

*Lek. Anna Jankiewicz-Bloch*

" OCENA SKUTECZNOŚCI KARDIOWERSJI  
ELEKTRYCZNEJ U PACJENTÓW Z PRZETRWAŁYM  
MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW POPRZEDZONEJ  
MONO- I POLIFARMAKOTERAPIĄ  
ANTYARYTMICZNĄ"

„Assessment of the effectiveness of electrical cardioversion in  
patients with persistent atrial fibrillation preceded mono- and  
polypharmacological antiarrhythmic therapy”

*Praca doktorska*

Promotor: prof. dr hab. n.med. Jacek Gajek

*WROCLAW 2024*

## **Streszczenie w języku polskim**

Migotanie przedsionków jest obecnie najczęściej występującą arytmia nadkomorową na świecie, głównie wśród osób starszych z licznymi chorobami współtowarzyszącymi. Stanowi istotny problem zdrowotny jak i ekonomiczny. W swoim nieskoordynowanym elektrofizjologicznie przebiegu doprowadza często do pogorszenia funkcji hemodynamicznej układu sercowo-naczyniowego, a także zwiększa ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, co stanowi najczęstsze wskazania do hospitalizacji w przebiegu arytmii. Złożona etiologia, jak i patomechanizmy rządzące migotaniem przedsionków sprawiają, iż ograniczenie występowania napadów arytmii oraz jej długofalowa kontrola są trudne i wymagają dużego doświadczenia klinicznego. Objawowość AF jest zróżnicowana i trudna do wykrycia przed wystąpieniem powikłań, co w aktualnych wytycznych AHA/ESC stało się podstawą do opracowania strategii wykrywania i monitorowania arytmii w oparciu o integrację licznych środowisk medycznych, na każdym szczeblu opieki w systemie ochrony zdrowia, i jednocześnie angażującą samego pacjenta w proces diagnostyczno-terapeutyczny. Wśród najpopularniejszych schematów farmakoterapii nieutralonych epizodów migotania przedsionków wyróżnia się kontrolę częstości rytmu serca, jak i kontrolę częstości rytmu komór - ocena ich skuteczności leżała u podłoża dwóch głównych badań RACE i AFFIRM. W dobieraniu odpowiedniego sposobu leczenia zwraca się uwagę na liczne czynniki zależne od pacjenta, współistniejące choroby, jak i profil wybieranych leków. Dostępność leków przeciwarrytmicznych w Polsce jest dość ograniczona, a skuteczność większości z nich nie jest często zadowalająca. Dobór odpowiedniej terapii może więc nastroczać nie lada trudności, szczególnie jeśli ważne jest w niej połączenie zarówno bezpieczeństwa, skuteczności jak i dobra pacjenta w prowadzeniu leczenia. Leki antiarytmiczne można klasyfikować zarówno na podstawie ich profilu działania, jak też szczególnych wskazań do zastosowania. Niestety nie istnieją uniwersalne schematy lekowe, które zagwarantują nam najlepszą skuteczność i bezpieczeństwo farmaceutyków w doborze terapii.

Poza doбором odpowiedniej terapii farmakologicznej w przypadku arytmii, jaką jest migotanie przedsionków, można zastosować kardiowersję elektryczną. Jest ona zabiegiem mającym na celu przywrócenie rytmu zatokowego u pacjenta z arytmia nadkomorową lub komorową, przy użyciu prądu stałego, który zostaje zsynchronizowany z zapisem ekg. Podział KE można podzielić w oparciu o czas wykonania zabiegu (planowa, pilna), lokalizację elektrod (przezskłatkowa, przezprzełykowa, nasierdziowa, wewnątrzsercowa), rodzaj użytego prądu czy miejsce przyłożenia elektrod. Historia opisów wpływu energii elektrycznej na organizm sięga XVIII wieku, odnotowując głównie przypadki doświadczeń na zwierzętach. Dopiero Beck i wsp. zastosowali pierwszą skuteczną defibrylację ludzkiego serca w 1947 roku. Następnie Zoll i wsp. opracowali metodę przezskłatkowej defibrylacji u ludzi w przypadku migotaniu komór. W latach 60. XX wieku nastąpił gwałtowny przełom w dziedzinie zastosowania prądu stałego u pacjentów z arytmiami komorowymi i nadkomorowymi, kiedy to w 1962 roku Lown i wsp. dokonali porównania stosowania prądu stałego i przemiennego w kardiowersji, wykazując przewagę tego pierwszego w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania. Główne wskazania do zabiegu to stabilne, jak i niestabilne hemodynamicznie arytmie z podłożem mechanizmu fali nawrotnej – nadkomorowe oraz komorowe. Przebieg kardiowersji elektrycznej opiera się o ściśle określone protokoły i jak każdy zabieg obarczony jest ryzykiem powikłań, które stały się podstawą do naukowych analiz i prac badawczych.

Definicja skuteczności kardiowersji elektrycznej opisuje taką procedurę, która prowadzi do przerwania AF, co udokumentowane jest obecnością co najmniej 2 następujących po sobie załamków P po wyładowaniu elektrycznym w zapisie ekg. Według dostępnych danych statystycznych skuteczność zabiegu kardiowersji elektrycznej ocenia się na ok.75-95%. Częstość nawrotów AF szacuje się na ok.10% po pierwszym rozpoznanym incydencie arytmii i wzrasta o 5% z każdym kolejnym rokiem. Na skuteczność KE wpływ mają następujące czynniki: wiek, wady zastawki mitralnej, wymiary lewego przedsionka, czas trwania arytmii, przyczyna arytmii, ilość wcześniejszych nawrotów arytmii, występowanie zaburzeń przewodzenia przedsionkowego oraz wyższa częstotliwość rytmu serca, dobór leku antyarytmicznego oraz technika wykonania zabiegu.

Przedstawiona rozprawa w ocenie retrospektywnej analizuje skuteczność elektrycznej kardiowersji u pacjentów poddanych mono – jak i polifarmakoterapii antyarytmicznej z przetrwałym migotaniem przedsionków. Grupa badawcza składała się z grupy 130 osób z przetrwałym migotaniem przedsionków, zróżnicowanej pod względem wieku, chorobowości i płci. Kobiety stanowiły 46,2%, a mężczyźni 53,8% badanych. Średnia wieku wynosiła 69 lat, najstarszy pacjent miał 95 lat, a najmłodszy miał 32 lata. Wśród pacjentów byli zarówno ci, u których wykonywano już w przeszłości zabieg kardiowersji elektrycznej, a także ci, u których procedura była pierwszorazowa. Kryteria włączenia do badania były następujące:

- wyrażona świadoma zgoda na udział w badaniu,
- obecność migotania przedsionków w 12-odprowadzeniowym zapisie elektrokardiograficznym w dniu kwalifikacji oraz w dniu zabiegu kardiowersji elektrycznej,
- ocena wartości frakcji wyrzutowej w badaniu echokardiograficznym w opcji 2D oraz z funkcją Doppler (wartość LVEF kwalifikująca do badania >39%).

Następnie pacjentów podzielono na dwie grupy badawcze poddane wzajemnej kontroli:

- grupa 1. - chorzy, u których stosowano monofarmakoterapię (amiodaron lub propafenon, lub lek betaadrenolityczny: nebiwolol/ bisoprolol/ karwedilol) - w sumie 72 pacjentów,
- grupa 2. - chorzy, u których stosowano polifarmakoterapię (w.w leki w różnych kombinacjach) – w sumie 58 pacjentów;

Farmakoterapia prowadzona była min. 3 tygodnie przed planową kardiowersją elektryczną, a następnie kontynuowana do czasu kontroli (w max okresie do 12 miesięcy) - dobór leków opierał się o preferencje pacjenta, dostępność preparatów, jak również bezpieczeństwo stosowanej terapii. Pacjentom bez dotychczasowego leczenia antykoagulacyjnego, na min. 3 tygodnie przed zabiegiem KE, wdrożono doustną farmakoterapię w ramach profilaktyki chorób zakrzepowo-zatorowych, a następnie kontynuowano co najmniej do czasu kontroli.

Skuteczność długoterminowa w utrzymaniu rytmu zatokowego po kardiowersji elektrycznej została oparta o parametry zapisu ekg - obecność migotania przedsionków lub jego brak, wykonanego w ramach wizyty kontrolnej w poradni specjalistycznej lub pobytu szpitalnego w okresie max. do 12 miesięcy od zabiegu. Ponadto w rozprawie oceniono korelacje między utrzymaniem rytmu zatokowego w każdej z podgrup badawczych (pacjenci z mono – lub polifarmakoterapią) z następującymi zmiennymi – wartość hemoglobiny, objętość krwinki czerwonej, wielkość lewego przedsionka w badaniu echokardiograficznym, schorzenia współistniejące - choroba niedokrwienna serca, cukrzyca typu 2.

Główne hipotezy, które starano się zweryfikować w pracy, były następujące:

- jaka jest skuteczność KE u pacjentów z przetrwałym AF poddanych mono- lub

polifarmakoterapii antyarytmicznej w ocenie długoterminowej (max do 12 miesięcy od zabiegu) ?

- czy polifarmakoterapia antyarytmiczna ma istotny statystycznie wpływ na skuteczność planowej KE u pacjentów z przetrwałym AF?

- czy monofarmakoterapia antyarytmiczna ma istotny statystycznie wpływ na skuteczność planowej KE u pacjentów z przetrwałym AF?

- czy monofarmakoterapia antyarytmiczna jest skuteczniejsza niż polifarmakoterapia w utrzymaniu rytmu zatokowego (RZ) po planowej KE u chorego z przetrwałym AF?

Ponadto sformułowano i weryfikowano poniższe hipotezy dodatkowe:

- jaki wpływ na utrzymanie RZ u pacjentów po KE przetrwałego AF mają: wielkość lewego przedsionka, stężenie hemoglobiny, objętość krwinki czerwonej?

- czy choroba niedokrwienna serca lub cukrzyca typu 2 mogą mieć istotny statystycznie związek z nawrotem AF w badanych podgrupach?

Analiza statystyczna została wykonana w oprogramowaniu statystycznym R (w wersji 4.1.2). Zmienne kategoryjne opisano za pomocą liczby pacjentów i ich odsetka w stosunku do całej grupy. Zmienne ilościowe zostały scharakteryzowane za pomocą podstawowych statystyk opisowych obejmujących miary tendencji centralnej (średnia i mediana) oraz miary rozrzutu (odchylenie standardowe, przedział międzykwartyłowy i zakres). Rozkłady zmiennych ilościowych zostały zobrazowane za pomocą histogramów lub wykresów typu pudełko-wąsy. Do porównań poziomu skuteczności między podgrupami utworzonymi przez analizowane czynniki wykorzystano test chi-kwadrat Pearsona i dokładny test Fishera. Do identyfikacji czynników istotnie związanych ze skutecznością kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego przeprowadzono dwuetapową analizę regresji logistycznej. Dobór zmiennych do modelu wieloczynnikowego początkowo bazował na wartości p z modeli jednoczynnikowych, przy czym punktem odcięcia było  $p = 0,250$ . Następnie, zmienne niezależne do modelu wieloczynnikowego wybrano przy wsparciu procedury selekcji krokowej. Wyniki opisano za pomocą ilorazów szans z 95% przedziałami ufności. Ponadto wszystkie analizy statystyczne zakładały wartość poziomu istotności rzędu  $\alpha = 0,05$ . Wśród analizowanych zmiennych występowały: okres kontroli, rodzaj stosowanej farmakoterapii (z podziałem na mono- i politerapię), czynniki mogące wpływać na skuteczność terapii takie jak - wielkość lewego przedsionka, stężenie hemoglobiny, objętość krwinki czerwonej, choroba niedokrwienna serca oraz cukrzyca typu 2.

Przeprowadzona w poszczególnych etapach analiza dała odpowiedzi na postawione hipotezy, w których wykazano, że:

1. skuteczność kardiowersji elektrycznej w ocenie długoterminowej (z podziałem na grupy do 6 miesięcy i powyżej 6 miesięcy obserwacji) była wyższa i istotna statystycznie u pacjentów z grupy do 6 miesięcy obserwacji – utrzymanie rytmu zatokowego odnotowano u 56,9% badanych.

2. wpływ polifarmakoterapii antyarytmicznej na skuteczność kardiowersji elektrycznej w utrzymaniu rytmu zatokowego była najwyższa u badanych, u których w politerapii stosowano połączenie propafenon+beta-adrenolityk (70,6% pacjentów). Ponadto szansa na skuteczność kardiowersji elektrycznej w przypadku stosowania leków P+BB była trzykrotnie wyższa w porównaniu do szansy na skuteczność tegoż zabiegu u pacjentów, którzy stosowali inne kombinacje leków.

3. nie ma statystycznie istotnego wpływu monofarmakoterapii na skuteczność planowej KE u pacjentów poddanych badaniu, a najniższy poziom skuteczności był obserwowany wśród pacjentów, u których w monoterapii stosowano propafenon (25,0%).
4. nie ma statystycznie istotnej różnicy w skuteczności między mono- a polifarmakoterapią antyarytmiczną w utrzymaniu RZ u pacjentów po planowej KE. W przypadku pacjentów poddanych monoterapii odsetek tych, u których odnotowano utrzymanie rytmu zatokowego wynosił 47,9%, natomiast wśród osób poddanych politerapii było to 47,5%.
5. nie ma istotnej różnicy w skuteczności kardiowersji elektrycznej w utrzymaniu rytmu zatokowego w zależności od: wielkości lewego przedsionka, stężenia hemoglobiny, ani objętości krwinki czerwonej.
6. nie ma statystycznie istotnej zależności między skutecznością kardiowersji elektrycznej w utrzymaniu rytmu zatokowego, a występowaniem choroby niedokrwiennej serca, ani cukrzycy typu 2.

Przedstawione w rozprawie wyniki mogą być pomocne w ustaleniu optymalnej farmakoterapii u pacjentów poddanych planowej kardiowersji elektrycznej, ograniczeniu nawrotów arytmii po zabiegu KE oraz poprawie jakości i komfortu życia chorych. Ponadto stworzona baza danych może stanowić źródło informacji statystycznych, dotyczących prezentowanej grupy chorych, co może zostać użyte i włączone do ogólnego rejestru pacjentów poddawanych analogicznym procedurom.

### **Streszczenie w języku angielskim**

Atrial fibrillation is currently the most common supraventricular arrhythmia in the world, mainly amidst the elderly with numerous comorbidities. It is significant health and economic problem. In its electrophysiologically uncoordinated course, it often leads to deterioration of the hemodynamic function of the cardiovascular system and also increases the risk of thromboembolic complications, which are the most common indications for hospitalization in the course of arrhythmia. The complex etiology and pathophysiology of atrial fibrillation make limiting the occurrence of arrhythmia attacks and its long-term control difficult and require extensive clinical experience. The symptoms of AF are varied and difficult to detect before complications occur, which in the current AHA/ESC guidelines has become the basis for developing a strategy for detecting and monitoring arrhythmias based on the integration of numerous medical environments, at every level of care in the health care system, and at the same time engaging the patient in the diagnostic and therapeutic process. The most popular pharmacotherapy regimens for non-sustained episodes of atrial fibrillation include heart rate control and ventricular rate control – the assessment of their effectiveness was the basis for the two major RACE and AFFIRM studies. When selecting the appropriate treatment method, attention is paid to a number of patient-dependent factors, co-occurring diseases, and the profile of the selected drugs. The availability of antiarrhythmic drugs in Poland is quite limited, and the effectiveness of most of them is often not satisfactory. Choosing the right therapy can therefore be quite difficult, especially if it is important to combine safety, effectiveness, and the patient's well-being in the course of treatment. Antiarrhythmic drugs can be classified based on their action profile as well as specific indications for use. Unfortunately, there are no universal drug regimens that will guarantee the best efficacy and safety of

pharmaceuticals in the selection of therapy.

In addition to selecting the appropriate pharmacological therapy for arrhythmias such as atrial fibrillation, electrical cardioversion can be used. It is a procedure aimed at restoring sinus rhythm in a patient with supraventricular or ventricular arrhythmia, using direct current that is synchronized with the ECG recording. EC can be divided based on the time of the procedure (planned, urgent), electrode location (transthoracic, transesophageal, epicardial, intracardiac), type of current used or site of electrode application. The history of describing the effects of electrical energy on the body dates back to the 18th century, mainly through animal experiments. It was not until Beck et al. that the first successful defibrillation of the human heart was performed in 1974. Then Zoll et al. developed a method of transthoracic defibrillation in humans in the case of ventricular fibrillation. In the 1960s, there was a dramatic breakthrough in the use of direct current in patients with ventricular and supraventricular arrhythmias, when in 1962 Lown et al. compared the use of direct current and alternating current in cardioversion, showing the superiority of the former in terms of effectiveness and safety of use. The main indications for the procedure are stable and unstable hemodynamic arrhythmias with a reentry wave mechanism background - supraventricular and ventricular. The course of electrical cardioversion is based on strictly defined protocols and, like any procedure, is burdened with the risk of complications, which have become the basis for scientific analyses and research work. The definition of electrical cardioversion efficacy describes a procedure that leads to termination of AF, as documented by the presence of at least 2 consecutive P waves after an electrical shock in the ECG recording. According to available statistical data, the efficacy of electrical cardioversion is estimated at approximately 75-95%. The frequency of AF recurrence is estimated at about 10% after the first recognized arrhythmia event and increases by 5% with each subsequent year. The effectiveness of EC is influenced by the following factors: age, mitral valve defects, left atrial dimensions, duration of arrhythmia, cause of arrhythmia, number of previous arrhythmia recurrences, occurrence of atrial conduction disorders and higher heart rate, selection of antiarrhythmic drug and technique of the procedure.

The presented dissertation analyses the efficacy of elective electrical cardioversion in patients undergoing mono- and polypharmacological antiarrhythmic therapy with persistent atrial fibrillation in a retrospective evaluation. The research group consisted of 130 patients with persistent atrial fibrillation, diverse in terms of age, morbidity and gender. Women constituted 46,2% and men 53,8 % of the study participants. The average age was 69 years, the oldest patient was 95 years old and the youngest 32 years old. Among the patients were both those who had previously undergone electrical cardioversion and those who had undergone the procedure for the first time. The criteria for inclusion in the study were as follows:

- informed consent to participate in the study,
- presence of atrial fibrillation in a 12-lead electrocardiographic recording on the day of qualification and on the day of electrical cardioversion,
- assessment of the ejection fraction value in an echocardiographic examination in the 2D option and with the Doppler function (LVEF value qualifying for the study >39%). Then, the patients were divided into two study groups subjected to mutual control:
- group 1. - patients who received monopharmacotherapy (amiodarone or propafenone or beta-blocker: nebivolol/bisoprolol/carvedilol) - a total of 72 patients,
- group 2. - patients who received polypharmacotherapy (the above drugs in various

combinations) - a total of 58 patients;

Pharmacotherapy was conducted at least 3 weeks before the planned electrical cardioversion, and then continued until the control (in a maximum period of 12 months) - the selection of drugs was based on the patient's preferences, availability of preparations, as well as the safety of the therapy used. Patients without previous anticoagulant treatment were started on oral pharmacotherapy as a prophylaxis of thromboembolic diseases at least 3 weeks before the EC procedure, and then continued at least until the control.

Long-term efficacy in maintaining sinus rhythm after electrical cardioversion was based on ECG recording parameters - the presence or absence of atrial mobitination, performed during a follow-up visit in a specialist clinic or during a hospital stay within a maximum period of 12 months from the procedure. In addition, the study assessed the correlations between maintaining sinus rhythm in each of the study subgroups (patients with mono- or polypharmacotherapeutic treatment) with the following variables: hemoglobin value, red blood cell volume, left atrial size in echocardiographic examination, comorbidities: ischemic heart disease, type 2 diabetes.

The main hypotheses that were attempted to be verified in the study were as follows:

- what is the efficacy of EC in patients with persistent AF undergoing mono- or polypharmacological antiarrhythmic therapy in the long-term assessment (max. up to 12 months after the procedure)?
- does antiarrhythmic polypharmacy have a statistically significant effect on the efficacy of planned EC in patients with persistent AF?
- does antiarrhythmic monipharmacy have a statistically significant effect on the efficacy of planned EC in patients with persistent AF?
- is antiarrhythmic monopharmacy more effective than polypharmacy in maintaining sinus rhythm (SR) after planned EC in patients with persistent AF?

In addition, the following additional hypotheses were formulated and verified:

- what is the impact of the following on the maintenance of SR in patients after EC of persistent AF: left atrial size, hemoglobin concentration, red blood cell volume?
- can ischemic heart disease or type 2 diabetes have a statistically significant association with AF recurrence in the studied subgroups?

Statistical analysis was performed in R statistical software (version 4.1.2). Categorical variables were estimated using the number of patients and their percentage in relation to the entire group. Quantitative variables were characterized using basic descriptive statistics including measures of central tendency (mean and median) and measures of dispersion (standard deviation, interquartile range and range). Distributions of quantitative variables were visualized using histograms or box-and-whisker plots. Pearson's chi-square test and Fisher's exact test were used to compare the level of effectiveness between subgroups formed by the analyzed factors. Two-step logistic regression analysis was performed to identify factors significantly associated with the effectiveness of cardioversion in maintaining sinus rhythm. The selection of variables for the multivariate model was initially based on the p-value from univariate models, with the cut-off point being  $p=0.250$ . Then, independent variables from the multivariate model were selected using a stepwise selection procedure. The results were described using odds ratios with 95% confidence intervals. In addition, all statistical analyses assumed a significance level of  $\alpha = 0.05$ . The analyzed variables included: control period, type of pharmacotherapy (divided into mono- and polytherapy), factors that may affect the

efficacy of therapy, such as the size of the left atrium, hemoglobin concentration, red blood cell volume, ischemic heart disease and type 2 diabetes.

The analysis carried out in the individual stages provided answers to the hypotheses, which showed that:

1. the effectiveness of electrical cardioversion in the long-term assessment (divided into groups up to 6 months and over 6 months of observation) was higher and statistically significant in patients from the group of up to 6 months of observation - maintenance of sinus rhythm was noted in 56.9% of the examined.
2. the effect of antiarrhythmic polypharmacy on the effectiveness of electrical cardioversion in maintaining sinus rhythm was the highest in patients who received propafenone+beta-blocker combination in post-cardiotherapy (70.6% of patients). Moreover, the chance of electrical cardioversion being effective in the case of P+BB drugs was three times higher compared to the chance of this procedure being effective in patients who used other drug combinations.
3. there is no statistically significant effect of monopharmacotherapy on the efficacy of planned EC in the patients subjected to the study, and the lowest level of efficacy was observed in patients in whom propafenone was used in monotherapy (25.0%).
4. there is no statistically significant difference in the efficacy between mono- and polypharmacotherapy of antiarrhythmics in maintaining RZ in patients after planned EC. In the case of patients undergoing monotherapy, the percentage of those who noted the maintenance of atrial rhythm was 47.9%, while in those undergoing post-kit therapy it was 47.5%
5. there is no significant difference in the meaning of electronic cardioversion, in which the meaning depends on: the size of the left atrium, the use of hemoglobin, or red blood cells.
6. there is no statistically significant relationship between the difference in electronic cardioversion in the congestive switch, and which is ischemic heart disease, or the difference of type 2.

The results presented in the dissertation may be helpful in determining the optimal pharmacotherapy in patients undergoing planned electrical cardioversion, limiting arrhythmia recurrences after the EC procedure and improving the quality and comfort of life of patients. In addition, the created database may be a source of statistical information regarding the presented group of patients, which may be used and included in the general register of patients undergoing analogous procedures.