



UNIwersytet Medyczny
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego

ROZPRAWA DOKTORSKA

*Czynniki ryzyka zakrzepowo-zatorowego u chorych
z rozpoznaniem migotania przedsionków w aspekcie
leczenia przeciwzakrzepowego oraz rokowania odległego.*

lek. Roma Roemer-Ślimak

Promotor: prof. dr hab. Jacek Gajek

WROCLAW 2023

Dziękuję pani dr hab. n. med. Agnieszce Mastalerz-Migas, prof. UMW,
mojej pierwszej nauczycielce,
która pokazała mi dobry kierunek na zawodowej drodze i nauczyła, jak nią pewnie kroczyć.

Dziękuję panu prof. dr. hab. Jarosławowi Drobnikowi
za nieustającą życzliwość.

Dziękuję panu prof. dr. hab. Jackowi Gajkowi, mojemu promotorowi,
za pomoc w powstaniu tej rozprawy.

Dziękuję moim Rodzicom za wszystko,
w szczególności za możliwości, które mi dali i drzwi, które przede mną otworzyli.
Sis, Ty wiesz co ;) ... dzięki za sisters' power.

Dziękuję mojemu Mężowi Janowi,
za wspaniałą codzienność,
...lucky I'm in love with my Best Friend.

Dedykuję Myszatinie i Żużelkowi

Spis treści

1. Wstęp	13
1.1. Wprowadzenie	13
1.2. Udary niedokrwienne	13
1.2.1 Patofizjologiczne podstawy udaru	23
1.2.2 Miażdżycza aorty	27
1.2.3 Miażdżycza tętnic szyjnych	28
1.2.4 Zatorowość sercowopochodna	29
1.3 Rola nadciśnienia tętniczego i cukrzycy w udarach niedokrwiennych	31
1.3.1. Nadciśnienie tętnicze	31
1.3.2. Cukrzyca	33
1.4. Rola stresu w udarach niedokrwiennych	34
1.5. Postępowanie w udarze niedokrwiennym	36
1.6. Migotanie przedsionków	39
1.6.1 Definicja; wprowadzenie	39
1.6.2 Epidemiologia	40
1.6.3 Czynniki sprzyjające występowaniu migotania przedsionków	43
1.6.4 Klasyfikacja migotania przedsionków	48
1.6.5 Ocena ryzyka udaru mózgu i incydentu zakrzepowo-zatorowego	52
1.6.6 Postępowanie z pacjentem z migotaniem przedsionków	57
2. Cele:	63
3. Materiał i metody	64
4. Rezultaty	65
5. Dyskusja	83
6. Wnioski	90
7. Piśmiennictwo	91
8. Spis tabel, schematów, wykresów i rysunków	102

Streszczenie

Temat: Czynniki ryzyka zakrzepowo-zatorowego u chorych z rozpoznaniem migotania przedsionków w aspekcie leczenia przeciwzakrzepowego oraz rokowania odległego

WSTĘP:

Udar mózgu, zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia, charakteryzuje się nagłym wystąpieniem objawów wskazujących na ogniskowe, a czasem uogólnione zaburzenia czynności mózgu, które trwają dłużej niż 24 godziny. Na świecie ponad 62% wszystkich udarów to udary niedokrwienne, pozostałe to udary krwotoczne i żyłne. Duży wzrost globalnego obciążenia udarem jest prawdopodobnie spowodowany nie tylko zwiększaniem się światowej populacji i jej starzeniem się, ale także znacznym wzrostem narażenia na kilka globalnie ważnych czynników ryzyka, takich jak wysoki BMI, zanieczyszczenie powietrza pyłem zawieszonym, wysokie stężenie glukozy w osoczu na czczo, wysokie ciśnienie skurczowe ciśnienie krwi, spożycie alkoholu, mała aktywność fizyczna i in.

Migotanie przedsionków jest częstą tachyarytmią nadkomorową z nieskoordynowaną aktywacją elektryczną przedsionków i w konsekwencji nieskutecznym skurczem przedsionków. Obecnie, w związku z szybko narastającą zachorowalnością, niekorzystnym wpływem na ogólną śmiertelność i chorobowość, a także znacznym obciążeniem finansowym systemu opieki zdrowotnej coraz wyraźniej dostrzega się zagrożenia płynące z występowania tej arytmii. Migotanie przedsionków stanowi przyczynę jednej trzeciej hospitalizacji spośród wszystkich zaburzeń rytmu serca i najczęstszą utrwaloną arytmie serca u dorosłych na całym świecie. Migotanie przedsionków, ogólnie rzecz ujmując, zwiększa ryzyko udaru mózgu 5-krotnie, ale ryzyko to nie jest jednorodne i zależy od obecności określonych modyfikatorów ryzyka udaru mózgu.

CELE:

Celem pracy jest analiza schematu leczenia stosowanego u pacjentów z migotaniem przedsionków wraz z oceną częstości występowania udaru

w badanej populacji oraz konfrontacja z aktualnymi standartami medycznymi sposobu leczenia tych chorych. Zamiarem jest również próba udzielenia odpowiedzi na pytanie, czy zastosowane leczenie rzeczywiście działało prewencyjnie w zakresie wystąpienia udaru.

Najistotniejszym elementem badania jest szerokospektralna ocena terapii, w tym leczenia przeciwkrzepliwego, które – poza prewencją udaru – niesie także niebezpieczeństwo powikłań krwotocznych, co da podstawy do najwłaściwszego, indywidualnego doboru postępowania u konkretnego pacjenta i pozwoli poprawić odległe rokowanie.

Podjęta zostanie także próba identyfikacji elementu terapii – poza leczeniem przeciwkrzepliwym – który w istotny sposób przyczynia się do zmniejszenia częstości występowania udaru mózgu w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków oraz udzielenia odpowiedzi czy zastosowane leczenie rzeczywiście działało prewencyjnie w zakresie wystąpienia udaru.

MATERIAŁ I METODY:

Do analizy retrospektywnej wykorzystano dokumentację medyczną 179 pacjentów z migotaniem przedsionków. Analizowana dokumentacja medyczna przechowywana była w formie elektronicznej i papierowej w Centrum Medycznym Wejherowska we Wrocławiu (poradnia kardiologiczna) oraz w formie elektronicznej w Szpitalu im. Świętej Jadwigi Śląskiej w Trzebnicy (oddział chorób wewnętrznych). Do analizy wybrano tylko takie przypadki, w których rozpoznanie migotania przedsionków postawione było minimum 12 miesięcy wcześniej i stosowanie bądź niestosowanie leczenia było możliwe do ustalenia. Najdłuższa obserwacja (udokumentowana historia choroby) trwała wg dokumentacji medycznej 13 lat. W grupie badanej było 65 kobiet i 116 mężczyzn, najmłodszy pacjent miał 25 lat, najstarszy 91. Analizowano przebieg choroby oraz składniki terapii i wyszukiwano zależności pomiędzy stosowanymi w leczeniu substancjami, najczęstszymi chorobami współistniejącymi, a wystąpieniem udaru niedokrwiennego.

REZULTATY:

Na podstawie wykonanej analizy nie dowiedziono istniejącej korelacji pomiędzy płcią a wystąpieniem udaru (p-wartość: 0,7). Nie dowiedziono również istnienia istotnej statystycznie korelacji pomiędzy obecnością nadciśnienia tętniczego, a wystąpieniem udaru (p-wartość: 0,09). Ryzyko wystąpienia udaru oszacowano na 7,6-krotnie wyższe u pacjentów obciążonych cukrzycą. Analizując dane pacjentów stosujących terapię hipotensyjną, bez podziału wewnętrznego na konkretne substancje wykorzystane w leczeniu, uzyskano dane o 31-krotnym zmniejszeniu ryzyka wystąpienia udaru w grupie osób przyjmujących ww. leki. W badanej grupie ryzyko wystąpienia udaru niedokrwienego było 32-krotnie mniejsze w podgrupie osób stosujących leczenie antyarytmiczne i 16-krotnie mniejsze w podgrupie leczonej lekami hipolipemizującymi. Wykryto, że czynnikami istotnie wpływającymi na zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru były: terapia lekami antyarytmicznymi (OR 0,10), terapia antykoagulacyjna (OR 0,25), wiek (OR 1,09).

WNIOSKI:

1. Terapia lekami przeciwzakrzepowymi jest niezbędna u pacjentów z migotaniem przedsionków, gdyż istotnie redukuje u nich ryzyko wystąpienia udaru niedokrwienego mózgu.
2. Terapia przeciwzakrzepowa nie jest jedynym czynnikiem zmniejszającym ryzyko wystąpienia udaru niedokrwienego. Leki antyarytmiczne w przeprowadzonej analizie wykazały nawet skuteczniejsze działanie w tym aspekcie.
3. Starszy wiek pacjenta z migotaniem przedsionków dodatnio koreluje ze wzrostem ryzyka wystąpienia udaru niedokrwienego, jako powikłania migotania przedsionków.
4. Zdecydowana większość pacjentów z migotaniem przedsionków i towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym, jest skutecznie leczona hipotensyjnie.
5. Niezbędne są kolejne badania i analizy grup leków i ich połączeń, poza lekami przeciwzakrzepowymi, przeprowadzone na większej grupie badawczej pacjentów z migotaniem przedsionków, celem

jednoznacznego ustalenia optymalnej terapii chroniącej przed wystąpieniem udaru niedokrwiennego mózgu.

Abstract

Subject: Thromboembolic risk factors in patients diagnosed with atrial fibrillation in terms of anticoagulant treatment and long-term prognosis

INTRODUCTION:

Stroke, as defined by the World Health Organization, is characterized by a sudden onset of symptoms suggestive of focal and sometimes generalized brain dysfunction that lasts more than 24 hours. Over 62% of all strokes in the world are ischemic strokes, the rest are hemorrhagic and venous strokes. The large increase in the global burden of stroke is likely due not only to the growing and aging world population, but also to the significant increase in exposure to several globally important risk factors, such as high BMI, particulate air pollution, high fasting plasma glucose concentration, high systolic blood pressure, alcohol consumption, low physical activity, etc.

Atrial fibrillation is a common supraventricular tachyarrhythmia with uncoordinated atrial electrical activation and consequent ineffective atrial contraction. Currently, due to the rapidly increasing morbidity, adverse impact on overall mortality and morbidity, as well as a significant financial burden on the health care system, the threats of this arrhythmia are more and more clearly perceived. Atrial fibrillation accounts for one-third of hospitalizations of all cardiac arrhythmias and is the most common sustained arrhythmia in adults worldwide. Atrial fibrillation generally increases the risk of stroke by a factor of 5, but the risk is not uniform and depends on the presence of specific stroke risk modifiers.

OBJECTIVES:

The aim of the study is to analyze the treatment regimen used in patients with atrial fibrillation, together with the assessment of the incidence of stroke in the study population, as well as confronting the current medical standards of treatment of these patients. It is also intended to try to answer whether the applied treatment was actually preventive in terms of stroke occurrence.

The most important element of the study is the broad-spectrum assessment of therapy, including anticoagulant treatment, which, apart from stroke prevention,

also carries the risk of bleeding complications, which will provide the basis for the most appropriate, individual selection of treatment for a particular patient and will improve long-term prognosis.

An attempt will also be made to identify the element of therapy - apart from anticoagulant treatment - which significantly contributes to reducing the incidence of stroke in the population of patients with atrial fibrillation and to answer the questions regarding the use of the applied treatment in actual stroke occurrence prevention.

MATERIAL AND METHODS:

Medical records of 179 patients with atrial fibrillation were used for retrospective analysis. The analyzed medical documentation was stored in electronic and paper form in the Wejherowska Medical Center in Wroclaw (cardiology clinic) and in electronic form in the Saint Hedwig of Silesia Hospital in Trzebnica (internal medicine department). Only such cases were selected for the analysis in which the diagnosis of atrial fibrillation was made at least 12 months earlier and the use or non-use of treatment was possible to determine. The longest observation (documented medical history) lasted 13 years according to medical records. The study group consisted of 65 women and 116 men, the youngest patient was 25 years old and the oldest 91 years old. The course of the disease and the components of the therapy were analyzed and the relationship between the substances used in the treatment, the most common co-morbidities and the occurrence of ischemic stroke was searched.

RESULTS:

Based on the performed analysis, no existing correlation between gender and the occurrence of stroke was found out or proven (p-value: 0.7). There was no statistically significant correlation between the presence of hypertension and the occurrence of stroke either (p-value: 0.09). The risk of stroke was estimated to be 7.6 times higher in patients with diabetes. By analyzing the data of patients using antihypertensive therapy, without internal division into specific substances used in treatment, data on a 31-fold reduction in the risk of stroke in the group of people taking the above-mentioned medicines was obtained. In the study group,

the risk of ischemic stroke was 32 times lower in the subgroup of people using antiarrhythmic treatment and 16 times lower in the subgroup treated with lipid lowering drugs. it was found that the factors significantly reducing the risk of stroke were: antiarrhythmic drug therapy (OR 0.10), anticoagulant therapy (OR 0.25), age (OR 1.09).

CONCLUSIONS:

1. Therapy with the use of anticoagulants is necessary in patients with atrial fibrillation since it significantly reduces the risk of ischemic stroke in these patients.
2. Anticoagulant therapy is not the only factor reducing the risk of ischemic stroke. Antiarrhythmic drugs in the analysis showed even more effective action in this aspect.
3. Older age of a patient with atrial fibrillation positively correlates with an increased risk of ischemic stroke as a complication of atrial fibrillation.
4. The vast majority of patients with atrial fibrillation and concomitant hypertension are successfully treated with antihypertensives.
5. Further studies and analysis of groups of drugs and their combinations, apart from anticoagulants, are necessary, conducted on a larger research group of patients with atrial fibrillation, in order to unequivocally determine an optimal therapy protecting against the incidence of ischemic stroke.

1. WSTĘP

1.1. Wprowadzenie

Pacjenci z chorobami serca wymagają szczególnej, kilkukierunkowej opieki, gdyż w większości przypadków są obciążeni zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Wśród tej populacji pacjentów znajdują się osoby, u których czynników tych jest kilka, osoby po przebytych incydentach sercowo-naczyniowych, stosujące wielolekową farmakoterapię. Ważne jest, aby w ramach pierwotnej prewencji choroby sercowo-naczyniowej opieka nad tymi pacjentami skutkowałą zmniejszeniem wyjściowego ryzyka, efektywną modyfikacją czynników zagrażających rozwinięciem choroby układu krążenia. Także monitorowanie pacjentów, którzy przebyli incydent choroby sercowo-naczyniowej np. pod kątem przestrzegania zaleceń lekarskich, jest istotnym czynnikiem profilaktycznym, w tym wypadku profilaktyki wtórnej. W profilaktyce wyróżniamy dwie strategie – strategię populacyjną oraz strategię dużego ryzyka (m.in. profilaktykę wtórną). Dzięki strategii populacyjnej udaje się np. obniżyć liczbę osób palących papierosy, zmienić zwyczaje żywieniowe czy zwiększyć aktywność fizyczną. Osoby obciążone większym niż średnie populacyjne ryzykiem choroby układu krążenia, a także osoby po przebytych incydencie sercowo-naczyniowym, oprócz intensywnej modyfikacji stylu życia wymagają także leczenia farmakologicznego [1].

Wśród całej populacji pacjentów należących do poradni kardiologicznych, a także pozostających pod opieką lekarzy rodzinnych, bardzo specyficzną i wymagającą wyjątkowej uwagi jest grupa osób obciążonych migotaniem przedsionków. Migotanie przedsionków jest trzecią w kolejności najczęściej występującą arytmia i najczęstszą arytmia przedsionkową, choć jej rzeczywistej częstości występowania nie jesteśmy w stanie dokładnie sprecyzować [2].

1.2. Udary niedokrwienne

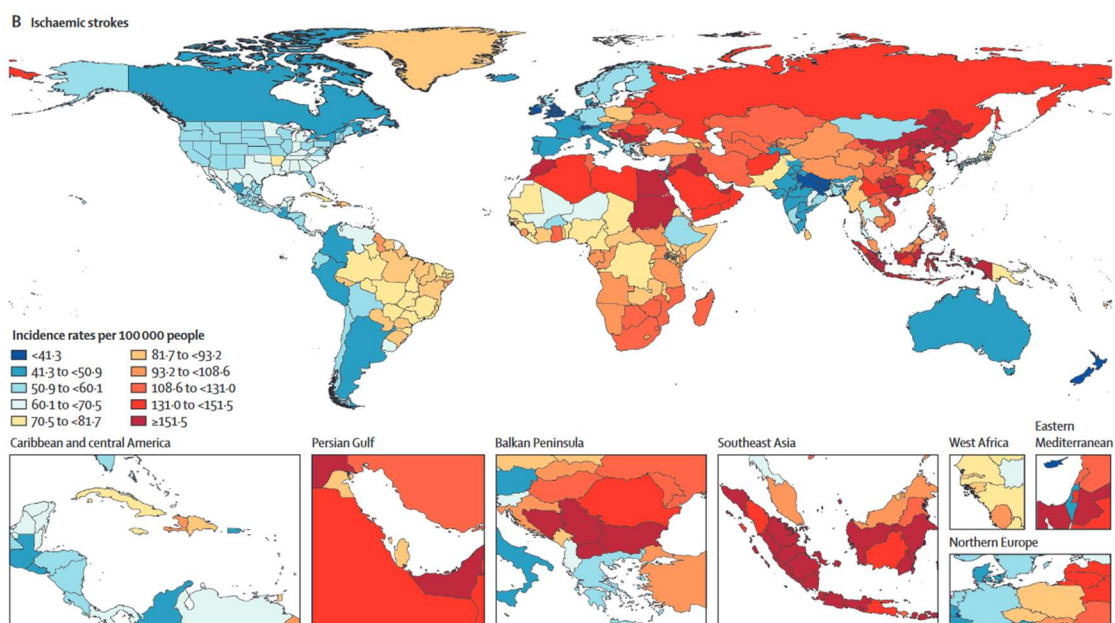
Udar mózgu, zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO,

World Health Organization), charakteryzuje się nagłym wystąpieniem objawów wskazujących na ogniskowe, a czasem uogólnione zaburzenia czynności mózgu, które trwają dłużej niż 24 godziny, jeśli wcześniej nie prowadzą do śmierci i nie mają innej przyczyny niż naczyniowa. Zgodnie z tą definicją udar mózgu nie jest jednostką chorobową, ale zespołem chorobowym [3]. Na całym świecie ponad 62% wszystkich udarów to właśnie udary niedokrwienne, pozostałe to udary krwotoczne i żyłne [1,4].

Statystyka udarów

W populacji światowej roczna liczba udarów i zgonów z powodu udaru znacznie wzrosła w latach 1990–2019, pomimo wyraźnych spadków wskaźników standaryzowanych wiekowo, szczególnie wśród osób w wieku powyżej 70 lat. Najwyższa śmiertelność związana z udarem i współczynniki DALY występowały w grupie krajów o niskich dochodach. Czynnikiem ryzyka udaru wykazującym najwyższy wzrost w latach 1990–2019 był wysoki BMI. Wielu badaczy wyciąga wniosek, że bez pilnego wdrożenia skutecznych strategii prewencji pierwotnej liczba udarów mózgu prawdopodobnie będzie nadal rosła na całym świecie, szczególnie w krajach o niskich dochodach.

Rysunek 1. Zapadalność na udar w populacji światowej na 100 tys. osób



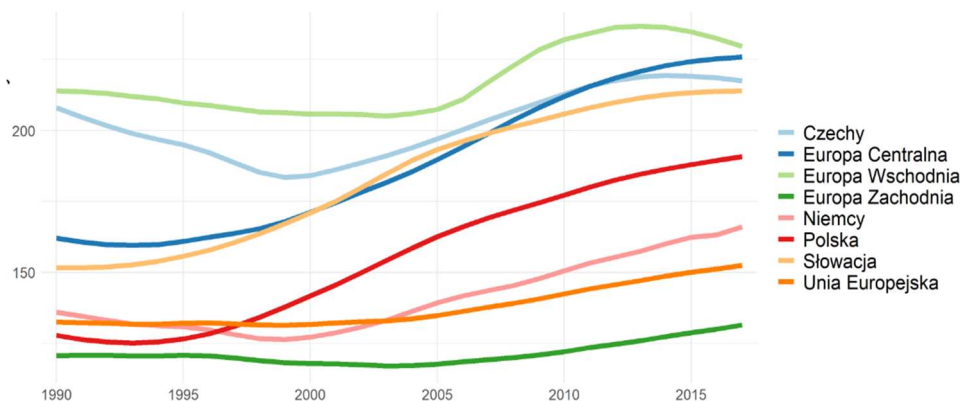
Źródło: GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019.

Duży wzrost globalnego obciążenia udarem jest prawdopodobnie spowodowany nie tylko zwiększaniem się światowej populacji i jej starzeniem się, ale także znacznym wzrostem narażenia na kilka globalnie ważnych czynników ryzyka, takich jak wysoki BMI, zanieczyszczenie powietrza pyłem zawieszonym, wysokie stężenie glukozy w osoczu na czczo, wysokie ciśnienie skurczowe krwi, spożycie alkoholu, mała aktywność fizyczna, dysfunkcja nerek, wysoka temperatura. Badanie Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study (GBD) 2017 wykazało, że udar był trzecią najczęstszą przyczyną śmierci i niepełnosprawności łącznie (mierzoną liczbą lat życia skorygowanych niepełnosprawnością [DALY]) i drugą najczęstszą przyczyną zgonów na świecie w 2017 r. Analiza GBD 2017 wykazała, że chociaż standaryzowane względem wieku wskaźniki umieralności z powodu udaru gwałtownie spadły w latach 1990–2017, spadek częstości występowania wystandaryzowanej względem wieku był znacznie mniej gwałtowny, co sugeruje, że działania zapobiegawcze były mniej skuteczne niż wysiłki lecznicze [5].

W analizach polskich, w okresie 1990–2017, w grupie wiekowej osób pomiędzy 80. a 94. rokiem życia, udar niedokrwienny występował częściej u kobiet niż u mężczyzn. Inaczej niż w grupie osób w młodszych niż 75 lat, w której częściej mężczyźni doznawali udaru niedokrwiennego. Ma to między innymi związek z faktem, że kobiet w starszych grupach wiekowych jest więcej niż mężczyzn. Rokrocznie zwiększa się liczba osób, u których udar niedokrwienny występuje w młodym wieku. W nadchodzących latach spodziewany jest znaczny wzrost występowania udarów z powodu starzenia się europejskiej populacji [6].

Wykres 1. Zapadalność na udar niedokrwienny

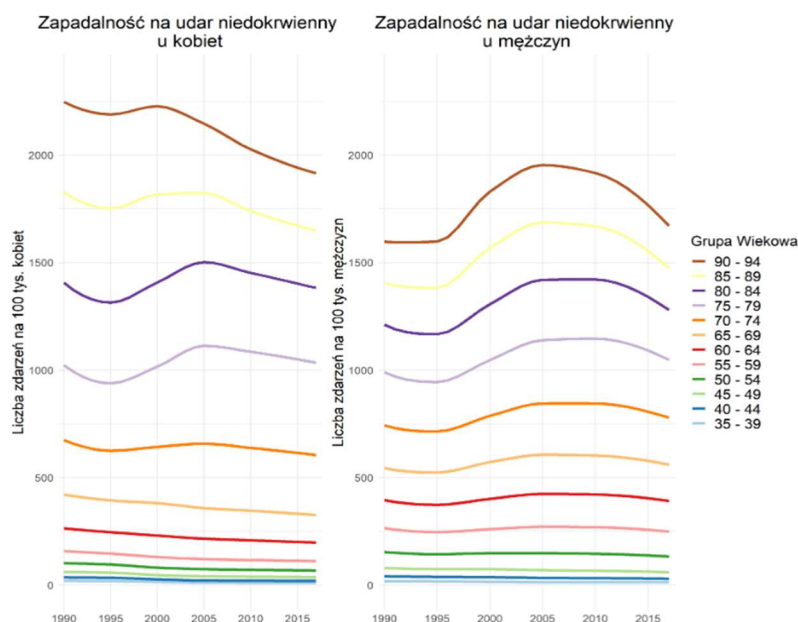
Liczba na 100tys. mieszkańców regionu (NFZ)



Źródło: Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Strategii, NFZ o zdrowiu. Udar niedokrwienny mózgu. Warszawa, październik 2019

Rocznie w Polsce rejestruje się około 90 000 nowych zachorowań na udar mózgu. Współczynnik zapadalności w naszym kraju wynosi 190,82/100 tys. i po nieznacznym spadku na początku lat dziewięćdziesiątych XX wieku, od 1997 r. stale rośnie. Podobny trend obserwuje się w całej Europie Centralnej [3,6,7,8].

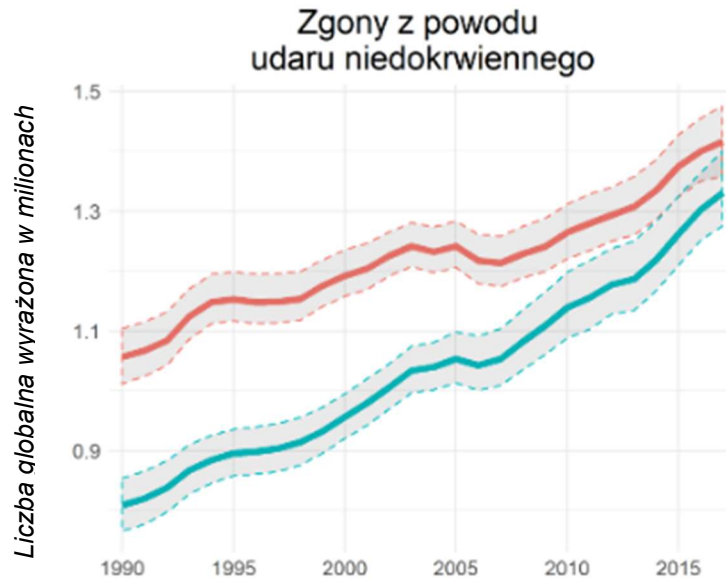
Wykres 2. Zapadalność na udar niedokrwienny w Polsce w latach 1990–2017 w przeliczeniu na 100 tys. ludności danej płci



Źródło: Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Strategii, NFZ o zdrowiu. Udar niedokrwienny mózgu. Warszawa, październik 2019

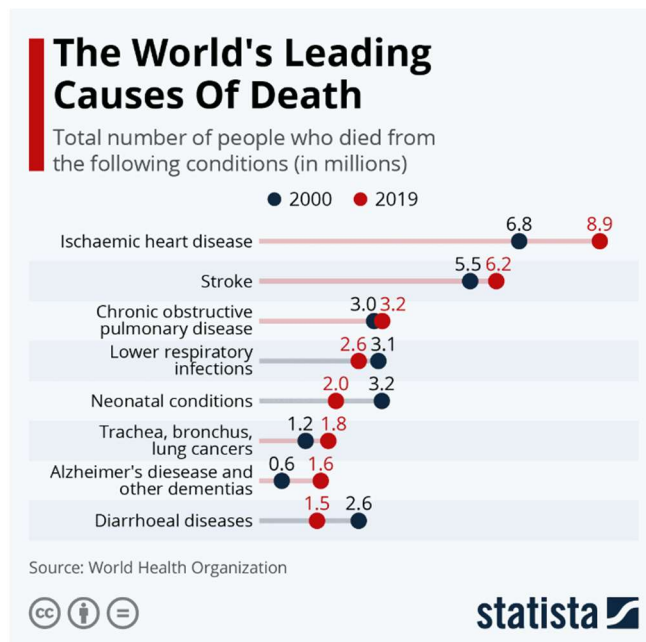
Udar niedokrwienny jest też trzecią co do częstości przyczyną zgonów na świecie.

Wykres 3. Zgony w powodu udaru niedokrwiennego



Źródło: Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Strategii, NFZ o zdrowiu. Udar niedokrwienny mózgu. Warszawa, październik 2019

Wykres 4. Główne powody śmierci na świecie

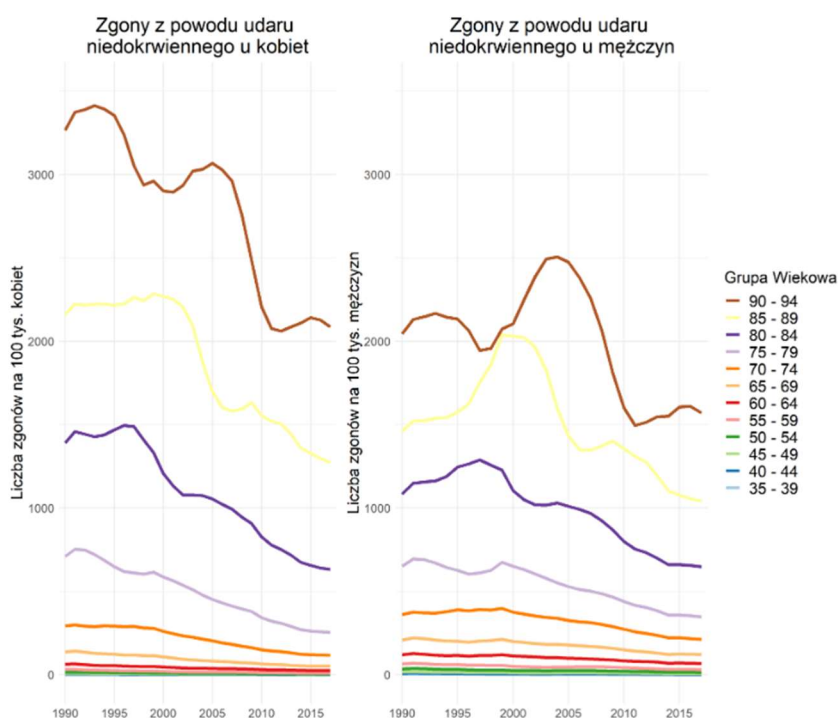


Źródło: Światowa Organizacja Zdrowia, <https://www.weforum.org/agenda/2020/12/cause-of-death-dying-disease-health/> dostęp 18.12.2022

Rocznie 3,3 mln ludzi umiera z powodu udaru niedokrwiennego mózgu. Około 2% wszystkich zgonów z powodu udaru występuje u osób w wieku 15–49 lat, 19% u osób poniżej 70. roku życia. 48% wszystkich zgonów z powodu udaru dotyczy mężczyzn, nieco większa liczba dotyczy kobiet (52%) [9].

We wszystkich grupach wiekowych, bez względu na płeć, odnotowuje się spadek liczby zgonów z powodu udaru niedokrwiennego na 100 000 osób, porównując rok 2017 r. z 1990 r. U osób po 80. roku życia z powodu udaru mózgu umiera statystycznie więcej kobiet niż mężczyzn. Zarówno w grupie kobiet, jak i mężczyzn w wieku 35–79 lat, zauważa się stały spadek śmiertelności z powodu udaru niedokrwiennego [6].

Wykres 5. Zgony z powodu udaru niedokrwiennego w Polsce w latach 1990–2017 w przeliczeniu na 100 tys. ludności danej płci



Źródło: Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Strategii, NFZ o zdrowiu. Udar niedokrwienny mózgu. Warszawa, październik 2019

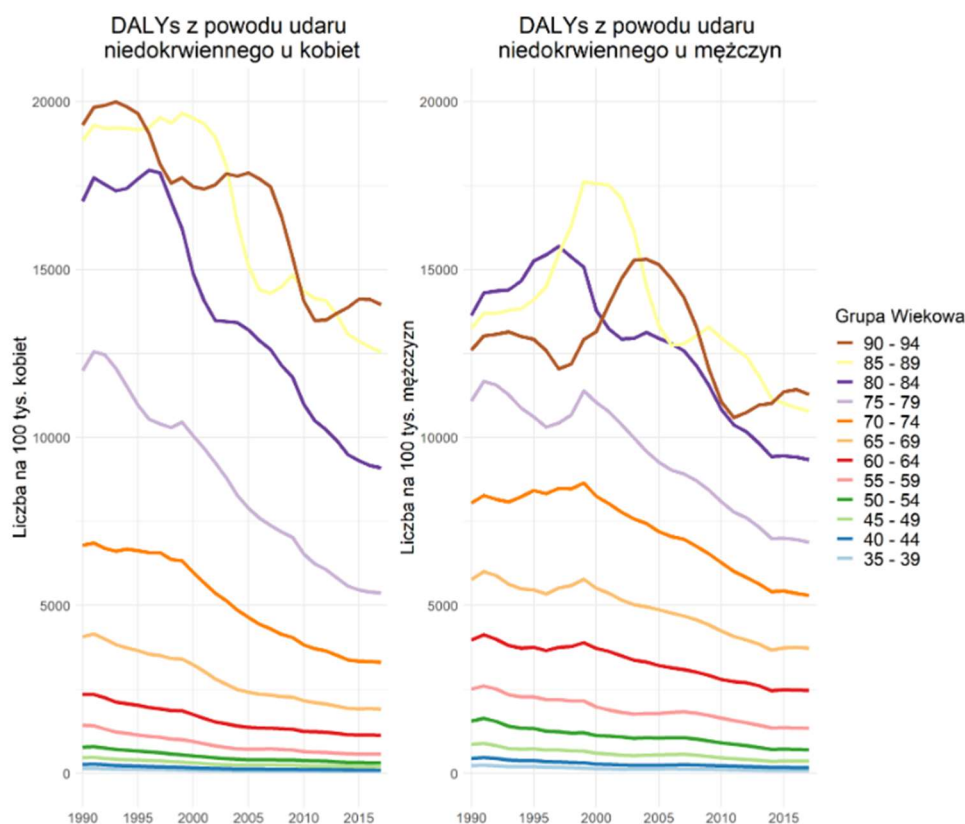
Wskaźnik DALY (*disability adjusted life-years* – lata życia skorygowane niesprawnością) to ważne w polityce zdrowotnej kryterium stosowane do określenia stanu zdrowia społeczeństwa, będące sumą liczby utraconych lat życia oraz lat przeżytych w niesprawności. Pozwala stwierdzić, w jaki sposób

konkretne choroby wpływają na długość życia i jego jakość. Jeden DALY to jeden utracony rok zdrowego życia [10].

Każdego roku traci się ponad 63 miliony lat zdrowego życia z powodu śmierci i niepełnosprawności związanej z udarem niedokrwiennym. 7% zdrowego życia utraconego z powodu śmierci i niepełnosprawności związanej z udarem niedokrwiennym dotyczy osób w wieku 15–49 lat, a 41% w wieku poniżej 70 lat. Po 50% utraty zdrowego życia z powodu niepełnosprawności związanej z udarem niedokrwiennym występuje wśród mężczyzn i kobiet [9].

Liczba lat utraconych z powodu przedwczesnej śmierci lub uszczerbku na zdrowiu z powodu udaru niedokrwiennego w przeliczeniu na 100 tys. ludności Polski u obu płci i wśród wszystkich grup wiekowych jest obecnie mniejsza niż w roku 1990. Wśród kobiet obserwuje się ciągły spadek liczby DALYs w grupach wiekowych młodszych niż 74 lata, a w przypadku mężczyzn młodszych niż 59 lat [6]. Udar jest też wiodącą przyczyną niepełnosprawności osób dorosłych, a liczba osób, która doświadcza udaru, jest niepokojąco wysoka w krajach o niskim, średnim oraz wysokim dochodzie i ciągle rośnie. Stanowi to duże obciążenie dla wszystkich systemów opieki zdrowotnej. Niepełnosprawność, upośledzenie i pogorszenie jakości życia to istotne wskaźniki w ocenie wpływu udarów na zdrowie publiczne na świecie [6,11].

Wykres 6. Liczba DALYs z powodu udaru niedokrwiennego w Polsce w latach 1990–2017 w przeliczeniu na 100 tys. ludności danej płci



Źródło: Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Strategii, NFZ o zdrowiu. Udar niedokrwienny mózgu. Warszawa, październik 2019

Charakterystyka udarów

Udary charakteryzują się różnym czasem trwania. Biorąc pod uwagę ten aspekt choroby możemy podzielić udary na trzy grupy:

- przemijający napad niedokrwienia mózgu (TIA) – ogniskowe objawy neurologiczne utrzymują się mniej niż 24h;
- odwracalny udar niedokrwienny – objawy neurologiczne ustępują w czasie 3 tygodni;
- udar dokonany – objawy neurologiczne utrzymują się dłużej niż 3 tygodnie [1].

Według klasyfikacji The Oxfordshire Community Stroke Project udary można podzielić w zależności od lokalizacji uszkodzeń mózgu, a co za tym idzie

charakterystycznych objawów. Wyróżniamy zatem:

- TACI (*total anterior circulation infarct*) – zawał mózgu w obszarze całego przedniego unaczynienia tzn. tętnicy środkowej i przedniej mózgu;
- PACI (*partial anterior circulation infarct*) – częściowy zawał mózgu z zakresu tętnicy przedniej lub środkowej;
- LACI (*lacunar infarct*) – zawał lakunarny lub zatokowy;
- POI (*posterior circulation infarct*) – w obszarze unaczynienia tylnego, tzn. kręgowo-podstawnego [12].

Zaletami tej klasyfikacji jest m.in. możliwość wnioskowania o rodzaju udaru (zawał/krwawienie) czy korelacji z objętością ogniska zawałowego. Dodatkowo ma ona też znaczenie rokownicze.

Według klasyfikacji TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment), która jest najczęściej stosowanym mechanistycznym systemem klasyfikacji pacjentów z niedokrwieniem mózgu, wyróżniamy 5 podtypów udarów niedokrwienych [13]:

- miażdżyca dużych tętnic,
- choroba sercowo-zatorowa,
- niedrożność małych naczyń,
- udar o innej ustalonej etiologii,
- udar o nieokreślonej etiologii.

Mechanizmy, które mogą odpowiadać za wystąpienie udaru lub napadu przemijającego niedokrwienia mózgu, to: zator materiałem zakrzepowym oderwanym od blaszki lub innym materiałem miażdżycowym, ostre zakrzepowe zamknięcie tętnicy szyjnej spowodowane owrzodzeniem lub pęknięciem blaszki oraz zmniejszenie perfuzji mózgowej w przebiegu powiększania się zmiany miażdżycowej [14].

Czynniki ryzyka udaru niedokrwienego można podzielić na modyfikowalne i niemodyfikowalne. Niemodyfikowalne to:

- wiek – ryzyko zwiększa się 2-krotnie co 10 lat, od 55. roku życia,

- płeć męska,
- pochodzenie etniczne,
- predyspozycje rodzinne i genetyczne (np. udar w rodzinie w wywiadzie, genetycznie uwarunkowane zespoły predysponujące do stanów zakrzepowych),
- przebyte udary.

Modyfikowalne czynniki to z kolei:

- nadciśnienie tętnicze,
- przewlekły nikotynizm,
- nieprawidłowy współczynnik talia–biodra,
- otyłość,
- zaburzenia rytmu serca, głównie migotanie przedsionków,
- zaburzenia gospodarki lipidowej (wrodzone oraz spowodowane nieprawidłową dietą),
- cukrzyca,
- choroby naczyń,
- nadużywanie alkoholu,
- zaburzenia krzepnięcia, w tym polekowe, hiperfibrynogenemia,
- przebyty udar bądź TIA,
- mała aktywność fizyczna,
- stres psychospołeczny i depresja,
- choroby tarczycy,
- stosowanie narkotyków m.in. amfetaminy, kokainy [1,2,15].

Współwystępowanie kilku czynników ryzyka jest zjawiskiem częstym u osób z udarem, a sytuacja taka w istotny sposób zwiększa zagrożenie. Udar niedokrwienny, według niektórych badań, częściej występuje u osób powyżej 60. r.ż., pomimo iż nie stwierdzano w tych badaniach istotnej różnicy w średnich wartościach innych czynników ryzyka w populacjach osób powyżej i poniżej 60 r.ż. Jednocześnie średnia wieku kobiet z udarem jest wyższa niż u mężczyzn, a choroba przebiega u nich ciężiej [16].

W brytyjskim badaniu opublikowanym w 2011 roku przeanalizowano

częstość występowania udaru oraz powodowaną przez udar śmiertelność u dużej grupy 32 151 pacjentów w latach 1999–2008. Wykazano, iż ilość incydentów niedokrwiennych jak i śmiertelność konsekwentnie zmniejszały się w tym okresie. Zmiana ta była istotnie związana ze zwiększeniem liczby zastosowań prewencyjnych terapii przeciwko chorobom sercowo-naczyniowym. Dotyczyło to zarówno prewencji pierwotnej i wtórnej. Dane wskazują jednak także na niewystarczające stosowanie leków antykoagulacyjnych u pacjentów z migotaniem przedsionków – jako grupy o dużym ryzyku wystąpienia udaru – oraz rzadsze stosowanie terapii prewencyjnych u kobiet niż u mężczyzn [17].

W ramach profilaktyki wyróżnia się profilaktykę pierwotną, jako zapobieganie pierwszemu udarowi, a także profilaktykę wtórną, dotyczącą zapobiegania ponownym udarom – w tym także TIA. Zwalczanie czynników ryzyka powinno dotyczyć przede wszystkim:

- skutecznego leczenia nadciśnienia tętniczego;
- dobrego wyrównanie cukrzycy;
- leczenia hipercholesterolemii; w tym stosowanie statyn także u osób z prawidłowym poziomem cholesterolu, a po przebytych udarach;
- w razie konieczności stosowania leczenia przeciwzakrzepowego;
- zaprzestania palenia tytoniu;
- regularnej aktywności fizycznej [1].

1.2.1 Patofizjologiczne podstawy udaru

Niewystarczający przepływ krwi w pojedynczej tętnicy mózgowej może być często kompensowany przez sprawny układ oboczny, szczególnie między tętnicami szyjnymi i kręgowymi poprzez zespolenia w kole Willisa oraz, w mniejszym stopniu, między głównymi tętnicami zaopatrującymi półkule mózgowe. Jednak zmiany w kole Willisa i naczyniach obocznych, miażdżyca tętnic i inne nabyte zmiany tętnicze mogą zakłócać przepływ alternatywny, zwiększając prawdopodobieństwo, że zablokowanie jednej tętnicy spowoduje niedokrwienie mózgu [18].

Patofizjologia udaru jest złożona i obejmuje liczne procesy, w tym: niewydolność energetyczną, utratę homeostazy jonowej komórki, kwasicę, zwiększone stężenie wapnia wewnątrzkomórkowego, toksyczność wolnorodnikową, wytwarzanie produktów kwasu arachidonowego, cytotoksyczność zależną od cytokin, aktywację dopełniacza, przerwanie bariery krew-mózg (BBB), aktywację komórek glejowych i naciek leukocytów. Są to wzajemnie powiązane i skoordynowane zdarzenia, które mogą prowadzić do martwicy niedokrwiennej, która występuje w najbardziej dotkniętych niedokrwieniem obszarach. W ciągu kilku minut od niedokrwienia ta część tkanki mózgowej, która jest narażona na najbardziej dramatyczne zmniejszenie przepływu krwi, zostaje uszkodzona, a następnie ulega martwicy. Ten nekrotyczny rdzeń jest otoczony strefą mniej dotkniętej niedokrwieniem tkanki, która jest wyciszona funkcjonalnie przez zmniejszony przepływ krwi, ale pozostaje aktywna metabolicznie (penumbra) [19]. Niektóre neurony obumierają, gdy perfuzja jest mniejsza niż 5% normy przez dłużej niż 5 minut; jednak stopień uszkodzenia zależy od ciężkości niedokrwienia. Jeśli niedokrwienie jest łagodne, uszkodzenie postępuje powoli. Nawet jeśli perfuzja wynosi 40% normy, może upłynąć od 3 do 6 godzin zanim tkanka mózgowa zostanie całkowicie utracona. Jeśli jednak ciężkie niedokrwienie utrzymuje się dłużej niż 15 do 30 minut, cała dotknięta chorobą tkanka umiera (zawał) [20].

Różne regiony mózgu mają różne progi niedokrwiennego uszkodzenia komórek, przy czym istota biała jest bardziej odporna niż istota szara. Ponadto niektóre populacje neuronów są selektywnie bardziej podatne na niedokrwienie; na przykład w hipokampie neurony piramidalne CA1 są bardzo podatne na niedokrwienie, podczas gdy neurony ziarniste zębate są bardziej odporne [21]. Uszkodzenie następuje szybciej podczas hipertermii i wolniej podczas hipotermii. Jeśli tkanki są niedokrwione, ale nie są jeszcze nieodwracalnie uszkodzone, szybkie przywrócenie przepływu krwi może zmniejszyć lub odwrócić uszkodzenia. Interwencja reperfuzyjna może być w stanie uratować obszary o umiarkowanym stopniu niedokrwienia (półcienie), które często otaczają obszary ciężkiego niedokrwienia. Półcienie istnieją z powodu przepływu obocznego. Ostatnie badania wykazały, że wiele neuronów w półcieniu niedokrwieniowym lub strefie okołozawałowej może ulec apoptozie dopiero po kilku

godzinach lub dniach, a zatem potencjalnie można je odzyskać przez pewien czas po wystąpieniu udaru. Komórki przechodzące apoptozę są demontowane od wewnątrz w zorganizowany sposób, który minimalizuje uszkodzenia i zakłócenia w sąsiednich komórkach [22].

Mechanizmy urazu niedokrwiennego obejmują [20]:

- obrzęk,
- zakrzepicę mikronaczyniową,
- zaprogramowaną śmierć komórki (apoptoza),
- zawał z martwicą komórek.

Skrzepliny przedsionkowe

Uszko lewego przedsionka (LAA) to klasyczne pochodzenie skrzeplin przedsionkowych. LAA ma około 1,2–4,5 cm długości; istnieje jednak ogromna zmienność długości i kształtu. Podczas migotania przedsionków (AF), oprócz występowania nadkrzepliwości i zastoju krwi, występowanie prozakrzepowych zmian śródbłonna ma kluczowe znaczenie w rozwoju zakrzepów przedsionkowych w jego obrębie. Na poziomie śródbłonna wyściełającego przedsionek, zwiększone stężenie wapnia cytozolowego, poprzez aktywację zależnych od wapnia proteaz i fosfatazy, prowadzi do zniszczenia kurczliwych włókien, upośledzenia funkcji mitochondriów i przerostu miocytów przedsionkowych. Oprócz przeciążenia wapniem, migotanie przedsionków powoduje zwiększone wytwarzanie reaktywnych form tlenu. Podsumowując, procesy te powodują zwiększoną syntezę czynników zakrzepowych w tkance wsierdzia lewego przedsionka [23]. Istnieją dowody kliniczne, że indukowana AF trombogenność lewego przedsionka jest znacznie większa w porównaniu z prawym przedsionkiem [24]. Pomaga to wyjaśnić, dlaczego AF indukuje głównie zator ogólnoustrojowy i udar mózgu zamiast zatorowości płucnej. Oprócz AF współistniejące choroby sercowo-naczyniowe, takie jak nadciśnienie, niewydolność serca, cukrzyca itp. (elementy wyniku w skali CHA₂DS₂-VASc), mogą potencjalnie aktywować szlaki molekularne, takie jak szlak sygnałowy zależny od angiotensyny II, przyczyniający się do zwiększenia częstości występowania zakrzepów przedsionkowych [23].

Aktywowany czynnik krzepnięcia X (FXa) zajmuje centralną pozycję w układzie krzepnięcia. Wraz z aktywowanym czynnikiem V (FVa), fosfolipidami i jonami wapnia tworzy kompleks protrombinazy, w którym zachodzi aktywacja protrombiny (FII) do trombiny (FIIa) [23]. Co najważniejsze, synergistyczne działanie FXa i tachyarytmii przedsionkowej powoduje nasiloną odpowiedź obejmującą zwiększenie ilości cząsteczek stresu zapalnego i oksydacyjnego, które przyczyniają się do powstania stanu zapalnego, zakrzepowego we wsierdziu przedsionka [25]. Z histopatologicznego punktu widzenia zakrzepy przedsionkowe (lewe lub prawe) są zasadniczo niespecyficzne. Ich struktura zależy w dużej mierze od wieku zdarzenia zakrzepowego. W rzeczywistości świeże skrzepy zbudowane są ze złożonej sieci fibryny, w której uwięzione są płytki i komórki krwi. W miarę rozwoju tej struktury, powierzchnia zakrzepu może ulec endotelizacji. W późnych stadiach skrzeplina ścienna zwykle zmienia się w szklistą włóknistą strukturę, która ściśle przylega do ściany przedsionka i jest trudna do usunięcia [23].

Abe i in. przedstawili klasyfikację morfologii skrzepliny lewego przedsionka na podstawie wyników badań przezprzełykowych:

- typ „ruchomej kuli”, tj. zakrzep mający kształt kuli i poruszający się z rytmem serca;
- typ „stała kula”, tj. zakrzep o kształcie kuli, ale nieporuszający się z rytmem serca;
- typ „góra”, tj. zakrzep przypominający kształtem górę z szeroką podstawą i nieporuszający się z rytmem serca.

Okazało się, że skrzepliny typu „ruchoma kula” wykazywały znacznie wyższą zatorowość niż pozostałe dwa rodzaje skrzepu. Łatwo wywnioskować, że w pełni zorganizowane skrzepliny są znacznie mniej podatne na embolizację [26].

Przebudowa przedsionków jest indukowana przez aktywację różnych szlaków, w tym aktywację układu renina – angiotensyna – aldosteron i stan zapalny, co prowadzi do powiększenia przedsionków i zwłóknienia. Rozrost przedsionka związany jest ze zwiększonym gromadzeniem się kolagenu w tkankach mięśnia sercowego, co powoduje, że wiązki mięśni i miocyty są

oddzielone od siebie, a kontakt między komórkami a mikrokapilarami również ograniczony. Prowadzi to do niedoboru tlenu w komórkach mięśnia sercowego. Świadomość konsekwencji przebudowy przedsionków doprowadziła do podejmowania prób wczesnej interwencji u pacjentów z AF [27].

1.2.2 Miażdżycza aorty

Miażdżycza aorty wstępującej jest niezależnym prognostykiem długoterminowym dla incydentów neurologicznych i ogólnej śmiertelności. Wyniki badań dowodzą, że oprócz roli bezpośredniej w występowaniu udaru mózgu, miażdżycza aorty wstępującej jest jednocześnie markerem uogólnionych zmian miażdżycowych, a co za tym idzie zwiększonej zapadalności na choroby sercowo-naczyniowe i śmiertelności [28].

W literaturze medycznej zmiany miażdżycowe opisywane są na kilka sposobów. Na cele tego opracowania zmiany te będą definiowane jako blaszka miażdżycowa. Dane kliniczne wskazują, że blaszki stanowiące największe ryzyko zatorowości to te, które mają więcej niż 4 mm grubości [29].

Warto zwrócić uwagę na fakt, że powszechne występowanie istotnych blaszek miażdżycowych w aorcie u pacjentów z udarem (co ma miejsce w 14-21% przypadków) ma równie duże znaczenie jak dwie inne, ważne przyczyny udaru niedokrwinnego – migotanie przedsionków (18-30%) oraz miażdżycza tętnic szyjnych (10-13%) [29,30].

Badanie SPAF (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) obejmowało 382 pacjentów wysokiego ryzyka, z niezastawkowym migotaniem przedsionków, którym wykonano przezprzełykowe badanie echokardiograficzne. Pacjenci w tej grupie mieli powyżej 75 lat, byli obciążeni nadciśnieniem tętniczym lub przebyłym uprzednio udarem. U 35% z nich występowała złożona blaszka miażdżycowa aorty (ruchoma, owrzodziła i/lub mająca powyżej 4 mm grubości). Ryzyko udaru w przeciągu roku było u tych pacjentów na poziomie 12-20%, podczas gdy w grupie bez blaszki miażdżycowej w aorcie było znacznie niższe – zaledwie 1,2% [28,31].

W grupie pacjentów, u których wykonywane są zabiegi takie jak np.

cewnikowanie serca czy przezskórna angioplastyka wieńcowa, mogą wystąpić także jatrogenne incydenty zakrzepowo-zatorowe. Należy przy tym pamiętać, że udar czy zator obwodowy występują w tych przypadkach w trackie lub w bardzo krótkim czasie od zabiegu, a ryzyko takich powikłań jest niewielkie i wynosi ok. 0,5% [32].

Błaszka miażdżycowa w aorcie, szczególnie jeśli zmiana ta znajduje się w łuku aorty, wraz z migotaniem przedsionków i miażdżycą tętnicy szyjnej odgrywa istotną rolę, jako przyczyna udarów i zatorowości obwodowej – spontanicznej, jak i jatrogennej [29].

1.2.3. *Miażdżycza tętnic szyjnych*

Miażdżycza tętnic szyjnych jest istotnym czynnikiem ryzyka mózgowych incydentów niedokrwiennych. Miażdżycowe zwężenie tętnicy szyjnej jest przyczyną około 15–20% udarów mózgu [33]. Objawowe zwężenie tętnicy szyjnej zdefiniowano jako nagłe wystąpienie ogniskowych objawów neurologicznych w ciągu ostatnich 6 miesięcy w obszarze jej unaczynienia. Objawy mogą być przemijające (trwające krócej niż 24h) lub stałe i spowodowane zdarzeniem w obrębie półkuli mózgu lub siatkówki. Miażdżycza tętnic szyjnych jest podobna do zmian miażdżycowych w innych tętnicach, ma charakter ogniskowy, a 90% blaszek wykrywa się w obrębie 2 cm od zatoki tętnicy szyjnej [34].

Ryzyko udaru mózgu jest znacznie większe u chorych z objawami podmiotowymi niż u osób, u których objawy nie występują. Zwiększa się ono jednocześnie proporcjonalnie do stopnia zwężenia tętnicy szyjnej. W badaniu NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) ryzyko ponownego udaru mózgu po stronie zwężenia u chorych z przebyłym niedawno udarem wyniosło 26% w ciągu 2 lat. Stwierdzono ponadto większą częstość udaru mózgu u chorych objawowych z cięższym zwężeniem tętnicy szyjnej (35% u chorych ze zwężeniem $\geq 90\%$ vs 11% u chorych ze zwężeniem 70-79%). W badaniu ACST (Asymptomatic Carotid Surgery Trial) ryzyko udaru mózgu u osób bez objawów podmiotowych wyniosło 2,4% /rok [14,35,36].

Endarterektomię tętnicy szyjnej (CEA) wprowadzono do leczenia objawowego zwężenia tętnicy szyjnej w 1954 roku [14,38]. Dopiero jednak

w 1991 roku, po opublikowaniu wyników 2 kluczowych badań, została ona uznana za skuteczną i bezpieczną metodę terapeutyczną [14,35,37].

Pierwszą balonową angioplastykę tętnicy szyjnej (CAS) przeprowadzono w 1979 roku, natomiast angioplastykę z wszczepieniem stentu w roku 1989. Próby leczenia wewnątrznaczyniowego wiązały się jednak z niedopuszczalnie dużym ryzykiem udaru mózgu spowodowanego przez materiał zatorowy [14,39,40]. Rozwój technologii stentów i wprowadzenie systemu zabezpieczającego przed zatorowością, a także większe doświadczenie operatorów sprawiły, że w dalszych badaniach porównujących CEA i CAS wyniki okazały się zadowalające, w przeciwieństwie do historycznej grupy kontrolnej [14].

CEA u chorych z objawowym zwężeniem tętnicy szyjnej zmniejsza ryzyko udaru mózgu w obserwacji długoterminowej. Aktualne wyniki badań wskazują, że CAS może być realną alternatywą dla CEA u chorych młodszych oraz tych z anatomicznymi i klinicznymi czynnikami ryzyka operacyjnego [14].

1.2.4 Zatorowość sercowopochodna

Za ok. 20% udarów niedokrwiennych w populacji ogólnej i ok. 50% u osób poniżej 40. r.ż. odpowiada zatorowość sercowopochodna. Udział chorób serca w wywołaniu niedokrwienia mózgu może być jednak większy z uwagi na fakt, że u około 20–30% pacjentów nie udaje się jednoznacznie ustalić jego przyczyny [48]. Jakkolwiek nie jest to sposób wystarczająco czuły ani dostatecznie swoisty, aby postawić diagnozę, możemy wyróżnić kilka cech obrazu klinicznego, które mogą sugerować sercowopochodny mechanizm udaru. Należą do nich:

- obniżony poziom świadomości na początku incydentu udarowego;
- nagłe objawy neurologiczne, z maksymalnym nasileniem na początku udaru;
- szybkie wycofanie największych deficytów („spectacular shrinking”) w związku z reperfuzją mózgu wywołaną wczesną lizą elementu zatorowego;
- początek objawów po Valsalva-provoking activity (poprawa przepływu prawo-lewo u pacjentów z przetrwałym otworem owalnym [PFO]);

- objawy odzwierciedlające zajęcie różnych okolic naczyniowych mózgu.

Konwulsje ani ból głowy nie są użytecznym wskaźnikiem udaru sercowopochodnego [49].

Do głównych źródeł zatorowości sercowopochodnej zalicza się:

- skrzepliny w lewym przedsionku powstające w przebiegu migotania i trzepotania przedsionków;
- zwapnienia zastawki aortalnej i mitralnej;
- wegetacje powstające w przebiegu infekcyjnego zapalenia wsierdza;
- skrzepliny na protezach zastawkowych;
- skrzepliny w świetle lewej komory, do powstania których predysponuje zawał serca;
- tętniak lewej komory;
- kardiomiopatia rozstrzeniowa [50,51].

Według opublikowanej w 1997 roku przez Welcha i wsp. klasyfikacji przyczyn udaru mózgowego w mechanizmie kardiogennym, można przyczyny te podzielić na takie, przy których ryzyko wystąpienia udaru jest względne lub bezwzględne. Do pierwszej grupy należą:

- wypadanie płotka zastawki mitralnej,
- przetrwały otwór owalny,
- tętniak przegrody międzyprzedsionkowej,
- odcinkowe zaburzenia kurczliwości lewej komory.

W grupie drugiej znalazły się:

- migotanie przedsionków,
- zwężenie zastawki mitralnej,
- mechaniczne zastawki serca,
- wczesny zawał mięśnia sercowego,
- infekcyjne zapalenie wsierdza,
- śluzak przedsionka,
- obecność skrzepliny w lewej komorze bez współistnienia wyżej

wymienionych nieprawidłowości [48,52].

Zatory pochodzące z serca są równomiernie rozprowadzane po organizmie, jednak ponad 80% rozpoznawanych klinicznie zatorów daje objawy z ośrodkowego układu nerwowego. W tej grupie 80% objawów pochodzi z obszaru unaczynionego przez tętnice szyjne, a pozostałe 20% z obszaru dystrybucji krążenia kręgowo-podstawnego [49].

Udarom sercowopochodnym można w dużym stopniu zapobiegać, kładąc duży nacisk na prewencję pierwotną czynników ryzyka tego typu zatorów. Również wtórna prewencja jest wyjątkowo istotna, gdyż w wypadku wystąpienia pierwszego udaru sercowopochodnego jest wysoce prawdopodobne pojawianie się kolejnych, w podobnym mechanizmie [49].

Chociaż rodzaj i siła oddziaływania czynników ryzyka wystąpienia udaru mózgu różnią się w poszczególnych dekadach życia, to zatorowość kardiogenna odgrywa niezmiennie istotną rolę. Wysoki odsetek udarów mózgu u młodych pacjentów przypisuje się PFO, natomiast zaburzenia rytmu serca nabierają większego znaczenia u osób powyżej 60. roku życia [52].

1.3 Rola nadciśnienia tętniczego i cukrzycy w udarach niedokrwiennych

1.3.1. Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie jest najczęstszym i modyfikowalnym czynnikiem ryzyka AF. Nadciśnienie jest odpowiedzialne za powolne, postępujące procesy przebudowy strukturalnej w przedsionkach, powiększenie i zwłóknienie lewego przedsionka. Nadciśnienie odgrywa również istotną rolę w patogenezie powikłań, zwiększając m.in. ryzyko udaru i ryzyko krwawienia śródczaszkowego. Jak wiadomo, ciśnienie w lewym przedsionku i jego obciążenie objętościowe są związane ze strukturalną przebudową przedsionków u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Powikłania zakrzepowo-zatorowe, takie jak udar, były głównymi przyczynami zgonów i okaleczeń wywołanych AF. Właściwe leczenie przeciwzakrzepowe w AF w połączeniu ze ścisłą kontrolą ciśnienia tętniczego może mieć wpływ na

jakość życia i rokowanie, ponieważ patogeneza AF i jego powikłań są większe z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym [53].

Udary są silnie związane z nadciśnieniem głównie dlatego, że nadciśnienie jest silnie związane ze złoгами miażdżycowymi blokującymi lub zwężającymi tętnice mózgowe, predysponującymi do miejscowego tworzenia skrzepów. Miażdżycy i jej niedokrwiennie konsekwencje mogą uszkadzać tętniczki mózgowe i zaopatrywaną przez nie tkankę mózgową. Zawały mózgu są częstsze niż samoistne krwotoki mózgowe. Fisher i wsp. zauważyli, że miażdżycy była prawie zawsze obecna w tętnicach mózgowych, gdy mózg podczas sekcji wykazał pojawienie się tak zwanego „stanu lakunarnego”. Duże tętnice szyjne są częstymi miejscami odkładania się miażdżycy, zwłaszcza w rozwidleniu tętnicy szyjnej wspólnej i u początku tętnicy kręgowej. W serii sekcji zwłok takie zmiany są silnie związane z wysokim ciśnieniem krwi. Podobnie jest z miażdżycą tętnicy śródczaszkowej [54].

Ryzyko udaru wzrasta stopniowo wraz ze wzrostem ciśnienia krwi powyżej 115/75 mm Hg, czyli wartości granicznej mieszczącej się w „optymalnej” kategorii ciśnienia krwi (<120/80 mm Hg). Na całym świecie wartości ciśnienia krwi powyżej tego progu są związane ze zwiększonym udarem w równym stopniu u obu płci, zarówno w przypadku udarów śmiertelnych, jak i niezakończonych zgonem. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego jest ogólnie podobna u obu płci, ale w starszym wieku kobiety z nadciśnieniem znacznie przewyższają liczebnie mężczyzn z nadciśnieniem. Wskaźniki udarów są wyższe w starszych populacjach, a kobiety mają dłuższą średnią długość życia niż mężczyźni. Może to tłumaczyć ogólną wyższą częstość występowania udarów u kobiet niż u mężczyzn, ponieważ kobiety stanowią 60% wszystkich przypadków udarów.

Co więcej, kobiety z nadciśnieniem stosujące hormonalną terapię (HT) w okresie menopauzy wykazały wyższe ryzyko udaru niedokrwiennego niż kobiety bez rozpoznanego nadciśnienia. Dotyczyło to zwłaszcza kobiet stosujących skojarzoną HT. Nadciśnienie tętnicze wywołane ciężą dodatkowo zwiększa ryzyko udaru mózgu. Wiek i pochodzenie etniczne mogą modyfikować wielkość wpływu nadciśnienia tętniczego na ryzyko udaru niedokrwiennego. Wykazano zależność dawka-odpowiedź między stopniem obniżenia ciśnienia

tętniczego a zmniejszeniem ryzyka udaru mózgu. W szczególności zmniejszenie SBP o 10 mm Hg przy jakimkolwiek leczeniu hipotensyjnym doprowadziło do zmniejszenia ryzyka udaru mózgu o 31%. Co ważne, kobiety, które przerwały leczenie hipotensyjne, miały wyższe ryzyko udaru niedokrwiennego niż mężczyźni. Interwencje związane ze stylem życia mogą zmniejszyć ryzyko udaru mózgu u kobiet, zwłaszcza w młodszym/średnim wieku [55].

1.3.2. Cukrzyca

Osoby z cukrzycą mają 1,5–3 razy większe ryzyko udaru mózgu i wysoką śmiertelność w porównaniu ze zwykłą populacją bez cukrzycy. Powikłania naczyniowe cukrzycy można podzielić na: mikronaczyniowe (neuropatia, retinopatia i nefropatia cukrzycowa) oraz powikłania makronaczyniowe (udar, choroba tętnic obwodowych i choroba naczyń wieńcowych). Istnieją silne dowody zwiększonej agregacji płytek krwi, nadkrzepliwości, a także zwiększonego tworzenia wolnych rodników i zmienionej regulacji wapnia u pacjentów z cukrzycą. W konsekwencji cukrzyca może przyspieszać proces miażdżycy nawet w młodszym wieku. Główną przyczyną zaburzeń metabolicznych są czynniki ryzyka sprzyjające miażdżycy: nieprawidłowe odkładanie tłuszczu w tętnicach, nadciśnienie tętnicze, hiperglikemia. Zmiany miażdżycowe w naczyniach zewnątrzczaszkowych i wewnątrzczaszkowych są spowodowane insulinoopornością komórek i hiperinsulinemią, które powodują cukrzycę, a nie wysokim poziomem glukozy. Aby zmniejszyć liczbę udarów, United Kingdom Prospective Diabetes Study stwierdza, że zmiana sposobu życia i terapia cukrzycowa są istotne, a 1% spadek HbA1c zmniejsza ryzyko udaru do 4%. We wczesnych stadiach cukrzycy, przy zapewnieniu dobrej kontroli glikemii (HbA1c = 7 mmol/l), odpowiedniej diecie i doustnym przyjmowaniu leków przeciwcukrzycowych lub insuliny, zmniejsza się ryzyko miażdżycy [56].

Cukrzyca zwiększa częstość występowania udaru niedokrwiennego mózgu we wszystkich grupach wiekowych, ale ryzyko to jest najbardziej uderzające przed 55. rokiem życia u Afroamerykanów i przed 65. rokiem życia u rasy białej.

Niekontrolowana cukrzyca naraża pacjentów zarówno na udary niedokrwienne, jak i krwotoczne. Istnieją specyficzne wzorce kliniczne udaru

niedokrwiennego u osób z cukrzycą. Na przykład osoby z cukrzycą są bardziej narażone na osłabienie kończyn i dyzartrię jako objawy zawału lakunarnego mózgu w porównaniu z osobami bez cukrzycy.

Początkowy poziom glukozy w osoczu jest silnie skorelowany ze złymi wynikami poudarowymi. Ostra hiperglikemia zwiększa wytwarzanie mleczanu w mózgu, zmniejsza zdolność do odzyskiwania tkanki półcienia i powoduje większy ostateczny rozmiar zawału [57].

Wykazano, że zarówno ostra hiperglikemia, jak i hiperinsulinemia zwiększają aktywność inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 i zmniejszają aktywność aktywatora plazminogenu w wolnej tkance (tPA) poprzez zmniejszenie aktywności fibrynolitycznej osocza w modelu zwierzęcym [58]. U pacjentów leczonych tPA ostra hiperglikemia opóźnia reperfuzję półcienia niedokrwiennego i zmniejsza częstość rekanalizacji wywołanej przez tPA. Wśród pacjentów po udarze mózgu, którzy byli leczeni dożylną trombolizą, hiperglikemia wiązała się ze znacznie niższym odsetkiem pożądaných wyników klinicznych i zmniejszonymi korzyściami z rekanalizacji za pomocą leczenia trombolitycznego [59].

Połączenie cukrzycy i udaru mózgu jest główną przyczyną zachorowalności i śmiertelności na całym świecie. Dowody z dużych badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z cukrzycą potwierdzają potrzebę agresywnej i wczesnej interwencji ukierunkowanej na ryzyko sercowo-naczyniowe pacjentów (CV) w celu zapobiegania wystąpieniu, nawrotowi i progresji ostrego udaru [60].

1.4. Rola stresu w udarach niedokrwiennych

Związek między stresem psychospołecznym a rozwojem choroby niedokrwiennej serca jest silny i od lat brany pod uwagę i analizowany. Nie zwraca się jednak uwagi na potencjalną rolę psychospołecznych czynników ryzyka, w tym postrzeganego stresu psychospołecznego, w rozwoju udaru mózgu. Stresory psychospołeczne, wywołane przez bodźce powiązane np. ze związkiem, pracą lub finansami, są uznawane za potencjalne czynniki

przyczyniające się do indywidualnego postrzegania stresu, który jest reakcją człowieka na narażenie na stresory psychospołeczne i niemożność radzenia sobie ze stawianymi wymaganiami. Jednak psychospołeczne czynniki stresogenne są niedostatecznie zbadane w porównaniu z bardziej uznanymi, łatwiej definiowalnymi biologicznymi i patofizjologicznymi czynnikami ryzyka udaru mózgu [61].

Konwencjonalne czynniki ryzyka udaru mózgu, które zostały zidentyfikowane, to głównie choroby przewlekłe, które wyjaśniają wiele różnic w tym, kto rozwija udar. Jednak te czynniki ryzyka nie wyposażają nas w środki do przewidywania, kiedy wystąpi zdarzenie takie jak udar. Zaobserwowano, że ostre zdarzenia, takie jak udar i choroba niedokrwienna serca, są poprzedzone epizodami ostrego stresu [62]. Jest już co najmniej kilka badań potwierdzających, że narażenie na niedawne stresujące zdarzenia życiowe wiąże się ze zwiększonym ryzykiem udaru niedokrwiennego mózgu. Niektóre badania kliniczno-kontrolne wykazały istotny związek między ryzykiem udaru, a narażeniem na stresujące wydarzenia życiowe w poprzednim roku i życiu.

Ponadto istnieją analizy, badania kliniczno-kontrolne sugerujące niezależny związek między trwałym odczuwanym przez osobę stresem a udarem niedokrwiennym. Nowatorskim odkryciem badania, którego wyniki opublikowano w 2009 r., była obserwacja, że związek ten różnił się w zależności od podtypu udaru niedokrwiennego. Chociaż związek ten był obecny w przypadku LVD, SVD i udaru kryptogennego, nie zaobserwowano go w przypadku udaru CE [63,64].

Istnieje również potencjał dla rozwoju strategii zapobiegawczych, skierowanych przeciwko krótkoterminowemu ryzyku stwarzanemu przez czynniki mogące mieć wpływ na wystąpienie udaru jako uzupełnienie długoterminowego podejścia do redukcji stałych czynników ryzyka. Należy to jednak wykazać i nie będzie to miało zastosowania do wszystkich „wyzwalaczy” [65].

Podstawowe ograniczenia, jakie utrudniają badania analizujące wpływ stresu na wystąpienie udaru, wiążą się z brakiem uzgodnionej definicji stresu psychospołecznego i jego pomiaru. W następstwie mogą wystąpić różnice i nakładanie się zgłaszanego stresu psychospołecznego. Ponieważ stres był

zgłaszany przez samych uczestników, zastosowane pomiary stresu nie są obiektywne, dlatego zrozumienie i interpretacja tego, o co poproszono każdego uczestnika, może się różnić. W wielu badaniach mierzono stres psychospołeczny za pomocą jednego pytania, które nieuchronnie będzie obejmowało spektrum indywidualnych interpretacji, w tym uczucie lęku i depresji [61]. Dlatego też istnieje potrzeba utworzenia najlepszego i najbardziej obiektywnego narzędzia, umożliwiającego jednolitą definicję stresu i dokładną analizę wpływu stresu, ostrego i/lub przewlekłego, na wystąpienie udaru niedokrwiennego.

1.5. Postępowanie w udarze niedokrwinnym

Leczenie ostrego udaru niedokrwiennego mózgu polega na wielodyscyplinarnym podejściu, które bardziej niż kiedykolwiek wymaga zaangażowania specjalisty intensywnej terapii.

Udar niedokrwienno może wystąpić zarówno w warunkach pozaszpitalnych, jak i w szpitalu i musi zostać rozpoznany przez osoby postronne i/lub ratowników. Wczesne rozpoznanie rozpoczyna specyficzny dla udaru łańcuch przeżycia. Udar jest rozpoznaniem klinicznym i kilka cech obrazu klinicznego pacjenta można wykorzystać do zidentyfikowania pacjentów z udarem. Systemy ratownictwa medycznego odgrywają kluczową rolę w wykrywaniu, segregacji i transporcie pacjentów z udarem mózgu do placówek przyjmujących [66]. Udar niedokrwienno jest zdarzeniem medycznym wymagającym pilnej interwencji, ponieważ tkankowy aktywator plazminogenu (tPA) należy podać w ciągu 4,5 godziny od wystąpienia objawów. Najlepsze wyniki uzyskuje się w pierwszych 90 minutach od wystąpienia udaru. Wielu pacjentów nie kwalifikuje się do leczenia tPA z powodu przekroczenia wąskiego okna czasowego podania. Leczenie trombolityczne w Polsce otrzymuje około 20% chorych [67,68,69]. Całkowity czas przedszpitalny można zdefiniować jako odstęp między wysłaniem pogotowia ratunkowego a przybyciem pogotowia ratunkowego do szpitala, a następnie można go podzielić na kilka odrębnych przedziałów czasowych.

Jeśli objawy udaru pojawiły się u pacjenta przebywającego w obecności innych osób, określenie czasu pojawienia się objawów udaru nie stanowi zwykle

problemu. Stosunkowo często objawy udaru stwierdzane są przez chorego lub osoby obecne w danym momencie, po przebudzeniu (tzw. *wake up strokes*). W tej sytuacji godzinę, w której pacjenta po raz ostatni widziano bez deficytu, uznaje się za czas wystąpienia udaru. Podobna zasada dotyczy chorych mieszkających samotnie, którzy np. zostali znalezieni przez rodzinę czy sąsiadów. W przypadku wystąpienia udaru mózgu należy dążyć do odpowiedniego zabezpieczenia hemodynamicznego, oddechowego i metabolicznego chorego. Powinien też zostać zapewniony dostęp dożylny (najlepiej do dwóch żył), który u pacjentów z ciśnieniem skurczowym <120 mmHg może zostać wykorzystany do prowadzenia płynoterapii płynami izotonicznymi. Proponowane w wytycznych leczenie hipotensyjne w przypadku podwyższonych wartości ciśnienia (zwłaszcza >220 mmHg) jest ograniczone; sugeruje się niepodejmowanie interwencji przeciwnadciśnieniowej przed przyjęciem chorego do szpitala [70]. Osoby udzielające pierwszej pomocy pacjentowi z podejrzeniem udaru powinny zastosować odpowiedni system oceny. Pacjenci z silnym podejrzeniem udaru lub u których za udarem przemawiają wyniki oceny przesiewowej, wymagają szybkiego transportu do najbliższej placówki służby zdrowia, w której można niezwłocznie podać alteplazę dożylnie [71].

Tabela 1. Skala oceny udaru National Institute of Health

badany składnik	oceniana funkcja	reakcja i wynik
1A	Stan przytomności	0 – przytomny 1 – senny 2 – w stuporze 3 – w śpiączce
1B	pytania sprawdzające orientację (2)	0 – obie odpowiedzi prawidłowe 1 – jedna odpowiedź prawidłowa 2 – obie odpowiedzi nieprawidłowe
1C	reakcja na polecenia (2)	0 – spełnia prawidłowo oba polecenia 1 – spełnia prawidłowo jedno polecenie 2 – nie spełnia żadnego polecenia

2	skojarzone spojrzenie	0 – prawidłowe ruchy gałek ocznych w poziomie 1 – częściowe porażenie skojarzonego spojrzenia 2 – całkowite porażenie skojarzonego spojrzenia
3	pole widzenia	0 – prawidłowe pole widzenia 1 – częściowe niedowidzenie połowiczne 2 – całkowite niedowidzenie połowiczne
4	niedowład mięśni twarzy	0 – bez niedowładu 1 – niewielki niedowład 2 – umiarkowany niedowład 3 – jednostronne porażenie
5	niedowład kończyny górnej a) lewej b) prawej	0 – utrzymuje uniesioną kończynę 1 – kończyna opada częściowo przed upływem 10 sekund 2 – kończyna opada całkowicie przed upływem 10 sekund 3 – brak ruchu przeciw sile ciężkości 4 – brak ruchu
6	niedowład kończyny dolnej a) lewej b) prawej	0 – utrzymuje uniesioną kończynę 1 – kończyna opada częściowo przed upływem 5 sekund 2 – kończyna opada całkowicie przed upływem 5 sekund 3 – brak ruchu przeciw sile ciężkości 4 – brak ruchu
7	atakacja kończyn	0 – bez atakcji 1 – w jednej kończynie 2 – w dwóch kończynach
8	czucie	0 – bez niedoczulicy 1 – niewielka niedoczulica 2 – ciężka niedoczulica
9	funkcje językowe	0 – bez afazji 1 – niewielka afazja

		2 – ciężka afazja 3 – brak mowy, całkowita afazja
10	dyzartria	0 – bez dyzartrii 1 – niewielka dyzartria 2 – ciężka dyzartria
11	ekstynkcja lub nieuwaga	0 – nieobecna 1 – niewielka (w obrębie jednego zmysłu) 2 – ciężka (w zakresie dwóch zmysłów)

Źródło: <https://www.mp.pl/neurologia/udar-mozgu/195346,2-ocena-kliniczna-i-leczenie-w-warunkach-stanu-naglancego> (dostęp 03.12.2022)

Postępowanie szpitalne i wysokospecjalistyczne, jako niezwiązane bezpośrednio z dziedziną medycyny rodzinnej i tematem tego opracowania, nie będzie analizowane.

1.6. Migotanie przedsionków

1.6.1. Definicja; wprowadzenie

Migotanie przedsionków jest częstą tachyarytmią nadkomorową z nieskoordynowaną aktywacją elektryczną przedsionków i w konsekwencji nieskutecznym skurczem przedsionków, w definicji której wyróżniamy następujące cechy charakterystyczne:

- w zapisie EKG odstępy RR nie układają się w żaden powtarzalny rytm, widać zupełnie nieregularne odstępy RR (wtedy migotanie przedsionków czasami określane jest jako „arytmia absolutna”);
- w zapisie EKG nie są widoczne załamki P. Zdarza się w niektórych zapisach EKG widoczna wyraźnie regularna elektryczna czynność przedsionków, najczęściej w odprowadzeniu V1;
- nieregularne pobudzenia przedsionków; odstęp między kolejnymi dwiema falami aktywacji przedsionków, czyli długość cyklu (jeśli jest widoczna), zazwyczaj jest zmienna i wynosi <200 ms (>300/min) [72,73].

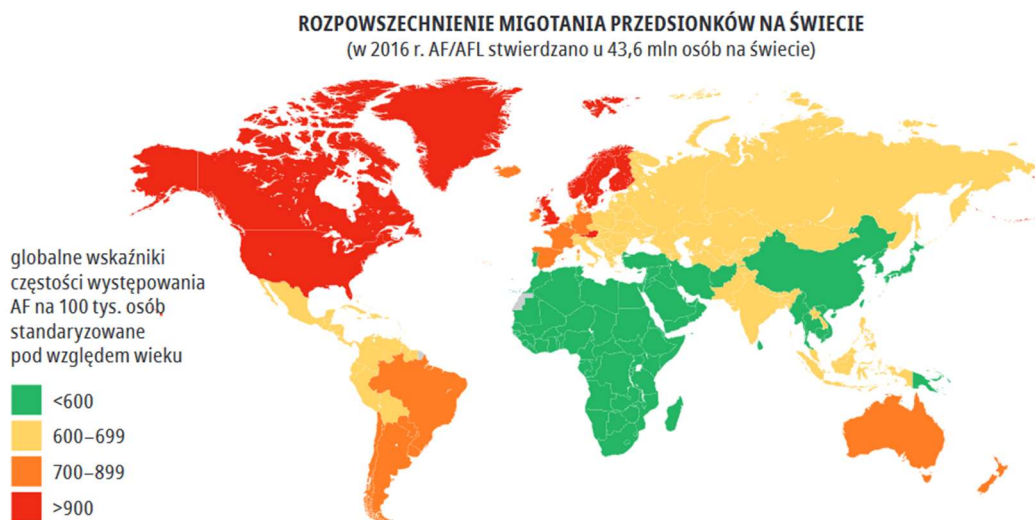
Aby rozpoznać AF, niezbędne jest udokumentowanie jego obecności w postaci zapisu EKG. Rozpoznanie opiera się na standardowym 12-odprowadzeniowym zapisie EKG lub zapisie EKG z pojedynczego odprowadzenia o czasie trwania ≥ 30 s. W zapisie obecny jest rytm serca bez widocznych powtarzających się załamków P oraz nieregularne odstępy RR, przy założeniu, że przewodzenie przedsionkowo-komorowe jest prawidłowe [73].

Migotanie przedsionków przez wiele lat nie było traktowane jako choroba sama w sobie, a postrzegane jedynie jako błaha arytmia, wywołująca szereg niecharakterystycznych dolegliwości, wśród których należy wymienić m.in.: kołatanie serca, duszność, niepokój czy zawroty głowy. Obecnie, w związku z szybko narastającą zachorowalnością, niekorzystnym wpływem na ogólną śmiertelność i chorobowość, a także znacznym obciążeniem finansowym systemu opieki zdrowotnej coraz wyraźniej dostrzega się zagrożenia płynące z występowania tej arytmii [74]. Migotanie przedsionków stanowi przyczynę jednej trzeciej hospitalizacji spośród wszystkich zaburzeń rytmu serca [75].

1.6.2 Epidemiologia

AF stanowi najczęstszą utrwaloną arytmie serca u dorosłych na całym świecie. Napadowe lub przetrwałe migotanie przedsionków występuje u ok. 2-3 mln osób w Ameryce Północnej i ok. 6 mln osób w Europie. Szacuje się, że częstość występowania AF u dorosłych wynosi od 2% do 4%, przy czym spodziewany jest 2,3-krotny wzrost częstości występowania AF z powodu wydłużającej się długości życia w populacji ogólnej i coraz częstszego poszukiwania nierozpoznanych przypadków AF. Według badania ATRIA w 2050 r. pacjentów cierpiących z powodu migotania przedsionków w USA będzie ok. 5,6 mln, a 50% tej populacji będą stanowiły osoby powyżej 80 r.ż. [72,73,75,76].

Rysunek 2. Rozpowszechnienie migotania przedsionków na świecie



Źródło: Wytyczne ESC 2020 dotyczące diagnostyki i leczenia migotania przedsionków opracowane we współpracy z European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Częstość występowania AF wzrasta wraz z wiekiem – z mniej niż 0,5% osób w wieku 40–50 lat do 5–15% w wieku 80 lat. Mężczyźni chorują częściej niż kobiety. Ryzyko wystąpienia AF u osób po 40. roku życia wynosi około 25% [72]. U osób powyżej 50 r.ż. migotanie przedsionków częściej występuje u rasy czarnej niż białej [76]. Według badania Rotterdam Study w grupie pacjentów powyżej 55. R. ż. Migotanie przedsionków wystąpiło średnio u 5,5 % osób, z czego u 0,7% w grupie 55–59 lat, a 17,8% w grupie powyżej 85 lat [77]. Znamienym jest, iż arytmii tej w zasadzie nie spotyka się w pierwszych dwóch dekadach życia, a częstość jej występowania wzrasta wraz z wiekiem i według badania Farmingham w grupie osób powyżej 62. r.ż. wynosi 50-90 przypadków na 1000 osób, przy 2-3 przypadkach na 1000 osób w grupie wiekowej 25–35 lat [20,78].

Za powyższe zjawiska w dużym stopniu odpowiedzialna jest stopniowa tendencja do wydłużania średniej długości życia. Możliwe jest skuteczne leczenie niewydolności serca czy choroby wieńcowej, a co za tym idzie przybywa pacjentów w podeszłym wieku. W starzejącej się populacji ryzyko wystąpienia migotania przedsionków jest szczególnie wysokie, głównie w związku z ogólnym starzeniem się organizmu, postępującymi niekorzystnymi zmianami zwyrodnieniowymi w strukturach serca, zmianami neurohormonalnymi oraz zwiększającą się liczbą schorzeń towarzyszących, w tym przede wszystkim

występowaniem nadciśnienia tętniczego [75]. Postępujące wraz z wiekiem procesy degeneracyjne w sercu prowadzą do wzrostu jego sztywności i zwiększenia ciśnienia w lewym przedsionku. Gdy dodatkowo występują zmiany w układzie bodźcoprzewodzącym i mięśniu przedsionków, warunki anatomiczne i elektrofizjologiczne sprzyjają wystąpieniu migotania przedsionków [74].

Kolejną przyczyną zwiększania się liczby diagnozowanego migotania przedsionków jest lepsza wykrywalność tego zaburzenia rytmu w związku z rozwojem metod diagnostycznych i wzrostem ich dostępności w warunkach ambulatoryjnych. Mowa tu głównie o badaniu EKG i monitorowaniu EKG metodą Holtera, ale pamiętać należy także o telemedycynie czy dodatkowych funkcjach wszczepianych stymulatorów i kardiowerterów [75].

Analizując dane statystyczne dotyczące migotania przedsionków warto jednak zwrócić uwagę na fakt, iż w większości badań uwzględniono jedynie chorych z objawową postacią tej arytmii, gdy u co 3. osoby występują asymptomatyczne epizody migotania przedsionków i są one dwunastokrotnie częstsze niż symptomatyczne. W związku z tym, zwłaszcza w odniesieniu do młodszych grup wiekowych, gdzie migotanie przedsionków ma zwykle charakter napadowy, szacunki dotyczące częstości występowania tego zaburzenia rytmu są zaniżone [74].

Innym aspektem zagadnienia epidemiologii migotania przedsionków jest występowanie migotania idiopatycznego. Podobnie jak napadowe migotanie przedsionków jest ono częstsze niż formy przetrwałe i utrwalone. Według badania ALFA idiopatyczne migotanie przedsionków bez choroby serca występuje w 15–30% przypadków utrwalonego oraz 25–45% napadowego migotania [75,79].

Jeśli bierzemy pod uwagę różnicowanie występowania migotania przedsionków w odniesieniu do płci, odnajdujemy kontrowersyjne wyniki analiz. Według jednych ryzyko wystąpienia arytmii jest 1,5 raza większe u mężczyzn niż u kobiet. Według innych proporcje występowania u obu płci są zbliżone. Pewnym jest jednak, iż zapadalność na migotanie przedsionków u mężczyzn wzrosła dwukrotnie w porównaniu z poprzednim pokoleniem. Ma to związek

z wydłużeniem czasu życia, dzięki m.in. skutecznemu leczeniu choroby wieńcowej i nadciśnienia tętniczego [75,80].

1.6.3. Czynniki sprzyjające występowaniu migotania przedsionków

W poprzednich dekadach migotanie przedsionków występowało głównie u pacjentów obciążonych reumatyczną wadą zastawki dwudzielnej. Obecnie choroba ta występuje znacznie rzadziej, a na pierwsze miejsce wśród czynników usposabiających do wystąpienia migotania przedsionków wysunęły się choroby cywilizacyjne, przede wszystkim nadciśnienie tętnicze i miażdżyca, których liczba wzrasta lawinowo.

Wady zastawkowe

Wady zastawkowe spotykane są u ok. 30% pacjentów z migotaniem przedsionków [72,81,82]. Migotanie przedsionków spowodowane poszerzeniem lewego przedsionka jest wczesnym objawem zwężenia lewego ujścia żylnego i/lub niedomykalności zastawki mitralnej, występuje także w późnych stadiach wad zastawki aortalnej [72].

Według Dikera i wsp. w reumatycznych wadach zastawki dwu- i trójdzielnej u 70% pacjentów występuje migotanie przedsionków. W izolowanym zwężeniu zastawki dwudzielnej – u 29% pacjentów, a w wypadku jej niedomykalności – u 16%. Stosunkowo rzadko migotanie przedsionków występuje w stenozie zastawki aortalnej – tylko w 1% przypadków [83].

U chorych, u których stwierdzono zespół Wolffa-Parkinsona-White'a, arytmia ta jest rzadsza – występuje u 20% pacjentów [75].

Ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej

W grupie chorych powyżej 50. r. ż. obciążonych ubytkiem przegrody międzyprzedsionkowej migotanie przedsionków występuje u ponad 50% populacji [75]. Według starszych badań ubytek ten współistnieje z migotaniem przedsionków u 10–15% pacjentów. Powoduje to istotne implikacje kliniczne dotyczące leczenia przeciwwzakrzepowego u pacjentów z udarem mózgu lub przemijającym atakiem niedokrwinnym w wywiadzie [72].

Kardiomiopatie

Kardiomiopatie wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia migotania przedsionków, zwłaszcza u pacjentów w młodym wieku. Dotyczy to także pierwotnych kanałopatii, gdyż pewien odsetek pacjentów z tą arytmia jest nosicielem mutacji genów odpowiedzialnych za ich występowanie. U 10% pacjentów stwierdza się stosunkowo rzadkie kardiomiopatie [72,81,82].

W przebiegu kardiomiopatii przerostowe migotanie przedsionków występuje w 10–28% przypadków [75].

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najistotniejszych czynników ryzyka wystąpienia migotania przedsionków. Ma to związek m.in. z dużym rozpowszechnieniem tej choroby w populacji ogólnej.

Jest też czynnikiem ryzyka rozpoznany jako pierwszy. Ma związek także z powikłaniami migotania przedsionków, takich jak udar mózgu czy choroba zakrzepowo-zatorowa [72].

Nadciśnienie tętnicze jest przyczyną 20–37% napadów migotania przedsionków. Według niektórych badań wynika, że w 40% przypadków migotanie uległo w tej grupie utrwaleniu [75,80].

Choroba wieńcowa

Choroba wieńcowa występuje u więcej niż 20% populacji chorych, u których stwierdza się także migotanie przedsionków [72,81,82]. Na razie trudno przesądzać, czy niepowikłana choroba wieńcowa, wskutek niedokrwienia przedsionków, predysponuje do wystąpienia arytmii, a także w jaki sposób migotanie przedsionków wpływa na perfuzję naczyń wieńcowych [72].

Istnieją dowody, iż stabilna choroba wieńcowa odpowiada za ok. 30% utrwalonego migotania przedsionków i jest czynnikiem ryzyka wystąpienia tego zaburzenia rytmu u mężczyzn [72,80].

W przypadku pacjentów, u których doszło do zawału serca, migotanie

przedsionków było wskaźnikiem złej prognozy, zarówno w obserwacji krótko- jak i długoterminowej. Według Pizzetti i wsp. migotanie przedsionków zwiększało wewnątrzszpitalną śmiertelność u pacjentów po zawale serca (12,6% vs 5%), a także śmiertelność poszpitalną (w obserwacji czteroletniej) [84]. Podobne wnioski wysunęli Jabre i wsp. w swojej metaanalizie – migotanie przedsionków jest związane z większą śmiertelnością u pacjentów z zawałem serca i dotyczy to także migotania przedsionków występującego *de novo* w związku z incydem niedokrwienia [85].

Niewydolność serca

Związek niewydolności serca z migotaniem przedsionków jest dwójaki. Z jednej strony migotanie przedsionków może powodować wystąpienie i postęp niewydolności serca, z drugiej – niewydolność serca stanowi przyczynę pojawienia się migotania przedsionków. Objawowa niewydolność serca (NYHA II-IV) występuje u 30% pacjentów z migotaniem przedsionków, natomiast migotanie rozpoznaje się u 30–40% pacjentów z niewydolnością serca [72].

Po roku trwania tego zaburzenia rytmu niewydolność serca może rozwinąć się u ok. 8% pacjentów, a liczba ta wzrasta do 20% po pięciu latach trwania arytmii. Na przestrzeni lat 1980–2000 nie zauważono zmian w ryzyku śmiertelności u pacjentów z niewydolnością serca, która rozwinęła się na podłożu migotania przedsionków [86].

Rozwój niewydolności serca na podłożu migotania przedsionków ma związek ze wzrostem spoczynkowej i wysiłkowej niemiarowej częstości akcji serca, a dalej ze spadkiem rzutu serca w wyniku skrócenia czasu napełniania lewej komory [74,87]. Sama niewydolność serca predysponuje do wystąpienia migotania przedsionków w 10-30% [75]. Ma to związek ze wzrostem ciśnień napełniania komór, włóknieniem w obrębie mięśnia sercowego oraz dysregulacją hormonalną. Dodatkowo zwiększone naprężenie ścian przedsionków, które występuje w niewydolności serca, powoduje aktywację kanałów jonowych wrażliwych na napięcie ściany. Stan ten sprzyja dyspersji czasu refrakcji w obrębie mięśnia przedsionków, ułatwiając wystąpienie migotania przedsionków [74,87].

Zaburzenia funkcji tarczycy

Objawowa nadczynność lub niedoczynność tarczycy występuje u chorych z migotaniem dość rzadko, jednak subkliniczne zaburzenia funkcji tarczycy mogą sprzyjać wystąpieniu migotania przedsionków [72,81,82]. Objawowe zaburzenia funkcji tarczycy mogą być także bezpośrednią przyczyną migotania przedsionków [72].

W przebiegu nadczynności tarczycy w grupie pacjentów powyżej 60. r. ż. migotanie przedsionków stwierdzane jest u ok. 20% osób [75].

Otyłość

Otyłość występuje u 25% pacjentów z migotaniem przedsionków [72,82]. Dotyczy to głównie pacjentów z otyłością umiarkowanego stopnia, ze średnim wskaźnikiem masy ciała w badanej grupie na poziomie 27,5 kg/m² [72]. Jest to stosunkowo nowy czynnik rozwoju tej arytmii, jednak w ostatnich latach jego występowanie w populacji znacząco wzrosło. Biorąc pod uwagę wpływ innych czynników, ryzyko wystąpienia migotania przedsionków wzrastało o 4% na jedną jednostkę BMI. Dodatkowo, w porównaniu z osobami o prawidłowym wskaźniku BMI, występowanie otyłości powodowało 5-krotny wzrost ryzyka wystąpienia tego zaburzenia rytmu [74,88].

Zespół bezdechu śródsewnego

Zespół obturacyjnego bezdechu sennego może stanowić czynnik usposabiający do wystąpienia migotania przedsionków, a w szczególności gdy współistnieje z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą oraz strukturalną chorobą serca. Ma to związek z podwyższeniem ciśnienia w przedsionkach i ich powiększeniem wywołanym bezdechem lub zaburzeniami funkcji układu autonomicznego [72].

Wykazano także, że w grupie osób poddanych skutecznej terapii bezdechu metodą CPAP, w porównaniu z grupą nieleczoną, częstość nawrotów migotania przedsionków po skutecznie wykonanej kardiowersji była mniejsza [74].

Cukrzyca

Cukrzyca wymagająca leczenia występuje u 20% pacjentów z migotaniem przedsionków. Może się także przyczyniać do uszkodzenia przedsionków [72].

Przewlekła obturacyjna choroba płuc

POChP stwierdza się u pacjentów z migotaniem przedsionków w 10–15% przypadków. Choroba ta jest prawdopodobnie raczej wskaźnikiem zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego w ogóle, specyficznym czynnikiem predysponującym do wystąpienia tej arytmii [72].

Do pozostałych, ale także ważnych czynników usposabiających do wystąpienia migotania przedsionków, należy zaliczyć:

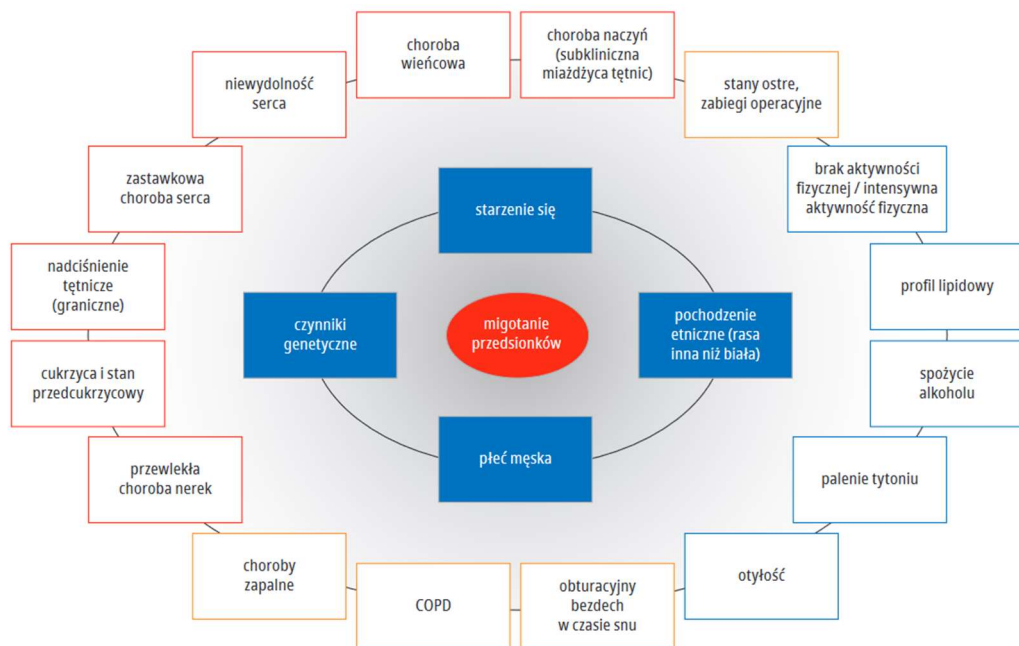
- zespół metaboliczny,
- poszerzenie jam przedsionków,
- choroby płuc i przewlekłe serce płucne,
- choroby nowotworowe i przerzuty nowotworowe do osierdza i przedsionka,
- choroby zapalne i naciekowe (np. amyloidoza),
- niewydolność nerek,
- niedokrwistość,
- zaburzenia elektrolitowe,
- zabiegi operacyjne, głównie kardiochirurgiczne,
- tło genetyczne,
- depresję,
- nadużywanie alkoholu,
- palenie tytoniu,
- przewlekły stres,
- nadmierny wysiłek fizyczny, w tym także brak równowagi pomiędzy pracą i odpoczynkiem [75].

Profilaktyka i efektywne leczenie migotania przedsionków są obecnie dużym wyzwaniem dla współczesnej kardiologii, gdyż w związku z coraz większym rozpowszechnieniem chorób cywilizacyjnych w populacji, ale także ich

skutecznym leczeniem, wzrasta liczba osób zagrożonych wystąpieniem migotania przedsionków, głównie tych w podeszłym wieku.

Migotanie przedsionków jest znacznym obciążeniem zdrowotnym i ekonomicznym, zarówno dla pacjentów, jak i dla systemu opieki zdrowotnej. Szacuje się, że wśród wszystkich epizodów sercowo-naczyniowych u pacjentów bez choroby reumatycznej, 15–20% związanych jest właśnie z migotaniem przedsionków [75].

Schemat 1. Czynniki ryzyka wystąpienia AF



Źródło: Wytyczne ESC 2020 dotyczące diagnostyki i leczenia migotania przedsionków opracowane we współpracy z European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

1.6.4 Klasyfikacja migotania przedsionków

W zależności od występujących objawów klinicznych oraz czasu trwania zaburzenia rytmu rozróżniamy 5 typów migotania przedsionków:

- rozpoznane po raz pierwszy – diagnozujemy u każdego pacjenta, który zgłasza się z wcześniej nierozpoznanym migotaniem przedsionków, bez względu na czas trwania oraz obecność i nasilenie objawów;
- napadowe – migotanie przedsionków o samoograniczającym, zwykle w czasie 48 h, charakterze. Czas ten ma istotne znaczenie kliniczne.

Pomimo iż napad arytmii może trwać do 7 dni, to po 48 h prawdopodobieństwo samoistnego powrotu rytmu zatokowego jest niskie i należy rozważyć włączenie leczenia przeciwzakrzepowego;

- przetrwałe – rozpoznawane w przypadku epizodu arytmii trwającego dłużej niż 7 dni lub kiedy do zakończenia epizodu wymagana jest farmakologiczna lub elektryczna kardiowersja;
- przetrwałe długotrwałe – migotanie przedsionków trwające powyżej jednego roku do czasu podjęcia decyzji o strategii kontroli rytmu;
- utrwalone – gdy obecność zaburzeń rytmu jest akceptowana przez pacjenta i lekarza. U pacjentów z utrwalonym migotaniem przedsionków nie wykonuje się interwencji przywracających rytm zatokowy.

Wyróżniono także nieme (bezobjawowe) migotanie przedsionków, które może zostać rozpoznane na podstawie przypadkowo wykonanego EKG, ale może także przebiegać jako powikłanie zaburzenia rytmu w postaci np. udaru niedokrwienego czy kardiomiopatii tachyarytmicznej. Niema forma migotania przedsionków może występować w każdym z 5 typów klinicznych.

Inne klasyfikacje AF odzwierciedlają obecność objawów lub przyczynę AF (np. pooperacyjne AF). Klasyfikowanie AF na podstawie czynników prowadzących do wystąpienia arytmii może dostarczyć informacji na temat postępowania, jednak brakuje dowodów na poparcie zastosowania takiej klasyfikacji w praktyce klinicznej [73].

Klasyfikacja ta jest użyteczna do celów praktycznych, szczególnie przy uwzględnieniu objawów migotania przedsionków. Decyzje terapeutyczne powinny być podejmowane po rozważeniu indywidualnych czynników ryzyka u pacjentów i chorób współistniejących [72,74].

Tabela 2. Klasyfikacja objawów związanych z migotaniem przedsionków wg European Heart Rhythm Association (skala EHRA)

KLASA EHRA	OBJAŚNIENIE
EHRA I	bez objawów
EHRA II	objawy łagodne, codzienna aktywność niezaburzona

EHRA III	objawy ciężkie, codzienna aktywność zaburzona
EHRA IV	objawy uniemożliwiające funkcjonowanie, codzienna aktywność niemożliwa

Źródło: <https://podyplomie.pl/medycyna/10653,aktualna-klasyfikacja-migotania-przedsionkow-i-leczenie-roznych-jego-postaci?page=2> (dostęp 04.12.2022)

Diagnostyczna ocena kliniczna pacjenta z migotaniem przedsionków powinna obejmować określenie wyniku w skali EHRA, oszacowanie ryzyka udaru mózgu oraz odnalezienie chorób predysponujących do wystąpienia arytmii i powikłań z nią związanych. Wskazana jest ocena zapisu 12-odprowadzeniowego EKG pod kątem cech strukturalnej choroby serca (np. niedokrwienia lub zawału serca, przerostu lewej komory, kardiomiopatii czy bloków odnóg) [72,74,89].

Skala EHRA prezentuje łatwy do zastosowania w codziennej praktyce podział stopni nasilenia objawów występujących w trakcie napadu migotania przedsionków [74]. W skali tej zostały uwzględnione tylko te objawy, które można przypisać migotaniu przedsionków i które ustępują lub zostają złagodzone po przywróceniu rytmu zatokowego lub w wyniku skutecznej kontroli rytmu. Podobną skalę zatwierdziło Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne (CCS) [72].

Kolejna klasyfikacja bierze pod uwagę etiologię migotania przedsionków. Przyczyny migotania przedsionków podzielono na zastawkowe i niezastawkowe. Do grupy przyczyn niezastawkowych zaliczono:

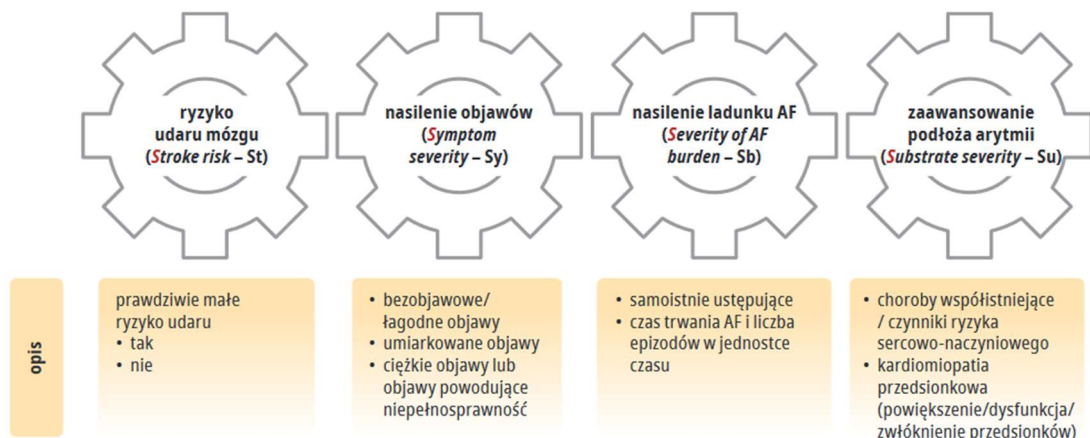
- rozstrzeń (np. w niewydolności serca),
- przerost mięśnia serca (np. w nadciśnieniu tętniczym lub kardiomiopatii),
- obecność blizny w sercu (np. pozawałowej lub po zabiegu kardiochirurgicznym),
- niedokrwienie serca,
- inne przyczyny, jak np. nadczynność tarczycy czy proces nowotworowy,
- idiopatyczne.

Wyróżniono także izolowane migotanie przedsionków, którego rozpoznanie można postawić po wykluczeniu nadciśnienia tętniczego, tyreotoksykozy, wady zastawkowej, choroby naczyń wieńcowych i nadużywania alkoholu [74,75,90].

W ocenie migotania przedsionków można stosować także klasyfikację Levy'ego, która dzieli arytmie w zależności od występujących objawów i terapii antyarytmicznej na 3 klasy i 8 podgrup. System ten ma swoje zalety, jak np. przewidywanie kilku różnych sytuacji, jednak ze względu na swoją złożoność nie został przyjęty w praktyce klinicznej i stosowany jest jako uzupełnienie podstawowej klasyfikacji [74,75].

Biorąc pod uwagę wielość czynników przyczyniających się do wystąpienia AF, elementów istotnych w wyborze postępowania, postęp w monitorowaniu AF, mnogość narzędzi do oceny ryzyka, cały czas modyfikowane metody leczenia i złożoność samej arytmii, trudno jest zaproponować prostą, ale kompleksową klasyfikację migotania przedsionków. Takie narzędzie usprawniłoby ocenę pacjentów z AF na każdym poziomie opieki zdrowotnej, ułatwiając w ten sposób komunikację między lekarzami, podejmowanie decyzji terapeutycznych i optymalne postępowanie z pacjentami. Zaproponowany w ostatnim czasie schemat 4S-AF (ryzyko udaru mózgu – *Stroke risk*, nasilenie objawów – *Symptom severity*, stopień obciążenia AF [ładunek AF] – *Severity of AF burden*, zaawansowanie podłoża arytmii – *Substrate severity*) obejmuje 4 domeny związane z AF, ma duży potencjał w odniesieniu do przyszłych udoskonaleń i może również dostarczyć informacji prognostycznych. Jednakże użyteczność kliniczna i wartość prognostyczna tego schematu wymagają szerokiej walidacji w różnych grupach pacjentów i w różnych sytuacjach klinicznych [73].

Schemat 2. 4S-AF: standaryzowana charakterystyka AF



Źródło: Wytyczne ESC 2020 dotyczące diagnostyki i leczenia migotania przedsionków opracowane we współpracy z European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

1.6.5. Ocena ryzyka udaru mózgu i incydentu zakrzepowo-zatorowego

Migotanie przedsionków zwiększa ryzyko udaru mózgu 5-krotnie, ale ryzyko to nie jest jednorodne i zależy od obecności określonych modyfikatorów ryzyka udaru mózgu. Już ponad 20 lat temu zostały zidentyfikowane główne kliniczne czynniki ryzyka udaru mózgu. Dane te zostały uzupełnione danymi naukowymi pochodzącymi z dużych badań kohortowych. Ponadto odkryto różnorodne markery m.in. w badaniach krwi i moczu, które zostały powiązane z ryzykiem udaru mózgu.

Najprostszym i zalecanym do niedawna schematem oceny ryzyka wystąpienia udaru mózgu była skala CHADS₂. Akronim pochodzi od słów: *cardiac failure, hypertension, age, diabetes i stroke*. Schemat ten opiera się na systemie punktowym. Kryteria, za które przyznawane są 2 punkty, to przebyty udar mózgu lub epizod TIA, natomiast po 1 punkcie przyznaje się za wiek powyżej 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę lub niewydolność serca. Skala CHADS₂ jest łatwą do zapamiętania i szybką w zastosowaniu metodą stratyfikacji ryzyka udaru mózgu.

Tabela 3. Ocena ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków

CHADS ₂		
C	niewydolność serca	1
H	Nadciśnienie	1
A	wiek >= 75 lat	1
D	Cukrzyca	1
S₂	udar/TIA	2

Źródło: *The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), European Heart Journal (2010) 31, 2369–2429*

Jednakże skala ta nie uwzględnia wielu czynników ryzyka ani tzw. „czynników modyfikujących ryzyko udaru”. Wzięcie ich pod uwagę wydaje się niezbędne, aby ocenić kompleksowo ryzyko udaru mózgu. Na podstawie otrzymanego wyniku – stosując skalę CHADS₂ – największej grupie pacjentów przypisywano „umiarkowane ryzyko udaru”, a wartość predykcyjna wystąpienia

tego powikłania w całej badanej grupie wyniosła 0,58.

Według wytycznych ESC zaleca się bardziej szczegółową stratyfikację ryzyka, biorącą pod uwagę występujące dodatkowo czynniki zagrożenia udarem mózgu. Dotyczy to także stosowania leczenia przeciwzakrzepowego, w zależności od obecności lub nieobecności tych czynników.

Czynniki ryzyka podzielono na duże i małe. Do grupy „dużych” zalicza się:

- przebyty udar mózgu/TIA/incydent zakrzepowo-zatorowy,
- wiek powyżej 75. r. ż.

W przypadku wystąpienia tych czynników przyznawane są w ocenie 2 punkty. Wśród małych czynników ryzyka, za 1 punkt, wyróżniono:

- niewydolność serca,
- nadciśnienie tętnicze,
- cukrzycę,
- płeć żeńską,
- wiek pomiędzy 65. a 74. r. ż.,
- chorobę naczyń pod postacią zawału, obecności blaszek miażdżycowych w aorcie oraz miażdżycy tętnic obwodowych.

Osoby, u których migotanie przedsionków związane jest z wadami serca, zalicza się do grupy pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia udaru mózgu.

Powstały w ten sposób akronim CHA₂DS₂VASc [congestive heart failure, hypertension, age \geq 75 (\times 2), diabetes, stroke (\times 2), vascular disease, age 65–74, sex category] rozszerza skalę CHADS₂ o dodatkowe czynniki ryzyka, co ma na celu ułatwienie podjęcia prawidłowej decyzji dotyczącej inicjacji lub zmiany leczenia przeciwzakrzepowego. Istotny jest jednocześnie fakt, iż „małe” czynniki ryzyka udaru kumulują się i współistnienie dwóch lub więcej jest wskazaniem do włączenia leczenia przeciwzakrzepowego [72]. Jak każda kliniczna, oparta na czynnikach ryzyka skala, CHA₂DS₂-VASc sprawdza się jedynie w umiarkowanym stopniu w identyfikacji pacjentów z grupy dużego ryzyka, u których wystąpią incydenty zakrzepowo-zatorowe. Jednoczenie pacjenci

zidentyfikowani jako osoby z grupy małego ryzyka konsekwentnie są obciążeni małym ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu lub zgonu (<1%/rok) i w ich wypadku nie ma konieczności włączenia żadnego leczenia zapobiegającego udarom mózgu [73]. Poniższe tabele za [91].

Tabela 4. ocena ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu u chorych z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową

CHADS ₂ -VASc		
C - congestive heart failure	niewydolność serca	1
H – hypertension	nadciśnienie (>140/90mmHg)	1
A – age	wiek >= 75 lat	1
D – diabetes mellitus	cukrzyca	1
S ₂ – stroke	udar/TIA	2
V – vascular disease	choroba naczyń	1
A – age	wiek 65-74	1
Sc – sex category	pleć żeńska	1

Źródło: Wytyczne ESC 2020 dotyczące diagnostyki i leczenia migotania przedsionków opracowane we współpracy z European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Tabela 5. Roczne ryzyko udaru

Suma punktów	roczne ryzyko udaru (%)
1	1,3
2	2,2
3	3,2
4	4
5	6,7
6	9,8
7	9,6
8	12,5
9	15,2

Źródło: C. Kleinecke, S. Gloekler, B. Meier, Utilization of percutaneous left atrial appendage closure in patients with atrial fibrillation: an update on patient outcomes, July 2020 Expert Review of Cardiovascular Therapy 18(8)

Skala ryzyka udaru mózgu ABC, która uwzględnia wiek, przebyty udar

mózgu/ napad przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA), stężenie troponiny T mierzonej metodą wysokoczułą i N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B została zweryfikowana w badaniach kohortowych. Strategia terapeutyczna oparta na tej skali, w celu zmniejszenia ryzyka udaru mózgu i zgonu u pacjentów z AF, jest oceniana w trwającym randomizowanym kontrolowanym badaniu klinicznym [73]. W porównaniu z wynikiem CHA2DS2-VASc, wynik ABC-stroke zapewnia zarówno prawidłową reklasyfikację w górę, jak i w dół ryzyka udaru lub zatorowości systemowej [92].

Rysunek 3. Kalkulator ryzyka krwawienia ABC

ABC-Stroke risk calculation:

Prior stroke: Yes No

Age (years): Accepted range 22 - 95 (years)

hs-troponin T (ng/L): Accepted range 3.0 - 200 (ng/L)

NT-proBNP (ng/L): Accepted range 5 - 21000 (ng/L)

Źródło: <https://www.ucr.uu.se/en/calculator.php?step=2&calc=bleeding> (dostęp: 19.12.2022)

Stosowanie OAC może zwiększyć ryzyko krwawienia, zwłaszcza poważnego krwawienia i krwawienia wewnątrzczaszkowego, które są związane ze zwiększoną częstością zdarzeń niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego i zgonu. Dlatego należy wziąć pod uwagę ocenę ryzyka wystąpienia krwawienia po rozpoczęciu OAC. Skala HAS-BLED analizuje występowanie:

- nadciśnienia tętniczego,
- nieprawidłowej czynności wątroby/nerek,
- udaru,
- krwawienia w wywiadzie lub predyspozycji do krwawień,
- labilnego międzynarodowego współczynnika znormalizowanego,
- osób w podeszłym wieku,
- jednoczesnego zażywania narkotyków/alkoholu.

Koncentruje się przy tym głównie na czynnikach ryzyka krwawieniach podlegających modyfikacji. Pomimo iż oprócz skali HAS-BLED opracowano kilka innych modeli oceny ryzyka krwawienia u pacjentów z AF, HAS-BLED jest rutynowo zalecana do przewidywania ryzyka krwawienia u pacjentów z AF przyjmujących leki przeciwzakrzepowe. Aktualne dowody potwierdzają, że skala HAS-BLED powinna być regularnie stosowana u pacjentów z AF w celu jak najwcześniejszej identyfikacji pacjentów z dużym ryzykiem krwawienia. Jednak wynik HAS-BLED jest czasami niewłaściwie stosowany w praktyce klinicznej jako pretekst do wykluczenia stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych. U większości pacjentów z migotaniem przedsionków korzyści z OAC w zakresie zmniejszenia ryzyka udaru przewyższają ryzyko krwawienia [93].

Tabela 6. Ocena ryzyka krwawienia u chorych z migotaniem przedsionków

<i>Skala HAS-BLED</i>		
H – Hypertension	nadciśnienie tętnicze	1
A – Abnormal	Nieprawidłowa czynność	
	- nerek	1
	- wątroby	1
S – Stroke	Udar mózgu	1
B – Bleeding	Predyspozycja do krwawień	1
L – Labile INRs	Wahania INR (na VKA)	1
E – Elderly	Wiek > 65 lat	1
D – Drugs	NSLPZ	1
	Alkohol	1
Maks. 9 pkt		
Duże ryzyko krwawienia – wynik ≥ 3 (nie jest przeciwwskazaniem)		

Źródło: *The Task Force for the Management of AF. Eur. Heart J., 2010; 31:2369–2429. The 2012 focused update of the ESC Guidelines*

W porównaniu z wynikiem HAS-BLED, wynik krwawienia ABC skutkuje przeważnie prawidłową reklasyfikacją ryzyka krwawienia w dół. Włączenie do praktyki klinicznej oceny ryzyka udaru mózgu i krwawienia ABC opartej na biomarkerach może poprawić ocenę ryzyka i korzyści u pacjentów z AF rozważających leczenie przeciwzakrzepowe [92]. Skala ryzyka krwawienia ABC oparta na biomarkerach i wywiad kliniczny prawdopodobnie przewyższała skale kliniczne, ale w innym badaniu klinicznym nie wykazano długoterminowej przewagi stosowania skali ryzyka krwawienia ABC nad skalą HAS-BLED, podczas gdy skala HAS-BLED lepiej identyfikowała pacjentów z małym ryzykiem krwawienia [73].

Rysunek 4. Kalkulator ryzyka wystąpienia udaru ABC

ABC-Bleeding risk calculation:

Prior Bleeding: Yes No

Age (years): Accepted range 22 - 95 (years)

hs-troponin T (ng/L): Accepted range 3.0 - 200 (ng/L)

GDF-15 (ng/L): Accepted range 400 - 20000 (ng/L)

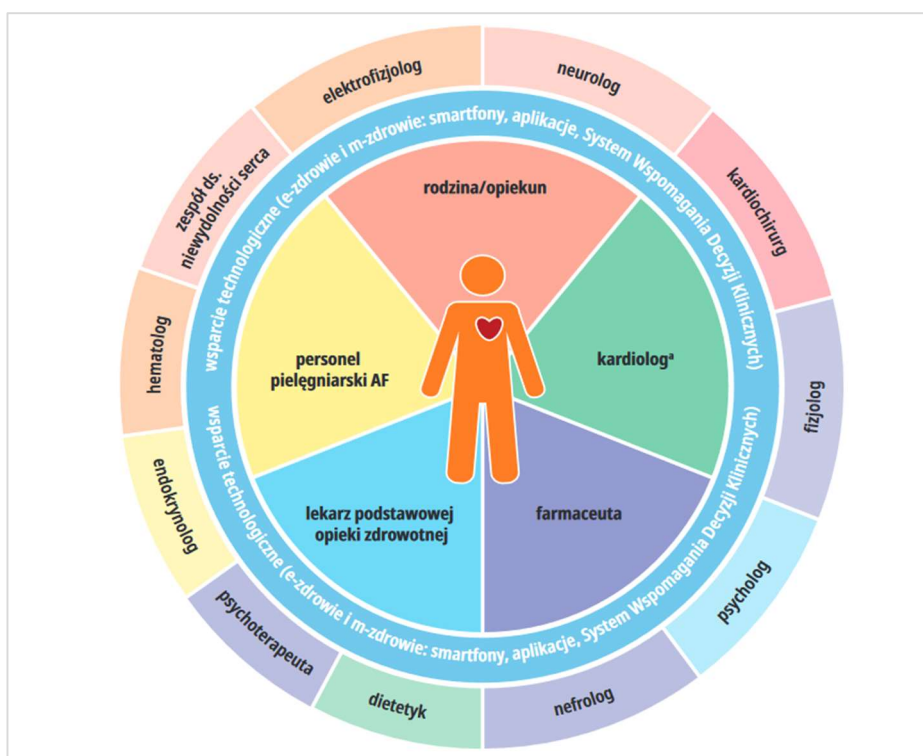
Hemoglobin (g/dL): Accepted range 9.0 - 20 (g/dL)

Źródło: <https://www.ucr.uu.se/en/calc4.php?step=1&calc=stroke> (dostęp: 19.12.2022)

1.6.6. Postępowanie z pacjentem z migotaniem przedsionków

Centralnym punktem tego postępowania jest pacjent, z którym należy omówić możliwości leczenia, które samo w sobie będzie podlegało zmianom w czasie wraz z rozwojem nowych czynników ryzyka, objawów, progresji choroby i pojawieniem się nowych metod terapeutycznych. Leczenie migotania przedsionków wymaga zintegrowania i skoordynowania pracy interdyscyplinarnego zespołu, którego skład jest ustalany na bieżąco, zgodnie z indywidualnymi potrzebami pacjenta i lokalną dostępnością specjalistycznych usług.

Schemat 3. Wielospecjalistyczny, skonsolidowany zespół leczący AF



Źródło: Wytyczne ESC 2020 dotyczące diagnostyki i leczenia migotania przedsionków opracowane we współpracy z European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Aby usprawnić zintegrowaną opiekę nad pacjentami z migotaniem przedsionków na wszystkich poziomach opieki zdrowotnej i w ramach różnych specjalności, wykorzystywana jest aktualnie prosta, kompleksowa ścieżka ABC - Atrial fibrillation Better Care. Obejmuje ona:

- „A” – *Anticoagulation/Avoid stroke* - leczenie przeciwkrzepliwe/ zapobieganie udarowi mózgu,
- „B” – *Better symptom management* - lepszą kontrolę objawów,
- „C” – *Cardiovascular and Comorbidity optimization* - kontrolę czynników ryzyka sercowo-naczyniowego/ chorób współistniejących.

W porównaniu ze standardową opieką wdrożenie ścieżki ABC było istotnie związane z mniejszym ryzykiem śmiertelności całkowitej, złożonego punktu końcowego obejmującego udar mózgu/poważne krwawienia/zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i pierwszą hospitalizację, mniejszą częstością zdarzeń sercowo-naczyniowych i niższymi kosztami związanymi z opieką zdrowotną.

A - Anticoagulation/Avoid stroke

Autorzy aktualnych wytycznych uznali, że skale ryzyka CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc i ABC mają najlepsze dowody naukowe na przewidywanie ryzyka zakrzepowo-zatorowego, jednak niezależnie od tego wniosku, przed rozpoczęciem leczenia przeciwzakrzepowego należy zawsze poddać ocenie domniemane ryzyko wystąpienia powikłania w postaci krwawienia.

Bezwzględne przeciwwskazania do stosowania doustnej antykoagulacji są nieliczne. Wymienia się w tej grupie:

- aktywne, poważne krwawienie,
- choroby współistniejące: np. ciężka małopłytkowość <50 płytek krwi/ μ l czy ciężka niedokrwistość w trakcie diagnostyki,
- niedawne krwawienie dużego ryzyka, np. krwawienie wewnątrzczaszkowe.

Antagoniści witaminy K (VKA) blokują jej działanie, w wyniku czego zmniejsza się ilość aktywnych czynników krzepnięcia. Najczęściej stosowane na całym świecie są warfaryna oraz acenokumarol. Wykorzystywanie VKA jest limitowane przez wąski zakres terapeutyczny i wymusza częste monitorowanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) i na podstawie tego oznaczenia dostosowywanie aktualnej dawki. Przy odpowiednim czasie, w którym INR utrzymywał się w zakresie terapeutycznym (TTR) >70%, VKA uznaje się za leki skuteczne i stosunkowo bezpieczne. Jakość leczenia antagonistami witaminy K koreluje z wystąpieniem powikłań krwotocznych i zakrzepowo-zatorowych.

Doustne leki przeciwzakrzepowe nowej generacji, określane pierwotnie jako NOAC (*novel oral anticoagulants* – nowe doustne antykoagulanty) lub DOAC (*direct oral anticoagulants* – bezpośrednio doustne antykoagulanty), obecnie są reprezentowane przez cztery substancje, tj. dabigatran, riwaroksaban, apiksaban i edoksaban. Duże randomizowane badania wykazały współmierność w porównaniu z warfaryną w zapobieganiu udarom mózgu/zatorowości systemowej. W przypadkach pacjentów ze słabą kontrolą INR, zmniejszenie względnego ryzyka poważnych krwawień przy stosowaniu NOAC była znacznie

większa. Trwałość stosowania NOAC jest na ogół większa niż w przypadku VKA. Ma na to wpływ lepszy profil farmakokinetyczny NOAC, a także przewagę w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności, zwłaszcza wśród pacjentów z grupy największego ryzyka.

Terapia przeciwplatek z wykorzystaniem monoterapii z kwasem acetylosalicylowym (ASA) nie powinna być stosowana w zapobieganiu udarom mózgu u pacjentów z AF, ponieważ jest nieskuteczna i potencjalnie szkodliwa. Natomiast podwójna terapia przeciwplatek (DAPT), obejmująca kwas acetylosalicylowy z kłopidogrelem, była mniej skuteczna niż warfaryna w zapobieganiu udarowi mózgu, skuteczniejsza niż stosowanie monoterapii ASA, jednak obciążona znacznym zwiększeniem ryzyka poważnych krwawień.

B-Better symptom management

Optymalna docelowa częstotliwość rytmu komór u pacjentów z AF nie jest ustalona. Farmakologiczną kontrolę częstotliwości rytmu komór można uzyskać dzięki stosowaniu β -adrenolityków, digoksyny, diltiazemu i werapamilu lub terapii skojarzonej. Lekami pierwszego wyboru są najczęściej β -adrenolityki, ale jednocześnie racjonalną kontrolę częstotliwości rytmu komór i łagodzenie objawów związanych z AF w stopniu porównywalnym z β -adrenolitykami zapewniają werapamil i diltiazem. W ostateczności lub terapii skojarzonej wykorzystywany jest amiodaron.

Podjęcie decyzji o rozpoczęciu długotrwałej terapii antyarytmicznej (AAD) musi zrównoważyć obciążenie objawami, możliwe niepożądane działania leków i wybór pacjenta, gdyż celem leczenia jest złagodzenie objawów związanych z AF. Do najczęściej stosowanych leków antyarytmicznych należą: amiodaron, flekainid, propafenon czy sotalol. Jednoczesne leczenie podstawowych chorób sercowo-naczyniowych ma kluczowe znaczenie dla zmniejszenia nasilenia objawów AF i ułatwienia utrzymania rytmu zatokowego. Efektywność terapii AAD w utrzymaniu rytmu zatokowego jest niewielka. Klinicznie skuteczna terapia może raczej zmniejszyć częstość niż zupełnie wyeliminować nawroty AF. Jeśli zastosowany lek antyarytmiczny jest nieskuteczny, klinicznie akceptowalną odpowiedź można uzyskać za pomocą innego leku, jednak przy wyborze należy

kierować się przede wszystkim kwestiami bezpieczeństwa, a nie skutecznością.

W grupie leków „nieantyarytmiczne o właściwościach antyarytmicznych” znajdują się ACEI/ARB, antagoniści receptora mineralokortykoidowego (MRA) np. aldosteron, β -adrenolityki czy statyny. Nie wszystkie z tych leków mają na tę chwilę udowodnione działanie zapobiegające AF.

C – Cardiovascular and Comorbidity optimization

Ostatni etap postępowania z pacjentem z migotaniem przedsionków dotyczy identyfikacji i kontroli chorób współistniejących, kardiometabolicznych czynników ryzyka i niezdrowego stylu życia. Nadzór nad czynnikami ryzyka i chorób układu krążenia dopełnia profilaktykę udarów i zmniejsza nasilenie AF oraz nasilenie objawów:

- **otyłość** zwiększa ryzyko AF zgodnie z postępującym zwiększeniem wartości BMI. Może również zwiększać ryzyko udaru niedokrwienego mózgu, incydentów zakrzepowo-zatorowych i zgonu u pacjentów z AF. Osiągnięcie prawidłowej masy ciała może zmniejszyć BP, dyslipidemię i ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2, poprawiając w ten sposób profil ryzyka sercowo-naczyniowego;
- **nadmierne spożycie alkoholu** samo w sobie jest czynnikiem ryzyka wystąpienia AF i krwawienia u pacjentów leczonych lekami przeciwkrzepliwymi. I to w przeciwieństwie do regularnego spożywania kofeiny, które może być z mniejszym ryzykiem AF. Jednak spożywanie kofeiny może nasilać objawy kołatania serca niezwiązane z AF;
- **nadciśnienie tętnicze** jest najczęstszym czynnikiem etiologicznym związanym z rozwojem AF, jednocześnie przyczyniając się do występowania powikłań AF, zwłaszcza udaru mózgu, a także zwiększenia ryzyka krwawień. Leczenie nadciśnienia tętniczego, zgodnie z aktualnymi wytycznymi, jest obligatoryjne u chorych z AF, z wartością docelową BP $\leq 130/80$ mm Hg. Zmiany stylu życia, w tym leczenie otyłości, redukcja spożycia alkoholu i kontrola OBS, mogą również przynieść korzystne efekty w przypadku pacjentów z AF i nadciśnieniem tętniczym;

- **cukrzyca** jest niezależnym czynnikiem ryzyka AF, zwłaszcza u młodych pacjentów. Częstość AF jest ≥ 2 -krotnie większa u chorych na cukrzycę w porównaniu z osobami nieobciążonymi cukrzycą i, co niezwykle istotne, częstość pojawiania się AF zwiększa się wraz z progresją powikłań mikronaczyniowych w postaci np. retinopatii czy nefropatii. Intensywna kontrola glikemii nie wpływa na częstość występowania nowych przypadków AF, ale stosowanie metforminy i pioglitazonu mogą wiązać się z mniejszym długoterminowym ryzykiem wystąpienia AF u pacjentów z cukrzycą;
- **obturacyjny bezdech senny** występuje bardzo często u pacjentów z AF. Mechanizmy sprzyjające pojawieniu się migotania przedsionków obejmują przerywaną nocną hipoksemię/hiperkapnię, zmiany ciśnienia w klatce piersiowej, brak równowagi współczulno-błędnej, stres oksydacyjny, stany zapalne. Leczeniem z wyboru OBS jest stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (CPAP). Istnieją badania wykazujące, że odpowiednie leczenie OBS przy użyciu CPAP może poprawić kontrolę rytmu serca u pacjentów z AF.

2. CELE:

Celem pracy jest analiza schematu leczenia stosowanego u pacjentów z migotaniem przedsionków wraz z oceną częstości występowania udaru w badanej populacji oraz konfrontacja z aktualnymi standartami medycznymi sposobu leczenia tych chorych. Zamiarem jest również próba udzielenia odpowiedzi czy zastosowane leczenie rzeczywiście działało prewencyjnie w zakresie wystąpienia udaru.

Najistotniejszym elementem badania jest szerokospektralna ocena terapii, w tym leczenia przeciwkrzepliwego, które poza prewencją udaru niesie także niebezpieczeństwo powikłań krwotocznych, co da podstawy do najważniejszego, indywidualnego doboru postępowania u konkretnego pacjenta i pozwoli poprawić odległe rokowanie.

Podjęta zostanie także próba identyfikacji elementu terapii – poza leczeniem przeciwkrzepliwym – który w istotny sposób przyczynia się do zmniejszenia częstości występowania udaru mózgu w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków oraz udzielenia odpowiedzi czy zastosowane leczenie rzeczywiście działało prewencyjnie w zakresie wystąpienia udaru.

3. MATERIAŁ I METODY

Do analizy retrospektywnej wykorzystano dokumentację medyczną 179 pacjentów z migotaniem przedsionków. Analizowana dokumentacja przechowywana była w formie elektronicznej i papierowej w Centrum Medycznym Wejherowska we Wrocławiu (poradnia kardiologiczna) oraz w formie elektronicznej w Szpitalu im. Świętej Jadwigi Śląskiej w Trzebnicy (oddział chorób wewnętrznych). Do analizy wybrano tylko takie przypadki, w których rozpoznanie migotania przedsionków postawione było minimum 12 miesięcy wcześniej i stosowanie bądź niestosowanie leczenia było możliwe do ustalenia. Najdłuższa obserwacja (udokumentowana historia choroby), trwała wg dokumentacji medycznej 13 lat. W grupie badanej było 65 kobiet i 116 mężczyzn, najmłodszy pacjent miał 25 lat, najstarszy 91. Analizowano przebieg choroby, występowanie lub brak chorób współistniejących oraz składniki terapii, a także jej modyfikacje.

Zależności pomiędzy stosowanymi w leczeniu substancjami, najczęstszymi chorobami współistniejącymi, a wystąpieniem udaru niedokrwienego analizowano z wykorzystaniem testu korelacji Spearmana oraz testu chi-kwadrat z poprawką Yatesa. Do globalnej analizy wpływu zmiennych objaśniających (np. zastosowanego leczenia, występowania chorób współistniejących, elementów charakterystyki pacjenta, itp.) na ryzyko wystąpienia udaru wykorzystano wieloczynnikową regresję logistyczną. Wybór najlepszego modelu oparty był o kryterium informacyjne Akaikego (ang. Akaike Information Criterion, AIC), a współczynnik inflacji wariancji (ang. Variation Inflation Factor, VIF) wykorzystano w celu wykluczenia istotnej korelacji pomiędzy predyktorami modelu. Współczynnik determinacji pseudo R^2 obliczono metodą Tjura. Testy statystyczne wykonano z wykorzystaniem oprogramowania GraphPad 7 przy założonym poziomie istotności $\alpha=0.05$.

4. REZULTATY

W badanej grupie pacjentów 36% stanowiły kobiety (K 65, M 114). U 12 pacjentów rozpoznana była cukrzyca, a u 145 nadciśnienie tętnicze. Preparaty kwasu acetylosalicylowego przyjmowało 37 pacjentów, doustne antykoagulanty 107 pacjentów, a statyny 141 pacjentów. Do grupy przyjmującej leki stosowane m.in. w nadciśnieniu tętniczym (głównie inhibitory konwertazy angiotensyny oraz antagoniści receptora AT1 dla angiotensyny II) należały 163 osoby, a do grupy stosującej leki wpływające na rytm serca – 144 osoby. W badanej grupie pacjentów udar wystąpił u 33 osób.

Tabela 7. Charakterystyka badanej grupy

Zmienna	DM2	NT	ASA	Terapia hipolipemizująca	Terapia antykoagulacyjna	Terapia hipotensyjna	Leki antyarytmiczne	Udar	Kobiety
Tak (ilość)	12	145	37	141	107	163	144	33	65
Nie (ilość)	167	34	142	38	72	16	35	146	114

Źródło: opracowanie własne.

Do grupy leków stosowanych m. in. w nadciśnieniu tętniczym zaliczono:

- ACEI/sartany,
- diuretyki,
- spironolakton,
- eplerenon,
- blokery kanału wapniowego,
- leki blokujące receptory α .

W grupie leków wpływających na rytm serca znalazły się:

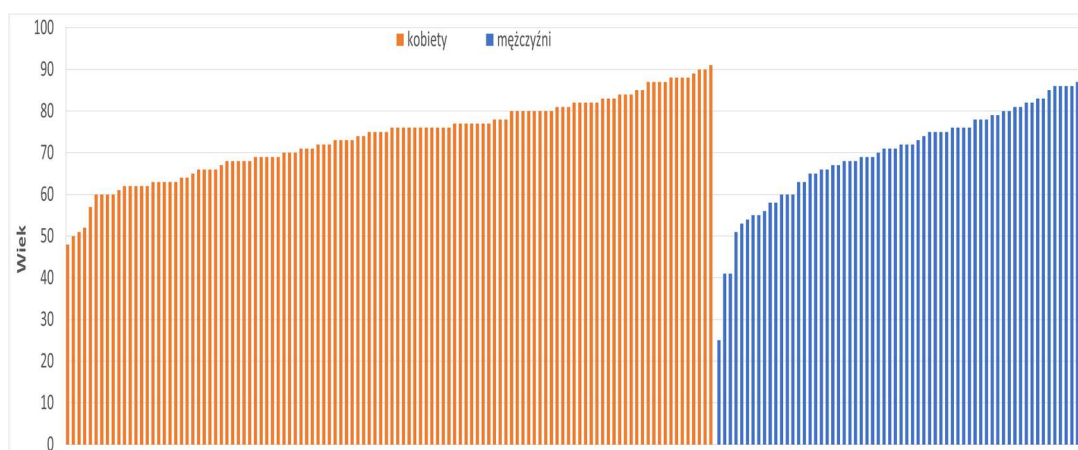
- beta-blokery,
- propafenon,
- glikozydy naparstnicy,
- werapamil i diltiazem.

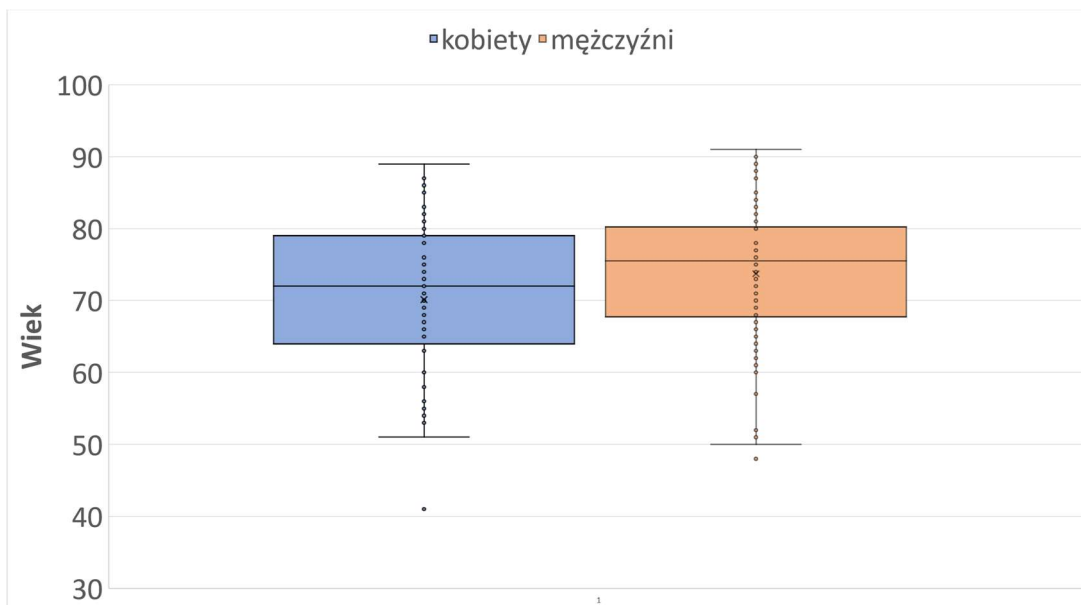
Natomiast grupa antykoagulantów zawierała:

- doustne leki przeciwzakrzepowe nowej generacji (NOAC),
- warfarynę,
- antagonistów witaminy K.

Średnia wieku grupy badanej to 72,4 lata z SD 10,65. Najmłodszy badany miał 25 lat, najstarszy 91

Wykres 7. Rozkład grupy badanej pod względem wieku i płci





Źródło: opracowanie własne.

Dokonano podziału grupy badanej pod względem występującego rodzaju migotania przedsionków – w całej analizowanej populacji przeważało migotanie utrwalone. Ta sama tendencja została wykazana po wyodrębnieniu grupy pacjentów z udarem.

Tabela 8. Rodzaj migotania przedsionków w analizowanej populacji

Migotanie	Ilość pacjentów
Napadowe	72
Utrwalone	107

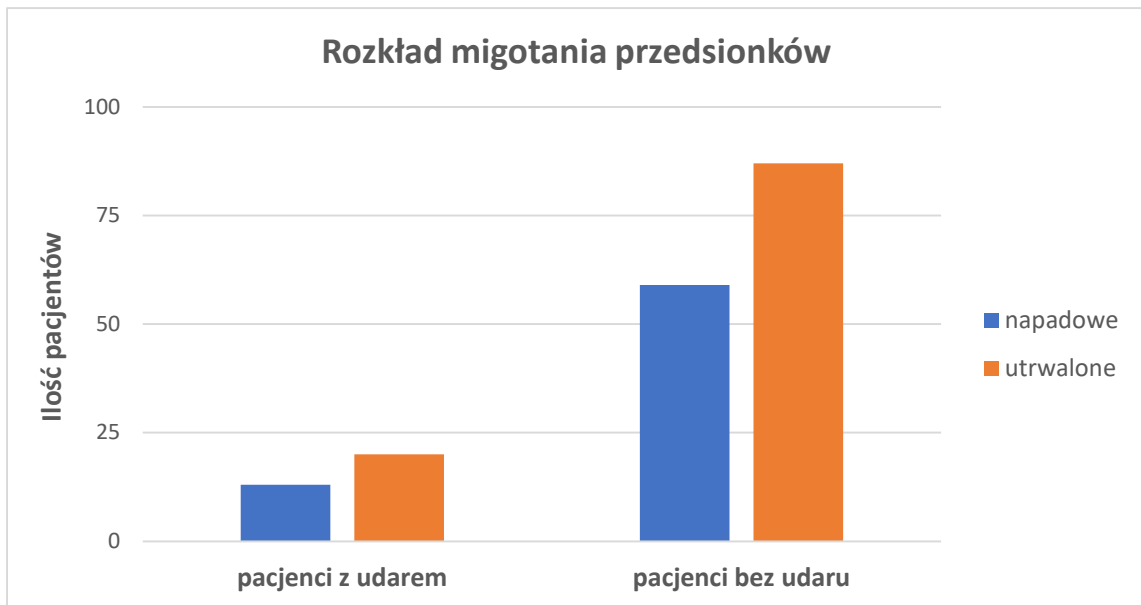
Źródło: opracowanie własne.

Tabela 9. Rodzaj migotania przedsionków w grupie pacjentów z udarem

Migotanie	Ilość pacjentów
Napadowe	13
Utrwalone	20

Źródło: opracowanie własne.

Wykres 8. Rozkład migotania przedsionków w całej badanej populacji oraz w grupie pacjentów z udarem

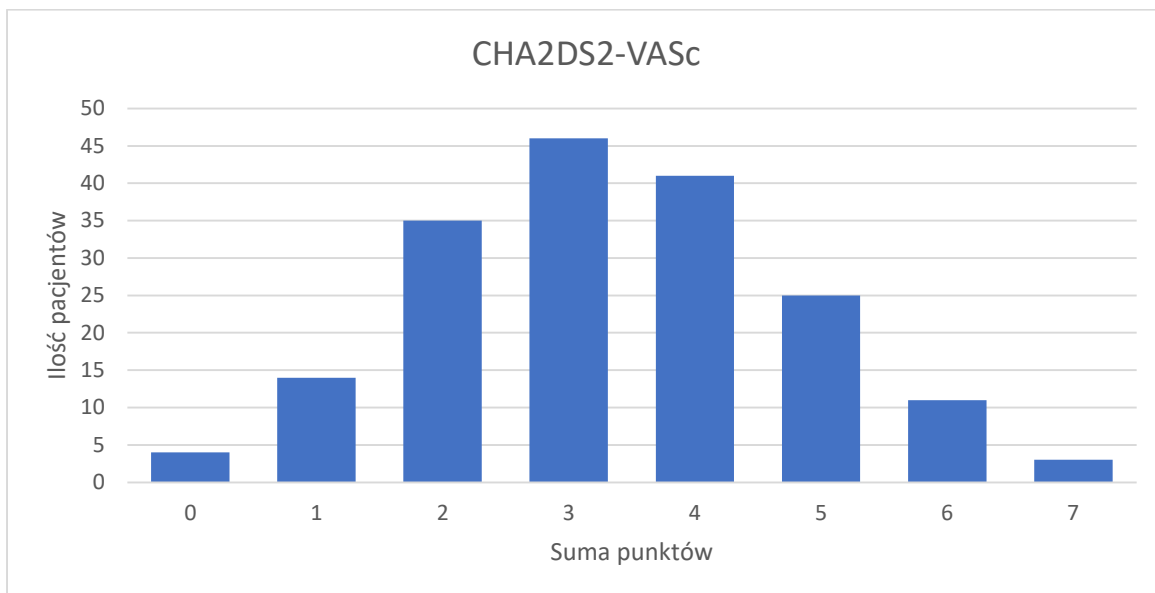


Źródło: opracowanie własne.

Jako kluczowy element rozpatrywanego zagadnienia, przeprowadzono badanie korelacji pomiędzy analizowanymi zmiennymi (m.in. chorobami współistniejącymi, stosowaną farmakoterapią) a ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwinnego. Podejście to, choć nie jest kompleksowe, pozwala na wskazanie istotnych obszarów ryzyka wystąpienia danego zjawiska i często jest pomocne w przeprowadzeniu bardziej zaawansowanych metod, jak np. w oszacowaniu modelu regresji wieloczynnikowej.

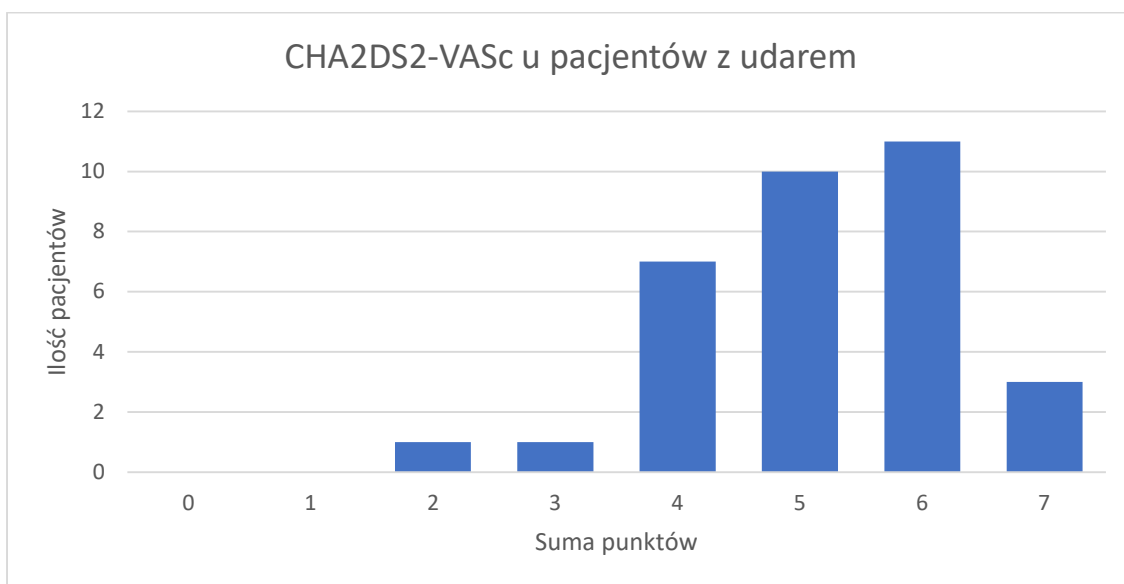
Dla każdego pacjenta obliczono punktację w skali CHA₂DS₂-VASc, biorąc pod uwagę stan i wiek pacjenta z ostatniej udokumentowanej wizyty przed wystąpieniem udaru (żaden z zakwalifikowanych do badania pacjentów nie przeżył udaru dwukrotnie). W całej badanej grupie rozkład punktów zbliżony jest do rozkładu Gaussa, jednak żadna z osób nie osiągnęła wyniku plasującego się w zakresie 8-10 punktów. W grupie pacjentów, u których wystąpił udar, wartości punktowe w skali CHA₂DS₂-VASc były wyższe.

Wykres 9. Rozkład punktacji w skali CHA2DS2-VASc w całej analizowanej grupie



Źródło: opracowanie własne.

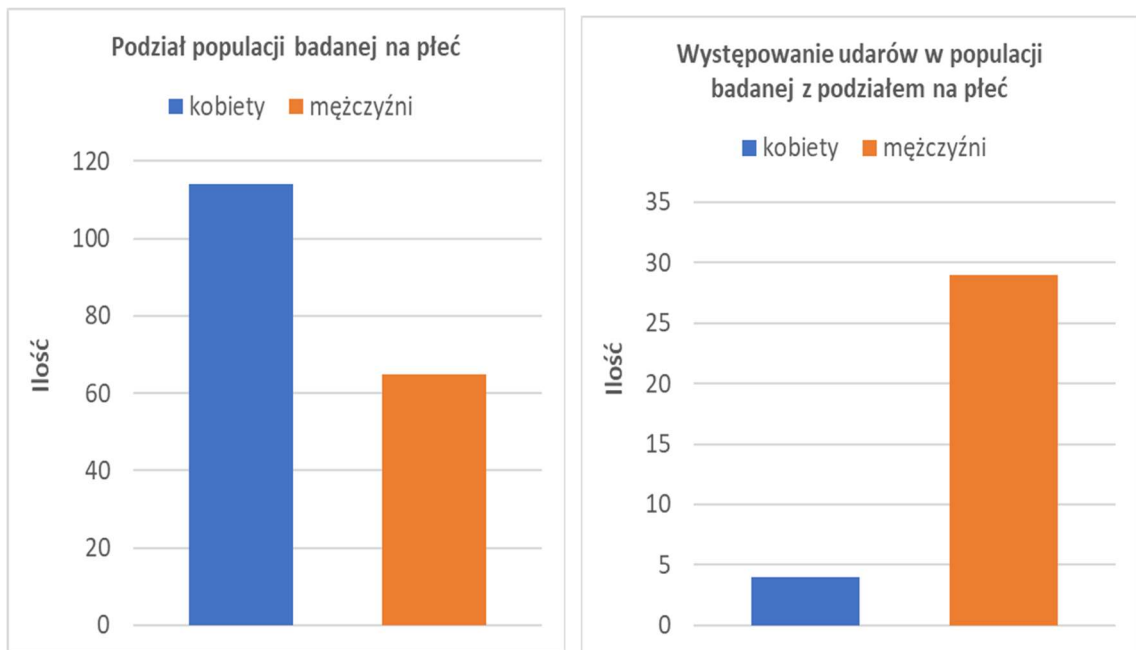
Wykres 10. Rozkład punktacji w skali CHA2DS2-VASc w całej analizowanej grupie



Źródło: opracowanie własne.

Na podstawie wykonanej analizy nie dowiedziono istniejącej korelacji pomiędzy płcią a wystąpieniem udaru (p-wartość: 0,7).

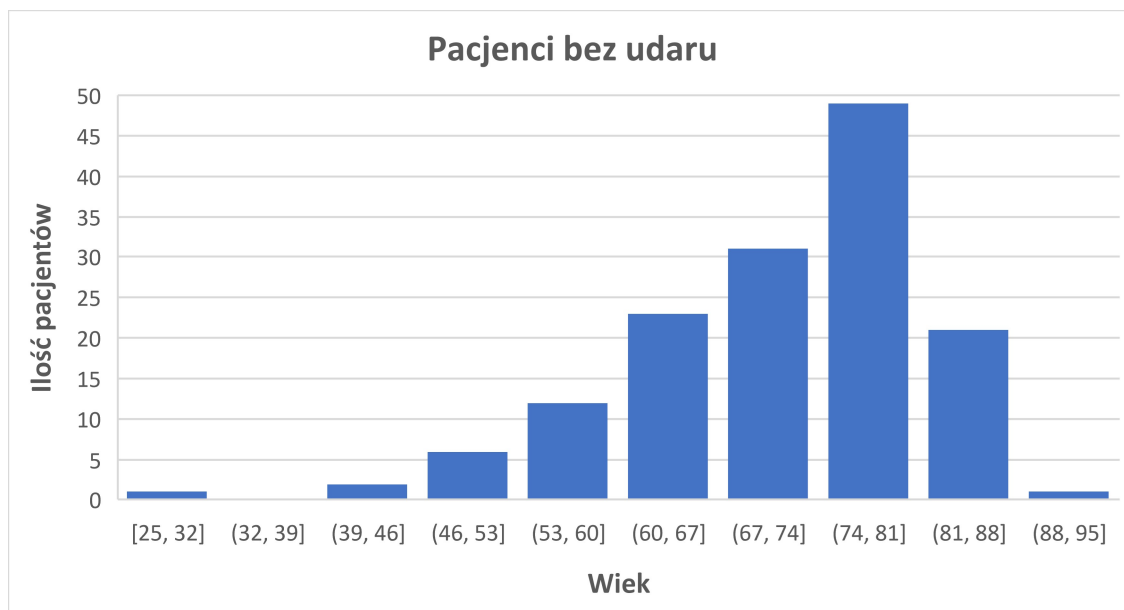
Wykres 11. Rozkład grupy badanej pod względem płci oraz korelacja płć: udar



Źródło: opracowanie własne.

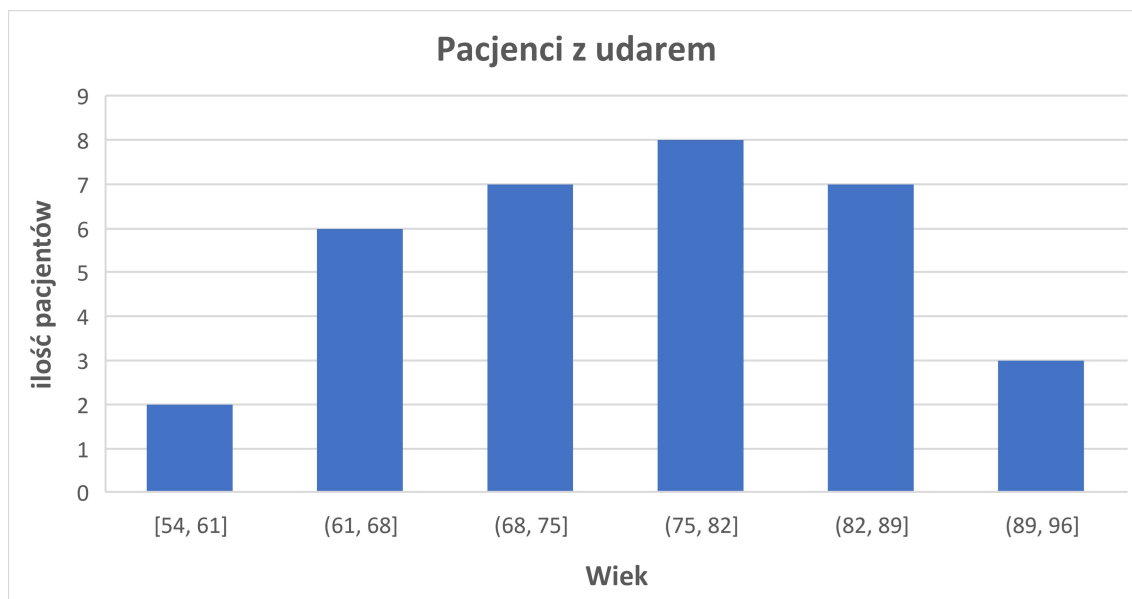
Poddana analizie została również korelacja pomiędzy wystąpieniem udaru a wiekiem pacjentów w badanej populacji. Wykazano, że zaawansowany wiek wpływał niekorzystnie na rokowanie odległe w zakresie wystąpienia udaru. Na podstawie analizy dowiedziono istniejącej korelacji pomiędzy wiekiem a wystąpieniem udaru (p-wartość: 0,01).

Wykres 12. Rozkład grupy badanej pod względem korelacji wiek-brak udaru



Źródło: opracowanie własne.

Wykres 13. Rozkład grupy badanej pod względem korelacji wiek-udar



Źródło: opracowanie własne.

W badaniu rozpatrywano także ryzyko wystąpienia udaru w kontekście rozpoznanych u pacjentów chorób współistniejących z grupy chorób sercowo-naczyniowych oraz zastosowaną u nich farmakoterapię.

U żadnego z pacjentów z grupy badanej cukrzyca nie występowała jako jedyna

choroba współistniejąca z migotaniem przedsionków. Zawsze towarzyszyło jej nadciśnienie tętnicze. 34 pacjentów nie miało rozpoznanej żadnej z poniższych chorób.

Tabela 10. Występowanie sercowo-naczyniowych chorób współistniejących z migotaniem przedsionków

Nadciśnienie tętnicze		
Cukrzyca	nie	Tak
Nie	27	114
Tak	-	5

Źródło: opracowanie własne.

Do analizy wyodrębniono również grupę pacjentów, u których doszło do udaru. U większości z nich (19 osób) rozpoznane było tylko nadciśnienie tętnicze, u 7 osób rozpoznane było jednocześnie i nadciśnienie tętnicze i cukrzyca. Siedmiu nie miało rozpoznanej żadnej z powyższych chorób współistniejących.

Tabela 11. Występowanie sercowo-naczyniowych chorób współistniejących z migotaniem przedsionków w podgrupie pacjentów z udarem

Nadciśnienie tętnicze		
Cukrzyca	nie	Tak
Nie	7	19
Tak	-	7

Źródło: opracowanie własne.

Nie dowiedziono również istnienia istotnej statystycznie korelacji pomiędzy obecnością nadciśnienia tętniczego, a wystąpieniem udaru (p-wartość: 0,09). Powyższy fakt może wynikać z wystąpienia zmiennej ukrytej, w postaci stosowania terapii hipotensyjnej. Uwzględnienie powyższej zmiennej nie było możliwe ze względu na to, iż w badanej grupie wszyscy pacjenci z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym stosowali leki obniżające ciśnienie krwi.

W grupie pacjentów z cukrzycą wykazano statystycznie istotną korelację (p-wartość < 0,05) pomiędzy obecnością choroby a wystąpieniem udaru. Ryzyko wystąpienia udaru oszacowano na 7,6-krotnie wyższe u pacjentów obciążonych cukrzycą.

Dokonano ponadto szczegółowej analizy leków przyjmowanych przez pacjentów. Brano pod uwagę osobno - całą populację oraz populację pacjentów, u których wystąpił udar. Wizualizacja uzyskanych wyników, w postaci tabel i wykresów, została szczegółowo przedstawiona poniżej.

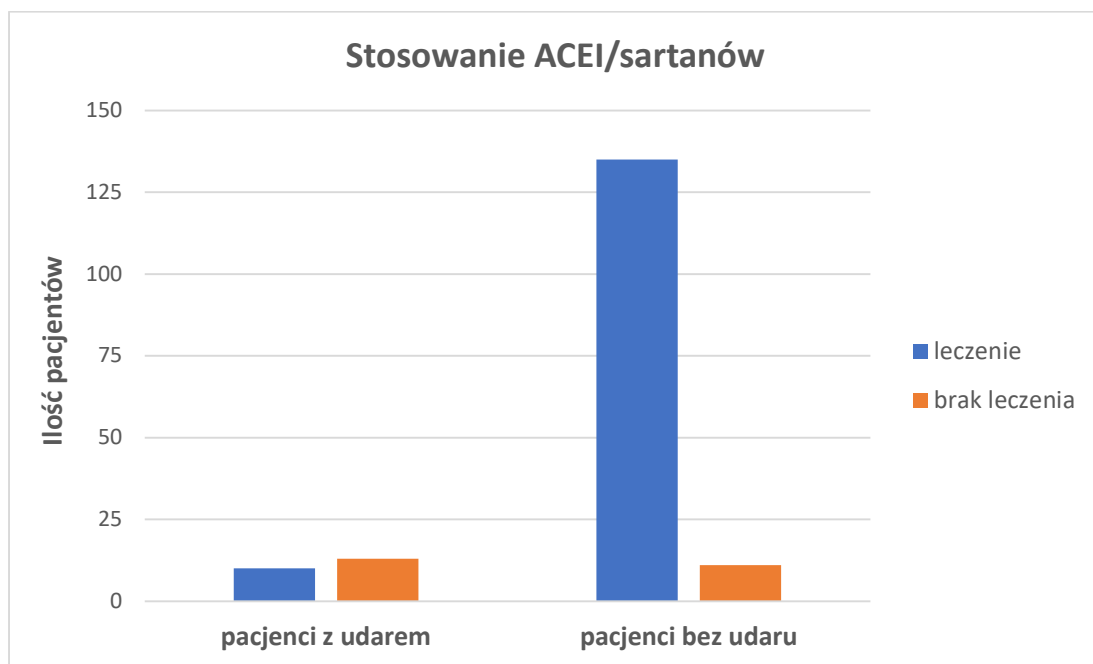
- inhibitory konwertazy angiotensyny/antagoniści receptora angiotensyny
- Większość pacjentów w badanej grupie była leczona lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze. W przeważającej liczbie były to ww. leki. Jedynie nieliczni pacjenci z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym przyjmowali w ramach farmakoterapii inne substancje. 135 pacjentów z migotaniem przedsionków, leczonych ACEI/ARB nie doświadczyło udaru niedokrwienego.

Tabela 12. Zastosowanie ACEI/ARB u pacjentów z migotaniem przedsionków w kontekście wystąpienia udaru

ACEI/ARB	pacjenci z udarem	pacjenci bez udaru
Leczenie	13	135
brak leczenia	10	11

Źródło: opracowanie własne.

Wykres 14. Zastosowanie ACEI/ARB u pacjentów z migotaniem przedsionków w kontekście wystąpienia udaru



Źródło: opracowanie własne.

- leki przeciwzakrzepowe

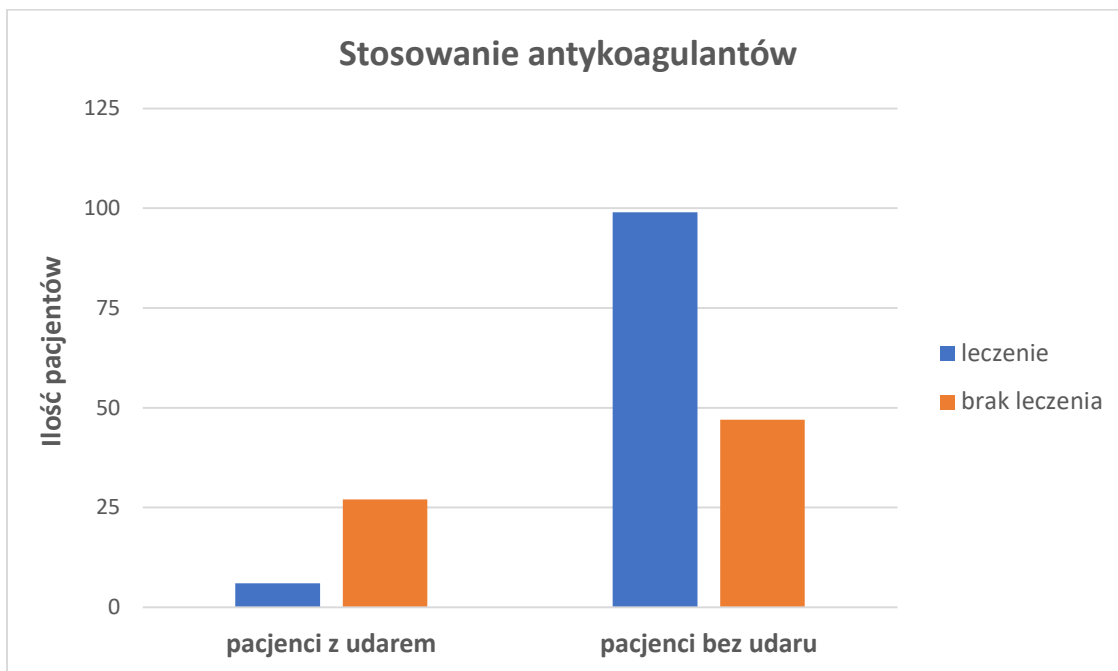
Leki przeciwzakrzepowe stosowało 99 pacjentów z migotaniem przedsionków, u których nie doszło do wystąpienia udaru. Większość pacjentów, u których wystąpił udar (27 z 33) nie była leczona antykoagulacyjnie.

Tabela 13. Zastosowanie antykoagulantów u pacjentów z migotaniem przedsionków w kontekście wystąpienia udaru

antykoagulant	leczenie	brak leczenia
pacjenci z udarem	6	27
pacjenci bez udaru	99	47

Źródło: opracowanie własne.

Wykres 15. Zastosowanie antykoagulantów u pacjentów z migotaniem przedsionków w kontekście wystąpienia udaru



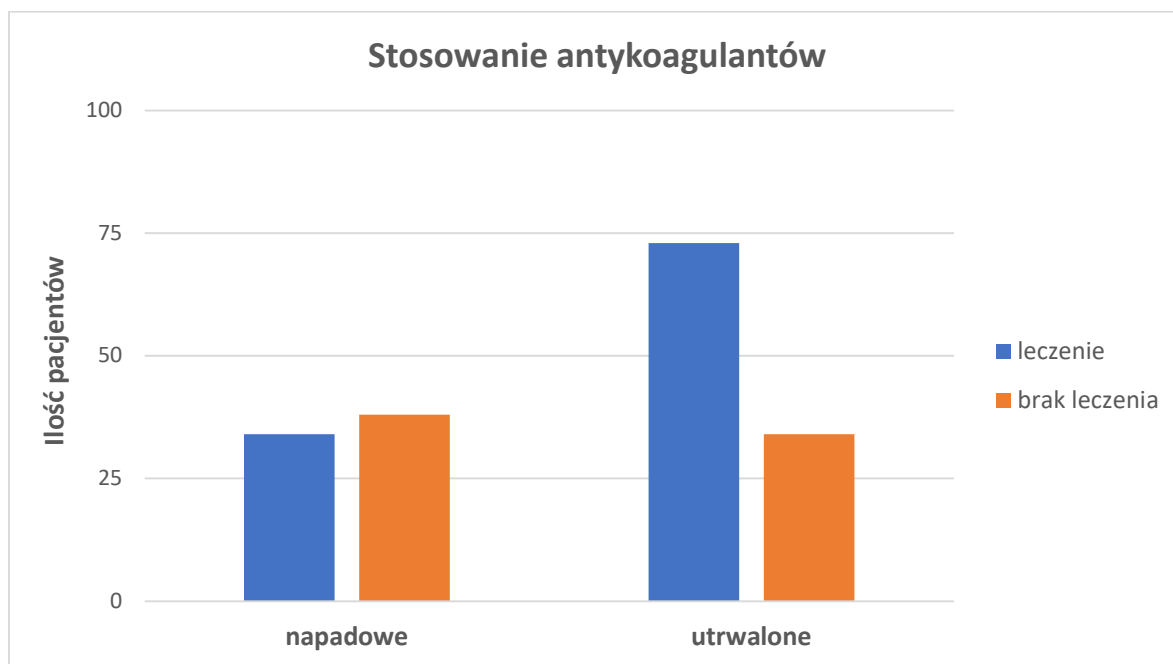
Źródło: opracowanie własne.

Tabela 14. Zastosowanie antykoagulantów u pacjentów z migotaniem przedsionków w kontekście rodzaju migotania przedsionków

antykoagulant	Napadowe	utrwalone
leczenie	34	73
brak leczenia	38	34

Źródło: opracowanie własne.

Wykres 16. Zastosowanie antykoagulantów u pacjentów z migotaniem przedsionków w kontekście rodzaju migotania przedsionków



Źródło: opracowanie własne.

Stosowanie leków wpływających na rytm serca przeanalizowano biorąc pod uwagę całą grupę leków (betablokery, propafenon, digoksynę), a także, ze względu na częstość występowania takiej farmakoterapii, wyodrębniono i rozpatrzono betablokery, jako osobny czynnik.

- leki antyarytmiczne

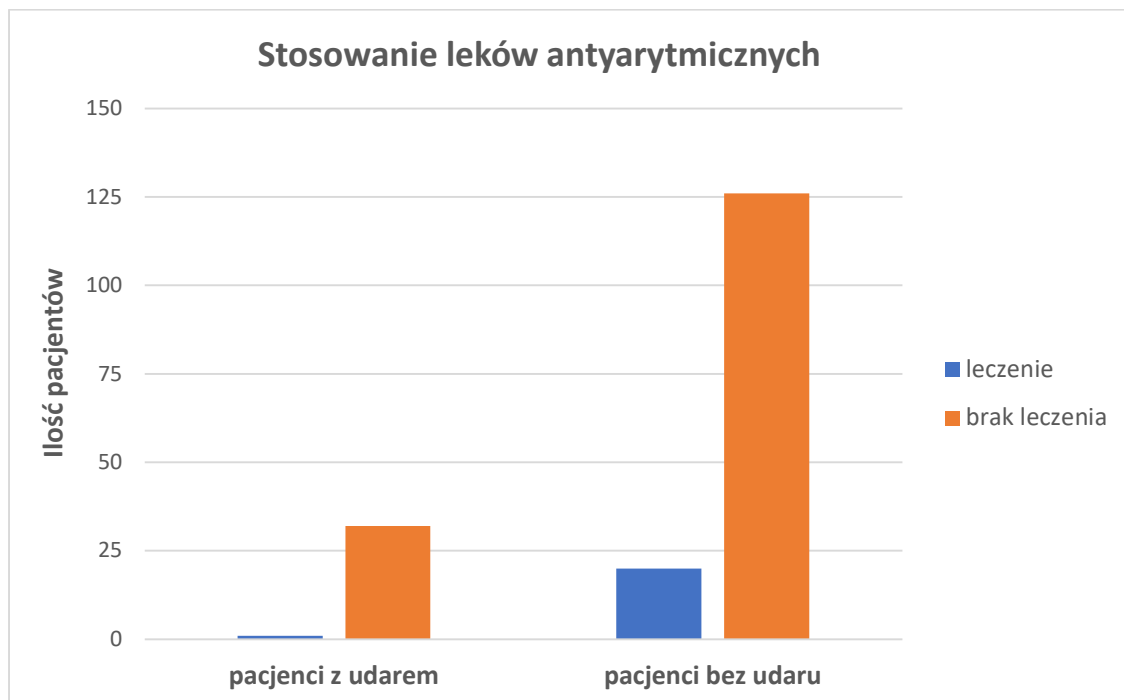
W podgrupie 52 pacjentów, którzy nie otrzymywali żadnego leczenia antyarytmicznego, u 32 wystąpił udar. Tylko jeden pacjent z dokonanym udarem był leczony propafenonem.

Tabela 15. Zastosowanie leków antyarytmicznych u pacjentów z migotaniem przedsionków w kontekście wystąpienia udaru

antyarytmiczny	pacjenci z udarem	pacjenci bez udaru
leczenie	1	126
brak leczenia	32	20

Źródło: opracowanie własne.

Wykres 17. Zastosowanie leków antyarytmicznych u pacjentów z migotaniem przedsionków w kontekście wystąpienia udaru



Źródło: opracowanie własne.

- betablokery

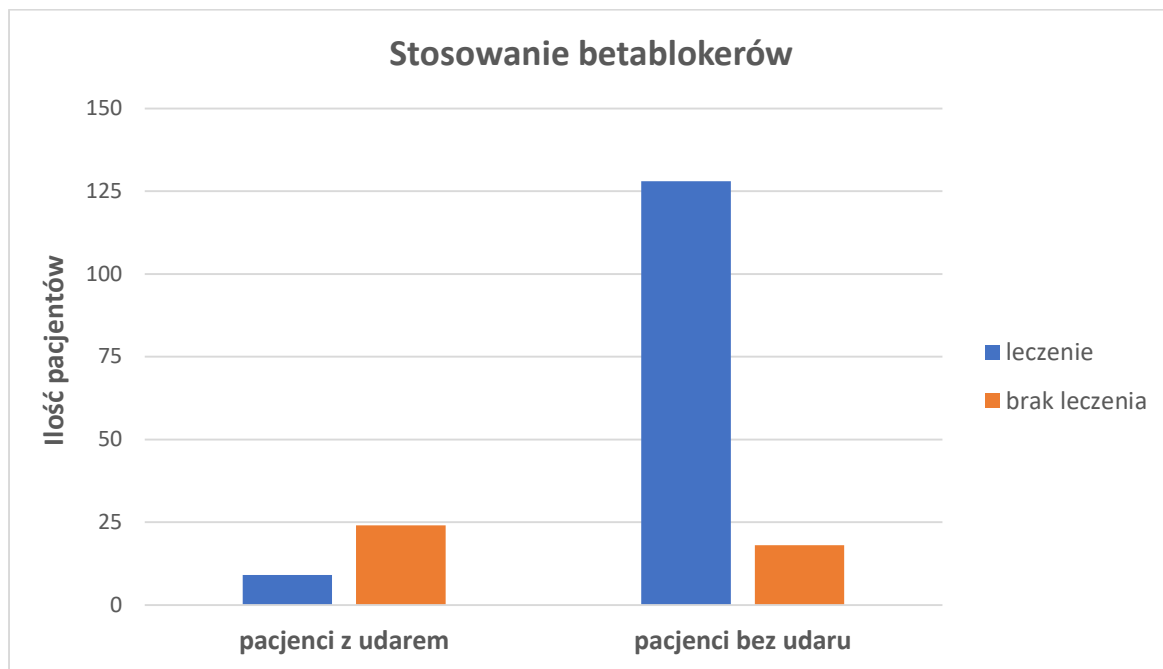
W analizowanej grupie pacjentów, tylko 42 osoby nie stosowały leków obniżających częstość rytmu serca. W tej podgrupie u ponad połowy, u 24 osób, wystąpił udar

Tabela 16. Zastosowanie betablokerów u pacjentów z migotaniem przedsionków w kontekście wystąpienia udaru

betablokery	pacjenci z udarem	pacjenci bez udaru
leczenie	9	128
brak leczenia	24	18

Źródło: opracowanie własne.

Wykres 18. Zastosowanie betablokerów u pacjentów z migotaniem przedsionków w kontekście wystąpienia udaru



Źródło: opracowanie własne.

- leki hipolipemizujące

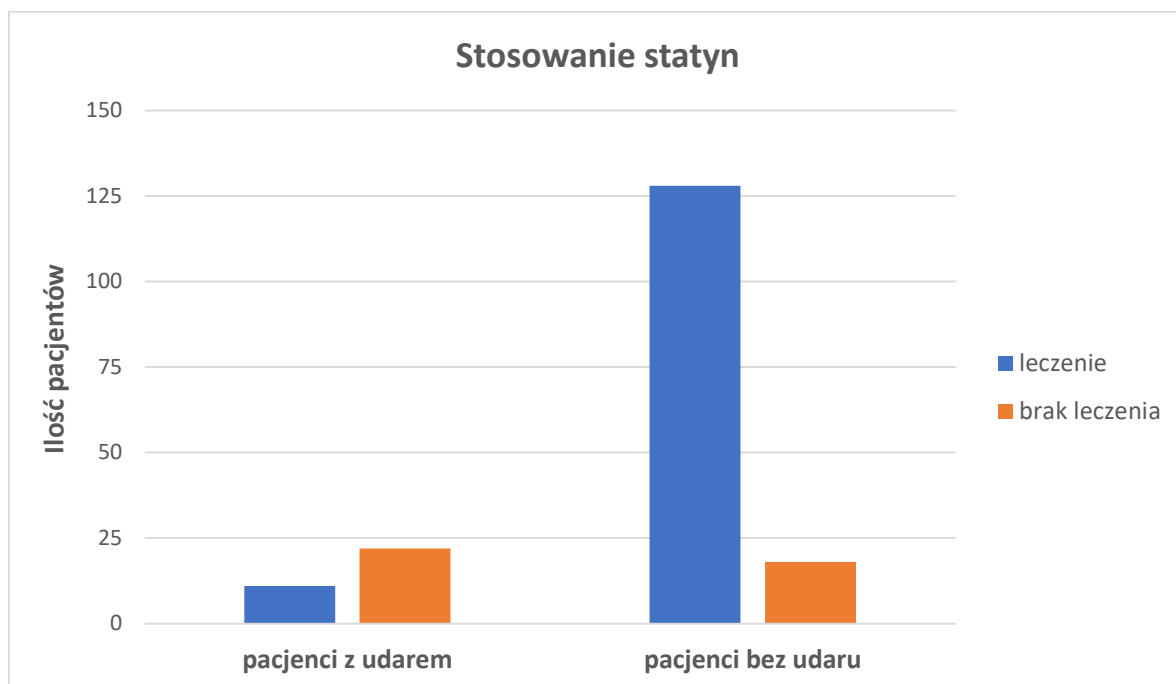
Leki z grupy statyn stosowało 139 ze 179 pacjentów. W tej grupie, u 11 osób wystąpił udar. Wśród osób nieleczonych lekami hipolipemizującymi (40 osób) udar wystąpił u 22.

Tabela 17. Zastosowanie statyn u pacjentów z migotaniem przedsionków w kontekście wystąpienia udaru

statyna	pacjenci z udarem	pacjenci bez udaru
leczenie	11	128
brak leczenia	22	18

Źródło: opracowanie własne.

Wykres 19. Zastosowanie statyn u pacjentów z migotaniem przedsionków w kontekście wystąpienia udaru



Źródło: opracowanie własne.

U wyodrębnionej grupy pacjentów, u których wystąpił udar, przeanalizowano również sumarycznie grupy stosowanych leków. Połowa z nich przyjmowała przed incydem leki hipotensyjne, co pokrywa się z tendencją obserwowaną w całej badanej grupie. Drugim lekiem pod względem częstości stosowania były statyny, co również odzwierciedla statystykę rozpatrywanej populacji. W badanej grupie 6 pacjentów nie przyjmowało żadnych z poniższych leków przed wystąpieniem udaru.

Tabela 18. Analiza rodzaju leków przyjmowanych przez pacjentów przed wystąpieniem udaru

LEK	LICZBA PACJENTÓW
antykoagulant	6
beta-bloker	9
ACE/sartan	17
diuretyk	13
bloker wapnia	6

spironol	2
statyna	11
ASA	7
glikozydy	1
eplerenon	0
alfa bloker	1

Źródło: opracowanie własne.

Stosowanie leków z grupy antykoagulantów w całej badanej grupie zmniejszyło ryzyko wystąpienia udaru 10-krotnie. Analizując dane pacjentów stosujących terapię hipotensyjną, bez podziału wewnętrznego na konkretne substancje wykorzystane w leczeniu, uzyskano dane o 31-krotnym zmniejszeniu ryzyka wystąpienia udaru w grupie osób przyjmujących ww. leki. W badanej grupie ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego było 32-krotnie mniejsze w podgrupie osób stosujących leczenie antyarytmiczne i 16-krotnie mniejsze w podgrupie leczonej lekami hipolipemizującymi.

Nie wykryto istotnie statystycznej zależności (p-wartość = 0,87) pomiędzy przyjmowaniem kwasu acetylosalicylowego a wystąpieniem udaru w badanej grupie.

Tabela 19. Tabela 19. Wartości ilorazu szans wystąpienia udaru w zależności od istnienia badanego czynnika

Zmienna	OR	CI 95	P-wartość
Nadciśnienie tętnicze	0,84	0,34;2,15	0,09
Cukrzyca	7,59	2,34;22,84	<0,05
Terapia antykoagulacyjna	0,10	0,04;0,26	<0,05
Terapia hipotensyjna	0,03	0,01;0,12	<0,05

Terapia antyarytmiczna	0,03	0,01;0,08	<0,05
Terapia hipolipemizująca	0,06	0,02;0,15	<0,05
Przyjmowanie ASA	1,04	0,40;2,50	0,87

Źródło: opracowanie własne.

Wykorzystując wieloczynnikową regresję logistyczną, w której wpływ wszystkich interesujących zmiennych na ryzyko wystąpienia udaru niedokrwinnego analizowano jednocześnie, wykryto, że czynnikami istotnie wpływającymi na zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru były:

- terapia lekami antyarytmicznymi (OR 0,10),
- terapia antykoagulacyjna (OR 0,25),
- wiek (OR 1,09).

Wynika z tego, że analizując wszystkie zmienne w ramach jednego, kompleksowego modelu, stosowanie w badanej grupie leków z grupy antykoagulantów zmniejszyło ryzyko wystąpienia udaru 4-krotnie, a leków antyarytmicznych – 10-krotnie. Bardzo słaby wpływ zmiennej wieku na ryzyko wystąpienia udaru, najprawdopodobniej wynika z kompozycji grupy badanej.

W procedurze wyznaczania równania modelu regresji uwzględniono również inne zmienne objaśniające. Nie wpływają one istotnie statystycznie na wartości przyjmowane przez zmienną objaśnianą, lecz usunięcie ich z pola zainteresowania pogarsza wyniki szacowania parametrów całego modelu. Tymi zmiennymi są: terapia hipotensyjna i występowanie cukrzycy. Taka sytuacja często związana jest albo z istotną rolą danej zmiennej w modelu, której jednak nie jest się w stanie wykryć ze względu na niedostatecznie liczbę osób w analizowanej grupie, albo z możliwą interakcją takiej zmiennej z pozostałymi zmiennymi w modelu, której istotności nie jest w stanie się dowieść ze względu na kompozycję grupy badanej.

Tabela 20. Wyniki wieloczynnikowej regresji logistycznej dla określenia wpływu wybranych zmiennych objaśniających na ryzyko wystąpienia udaru.

Zmienna	Współczynnik modelu regresji	P-wartość dla wsp. modelu regresji	OR/CI95
Wyraz wolny	-2.95	0,233	-/-
Terapia lekami antyarytmicznymi	-2,35	<0,001	0,10/0,03;0,36
Terapia hipotensyjna	-1,76	0,112	0,17/0,02;1,40
Terapia hipolipemizująca	-1,38	0,035	0,25/0,06;1,18
Terapia antykoagulacyjna	-1,40	0,070	0,25/0,06;0,90
Cukrzyca	1,41	0,128	4,11/0,67;25.87
Wiek	0.08	0,018	1.09/1,02;1,17
R²=0,62			
<i>Współczynnik determinacji pseudo R2 dla wieloczynnikowej regresji logistycznej obliczono metodą Tjura</i>			

Źródło: opracowanie własne.

5. DYSKUSJA

Kiedy już raz wystąpi, migotanie przedsionków szybko staje się coraz trudniejsze do zatrzymania, ponieważ jego patofizjologia staje się samowzmacniająca, zmieniając przedsionki, co czyni znacznie bardziej prawdopodobne było kontynuowanie migotania. Patofizjologia AF może umożliwiać występowanie mechanizmów, które tłumaczą nieskuteczność terapii farmakologicznej oraz chirurgicznych lub inwazyjnych prób wyleczenia. Sama przebudowa przedsionka znacząco przyczynia się do oporności na leczenie AF, a niektóre mechanizmy działania leków antyarytmicznych same w sobie mające działanie proarytmiczne, ograniczają ich skuteczność [94]. Biorąc pod uwagę niewielkie możliwości w zakresie zatrzymania arytmii, konieczne jest postępowanie ograniczające występowanie lub zapobiegające jej powikłaniom.

Zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego jest obecnie kluczowe w leczeniu migotania przedsionków. Strategia ukierunkowana na modyfikację tzw. warunków podstawowych, odnosi się do interwencji mających na celu zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego, a tym samym ograniczenie czynnika przedsionkowego, aby zapobiec występowaniu i postępowi AF. Obejmuje ona leczenie za pomocą leków i ograniczenie mechanizmów, które wpływają na podstawowe warunki, a zatem sam patofizjologiczny proces przebudowy przedsionków. W przeciwieństwie do konwencjonalnych leków przeciwoarytmicznych, które wpływają na prędkość przewodzenia i repolaryzację. Terapie obejmują inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE-Is) i blokery receptora angiotensyny (ARB) dedykowane dla nadciśnienia i niewydolności serca, antagonistów receptora mineralokortykoidów dla niewydolności serca, statyny do zapobiegania incydentom wieńcowym i naczyniowym oraz zarządzanie stylem życia. Ponadto interwencje te mogą korzystnie wpływać na procesy przebudowy przedsionków [95].

Pacjenci z migotaniem przedsionków, to z reguły pacjenci znacznie obciążeni, wielochorobowi, to osoby przyjmujące liczne leki z kilku grup i o różnym, nierzadko wielokierunkowym działaniu. W tym kontekście analiza leczenia farmakologicznego pacjentów z AF, ma istotne znaczenie dla

znalezienia odpowiedzi, który z jej elementów, poza leczeniem przeciwwazkrzepowym, w istotny sposób przyczynia się lub nie, do zmniejszenia częstości występowania udaru mózgu tej populacji pacjentów.

W literaturze istnieje kilka pośrednich wskazówek wskazujących, że leczenie inhibitorem ACE lub blokery receptorów angiotensyny (ARB) mogą zmniejszać występowanie udaru mózgu u pacjentów z AF. Kilka badań wykazało, że wcześniejsze leczenie z użyciem statyn, blokerów receptorów mineralokortykoidowych, ARB i inhibitorów ACE może być przydatne przynajmniej w pierwotnej profilaktyce AF i jej następstw. W szczególności korzyści odnoszą pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i zastoinową niewydolnością serca. Badanie RACE-3 dotyczące wtórnej profilaktyki wykazało, że połączenie wszystkich wyżej wymienionych substancji może zmniejszyć częstość nawrotów AF [96]. Celowana terapia chorób podstawowych u pacjentów z migotaniem przedsionków i niewydolnością serca, skutecznie poprawiała m.in. ciśnienie krwi, profil lipidowy czy BMI. Ponadto miała ona wartość dodaną w postaci poprawy utrzymania rytmu zatokowego [95]. Przeprowadzane były także analizy, czy wcześniejsza terapia ACE-I może mieć wpływ na przebudowę strukturalną zachodzącą w AF. Wykazano, że u pacjentów z AF poddawanych terapii ACE-I wzrost odkładania się kolagenu w przedsionku został osłabiony [97].

W przeprowadzonej ocenie grupy badanej, stosowanie terapii hipotensyjnej jako jedyne analizowanego czynnika, w kontekście ilorazu szans, wykazano, że stosowanie powyższego leczenia zmniejsza ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego. Równoległa analiza regresji logistycznej kilku zmiennych jednocześnie, nie wykazała jednak istotnego statycznie wpływu leków obniżających ciśnienie na poprawę rokowania w zakresie wystąpienia udaru. Wynik taki może być spowodowany specyficzną kompozycją grupy badanej, w której 91% pacjentów ma nadciśnienie tętnicze skutecznie leczone farmakologicznie.

Pacjenci z migotaniem przedsionków często są obciążeni wieloma schorzeniami i poddani są wielolekowej terapii, w tym lekami obniżającymi ryzyko udaru mózgu m.in. statynami, ACE-I, kwasem acetylosalicylowym czy

betablokerami. Wiele z nich wpływa również na śródbłonek naczyniowy, którego dysfunkcja jest markerem wczesnego etapu zmian miażdżycowych u pacjentów obciążonych ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Niektóre beta-adrenolityki mają wyraźne działanie przeciwmiażdżycowe – wazodylatacyjne, antyagregacyjne, antyoksydacyjne. Odwracają w mniejszym lub większym stopniu dysfunkcje śródbłonka, zwiększają biodostępność NO oraz rozkurczają naczynia mikrokrążenia [98,99]. Ponadto korzystnie wpływają na endokrynne parametry tkanki tłuszczowej, stymulując w niej lipolizę i termogenezę, poprzez działanie na receptor β_3 [98]. Nowe beta-blokery zwiększają stężenie NO w dwóch mechanizmach – stymulowanie syntezy oraz hamowanie degradacji. Dzięki temu uzyskany zostaje efekt obniżenia stężenia wolnych rodników tlenowych, powstających pod wpływem oksydowanych cząsteczek cholesterolu LDL w komórkach śródbłonka. Z możliwości uwalniania przez beta-adrenolityki NO wynika również hamowanie agregacji płytek [99]. Co więcej, beta-blokery są istotnymi elementami kontroli rytmu serca w populacji pacjentów z AF, a kontrola częstości rytmu pozostaje najczęściej stosowaną strategią terapii. Oprócz wykorzystania jej jako podstawowego podejścia do kontrolowania objawów i zapobiegania powikłaniom AF, analiza częstości rytmu jest niezbędnym elementem, szczególnie w przypadku stosowania leków przeciwaritmicznych. Wartość terapii kontrolowanej częstością jest poparta kilkoma dużymi randomizowanymi badaniami klinicznymi, w których nie wykazano różnicy w głównych wynikach sercowo-naczyniowych między strategiami kontroli częstości i kontroli rytmu przy aktualnie dostępnych metodach terapeutycznych [100]. Tętno jest ważnym wyznacznikiem objawów w migotaniu przedsionków, a wielu pacjentów może funkcjonować bezobjawowo dzięki kontroli częstości rytmu. Beta-blokery i niedonidihydropirydynowe blokery kanałów wapniowych (werapamil i diltiazem; CCB) są lekami pierwszego rzutu kontrolującymi tętno u pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF). Chociaż obie klasy wywierają negatywne efekty dromotropowe, różnice w ich mechanizmach działania mają znaczenie kliniczne. Ze względu na silnie nieliniową krzywą dawka-odpowiedź, małe przyrosty dawki beta-adrenolityków mają niewielki dodatkowy wpływ na rytm, po osiągnięciu odpowiedniej dawki (np. równowartość 25 mg metoprololu dwa razy na dobę). Podobnie, jeśli kontrola

tężna jest niewystarczająca przy znacznej dawce b-adrenolityku (np. równowartość 50 mg metoprololu dwa razy na dobę), dalsze zwiększenie dawki nie spowoduje znaczącej różnicy i sugeruje się dołączenie leków innej klasy (najczęściej CCB). W przeciwieństwie do tego, podwyższenie dawki blokera kanału wapniowego ma znaczny przyrostowy wpływ na częstość komór w całym zakresie terapeutycznym. Ze względu na ich uzupełniające się mechanizmy działania, kombinacje CCB i beta-blokerów mają synergistyczne efekty kontroli częstości [100]. Rola digoksyny w kontroli częstości AF była elementem intensywnych rozważań. Nie ma porównywalnego, odpowiednio zaprojektowanego randomizowanego kontrolowanego badania terapii digoksyną do kontroli częstości AF. W praktyce większość pacjentów toleruje i osiąga zadowalającą kontrolę częstości za pomocą beta-blokerów/CCB. Istnieją jednak grupy pacjentów (osoby starsze, osłabione, z występującą hipotensją, z towarzyszącą niewydolnością serca), w których digoksyna, sama lub w połączeniu z beta-blokerami/CCB, może być użyteczną opcją terapeutyczną. Jakkolwiek niektóre metaanalizy nie wykazały korzyści ze stosowania beta-adrenolityków u pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF) i współistniejącym AF, co budziło wątpliwości co do roli beta-adrenolityków w tej populacji pacjentów. Jednak nowsza analiza post-hoc badania AF-CHF wykazała znaczące 28% zmniejszenie śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny u pacjentów leczonych beta-blokerem. Stąd beta-blokery prawdopodobnie pozostają korzystne u pacjentów z HFrEF i AF [100]. Kontrola częstości pozostaje podstawą terapii AF, a dbałość o niektóre podstawowe zasady jej prowadzenia, może pomóc w zapewnieniu skutecznej terapii.

W przeprowadzonej na potrzeby tej rozprawy analizie wykazano, że stosowanie leków antyarytmicznych, 10-krotnie zmniejszyło ryzyko wystąpienia udaru. Nie udowodniono jednocześnie związku przyjmowania przez pacjentów z AF β -blokerów, traktowanych jako odrębna grupa, ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia udaru.

Statyny obniżają poziom cholesterolu w surowicy poprzez hamowanie reduktazy hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA). Stwierdzono, że statyny poprawiają funkcję śródbłonna, modulują trombogenezę, łagodzą

uszkodzenia zapalne i stres oksydacyjny oraz ułatwiają angiogenezę daleko poza obniżeniem poziomu cholesterolu. Udowodniono również, że statyny znacznie zmniejszają ryzyko sercowo-naczyniowe i poprawiają wyniki kliniczne [101, 102]. Tlenek azotu (NO) pochodzący ze śródbłonka odgrywa ważną rolę fizjologiczną w regulacji ciśnienia krwi i przepływu krwi i jest szeroko stosowany jako kliniczny marker funkcji śródbłonka. Rzeczywiście, dysfunkcja śródbłonka lub zmniejszona biodostępność NO jest często związana z chorobami sercowo-naczyniowymi, takimi jak miażdżyca. Dysfunkcję śródbłonka można również powiązać z nieprawidłowym lub nadmiernym uwalnianiem substancji zwężających naczynia, takich jak endotelina-1 (ET-1). Podczas gdy NO ma działanie rozszerzające naczynia i antyproliferacyjne na mięśniówkę gładką naczyń, ET-1 ma działanie wazokonstrykcyjne i mitogenne. Ekspozycja na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, takie jak oksydowany LDL, zwiększa produkcję i uwalnianie ET-1, a jej zwiększony poziom w połączeniu z płytkowymi czynnikami wzrostu sprzyjają proliferacji mięśni gładkich naczyń krwionośnych w obrębie zmian miażdżycowych [102]. Liczne badania pokazują, że dysfunkcja śródbłonka jest jednym z najwcześniejszych objawów miażdżycy, nawet przy braku angiograficznych dowodów choroby, i jest silnie związana z występowaniem udaru mózgu. I odwrotnie, poprawiona funkcja śródbłonka jest jednym z najwcześniejszych markerów klinicznych po modyfikacji aterogennego czynnika ryzyka. Istnieje silny związek między aterogennymi czynnikami ryzyka a dysfunkcją śródbłonka. Na przykład LDL, zwłaszcza oksydowany LDL, jest silnym inhibitorem funkcji śródbłonka [101]. W niektórych badaniach ze statynami przywrócenie funkcji śródbłonka następuje przed znacznym obniżeniem poziomu cholesterolu w surowicy, co sugeruje, że istnieje dodatkowy wpływ na funkcję śródbłonka poza obniżeniem poziomu cholesterolu [102]. Statyny poprawiają funkcję śródbłonka również poprzez efekt nielipidowy, przynajmniej częściowo za pośrednictwem zwiększenia regulacji śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS). Ponadto wykazano, że statyny przywracają aktywność eNOS w obecności niedotlenienia i obecności oksydowanego LDL, które prowadzą do dysfunkcji śródbłonka. Statyny zwiększają również ekspresję tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) i hamują ekspresję endoteliny-1 [101,102]. Niektórzy badacze twierdzą, że wstępne leczenie statynami znacznie poprawiło reaktywność naczyń krwionośnych mózgu poprzez zwiększenie eNOS

u pacjentów z ciężką chorobą małych naczyń oraz że profilaktyczne leczenie statynami zwiększyło mózgowy przepływ krwi i zmniejszyło uszkodzenie mózgu podczas niedokrwienia mózgu poprzez zwiększenie regulacji eNOS [103]. Wiele ostatnich badań koncentrowało się na badaniu plejotropowego działania statyn. Doniesienia mówią, że statyny zmniejszają zakres niedokrwienia/reperfuzyjnego uszkodzenia mózgu i mięśnia sercowego u gryzoni bez zmian poziomu cholesterolu w surowicy. Dzięki zastosowaniu metod genetycznych i farmakologicznych rolę eNOS w niezależnej od cholesterolu ochronie statynami potwierdzono również w modelach in vivo. Innym potencjalnym mechanizmem, dzięki któremu statyny mogą poprawić funkcję śródbłonna, jest ich działanie przeciwutleniające. Statyny osłabiają indukowane przez angiotensynę II wytwarzanie wolnych rodników w naczyniowych komórkach mięśni gładkich, przez hamowanie aktywności oksydazy NAD(P)H i obniżenie ekspresji receptora angiotensyny AT1 [102].

Zakrzepica nałożona na miażdżycę odgrywa ważną rolę podczas udaru niedokrwienego. Statyny zmniejszają produkcję tromboksanu A₂ (TXA₂) w błonie trombocytów i erytrocytów, co powoduje zmniejszenie potencjału zakrzepowego tych komórek, a także zmniejszają aktywację płytek krwi i tworzenie zakrzepu [101]. Miażdżycę jest złożonym procesem zapalnym, który charakteryzuje się obecnością monocytów lub makrofagów i limfocytów T w blaszce miażdżycowej. Cytokiny zapalne wydzielane przez te makrofagi i limfocyty T mogą modyfikować funkcję śródbłonna, proliferację komórek mięśni gładkich, degradację kolagenu i zakrzepicę. Procesy zapalne odgrywają również kluczową rolę w patofizjologii udaru niedokrwienego mózgu. Udowodniono, że statyny hamują rekrutację komórek zapalnych, ich adhezję i migrację [101,102]. Statyny są związane z redukcją zapalnych biomarkerów, m.in. białka c-reaktywnego (CRP), cytokin (IL-1, IL-6, IL-12, czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α), IFN- γ), lipoproteiny związanej z fosfolipazą A [101]. Klinicznym markerem stanu zapalnego jest białko C-reaktywne o wysokiej wrażliwości (CRP). Wykazano, że podwyższony poziom CRP może sugerować zwiększone ryzyko choroby wieńcowej u pozornie zdrowych mężczyzn i kobiet. Podejrzewa się, że CRP może przyczynić się do rozwoju miażdżycy poprzez wiązanie się ze zmodyfikowanym LDL w blaszkach miażdżycowych. Terapia statynami obniża

poziom CRP u pacjentów z hipercholesterolemią. Konieczne są jednak dalsze badania, aby w pełni wyjaśnić rolę CRP w miażdżycy naczyń. Inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1) jest głównym endogennym inhibitorem t-PA, a także odgrywa kluczową rolę w regulacji fibrynolizy. Wykazano, że wysokie poziomy PAI-1 w osoczu i obniżone poziomy aktywności t-PA są związane z chorobą niedokrwienną serca. Istnieje coraz więcej dowodów z badań in vitro, że statyny pozytywnie wpływają na szlak fibrynolityczny hodowanych komórek mięśni gładkich, a także komórek śródbłonna. W tych badaniach zaobserwowano zmniejszenie PAI-1 i wzrost t-PA, po jednoczesnym leczeniu statynami. Kilka badań tego oddziaływania statyn przeprowadzono także in vivo. Statyny mogą hamować wzrost blaszki miażdżycowej, a także zdarzenia zakrzepowe u pacjentów z hiperlipidemią, niezależnie od ich zdolności do obniżania poziomu cholesterolu w osoczu, ale dalsze badania muszą określić fizjologiczne znaczenie tego szlaku [102].

W przeprowadzonej analizie, stosowanie leków hipolipemizujących u pacjentów z AF nie miało znaczenia w aspekcie zmniejszania ryzyka wystąpienia udaru. Choć istniało m.in. takie założenie początkowe, mające źródło w teorii m.in. korzystnego wpływu tych leków na jakość śródbłonna naczyniowego oraz na działanie przeciwmiażdżycowe, powyższego związku jednak nie wykazano.

6. WNIOSKI

1. Terapia lekami przeciwzakrzepowymi jest niezbędna u pacjentów z migotaniem przedsionków, gdyż istotnie redukuje u nich ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu.
2. Terapia przeciwzakrzepowa nie jest jedynym czynnikiem zmniejszającym ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego. Leki antyarytmiczne w przeprowadzonej analizie wykazały nawet skuteczniejsze działanie w tym aspekcie.
3. Starszy wiek pacjenta z migotaniem przedsionków dodatnio koreluje ze wzrostem ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego jako powikłania migotania przedsionków.
4. Zdecydowana większość pacjentów z migotaniem przedsionków i towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym, jest skutecznie leczona hipotensyjnie.
5. Niezbędne są kolejne badania i analizy grup leków i ich połączeń, poza lekami przeciwzakrzepowymi, przeprowadzone na większej grupie badawczej pacjentów z migotaniem przedsionków, celem jednoznacznego ustalenia optymalnej terapii chroniącej przed wystąpieniem udaru niedokrwiennego mózgu i jednocześnie umożliwiające uniknięcie powikłań farmakoterapii.

7. PIŚMIENNICTWO

1. Szczeklik A. (red.): *Choroby wewnętrzne*. Tom I, II, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2005.
2. Śpiewak M.: *Czynniki ryzyka udaru mózgu*. www.pamietajosercu.pl.
3. Ryglewicz D.: *Epidemiologia udarów mózgu w prospektywnych badaniach populacyjnych*. Warszawa, 1991-1992. *Neur Neurochir Pol* 1994; 28:35–49.
4. Feigin V., Brainin M., Norrving B., et al.: *World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022*. *International Journal of Stroke* 2022, Vol. 17(1):18–29.
5. *Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019*. *Lancet Neurol*. 2021 Oct;20(10):795-820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0. Epub 2021 Sep 3. PMID: 34487721; PMCID: PMC8443449.
6. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia Departament Analiz i Strategii: *NFZ o zdrowiu. Udar niedokrwienny mózgu*. Warszawa, październik 2019.
7. Bonita R., Beaglehole R., Asplund K.: *The worldwide problem of stroke*. *Curr Opin Neurol* 1994; 7:5–10.
8. Pierzchała K., Łabuz-Roszak B., Gajewska A. et al.: *Analiza czynników ryzyka chorób naczyniowych mózgu u chorych leczonych w pododdziale udarowym*. *Wiadomości lekarskie* 2006, LIX, 1–2.
9. *World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022*.
10. <https://www.pfed.org.pl/aktualno347ci/co-to-jest-wskaznik-daly>; dostęp 18.12.2022.
11. Norrving B., Davis S.M., Feigin V.L. et al.: *Stroke prevention worldwide-what could make it work*, *Neuroepidemiology* 2015; 45:215–220.

12. Pittock S.J., Meldrum D., Hardiman O. et al.: *The Oxfordshire Community Stroke Project classification: Correlation with imaging, associated complications, and prediction of outcome in acute ischemic stroke*. Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases 2003; 12:1–7.
13. Murphy S.J., Werring D.J.: *Stroke: causes and clinical features*. Medicine (Abingdon) 2020; 48(9):561-566.
14. Menees D.S., Bates E.R., Arbor A.: *Jakie jest optymalne leczenie objawowego zwężenia tętnicy szyjnej?* WS - Kardiologia 2011/02, Medycyna Praktyczna, nr kat. 3894, s. 87–91.
15. O'Donnel M., Xavier D., Liu L.: *Risk factor for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (The Interstroke Study): a case-control study*. The Lancet 2010; 376:112–123.
16. Banecka-Majkutewicz Z., Dobkowska M., Wichowicz H.: *Analiza czynników ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu*. Ann. Acad. Med. Gedan., 2005; 35: 207–216.
17. Lee S., Shafe A., Cowie M.: *UK stroke incidence, mortality and cardiovascular risk management 1999–2008: time-trend analysis from the General Practice Research Database*. BMJ Open 2011; 1:e000269. doi:10.1136/bmjopen-2011-000269.
18. Chong J.I.: *Ischemic stroke*. MSD Manual, Professional Version, Last review/revision Apr 2020/Modified Sep 2022, dostęp 14.12.2022.
19. Woodruff T.M., Thundyil J., Tang S. et al.: *Pathophysiology, treatment, and animal and cellular models of human ischemic stroke*. Molecular Neurodegeneration 2011; 6:11.
20. Opolski G., Torbicki A. (red.): *Migotanie przedsionków*. Urban & Partner 2003; wyd. II:119–22.
21. Mattson M.P., Duan W., Pedersen W.A., Culmsee C.: *Neurodegenerative disorders and ischemic brain Diseases*. Apoptosis 2001; 6:69–81.

22. Broughton B.R., Reutens D.C., Sobey C.G.: *Apoptotic Mechanisms After Cerebral Ischemia*. Stroke 2009; 40:E331-E9.
23. Bukowska A., Hammwoehner M., Corradi D. et al.: *Atrial thrombogenesis in atrial fibrillation Results from atrial fibrillation models and AF-patients*. Herzschr Elektrophys 2018; 29:76–83.
24. Cervero J., Montes R., Espana F. et al: *Limited ability to activate protein C confers left atrial endocardium thrombogenic phenotype: a role in cardioembolic stroke?* Stroke 2011; Sep;42(9):2622–4.
25. Bukowska A., Zacharias I., Weinert S. et al.: *Coagulation factor Xa induces an inflammatory signalling by activation of protease-activated receptors in human atrial tissue*. Eur J Pharmacol 2013; 718(1-3):114–23.
26. Abe Y., Asakura T, Gotou J. et al.: *Prediction of embolism in atrial fibrillation: classification of left atrial thrombi by transesophageal echocardiography*. Jpn Circ J 2000 Jun; 64(6):411–5.
27. Rienstra M., Hobbelt A. H., Alings M. et al.: *Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial*. European Heart Journal 2018; 39(32):2987–2996.
28. Davila-Roman V.G., Murphy S.F., Nickerson N.J., et al.: *Atherosclerosis of the Ascending Aorta Is an Independent Predictor of Long-Term Neurologic Events and Mortality*, Journal of the American College of Cardiology 1999; 33(5).
29. Kronzon I., Tunick P.A.: *Aortic Atherosclerotic Disease and Stroke* Circulation. 2006; 114: 63–75.
30. Amarenco P., Cohen A., Tzourio C. et al.: *Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke*. N Engl J Med. 1994; 331:1474–1479.
31. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. Transesophageal echocardiography correlates of*

thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med. 1998; 128:639–647.

32. Nitter-Hauge S., Enge I.: *Complication rates of selective percutaneous transfemoral coronary arteriography: a review of 1094 consecutive examinations. Acta Med Scand. 1976;200: 123–126.*
33. Petty G.W., Brown R.D. Jr, Whisnant J.P.: *Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors. Stroke 1999;30: 2513–2516.*
34. Mohr J.P., Gautier J.: *Internal carotid artery disease. Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management. Philadelphia, PA, Churchill Livingstone, 2004: 75–200.*
35. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: *Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. N. Engl. J. Med. 1991;325: 445–453.*
36. Halliday A., Mansfield A., Marro J. et al.: *Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurologic symptoms: randomised controlled trial. Lancet 2004;363: 1491–1502.*
37. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group: *MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–99%) or with mild (0–29%) carotid stenosis. Lancet 1991;337: 1235–1243.*
38. Eascott H.H., Pickering G.W., Rob C.G., *Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia, Lancet, 1954; 267: 994–996*
39. Bockenheimer S.A., Mathias K., *Percutaneous transluminal angioplasty in arteriosclerotic internal carotid artery stenosis, Am. J. Neuroradiol. 1983; 4: 791–792.*
40. Marks M.P., Dake M.D., Steinberg G.K. et al.: *Stent placement for arterial and*

- venous cerebrovascular disease: preliminary experience.* Radiology 1994; 191:441–446.
41. Szczudlik A., Szermer P.: *Zatokowate (lakunarne) udary mózgu*, Przew Lek 2001, 4,11:61–64.
42. Donnan G.A., Norrving B., Bamford J.M., Bogousslavsky J.: *Classification of subcortical infarcts.* [W:] *Subcortical stroke*. Wyd. 2. Oxford Medical Publications, Oxford 2002, 27–34.
43. Rajewski P., Książkiewicz B.: *Lacunar infarcts in young adults.* Udar Mózgu 2009, Via Medica, 11,2:66–69.
44. Goldstein L.B., Jones M.R., Matchar D.B. et al.: *Improving the reliability of stroke subgroup classification using the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria.* Stroke 2001, 32:1091–1098.
45. Chong J.Y., Sacco R.L.: *Epidemiology of stroke in young adults: race/ethnic differences.* J. Thromb. Thrombolysis 1995, 20:77–83.
46. Besson G., Hommel M., Perret J.: *Risk factors for lacunar infarcts.* Cerebrovasc. Dis. 2000, 10:387–390.
47. Dziewulska D., Kwieciński H.: *Zespół CADASIL – mózgową autosomalną dominującą arteriopatią z zawałami podkorowymi i leukoencefalopatią.* Neurologia i Neurochirurgia Polska 2008; 42, 2:123–130.
48. Lasek-Bal A., Kazibutowska Z.: *Kardiogeny udar mózgu u osób młodych.* Postep Kardiol Inter 2012; 8, 2(28):138–141.
49. Schneck M.J., Lutsep H.L.: *Cardioembolic Stroke*, www.medscape.com.
50. Rybicka J., Kowalski M., Michałowska I., Hoffman P.: *Owrzodzenia miażdżycowe aorty przyczyną udaru niedokrwiennego mózgu.* Kardiologia Polska 2012; 70, 5:524–526.
51. Pruszczyk P., Styczyński G.: *Zatorowość sercowopochodna.* [W:] Hoffman P., Kasprzak J. (red.). *Echokardiografia*. Via Medica, Gdańsk 2004: 273–277.

52. Welch K.M.A., Caplan M.R., Reis D.J. et al.: *Primer on cerebrovascular diseases*. Academic Press, San Diego 1997, 41:148–162, 177:719–724.
53. Pang H., Han B., Fu Q. et al.: *Severity of Hypertension Correlates with Risk of Thromboembolic Stroke* J. of Cardiovasc. Trans. Res. 2017; 10:368–373.
54. Dickinson C.J.: *Strokes and their relationship to hypertension*. Current Opinion in Nephrology and Hypertension 2003, 12:91±96.
55. Gorgui J., Gorshkov M., Khan N. et al.: *Hypertension as a Risk Factor for Ischemic Stroke in Women*. Canadian Journal of Cardiology 2014; 30:774–782.
56. Alloubania A., Salehb A., Abdelhafiz I.: *Hypertension and diabetes mellitus as a predictive risk factors for stroke*. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews 2018; 12:577–584.
57. Chen R., Ovbiagele B., Feng W.: *Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes*. Am J Med Sci. 2016 April; 351(4): 380–386.
58. Pandolfi A., Giaccari A., Cilli C., et al.: *Acute hyperglycemia and acute hyperinsulinemia decrease plasma fibrinolytic activity and increase plasminogen activator inhibitor type 1 in the rat*. Acta Diabetol. 2001; 38:71–76.
59. Bruno A., Levine S.R., Frankel M.R., et al.: *Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial*. Neurology. 2002; 59:669–674.
60. Idris I., Thomson G.A., Sharma J.C.: *Diabetes mellitus and stroke*. First published: 20 December 2005.
61. Booth J., Connelly L., Lawrence M., Chalmers C., Joice S., Becker C., Dougall N.: *Evidence of perceived psychosocial stress as a risk factor for stroke in adults: a meta-analysis*. BMC Neurol. 2015 Nov 12; 15:233.
62. Prasad M., Khanna P., Katyal V.K., Verma R.: *Acute Psychological Stress is*

- a Trigger for Stroke: A Case-Crossover Study*. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2020 Jun; 29(6).
63. Jood K., Redfors P., Rosengren A. et al.: *Self-perceived psychological stress and ischemic stroke: a case-control study*. BMC Medicine 2009, 7:53.
64. Guiraud V., Touzé E., Rouillon F., Godefroy O., Mas J.L. *Stressful life events as triggers of ischemic stroke: a case-crossover study*. Int J Stroke 2013 Jul; 8(5):300–7.
65. Guiraud V., Amor M.B., Mas J.L., Touzé E.: *Triggers of ischemic stroke: a systematic review*. Stroke. 2010 Nov; 41(11):2669–77.
66. Herpich F., Rincon F.: *Management of Acute Ischemic Stroke*. Crit Care Med. 2020 Nov; 48(11):1654–1663.
67. Li T., Cushman J.T., Shah M.N., Kelly A.G., Rich D.Q., Jones C.M.C.: *Prehospital time intervals and management of ischemic stroke patients*. Am J Emerg Med. 2021 Apr; 42:127–131.
68. <https://podyplomie.pl/medycyna/15427,postepowanie-w-ostrej-fazie-udarowania-niedokrwiennego-mozgu> dostęp 03.02.2023
69. <https://www.mp.pl/pacjent/udar/udar-mozgu/297799,wysoka-jakosc-opieki-udarowej-w-polsce> dostęp 03.02.2023
70. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P. Jr, et al.: *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 2013; 44(3):870–947.
71. <https://www.mp.pl/neurologia/udar-mozgu/192016,wytyczne-z2018-roku-dotyczace-wczesnego-leczenia-pacjentow-zeswiezym-udarem-niedokrwiennym>, dostęp 19.11.2022.
72. ESC/EHRA/EACTS: *Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology*. European Heart Journal 2010; 31:2369–2429.

73. Wytyczne ESC 2020 dotyczące diagnostyki i leczenia migotania przedsionków opracowane we współpracy z European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS).
74. Trusz-Gluza M., Lubiński A. (red.): *Diagnostyka i leczenie migotania przedsionków*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2012.
75. Trusz-Gluza M., Lubiński A. (red.): *Migotanie przedsionków*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2009.
76. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al.: *Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study*. JAMA 2001; 285(18):2370–2375.
77. Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A. et al.: *Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study*. European Heart Journal 2006 Apr; 27(8):949–53. Epub 2006 Mar 9.
78. Kannel W.B., Abbott R.D., Savage D.D., McNamara P.M.: *Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: The Framingham Study*. N Engl J Med 1982; 306(17):1018–1022.
79. Levy S., Maarek M., Coumel P. et al.: *Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study*. The College of French Cardiologists. Circulation 1999 Jun 15; 99(23):3028–35.
80. Krahn A.D., Manfreda J., Tate R.B. et al.: *The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study*. Am J Med. 1995 May; 98(5):476–84.
81. Nieuwlaat R., Capucci A., Camm A.J. et al.: *Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation*. Eur Heart J 2005; 26:2422–2434.
82. Nabauer M., Gerth A., Limbourg T. et al.: *The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial*

management. *Europace* 2009; 11:423–434.

83. Diker E., Aydogdu S., Ozdemir M.: *Prevalence and predictors of atrial fibrillation in rheumatic valvular heart Disease*. *Am J Cardiol* 1996 Jan 1; 77(1):96-8.
84. Pizzetti F., Turazza F.M., Franzosi M.G. et al.: *Incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction: the GISSI-3 data*. *Heart* 2001; 86:527–532.
85. Jabre P., Roger V.L., Murad M.H. et al.: *Mortality Associated With Atrial Fibrillation in Patients With Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Circulation* 2011; 123:1587–1593.
86. Miyasaka Y., Barnes M.E., Gersh B.J.: *Incidence and mortality risk of congestive heart failure in atrial fibrillation patients: a community-based study over two decades*. *European Heart Journal* 2006; 27:936–941.
87. Anter E., Jessup M., Callans D.J. *Atrial Fibrillation and Heart Failure: Treatment Considerations for a Dual Epidemic*. *Circulation* 2009; 119:2516–2525
88. Wang T.J., Parise H., Levy D. et al.: *Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation*. *JAMA* 2004, 292(20):2471–7.
89. Kirchhof P., Auricchio A., Bax J. et al.: *Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETWORK (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA)*. *European Heart Journal* 2007; 28:2803–2817.
90. Gallagher M.M., Camm J.: *Classification of atrial fibrillation*. *Am J Cardiol* 1998; 82(8A):18N–28N.
91. Gažová A., Leddy J.J., Rexová M., et al.: *Predictive value of CHA2DS2-VASc scores regarding the risk of stroke and all-cause mortality in patients with atrial fibrillation (CONSORT compliant)*. *Medicine (Baltimore)* 2019 Aug;

98(31):e16560.

92. Berg D.D., Ruff C.T., Jarolim P., et al.: *Performance of the ABC Scores for Assessing the Risk of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48*. *Circulation* 2019 Feb 5; 139(6):760–771.
93. Gao X., Cai X., Yang Y., et al.: *Diagnostic Accuracy of the HAS-BLED Bleeding Score in VKA- or DOAC-Treated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Nov 22; 8:757087.
94. Czick M.E., Shapter C.L., Silverman D.I.: *Atrial Fibrillation: The Science behind Its Defiance*. *Aging Dis*. 2016 Oct 1; 7(5):635–656.
95. Rienstra M., Hobbelt A.H., Alings M. et al.: *Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial*. *European Heart Journal* 2018 Aug.; 39(32):2987–2996.
96. Bukowska A., Hammwoehner M., Corradi D. et al.: *Atrial thrombogenesis in atrial fibrillation Results from atrial fibrillation models and AF-patients*. *Herzschr Elektrophys* 2018; 29:76–83.
97. Boldt A., Scholl A., Resetar M.E. et al.: *ACE-inhibitor treatment attenuates atrial structural remodeling in patients with lone chronic atrial* . *Basic Res Cardiol* 2006; 101:261–267.
98. Filipiak K.: *Beta-adrenolityki w praktyce klinicznej — przykładowe scenariusze stosowania*. *Folia Cardiologica* 2014; 9(3):283–287.
99. Widecka K., Sołtysiak M.: *Wpływ nebiwololu na aortalne ciśnienie centralne i sztywność naczyń*. *Choroby Serca i Naczyn* 2014, 11(1):16–22.
100. Zhao J., Zhang X., Dong L., et al *The Many Roles of Statins in Ischemic Stroke*. *Current Neuropharmacology* 2014; 12:564–574.
101. Liao J.K., Laufs U.: *Pleiotropic effects of statins*. *Annu Rev Pharmacol*

Toxicol. 2005; 45:89–118.

102. Wang Ch., Liu P., Liao J.K.; *Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results*. Trends Mol Med. 2008 January; 14(1):37–44.
103. He L., Xu R., Wang J. et al.: *Prestroke statins use reduces oxidized low density lipoprotein levels and improves clinical outcomes in patients with atrial fibrillation related acute ischemic stroke*. BMC Neurology 2019; 19:240.

8. SPIS TABEL, SCHEMATÓW WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1. Skala oceny udaru National Institute of Health	37
Tabela 2. Klasyfikacja objawów związanych z migotaniem przedsionków wg European Heart Rhythm Association (skala EHRA).....	49
Tabela 3. Ocena ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo–zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków	52
Tabela 4. ocena ryzyka udaru niedokrwienego mózgu u chorych z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową	54
Tabela 5. Roczne ryzyko udaru	54
Tabela 6. Ocena ryzyka krwawienia u chorych z migotaniem przedsionków	56
Tabela 7. Charakterystyka badanej grupy	65
Tabela 8. Rodzaj migotania przedsionków w analizowanej populacji.....	67
Tabela 9. Rodzaj migotania przedsionków w grupie pacjentów z udarem.....	67
Tabela 10. Występowanie sercowo-naczyniowych chorób współistniejących z migotaniem przedsionków.....	72
Tabela 11. Występowanie sercowo-naczyniowych chorób współistniejących z migotaniem przedsionków w podgrupie pacjentów z udarem	72
Tabela 12. Zastosowanie ACEI/ARB u pacjentów z migotaniem przedsionków w kontekście wystąpienia udaru	73
Tabela 13. Zastosowanie antykoagulantów u pacjentów z migotaniem przedsionków w kontekście wystąpienia udaru	74
Tabela 14. Zastosowanie antykoagulantów u pacjentów z migotaniem przedsionków w kontekście rodzaju migotania przedsionków.....	75
Tabela 15. Zastosowanie leków antyarytmicznych u pacjentów z migotaniem przedsionków w kontekście wystąpienia udaru	76
Tabela 16. Zastosowanie betablokerów u pacjentów z migotaniem przedsionków w kontekście wystąpienia udaru.....	77
Tabela 17. Zastosowanie statyn u pacjentów z migotaniem przedsionków w kontekście wystąpienia udaru	78
Tabela 18. Analiza rodzaju leków przyjmowanych przez pacjentów przed wystąpieniem udaru	79

Tabela 19. Tabela 19. Wartości ilorazu szans wystąpienia udaru w zależności od istnienia badanego czynnika	80
Tabela 20. Wyniki wieloczynnikowej regresji logistycznej dla określenia wpływu wybranych zmiennych objaśniających na ryzyko wystąpienia udaru.	82

Spis schematów

Schemat 1. Czynniki ryzyka wystąpienia AF	48
Schemat 2. 4S-AF: standaryzowana charakterystyka AF	51
Schemat 3. Wielospecjalistyczny, skonsolidowany zespół leczący AF.....	58

Spis wykresów

Wykres 1. Zapadalność na udar niedokrwienny	16
Wykres 2. Zapadalność na udar niedokrwienny w Polsce w latach 1990–2017 w przeliczeniu na 100 tys. ludności danej płci	16
Wykres 3. Zgony w powodu udaru niedokrwiennego	17
Wykres 4. Główne powody śmierci na świecie	17
Wykres 5. Zgony z powodu udaru niedokrwiennego w Polsce w latach 1990–2017 w przeliczeniu na 100 tys. ludności danej płci	18
Wykres 6. Liczba DALYs z powodu udaru niedokrwiennego w Polsce w latach 1990–2017 w przeliczeniu na 100 tys. ludności danej płci	20
Wykres 7. Rozkład grupy badanej pod względem wieku i płci	66
Wykres 8. Rozkład migotania przedsionków w całej badanej populacji oraz w grupie pacjentów z udarem	68
Wykres 9. Rozkład punktacji w skali CHA2DS2-VASc w całej analizowanej grupie	69
Wykres 10. Rozkład punktacji w skali CHA2DS2-VASc w całej analizowanej grupie	69
Wykres 11. Rozkład grupy badanej pod względem płci oraz korelacja płcie: udar	70
Wykres 12. Rozkład grupy badanej pod względem korelacji wiek-brak udaru ..	71
Wykres 13. Rozkład grupy badanej pod względem korelacji wiek-udar	71
Wykres 14. Zastosowanie ACEI/ARB u pacjentów z migotaniem przedsionków w	

kontekście wystąpienia udaru	74
Wykres 15. Zastosowanie antykoagulantów u pacjentów z migotaniem przedsionków w kontekście wystąpienia udaru	75
Wykres 16. Zastosowanie antykoagulantów u pacjentów z migotaniem przedsionków w kontekście rodzaju migotania przedsionków.....	76
Wykres 17. Zastosowanie leków antyarytmicznych u pacjentów z migotaniem przedsionków w kontekście wystąpienia udaru	77
Wykres 18. Zastosowanie betablokerów u pacjentów z migotaniem przedsionków w kontekście wystąpienia udaru.....	78
Wykres 19. Zastosowanie statyn u pacjentów z migotaniem przedsionków w kontekście wystąpienia udaru	79

Spis rysunków

Rysunek 1. Zapadalność na udar w populacji światowej na 100 tys. osób	14
Rysunek 2. Rozpowszechnianie migotania przedsionków na świecie	41
Rysunek 3. Kalkulator ryzyka krwawienia ABC	55
Rysunek 4. Kalkulator ryzyka wystąpienia udaru ABC	57