta vakavia. Niitä esiintyy noin 2–5 %:lla potilaista ja ovat muun muassa tromboemboliset komplikaatiot, vasemmaan eteisen ja ruokatorven välinen fisteli, keuhkolaskimon ahtautuminen, palleahermon vaurioituminen ja sydänpussin nestekertymä eli tamponaatio. Kaikilla katetriablaatioon tulevilla tulee aloittaa edeltävästi oraalinen antikoagulaatiohoito tromboembolisten komplikaatioiden välttämiseksi. Sen tulisi olla terapeuttisella tasolla vähintään kolme viikkoa ennen toimenpidettä. Katetriablaation jälkeen antikoagulaatiohoitoa jatketaan suuren riskin potilailla yleensä pysyvästi ja pienen tai keskisuuren riskin potilailla vähintään kolmen kuukauden ajan. (58,60,61,65)

Eteisvärinän kirurgista hoitoa tehdään käytännössä vain muun avosydänkirurgisen leikkauksen, kuten läppäleikkauksen tai ohitusleikkauksen, yhteydessä. Niin kutsutussa sokkeloleikkauksessa eteisten sähköinen toiminta lokeroidaan useilla oikeaan ja vasempaan suunnatuilla leikkausviivoilla siten, että eteiset eivät voi ylläpitää värinäaaltoja. Sokkeloleikkaukseen liittyvien vakavien komplikaatioiden vuoksi nykyään eteisvärinän kirurgisessa hoidossa on siirrytty lähes yksinomaan käyttämään ablaatiotekniikoita radiotaajuusenergian ja kryotekniikan avulla, joissa vakavat komplikaatiot kuten ruokatorven puhkeamat tai sepälvaltimoiden ahtautumat ovat ainoastaan yksittäistapauksia. Kokemukset mini-invasiivisista sekä tähystyksen avulla tehtävistä torakoskooppisista toimenpiteistä ovat antaneet lupaavaa näyttöä. Niitä voidaan harkita silloin kun muut ablaatiotoimenpiteet ovat osoittautuneet vasta-aiheisiksi tai tuloksettomiksi. (58,60,66)

3 STATIINIT JA ETEISVÄRINÄ

3.1 Statiinilääkityksen yhteys eteisvärinään

3.1.1 Statiinien vaikutusmekanismit eteisvärinän kehittymiseen

Useissa tutkimuksissa statiinilääkkeiden käytöllä on todettu olevan eteisvärinän kehittymistä ehkäiseviä ominaisuuksia, mutta tarkkaa tiettyä mekanismia tälle ei olla vahvistettu. Systemisen tulehduksen ja oksidatiivisen stressin tiedetään olevan yhteydessä eteisvärinän kehittymiseen vasemman eteisen sähköisten ja rakenteellisten muutosten kautta. Statiinilääkkeiden muita kuin suoraan veressä vaikuttavia, niin kutsuttuja pleiotrooppisia ominaisuuksia, ovat muun muassa endoteelifunktion paraneminen, anti-inflammatoriset, antioksidatiiviset sekä neurohumoraalista aktivaatiota ehkäisevät vaikutukset.

Statiinien tiedetään esimerkiksi tehostavan sepelvaltimoiden endoteelin typpioksidin tuotantoa, mikä johtaa sepelvaltimoiden laajenemisen kautta niiden verenvirtauksen lisääntymiseen ja siten ehkäisee sydänlihassolujen hapen puutteelta. Ne myös ehkäisevät sidekudoksen kehittymistä. Statiineilla on havaittu olevan tulehdusvälittäjäaineiden kuten C-reaktiivisen proteiinin ja interleukiini-1b:n pitoisuutta vähentävä vaikutus. Angiotensiini II:lla on sydänlihassolujen, verisuonten sileälihassolujen ja sidekudossolujen kasvua parantavia vaikutuksia, mikä edesauttaa eteisten rakenteellisten muutosten syntymistä ja eteisvärinän kehittymistä. Statiinit vähentävät reniini-angiotensiini -systemin aktiivisuutta laskemalla veren kolesterolitasoa ja vähentämällä oksidatiivista stressiä, mikä saattaa näin välillisesti ehkäistä eteisvärinän kehittymistä. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että statiineilla on eteisten sähköisiä muutoksia vaimentava ja sitä kautta eteisvärinää ehkäisevä vaikutus. Lisäksi on viitteitä siitä, että neuraaliseen aktivaatioon vaikuttamalla, sympaattista aktivaatiota vähentämällä, statiineilla olisi eteisvärinää ehkäisevä vaikutus, etenkin leikkauksen jälkeen. (67–69)

3.1.2 Statiinien käyttö ja eteisvärinän ilmaantuvuus

Statiinien käytön ja eteisvärinän ilmaantumisen tutkimustulokset ovat osin ristiriitaisia. Vuonna 2017 julkaistussa retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa verenpainetaudista kärsivillä statiineja käyttävillä potilailla havaittiin yhdeksän prosenttia pienempi riski eteisvärinän ilmaantumiseksi vertailtaessa statiineja käyttämättömiin. Tutkimukseen osallistui yli 100 000 korkeasta verenpaineesta kärsivää yli 55 vuotiaasta, joista hieman alle 10 000 käytti statiineja. Seuranta-aika oli kahdeksasta yhdeksään vuotta, ja tutkimuksesta oli poissuljettu aiempaa rytmihäiriöhistoriaa omaavat, rytmihäiriölääkkeitä käyttävät ja iskeemistä verisuonitautia sairastavat henkilöt. Tämän tutkimuksen perusteella statiinilääkitystä ei ole aihetta käyttää yksinomaan eteisvärinän primääripreventiona verenpainetautia sairastavilla potilailla. (69)

Sydän ja verisuonitautia sairastavilla, korkeaa verenpainetta potevilla potilailla, statiinien käytöllä on havaittu olevan huomattavasti merkittävämpi eteisvärinää ehkäisevä vaikutus. (70,71) Laajassa meta-analyysissä vertailtiin pienemmällä seuranta-ajalla tehtyjä vähemmän osallistujia kattavia tutkimuksia suuremman seuranta-ajan ja osallistujajoukon vastaaviin, ja todettiin, että jälkimmäisessä merkittävää eroa eteisvärinän ilmaantumiseen statiinien käyttäjillä ja niitä käyttämättömillä ei havaittu ensiksi mainittujen tutkimusten tavoin. Pienemmän seuranta-ajan ja osallistujajoukon kattaviin tutkimuksiin valitut henkilöt olivat lähes yksinomaan läpikäyneet sydänleikkauksen, sähköisen rytminsiirron tai heillä oli eteisvärinän historiaa, mikä puoltaa väitettä, että statiinilääkitys on tehoton yksinomaan eteisvärinän primääripreventionon käytettäväksi. (72) Toisessa 20 tutkimusta kattavassa meta-analyysissä havaittiin statiineilla olevan merkittävä eteisvärinää ehkäisevä vaikutus sekundääriprevention lisäksi myös primääriprentiossa, mutta tämäkin katsaus osoitti vaikutuksen olevan huomattavasti tehokkaampi käytettäessä statiineja sekundääriprentiossa. (73)

Statiinilääkityksen merkitys itsenäisen eteisvärinän ilmaantumisen ja uusiutumisen ei ole kliinisesti merkittävä, eikä suomalainen Käypä Hoito -suositus näin suosittele sitä käytettäväksi itsenäisen eteisvärinän kohdalla. (58).

3.2 Statiinilääkityksen vaikutus leikkauksen jälkeiseen eteisvärinään

Vaikka statiinien käytöllä ei olla havaittu itsenäisen eteisvärinän ilmaantumisen suhteen merkittävää vaikutusta, on useat tutkimukset osoittaneet sillä olevan sydänleikkauksen jälkeistä eteisvärinää ehkäisevä vaikutus. Yli 10 tutkimusta kattavissa meta-analyseissa, sydänleikkausta edeltävä statiinilääkityksen aloitus vähensi postoperatiivisen eteisvärinän ilmaantumista noin 60 % (74,75). Joissakin tutkimuksissa ennen sydänleikkausta käytettävien statiinien on huomattu myös lyhentävän tehohoidon ja sairaalahoitojakson pituutta (74,76). Useimmiten tutkimuksissa on noussut esiin lähinnä statiinien postoperatiivista eteisvärinää vähentävä vaikutus ohitusleikatuilla potilailla, mutta samansuuntaista dataa aiheesta on löydetty myös läppäleikatuilla potilailla (77,78). Statiinilääkityksellä on havaittu olevan leikkauksen jälkeisen eteisvärinän ilmaantumista vähentävä vaikutus preoperatiivisen lisäksi, myös postoperatiivisesti, pian leikkauksen jälkeen annettuna (79). Statiinien pleiotrooppiset, kuten anti-inflammatoriset ja antioksidatiiviset ominaisuudet ovat todennäköisesti keskeisessä roolissa postoperatiivisen eteisvärinän ehkäisemisessä, mutta tarkka mekanismi on yhä tuntematon. Vaikka useimmat viime vuosikymmenellä julkaistut tutkimukset osoittavat statiineilla olevan leikkauksen jälkeistä eteisvärinää ehkäisevä vaikutus, tutkimustulokset aiheesta eivät ole yksiselitteisiä. Esimerkiksi eräässä, yli 10 000 sydänleikattua potilasta kattavassa meta-analyysissä, statiinien ehkäisevää vaikutusta postoperatiivisen eteisvärinän kehittymiseen ei löydetty (80). Toisessa tutkimuksessa havaittiin leikkausta edeltävän statiinilääkityksen jopa lisäävän postoperatiivisen eteisvärinän ilmaantumista (81). Juuri ilmestyneen tutkimuksen mukaan myöskään statiinilääkityksen välittömällä uudelleen aloituksella heti sydänleikkauksen jälkeisenä päivänä ei ole merkitystä eteisvärinän ilmaantumiseen vertaillaessa sen viidentenä päivänä leikkauksen jälkeen aloittaneisiin (82).

Kuten ylempänä todettiin, eteisvärinää esiintyy leikkauksen jälkeisenä komplikaationa myös muilla kuin sydänkirurgisilla potilailla. Se on kuitenkin sydänleikattuihin verrattuna huomattavasti harvinaisempaa, ja näin ollen myöskin statiinien ehkäisevää vaikutusta postoperatiiviseen eteisvärinään on näillä potilailla tutkittu vähemmän. Perioperatiivisella statiinien käytöllä on kuitenkin joissakin tutkimuksissa havaittu olevan leikkauksen jälkeistä eteisvärinää ehkäisevä vaikutus myös näissä kirurgisissa potilasryhmissä, mutta tältäkin saralta odotetaan tulevaisuudessa lisää tutkimusnäyttöä. (83–85)

4 LÄHTEET

1. Kovanen P, Pentikäinen M, Viikari J. (toim.). Endokrinologia[online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2010 (luettu 15.9.2019). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen) www.oppiportti.fi/op/end02006
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL ym. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2020; 41(1):111–118.
3. Ikeda U, Shimada K. Pleiotropic effects of statins on the vascular tissue. Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord 2001;1(1):51–58.
4. Dyslipidemat. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseura Duodecimin ja Suomen sisätautilääkärien Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2017 (päivitetty 18.2.2017). Saatavilla internetissä: www.käypähoito.fi
5. Piepoli MF, Hoes AW, Agewell S ym. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016;37(29):2315–2381.
6. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH ym. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;63(25 Pt b):2889–2934.
7. Sepelvaltimotauti. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseura Duodecimin ja Suomen Kardiologisen seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2015 (päivitetty 13.4.2015). Saatavilla internetissä: www.käypähoito.fi
8. Kernan WN, Oybiagele B, Black HR ym. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2014;45:2160–2236
9. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. Cochrane Database Syst Rev 2007;Oct 17(4): CD000123.
10. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. J Vasc Surg;45(4)645–654; discussion 653–654.

- 11 Stoes ES, Thompson PD, Corsini A ym. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015;36(17):1012–1022.
- 12 Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(5):343–370.
- 13 SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S. ym. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy—a genome-wide study. *N Engl J Med* 2008;359(8):789–799
- 14 Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance 2006;80(6):565–81.
- 15 Lotta LA, Sharp SJ, Burgess S ym. Association Between Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Genetic Variants and Risk of Type 2 Diabetes. *JAMA* 2016;316(13):1383-1391.
- 16 Backes JM, Kostoff MD, Gibson CA, Ruisinger JF. Statin-Associated Diabetes Mellitus: Review and Clinical Guide 2016;109(3):167-173.
- 17 Casula M, Mozzanica F, Scotti L ym. Statin use and risk of new-onset diabetes: A meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017;27(5):396–406.
- 18 Sattar N, Preiss D, Murray HM ym. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375(9716):735–742
- 19 Cederberg H, Stancakova A, Yaluri N, Modi S, Kuusisto J, Laakso M. Increased risks of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia* 2015;58(5):1109–1117.
- 20 Šimić I, Reiner Ž. Adverse effects of statins – myths and reality. *Curr Pharm Des.* 2015;21(9):1220–1226.
- 21 Adhyaru BB, Jacobson TA. Safety and efficacy of statin therapy. *Nat Rev Cardiol* 2018;15(12):757–769.
- 22 Jose J. Statins and its hepatic effects: Newer data, implications, and changing recommendations. *J Pharm Bioallied Sci* 2016;8(1):23–28
- 23 Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin-Associated Side Effects. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(20):2395–2410.
- 24 Raatikainen P, Lehto M, Huikuri H. (toim.). *Kardiologia [verkkodokumentti]*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2016 (luettu 10.10.2019). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/kar01660

- 25 Raatikainen P, Mäkijärvi M. (toim.). EKG [verkkodokumentti]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2019 (luettu 10.10.2019). Saatavilla internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiporssi.fi/op/ekg00089
- 26 Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(22):2335–2345.
- 27 Iwasaki Y, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial Fibrillation Pathophysiology: Implications for Management. *Circulation* 2011;124:2264–2274
- 28 Lau DH, Linz D, Schotten U, Mahajan R, Sanders P, Kalman JM. Pathophysiology of Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation: Rotors, Foci and Fibrosis. *Heart Lung Circ* 2017;26(9):887–893.
- 29 Siontis KC, Geske JB, Gersh BJ. Atrial fibrillation pathophysiology and prognosis: insights from cardiovascular imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8(6):e003020
- 30 Calkins H, Kuck KH, Cappato R ym. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace* 2012;14(4):528–606.
- 31 Calkins H, Hindricks G, Cappato R ym. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2017;14(10):e275–e444
- 32 Hammond-Haley M, Providência R, Lambiase PD. Temporal pattern/episode duration-based classification of atrial fibrillation as paroxysmal vs. persistent: is it time to develop a more integrated prognostic score to optimize management? *Europace* 2018;20(FI_3):f288-f298.
- 33 Wijesurendra RS, Casadei B. Atrial fibrillation: effects beyond the atrium? *Cardiovascular Research* 2015;105(3):238–247.
- 34 Siontis KC, Geske BJ, Gersh BJ. Atrial fibrillation pathophysiology and prognosis. *Circulation* 2015;8:e003020.
- 35 Wickramasinghe SR, Patel VV. Local innervation and atrial fibrillation. *Circulation* 2013;128:1566–1575.
- 36 Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D ym. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37(38):2893–2962.
- 37 Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation. *Circulation* 2014;114:1453–1468.
- 38 Zulkifly H, Lip GYH, Lane DA. Epidemiology of atrial fibrillation. *Int J Clin Pract* 2018;72(3):e13070.

- 39 Morin DP, Bernard ML, Madias C, Rogers PA, Thihalolipavan S, Estes NA 3rd. The state of the art: Atrial fibrillation epidemiology, prevention and treatment. *Mayo Clin Proc* 2016;91(12):1778–1810.
- 40 Du X, Dong J, Ma C. Is atrial fibrillation a preventable disease? *J Am Coll Cardiol* 2017;69(15):1968–1982.
- 41 Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology and mechanisms. *Circ Res* 2014;114(9):1453–1468.
- 42 Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF ym. Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5(1):85–93.
- 43 Lee E, Choi EK, Han KD ym. Mortality and causes of death in patients with atrial fibrillation: A nationwide population based study. *PLoS One* 2018;13(12):e0209687.
- 44 Ruddox V, Sandven I, Munkhaugen J, Skattebu J, Edvardsen T, Otterstad JE. Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24(14):1555–1566.
- 45 Kamel H, Okin PM, Elkind MS, Iadecola C. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model. *Stroke* 2016;47(3):895–900.
- 46 Go AS, Hylek EM, Phillips KA ym. 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.
- 47 Hahne K, Mönning G, Samol A. Atrial fibrillation and silent stroke: links, risks, and challenges. *Vasc Health Risk Manag* 2016;12:65–74.
- 48 Kamel H, Healey JS. Cardioembolic Stroke. *Circ Res* 2017;120(3):514–526.
- 49 Lam A, Goulouti E, Roten L. The search for atrial fibrillation and its impact on public health. *Swiss Med Wkly* 2017;147:w14447.
- 50 Odotavo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;354:i4428.
- 51 Bessissow A, Khan J, Devereux PJ, Alvarez-Garcia J, Alonso-Coello P. Postoperative atrial fibrillation in non-cardiac and cardiac surgery: an overview. *J Thromb Haemost* 2015;13 Suppl 1:S304-312.
- 52 Greenberg JW, Lancaster TS, Schuessler RB, Melby SJ. Postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery: a persistent complication. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;52(4):665–672.
- 53 Antunes MJ. Is new-onset postoperative atrial fibrillation a benign complication? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;154(2):490–491.

- 54 Dobrev D, Aguilar M, Heijman J, Guichard JB, Nattel S. Postoperative atrial fibrillation: mechanism, manifestations and management. *Nat Rev Cardiol* 2019;16(7):417–436.
- 55 Joshi KK, Tiru M, Chin T, Fox MT, Stefan MS. Postoperative atrial fibrillation in patients undergoing non-cardiac non thoracic surgery: A practical approach for the hospitalist. *Hosp Pract (1995)* 2015;43(4):235–244.
- 56 Chebbout R, Heywood EG, Drake TM ym. A systematic review of incidence of and risk factors for postoperative atrial fibrillation following general surgery. *Anaesthesia* 2018;73(4):490–498.
- 57 Raatikainen P, Lehto M, Huikuri H (toim.). *Kardiologia* [verkkodokumentti]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2016 (luettu 20.11.2019). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/kar01663.
- 58 Eteivärinä. Käypä hoito –suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2017 (päivitetty 9.6.2017). Saatavilla internetissä www.käypähoito.fi
- 59 Raatikainen P, Lehto M, Huikuri H (toim.). *Kardiologia* [verkkodokumentti]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2016 (luettu 21.11.2019). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/kar01665.
- 60 Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D ym. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37(38):2893–2962.
- 61 Gutierrez C, Blanchard DG. Diagnosis and Treatment of Atrial Fibrillation. *Am Fam Physician* 2016;94(6):442–452.
- 62 Raatikainen P, Lehto M, Huikuri H (toim.). *Kardiologia* [verkkodokumentti]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2016 (luettu 21.11.2019). Saatavilla internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/kar01664.
- 63 Raatikainen P, Lehto M, Huikuri H (toim.). *Kardiologia* [verkkodokumentti]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2016 (luettu 21.11.2019) Saatavilla internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/kar01666.
- 64 Gillis AM, Verma A, Talajic M ym. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: rate and rhythm management. *Can J Cardiol* 2011;27(1):47–59.
- 65 Raatikainen P, Lehto M, Huikuri H (toim.). *Kardiologia* [verkkodokumentti]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2016 (luettu 23.11.2019) Saatavilla internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/kar01667.

- 66 Raatikainen P, Lehto M, Huikuri H (toim.). *Kardiologia* [verkkodokumentti]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2016 (luettu 25.11.2019) Saatavilla internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/kar01668.
- 67 Fauchier L, Pierre B, de Labriolle A, Grimard C, Zannad N, Babuty D. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(8):828–835.
- 68 Savelieva I, Kourliouros A, Camm J. Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2010;381(3):1–13.
- 69 Hadi HA, Mahmeed WA, Suwaidi JA, Ellahham S. Pleiotropic effects of statins in atrial fibrillation patients: the evidence. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5(3):533–551.
- 70 Alves-Cabratos L, García-Gil M, Comas-Cufi M ym. Statins and new-onset atrial fibrillation in a cohort of patients with hypertension. Analysis of electronic health records, 2006-2015. *PLoS One* 2017;12(10):e0186972.
- 71 Hung CY, Lin CH, Loh el-W, Ting CT, Wu TJ. CHADS(2) score, statin therapy, and risks of atrial fibrillation. *Am J Med* 2013;126(2):133–140.
- 72 Rahimi K, Emberson J, McGale P ym. Effect of statins on atrial fibrillation: collaborative meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials. *BMJ* 2011;342:d 1250.
- 73 Fang WT, Li HJ, Zhang H, Jiang S. The role of statin therapy in the prevention of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol* 2012;74(5):744–756.
- 74 Elgendy IY, Mahmoud A, Huo T, Beaver TM, Bayry AA. Meta-analysis of 12 trials evaluating the effects of statins on decreasing atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2015;115(11):1523–1528.
- 75 Patti G, Bennett R, Seshasai SR ym. Statin pretreatment and risk of in-hospital atrial fibrillation among patients undergoing cardiac surgery: a collaborative meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Europace* 2015;17(6):855–863.
- 76 Kuhn EW, Slottosch I, Wahlers T, Liakopoulos OJ. WITHDRAWN: Preoperative statin therapy for patients undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(5):CD008491.

- 77 Cheng X, Hu Q, Liu Z, Tang X. Preoperative statin therapy decreases early mortality in patients undergoing isolated valve surgery: result from a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;29(1):107–114.
- 78 Dehghani MR, Kasianzadeh M, Rezaei Y, Sepehrvand N. Atorvastatin Reduces the Incidence of Postoperative Atrial Fibrillation in Statin-Naive Patients Undergoing Isolated Heart Valve Surgery: A Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2015;20(5):465–472.
- 79 Aydın U, Yılmaz M, Düzyol Ç. Efficiency of postoperative statin treatment for preventing new-onset postoperative atrial fibrillation in patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting: A prospective randomized study. *Anatol J Cardiol* 2015;15(6):491–495.
- 80 Yin L, Wang Z, Wang Y, Ji G, Xu Z. Effect of statins in preventing postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery. *Heart Lung Circ* 2010;19(10):579–583.
- 81 Miceli A, Fino C, Fiorani B, Yeatman M, Narayan P, Angelini GD, Caputo M. Effects of preoperative statin treatment on the incidence of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2009;87(6):1853–1858.
- 82 Khan JA, Laurikka JO, Järvinen OH, Khan NK, Järvelä KM. Early postoperative statin administration does not affect the rate of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020. pii: ezz365
- 83 Bhave PD, Goldman LE, Vittinghoff E, Maselli JH, Auerbach A. Statin use and postoperative atrial fibrillation after major noncardiac surgery. *Heart Rhythm* 2012;9(2):163–169.
- 84 Oesterle A, Weber B, Tung R, Choundhry NK, Singh JP, Upadhyay GA. Preventing Postoperative Atrial Fibrillation After Noncardiac Surgery: A Meta-analysis. *Am J Med* 2018;131(7):795–804.
- 85 Ma B, Sun J, Diao S, Zheng B, Li H. Effects of perioperative statins on patient outcomes after noncardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Med* 2018;60(5):402–409.