



KODADE VIRVENDUSARÜTMIA RAVI- JA KÄSITLUSJUHE

Eesti ravijuhend

RJ- I/27.1-2018

Ravijuhendi tööühma liikmed

Jüri Voitk (tööühma juht), kardioloog	Põhja-Eesti Regionaalhaigla, Eesti Kardioloogide Selts
Katrin Martinson (tööühma kaasjuht), perearst	Linnamõisa Perearstikeskus, Eesti Perearstide Selts
Žanna Abel, rütmihäirete õde	Põhja-Eesti Regionaalhaigla
Märt Elmet, kardioloog	Tartu Ülikooli Kliinikum, Eesti Kardioloogide Selts
Priit Kampus, kardioloog	Põhja-Eesti Regionaalhaigla, Eesti Kardioloogide Selts
Heli Kaljusaar, kardioloog	Ida-Tallinna Keskhaigla, Eesti Kardioloogide Selts, Tromboosiühing
Eve Kivistik, perearst	Linnamõisa Perearstikeskus, Eesti Perearstide Selts
Rein Kolk, kardioloog	Tartu Ülikooli Kliinikum, Eesti Kardioloogide Selts
Janika Kõrv, neuroloog	Tartu Ülikooli Kliinikum
Erki Laidmäe, ravimite ja meditsiiniseadmete talituse juht	Eesti Haigekassa
Ilja Lapidus, kardioloog	Lääne-Tallinna Keskhaigla, Eesti Kardioloogide Selts
Argo Läht, perearst	Rapla Perearstikeskus, Eesti Perearstide Selts
Vassili Novak, erakorralise meditsiini arst	Põhja-Eesti Regionaalhaigla
Arkadi Popov, erakorralise meditsiini arst	Põhja-Eesti Regionaalhaigla
Kaarel Puusepp, kardioloog	Pärnu Haigla, Eesti Kardioloogide Selts
Merike Toomik, sisearst	Lõuna-Eesti Haigla, Eesti Sisearstide Ühendus
Riina Vettus, kardioloog	Põhja-Eesti Regionaalhaigla, Eesti Kardioloogide Selts

Ravijuhendi sekretariaadi liikmed

Alar Irs (sekretariaadi juht), kardioloog	Tartu Ülikooli Kliinikum, Eesti Kardioloogide Selts
Malle Helmdorf, kardioloog	Põhja-Eesti Regionaalhaigla, Eesti Kardioloogide Selts
Katrin Läht, perearst	Perearst Külvi Peterson, Eesti Perearstide Selts
Priit Pauklin, kardioloog	Tartu Ülikooli Kliinikum, Eesti Kardioloogide Selts

Huvide deklaratsioonide koond, tõendusmaterjali kokkuvõtted ja koosolekute protokollid on leitavad: <https://www.ravijuhend.ee/tervishoiuvarav/juhendid/126/kodade-virvendusarutmia-kva-ravi-ja-kasitlusjuhend>

Soovituslik viitamine: Kodade virvendusarutmia ravi- ja käsitusjuhend. RJ-I/27.1-2018. Ravijuhendite nõukoda. 2018.

Otsingusõnad: kodade virvendusarutmia, ravijuhend.

© Eesti Haigekassa 2018
Lastekodu 48, Tallinn 10144

www.ravijuhend.ee
info@haigekassa.ee

ISBN 978-XXX-
ISBN 978-XXX-
ISBN 978-XXX-

Kodade virvendusarutmia ravi- ja käsitusjuhend

Eesti ravijuhend



RJ- I/27.1-2018

Ravijuhend on valminud vastavalt Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamatule (www.ravijuhend.ee)

Teadusliku tõenduse kvaliteet (Balslem 2011)¹

Tõendus- põhisuse määr	Selgitus tõenduspõhisusele
Kõrge	Võib olla väga kindel, et sekkumise tegelik mõju on väga lähedane uuringutes antud hinnangutele.
Mõõdukas	Võib olla mõõdukalt kindel, et sekkumise tegelik mõju on lähedane uuringutes antud hinnangutele, kuid see võib ka oluliselt erineda.
Madal	Ei saa olla kindel sekkumise mõjule antud hinnangutes, tegelik mõju võib hinnangutest oluliselt erinev olla.
Väga madal	Ei saa üldse kindel olla sekkumise mõjule antud hinnangutes, tegelik mõju on tõenäoliselt hinnangutest oluliselt erinev.

Soovituse tugevus ja suund (Guyatt 2008)²

Tugev soovitus teha 	Soovituse tugevus peegeldab seda, kui kindel võib olla, et sekkumisest saadav kasu ületab võimaliku kahju.
Soovitus pigem teha 	Soovituse tugevuse määravad järgmised tegurid: - soovitud ja soovimatu toime vahelise erinevuse suurus; - teadusliku tõenduse kvaliteet; - patsientide eelistuste varieeruvuse määr; - ressursikulu.
Soovitus pigem mitte teha 	Tugev soovitus antakse, kui on kindel, et enamik hästi informeeritud patsiente otsustaksid kõnealuse interventsiooni kasuks. Nõrga soovitus puhul on ette näha, et patsiendi suhtumine sekkumise valikusse sõltub isiklikest väärtustest ja eelistustest. Arst peab olema kindel, et neid on arvestatud.
Tugev soovitus mitte teha 	Tugev soovitus on väljendatud sõnadega „tehke, kasutage“, nõrk soovitus väljenditena „võib teha, kaaluge tegemist“.

Hea tava suunised

	Ravijuhend sisaldab suuniseid, mis põhinevad ravijuhendi töörühma liikmete kliinilisel kogemusel ja mis võivad olla praktikas abiks parima ravitulemuse saamisel.
---	---

Sisukord

Lühendid	6
Mõisted	7
Sissejuhatus	8
Käsitlusala	8
Seos rahastamisotsuste, ravimite müügilubade ja arsti erialase otsustusvabadusega	9
Peamised soovitus	10
Kodade virvendusarütmia definitsioon ja klassifikatsioon	17
Ravijuhendi soovitus	18
Sõelumine ja diagnoosimine	18
KVA riskifaktorite mõjutamine	25
Trombemboolia ennetus	25
Antikoagulandi valik	28
Südame löögisageduse esmane aeglustamine KVA diagnoosimisel	33
Südame löögisageduse pikaajaline ohjamine	41
Siinusrütmi taastav ja säilitav ravi	33
Ravijuhendi koostamine	59
Tõendusmaterjali otsimine ja hindamine	60
Lisa 1. Kodade virvendusarütmia (KVA) käsitlus kiirabis	62
Lisa 2. Kodade virvendusarütmia käsitlus EMO-s	63
Lisa 3. Kodade virvendusarütmia (KVA) käsitlus perearstikeskuses	65
Lisa 4. Antikoagulatsioon ajuinfarkti ja TIA järel (üle võetud Euroopa Kardioloogide Seltsi juhendist, 7)	66
Lisa 5. Antikoagulatsioon isheemiatõve korral	68
Lisa 6. KVA keskuse soovitatav tegevus	70
Lisa 7. Antikoagulantravi alustamine ja jälgimine	71
Lisa 8. Trombemboolia ja veritsuse riskiskoorid – CHA ₂ DS ₂ -VASc skoor KVA-ga patsiendi trombemboolia riski hindamiseks	73
Lisa 9. Trombemboolia ja veritsuse riskiskoorid - HAS-BLED skoor KVA-ga patsiendi veritsusrisi hindamiseks	74
Lisa 10. Keda suunata kodade virvendus- ja laperdusarütmia puhul rütmihäirete spetsialisti konsultatsioonile?	75
Kasutatud kirjandus	76

¹ Balslem, H., Helfand, M., Schünemann, H.J., Oxman, A.D., Kunz, R., Brozek, J., *et al.* GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* April 2011; 64 (4): 401–6.

² Guyatt, G.H., Oxman, A.D., Vist, G.E., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Alonso-Coello, P., *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 26. April 2008; 336 (7650): 924–6.

Lühendid

AKE	angiotensiini konverteeriv ensüüm
ALAT	alaniini aminotransferaas
ARB	angiotensiini AT1 retseptori blokaator
ASAT	aspartaadi aminotransferaas
BNP	B-tüüpi natriureetiline peptiid
CRP-hs	C-reaktiivne valk (kõrgtundlik)
eGFR (CKD-EPI)	hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus, mis on leitud Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration'i neljaparameetrilise valemi abil
EHRA	Euroopa südamerütmi assotsiatsioon, ingl European Heart Rhythm Association
HbA1c	glükohemoglobiin
HR	riskisuhe, ingl <i>hazard ratio</i>
ITT	uuringutulemuste analüüs ravikavatsuse alusel, ingl <i>intention to treat</i>
KVA	kodade virvendusarütmia
LDL-C	LDL-kolesterool
LS	vatsakeste löögisagedus
MET	metaboolne ühik (koormuse kirjeldamisel)
NIHSSS	USA riikliku terviseinstituudi insuldi raskusastme hindamise skaala, ingl <i>National Institute of Health Stroke Scale</i>
NT-proBNP	B-tüüpi natriureetilise propeptiidi N-fragment
NYHA	New Yorgi südameühing, ingl <i>New York Heart Association</i>
SR	Siinusrütm
TIA	transitoorne isheemiline atakk
TSH	kilpnääret stimuleeriv hormoon

Mõisted

Krüptogeenne ajuinfarkt	Ajuinfarkt, mille puhul vaatamata põhjalikule uurimisele ei leita tõenäolist põhjust (tavaliste vaskulaarsete, kardiaalsete ja laboratoorsete uuringutega ei ole leitud kardiaalse emboli allikat, suurte arterite ateroskleroosi ega väikeste arterite haigust).
Mittedihüdro-püridiinsed kaltsiumikanali blokaatorid	Verapamiil ja diltiaseem.
Rütmivalvur	Implanteeritav rütmihäireid salvestav seade (ingl <i>loop recorder</i>).

Sissejuhatus

Kodade virvendusarütmia (KVA) on sagedasim südame rütmihäire, mille levimusmäär maailmas on ligikaudu 2% (3, 4, 5). Haiguse esinemine sõltub vanusest, alla 60-aastaste seas on levimus alla 1%, 80-aastaste ja vanemate seas 7–9%. Eestis võib levimuse näitajate alusel olla kuni 26 000 kodade virvendusarütmiaga inimest (6), ravikindlustuse andmetel veelgi enam.

KVA tekib sageli hüpertensioonist, isheemiast või klapipatoloogiast tingitud südamekahjustusest, ent võib esineda ka eraldi.

KVA suurendab suremusriski ja vähendab elukvaliteeti (7). KVA-ga kaasneb arteriaalse trombemboolia risk, sellega seotud kõige ohtlikum tüsistus on ajuinfarkt, mis esineb sagedusega viis juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Ajuinfarkti risk suureneb vanuse kasvades. Eestis on hinnanguliselt 10–19% patsiendi hospitaliseerimist vajavatest ajuinfarktides seotud virvendusarütmia ning aastas haigestub 2,8% KVA-ga patsientidest ajuinfarkti (6). KVA teine oluline tüsistus on südamepuudulikkus, mis tekib südame kiire löögisageduse tõttu. KVA-ga patsientidel esineb südamepuudulikkuse decompensatsiooni kolm korda sagedamini kui elanikkonnas üldiselt (8).

Kodade virvendusarütmia puutuvad kokku paljude erialade spetsialistid. Hiljuti tehtud audit (9) tulemustest selgus, et selle rütmihäire käsitus varieerub ja tõendus põhised ravivõimalused on sageli kasutamata jäetud. Eesti ravijuhend aitab tagada, et KVA diagnoositakse õigel ajal ning patsiendid saavad haiguse kohta piisavalt teavet ja oma riskiprofiilile vastavat kaasaegset ravi.

Käsitlusala

Ravijuhend käsitleb täiskasvanud patsientide KVA ülesleidmist, diagnoosimist, trombemboolia ennetust, südame löögisageduse ohjamist ja siinusrütmi säilitavat ravi.

Lisaks toob juhend välja ablatsioonravi näidustused ning annab käsitlusjuhendi KVA-ga tegelemiseks perearsti juures, kiirabis ja erakorralise meditsiini osakonnas.

Ravijuhendis ei käsitleta harvu ja spetsialiseeritud sekkumisi ega antikoagulatsiooni üldteemasid:

- elektrofüsioloogiliste ja kardiokirurgiliste sekkumiste detailid
- vasaku koja kõrvakese sulgurseadme kasutamine
- periproteeduraalne antikoagulatsioon ja sildamine
- veritsuste ravi

Nende teemade käsitlemisel soovitame aluseks võtta Euroopa Kardioloogide Seltsi ja Euroopa südamerütmi assotsiatsiooni ravijuhendid (7, 10).

Ravijuhendi soovitusel põhinevad teaduslikel andmetel, millest esitatakse juhendis kokkuvõtted. Teadaolevalt puudulike teaduslike andmete korral piiratakse mõnel juhul töörihma kogemusest tulenevate praktiliste soovitusetega.

Seos rahastamisotsuste, ravimite müügilubade ja arsti erialase otsustusvabadusega

Ravijuhendit välja töötades ja soovitusi sõnastades lähtus töörihm sekkumiste tõendus põhiseadusest kliinilisest kasust ja ka kulutõhususe andmetest.

Juhendi rakendamiseks võivad olla vajalikud rahastamisotsused, mis tehakse selleks ette nähtud korras (tervise- ja tööministri määrus nr 59, 19.12.2017, sotsiaalministri määrus nr 301, 24.09.2002).

Ravijuhend ei anna ravimite kohta detailset teavet ning praktikas tuleb lähtuda ravimi omaduste kokkuvõttest (www.ravimiamet.ee). Teatud ravimite puhul on võimalik, et vastavasisuliste teadusandmete olemasolul kasutatakse neid väljaspool kinnitatud näidustust. Ravijuhendit koostades on lähtutud kõikidest ajakohastest andmetest, mitte ainult ravimite kinnitatud näidustustest. Ravimite kasutamisel väljaspool kinnitatud näidustust või kasutamistingimusi tuleb patsiente sellest teavitada.

Ravijuhendi soovitusete järgimine ei ole arstile kohustuslik. Soovitusi rakendades tuleb alati arvesse võtta kliinilist konteksti ja patsiendi eelistusi.

Peamised soovitused

Sõelumine ja diagnoosimine		
1		Kõigil 65-aastastel ja vanematel inimestel, kellel ei ole teada kodade virvendusarütmiaid, katsuge igal arsti- või õevisiidil pulssi. Kui see on ebaregulaarne, korraldage EKG tegemine ja nõustage patsienti edasiste tegevuste asjus. Töörühma praktiline soovitus.
2		Õpetage kõiki 65-aastaseid ja vanemaid inimesi, ning nooremaid, kellel on südame rütmihäire kahtlus, endal pulssi katsuma ja selle regulaarsust hindama. Töörühma praktiline soovitus.
3		Pärast patsiendi krüptogeenset ajuinfarkti, transitoorset isheemilist atakki või arteriaalsel trombembooliat jälgige paroksüsmaalse kodade virvendusarütmia leidmiseks südamerütmi vähemalt 24 tunni jooksul. Tugev soovitus, kõrge tõendatus.
4		Kui 24-tunnine jälgimine pärast krüptogeenset ajuinfarkti, transitoorset isheemilist atakki või arteriaalsel trombembooliat ei tuvasta kodade virvendusarütmiaid, jälgige südamerütmi 72 tunni jooksul. Tugev soovitus, kõrge tõendatus.
5		Paroksüsmaalse KVA kahtlusega patsiendil, kellele oleks näidustatud antikoagulantravi ja kellel 24-tunnine rütmijälgimine virvendusarütmiaid ei tuvasta, võite diagnoosimiseks kasutada 72-tunnist ambulatoorset rütmijälgimist, pikemaajalist ambulatoorset jälgimist EKG salvestaja või implanteeritava rütmivalvuri abil. Nõrk soovitus, kõrge tõendatus.
6		Elektrilise kardiosimulaatori regulaarsel kontrollimisel dokumenteerige kodade kiire sageduse episoodid ning nõustage patsienti edasiste tegevuste asjus. Töörühma praktiline soovitus.
7		Kui elektrilise kardiosimulaatoriga patsiendi puhul on kahtlus varem diagnoosimata kodade virvendusarütmiale, sh kui on esinenud krüptogeenne ajuinfarkt, transitoorne isheemiline atakk või arteriaalne trombemboolia, suunake patsient stimulaatori kontrolli. Töörühma praktiline soovitus.

8		Kui diagnoosite patsiendil esimest korda KVA, dokumenteerige kliinilised andmed ja tehke uuringud ning analüüsid vähemalt tabelis 4 näidatud ulatuses. Tehke sama juhul, kui patsiendil on KVA varem diagnoositud, ent neid andmeid ei ole seni dokumenteeritud. Töörühma praktiline soovitus.
9		Kui diagnoosite patsiendil esimest korda KVA ja plaanite siinsütmia taastavat/säilitavat ravi või kahtlustate struktuurset südamehaigust või südamepuudulikkust, korraldage transtorakaalne ehk kardio-graafiline uuring, kui seda ei ole viimase aasta jooksul tehtud. Tugev soovitus, madal tõendatus.
10		KVA diagnoosi vormistamisel: - märkige alati KVA vorm - lisage trombemboolia riski iseloomustava skoori väärtus - märkige sümptomite esinemine, soovi korral kasutage lisaks kirjeldusele EHRA modifitseeritud skoori väärtust Töörühma praktiline soovitus.
KVA riskifaktorite mõjutamine		
11		Selgitage välja kõik patsiendil esinevad kodade virvendusarütmiaid soodustavad elustiilifaktorid (ülekaal, vähenenud füüsiline aktiivsus, alkoholtarbimine, suitsetamine), mida on võimalik mõjutada. Leppige kokku plaan nende mõjutamiseks ning eesmärgid. Tugev soovitus, madal tõendatus.
12		Otsige patsiendil kaasuvaid haigusi, mis soodustavad kodade virvendusarütmiaid teket (rasvumus, obstruktiivne uneapnoe, kõrgvererõhktõbi, suhkurtõbi, hüpertüreoos) ja optimeerige nende ravi. Töörühma praktiline soovitus.
13		Sümptomaatilise KVA-ga hästimotiveeritud patsientidel võite kasutada riskifaktorite ja kaasuvate haiguste intensiivset kompleksset mõjutamist elustiilimuudatuste, farmakoteraapia jt sekkumiste abil (vt joonis 1). Nõrk soovitus, madal tõendatus.

Trombemboolia ennetus		
14	✓	KVA-ga patsiendi trombemboolia riski hindamiseks kasutage CHA ₂ DS ₂ -VASc skoori. Tugev soovitus, kõrge tõendatus.
15	⚡	Hinnake KVA-ga patsiendi verejooksuriski enne antikoagulantravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal, dokumenteerige, korrigeerige mõjutatavaid riskifaktoreid. Töörühma praktiline soovitus.
16	✓	KVA-ga patsiendi verejooksuriski hindamiseks võite kasutada HAS-BLED skoori. Nõrk soovitus, madal tõendatus.
17	✓	Määrake KVA-ga patsiendile trombemboolia vältimiseks antikoagulantravi, kui CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2. Tugev soovitus, kõrge tõendatus.
18	✓	Kaaluge KVA-ga patsiendile trombemboolia vältimiseks antikoagulantravi määramist, kui CHA ₂ DS ₂ -VASc = 1, võttes arvesse verejooksuriski. Nõrk soovitus, madal tõendatus.
19	✗	Ärge määrake pikaajalist antikoagulantravi trombemboolia riskifaktoriteta KVA patsiendile (kui CHA ₂ DS ₂ -VASc = 0). Tugev soovitus, kõrge tõendatus.
Antikoagulandi valik		
20	⚡	Tutvustage patsiendile kõiki antikoagulantravi ja võtke ravimit valides arvesse patsiendi eelistust. Töörühma praktiline soovitus.
21	✓	KVA-ga patsiendile antikoagulanti valides võite veritsuste väiksema riski tõttu eelistada otsese toimega suukaudset antikoagulanti (trombiini või Xa faktori inhibiitorit). Nõrk soovitus, tugev tõendatus.
22	⚡	Kui KVA-ga patsient saab juba ravi vitamiin K antagonistiga (varfariin) ja ≥70% kontrollimistest vastab INR tase eesmärkväärtusele, ei ole vaja ravi vahetada. Töörühma praktiline soovitus.

23	✓	Mehaanilise klapipteesi või hemodünaamiliselt olulise mitraalstenooosi puhul kasutage KVA-ga patsiendil antikoagulatsiooniks vitamiin K antagonistide (varfariini). Tugev soovitus, kõrge tõendatus.
24	✗	Ärge kasutage mehaanilise klapipteesi puhul KVA-ga patsiendil antikoagulatsiooniks otsese toimega suukaudset antikoagulanti (trombiini või Xa faktori inhibiitorit). Tugev soovitus, mõõdukas tõendatus.
25	✗	Ärge kasutage KVA-ga patsiendil trombemboolia profülaktikaks antiagregantravi, kui selle kasutamiseks ei ole muid näidustusi. Tugev soovitus, mõõdukas tõendatus.
Südame löögisageduse esmane aeglustamine		
26	✓	Kui diagnoosite KVA ja patsiendil on vaja aeglustada südame löögisagedust, kasutage beeta-adrenoblokaatorit või mittedihüdropüridiini kaltsiumikanali blokaatorit. Tugev soovitus, madal tõendatus.
27	✓	Kui KVA-ga patsiendil on südamepuudulikkus või teadaolevalt vähenenud vasaku vatsakese süstoolne funktsioon, kasutage südame löögisageduse esmaseks aeglustamiseks beeta-adrenoblokaatorit, digoksiini või vajadusel nende kombinatsiooni. Tugev soovitus, madal tõendatus.
28	✗	Ärge kasutage dekompenseerunud südamepuudulikkusega KVA patsiendil südame löögisageduse aeglustamiseks mittedihüdropüridiini kaltsiumikanali blokaatorit. Tugev soovitus, mõõdukas tõendatus.
29	✓	Kriitiliselt haigel või vasaku vatsakese tugevasti vähenenud funktsiooniga KVA patsiendil, kellel tahhükardia põhjustab hemodünaamika ebastabiilsust, võite südame löögisageduse aeglustamiseks kasutada intravenoosset amiodarooni. Nõrk soovitus, madal tõendatus.
Südame löögisageduse pikaajaline ohjamine		
30	✓	Saavutage KVA-ga patsiendil südame löögisagedus alla 110 x/min rahuolekus. Tugev soovitus, madal tõendatus.

31	✓	Kui KVA-ga patsiendil esinevad pärast südame löögisageduse eesmärgväärtuse < 110 x/min saavutamist vatsakeste kõrgest löögisagedusest tulenevad sümptomid, langetage südame löögisagedust alla 80 x/min. Tugev soovitus, madal tõendatus.
32	⚡	Kui arstivisiidil on KVA-ga patsiendi südame löögisagedus eesmärgile vastav, ent sümptomid püsivad, võite kasutada südame löögisageduse 24-tunnist jälgimist. Töörühma praktiline soovitus.
33	✓	Kasutage KVA-ga patsiendil, kes vajab südame löögisageduse aeglustamist, esmalt monoterapiat beeta-adrenoblokaatori või mittedihüdropüridiins kaltsiumikanali blokaatoriga. Valige ravim vastavalt patsiendi sümptomitele, südame löögisagedusele, kaasuvatele haigustele ja patsiendi eelistusele (vt tabel 12). Tugev soovitus, madal tõendatus.
34	✓	Kui monoterapia ei leevenda KVA sümptomeid ja sümptomid on arvatavalt tingitud vatsakeste kõrgest löögisagedusest, kaaluge ravimite kombineerimist (beeta-adrenoblokaator, mittedihüdropüridiins kaltsiumikanali blokaator, digoksiin), võttes arvesse koostoimest tulenevaid ohte (vt tabel 12). Nõrk soovitus, madal tõendatus.
35	✗	Ärge kasutage permanentse KVA-ga patsientidel südame löögisageduse aeglustamiseks I ja III klassi antiarütmikume. Tugev soovitus, mõõdukas tõendatus.
36	✓	Kui KVA-ga patsiendil on südamepuudulikkus või teadaolevalt vähenenud vasaku vatsakese süstoolne funktsioon (väljutusfraktsioon ≤ 40%), kasutage südame löögisageduse aeglustamiseks beeta-adrenoblokaatorit või digoksiini. Tugev soovitus, mõõdukas tõendatus.
Siinusrütmi taastav ja säilitav ravi		
37	✓	Kui KVA põhjustab patsiendi hemodünaamika ebastabiilsust, tehke kohe elektriline kardioversioon. Tugev soovitus, madal tõendatus.

38	✓	Kui KVA põhjustab patsiendi hemodünaamika ebastabiilsust ja elektriline kardioversioon ei ole võimalik, võite siinusrütmi taastamiseks kasutada intravenooset amiodarooni. Nõrk soovitus, madal tõendatus.
39	✓	Kaaluge siinusrütmi taastamist KVA-ga patsientidel, kellel peale südame löögisageduse eesmärgi saavutamist sümptomid püsivad või kellel sageduse eesmärki ei õnnestu saavutada. Nõrk soovitus, madal tõendatus.
40	✓	Alla 48 tunni kestnud KVA puhul võite siinusrütmi taastamiseks kasutada nii elektrilist kui ka farmakoloogilist kardioversiooni (vt tabel 13). Arvestage oma kogemuse ja patsiendi eelistusega. Nõrk soovitus, mõõdukas tõendatus.
41	✓	Üle 48 tunni kestnud KVA puhul eelistage siinusrütmi taastamiseks elektrilist kardioversiooni. Tugev soovitus, mõõdukas tõendatus.
42	⚡	Kardioversiooni järel määrake patsiendile neljaks nädalaks antikoagulatsioon ka siis, kui ei esine trombemboolia riskifaktoreid. Trombemboolia suurenenud risk kaasneb nii farmakoloogilise kui ka elektrilise kardioversiooniga ja püsib esimeste nädalate jooksul peale kardioversiooni. Töörühma praktiline soovitus.
43	⚡	Siinusrütmi tohib hemodünaamiliselt stabiilsel antikoaguleerimata KVA haigel taastada, kui on kindel, et kodade virvendusarütmia on kestnud alla 48 tunni. Arvestage, et KVA võib olla asümptomaatiline ja patsient võib selle tekkimise aega valesi hinnata, eriti normofrekventse KVA puhul. Töörühma praktiline soovitus.
44	⚡	Siinusrütmi tohib hemodünaamiliselt stabiilsel KVA-ga patsiendil taastada, kui patsient on olnud adekvaatselt antikoaguleeritud vähemalt kolm nädalat või söögitorukaudsel ehk kardioograafilisel uuringul on välistatud trombid südameõõntes. Töörühma praktiline soovitus.

45	✓	Harvade sümptomaatiliste paroksüsmidega KVA patsiendile, kellel siinusrütm ise ei taastu ning kellele sama ravimit on varem haiglas siinusrütmi taastamiseks edukalt ja ohutult kasutatud, võite soovitada siinusrütmi taastamiseks propafenooni (450–600 mg) või flekainiidi (200–300 mg) ühekordse suukaudse annuse kasutamist (nn tablett taskus ravi). Kui patsient ei ole püsiravil beeta-adrenoblokaatori või mittedihüdro-püridiinsi kaltsiumikanali blokaatoriga, tuleb koos antiarütmikumiga võtta beeta-adrenoblokaatorit. Nõrk soovitus, mõõdukas tõendus.
46	✓	Kui sümptomaatiliste paroksüsmidega KVA puhul on koostöös patsiendiga valitud siinusrütmi säilitav ravistrateegia, kasutage esimese siinusrütmi säilitava ravimina beeta-adrenoblokaatorit. Tugev soovitus, mõõdukas tõendus.
47	✓	Kui sümptomaatiliste paroksüsmidega KVA puhul on koostöös patsiendiga valitud siinusrütmi säilitav ravistrateegia ja beetablokaatori kasutamine on vastunäidustatud või see ei ole tõhus, valige antiarütmiline ravim, lähtudes ohutusest ning kaasuvatest haigustest (vt tabel 14). Tugev soovitus, väga madal tõendus.
48	✗	Ärge kasutage IC klassi antiarütmikume (flekainiid, propafenoon) südame isheemiatõve ja struktuurse südamehaigusega patsientidel. Tugev soovitus, mõõdukas tõendus.
49	✗	Ärge kasutage amiodarooni pikaajaliselt, välja arvatud juhul, kui on kindel vajadus siinusrütmi säilitava ravi järele ja teised antiarütmikumid ei ole efektiivsed või on vastunäidustatud. Tugev soovitus, kõrge tõendus.
50	⚡	Sagedaste sümptomaatiliste paroksüsmidega KVA puhul kaaluge patsiendi suunamist kateeterablatsioonile. Töörühma praktiline soovitus.
51	✓	Kasutage angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorit (või selle talumatuse korral angiotensiini retseptori blokaatorit) ja beeta-blokaatorit südamepuudulikkuse ja vähenenud väljutusfraktsiooniga patsientidel, et ennetada kodade virvendusarütmia uue paroksüsmi teket. Tugev soovitus, mõõdukas tõendus.

Kodade virvendusarütmia definitsioon ja klassifikatsioon

Kodade virvendusarütmia on supraventrikulaarne rütmihäire, mida iseloomustab ebaregulaarne südame töö. KVA diagnoosimise aluseks on rütmihäire tuvastamine elektrokardiogrammil, kus on näha ebaregulaarne R-R intervall ja puuduvad selgelt eristatavad P-sakid. KVA diagnoosimiseks peab selline rütmihäire kestma üle 30 sekundi või kogu EKG salvestamise aja.

Tabel 1. Kodade virvendusarütmia klassifikatsioon (7)

KVA vorm	Selgitus
Esmakordselt diagnoositud KVA	KVA, mida varem ei ole diagnoositud, sõltumata rütmihäire kestusest ja sellega seotud sümptomite esinemisest ja raskusest.
Paroksüsmaalne KVA	KVA episood, mis kestab kuni seitse päeva ja möödub ise. KVA episoodid, mis kardioverteeritakse 7 päeva jooksul, loetakse samuti paroksüsmaalseks.
Persisteeruv KVA	KVA episood, mis kestab kauem kui seitse päeva, sh kui siinusrütm on kardioversiooniga taastatud rohkem kui seitsme päeva möödumisel rütmihäire algusest.
Pikalt persisteeruv KVA	KVA kestusega üks aasta või rohkem, kui otsustatakse kasutada siinusrütmi säilitavat ravi.
Permanentne KVA	KVA, mille püsimisega patsient (ja arst) on leppinud. Siinusrütmi taastavaid ja säilitavaid raviviise ei kasutata. Kui otsustatakse siinusrütm taastada, klassifitseeritakse rütmihäire ümber pikalt persisteeruvaks KVA-ks.

Kodade virvendusarütmiaat diagnoosides hinnatakse, kas see põhjustab sümptomeid. Lisaks sümptomite olemasolu dokumenteerimisele ja kirjeldusele võib kasutada Euroopa Südamerütmi Assotsiatsiooni (European Heart Rhythm Association, EHRA) modifitseeritud skoori (11).

Tabel 2. KVA klassifikatsioon sümptomite esinemise alusel (EHRA modifitseeritud skoor)

Skoori väärtus	Sümptomid	Kirjeldus
1	Puuduvad	KVA ei põhjusta mingeid sümptomeid
2a	Kerged	KVA sümptomid ei mõjuta igapäevast tegevust
2b	Mõõdukad	KVA sümptomid ei mõjuta igapäevast tegevust, kuid häirivad patsienti
3	Rasked	KVA sümptomid mõjutavad igapäevast tegevust
4	Invaliidistavad	Igapäevane tegevus on oluliselt häiritud või ei ole võimalik.

Ravijuhendi soovitused koos tõenduse ja arutelu lühikokkuvõttega

Sõelumine ja diagnoosimine

1		Kõigil 65-aastastel ja vanematel inimestel, kellel ei ole teada kodade virvendusarütmiaid, katsuge igal arsti- või õevisiidil pulssi. Kui see on ebaregulaarne, korraldage EKG tegemine ja nõustage patsienti edasiste tegevuste asjus. Töörühma praktiline soovitus.
2		Õpetage kõiki 65-aastaseid ja vanemaid inimesi, ning nooremaid, kellel on südame rütmihäire kahtlus, endal pulssi katsuma ja selle regulaarsust hindama. Töörühma praktiline soovitus.

Kodade virvendusarütmia on sage rütmihäire, mille ohtlik komplikatsioon on trombemboolia, sh ajuinfarkt. Nii rütmihäire levimus kui ka trombemboolia risk suurenevad vanuse kasvades. Rütmihäire avastamisel on võimalik trombemboolia ennetus, seetõttu soovitab töörühm kõigil tervishoiutöötajatel eakate patsientide pulsi regulaarsust hinnata. Töörühm pidas oluliseks õpetada ka eakaid ja rütmihäire kahtlusega inimesi ise oma pulssi hindama.

Pulsi palpeerimise sensitiivsus KVA tuvastamisel on 94% (12), ent spetsiifilisus vaid 72%, seetõttu on vaja KVA kahtluse korral teha elektrokardiogramm (EKG).

Töörühm arutas ka mobiilirakenduste kasutamist KVA tuvastamisel, ent loobus soovitusel andmisest, kuna andmed nende usaldusväärsuse kohta kliinilise diagnoosi alusena on vastukäivad (13, 14). Kui patsient soovib mobiilirakendust kasutada, võiks eelistada selliseid, mis lisaseadme abil salvestavad EKG.

3		Pärast patsiendi krüptogeenset ajuinfarkti, transitoorset isheemilist atakki või arteriaalset trombembooliat jälgige paroksüsmaalse kodade virvendusarütmia leidmiseks südamerütmi vähemalt 24 tunni jooksul. Tugev soovitus, kõrge tõendatus.
---	---	---

4		Kui 24-tunnine jälgimine pärast krüptogeenset ajuinfarkti, transitoorset isheemilist atakki või arteriaalset trombembooliat ei tuvasta kodade virvendusarütmiaid, jälgige südamerütmi 72 tunni jooksul. Tugev soovitus, kõrge tõendatus.
5		Paroksüsmaalse KVA kahtlusega patsiendil, kellele oleks näidustatud antikoagulantravi ja kellel 24-tunnine rütmijälgimine virvendusarütmiaid ei tuvasta, võite diagnoosimiseks kasutada 72-tunnist ambulatoorset rütmijälgimist, pikemaajalist ambulatoorset jälgimist EKG salvestaja või implanteeritava rütmivalvuri abil. Nõrk soovitus, kõrge tõendatus.
6		Elektrilise kardistimulaatori regulaarsel kontrollimisel dokumenteerige kodade kiire sageduse episoodid ning nõustage patsienti edasiste tegevuste asjus. Töörühma praktiline soovitus.
7		Kui elektrilise kardistimulaatoriga patsiendi puhul on kahtlus varem diagnoosimata kodade virvendusarütmiale, sh kui on esinenud krüptogeenne ajuinfarkt, transitoorne isheemiline atakk või arteriaalne trombemboolia, suunake patsient stimulaatori kontrolli. Töörühma praktiline soovitus.

Kodade virvendusarütmia põhjustatud ajuinfarkti suurt riski arvestades on oluline rütmihäire diagnoosida ka nendel patsientidel, kellel esineb südameklappimist harva. Ka krüptogeense ajuinfarkti ja TIA patsientide puhul on rütmihäire diagnoosimine ravi valimisel tähtis.

Vähemalt kord ööpäevas esineva KVA puhul on kasutatav 24-tunnine ambulatoorne või statsionaarne rütmijälgimine, harvem esineva KVA puhul saab kasutada pikemaajalist ambulatoorset või statsionaarset rütmijälgimist, patsiendi käivitavat või automaatselt rütmihäiret salvestavat seadet või implanteeritavat rütmivalvurit.

Teadusuuringuis on hinnatud põhiliselt erinevate jälgimiskestuste ja -meetodite tõhusust KVA tuvastamisel krüptogeense ajuinfarktiga patsientidel (15, 16, 17). On mõned randomiseeritud uuringuid, mis näitavad, et krüptogeense ajuinfarktiga patsientidel, kellel standardmeetodil KVA ei leita, võidakse rütmihäire diagnoosida pikemaajalisel/korduval jälgimisel.

Tabel 3. KVA leid krüptogeense ajuinfarkti patsientide rütmi jälgimisel, kui esmane EKG ja 24-tunnine rütmijälgimine ei näidanud KVA-d

Kestus	7 päeva	30 päeva	1 aasta (implanteeritav)
KVA leid	6%	11–23%	27–28%

Ühendkuningriigis tehtud uuringust (18) selgus, et ajuinfarkti järgne seitsmepäevane EKG-monitooring oli efektiivsem kui standardmeetod (18% vs. 2%; $p < 0,05$) ning suurendas oluliselt suukaudsete antikoagulantide kasutamist.

EMBRACE uuringus (N=572, 19) jaotati hiljutise krüptogeense ajuinfarktiga patsiendid, kellel tavapärasel uuringul KVA-d ei leitud, 24 tunni rütmijälgimise ning EKG-d 30 päeva jooksul automaatselt registreeriva seadme rühma. 30-päevase monitooringu rühmas leiti oluliselt rohkem KVA-d (16% vs. 3%; $p < 0,001$) ning suukaudsete antikoagulantide kasutus kahekordistus.

CRYSTAL AF uuringus (N=441, 20) randomiseeriti krüptogeense ajuinfarktiga patsiendid pärast 24-tunnist EKG jälgimist implanteeritava rütmivalvuri ja standardkäsitle rühma.

Interventsiooni rühmas leiti kuue kuuga rohkem KVA-ga patsiente (8,9% vs. 1,4%, HR 6,4; 95% UV 1,9–21,7; $p < 0,001$). 12 kuu tulemused olid sarnased (12,4% vs. 2,0%, HR 7,3; 95% UV 2,6–20,8; $p < 0,001$).

Mitmes prospektiivses uuringus (21, 22, 19) selgus, et krüptogeense ajuinfarktiga patsiendid, kellel standardmeetodil KVA-d ei leita, saaksid diagnoosi kauakestvama (72 tundi ja enam) EKG jälgimise järel. Ilmnes ka trend, et mida vanem patsient, seda suurem oli diagnostiline kasu (21, 18).

Uuringud, mis hindasid pikema rütmijälgimise mõju kliinilistele tulemusnäitajatele ajuinfarkti sekundaarses preventioonis, ei näidanud sellest olulist kasu (23).

Töörühm leidis, et on piisavalt hea kvaliteediga andmeid, mis kirjeldavad erinevate jälgimisperioodide mõju KVA tuvastamisele ning mõõdukalt andmeid, mis näitavad, et KVA tuvastamisele järgneb patsiendi käsitle muutus. Töörühm tõdes, et puuduvad andmed, mis otseselt viitaks korduva ajuinfarkti sageduse vähenemisele pikema rütmijälgimise tulemusena.

Töörühm pidas 24-tunnist rütmijälgimist standardseks, laialdaselt kasutatavaks ning KVA sagedaste paroksüsmide puhul efektiivseks diagnoosimismeetodiks. Sellega kaasnev kulu on mõõdukas ning meetod on patsiendile hästi talutav.

Harvade KVA paroksüsmide kahtluse ja krüptogeense ajuinfarkti või TIA või arteriaalse trombemboolia anamneesiga patsientide puhul pidas töörühm põhjendatuks kasutada pikemaajalist rütmijälgimist, kuna on tõendatud selle diagnostiline kasu ning mõju patsiendi edasisele käsitlesele. Töörühm tõdes, et nende meetodite kättesaadavus Eestis varieerub ja mõnega neist (implanteeritav rütmivalvur) kaasneb oluline ressursikulu. Seetõttu võib olla põhjendatud nende kasutamine eelkõige väga suure embooliariskiga patsientidel.

Kaasaegsed elektrilised kardiosimulaatorid registreerivad kodade kiire kontraktsiooni perioode ning mitmed salvestavad ka nende perioodide EKG. Seetõttu soovitas töörühm stimulaatorite kontrollimisel sellele tähelepanu pöörata, episoodid dokumenteerida ja anda patsiendile nõu edasiste tegevuste kohta.

Kui elektrilise kardiosimulaatoriga patsiendi puhul on kahtlus kodade virvendusarütmia esinemisele, sh kui on esinenud krüptogeenne ajuinfarkt või TIA või arteriaalne trombemboolia (või soovitakse hiljem sagedus- ja rütmikontrolli tõhusust hinnata), tuleks aktiivselt kasutada kardiosimulaatori mälus olevaid andmeid.

8		Kui diagnoosite patsiendil esimest korda KVA, dokumenteerige kliinilised andmed ja tehke uuringud ning analüüsid vähemalt tabelis 4 näidatud ulatuses.
		Tehke sama juhul, kui patsiendil on KVA varem diagnoositud, ent neid andmeid ei ole seni dokumenteeritud.
		Töörühma praktiline soovitus.

Tabel 4. KVA patsiendi uurimine

Anamnees	Elu- ja pereanamnees ning tervist mõjutavad harjumused. Haiguse anamnees (sh kaasuvad haigused), kõik kasutatavad ja varem kasutatud ravimid (sh käsimüügiravimid) koos annustega, ravimite talumatus ja allergia. KVA esmakordse tekke aeg, KVA vorm, KVA esinemise aeg, vallandavad ja soodustavad tegurid (sh aeglane südame töö, raske füüsiline pingutus, alkoholi tarvitamine, suitsetamine, kõrge arteriaalne rõhk, äge kaasuv haigus jm), KVA sümptomid ja nende mõju patsiendi igapäevaelule. Viited südamepuudulikkusele (sh õhupuudustunne, ortopnoe, paroksüsmaalne öine düspnoe, koormustaluvuse langus, väsimus, pahkluu piirkonna turse).
Läbivaatus	Kognitiivne seisund, kohapeal mõõdetud kehamass ja pikkus, KMI, vööümbermõõt. Südame löögisagedus, regulaarsus, toonid, patoloogilised kahinad, kopsude kuulatus, arteriaalne rõhk, pulsid perifeersetel arteritel, kägiveenide täitumus, tursete olemasolu. Täielik teiste organisüsteemide läbivaatus, sh kopsuhaigustele, neeruhaigustele, kilpnäärmehaigustele viitavate tunnuste olemasolu.
Uuringud	Elektrokardiograafia: viited struktuursele südamehaigusele või ülekoormusele (hüpertroofia, isheemia, varasem müokardiinfarkt), viited elektrilisele südamehaigusele (erutustekke- ja juhtehäired, manifestne lisajuhtetee). Transtorakaalne ehokardiograafia vajadusel: vt soovitus 9.
Analüüsid	Hemogramm, naatrium, kaalium, kreatiniin ja eGFR (CKD-EPI), TSH, ALAT, glükoos või HbA1c, LDL, vajadusel NT-proBNP või BNP.

Töörühm andis praktilise soovitus kodade virvendusarütmia esmakordseks diagnoosimiseks vajalike uuringute kohta, lähtudes rahvusvahelistest ravijuhtenditest ja olulistest kliinilistest küsimustest, mis mõjutavad patsiendi edasist käsitlust, samuti soovist ühtlustada Eesti senist varieeruvat uurimis- ja dokumenteerimistava.

9		Kui diagnoosite patsiendil esimest korda KVA ja plaanite siinusrütmi taastavat/säilitavat ravi või kahtlustate struktuurset südamehaigust või südamepuudulikkust, korraldage transtorakaalne ehokardiograafiline uuring, kui seda ei ole viimase aasta jooksul tehtud. Tugev soovitus, madal tõendatus.
---	---	--

Transtorakaalse ehokardiograafilise uuringu vajalikkuse hindamisel kasutatud kliinilised tulemusnäitajad olid KVA taasteke pärast edukat kardioversiooni, ajuinfarkt vm trombemboolia ning kardiovaskulaarsurm. Üks süsteemne ülevaade summeeris 29 kliinilise uuringu tulemused (24).

Transtorakaalsel ehokardiograafial mõõdetavate parameetrite võime suhtes KVA taasteket ennustada olid uuringute tulemused vastukäivad ega näidanud veenvalt ühegi sel uuringul mõõdetava parameetri ennustusvõimet. Mõned uuringud viitasid, et vasaku koja väiksem diameeter võib ennustada siinusrütmi tõenäolisemat püsimist.

Ajuinfarkt ja trombemboolia riski prognoosimise osas näitas üks uuring, et kompleksne aordinaast ennustab insuldi teket üle 70-aastastel (OR 4,0, 95% UV 1,1–14; $p = 0,03$). Sama uuring ei näidanud sellist seost alla 70-aastastel. Kolm uuringut viitasid, et vasaku vatsakese ehokardiograafiliselt leitud düsfunktsioon on insuldi ja trombemboolia sõltumatu ennustaja (vastavalt RR 2,5 (95% UV 1,5–4,4), $p < 0,0012$, RR 2,6 (95% UV 1,4–4,9), $p = 0,0031$ ja OR 1,8 (95% UV 1,2–2,7), $p = 0,003$). Üks uuring seda ei kinnitanud. Kahe uuringu tulemuste alusel on vasaku vatsakese hüpertroofia insuldi/trombemboolia sõltumatu ennustaja (vastavalt OR 2,8 (1,8–4,4), $p = 0,000129$ ja OR 6,56, $p < 0,01$). Üks uuring sellist seost ei näidanud.

Kardiovaskulaarsurma prognoosimise osas näitas üks uuring, et spontaanse ehokontrasti alusel hinnatud vasaku koja hemodünaamiline düsfunktsioon oli KVA patsientidel kardiovaskulaarsurma (fataalne ajuinfarkt, müokardiinfarkt, südamepuudulikkus, emboolia või kardiaalne äkksurm) sõltumatu ennustaja (RR 7,96, 95% UV 1,6–41; $p = 0,013$).

Töörühm tõdes, et andmed selle kohta, kas ja millised TTE uuringul mõõdetud parameetrid võimaldavad usaldusväärselt prognoosida siinusrütmi taastamise edukust või siinusrütmi püsimist, on vastuolulised ning TTE ei anna olulist lisateavet trombemboolia riski kohta.

TTE-d võib kasutada vasaku vatsakese düsfunktsiooni või hüpertroofia hindamiseks, sh juhul, kui sellega ei kaasne väljendunud südamepuudulikkust. Töörühm leidis, et TTE on väga sageli põhjendatud struktuurse südamehaiguse välistamiseks enne antiarütmilise ravi alustamist. Kui antiarütmilist ravi ei tehta, on kasulik teada vasaku vatsakese funktsiooni, kuna mittedihüdropüridiinsed kaltsiumikanalite blokaatorid on vasaku vatsakese olulise süstoolse düsfunktsiooni puhul vastunäidustatud. Tahhükardia korral on võimalik tahhükardiomüopaatia ning ka sel juhul võimaldab TTE hinnata südame löögisageduse aeglustamise mõju vasaku vatsakese funktsioonile. Paljudel KVA patsientidel võib olla TTE-ks ka lisanäidustusi.

TTE uuringuiks kulub nii rahalist kui ajalist ressursi. TTE tegemine kõikidel esmakordselt diagnoositud KVA juhtudel võib suurendada uuringute koguhulka kuni 10%. Uuring ei ole esmatasandi kontekstis odav.

Uuring on patsientidele ohutu ja vähekoormav, patsiendid oleksid tõenäoliselt uuringuga pigem nõus, soovides välistada tõsist südamehaigust.

10		KVA diagnoosi vormistamisel: - märkige alati KVA vorm - lisage trombemboolia riski iseloomustava skoori väärtus - märkige sümptomite esinemine, soovi korral kasutage lisaks kirjeldusele EHRA modifitseeritud skoori väärtust Töörühma praktiline soovitus.
----	---	--

Töörühm tõdes, et kodade virvendusarütmia diagnoosi dokumenteerimine praktikas varieerub. Võttes arvesse minimaalselt vajalikke elemente, mis on olulised arstide teabevahetuses ja määravad patsiendi kliinilist käsitlust, peeti vajalikuks diagnoosis vähemalt KVA vormi (esmakordselt diagnoositud, paroksüsmaalne, peristeeruv, pikalt persisteeruv või permanentne), trombemboolia riskiskoori ja sümptomite olemasolu kirjeldamist.

KVA riskifaktorite mõjutamine

11		Selgitage välja kõik patsiendil esinevad kodade virvendusarütmia soodustavad elustiilifaktorid (ülekaal, vähenenud füüsiline aktiivsus, alkoholitarbimine, suitsetamine), mida on võimalik mõjutada. Lepige kokku plaan nende mõjutamiseks ning eesmärgid. Tugev soovitus, madal tõendus.
12		Otsige patsiendil kaasuvaid haigusi, mis soodustavad kodade virvendusarütmia teket (rasvumus, obstruktiivne uneapnoe, kõrgvererõhktõbi, suhkurtõbi, hüpertüreoos) ja optimeerige nende ravi. Töörühma praktiline soovitus.
13		Sümptomaatilise KVA-ga hästimotiveeritud patsientidel võite kasutada riskifaktorite ja kaasuvate haiguste intensiivset kompleksset mõjutamist elustiilimuudatuste, farmakoteraapia jt sekkumiste abil (vt joonis 1). Nõrk soovitus, madal tõendus.

Tervislik eluviis ($KMI < 25 \text{ kg/m}^2$, regulaarne treening ≥ 20 min päevas, karskus või vähenenud alkoholitarbimine (≤ 2 ühikut päevas meestel ja ≤ 1 ühikut päevas naistel) ning suitsetamisest hoidumine) on seotud kodade virvendusarütmiasse haigestumise väiksema riskiga (25).

Üks randomiseeritud uuring (26) leidis, et kehakaalu intensiivsele vähendamisele suunatud sekkumine vähendas tavalise elustiilinõustamisega võrreldes KVA sümptomikoormust, sümptomite raskust, paroksüsmide arvu ja kogukestust. Sekkumise rühmas saavutati kehakaalu vähenemine 14,3 kg, võrdlusrühmas 3,6 kg.

Randomiseeritud uuringute andmed kardiorespiratoorse võimekuse parandamise soodsa mõju kohta kodade virvendusarütmia tekkele, taastekkele ja tüsistustele puuduvad. 2017. aastal avaldatud Cochrane'i ülevaade treeningupõhisest kardio-loogilisest taastusravist kodade virvendusarütmia puhul (27) leidis kuus lühikese jälgimisajaga randomiseeritud uuringut 421 patsiendil. Mõju elulemusele ei tuvastatud, kuna surmasid peaaegu ei esinenud. Ei selgunud ka erinevust tõsiste kõrvaltoimete ega elukvaliteedi osas. Sekkumine parandas füüsilist võimekust, ent tõenduse kvaliteet oli väga madal.

Vaatlusuuringus ($N = 308, 28$) 1415 järjestikusel kodade virvendusarütmia patsiendil ($KMI \geq 27$) pakuti kõigile osalemist riskifaktorite mõjutamise ja treeningu programmis (dieet, individualiseeritud koormusega treening, hüpertensiooniravi optimeerimine, düslipideemia korrigeerimine, glükoosi ainevahetuse,

uneapnoe, alkoholi ja suitsetamise mõjutamine, vt joonis 1), 308 nõustus osalema. Hinnati KVA raskust (*AF Severity Scale*) ja KVA esinemist seitsmeööpäevase monitooringu alusel. Algne kardiorespiratoorne võimekus oli madal 95-l, adekvaatne 134-l ja kõrge 79-l patsiendil ning see ennustas kehakaalust sõltumatult ette kodade virvendusarütmia puudumist uuringu lõpul (iga lisa-MET algses koormustaluvuses oli seotud kodade virvendusarütmia taastekkeriski 13% vähenemisega, HR 0,87, 95% UV 0,80–0,94, $p < 0,001$). Uuringu lõpul ei olnud kodade virvendusarütmia 17%-l madala, 76%-l adekvaatse ja 84%-l kõrge kardiorespiratoorse võimekusega patsientidest ($p < 0,001$). Uuringu jooksul võrreldi kuni kahe MET-i ning kahe või enama MET-i võrra võimekust parandanud inimeste tulemusi: edukamal grupil oli püsivam kaalukaotus, suurem vererõhulangus, lipiidiprofiili suurem muutus, madalam vere glükoosisisaldus, madalam CRP-hs. Ilma ablatsiooniga ja antiarütmilise ravita KVA-ta patsientide osakaal oli üle kahe MET-i võimekust parandanute hulgas 61% ning kuni kaks MET-i saavutanutel 18%, iga juurde saadud MET vähendas arütmia taastekke riski 9% (kohandatud kehakaalule ja algsele võimekusele). Uuringu lõpul oli arütmia vaba 89% kaks või enam MET-i vs. 40% alla kahe MET-i juurde saavutanud patsientidest. Kardiorespiratoorse võimekuse paranemine ja kehakaalu langus toimusid koosmõjus. Vähe kaalu kaotanud ning vähe füüsilist võimekust suurendanud inimestest oli uuringu lõpul arütmia vaba 34% ning oluliselt kaalu kaotanud ning oluliselt füüsilist võimekust suurendanud inimestest 94% ($p < 0,001$).

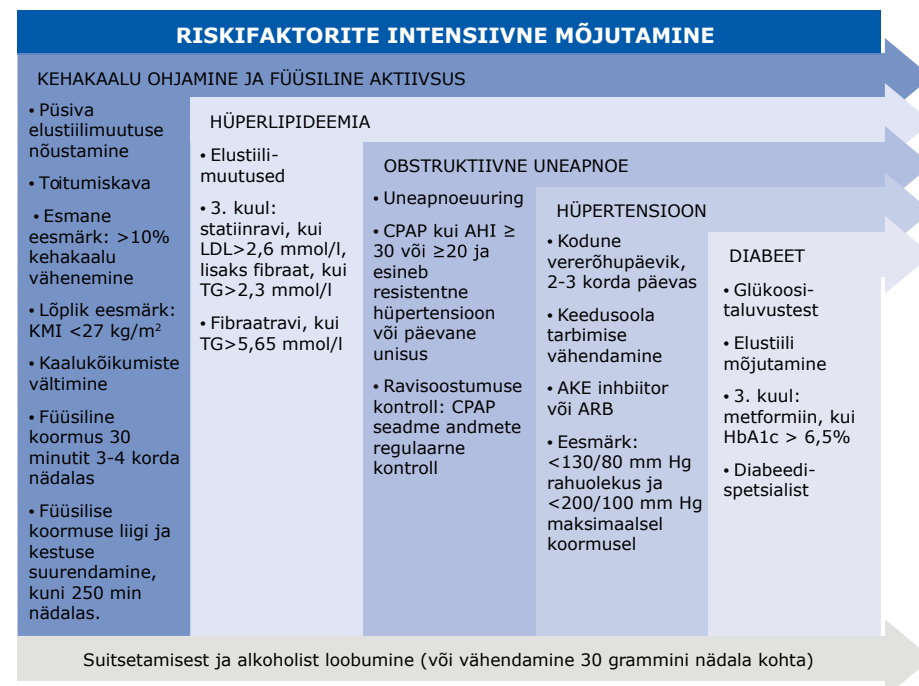
Sama autor on kohortuuringus ($N = 165, 29$) näidanud, et riskifaktorite agressiivne mõjutamine on seotud kodade virvendusarütmia ablatsioonravi pikaajalise edukusega: üksikprotseduuri järel oli arütmia vaba 32,9% riskifaktorite mõjutamise rühma patsientidest ning 9,7% võrdlusrühma patsientidest ($p < 0,001$), korduvate ablatsioonide järgselt vastavalt 87,0% ja 17,8% ($p < 0,001$).

2016. aastal avaldatud süstemaatiline ülevaade vaatlusuuringutest (30) hõlmas kuus uuringut 205094 osaleja ja 15919 kodade virvendusarütmia juhuga. Iga metaboolne ühik võimekuse tõusu vähendas kodade virvenduse riski 9% (RR 0,91, 95% CI 0,84–1,00, $p = 0,05$). Kõrgeima ja madalaima füüsilise võimekusega inimeste KVA riski erinevus oli kahekordne (RR 0,51, 95% UV 0,28–0,91, $p = 0,02$), keskmise ja madalaima füüsilise võimekusega inimeste KVA riski erinevus oli 28% (RR 0,72, 95% UV 0,56–0,93, $p = 0,01$).

Töörühm leidis, et on piisavalt epidemioloogiliste uuringute andmeid, et sedastada KVA peamised riskifaktorid. Vaatamata randomiseeritud uuringute puudumisele leiti, et elustiilifaktorite mõjutamine nõustamise käigus on põhjendatud kõikide patsientide puhul, kuna sellega ei kaasne märkimisväärset ressursikulu ja kasu on vähemalt tõenäoline.

Hiljutiste kohortuuringute tulemuste alusel otsustas töörühm soovitada intensiivset kompleksset elustiili ja riskifaktorite alast sekkumist (vt joonis 1) hästimotiveeritud patsientide puhul. Sellega ei pruugi kõik patsiendid nõustuda ja kuna kaasneb ressursikulu, tuleks sekkumine suunata patsientidele, kelle puhul on loota järjepidevat omapoolset panust.

Joonis 1. Riskifaktorite ja kaasuvate haiguste kompleksne mõjutamine



Trombemboolia ennetus

14		KVA-ga patsiendi trombemboolia riski hindamiseks kasutage CHA ₂ DS ₂ -VASc skoori. Tugev soovitus, kõrge tõendatus.
----	---	--

KVA-ga kaasneb arteriaalse trombemboolia (peamiselt ajuinfarkti) riski keskmiselt viiekordne suurenemine. Risk on heterogeenne ja sõltub mitmest riskifaktorist (vanus, sugu, varasem ajuinfarkt või TIA, müokardiinfarkt, hüpertensioon, vasaku vatsakese süstoolne düsfunktsioon, perifeersete arterite ateroskleroos, diabeet, neerufunktsiooni halvenemine jt).

Riski kvantifitseerimine on oluline, et otsustada, kes saab antikoagulantravist kasu ning kellel on trombemboolia risk nii väike, et ei õigusta antikoagulatsiooni võimalikke kõrvaltoimeid. Riski kvantifitseerimiseks on loodud töövahendeid (riskiskoore), mida on valideeritud ja võrreldud kohortuuringuis ja nende süstemaatilistes ülevaadetes.

Töörühm lähtus NICE 2014 juhendi (24) tarvis tehtud süsteemsest ülevaatest. Kuna jätkuvalt püütakse uusi riskihindamise vahendeid välja töötada, tegi sekretariaat ka pärast NICE ülevaadet avaldatud kirjanduse otsingu. Töörühm leidis ühe uuema analüüsi, mis kinnitas NICE ülevaate järeldusi (31), ühe ATRIA skooringsüsteemi hindava uuringu (32), mille tulemus oli vastuolus kahe varasemaga ning publikatsiooni uue, biomarkereid kaasava ABC insuldiskoori valideerimisest, mille kohta on andmeid seni vähe ning mis võib olla marginaalselt täpsem senistest (33).

NICE süsteemne ülevaade leidis 11 kohortuuringut ning kaasas need, kus esines üle 100 ajuinfarkti. Tulemusi riskisuhtena (ingl *hazard ratio*, *HR*) väljendades hinnati, kui palju erineb insuldirisk ühe või teise meetodiga tekitatud riskikategooriate vahel. Toodi ära ka c-statistik, mis näitab keskmist tõenäosust, et skooringsüsteem teeb vahet väikese ja suure riskiga indiviidide vahel. NICE tegi ka kulutõhususe analüüsi, mille fookuseks oli kahe Ühendkuningriigis kasutatava skoori (CHADS₂ ja CHA₂DS₂-VASc) võrdlus.

Kokkuvõttes leiti:

- Mõõduka kvaliteediga tõendus, et
 - trombemboolia riskisuhe CHA₂DS₂-VASc-i kasutades oli 2,2–2,69 patsientidel, kellel CHADS₂ skoor oli 1.
- Kõrge kvaliteediga tõendus, et
 - insuldi riskisuhe CHADS₂ skoori kasutades oli 1,48 (pideva tunnusega) ja 2,44 (kui kasutati kolme riskigrupi);

- trombemboolia riskisuhe oli 2,59 ACCP skooril, 2,59 ACC/AHA/ESC skooril, 2,27–2,51 CHADS₂ skooril ja 3,74 CHA₂DS₂-VASc skooril;
- Mõõduka kvaliteediga tõendus, et
 - trombemboolia c-statistik antikoaguleerimata patsientidel oli ACCP puhul 0,60 (st kesine);
- Madala kuni mõõduka kvaliteediga tõendus, et
 - trombemboolia c-statistik oli CHA₂DS₂-VASc skooril 0,56–0,85 (kesine kuni hea, seitse uuringut)
 - trombemboolia c-statistik oli CHA₂DS₂ skooril 0,61–0,72 (kesine kuni rahuldav, üheksa uuringut).
- Kulutõhususanalüüs (üldine antikoagulatsiooni kulutõhususe mudel) näitas, et CHA₂DS₂-VASc-i skoori kasutamine antikoagulatsioonivajaduse hindamisel on rahaliselt marginaalselt soodsam, kui CHADS₂ skoori kasutamine.

Töörühm võttis soovitus andes arvesse CHA₂DS₂-VASc skoori mõõdukaid eeliseid ülalviidatud uuringuis ning selle levinud kasutamist Eestis. Lisas 8 on toodud CHA₂DS₂-VASc skoorid KVA-ga patsiendi trombemboolia riski hindamiseks.

15		Hinnake KVA-ga patsiendi verejooksuriski enne antikoagulantravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal, dokumenteeringe, korrigeeringe mõjutatavaid riskifaktoreid. Töörühma praktiline soovitus.
16		KVA-ga patsiendi verejooksuriski hindamiseks võite kasutada HAS-BLED skoori. Nõrk soovitus, madal tõendatus.

Põhiline teave verejooksuriski hindamise vahenditest tuleneb NICE 2014 ravi-juhendi (24) koostamise käigus tehtud ülevaatest, mis hõlmas 17 uuringut. Peamine tulemusnäitaja oli olulise veritsuse riskisuhe (ingl *hazard ratio*, *HR*). Uuringutes toodi välja riskisuhete mediaan (*median hazard ratio*) ja usaldusvahemik uuringutes, millel oli üle 100 veritsuseepisoodi, et vähendada nihet (ingl *bias*) tulemustes. Iga uuringu kohta anti ROC (ingl *receiver operating characteristic*) kõvera alune pindala (c-statistikuna). ROC-kõvera alune pindala kirjeldab antud kontekstis skoori prognostilist täpsust, et eristada erinevate kategooriate patsientide olulise veritsuse tekkeriski. NICE kasutas ROC-kõvera aluse pindala kohta järgnevaid kriteeriume: < 0,5 halvem kui juhus, 0,5–0,6 kesine skoor, 0,61–0,7 puudulik skoor, 0,71–0,80 rahuldav skoor, 0,81–0,90 hea skoor, 0,91–1,0 väga hea skoor.

Kokkuvõttes leiti:

- Keskmise kvaliteediga tõendus kuuest uuringust näitas c-statistikut HAS-BLED skoorile vahemikus 0,6–0,795, mis jääb puuduliku ja rahuldava kvaliteediga meetodite hulka.
- Hea kvaliteediga tõendus ühest uuringust näitas c-statistikut ATRIA skoorile 0,6.
- Keskmise kvaliteediga tõendus neljast uuringust näitas c-statistikut HEMORR₂HAGES skoori kohta vahemikus 0,59-0,782.
- Hea kvaliteediga tõendus kahest uuringust näitas c-statistikut CHAD₂ skoorile vahemikus 0,51–0,59.

Riskisuhte mediaan (ingl *median hazard ratio*) veritsuse tekkimiseks võrreldes suure riski kategooriat väikese riski kategooriaga oli 3,57 HAS-BLED korral (mõõdukas tõenduse kvaliteet), 2,90 HEMORR₂HAGES skoori kohta (madal tõenduse kvaliteet) ja 2,48 ATRIA skoori kohta (kõrge tõenduse kvaliteet). Need võrdlused olid tehtud ühe uuringupatsientide grupi kohta ja leidsid, et HAS-BLED skoor oli erineva riskiga gruppide eristamiseks kõige parem.

Pärast NICE ravijuhendi ülevaate koostamist on avaldatud:

- uuring ORBIT skoori (1 punkt: vanus > 75 a, eGFR < 60 mL / min / 1,73 m², antiagregandi kasutamine; 2 punkti: verejooksu anamnees, aneemia või hemoglobiin < 130 g/L meestel ja < 120 g/L naistel). Ka see ei ületanud HAS-BLED-i näitajaid (34);
- uuringud biomarkereid kaasava ABC skoori kohta, millesse kaasatud kasvudiferentseerimisfaktor 15 (ingl *growth differentiation factor-15*, *GDF-15*) ei ole rutiinselt laboris määratav (35).

Töörühm pidas verejooksuriski hindamist antikoagulantravi alustamise eel ning ravi ajal väga oluliseks. Lisaks veritsusriski hindamisele saab mõnda veritsuse riskifaktorit, eelkõige arteriaalset rõhku, INR stabiilsust, kaasuvat farmakoterapiat ning alkoholi kasutamist, ravi ajal mõjutada.

Töörühm leidis, et ühe või teise veritsusriski hindamise skoori tugevaks eelistamiseks on tõendus vähene, kõik laialdasemalt kasutatavad skoorid olid ligikaudu võrdsed. Kuna Euroopa Kardioloogide Seltsi ravijuhend (7) soovitab kasutada HAS-BLED skoori (hüpertensioon, neeru- või maksafunktsiooni häire, insult, veritsus anamneesis, labiilne INR, vanus > 65 a, veritsusriski suurendavad ravimid või alkohol), otsustati anda nõrk soovitus selle kasutamiseks ka Eestis. Lisas 9 on toodud HAS-BLED skoorid KVA-ga patsiendi veritsusriski hindamiseks.

17	✓	Määrake KVA-ga patsiendile trombemboolia vältimiseks antikoagulantravi, kui CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2. Tugev soovitus, kõrge tõendatus.
18	✓	Kaaluge KVA-ga patsiendile trombemboolia vältimiseks antikoagulantravi määramist, kui CHA ₂ DS ₂ -VASc = 1, võttes arvesse verejooksuriski. Nõrk soovitus, madal tõendatus.
19	✗	Ärge määrake pikaajalist antikoagulantravi trombemboolia riskifaktoriteta KVA patsiendile (kui CHA ₂ DS ₂ -VASc = 0). Tugev soovitus, kõrge tõendatus.

Antikoagulantravi elulemust parandav ja trombemboolia riski vähendav toime (suhteline riski vähenemine 60%) on hästi teada ja kirjeldatud VKA uuringute alusel (36). Hästi on teada ka kõrvaltoimena esinev verejooksu risk. Iga patsiendi puhul on oluline hinnata trombemboolia riski, et otsustada, kas antikoagulantravist saadav kasu, st trombemboolia riski vähendav toime, ületab veritsusriski suurenemisest tingitud kahju.

Antikoagulantravi alustamist õigustava ajuinfarktiriski alampiiri uuringus (37) oli Markovi mudeli tulemusena VKA kasutamine netokasulik ajuinfarkti 1,7% aastase riski puhul ning otsese toimega suukaudse antikoagulandi kasutamine 0,9% riski puhul.

Hiljutised uuringud on viidanud, et varasemate kohortuuringute alusel antud hinnangud erineva CHA₂DS₂-VASc skooriga patsientide ajuinfarktiriskile võivad olla ebatäpsed, st kuna insuldirisk populatsioonis langeb, väheneb see ka erinevates CHA₂DS₂-VASc riskikategooriates (38).

Meta-analüüsi (39) hinnang ajuinfarkti aastasele riskile CHA₂DS₂-VASc = 1 kategoorias oli 1,61 % ning CHA₂DS₂-VASc = 2 puhul 2,49%. Pärast meta-analüüsi avaldatud uuring Ühendkuningriigist (40) leidis, et ajuinfarkti haigestumus CHA₂DS₂-VASc = 1 gruppis oli 0,6 ning CHA₂DS₂-VASc = 2 puhul 1,2 100 patsiendiaasta kohta. Veel ühe uuringu (32) hinnangud muutunud insuldiriskile on toodud tabelis.

Tabel 5. Ajuinfarktid 100 patsiendiaasta kohta CHA₂DS₂-VASc-i algses ja kaasaegses kohordis

Skoor	Juhtumeid 100 patsiendiaasta kohta	
	CHA ₂ DS ₂ -VAsC algne kohort	2015 kohort
0	0	0,38
1	1,3	0,78
2	2,2	1,92
3	3,2	2,84
4	4,0	3,70
5	6,7	5,08
6	9,8	7,09
7	9,6	8,98
8	6,7	9,01
9	15,2	15,49

Hiljutine mittesüsteemne ülevaade summeeris arstide ja patsientide eelistuste uuringud. Selgus, et arstide peamine mure on ravist tingitud verejooks, ent patsientide jaoks on see alles viiendal kohal pärast ravimi ja toidu koostoimeid, toime kiire antagoniseerimise võimalust, ravimi kliinilist kasutuskogemust ja analüüsides andmise vajadust (41). Teine uuring viitas, et patsiendid eelistaks kogeda pigem nelja olulist verejooksu kui ühte ajuinfarkti ning ravi aktsepteerimise alampiir oli ajuinfarkti absoluutse riski vähenemine 0,8% võrra (42).

Töörühm pidas oluliseks nii antikoagulantravi määramist trombemboolia suure riskiga patsientidele kui ka antikoagulantravi vältimist patsientidel, kel veritsusrisk ületab insuldiriski.

Tõdeti, et CHA₂DS₂-VAsC skoori moodustavate riskifaktorite kaal on erinev, st naissugu on skoori kaasatuist nõrgim ajuinfarkti ennustaja. Samas pidas töörühm väga oluliseks, et ravijuhendi soovitus oleks lihtsalt järgitav.

Töörühm võttis arvesse madala kvaliteediga tõendust, et arstide ja patsientide eelistused ning soov võtta antikoagulantraviga seoses riske, võib erineda.

Töörühm soovitas CHA₂DS₂-VAsC skoori väärtuse 2 või enam puhul kasutada antikoagulatsiooni ja CHA₂DS₂-VAsC skoori 1 puhul antikoagulatsiooni kaaluda, võttes arvesse olemasoleva riskiteguri kaalu ning patsiendi veritsusrisi. Töörühm soovitas mitte kasutada pikaajalist antikoagulatsiooni trombemboolia väga väikese riski puhul, kuna siin ületab veritsusest tingitud oht kasu.

Antikoagulandi valik

20		Tutvustage patsiendile kõiki antikoagulante ja võtke ravimit valides arvesse patsiendi eelistust. Töörühma praktiline soovitus.
21		KVA-ga patsiendile antikoagulanti valides võite veritsuste väiksema riski tõttu eelistada otsese toimega suukaudset antikoagulanti (trombiini või Xa faktori inhibiitorit). Nõrk soovitus, tugev tõendatus.
22		Kui KVA-ga patsient saab juba ravi vitamiin K antagonistiga (varfariin) ja $\geq 70\%$ kontrollimistest vastab INR tase eesmärkväärtusele, ei ole vaja ravi vahetada. Töörühma praktiline soovitus.

Põhiline kliiniline tõendus tuleneb NICE tehnoloogiahindamise aruannetest dabigatraani, rivaroksabaani ning apiksabaani kohta võrreldes varfariiniga (43, 44, 45). Need on olnud aluseks ka NICE 2014. aasta ravijuhendi (24) koostamisel. Siin juhendis esitatud uuringutulemused põhinevad ravimiomaduste kinnitatud kokkuvõtetel.

Lisaks tegime kirjanduse otsingu alates 2014. avaldatud meta-analüüsides kohta, mis käsitlevad randomiseeritud võrdlusi otsese toimega suukaudsete antikoagulantide ja vitamiin K antagonistide vahel (kuna Eesti kulutõhususe analüüsi sisendid pärinevad 2013. aastast).

Leitud ülevaated põhinesid samadel kliinilistel uuringutel, mis olid NICE ravijuhendi aluseks ning jõudsid võrreldavatele järeldustele.

Dabigatraan

Andmed kliinilise efektiivsuse ja ohutuse kohta võrreldes varfariiniga pärinevad hea kvaliteediga uuringust RE-LY. See oli topletpime randomiseeritud uuring dabigatraaneteksiladi kahe annusega (110 mg ja 150 mg kaks korda ööpäevas), mida võrreldi varfariiniga. Kokku randomiseeriti 18 113 patsienti, kelle keskmine vanus oli 71,5 aastat ja keskmine CHADS₂ skoor 2,1. Varfariini patsientide TTR oli 67%. Peamised tulemused on esitatud tabelis 6.

Rivaroksabaan

Andmed kliinilise efektiivsuse ja ohutuse kohta võrreldes varfariiniga pärinevad hea kvaliteediga, topeltpimedast, randomiseeritud uuringust ROCKET AF, kus 14 264 patsienti randomiseeriti saama päevas kas 20 mg rivaroksabaani või varfariini. Patsientide mediaanvanus oli 73 aastat ja keskmine CHADS₂ skoor 3,5. Varfariini patsientide TTR oli 55%. Peamised tulemused on esitatud tabelis 6.

Apiksabaan

Andmed kliinilise efektiivsuse ja ohutuse kohta võrreldes varfariiniga pärinevad hea kvaliteediga, topeltpimedast, randomiseeritud uuringust ARISTOTLE, kus 18 201 patsienti randomiseeriti saama ravi apiksabaaniga või varfariiniga. Patsientide mediaanvanus oli 70 aastat ja keskmine CHADS₂ skoor oli 2,1. Varfariini patsientide TTR oli 66%. Peamised tulemused on esitatud tabelis 6.

Tabel 6. Otsese toimega suukaudsete antikoagulantide kliiniliste uuringute peamised efektiivsus- ja ohutustulemused (7, kohandatud)

	Dabigatraan			Rivaroksabaan		Apiksabaan	
Uuring	RE-LY			ROCKET-AF		ARISTOTLE	
	Juhuslikustatud avatud uuring			Juhuslikustatud topeltpime uuring		Juhuslikustatud topeltpime uuring	
Osalejate arv	18 113			14 264		18 201	
Jälgimis-periood, a	2			1,9		2,8	
Võrdlus	Varfariini kohandatud annus vs dabigatraan 150 või 110 mg 2 korda päevas			Varfariini kohandatud annus vs rivaroksabaan 20 mg üks kord päevas		Varfariini kohandatud annus vs apiksabaan 5 mg kaks korda päevas	
Osalejate vanus, a	71,5±8,7 (keskmine ± SD)			73 (65-78) [mediaan (kvartiilide vahe)]		70 (63-76) [mediaan (kvartiilide vahe)]	
Mehi, %	63,6			60,3		64,5	
CHADS ₂ skoor	2,1			3,5		2,1	
	Varfariin	D 150	D 110	Varfariin	R	Varfariin	A
Osalejate arv	6022	6076	6015	7133	7131	9081	9120

	Tulemus-näitaja esinemise määr, %/a	Tulemus-näitaja esinemise määr, %/a (suhteline risk vs varfariin)		Tulemus-näitaja esinemise määr, %/a	Tulemus-näitaja esinemise määr, %/a (riski-tiheduste suhe vs varfariin)	Tulemus-näitaja esinemise määr, %/a	Tulemus-näitaja esinemise määr, %/a (riski-tiheduste suhe vs varfariin)
Insult/süsteemne emboolia	1,72	1,12 (0,65; 0,52-0,81)	1,54 (0,89; 0,73-1,09)	2,4	2,1 (0,88; 0,75-1,03)	1,60	1,27 (0,79; 0,66-0,95)
Ajuinfarkt	1,22	0,93 (0,76; 0,59-0,97)	1,34 (1,1; 0,88-1,37)	1,42	1,34 (0,94; 0,75-1,17)	1,05	0,97 (0,92; 0,74-1,13)
Hemor-raagiline insult	0,38	0,10 (0,26; 0,14-0,49)	0,12 (0,31; 0,17-0,56)	0,44	0,26 (0,59; 0,37-0,93)	0,47	0,24 (0,51; 0,35-0,75)
Tõsine verejooks	3,61	3,40 (0,94; 0,82-1,08)	2,92 (0,80; 0,70-0,93)	3,45	3,60 (1,04; 0,90-2,30)	3,09	2,13 (0,69; 0,60-0,80)
Intra-kraniaalne verejooks	0,77	0,32 (0,42; 0,29-0,61)	0,23 (0,29; 0,19-0,45)	0,74	0,49 (0,67; 0,47-0,93)	0,80	0,33 (0,42; 0,30-0,58)
Tõsine seedetrakti-verejooks	1,09	1,60 (1,48; 1,19-1,86)	1,13 (1,04; 0,82-1,33)	1,24	2,00 (1,61; 1,30-1,99)	0,86	0,76 (0,89; 0,66-1,17)
Müokardi infarkt	0,64	0,81 (1,27; 0,94-1,71)	0,82 (1,29; 0,96-1,75)	1,12	0,91 (0,81; 0,63-1,06)	0,61	0,53 (0,88; 0,66-1,17)
Surm	4,13	3,64 (0,88; 0,77-1,00)	3,75 (0,91; 0,80-1,03)	2,21	1,87 (0,85; 0,70-1,02)	3,94	3,52 (0,89; 0,80-0,99)

D – abigatraan, R – rivaroksabaan, A - apiksabaan

Tabel 7. Antikoagulantide efektiivsus ja kõrvaltoimed varfariiniga võrreldes võrgustik-metaanalüüsi andmetel (47)

Võrdlus	Tulemusnäitaja, riskisuhe (95% UV)									
	Efektiivsus						Kõrvaltoimed			
	Insult ja süsteemne emboolia	Suremus	Fataalne insult	Müokardi infarkt	Hemorraagiline insult	Ajuinfarkt	Tõsine verejooks	Seedetrakti verejooks	Koljusisene verejooks	Ravi katkestamine
Apiksabaan vs varfariin	0,79 (0,66, 0,95)	0,89 (0,80, 1)	0,63 (0,43, 0,93)	0,87 (0,65, 1,16)	0,51 (0,35, 0,74)	0,96 (0,76, 1,20)	0,69 (0,60, 0,80)	0,89 (0,68, 1,15)	0,41 (0,30, 0,57)	0,91 (0,86, 0,96)
Rivaroksabaan vs varfariin	0,87 (0,74, 1,03)	0,92 (0,82, 1,03)	0,71 (0,49, 1,03)	0,92 (0,73, 1,16)	0,59 (0,39, 0,89)	0,99 (0,82, 1,19)	1,05 (0,91, 1,2)	1,46 (1,19, 1,79)	0,71 (0,50, 0,99)	1,08 (1,01, 1,15)
Dabigatraan 110 mg x 2 vs varfariin	0,9 (0,74, 1,10)	0,91 (0,80, 1,03)	0,67 (0,42, 1,06)	1,28 (0,95, 1,74)	0,31 (0,16, 0,55)	1,12 (0,89, 1,42)	0,8 (0,70, 0,93)	1,07 (0,84, 1,37)	0,3 (0,19, 0,45)	1,32 (1,21, 1,44)
Dabigatraan 150 mg x 2 vs varfariin	0,65 (0,52, 0,81)	0,88 (0,77, 1)	0,51 (0,30, 0,84)	1,26 (0,93, 1,71)	0,26 (0,13, 0,48)	0,75 (0,58, 0,97)	0,93 (0,81, 1,07)	1,46 (1,16, 1,83)	0,42 (0,28, 0,60)	1,37 (1,26, 1,50)

Kulutõhusus

2014. aastal avaldati analüüs antikoagulantide kulutõhususe kohta Eestis KVA tüsistuste ennetamisel (6). Leiti, et dabigatraani lisakulu tõhususe määr varfariiniga võrreldes on 20 696 eurot ühe kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta ning rivaroksabaanil 30 215 eurot ühe kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta. Apiksabaan ei olnud siis veel Eestis kasutusel.

Tabel 8. 2014. aasta kulutõhususanalüüsi tulemused võrdluses varfariini ja ravi puudumisega

Strateegia	ICER QALY kohta võrdluses varfariiniga	ICER QALY kohta võrdluses ravi puudumisega
Varfariin	-	1 923
Dabigatraan	20 696	7 734
Rivaroksabaan	30 215	7 970

Hindasime koos analüüsi autoritega vajadust analüüsi ajakohastamiseks. Selleks võrdlesime kasutatud kliinilisi sisendeid viimati avaldatud meta-analüüsidega (46, 47, 48).

Jõudsime järeldusele, et kliinilise efektiivsuse ja ohutuse hinnang põhineb jätkuvalt samade uuringute meta-analüüsidel ning erineb üksnes detailides. Kuna lisandunud on apiksabaan, uuendasime analüüsi, ajakohastatud kliinilise sisendi saime ravimite võrgustikmetanalüüsist (47, tabel 7).

Tabel 9. 2014. kulutõhususanalüüsi kliinilised sisendid (mudeli sündmuste aastased esinemissagedused protsentides RE-LY uuringu andmete põhjal)

Sündmused	Varfariin	Dabigatraan 110/150 mg	Rivaroksabaan	Aspiriin	Ravi puudumine
Insult	1,21	1,34 / 0,92	1,14	1,94	4,05
ICH	0,76	0,23 / 0,31	0,51	0,39	0,25
ECH	2,84	2,66 / 3,02	2,95	3,22	1,72
Väike verejooks	16,37	13,16 / 14,85	17,02	7,37	7,53
Müokardiinfarkt	0,6	0,82 / 0,81	0,52	0,90	1,00

Tabel 10. 2018. aastal ajakohastatud mudeli sündmuste aastased esinemissagedused (%), tabelis ümardatud) (47)

Sündmus	Varfariin	Dabigatraan 110/150 mg	Rivaroksabaan	Apiksabaan	Aspiriin	Ravi puudumine
Insult	1,21	1,09 / 0,79	1,05	0,96	1,94	4,05
Koljusisene verejooks	0,76	0,23 / 0,31	0,54	0,31	0,39	0,25
Ekstrakraniaalne verejooks	2,84	2,27 / 2,64	3,00	1,96	3,22	1,72
Väike verejooks	16,37	13,16 / 14,85	17,02	13,42	7,37	7,53
Müokardiinfarkt	0,64	0,82 / 0,81	0,59	0,56	0,9	1

Tabel 11. Täiendkulu tõhususe määrad võrdluses varfariini ja ravi puudumisega 2018. aasta analüüsi alusel

Töörühm kaalus andmeid erinevate antikoagulantide efektiivsuse kohta ning leidis, et otsese toimega suukaudsete antikoagulantide eelised hästi ohjutud INR-iga varfariinravi ees on vähesed. Tõdeti, et Eestis on varfariinravi harva optimaalne ning patsientidel puudub hea tugisüsteem. Leiti, et praktikas on tõenäoline otsese toimega suukaudsete antikoagulantide parem keskmine tõhusus võrreldes varfariiniga, tulenevalt lihtsamast ravikorraldusest.

Töörühm eeldas, et patsiendid väärtustavad lihtsamat ravijälgimist ning paremat ohutust otsese toimega suukaudsete antikoagulantide puhul võrreldes varfariiniga.

23		Mehaanilise klapiproteesi või hemodünaamiliselt olulise mitraalstenoosi puhul kasutage KVA-ga patsiendil antikoagulatsiooniks vitamiin K antagonistide (varfariini). Tugev soovitus, kõrge tõendatus.
----	---	--

Mehaanilise klapiproteesi ja hemodünaamiliselt olulise mitraalstenooosiga patsiendid jäeti välja kõigi kolme Eestis kasutatava otsese toimega suukaudse antikoagulandi virvendusarütmia uuringust (49, 50, 51, 52). Uuringutes oli teiste klapiiriketega patsiente (mitraalregurgitatsioon, aordiklapi regurgitatsioon, aordiklapi stenoos, mitraalklapi prolaps).

RE-ALIGN uuringus võrreldi dabigatraani ja varfariini 12 nädala jooksul kahel patsiendirühmal: viimase seitsme päeva jooksul aordi- või mitraalklapi protteesimise operatsiooni läbinud patsientidel ja vähemalt kolm kuud varem sama operatsiooni läbinutel.

- Isheemilist või täpsustamata insulti esines dabigatraani rühmas üheksal (5%) ja varfariini rühmas mitte ühelgi patsiendil.
- Asümptomaatiline klapitromboos esines viiel (3%) patsiendil dabigatraani rühmas ja varfariini rühmas seda ei esinenud.
- Verejooks esines 45 (27%) dabigatraani rühma ning 10 (12%) varfariini rühma patsiendil. Veritsuste sagedus oli dabigatraniga suurem nii varajase kui ka hilise postoperatiivse antikoagulatsiooni puhul.
- Oluline verejooks esines vastavalt seitsmel (4%) ja kahel patsiendil (2%). Kõik olulise verejooksu juhtumid olid verejooksud perikardiõõnde ja esinesid varajase postoperatiivse antikoagulatsiooni rühmas.
- Üks patsient dabigatraani rühmas ja kaks patsienti varfariini rühmas surid.

Töörühm leidis, et VKA toime ja ohutus on pikaajalise kliinilise kasutamise järel mehaanilise klapiproteesiga patsientidel hästi teada. VKA suurim risk on intrakraniaalne hemorraagia, mille sagedus on otsese toimega suukaudsete anti-koagulantide uuringuis olnud madalam. Ohutuseelise eeldus on sarnane kliiniline efektiivsus trombemboolia ennetuses.

Töörühm pidas olemasolevaid andmeid dabigatraani kohta piisavaks, et pidada seda mehaanilise klapipteesisga patsientidel vähem efektiivseks kui VKA-d. Uuringu andmed viitavad ka suuremale veritsusriskile.

Kuigi teiste otsese toimega antikoagulantidega ei ole uuringuid tehtud, viitab dabigatraani uuring, et koagulatsiooni ja hemostaasi regulatsioon on neil patsientidel oluliselt erinev teistest KVA patsientidest ning seniste uuringute tulemusi neile laiendada ei saa.

Töörühm pidas põhjendatuks eristada mehaanilise klapipteesisga patsiente ja hemodünaamiliselt olulise mitraalstenoosiga patsiente, kuna esimeste puhul on kliinilises uuringus selgelt näidatud otsese toimega suukaudse antikoagulandi kasutamise ohtlikkust, teise rühma puhul lähtuti andmete puudumisest kasu/riski suhte kohta.

25	✗	Ärge kasutage KVA-ga patsiendil trombemboolia profülaktikaks antiagregantide, kui selle kasutamiseks ei ole muid näidustusi. Tugev soovitus, mõõdukas tõendus.
----	---	---

Trombemboolia keskmise riskiga patsientide vanemates uuringutes oli suhtelise riski vähenemine ASH-ga 20–25% ning veritsusrisk madal (54).

Hilisemas uuringus (55) oli ASH-i veritsusrisk võrreldav VKA-ga: insulti, intrakraniaalset verejooksu ja arteriaalset embooliat esines 1,8% aastast varfariini ja 3,8% ASH-i rühmas, RR 0,48, 95% UV 0,28–0,80, $p = 0,003$), ekstrakraniaalseid verejookse esines 1,4% varfariini ja 1,6% ASH-i rühmas, RR 0,87, 95% UV 0,43–1,73).

Apiksabaaniga võrreldes (56) oli ASH-i veritsusrisk sarnane antikoagulandile, ent efektiivsus väiksem: insulti ja arteriaalset embooliat esines 1,6% aastast apiksabaani rühmas ning 3,7% aastast ASH-i rühmas (HR 0,45; 95% UV 0,32–0,62; $p < 0,001$), olulisi verejookse esines 1,4% aastast apiksabaani rühmas ja 1,2% ASH rühmas (HR 1,13; 95% UV 0,74–1,75; $p = 0,57$), intrakraniaalsete verejooksude hulk oli sarnane.

Töörühm pidas põhjendatuks trombemboolia olulise riski puhul alustada efektiivset ravi antikoagulantidega ning vältida vähem efektiivsete ja võimalik, et sama ohtlike antiagregantide soovitamist.

Südame löögisageduse esmane aeglustamine KVA diagnoosimisel

26	✓	Kui diagnoosite KVA ja patsiendil on vaja aeglustada südame löögisagedust, kasutage beeta-adrenoblokaatorit või mittedihüdropüridiinsed kaltsiumikanali blokaatorid. Tugev soovitus, madal tõendus.
27	✓	Kui KVA-ga patsiendil on südamepuudulikkus või teadaolevalt vähenenud vasaku vatsakese süstoolne funktsioon, kasutage südame löögisageduse esmaseks aeglustamiseks beeta-adrenoblokaatorit, digoksiini või vajadusel nende kombinatsiooni. Tugev soovitus, madal tõendus.
28	✗	Ärge kasutage dekompenseerunud südamepuudulikkusega KVA patsiendil südame löögisageduse aeglustamiseks mittedihüdropüridiinsed kaltsiumikanali blokaatorid. Tugev soovitus, mõõdukas tõendus.
29	✓	Kriitiliselt haigel või vasaku vatsakese tugevasti vähenenud funktsiooniga KVA patsiendil, kellel tahhükardia põhjustab hemodünaamika ebastabiilsust, võite südame löögisageduse aeglustamiseks kasutada intravenooset amiodarooni. Nõrk soovitus, madal tõendus.

Andmed südame löögisagedust vähendavate ravimite toimest ravi pikaajalistele tulemustele (olulised tulemusnäitajad) puuduvad.

Tahhüfrequentse kodade virvendusarütmia diagnoosimisel on esmane eesmärk sümptomeid ja tahhükardiomüopaatia ohtu vähendav ravi südame löögisageduse aeglustamiseks, sealjuures on soovitatav ravimite kiire toime.

Südame löögisagedust vähendavatest ravimitest on kasutusel beeta-adrenoblokaatorid, mittedihüdropüridiinsed kaltsiumi-kanalite blokaatorid ja digoksiin.

On arvukalt uuringuid, mis kinnitavad intravenoossete beeta-adrenoblokaatorite ja kaltsiumikanalite mittedihüdropüridiinsed blokaatorite efektiivsust südame löögisageduse kiirel langetamisel. Töörühma hinnangul olulisemaks peetud tulemusnäitajaid ei ole uuritud.

AHA 2014 juhend (57) esitab uuringutest ülevaate, mille kokkuvõte on järgmine.

- Beeta-adrenoblokaatorid, k.a esmolool, propranolool ja metoprolol, on intravenoosel manustamisel KVA patsiendil efektiivsed südame löögisagedust vähendavad ravimid.
- Intravenoosselt manustatav diltiaseem osutuks tõhusaks ja talutavaks sageduskontrolli ravimiks 83% juhtudest.
- Verapamiil on intravenoosel manustamisel KVA patsiendile efektiivne sageduskontrolli ravim.
- Digoksiin langetab vatsakeste löögisagedust, ent toime ilmneb tunni pärast ning saavutab maksimumi kuue tunniga.
- Amiodaroon on vähem efektiivne kui kaltsiumikanalite blokaatorid ja toime ilmneb aeglasemalt, ent ta põhjustab vähem hemodünaamilist ebastabiilsust. Intravenoosne amiodaroon võib toimida teistmoodi kui suukaudne, vahel kiirendada löögisagedust ja provotseerida eluohtlikke rütmihäired pre-ekstsatsiooniga patsientidel.

Ravimite ohutust hindavatest uuringutest on teada, et diltiaseemil ja verapamiilil on negatiivne inotroopne toime, mis võib vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni langusega patsientidel põhjustada südamepuudulikkuse süvenemist (58).

Töörühm tõdes, et kaua kasutusel olnud ravimite teadusandmed on kaasaja standardi järgi vähesed, ent ravimite toime ja ohutusprofiil on pikaajalise kliinilise kasutamise järel hästi teada ning sellest lähtudes saab anda teiste ravijuhenditega sarnased soovitusel südame löögisageduse esmaseks langetamiseks tahhükardia ventse KVA diagnoosimise korral.

Südame löögisageduse pikaajaline ohjamine

30		Saavutage KVA-ga patsiendil südame löögisagedus alla 110 x/min rahuolekus. Tugev soovitus, madal tõendatus.
31		Kui KVA-ga patsiendil esinevad pärast südame löögisageduse eesmärgväärtuse < 110 x/min saavutamist vatsakeste kõrgest löögisagedusest tulenevad sümptomid, langetage südame löögisagedust alla 80 x/min. Tugev soovitus, madal tõendatus.
32		Kui arstivisiidil on KVA-ga patsiendi südame löögisagedus eesmärgile vastav, ent sümptomid püsivad, võite kasutada südame löögisageduse 24-tunnist jälgimist. Töörühma praktiline soovitus.

KVA patsientide südame löögisageduse soovitatavat eesmärgväärtust on uuritud ühes randomiseeritud uuringus (59) mis hõlmas 614 permanentse KVA-ga patsienti, kes randomiseeriti intensiivse (< 80 x/min rahuolekus ja < 110 x/min mõõdukas koormusel) või vähemintensiivse (< 110 x/min) sageduskontrolli rühma.

Uuringus ei leitud erinevust esmase tulemusnäitaja osas (kardiovaskulaarsurm, hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu, arteriaalne emboolia, veritsus või eluohtlik rütmihäire). Kolmeaastase jälgimisperioodi jooksul esines esmast tulemusnäitajat 12,9% vähemintensiivse sageduskontrolli grupis ja 14,9% intensiivse sageduskontrolli grupis.

Suurem osa patsientidest saavutas vähemintensiivses grupis eesmärgväärtused (304 [97,7%] vs. 203 [67,0%] intensiivses grupis; $p < 0,001$). KVA sümptomite ja kõrvaltoimete sagedus olid sarnased mõlemas grupis.

Sama uuringu teine publikatsioon analüüsis südame löögisageduse vähendamise intensiivsuse mõju elukvaliteedile ning ei leidnud erinevusi (60).

Töörühm lähtus ühe mõõduka kvaliteediga kliinilise uuringu andmetest ning soovitas saavutada kõikidel patsientidel südame löögisagedus vähemalt alla 110 x/min.

Töörühm tõdes, et ilmselt on paljud patsiendid sellise löögisageduse juures veel sümptomaatilised ning sel juhul tuleb sageduskontrolli tõhustada.

Töörühm juhtis tähelepanu, et arstivisiidil hinnatud südame löögisagedus ei pruugi kajastada vastavat näitajat igapäevatoimingute juures ning soovitas ambulatoorset rütmijälgimist juhul, kui sümptomid viitavad tahhükardiale, ent seda arstivisiidil ei esine.

33	✓	Kasutage KVA-ga patsiendil, kes vajab südame löögisageduse aeglustamist, esmalt monoterapiat beeta-adrenoblokaatori või mittedihüdropüridiini kaltsiumikanali blokaatoriga. Valige ravim vastavalt patsiendi sümptomitele, südame löögisagedusele, kaasuvatele haigustele ja patsiendi eelistusele (vt tabel 12). Tugev soovitus, madal tõendus.
34	✓	Kui monoterapia ei leevenda KVA sümptomeid ja sümptomid on arvatavalt tingitud vatsakeste kõrgest löögisagedusest, kaaluge ravimite kombineerimist (beeta-adrenoblokaator, mittedihüdropüridiini kaltsiumikanali blokaator, digoksiin), võttes arvesse koostoimest tulenevaid ohte (vt tabel 12). Nõrk soovitus, madal tõendus.
35	✗	Ärge kasutage permanentse KVA-ga patsientidel südame löögisageduse aeglustamiseks I ja III klassi antiarütmikumide. Tugev soovitus, mõõdukas tõendus.
36	✓	Kui KVA-ga patsiendil on südamepuudulikkus või teadaolevalt vähenenud vasaku vatsakese süstoolne funktsioon (väljutusfraktsioon $\leq 40\%$), kasutage südame löögisageduse aeglustamiseks beeta-adrenoblokaatorit või digoksiini. Tugev soovitus, mõõdukas tõendus.

Südame löögisageduse pikaajaliseks ohjamiseks on kasutusel beeta-adrenoblokaatorid, kaltsiumikanalite mittedihüdropüridiinsed blokaatorid, digoksiin ja harva amiodaroon.

AFFIRM uuringus (61) näisid beeta-adrenoblokaatorid kõige efektiivsemad ja olid enim kasutatud ravimiklass sageduskontrolli saavutamiseks, ent selle uuringu eesmärk ei olnud sageduskontrolli ravimite omavaheline võrdlus.

On hulk ajaloolisi uuringuid, mis võrdlevad väikestel patsiendirühmadel üksikute ravimite lühiajalist mõju südame löögisagedusele võrreldes platseeboga. Valdavalt on need ebaadekvaatsed meetodikaga ning ei kajasta tulemusnäitajaid, mida töörühm oluliseks pidas.

Tõenduse ülevaade on esitatud NICE 2014 juhendis (24). Kui ristuva uuringukavaga uuringud kõrvale jäeti, leiti kolm asjakohast kliinilist uuringut, mis näitasid järgnevat.

- Väga madala kvaliteediga andmed ühest uuringust (N = 738) näitavad, et 21 kuud kestnud kasutamise järel ei erinenud suurem beeta-adrenoblokaatori ja platseebo rühmades (sama kinnitas hilisem meta-analüüs, 62).
- Väga madala kvaliteediga andmed ühest uuringust (N = 100) näitasid, et 21 ravikuu jooksul hospitaliseeriti südamepuudulikkuse tõttu rohkem beeta-adrenoblokaatorit kasutanud patsiente võrrelduna platseeboga.
- Väga madala kvaliteediga andmed ühest uuringust (N = 46) näitasid, et KVA ja südamepuudulikkusega patsientidel on kuuendal ravikuul digoksiin efektiivsem kui beeta-adrenoblokaator südame 24 tunni keskmise löögisageduse langetamisel.
- Madala kvaliteediga andmed ühest uuringust (N = 100) näitasid, et pärast kuuekuulist kasutamist puudub kliiniline erinevus dikoksiini ja beeta-adrenoblokaatori vahel vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni muutuses.
- Väga madala kvaliteediga andmed ühest uuringust (N = 15) näitasid, et puudus kliiniline erinevus digoksiini ja amiodaroonil toimel vatsakeste sagedusele füüsilisel koormusel.

Töörühm lähtus soovitusi andes pikaajalise kliinilise kasutamise andmetest ja NICE ravijuhendi koostamise käigus valminud ülevaatest, mida kinnitas ka üks hilisem meta-analüüs.

Töörühm soovitas kroonilise sageduskontrolli saavutamiseks beeta-adrenoblokaatoreid, kaltsiumikanalite mittedihüdropüridiinsed blokaatoreid ja vajadusel neile digoksiini lisamist.

Töörühm arutas ka hiljutisi epidemioloogiliste vaatlusuuringute ja randomiseeritud uuringu *post-hoc* analüüsi tulemusi, mis viitavad digoksiini võimalikule suuremust suurendavale toimele (63). Uuringute andmed on vastukäivad, ent töörühm pidas oluliseks ravimi plasmakontsentratsiooni jälgimist ning selle hoidmist võimalikult madalas toimivas vahemikus.

Töörühm oli kahtlev beeta-adrenoblokaatori, kaltsiumikanali blokaatori ja digoksiini kolmikkombinatsiooni kasutamise ohutuses.

Töörühm rõhutas, et amiodaroon võib küll olla efektiivne südame löögisageduse ohjamisel, ent tema pikaajalise kasutamisega kaasnevad ohtlikud ekstrakardiaalsed kõrvaltoimed.

Kuna antiarütmikumidel on proarütmiline toime ning need on südame löögisageduse aeglustamisel väheefektiivsed, anti soovitus nende kasutamise vältimiseks, kui ravi eesmärk on sageduskontroll. Eesti praktikas on arvukalt juhtumeid, kus nende ravimite kasutamist permanentse KVA puhul ei ole lõpetatud ning töörühm rõhutas, et seda tuleks teha.

Sarnaselt südame löögisageduse esmasele aeglustamisele KVA diagnoosimise korral soovitas töörühm vasaku vatsakese vähenenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkuse puhul ka pikaajaliseks kasutamiseks beeta-adrenoblokaatoreid ja digoksiini. Töörühm rõhutas beeta-adrenoblokaatorite puhul piisava annuse kasutamise olulisust. Digoksiini kasutamisel on vaja jälgida, et ravimi plasma-kontsentratsioon oleks toimiva vahemiku madalamas osas.

Tabel 12. Südame löögisagedust aeglustavad ravimid

Ravim	Veenisene manustamine	Südame löögisageduse pikaajaline aeglustamine	Kõrvaltoimed	Märkused
Beeta-adrenoblokaatorid, mida soovitatakse KVA puhul				
Bisoprolool	-	1,25-20 mg üks kord päevas või kahe annusena	Kõige sagedasemad kaebused on väsimus, peavalu, perifeerne turse, ülemiste hingamisteede sümptomid, seedetrakti sümptomid ja peeringlus. Kõrvaltoimete hulgas on bardükardia, atriiventrikulaarblokaad ja hüpotensioon.	Bronhospasm esineb harva – astma puhul soovitatakse beeta-1 selektiivseid ravimeid (väliste karvedilooli). Vastunäidustatud ägeda südamepuudulikkuse ja varasema raske bronhospasmi puhul.
Karvedilool	-	3,125-50 mg kaks korda päevas		
Metoprolool	2,5-10 mg boolus, võib vajadusel korrata.	100-200 mg päevas, annustamine vastavalt preparaadile		
Nebivolool	-	2,5-10 mg üks kord päevas või kahe annusena		
Esmolool	0,5 mg/kg boolus 1 min jooksul, siis 0,05-0,25 mg/kg/min.	-		
Kaltsiumikanalite blokaatorid				
Diltiaseem	15-25 mg boolus, võib vajadusel korrata.	60 mg 3 korda päevas kuni kokku 360 mg päevas (120-360 mg toimeainet modifitseeritult vabastava tabletina üks kord päevas)	Kõige sagedasemad kaebused on peeringlus, halb enesetunne, väsimus, peavalu, kuumahood, seedetrakti sümptomid ja turse. Kõrvaltoimete hulgas on bardükardia, atriiventrikulaarblokaad ja hüpotensioon (verapamiil võib põhjustada tablettina üks kord päevas).	Beeta-adrenoblokaatoritega kombineerides tuleb olla ettevaatlik. Vähendage annust maksakahjustuse korral ja vähendage algannust neerupuudulikkuse puhul. Vastunäidustatud vasaku vatsakese puudulikkuse puhul, kui esineb kopsupais või väljutusfraktsioon on alla 40 %.
Verapamiil	2,5-10 mg boolus, võib vajadusel korrata.	40-120 mg 3 korda päevas (120-480 mg toimeainet modifitseeritult vabastava tabletina üks kord päevas).		
Südameglükosiidid				
Digoksiin	0,5 mg boolus (0,75-1,5 mg 24h jooksul jagatuna mitmeks annuseks).	0,0625-0,25 mg päevas	Kõige sagedasemad kaebused on seedetraktisümptomid, peeringlus, hägustunud nägemine, peavalu ja lööve. Mürgistuse korral (kui seerumi-/plasma-kontsentratsioon on üle 2 ng/mL) põhjustab digoksiin rütmihäireid ning võib süvendada südamepuudulikkust, eriti kui kaasub hüpokaleemia.	Digoksiini kõrget seerumi-/plasma-kontsentratsiooni seostatakse suurenenud suremusega, soovitatav vahemik on 0,5–0,9 ng/mL. Enne ravi alustamist kontrollige patsiendi neerufunktsiooni ja vähendage annust, kui neerufunktsioon on langenud. Vastunäidustatud lisajuhtetee, ventrikulaarse tahhükardia ja väljavoolutrakti obstruktsiooniga hüpertroofilise kardiomiopaatia korral.
Eriolukorrad				
Amiodaroon	300 mg 250 ml 5% glükoosilahuses 30-60 min jooksul, soovitatavalt tsentraalveeni. Kui on vaja jätkata, võib manustada 900 mg 24h jooksul, soovitatavalt tsentraalveeni.	200 mg päevas	Hüpotensioon, bradükardia, iiveldus, QT aja pikenedamine, kopsukahjustus, nahavärvuse muutus, kilpnäärme funktsiooni häire, ladestused sarvkestas, ekstrasvatsiooniga nahareaktsioon.	Võimalik lisaravim, kui teiste ravimite kombineerimisel ei saavutata südame soovitud löögisagedust.

Siinusrütmi taastav ja säilitav ravi

37	✓	Kui KVA põhjustab patsiendi hemodünaamika ebastabiilsust, tehke kohe elektriline kardioversioon. Tugev soovitus, madal tõendus.
38	✓	Kui KVA põhjustab patsiendi hemodünaamika ebastabiilsust ja elektriline kardioversioon ei ole võimalik, võite siinusrütmi taastamiseks kasutada intravenooset amiodarooni. Nõrk soovitus, madal tõendus.

Rütmihäirest tingitud hemodünaamilise ebastabiilsuse puhul on vaja siinusrütm võimalikult kiiresti taastada. Elektrilise kardioversiooni efektiivsus on ligikaudu 90%. Farmakoloogiline kardioversioon on vähem efektiivne ning ravimite valik ägeda haigusseisundi olukorras piiratud. Sellest lähtudes andis töörühm soovitus eelistada elektrilist kardioversiooni.

39	✓	Kaaluge siinusrütmi taastamist KVA-ga patsientidel, kellel peale südame löögisageduse eesmärgi saavutamist sümptomid püsivad või kellel sageduse eesmärki ei õnnestu saavutada. Nõrk soovitus, madal tõendus.
----	---	--

Üks süsteemne ülevaade leidis seitse uuringut, milles võrreldi sageduskontrolli siinusrütmi taastamise ja säilitamisega (64). Suremuse ja trombemboolia tulemused olid võrreldavad. Üks randomiseeritud uuring näitas siinusrütmi säilitava ravi puhul elukvaliteedi paremust ning üks suur vaatlusuuring viitas selle strateegia puhul võimalikule paremale elulemusele viie- ja kaheksaastase jälgimisperioodi järel.

Töörühm võttis arvesse kahe strateegia võrreldavaid kaugtulemusi randomiseeritud uuringuis ning siinusrütmi taastamise ja säilitamise peamiselt sümptomaatilist eesmärki. Samuti võeti arvesse siinusrütmi säilitamiseks vajalike antiarütmikumide kõrvaltoimeid.

Sellest lähtudes pidas töörühm ravistrateegia valikul õigeks individuaalset lähenemist. Töörühm andis nõrga soovitus kaaluda siinusrütmi taastamist ja säilitamist patsientidel, kellel sümptomid püsivad peale sageduskontrolli saavutamist, ning patsientidel, kellel sageduskontrolli strateegia ei ole tõhus.

40	✓	Alla 48 tunni kestnud KVA puhul võite siinusrütmi taastamiseks kasutada nii elektrilist kui ka farmakoloogilist kardioversiooni (vt tabel 13). Arvestage oma kogemuse ja patsiendi eelistusega. Nõrk soovitus, mõõdukas tõendus.
41	✓	Üle 48 tunni kestnud KVA puhul eelistage siinusrütmi taastamiseks elektrilist kardioversiooni. Tugev soovitus, mõõdukas tõendus.

Hiljutise kirjanduse ülevaate (65) andmeil ei ole kahte kardioversioonimeetodit usaldusväärses kliinilises uuringus võrreldud. Farmakoloogilist kardioversiooni platseeboga võrreldavad uuringud näitavad farmakoloogilise kardioversiooni madalamat varajast efektiivsust võrreldes elektrilise kardioversiooniga. Elektrilise kardioversiooni efektiivsus on üle 90%, ent see kahaneb, kui KVA kestus on pikem.

Farmakoloogiliseks kardioversiooniks on KVA lühiajalise kestuse korral kasutusel flekainiid, propafenoon, ibutiliid, dofetiliid ja amiodaroon. Kauem kui seitse päeva kestva KVA korral on mõningaid andmeid dofetiliidi, amiodarooni ja ibutiliidi efektiivsusest. Struktuurse südamehaiguse puhul on valik piiratum.

Veeni manustatud flekainiid taastab siinusrütmi hiljuti tekkinud KVA puhul 67–92% juhtudel kuue tunni jooksul ning on efektiivsem kui prokaiinamiid, sotalool, propafenoon ja amiodaroon. Kasutatakse ka 200–300 mg suukaudset annust. Veeni manustamise efektiivsus on võrreldav suure (100–400 mg) suukaudse annusega, ent toime on kiirem (52 vs. 110 min). Flekainiid ei sobi struktuurse südamehaiguse puhul.

Propafenoon on efektiivsem paroksüsmaalse KVA puhul võrreldes persisteeruvaga, efektiivsus läheneb flekainiidi omale. Ka propafenoon ei sobi struktuurse südamehaiguse puhul. Uuringutest selgub, et veeni manustamise puhul taastas propafenoon siinusrütmi 23–54% juhtudest, olenevalt KVA kestusest. Suur suukaudne annus (450–600 mg) taastas siinusrütmi 56–83% patsientidest, olenevalt KVA kestusest.

Amiodaroon ei ole eriti tõhus ravim kiireks kardioversiooniks, siinusrütm taastub tunde hiljem kui flekainiidi, propafenooni või vernakalandi kasutamisel. Suukaudsel kasutamisel taastub siinusrütm kuni 25% patsientidest umbes kuue nädalase kasutamise järel. Ravim aeglustab oluliselt vatsakeste löögisagedust.

Vernakalant on uus veeni manustatav antiarütmikum siinusrütmi taastamiseks. Siinusrütm taastub 10 minuti jooksul umbes 50% alla kaheksa päeva kestnud KVA-ga patsientidest. Vernakalant on efektiivsem kui intravenoosne amiodaroon, kuid seda ei ole võrreldud teiste antiarütmikumidega.

Elektrilise kardioversiooni tüsistustena tuuakse välja rütmihäired, peamiselt bradükardia. Hiljutises uuringus oli selle sageduseks 0,9% (asüstoolia > 5 sek, bardükardia < 40 x/min), sekkumist vajavat ventrikulaarset tahhükardiat ei esinenud (66).

Lisaks madalamale efektiivsusele tuuakse ülevaates farmakoloogilise kardioversiooni puudustena välja pikem EKG-jälgimise vajadus (umbes 50% ravimi terminaalsest poolväärtusajast), IA ja IC rühma ravimite puhul oht 1:1 ülejuhteks, kui KVA muutub kodade laperdusarütmiaiks (selle ennetamiseks on kasutatud lisaks AV juhtivust aeglustavat ravimit).

Farmakoloogilise kardioversiooni eelisena tuuakse välja asjaolu, et see ei vaja sedatsiooni ja on seetõttu võimalik inimeste puhul, kellele sedatsioon on vastunäidustatud.

Üks hiljutine majandusanalüüside ülevaade viitas, et kõik leitud analüüsid peale ühe näitasid, et elektriline kardioversioon on tervishoiusüsteemi perspektiivist kulutõhusam kui farmakoloogiline (67).

Töörühm tõdes, et elektriline kardioversioon on tõendatult tõhusam kui farmakoloogiline, eriti pikemat aega kestnud KVA puhul. Ent arstidel võib olla erinev kogemus, ohutu sedatsioon ei pruugi olla kõikjal kättesaadav ja patsientidel võib olla kindlaid eelistusi kardioversiooni meetodi suhtes. Töörühm võttis arvesse ka majandusanalüüside ülevaadet, mis viitas, et peaaegu kõigis analüüsides oli elektriline kardioversioon majanduslikult mõistlikum.

Seetõttu anti soovitus lähtuda alla 48 tundi kestnud KVA puhul siinusrütmi taastamise meetodit valides kogemusest ja patsiendi eelistusest, pikemat aega kestnud KVA puhul anti tugev soovitus eelistada elektrilist kardioversiooni.

Tabel 13. Farmakoloogiline kardioversioon

RavimM	anustamisviisE	simene annus	Edasine annustamine	Ohud
Flekainiid	Suukaudne	200-300 mg	-	Hüpotensioon, kodade kaperdus 1:1 ülejuhtega, QT aja pikenemine. Ärge kasutage isheemiatõve ja/või olulise struktuuraalse südamehaigusega patsientidel.
	Veenisisene	1,5-2 mg/kg 10 min jooksul		
Amiodaroon	Veenisisene (suur perifeerne veen või tsentraalveen)	5-7 mg/kg 1-2 tunni jooksul	50 mg/h (kokku kuni 1g) 24h jooksul	Flebiit, hüpotensioon, bradükardia, atrioventrikulaarblokaad. Aeglustab vatsakeste löögisagedust. Siinusrütm taastub aeglaselt (8-12 tunni jooksul).
Propafenoon	Suukaudne	450-600 mg	-	Hüpotensioon, kodade kaperdus 1:1 ülejuhtega, QRS kestuse vähenemine. Ärge kasutage isheemiatõve ja/või olulise struktuuraalse südamehaigusega patsientidel.
	Veenisisene	1,5-2 mg/kg 10 min jooksul		
Ibutiliid	Veenisisene	1 mg 10 min jooksul	10 min möödudes veelkord 1 mg 10 min jooksul	QT aja pikenemine, polümorfne ventrikulaarne tahhükardia/torsades de pointes (3-4% patsientidest). Aeglustab vatsakeste löögisagedust. Ärge kasutage QT aja pikenemise, hüpokaleemia, vasaku vatsakese raske hüpertroofia või madala väljutusfraktsiooni puhul.
Vernakalant	Veenisisene	3 mg/kg 10 min jooksul	15 min möödudes 2 mg/kg 10 min jooksul	Hüpotensioon, iselimeeruvad ventrikulaarsed rütmihäired, QT aja ja QRS kestuse pikenemine. Ärge kasutage, kui patsiendi süstoolne arteriaalne rõhk on alla 100 mm Hg, ägedast kornaarsündroomist on möödunud alla 30 päeva, esineb NYHA III-IV klassi südamepuudulikkus, QT aja pikenemine (korrigeerimata QT aeg üle 440 ms) või aordiklapi raske stenoos.

42		Kardioversiooni järel määrake patsiendile neljaks nädalaks antikoagulatsioon ka siis, kui ei esine trombemboolia riskifaktoreid. Trombemboolia suurenenud risk kaasneb nii farmakoloogilise kui ka elektrilise kardioversiooniga ja püsib esimeste nädalate jooksul peale kardioversiooni. Töörühma praktiline soovitus.
43		Siinusrütmi tohib hemodünaamiliselt stabiilsel antikoaguleerimata KVA haigel taastada, kui on kindel, et kodade virvendusarütmia on kestnud alla 48 tunni. Arvestage, et KVA võib olla asümptomaatiline ja patsient võib selle tekkimise aega valesi hinnata, eriti normofrekventse KVA puhul. Töörühma praktiline soovitus.
44		Siinusrütmi tohib hemodünaamiliselt stabiilsel KVA-ga patsiendil taastada, kui patsient on olnud adekvaatselt antikoaguleeritud vähemalt kolm nädalat või söögitorukaudsel ehk kardioograafilisel uuringul on välistatud trombid südameõntes. Töörühma praktiline soovitus.

Töörühm otsustas anda praktilisi soovitusi trombemboolia ja antikoagulatsiooni kohta seoses kardioversiooniga.

Rahvusvaheliselt on konsensusele jõutud, et antikoaguleerimata patsiendil on siinusrütmi taastamise järgne trombemboolia risk aktsepteeritavalt väike kuni 48 tundi kestnud rütmihäire puhul (7).

Trombemboolia risk on seotud siinusrütmi taastamise ja mitte kardioversiooni meetodiga, st risk on olemas ka farmakoloogilise kardioversiooni puhul.

Praktiline kogemus ja elektriliste kardiostimulaatorite kontrolli andmestik näitab, et patsiendid ei ole sageli võimelised rütmihäire tekke aega täpselt hindama. Ebakindluse puhul on mõistlik patsient vähemalt kolmeks nädalaks enne kardioversiooni antikoaguleerida või teha südameõntes trombid välistamiseks söögitorukaudne ehk kardioograafiline uuring.

45		Harvade sümptomaatiliste paroksüsmidega KVA patsiendile, kellel siinusrütm ise ei taastu ning kellele sama ravimit on varem haiglas siinusrütmi taastamiseks edukalt ja ohutult kasutatud, võite soovitada siinusrütmi taastamiseks propafenooni (450–600 mg) või flekainiidi (200–300 mg) ühekordse suukaudse annuse kasutamist (nn tablett taskus ravi). Kui patsient ei ole püsiravil beeta-adrenoblokaatori või mittedi-hüdropüridiini kaltsiumikanali blokaatoriga, tuleb koos antiarütmikumiga võtta beeta-adrenoblokaatorit. Nõrk soovitus, mõõdukas tõendus.
----	---	--

„Tablett taskus“ (ingl *pill-in-the-pocket*) on farmakoloogilise kardioversiooni viis, kus patsient kasutab varem kontrollitud tingimustes manustatuna efektiivseks ja ohutuks osutunud antiarütmikumi, kui tal tekib sümptomaatiline KVA.

Flekainiidi ja propafenooni efektiivsus siinusrütmi taastamisel on „tablett taskus“ strateegia puhul hinnanguliselt 50–80%. Enamasti peetakse vajalikuks beeta-adrenoblokaatori või kaltsiumikanalite mittedi-hüdropüridiini blokaatori kasutamist koos antiarütmikumiga, kui üks neist ravimirühmadest ei ole püsiravis kasutusel (et vältida 1:1 atrioventrikulaarset ülejuhtivust, kui KVA läheb üle kodade laperdusarütmiks).

Hiljutine ülevaade (65) tõdes, et hea kvaliteediga uuringuid, kus oleks võrreldud koduse ja haiglapõhise farmakoloogilise kardioversiooni strateegiaid, ei ole.

Ühes prospektiivses enne-pärast kavandiga uuringus (68) leiti, et paroksüsmaalse KVA-ga patsientide puhul oli keskmine erakorralise ravi vajadus nii haiglasse pöördumiste kui ka hospitaliseerimiste arvu poolest ühes kuus „tablett taskus strateegia“ puhul märkimisväärselt madalam (kasutati IC klassi antiarütmikume). Erakorralise meditsiini osakonna visiite ja hospitaliseerimisi oli uurimisperioodi ajal märkimisväärselt vähem, võrrelduna uuringus osalemise eelse aastaga. Uuringus osalenud 165 patsiendil (79%) oli kokku 618 arütmia episoodi, millest 569 episoodi (92%) lahenes 36 ± 93 minuti jooksul peale sümptomite teket. Keskmine jälgimisaeg oli selles uuringus 15 ± 5 kuud. Ravi oli edukas 534 episoodi puhul (94%) ja aeg sümptomite kadumiseni oli 113 ± 84 minutit. Ravi oli efektiivne 139 patsiendi arütmiahoo puhul (84%). Kõrvaltoimeid esines ühe või mitme arütmiaepisoodi ajal 12 patsiendil (7%), k.a kodade laperdust (1 patsiendil) ja mittekardiaalseid kõrvaltoimeid (11 patsiendil). Osalenud patsiendid olid 18–75-aastased, vasaku vatsakese väljutusfraktsioon oli suurem kui 50%, anamneesis ei olnud rasket südamehaigust, süstoolne vererõhk oli kõrgem kui 100 mmHg ja südame löögisagedus suurem kui 70 lööki minutis. Kasutati flekainiidi ja propafenooni.

Teises uuringus (69) kasutati propafenooni 600 mg annusena suukaudselt ja leiti, et see on ohutu ja efektiivne 56–83% juhtudel, sõltudes KVA kestusest ja jälgimisperioodi pikkusest.

Ühes süsteemses tõhususe ja kulutõhususe ülevaates ning modelleeritud analüüsis (70) leiti, et „tablett taskus“ strateegia flekainiidi või propafenooni kasutades on marginaalselt vähem efektiivne kui siinusrütmi taastamine haiglas või pidev siinusrütmi säilitav ravi (vähem QALY-sid), ent ka odavam. Viidati ka, et patsiendid võivad eelistada kodust ravi.

Töörühm leidis, et kodune kardioversioon on hea ravivõimalus arukate, varem kontrollitud tingimustes sama ravimit edukalt kasutanud patsientide ravis.

Töörühm tõdes, et patsientide valik peab ohutuse tagamiseks olema väga hoolikas.

Töörühm nõustus kirjanduses avaldatud seisukohaga, et osad patsiendid võivad eelistada kodust kardioversiooni ja andis nõrga soovitus seda valitud patsientidel koos sageduskontrolli tagava ravimiga kasutada.

46	✓	Kui sümptomaatiliste paroksüsmidega KVA puhul on koostöös patsiendiga valitud siinusrütmi säilitav ravistrateegia, kasutage esimese siinusrütmi säilitava ravimina beeta-adrenoblokaatorit. Tugev soovitus, mõõdukas tõendus.
47	✓	Kui sümptomaatiliste paroksüsmidega KVA puhul on koostöös patsiendiga valitud siinusrütmi säilitav ravistrateegia ja beeta-blokaatori kasutamine on vastunäidustatud või see ei ole tõhus, valige antiarütmiline ravim, lähtudes ohutusest ning kaasuvatest haigustest (vt tabel 14). Tugev soovitus, väga madal tõendus.
48	✗	Ärge kasutage IC klassi antiarütmikumide (flekainiid, propafenoon) südame isheemiatõve ja struktuurse südamehaigusega patsientidel. Tugev soovitus, mõõdukas tõendus.
49	✗	Ärge kasutage amiodarooni pikaajaliselt, välja arvatud juhul, kui on kindel vajadus siinusrütmi säilitava ravi järele ja teised antiarütmikumid ei ole efektiivsed või on vastunäidustatud. Tugev soovitus, kõrge tõendus.

Siinusrütmi säilitavate ravimite efektiivsuse ja ohutuse süsteemne ülevaade oluliste tulemusnäitajate kaupa on koostatud NICE 2014 ravijuhendi (24) tarvis. Enamiku uuringute kliinilise tõenduse kvaliteet on väga madal kuni keskmine.

Suremus:

Madala kvaliteediga tõendus:

- Propafenoon amiodaroon on andnud uuringute andmel suremuse osas vastukäivaid tulemusi (viis uuringut, N = 1098).
- Sotalool ei vähenda suremust platseeboga võrreldes (12 uuringut, N = 3002).
- Disopüramiid, beeta-blokaatorid ja amiodaroon on andnud uuringute andmel suremuse osas vastukäivaid tulemusi (kaheksa uuringut, N = 1381).

Väga madala kvaliteediga tõendus:

- Flekainiid võib olla efektiivsem võrreldes propafenooniga, kuid ka propafenoon võib suremust vähendada (üks uuring, N = 297).
- Amiodaroon võib olla efektiivsem I klassi antiarütmikumidest ja on võimalik, et amiodaroon vähendab suremust (üks uuring, N = 643).
- Amiodaroon võib olla efektiivsem sotaloolist, kuid on võimalik, et ka sotalool vähendab suremust (üks uuring, N = 1113),
- III klassi antiarütmikumid võivad olla efektiivsemad kui I klassi antiarütmikumid, kuid on võimalik, et ka I klassi antiarütmikumid vähendavad suremust (üks uuring, N = 2875).
- Amiodaroon võib olla dronedaroonist kliiniliselt vähem efektiivne, kuid on võimalik, et amiodaroon vähendab suremust (üks uuring, N = 504).
- Sotalooli ja I klassi antiarütmikumide toimes ei ole kliinilist erinevust, välja arvatud kinidiini puhul (neli uuringut, N = 594).

KVA kordumine

Nõrga kuni keskmise tugevusega tõendus näitab, et flekainiid, propafenoon, amiodaroon ja sotalool on kliiniliselt efektiivsed võrreldes platseeboga (24 uuringut, N = 4249).

Madala kvaliteediga tõendus näitab, et disopüramiid ja beeta-adrenoblokaatorid võivad olla kliiniliselt efektiivsed võrreldes platseeboga (neli uuringut, N = 708)

Amiodaroon on kliiniliselt efektiivsem võrreldes:

- I klassi antiarütmikumidega (mõõduka kvaliteediga tõendus, neli uuringut, N = 643)
- sotalooliga (mõõduka kvaliteediga tõendus, viis uuringut, N = 1113)
- dronedarooniga (kõrge kvaliteediga tõendus, üks uuring, N = 504)

Väga madala kvaliteediga tõendus näitab, et järgnevate ravimite toimes ei pruugi olla olulisi erinevusi:

- flekainiid ja propafenoon (kaks uuringut, N = 297)
- sotalool ja I klassi antiarütmikumid, v.a kinidiin (neli uuringut, N = 594)
- sotalool ja beeta-adrenoblokaatorid (kaks uuringut, N = 263)

Madala kvaliteediga tõendus viitas, et III klassi antiarütmikumide ja I klassi antiarütmikumide vahel ei pruugi olla erinevust, kuid trend viitas III klassi antiarütmikumide võimalikule suuremale efektiivsusele (seitse uuringut, N = 1603).

Ravimite ärajätmine kõrvaltoimete tõttu

Leiti madala kuni keskmise kvaliteediga tõendus, et disopüramiidi, flekainiidi, propafenooni, beeta-blokaatori, amiodarooni ja sotalooli tarvitamise korral esines rohkem ravimite ärajätmist kõrvaltoimete tõttu võrreldes platseeboga (26 uuringut, N = 4838).

Järgnevatel juhtudel esines rohkem ravimite katkestamist kõrvaltoimete tõttu:

- I klassi ravimid võrreldes disopüramiidiga (madal tõenduse kvaliteet, üks uuring, N = 113).
- I klassi ravimid võrreldes amiodarooniga (väga madal tõenduse kvaliteet, neli uuringut, N = 652).
- Amiodaroon võrreldes dronedarooniga (keskmise kvaliteediga tõendus, üks uuring, N = 504).
- I klassi ravimid välja arvatud kinidiin võrreldes sotalooliga (madala kvaliteediga tõendus, neli uuringut, N = 567).
- Sotalool võrreldes teiste beeta-blokaatoritega (madala kvaliteediga tõendus, kaks uuringut, N = 263).

Väga madala kvaliteediga tõendus viitas, et järgnevatel juhtudel esines rohkem ravimi ära jätmist kõrvaltoimete tõttu:

- Propafenoon võrreldes flekainiidiga, kuid efektiivsuses oli eelis propafenooni (kaks uuringut, N = 297).
- Amiodaroon võrreldes sotalooliga, kuid efektiivsuses oli eelis amiodaroonil (neli uuringut, N = 618).
- I klassi ravimid võrreldes III klassi ravimitega, ka efektiivsuses oli eelis III klassi ravimeil (seitse uuringut, N = > 100).

Töörühm pidas väga oluliseks valida siinusrütmi säilitav ravim vastavalt ohutusele. Sellest lähtudes anti soovitus kasutada esimese valikuna beeta-adrenoblokaatorit, mis on teadaolevalt vähem efektiivne, ent ohutum kui teised võimalikud ravimid.

Eesti praktika varieeruvust silmas pidades anti tugev soovitus mitte kasutada Ic klassi antiarütmikumide isheemiatõve ja struktuurse südamehaiguse puhul ning hoiati amiodarooni pikaajalisel kasutamisel tekkida võivate ohtlike ekstrakardiaalsete kõrvaltoimete eest. Amiodarooni soovitatatakse kasutada vaid patsientidel, kellel on kindel näidustus siinusrütmi säilitavaks raviks ning kellel teised antiarütmikumid ei toimi või ei sobi.

Tabel 14. Suukaudsed arütmia ravimid siinusrütmi säilitamiseks

Ravim	Annus	Vastunäidustused ja hoiatused	Ravi katkestamist nõudvad ohumärgid	Atrioventrikulaarse ülejute aeglustumine	EKG jälgimine ravi alustades
Amiodaroon	600 mg päevas mitmeks annuseks jagatuna 4 nädalat, 400 mg päevas 4 nädalat, edasi 200 mg üks kord päevas.	Ettevaatust kasutamisel koos QT aega pikendavate ravimitega ja patsientidel, kellel on südame erutustekke või -juhte häired. Varfariini ja digoksiini annust tuleb vähendada. Statiinidest tingitud müopaatia oht suureneb. Ettevaatust kasutamisel maksahaigusega patsientidel.	QT aeg üle 500 ms.	10-12 lööki minutis.	Enne ravi alustamist, 1 nädal ja 4 nädalat pärast alustamist.
Dronedaroon	400 mg kaks korda päevas	Vastunäidustatud NYHA III-IV klassi või ebasabiilse südamepuudulikkuse puhul, QT aega pikendavate ravimite ja CYP3A4 inhibiitorite (verapamil, diiltaseem, seenevastased asooliidid) kasutamise korral ning kui kreatiniini kliirens on alla 30 ml/min. Digoksiini, beeta-adrenoblokaatorite ja mõnede statiinide annust tuleb vähendada. Seerumi kreatiniini tase 10 kuni 20 µmol/L on tavaline ja ei viita neerufunktsiooni halvenemisele. Ettevaatust kasutamisel maksahaigusega patsientidel.	QT aeg üle 500 ms.	10-12 lööki minutis.	Enne ravi alustamist, 1 nädal ja 4 nädalat pärast alustamist.
Flekainiid	100-150 mg kaks korda päevas	Vastunäidustatud, kui kui eGFR (CKD-EPI) on alla 50 ml/min/1,73 m ² , patsiendil on maksahaigus, südame isheemiatõbi või vasaku vatsakese langunud väljutusfraktsioon. Ettevaatust kasutamisel patsientidel, kellel on südame erutustekke või -juhte häired. CYP2D6 inhibiitorid (nt fluoksetiin, tritsüklilised antidepressandid) suurendavad plasmakontsentratsiooni.	QRS kestuse pikenemine üle 25% ravieelsega võrreldes.	-	Enne ravi alustamist, 1. päeval ja 2.-3. päeval pärast alustamist.
Propafenoon	150-300 mg kolm korda päevas	Vastunäidustatud, kui patsiendil on südame isheemiatõbi või vasaku vatsakese langunud väljutusfraktsioon. Ettevaatust kasutamisel patsientidel, kellel on südame erutustekke või -juhte häired, neeru- või maksakahjustus, astma. Suurendab digoksiini ja varfariini seerumi-/plasmakontsentratsiooni.	QRS kestuse pikenemine üle 25% ravieelsega võrreldes.	Vähene	Enne ravi alustamist, 1. päeval ja 2.-3. päeval pärast alustamist.
Sotalool	80-160 mg kaks korda päevas	Vastunäidustatud vasaku vatsakese olulise hüpertroofia, vasaku vatsakese langunud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkuse, astma, QT aja pikendamise, hüpokaleemia ja eGFR (CKD-EPI) <50 ml/min/1,73 m ² puhul. Neerufunktsiooni mõõduka languse puhul tuleb annust hoolikalt kohandada.	QT aeg üle 500 ms. QT aja pikemine rohkem kui 60 ms ravi alustamisel.	Sarnane beeta-adrenoblokaatori suurele annusele.	Enne ravi alustamist, 1. päeval ja 2.-3. päeval pärast alustamist.

50		Sagedaste sümptomaatiliste paroksüsmidega KVA puhul kaaluge patsiendi suunamist kateeterablatsioonile. Töörühma praktiline soovitus.
51		Kasutage angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorit (või selle talumatuse korral angiotensiini retseptori blokaatorit) ja beetablokaatorit südamepuudulikkuse ja vähenenud väljutusfraktsiooniga patsientidel, et ennetada kodade virvendusarütmia uue paroksüsmi teket. Tugev soovitus, mõõdukas tõendus.

Arvestades antiarütmilise ravi kõrvaltoimeid ning mõõdukat efektiivsust, kaalus töörühm ablatsioonravi kasutamist siinusrütmi säilitamisel. Arvestades ravimeetodi vähest kättesaadavust Eestis jäeti selle kliinilise tõenduse hindamine ravijuhendi käsituslasest välja ning töörühm soovitas lähtuda Euroopa Kardioloogide Seltsi juhendi seisukohtadest. Lühike kokkuvõte patsiendi ablatsioonraviks sobivuse hindamiseks ja rütmihäirete spetsialistile suunamiseks on lisas 4.

Mitmed südamepuudulikkuse uuringud viitavad, et ravi AKE inhibiitori või ARB-iga vähendab vasaku vatsakese düsfunktsiooni või hüpertensiooniga patsientidel uue KVA teket (7).

Töörühm leidis, et on kohane rõhutada nende ravimite lisakasu KVA ärahoidmisel vasaku vatsakese vähenenud väljutusfraktsiooniga ja südamepuudulikkusega patsientidel, kellel siinusrütmi säilimine võib olla hemodünaamiliselt soodne.

Ravijuhendi koostamine

Kodade virvendusarütmia ravi- ja käsitusjuhendi koostamise algatas Eesti Kardioloogide Selts 2015. aastal. Moodustati töörühm ning sekretariaat ja alustati ravijuhendi koostamist (mõlema koosseisud on esitatud ravijuhendi alguses). Töörühma ning sekretariaadi liikmeteks kutsuti asjakohaste kutsealade esindajad: kardioloogia, peremeditsiin, sisehaigused, erakorraline meditsiini, kiirabi, õendus ning Eesti Haigekassa esindajad.

Eesti Haigekassa ravijuhendite nõukoda kinnitas 2017. aasta mais kodade virvendusarütmia ravi- ja käsitusjuhendi käsitusala, mis koosneb 17-st PICO formaadis kliinilisest küsimusest. Ravijuhendi käsitusala, ravijuhendi täisversioon, tõendusmaterjali kokkuvõtted, soovitude kokkuvõtted, ravijuhendi rakenduskava, koosolekute protokollid ning ravijuhendi koostajate huvide deklaratsioonide kokkuvõte on veebilehel www.ravijuhend.ee.

Ravijuhendi koostamisel lähtuti „Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamatu“ (2011) põhimõtetest. Kliiniliste küsimuste arutamiseks ning soovitude sõnastamiseks pidas töörühm 9 koosolekut. Iga koosoleku alguses vaadati läbi töörühma ja sekretariaadi liikmete võimalike majanduslike huvide deklaratsioonid ning veenduti otsustajate kallutamatuses. Koosolek oli otsustusvõimeline, kui kohal oli vähemalt 2/3 töörühma liikmetest. Koosolekute otsused olid konsensuslikud. Sekretariaat valmistas igaks koosolekuks ette kliiniliste küsimuste tõendusmaterjali. Selleks analüüsiti olemasolevate ravijuhendite soovitusi ning nende aluseks olevat tõendusmaterjali, vajadusel ka uuemate teadusuuringute tulemusi. Soovitude sõnastamise aluseks oli tõendusmaterjali tugevus, sekkumise kasu tervisele, potentsiaalne kahju ja riskid ning võimalused soovitatava tegevuse rakendamiseks Eesti kontekstis.

Ravijuhendit uuendatakse viis aastat pärast selle kinnitamist või uute asjakohaste teadusandmete ilmnemisel.

Tõendusmaterjali otsimine ja hindamine

Ravijuhendi koostamiseks otsiti tõendusmaterjali Eesti ravijuhendite käsiraamatu juhiste järgi. Esmane otsingu eesmärk oli kodade virvendusarütmiaiga seotud tõenduspõhiste ravijuhendite ja soovitude leidmine. Ravijuhendite otsimisel kasutas sekretariaat Tartu Ülikooli Kliinikumi Medinfo keskuse abi.

Spetsiaalsed ravijuhendite andmebaasid olid järgmised: National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov), National Institute for Health and Care Excellence (<http://www.nice.org.uk>), Australian Clinical Practice Guidelines (<https://www.clinicalguidelines.gov.au>), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk>), Käypä hoito (<http://www.kaypahoito.fi>), Canadian Medical Association Infobase (<https://www.cma.ca>).

Otsiti ajavahemikus 2010-2017 avaldatud ravijuhendeid järgmise otsingu-strateegiaga:

Search (((“Atrial Fibrillation”[Mesh]) AND (“Guidelines as Topic”[Mesh] OR “Health Planning Guidelines”[Mesh] OR “Practice Guidelines as Topic”[Mesh] OR “Guideline” [Publication Type] OR “Standard of Care”[Mesh] OR “Clinical Protocols”[Mesh] OR “Practice Guideline” [Publication Type]))) OR (((“atrial fibrillation”) AND ((guideline[Title]) OR guidelines[Title])) AND (“2016/01/01”[PDat] : “3000/12/31”[PDat]))

Filters: Publication date from 2010/01/01

Ravijuhendeid hindasid teineteisest sõltumatult vähemalt kaks sekretariaadi liiget, suurt arvamuste lahknevust ei esinenud. Ravijuhendite hinnangu positiivsete vastuste protsent oli vahemikus 44–80%. Kriteeriumitele vastasid 5 ravijuhendit.

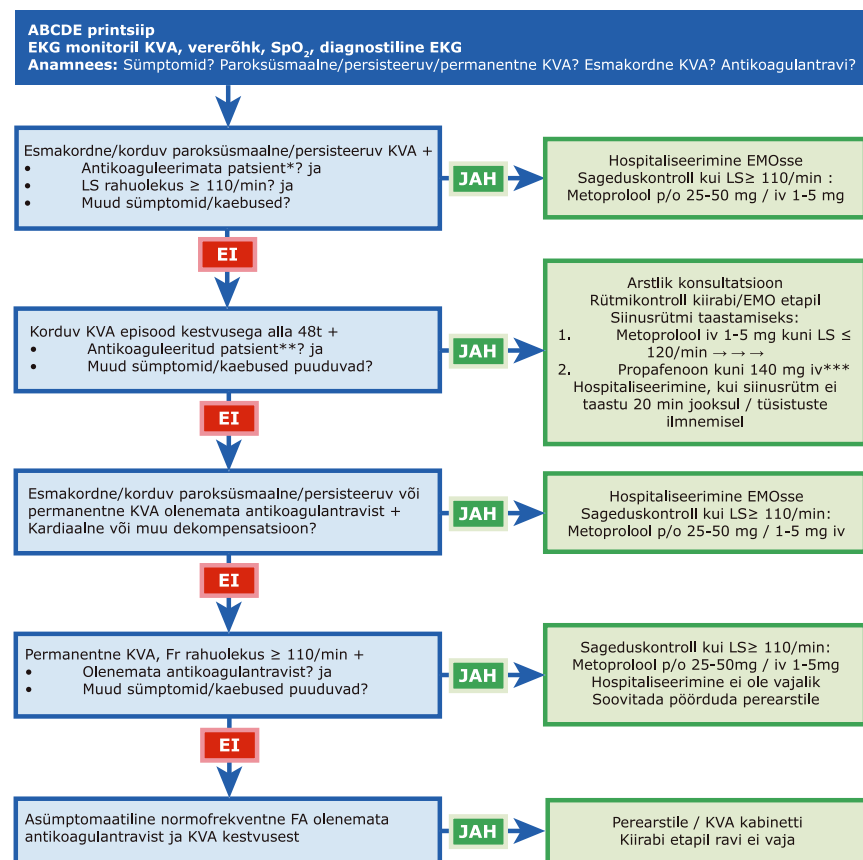
Tabel 15. AGREE tööriistaga hinnatud kodade virvendusarütmia ravijuhendid

Aasta	Väljaandja	Pealkiri
2014	Inglismaa (NICE)	Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation
2014	Ameerika Ühendriigid (AHA/ACC/HRS)	Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation
2015	Soome	Eteisvärinä
2010-2016	Kanada (CCS)	Management of Atrial Fibrillation
2016	Euroopa Kardio- loogide Selts (ESC)	Guidelines for the management of atrial fibrillation

Tõendusmaterjali kokkuvõtete koostamiseks otsiti lisaks metaanalüüse, süstemaatilisi ülevaateid ja üksikuuringuid, eelistades randomiseeritud kontrollitud uuringuid. Täiendavate otsingutega leitud artiklid, mida ravijuhendis kajastatakse, on tekstist viidatud.

Sekretariaat koostas kõikide kliiniliste küsimuste kohta ravijuhendites esitatud soovitude ja teemakohase tõendusmaterjali kokkuvõtted, mis on esitatud ravijuhendite kodulehel www.ravijuhend.ee. Samas on ära toodud ka otsingu-strateegiad. Soovituste kokkuvõtetes kirjeldatakse tõendusmaterjali kvaliteeti, kasu, kahjude ja koormuse tasakaalu, patsiendi võimalikke väärtusi ning eelistusi ja ressursi tähendust. Samuti sõnastas sekretariaat soovitude kavandi, tööühm sõnastas konsensuslikult lõplikud soovitused koos suuna ja tugevusega. Soovituste sõnastamisel võeti arvesse nii sekkumiste kasu tervisele kui ka võimalikke kõrvaltoimeid ja riske, samuti patsientide eeldatavaid eelistusi ja sekkumiste majanduslikku põhjendatust.

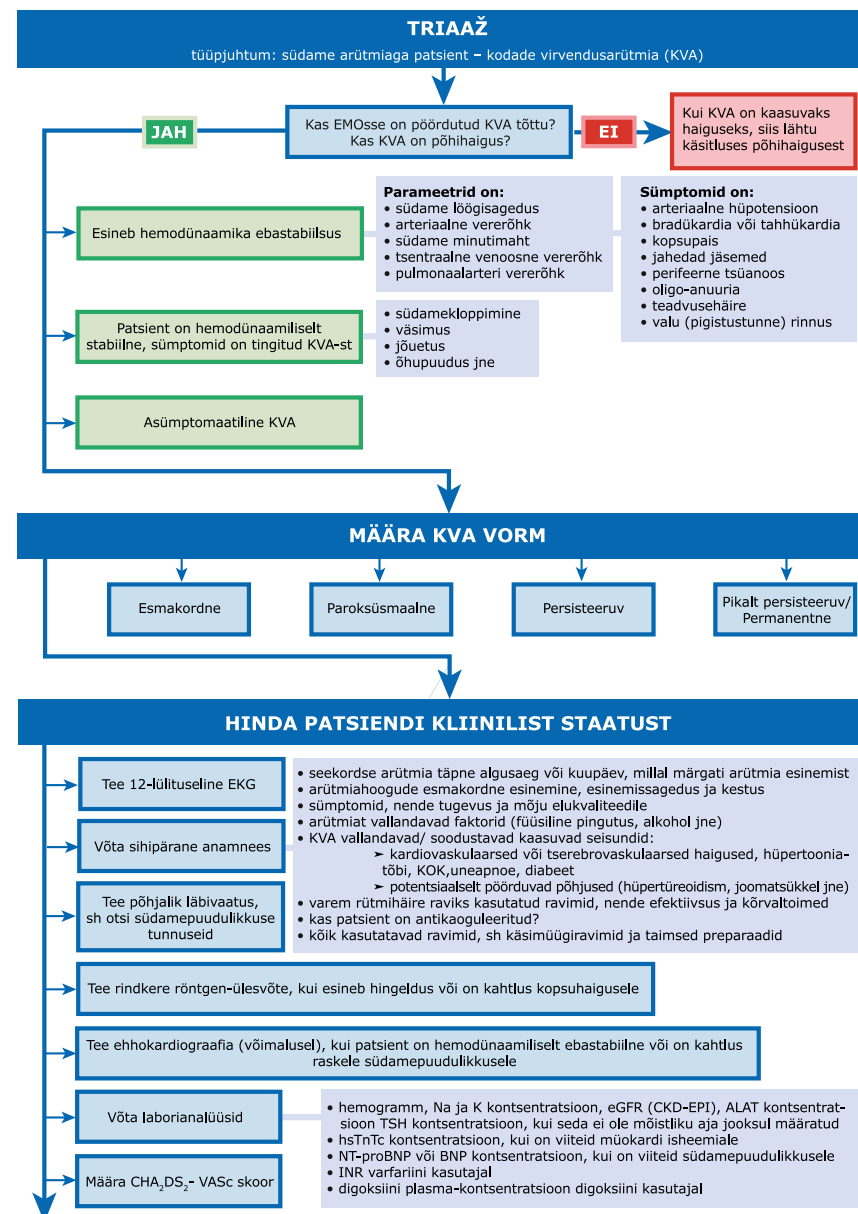
Lisa 1. Kodade virvendusarütmia (KVA) käsitus kiirabis

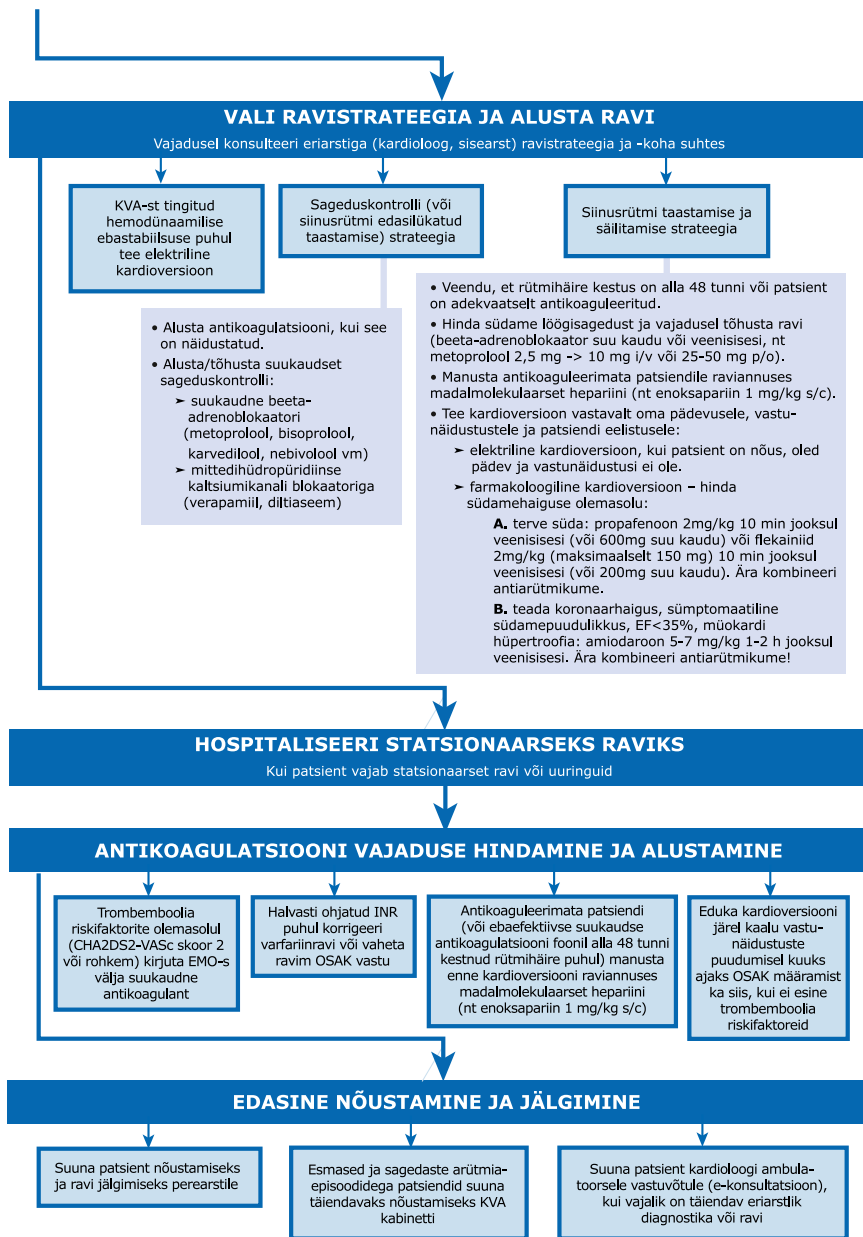


* **Antikoaguleerimata patsient:** ei saa antikoagulantravi või varfariinravit, kelle INR ei ole teada;
 ** **Antikoaguleeritud patsient:** OSAK-ravil (apiksabaan, rivaroksabaan, dabigatran) ja varfariinravit, kui INR on ≥ 2
 *** **Propafenooni vastunäidustused:**

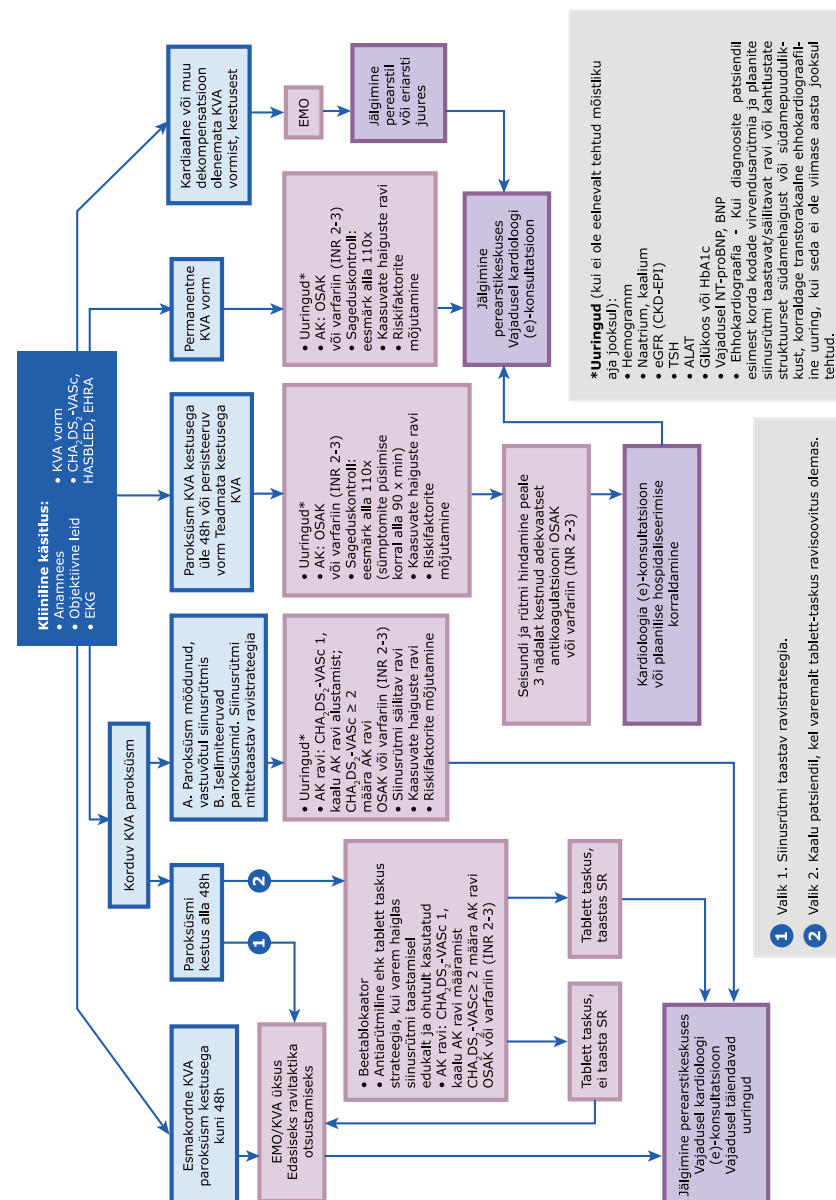
- Ülitundlikkus toimeaine suhtes
- Brugada sündroom
- Müokardiinfarkt viimase kolme kuu jooksul
- Märkimisväärne struktuurne südamehaigus:
 - kontrollimatu südamepaispuudulikkus, kui vasaku vatsakese väljutusfraktsioon on alla 35%
 - kardiogeenne šokk (väljaarvatud arütmia tingitud),
 - raske sümptomaatiline bradükardia,
 - olemasolev siinussõlme düsfunktsioon, sinuatriaalsed erutusjuhtehäired, AV-blokaadi teine või kolmas aste või kimbu haru blokaad või distaalne blokaad kunstliku kardiostimulaatori puudumisel
- Raske hüpotensioon
- Väljendunud elektrolüütide tasakaaluhäired (nt kaaliumi metabolismi häired)
- Raske obstruktiivne hingamisteede haigus
- Myasthenia gravis
- Samaaegne ravi rütmihäirega

Lisa 2. Kodade virvendusarütmia käsitus EMO-s

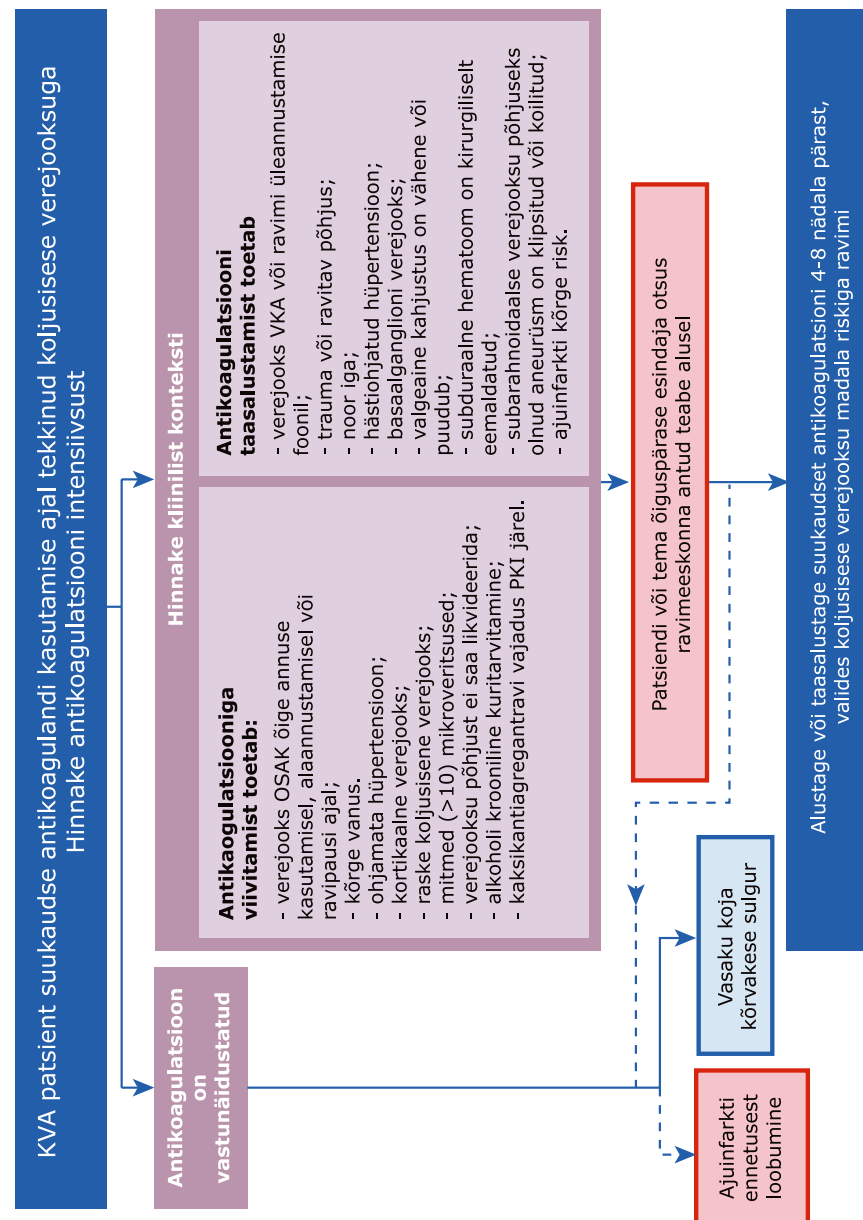
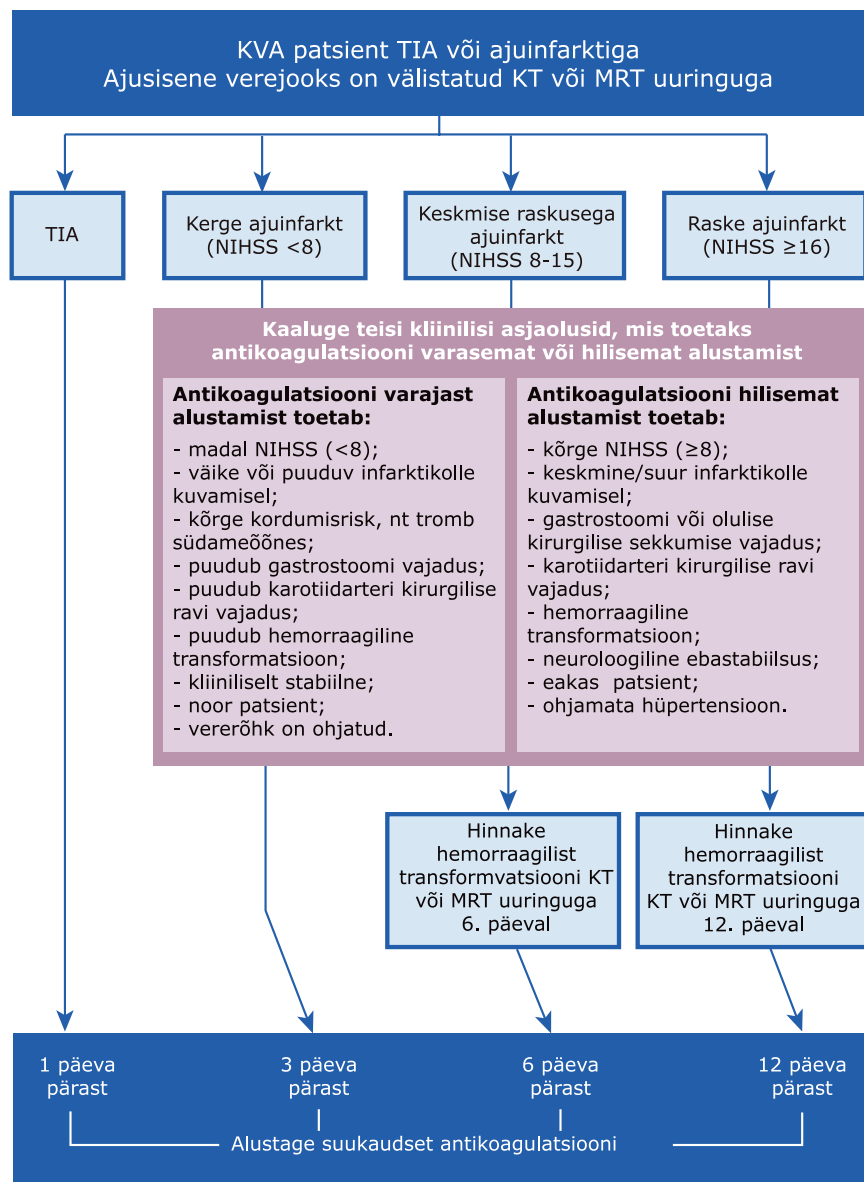




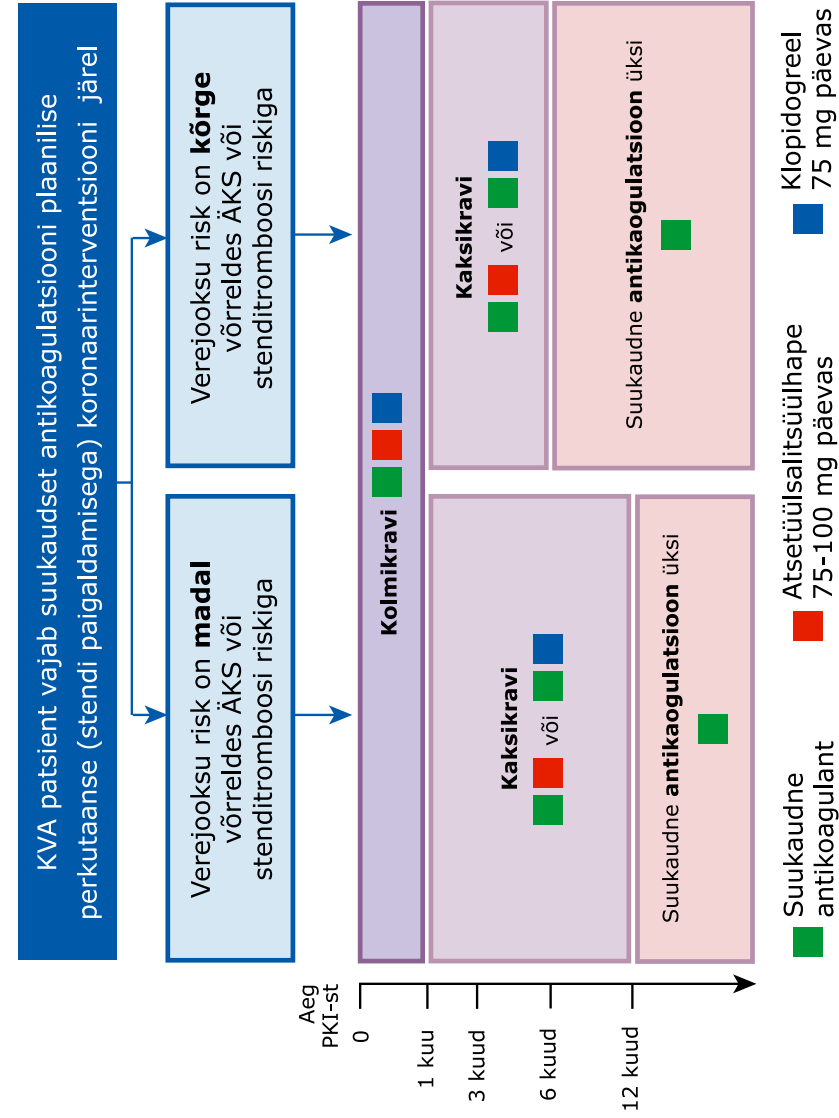
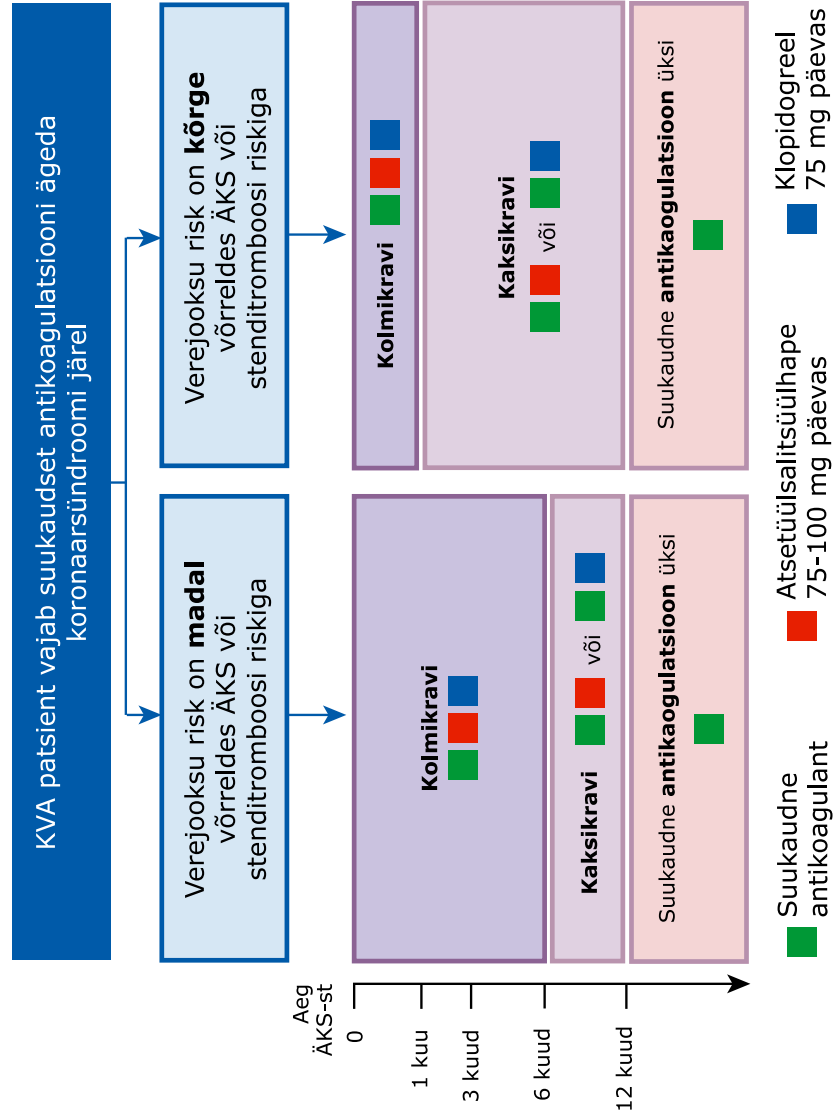
Lisa 3. Kodade virvendusarütmia (KVA) käsitus perearstikeskuses



Lisa 4. Antikoagulatsioon ajuinfarkti ja TIA järel (üle võetud Euroopa Kardioloogide Seltsi juhendist, 7)



Lisa 5. Antikoagulatsioon isheemiatõve korral



Lisa 6. KVA keskuse soovitatav tegevus

KVA keskuse (kabineti, üksuse vm) tegevuse eesmärgiks on KVA patsientidel sümptomite vähendamine ja raskete tüsistuste ärahoidmine.

Silmas peetakse ka tervishoiusüsteemi optimaalset toimimist: patsientide õigeaegne pääs konsultatsioonile, kiirabikutsete, EMO külastuste ja erakorraliste/korduvate hospitaliseerimiste vältimine.

KVA keskuses töötavad KVA alase väljaõppe saanud õed koostöös kardioloogi või sisearstiga.

KVA keskus on võimeline korraldama farmakoloogilist ja elektrilist kardio-versiooni.

KVA keskuse tegevused:

- patsiendi ja lähedaste nõustamine KVA diagnoosimise järel (rütmihäire olemus, uuringud, elustiili ja kaasuvate haiguste ravi tähtsus, trombemboolia ennetus jm)
- KVA patsiendi ja lähedaste nõustamine antikoagulantravi alal
- siinusrütmi säilitaval ravil oleva patsiendi ravi nõustamine KVA korduva paroksüsmi puhul
- sageduskontrollil oleva patsiendi ravi nõustamine
- teiste tervishoiutöötajate koolitus ja konsulteerimine KVA alal.

Lisa 7. Antikoagulantravi alustamine ja jälgimine

Ravi alustav arst:

- kontrollib ravi näidustatust
- määrab hemogrammi, ALAT, kreatiniini ja eGFR (CKD-EPI), hemostaasi uuringud
- valib koostöös patsiendiga antikoagulandi
- määrab antikoagulandi annuse vastavalt patsiendi eripäradele
- otsustab prootonpumba inhibiitori (PPI) ennetava kasutamise vajaduse
- selgitab ravimi tarvitamise eesmärgi ja pideva kasutamise vajalikkust, annab juhised raviks
- täidab ja annab patsiendile ravimi kasutajakaardi
- korraldab ravi jälgimise, jääb ravi vajadusel koordineerima

Ravi jälgimise sagedus:

- stabiilse varfariinravi puhul
 - INR igal kuul, vajadusel sagedamini
 - täismahus jälgimisvisiit iga 6 kuu järel või ägeda haigestumise korral, mis võib maksa- või neerufunktsiooni mõjutada
- OSAK puhul
 - ≥ 75 aastased ja pödurad patsiendid vähemalt iga 6 kuu järel
 - kui $eGFR (CKD-EPI) \leq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, siis intervall kuudes = $eGFR / 10$
 - ägeda haigestumise korral, mis võib maksa- või neerufunktsiooni mõjutada
 - ülejäänud juhtudel kord aastas

Ravi jälgimise visiitil:

- hinnatakse trombemboolia esinemist: TIA, ajuinfarkt, perifeerne emboolia, kopsuarteri emboolia
- hinnatakse veritsuste olemasolu: pisiveritsused, võimalikud abinõud (PPI, hemorroidide ravi jm), ravi jätkamise julgustamine; oluliste veritsuste puhul ravi muutmise otsustamine
- hinnatakse teiste kõrvaltoimete esinemist, nende tegelikku seost antikoagulandi kasutamisega
- hinnatakse ravikoostööd: arvutatakse tegelik ravimitarbimine allesoleva ravimi hulga alusel, rõhutatakse ravimi regulaarse kasutamise olulisust, arutatakse ravimi võtmist meenutavate abivahendite kasutamist
- vaadatakse üle KÕIK teised ravimid ja toidulisandid, mida patsient kasutab, sh kasutamise kestus, ja hinnatakse koostoime võimalikkust ning kliinilist tähendust, minimeeritakse koostoimete võimalus
- vajadusel laboratoorsed analüüsid:
 - hemogramm kord aastas,
 - ALAT, kreatiniin ja eGFR (CKD-EPI) iga 6 kuu järel või kui eGFR (CKD-EPI) ≤ 60 ml/min/1,73m², siis intervall kuudes = eGFR/10,
 - iga ägeda haigestumise korral, mis võib mõjutada neeru- või maksa-funktsiooni.
- hinnatakse annuse sobivust ja ravi jätkamise kasu/riski suhet
- täidetakse vajalikus mahus ravimi kasutajakaart
- probleemide korral konsulteeritakse vajadusel eriarstidega, eriti ravi lõpetamise otsuse osas
- korratakse alati üle ravimi kasutamise eesmärk ja juhised, korraldatakse ravi edasine jälgimine

Lisa 8. Trombemboolia ja veritsuse riskiskoorid – CHA₂DS₂-VASc skoor KVA-ga patsiendi trombembolia riski hindamiseks

	Riskifaktor	Skoor	Selgitus
C	Südamepuudulikkus	1	Parema, vasaku või mõlema vatsakese pudulikkuse sümptomid, mida kinnitavad südame düsfunktsiooni näitavad uuringute tulemused.
H	Hüpertensioon	1	Arteriaalne vererõhk üle 140/90 mmHg vähemalt kahel mõõtmisel või antihüpertensiivne ravi.
A ₂	Vanus ≥ 75 a	2	
D	Diabeet	1	Paastuglukoos üle 7 mmol/L või diabeediravi.
S ₂	Ajuinfarkt, TIA, trombembol	2	
V	Vaskulaarhaigus	1	Varasem müokardiinfarkt, stenokardia, perkutaanne koronaarinterventsioon või aortokoronaarne šunteerimine. Klaudikatsioon, kõhuaordi või alajäsemearterite perkutaanne interventsioon või operatsioon, kõhu- või rindkereoperatsioon, arteri- või veenitromboos.
A	Vanus 65-74 a	1	
Sc	Naissugu	1	

Lisa 9. Trombemboolia ja veritsuse riskiskoorid - HAS-BLED skoor KVA-ga patsiendi veritsusriski hindamiseks

	Riskifaktor	Skoor	Selgitus
H	Hüpertensioon	1	Süstoolne arteriaalne vererõhk > 160 mmHg
A	Neeru- ja/või maksafunktsiooni häire	1/2	Neeruasendusravi, neerutransplantaat või kreatiniin >200 µmol/L Maksatsirroos või bilirubiin >2 korra või ASAT/ALAT/AP >3 korra üle referentspiiri
S	Insult	1	Insult anamneesis
B	Veritsus	1	Oluline veritsus anamneesis või kalduvus veritsustele
L	Labiilne INR	1	Alla 60% mõõtmistest eesmärkvahemikus
E	Vanus > 65 a	1	Antiagregandid, MSPVR
D	Ravimid ja/või alkohol	1/2	8 või rohkem ühikut nädalas

Lisa 10. Keda suunata kodade virvendus- ja laperdusarütmia puhul rütmihäirete spetsialisti konsultatsioonile?

Paroksüsmaalse kodade virvendusarütmia patsient

- KVA põhjustab oluliselt elukvaliteeti mõjutavaid sümptomeid
- ei ole olulise struktuurilise südamehaigust
- on edutult proovitud vähemalt ühte antiarütmikumi ja beetablokaatorit maksimaalses talutavas annuses
- rütmihäiret soodustavad kaasuvad seisundid on kontrolli all (hüpertensioon, diabeet, alkoholitarbimine, KMI <30)
- vanus kuni 70-75 aastat

Erijuhud, kes vajavad rütmihäirete spetsialisti konsultatsiooni

- alla 60 aastane, ilma oluliste kaasuvate haigusteta, oluliselt elukvaliteeti mõjutavate KVA sümptomitega patsient soovib esmavalikuna kateeterablatsiooni
- patsient on alla 35 aastane
- EKG-l on pre-eksitatsioon (kaasasündinud lisajuhtetee kahtlus)
- EKG-l on Hisi kimbu sääre blokaad (kui QRS >150 ms või esineb oluline vasema vatsakese süstoolse funktsiooni langus)

Persisteeruva/permanentse kodade virvendusarütmia patsient

- esineb tahhükardiamüopaatia (ei õnnestu saavutada sageduskontrolli)
- bradüfrequentne kodade virvendusarütmia ja Hisi kimbu sääre blokaad EKG-l
- vaatamata rahuldavale sageduskontrollile jätkuvalt sümptomaatiline ja esineb vasema vatsakese süstoolse funktsiooni langus.

Kodade laperdusarütmia patsient

- tüüpiline kodade laperdusarütmia (tüüpiline „saehammas“ EKG-l lülitustes II, III, aVF ja V1), on esinenud vähemalt kaks episoodi
- korduv ebatüüpiline laperdusarütmia (sh südameoperatsiooni järgne).

Kasutatud kirjandus

1. Balshem, H., Helfand, M., Schünemann, H.J., Oxman, A.D., Kunz, R., Brozek, J., et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* April 2011; 64 (4): 401–6.
2. Guyatt, G.H., Oxman, A.D., Vist, G.E., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Alonso-Coello, P., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 26. April 2008; 336 (7650): 924–6.
3. The Global Burden of Disease Study 2013. [vaadatud 07.05.2018]. <http://www.healthdata.org/gbd>.
4. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J.* 2013;34(35):2746–51.
5. Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(11):639–654.
6. Reile R, Kõrv J, Voitk J jt. Antikoagulantide kulutõhusus virvendusarütmia tüsistuste ennetamisel Eestis. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2014.
7. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016; 37: 2893–2962.
8. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J.* 2006;22(1): 2725–2736.
9. Eesti Haigekassa. Kliinilise auditi „Virvendusarütmia patsiendi käsitus Eesti Haiglates“ kokkuvõte. Tallinn; 2014 [vaadatud 07.05.2018]. https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/HVA-aruanne/ravikvaliteedi-indikaatorid-2016/2016_af_kokkuvote_kodulehele_0607.pdf
10. Calkins H, Hindricks G, Cappato R et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *Heart Rhythm* 2017;14(10):e446-494.
11. Wynn, GJ, Todd, DM, Webber, M et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace.* 2014; 16: 965–972.
12. Cooke G, Doust J, Sanders S. Is pulse palpation helpful in detecting atrial fibrillation? A systematic review. *J Fam Pract.* Feb 2006; 55(2):130-4.
13. Chan PH, Wong CK, Poh YC et al. Diagnostic Performance of a Smartphone-Based Photoplethysmographic Application for Atrial Fibrillation Screening in a Primary Care Setting. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003428.
14. Freedman B, Camm J, Calkins H et al. Screening for Atrial Fibrillation. A Report of the AF-SCREEN International Collaboration Circulation. 2017; 135:1851-1867.

15. Kishore A, Vail A, Majid A, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2014; 45:520-6.
16. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G et al. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14(4):377-87.
17. Dussault C, Toeg H, Nathan M et al. Electrocardiographic Monitoring for Detecting Atrial Fibrillation After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8:263-9.
18. Higgins P, MacFarlane PW, Dawson J et al. Noninvasive cardiac event monitoring to detect atrial fibrillation after ischemic stroke: a randomized, controlled trial. *Stroke.* 2013;44(9):2525-31.
19. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2014;370:2467–77.
20. Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2014;370:2478-86.
21. Wachter R, Weber-Kruger M, Seegers J, et al. Age-dependent yield of screening for undetected atrial fibrillation in stroke patients: the Find- AF study. *J Neurol.* 2013;260:2042-5.
22. Grond M, Jauss M, Hamann G, et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke.* 2013;44:3357–64.
23. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018;49(3):e46-e110.
24. (UK). Atrial Fibrillation: The Management of Atrial Fibrillation. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014
25. Larsson SC, Drca N, Jensen-Urstad M, Wolk A. Combined impact of healthy lifestyle factors on risk of atrial fibrillation: Prospective study in men and women. *Int J Cardiol.* 2016;203:46-9.
26. Abed HS, Wittert GA, Leong DP et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; 310: 2050–60.
27. Risom SS, Zwisler AD, Johansen PP et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2:CD011197.

28. Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME et al. Impact of CARDIOrespiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation: The CARDIO-FIT Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(9):985-96.
29. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):2222-31.
30. Zhu W et al. Association of Physical Fitness With the Risk of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Cardiol*. 2016;39(7):421-8.
31. Aakre CA, McLeod CJ, Cha SS et al. Comparison of clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation. *Stroke* 2014;45(2):426-31.
32. van den Ham HA, Klungel OH, Singer DE et al. Comparative Performance of ATRIA, CHADS₂, and CHA₂DS₂-VASc Risk Scores Predicting Stroke in Patients With Atrial Fibrillation: Results From a National Primary Care Database. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(17):1851-9.
33. Oldgren J, Hijazi Z, Lindbäck J et al. Performance and Validation of a Novel Biomarker-Based Stroke Risk Score for Atrial Fibrillation. *Circulation* 2016;134(22):1697-1707.
34. Senoo K, Proietti M, Lane DA, Lip GY. Evaluation of the HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT Bleeding Risk Scores in Patients with Atrial Fibrillation Taking Warfarin. *Am J Med*. 2016;129(6):600-7.
35. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet* 2016;387(10035):2302-2311.
36. 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.
37. Eckman MH jt. Moving the Tipping Poin. The Decision to Anticoagulate Patients With Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4:14-21.
38. Potpara T, Dagres N, Mujović N et al. Decision-Making in Clinical Practice: Oral Anticoagulant Therapy in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation and a Single Additional Stroke Risk Factor. *Adv Ther* 2017;34:357–377.
39. Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA et al. Ischemic stroke risk in patients with atrial fibrillation and CHA₂DS₂-VASc score of 1: systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2016;47:1364–7.
40. Allan V, Banerjee A, Shah AD et al. Net clinical benefit of warfarin in individuals with atrial fibrillation across stroke risk and across primary and secondary care. *Heart* 2017;103(3):210-218.

41. Andrade JG jt. Values and preferences of physicians and patients with nonvalvular atrial fibrillation who receive oral anticoagulation therapy for stroke prevention. *Can J Cardiol*. 2016;32:747–53.
42. Lahaye S jt. Evaluation of patients' attitudes towards stroke prevention and bleeding risk in atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2014;111:465–73.
43. National Institute for Health and Care Excellence. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. Technology appraisal guidance 249. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) 2012
44. National Institute for Health and Care Excellence. Rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with atrial fibrillation. Technology appraisal guidance 256. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) 2012
45. National Institute for Health and Care Excellence. Apixaban for preventing stroke and systemic embolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. Technology appraisal guidance 275. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) 2013
46. Cameron C, Coyle D, Richter T et al. Systematic review and network meta-analysis comparing antithrombotic agents for the prevention of stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation. *BMJ Open*. 2014;4(6):e004301.
47. Lip GY, Mitchell SA, Liu X et al. Relative efficacy and safety of non-Vitamin K oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation: Network meta-analysis comparing apixaban, dabigatran, rivaroxaban and edoxaban in three patient subgroups. *Int J Cardiol*. 2016;204:88-94.
48. Guo L, Li S, Wang P et al. Comparative Efficacy of Clinical Events Prevention of Five Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation (A Network Meta-Analysis). *Am J Cardiol*. 2017;119(4):585-593.
49. Di Biase L. Use of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Lesions. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*. 2016;5(2):e002776.
50. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. RE-LY Steering Committee and Investigators . Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–1151.
51. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. ROCKET AF Investigators . Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–891.
52. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. ARISTOTLE Committees and Investigators . Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–92.

53. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013; 369:1206–1214
54. Aguilar M, Hart R. Antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;CD001925.
55. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370(9586):493-503.
56. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364(9):806-17.
57. January CT, Wann LS, Alpert JS et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;130(23):2071-104.
58. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation.* 1991;83(1):52-60.
59. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns, HJ et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1363–1373.
60. Groenveld HF, Crijns HJ, Van den Berg MP et al. The effect of rate control on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(17):1795-803.
61. Olshansky B1, Rosenfeld LE, Warner AL et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(7):1201-8.
62. Kotecha D, Holmes J, Krum H et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;384(9961):2235-43.
63. Ziff OJ, Lane DA, Samra M et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ.* 2015; 351: h4451
64. Kumar K, Manning WJ. Rhythm control versus rate control in atrial fibrillation. *UpToDate* 2017 (last updated Oct 10, 2016).
65. Naccarelli GV, Ganz LI, Manning WJ. Atrial fibrillation: Cardioversion to sinus rhythm. *UpToDate* 2017 (last updated Oct 10, 2016).

66. Grönberg T, Nuotio I, Nikkinen M et al. Arrhythmic complications after electrical cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV study. *Europace.* 2013;15(10):1432.
67. Brüggengjürgen B, Kohler S, Ezzat N et al. Cost Effectiveness of Antiarrhythmic Medications in Patients Suffering from Atrial Fibrillation. *PharmacoEconomics* 2013; 31(3):195-213.
68. Alboni P, Botto GL, Baldi N et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the “pill-in-the-pocket” approach. *N Engl J Med* 2004;351:2384-91.
69. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:542-7.
70. Saborido CM, Hockenhull J, Bagust A et al. Systematic review and cost-effectiveness evaluation of ‘pill-in-the-pocket’ strategy for paroxysmal atrial fibrillation compared to episodic in-hospital treatment or continuous antiarrhythmic drug therapy. *Health Technol Assess.* 2010;14(31):iii-iv, 1-75.

Märkused

ISBN