

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
we Wrocławiu

Lek. Anna Jankiewicz-Błoch

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

Praca doktorska

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

WROCLAW 2024

SPIS TREŚCI

Wykaz skrótów	4
Wstęp	5
<u>I Część teoretyczna:</u>	
1. Migotanie przedsionków	6
1.1 Definicja	6
1.2 Etiologia	7
1.3 Patofizjologia	8
1.4 Objawy kliniczne	9
1.5 Kryteria rozpoznania	10
1.6 Postępowanie terapeutyczne	11
2. Leczenie antyarytmiczne	12
2.1 Podział leków antyarytmicznych	12
2.2 Opis wybranych preparatów antyarytmicznych	13
2.2.1 Klasa Ic – propafenon	13
2.2.2 Klasa II - leki betaadrenolityczne	14
2.2.3 Klasa III – amiodaron	16
2.3 Strategie leczenia antyarytmicznego migotania przedsionków	18
2.4 Ocena skuteczności wybranych leków antyarytmicznych	19
3. Doustne leki antykoagulacyjne	24
3.1 Podział leków antykoagulacyjnych	24
3.2 Opis wybranych preparatów	28
3.2.1 Antagoniści witaminy K	28
3.2.2 Nowe doustne antykoagulanty	31
3.2.2a. Dabigatran	31
3.2.2b. Rywaroksaban	33
3.2.3 Podsumowanie	35
4. Kardiowersja elektryczna	36
4.1 Definicja i podział	37
4.2 Metody i technika wykonania zabiegu	37
4.3 Wskazania, przeciwwskazania do zabiegu	38
4.4 Powikłania zabiegu	39
4.5 Ocena skuteczności zabiegu	40
<u>II Część empiryczna:</u>	
5. Cele badania	41
6. Hipotezy badawcze	42
7. Materiał i metody	42
7.1 Charakterystyka grupy badawczej	42
7.2 Kryteria włączenia do badania	43
7.3 Kryteria wyłączenia z badania	43
7.4 Ocena zapisu ekg	43

7.5 Badanie echokardiograficzne	43
7.6 Zmienne dodatkowe – morfologia krwi, choroby współistniejące	43
7.7 Planowa kardiowersja elektryczna	44
7.8 Ocena długoterminowa	44
7.9 Metody analizy statystycznej	44
8. Wyniki analizy statystycznej	45
8.1 Charakterystyka grupy badawczej i skuteczność zabiegu kardiowersji w całej grupie	45
8.2 Zależność skuteczności zabiegu kardiowersji od wybranych czynników	51
8.3 Analiza czynników związanych z szansą na skuteczność kardiowersji	56
9. Dyskusja	61
10. Wnioski	64
11. Streszczenie w języku polskim	65
12. Streszczenie w języku angielskim	68
13. Spis tabel i rycin	72
14. Bibliografia	73

WYKAZ SKRÓTÓW:

A - amidaron

AF - ang. Atrial Fibrillation - migotanie przedsionków

AFl - ang. Atrial Flutter - trzepotanie przedsionków

AHA - ang. American Heart Association – Amerykańskie Stowarzyszenie Kardiologiczne

ALT - Aminotransferaza alaninowa

ANP - ang. Atrial Natriuretic Peptide – peptyd natriuretyczny typu A

APTT - ang. Activated Partial Thromboplastin Time – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji

AST - Aminotransferaza asparaginianowa

AVNRT - ang. Atrio-Ventricular Nodal Reentry Tachycardia – nawrotny częstoskurcz węzłowy

BB – beta-bloker

BNP - ang. Brain Natriuretic Peptide – peptyd natriuretyczny typu B

ChNS - Choroba niedokrwienna serca

eGFR - ang. estimation Glomerular Filtration Ratio – wskaźnik szacunkowej filtracji kłębuszkowej

EHRA - ang. European Heart Rhythm Association – Europejskie Stowarzyszenie Rytmu Serca

EKG - Elektrokardiogram

ESC - ang. European Society of Cardiology – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

HF - ang. Heart Failure – niewydolność serca

HIV - ang. Human Immunodeficiency Virus – ludzki wirus niedoboru odporności

HR - ang. Heart Rate – częstość rytmu serca / tętno

ICD - ang. Implantable Cardioverter Defibrillator – wszczepialny kardiowerter-defibrylator

KE - Kardiowersja elektryczna

LV - ang. Left Ventricular – lewa komora serca

LVEF - ang. Left Ventricular Ejection Fraction – frakcja wyrzutowa lewej komory

MAO - Monoaminoksydaza

MRI - ang. Magnetic Resonance Imaging – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

NOAC - ang. Novel Oral Anticoagulants - nowe doustne antykoagulanty

nsVT - ang. Nonsustained Ventricular Tachycardia – nieutrwalony częstoskurcz komorowy

NYHA - ang. New York Heart Association- Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

P - polfenon

POChP - Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc

RZ - ang. sinus rhythm – rytm zatokowy

SSRI - ang. selective serotonin reuptake inhibitor –selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny

sVT - ang. Sustained Ventricular Tachycardia – utrwalony częstoskurcz komorowy

T3- Trójiodotyronina

T4 - Tyroksyna

TIA - ang. Transient Ischemic Attack – przemijający atak niedokrwienny

TK - Tomografia komputerowa

TLPD - Trójpierscieniowe leki przeciwdepresyjne

TSH - hormon tyreotropowy / tyreotropina

UV-A - ang. Ultraviolet A – promieniowanie ultrafioletowe typu A

VKA - ang. Vitamin K Antagonists - antagoniści witaminy K

VT - ang. Ventricular Tachycardia – częstoskurcz komory

Zespół WPW – ang. Wolff-Parkinson-White syndrom - zespół Wolffa-Parkinsona-White'a

CZEŚĆ TEORETYCZNA

Wstęp

Migotanie przedsionków jest obecnie najczęściej występującą arytmia nadkomorową na świecie, przede wszystkim wśród osób starszych obciążonych licznymi chorobami współtowarzyszącymi. Stanowi istotny problem zdrowotny, a także ekonomiczny. Jego nieskoordynowany elektrofizjologicznie przebieg doprowadza często do pogorszenia funkcji hemodynamicznej układu sercowo-naczyniowego oraz zwiększa ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych – stanowią one najczęstsze wskazania do hospitalizacji w przebiegu arytmii. Złożona etiologia jak i patomechanizm migotania przedsionków sprawiają, iż ograniczenie występowania napadów arytmii i jej długofalowa kontrola są trudne do osiągnięcia i wymagają dużego doświadczenia klinicznego. Objawy kliniczne AF są zróżnicowane i trudne do wykrycia przed wystąpieniem powikłań, co w aktualnych wytycznych AHA/ESC zaowocowało opracowaniem strategii wykrywania i monitorowania arytmii w oparciu o integrację licznych środowisk medycznych, na każdym szczeblu opieki systemu ochrony zdrowia. Zwiększył się również udział samego pacjenta w całym procesie diagnostyczno-terapeutycznym.

Wśród najczęściej stosowanych schematów farmakoterapii nieutralonych epizodów migotania przedsionków wyróżnia się: kontrolę częstości rytmu serca oraz kontrolę częstości rytmu komór. W doborze odpowiedniego sposobu leczenia należy zwracać uwagę na liczne czynniki zależne od pacjenta, w tym współistnienie wielu chorób, a także na profil działania wybieranych leków. Dostępność leków przeciwarytmicznych w Polsce jest ograniczona, a ich skuteczność jest często niezadowalająca. Dobór odpowiedniej terapii może nastręczać wiele trudności, szczególnie jeśli ważne jest w niej połączenie zarówno bezpieczeństwa, skuteczności danych farmaceutyków oraz dobra pacjenta poddanego leczeniu. Nie istnieją uniwersalne schematy lekowe, które gwarantowałyby najlepszą skuteczność i bezpieczeństwo farmaceutyków w doborze terapii.

Jedną z możliwości skutecznego, szybkiego leczenia epizodów AF, choć obciążonego licznymi powikłaniami, jest kardiowersja elektryczna. Z definicji jest to zabieg mający na celu przywrócenie rytmu zatokowego u pacjenta z arytmia nadkomorową lub komorową, przy użyciu prądu stałego, który zostaje zsynchronizowany z zapisem ekg -ramieniem zstępującym załamka R. Podział kardiowersji elektrycznej obejmuje: czas jej wykonania, lokalizację i miejsce przyłożenia elektrod czy też zastosowany rodzaj prądu. Wskazania do wykonania KE są dość szerokie, lecz jak każdy zabieg niesie też określone powikłania. Skuteczność zabiegu sięga ponad 90%, a jego powodzenie można zwiększyć stosując odpowiednią terapię farmakologiczną.

W schemacie terapii AF nieodzowne miejsce zajmuje leczenie przeciwzakrzepowe.

Stosuje się je celem prewencji udarów mózgowych oraz incydentów zakrzepowo-zatorowych (terapia antagonistami wit. K obniża ryzyko związane z udarami nawet o 60%). Włączając leczenie p/zakrzepowe zaleca się używanie dwóch skal – oceniającą ryzyko zakrzepowo-zatorowe (CHA2DS2-VASc) oraz oceniającą ryzyko krwawienia (HAS-BLED). Określone wskazania, jak i przeciwwskazania do konkretnych preparatów farmakologicznym wyznaczają zakres możliwości stosowania antykoagulacji u chorych z migotaniem przedsionków. Rodzaj leków przeciwrzepliwych dostępnych w Polsce jest dość szeroki, co daje możliwości doboru optymalnej terapii w oparciu o wskazania kliniczne, jak i preferencje pacjenta.

Przedstawiona poniżej praca odnosi się do oceny skuteczności określonych schematów leczenia zarówno przygotowujących do kardiowersji elektrycznej, jak również kontynuowanych po przeprowadzonym zabiegu. Opisano w niej również schemat działania, profil farmakokinetyczny i ocenę skuteczności, potwierdzoną w badaniach naukowych, konkretnych leków dostępnych w Polsce i używanych w terapii epizodów nieutralowanego migotania przedsionków. Ponadto skupiono się również na szczegółowym opisie zabiegu kardiowersji elektrycznej, wskazaniach do wykonania oraz ocenie skuteczności KE. Jeden z rozdziałów poświęcono tematyce leczenia antykoagulacyjnego, jako nieodzownego elementu terapii migotania przedsionków.

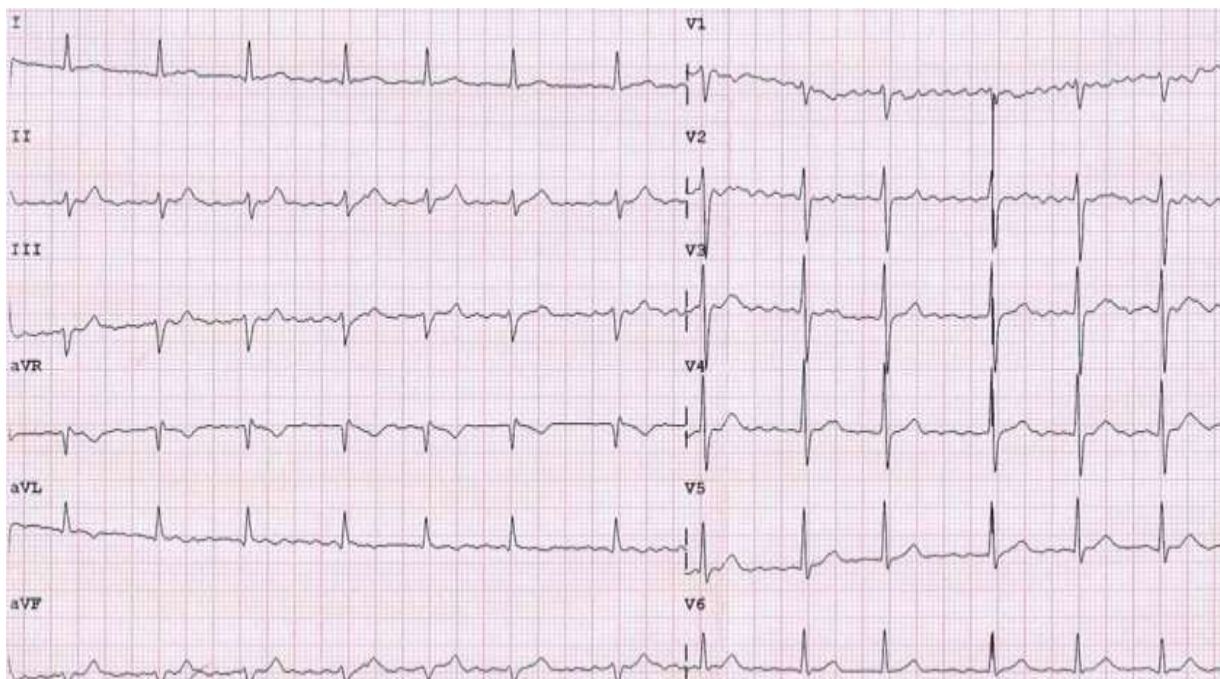
1. Migotanie przedsionków

1.1 Definicja

Obecnie, pomimo postępu w diagnostyce i leczeniu migotania przedsionków (AF), pozostaje ono najczęstszą arytmia nadkomorową. Z definicji AF cechuje szybka (powyżej 350 uderzeń/min) i

nieskoordynowana aktywacja przedsionków, której towarzyszy niemierny rytm komór (wykluczając przypadki całkowitego bloku przewodzenia przedsionkowo-komorowego). Wspólnie

zjawiska te doprowadzają do utraty efektywności hemodynamicznej skurczu mięśnia sercowego, średnio o 15-30% w zależności od towarzyszących schorzeń [1,2]. Ponadto czas trwania migotania przedsionków ma znaczący, ujemny wpływ na czynność samych przedsionków – według Manninga i wsp. po około 2 tygodniach trwania AF prawidłowa czynność przedsionków wracała po skutecznej kardiowersji w ciągu doby, natomiast 6-tygodniowe AF wydłużało ten czas do miesiąca [63]. Rycina nr 1 przedstawia zapis EKG spoczynkowego w trakcie trwania migotania przedsionków.



Ryc.1. Zapis migotania przedsionków.

Szacuje się, że ok. 3% populacji ogólnej >19 r.ż. cierpi z powodu migotania przedsionków. Częściej arytmia dotyczy mężczyzn niż kobiet – w 2010 roku szacowano ilość przypadków AF na świecie na ok. 20,9 mln u mężczyzn i 12,6 mln u kobiet. Zapadalność jest większa w krajach rozwiniętych [4,5]. W przeważającej części chorują osoby starsze, z dodatkowymi schorzeniami- kardiologicznymi jak i niekardiologicznymi [1,4]. W przedziale wiekowym 60-69 lat choruje 4,2% populacji, w grupie 70-79 lat ok. 9,7% populacji, a w przedziale 80-89 lat wartość sięga 13,4% [79]. Należy zaznaczyć, iż migotanie przedsionków jest niezależnie związane ze zwiększoną umieralnością (porównywalnie w populacji mężczyzn i kobiet) [6]. Arytmia ta zwiększa chorobowość z powodu m.in. niewydolności krążenia oraz udarów mózgowych [3]. Wszystko to sprawia, że hospitalizacje z powodu AF i jego powikłań rosną z roku na rok, co przyczynia się do znacznego zwiększenia kosztów opieki i terapii w systemie ochrony zdrowia.

1.2. Etiologia

Etiologia migotania przedsionków jest złożona. Na występowanie arytmii wpływa duża liczba czynników. Stany chorobowe, które zwiększają ryzyko powstawania AF dzielimy na związane bezpośrednio z układem sercowo-naczyniowymi oraz kwalifikowane jako przyczyny pozasercowe [1]. Jeśli AF ma początek we wczesnym wieku to jego przyczynę z dużym prawdopodobieństwem możemy oprzeć na komponencie dziedzicznym (zmiany strukturalne w „młodym” sercu są rzadsze niż u osób starszych) [9]. Szacuje się, że co najmniej 14 wariantów polimorfizmu genów zwiększa ryzyko AF, a około 30% osób z AF może być nosicielami mutacji genetycznych sprzyjających występowaniu tej arytmii [10]. Najważniejsze warianty polimorfizmu nukleotydów kodowane są przez geny umiejscowione na ramieniu krótkim chromosomu 4. Taki polimorfizm genetyczny modyfikuje ryzyko AF ok. 7-krotnie [11]. Czynniki etiologiczne migotania przedsionków przedstawia tabela nr 1.

Przyczyny sercowe	Przyczyn pozasercowe
<p>Nadciśnienie tętnicze</p> <p>Wady wrodzone serca z przeciekiem międzyprzedsionkowym</p> <p>Wady zastawkowe nabyte (przede wszystkim wady zastawki mitralnej)</p> <p>Choroba niedokrwienna serca</p> <p>Kardiomiopatie (częściej rozstrzeniowa)</p> <p>Zapalenie osierdzia</p> <p>Infekcyjne zapalenie wsierdzia</p> <p>Zaburzenia przewodzenia i automatyzmu mięśnia sercowego</p> <p>Przebyte operacje serca</p> <p>Nowotwory serca (również przerzutowe)</p> <p>Choroby układowe z zajęciem serca (np. skrobiawica, sarkoidoza)</p>	<p>Nadczynność tarczycy</p> <p>Ostre zakażenia</p> <p>Choroby płuc</p> <p>Obturacyjny bezdech senny</p> <p>Guz chromochłonny</p> <p>Cukrzyca</p> <p>Otyłość</p> <p>Przewlekła choroba nerek</p> <p>Znieczulenie ogólne</p> <p>Substancje uzależniające – alkohol, narkotyki, kofeina</p> <p>Leki – np. beta-mimetyki</p>

Tab. 1. Czynniki etiologiczne migotania przedsionków.

1.3 Patofizjologia

Liczne czynniki etiologiczne zapoczątkowują złożone procesy patofizjologiczne będące podstawą występowania epizodów migotania przedsionków. W mechanizmach patofizjologicznych wyróżnia się przebudowę strukturalną i zaburzenia elektrofizjologiczne. Przebudowa strukturalna to złożony proces, który dotyczy reorganizacji struktury mięśnia serca, również na poziomie miocytów i dysfunkcji kanałów jonowych, a także zmian w obrębie śródbłonna naczyń i w układzie autonomicznym [1,3]. Główne zmiany patofizjologiczne leżące u podłoża AF to:

- włóknienie śródmiąższowe i zastępowanie czynnego mięśnia sercowego tkanką włóknistą,
- nacieczenie zapalne macierzy pozakomórkowej, w tym tkanką tłuszczową u osób otyłych,
- odkładanie się amyloidu – jako efekt starzenia się komórek, nasilenia schorzeń towarzyszących, np. niewydolności serca i choroby wieńcowej,
- przebudowa kanałów jonowych z towarzyszącą niestabilnością gospodarki jonów wapniowych (przeładowanie kardiomiocytów jonami Ca, spadek liczby kanałów typu L, skrócenie okresu refrakcji),
- redystrybucja połączeń szczelinowych – wraz z zaburzenia gospodarki wapniowej przyczynia się do powstawania zaburzeń przewodzenia i ognisk ektopii,
- zmiany w obrębie miocytów – przerost, apoptoza lub martwica komórek,
- zmiany w obrębie naczyń mikrokrążenia i przebudowa wsierdzia – którym sprzyja miażdżyca i niedokrwienie; jest to także stan prozakrzepowy, co wiąże się z długoterminowym ryzykiem niedokrwienia mózgowego nawet przy krótkotrwałych epizodach AF,
- nadmierna aktywacja układu współczulnego (głównie w niewydolności serca i nadciśnieniu tętniczym).

Wśród teorii elektrofizjologicznych powstawania migotania przedsionków na uwagę

zasługują dwie z nich – ogniskowa inicjacja z podtrzymywaniem arytmii oraz hipoteza wielu fal pobudzenia wewnątrzprzedsionkowego. W pierwszej tezie opublikowanej przez Haissaguerre i wsp. uważa się, iż w mechanizmie napadu migotania przedsionków istotne są zmiany ogniskowej aktywności w okolicy żył płucnych, rzadziej zatocze wieńcowej czy żyły głównej górnej. Nie pozwalają one na jednolitą aktywację przedsionków i prowadzą do szybkiego, chaotycznego przewodzenia pobudzeń tworzących arytmie. Mechanizmem tej ogniskowej aktywności może być zarówno aktywność wyzwalana (ektopia) jak i zjawisko fal reentry. Badania histologiczne ognisk ektopii pokazały, iż wnikająca mięśniówka przedsionków do w.w. miejsc może być odpowiedzialna za opisany mechanizm powstawania arytmii (mięśniówka charakteryzuje się krótszym okresem refrakcji). Przewodzenie przedwczesnych pobudzeń z ognisk ektopii do lewego przedsionka oraz zróżnicowanie właściwości elektrycznych sąsiadujących tkanek inicjują nawracające fale pobudzenia. Liczne fale mikroreentry wykazują się propagacją różnych frontów pobudzeń w obrębie przedsionków i powstawaniem samonapędzających się fal wtórnych, co następnie sprzyja rozprzestrzenianiu i utrzymywaniu się arytmii [12]. Ta hipoteza, szczególnie u osób bez choroby organicznej serca, może odpowiadać za powstawanie napadów migotania przedsionków. Natomiast według teorii małych fal - hipotezy wysuniętej przez Moe i Abildskova, za powstawanie arytmii odpowiada kilka niezależnych fal pobudzenia krążących w obrębie mięśnia przedsionków. Prowadzą one do ciągłej aktywacji mięśnia sercowego i podtrzymywania arytmii. Im większa liczba małych fal, tym epizod AF może trwać dłużej, co daje możliwości powiązania tego mechanizmu z występowaniem arytmii u pacjentów z przetrwałym lub utrwalonym migotaniem przedsionków [13].

1.4 Objawy kliniczne

Objawy kliniczne migotania przedsionków są zróżnicowane i zależą przede wszystkim od: kwestii osobniczej, szybkości arytmii, wydolności układu krążenia oraz chorób współistniejących. Do najczęstszych objawów podmiotowych arytmii, które zgłaszają chorzy należą: kołatanie serca, osłabienie, upośledzona tolerancja wysiłku, zawroty głowy, poty, duszność spoczynkowa, omdlenia [1,3]. Podkreślić należy, iż u tego samego pacjenta każdy przypadek migotania przedsionków może być zarówno objawowy jak i niemy klinicznie [3]. Objawowe AF często znacząco pogarsza jakość życia chorego (dotyczy to nawet 30% objawowych pacjentów). Do ilościowej oceny nasilenia objawów arytmii służy skala zaproponowana przez *European Heart Rhythm Association* (EHRA) (tab. 2.), którą można również wykorzystać do podejmowania decyzji terapeutycznych w dalszym procesie leczenia [3].

Klasa skali EHRA (zmodyfikowana)	Objawy	Opis
1	Brak	Brak objawów klinicznych
2a	Niewielkie	Objawy nie mają wpływu na zwykłą codzienną aktywność
2b	Umiarkowane	Objawy dokuczliwe, ale nie ograniczają zwykłej aktywności dziennej
3	Ciężkie	Normalna codzienna aktywność ograniczona
4	Inwalidyzujące	Zwykła codzienna aktywność zostaje przerwana

Tab. 2. Zmodyfikowana skala nasilenia objawów migotania przedsionków według EHRA.

1.5 Kryteria rozpoznania

Rozpoznanie migotania przedsionków opiera się najczęściej o typowy obraz AF zarejestrowany w EKG (spoczynkowym, wysiłkowym lub holterowskim)– niemiarywość zupełna pomiędzy odstępami R-R oraz brak załamka P, który zastąpiony jest falą f o różnym napięciu. Znaczenie diagnostyczne ma epizod, którego czas trwania wynosi co najmniej 30s w zapisie EKG (np. w badaniu holterowskim) [1,3]. Wśród innych narzędzi diagnostycznych ważną rolę odgrywa echokardiografia. Możemy w niej wykazać strukturalne zmiany w obrębie mięśnia sercowego, będące albo przyczyną wystąpienia AF, albo powikłaniem długotrwałego epizodu arytmii. Ponadto przydatne mogą być: badania laboratoryjne krwi (ważne dla rozpoznania przyczyn pozasercowych), a także rtg klatki piersiowej, TK lub MRI serca [1].

W zależności od czasu trwania, samoograniczenia się napadu i objawów klinicznych migotanie przedsionków możemy podzielić na 5 typów [3]:

- AF rozpoznane po raz pierwszy,
- napadowe AF,
- przetrwale AF,
- długotrwanie przetrwale AF,
- utrwalone AF (tab. 3.)

Postać AF	Definicja
AF rozpoznane po raz pierwszy	Arytmia nie była dotychczas rozpoznawana bez względu na czas trwania i nasilenie objawów
Napadowe AF	Arytmia ustępuje samoistnie najczęściej do 48 godz. albo została poddana kardiowersji elektrycznej do 7 dni
Przetrwałe AF	Arytmia trwa dłużej niż 7 dni, włącznie z epizodami poddanymi kardiowersji elektrycznej
Długotrwale przetrwałe	Arytmia trwająca rok lub więcej, jeżeli wybrano strategię kontroli rytmu serca
Utrwalone AF	Arytmia, która została zaakceptowana przez pacjenta i lekarza, zrezygnowano z decyzji o kontroli rytmu serca

Tab. 3. Typy migotania przedsionków.

W większości sytuacji, w których występuje AF, nie można u jednego pacjenta przypisać konkretnego typu arytmii na stałe. Niestety u wielu z nich migotanie przedsionków ulega progresji od krótkich do dłuższych i częstych napadów. Tylko u ok.2-3% chorych możliwe jest utrzymywanie się AF jako napadowego przez wiele lat [14]. Przypuszcza się, iż u znacznej części pacjentów ze względu na czas trwania choroby, częstość napadów, klasyfikacja AF do przetrwałych lub utrwalonych będzie się sukcesywnie zwiększać .

1.6 Postępowanie terapeutyczne

W wytycznych AHA/ESC z 2016 r. podkreślono znaczącą rolę zintegrowanego procesu postępowania terapeutycznego u pacjentów z migotaniem przedsionków, niezależnie od czasu jego trwania. Szczególny nacisk położono na możliwości leczenia pacjenta w sposób zintegrowany, tzn. taki, w który zaangażowane będą różne jednostki systemu opieki zdrowotnej - od lekarzy i personelu POZ po lekarzy specjalistów (kardiologów, neurologów) oraz personelu szpitalnego [3]. Takie podejście umożliwi szybsze wykrycie arytmii zanim wystąpią powikłania z nią związane. W postępowaniu terapeutycznym podkreślono istotną rolę samego pacjenta, który powinien w proces leczniczy zostać odpowiednio wdrożony i mieć poczucie współodpowiedzialności za stosowane leczenie. Dzięki temu możliwe stanie się osiągnięcie lepszych wyników terapii, co ma bezpośredni związek z przestrzeganiem zaleceń lekarskich, jak też doborze optymalnej farmakoterapii. Wzajemne przenikanie się kilku płaszczyzn składających się na całość procesu terapeutycznego jest istotnie ważne dla poprawy jakości życia pacjenta z migotaniem przedsionków.

Z uwagi na często bezobjawowy przebieg arytmii, szczególnie u osób starszych i obciążonych dodatkowymi chorobami, personel medyczny odgrywa istotną rolę w wykrywaniu

AF, a następnie doborze spójnego postępowania diagnostyczno-leczniczego [3]. We wstępnej ocenie chorego z migotaniem przedsionków rozpoznanym de novo, bierze się pod uwagę następujące elementy:

- stabilność hemodynamiczną;
- obecność czynników wywołujących arytmie;
- ryzyko udaru mózgowego lub potrzebę leczenia przeciwzakrzepowego;
- częstość rytmu komór lub potrzebę kontroli rytmu komór;
- objawowość uzależniająca potrzebę kontroli rytmu serca.

Nie należy również zapominać o odpowiedniej kontroli chorób współistniejących. Mogą one modyfikować przebieg i objawowość AF (w tym wpływać na decyzję o dalszym sposobie leczenia arytmii) [3]. Do najważniejszych z nich należą:

- niewydolność krążenia (zwiększona umieralność u chorych zarówno z zachowaną jak i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory i migotaniem przedsionków),
- nadciśnienie tętnicze (zwiększa ryzyko udarów mózgowych oraz incydentów krwotocznych),
- cukrzyca (wydają się zwiększać ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych),
- wady zastawkowe (parametry kliniczne i obrazowe ciężkości wady oraz współistnienie AF przemawiają często za koniecznością naprawy lub wymiany danej zastawki),
- otyłość (zwiększa ryzyko zespołu metabolicznego, udaru mózgowego, powikłań zakrzepowo-zatorowych i zgonu).

Można więc z pełną odpowiedzialnością stwierdzić, iż optymalny dobór terapii zależy od integracji wielu czynników materialnych i niematerialnych, które wpływają na poprawę jakości życia chorych z AF.

2. Leki antyarytmiczne

2.1 Podział leków antyarytmicznych

Odpowiedni dobór leków antyarytmicznych redukujących częstość napadów AF (profilaktyka wtórna) możemy opierać na preparatach z różnych grup farmakologicznych, zarówno o odmiennym mechanizmie działania oraz zróżnicowanej skuteczności [3]. Najpowszechniejszy podział leków opiera się na czterech grupach według Vaughana-Williamsa, który wprowadzono w 1970 roku, a następnie modyfikowano o dodatkową grupę lekową [18]. Podział ten opiera się na mechanizmie działania farmaceutyków jako kryterium przydzielania ich do poszczególnych grup. Pierwotnie klasyfikacja obejmowała 4 grupy, ale z uwagi na odmienny mechanizm działania adenozyiny i digoksyny, w wersji zmodyfikowanej utworzono grupę piątą. Całość przedstawia poniższa tabela (tab. 4.).

Klasa	Mechanizm działania	Przykłady preparatów
Ia	Blok kanałów sodowych (pośrednio zdysocjowany/niedzysocjowany)	prokainamid, prajmalina, ajmalina, dyzopiramid, chinidyna
Ib	Blok kanałów sodowych (szybka dysocjacja)	lidokaina, meksyletyna, fenytoina
Ic	Blok kanałów sodowych (wolna dysocjacja)	propafenon, flekainid, enkainid
II	Blok receptorów beta-adrenergicznych	propranolol, esmolol, atenolol, metoprolol
III	Blok kanałów potasowych	amiodaron, dronedaron, sotalol, ibutyliid, dofetyliid, bretylium
IV	Blok kanału wapniowego	werapamil, diltiazem
V	Inne mechanizmy działania	adenozyna, digoksyna

Tab. 4. Podział leków antyarytmicznych według Vaughana-Williamsa (zmodyfikowany).

Wybierając leki antyarytmiczne należy bezwzględnie pamiętać, iż każdy z nich posiada w sobie potencjał proarytmiczny. Szacuje się, że około 7% chorych przyjmujących leki tej grupy doświadczy ich działania proarytmicznego [1]. Zjawisko proarytmii obejmuje mechanizm nasilenia istniejącej arytmii lub inicjowania nowej, zagrażającej życiu. Należy pamiętać, iż najbardziej zagrożone zjawiskiem proarytmicznym pozostają osoby starsze, z organiczną chorobą serca, szczególnie przy współistnieniu dyselektrolitemii (hipokaliemia). Efekt proarytmiczny może wyrazić się poprzez:

- nadkomorowe zaburzenia rytmu (konwersja AF do AFl – leki klasy Ic),
- komorowe zaburzenia rytmu (VT typu torsade de pointes – leki klasy Ia,III; sVT – leki klasy Ic),
- zaburzenia automatyzmu i przewodzenia (dysfunkcja węzła zatokowego, bloki AV – większość klas).

2.2 Opis wybranych preparatów antyarytmicznych

Dostępność leków antyarytmicznych w Polsce jest dość ograniczona. Dlatego w niniejszej części zostaną omówione popularne preparaty dostępne na krajowym rynku, które stosowane są często w nieutrwalonych epizodach migotania przedsionków.

2.2.1 Klasa Ic - propafenon

Jest lekiem o działaniu blokującym kanały sodowe, stabilizującym błony komórkowe. Ma słabe działanie beta-adrenolityczne i miejscowo znieczulające. Oddziałując na kanały sodowe powoduje wydłużenie okresu depolaryzacji i w efekcie czasu przewodzenia w obrębie

przedsionków i komór (działanie dromotropowe ujemne). Sposób podania leku obejmuje drogę doustną i dożylną. W zapisie EKG rejestrujemy pod jego wpływem m.in. wydłużenie odstępu PQ, QT i poszerzenie zespołów QRS. Wśród niekorzystnych wpływów warto zaznaczyć jego proarytmiczne działanie – zwiększa skłonność do częstoskurczów komorowych. Metabolizowany jest w wątrobie, a wydalany głównie z żółcią i częściowo z moczem. Przy podaniu doustnym maksymalne stężenie we krwi osiąga po ok. 2-3 godzinach. Zalecenia do stosowania propafenonu obejmują m.in. przypadki migotania przedsionków o niedawnym początku u osób bez istotnej strukturalnej choroby serca– w tym epizodów napadowego AF (postać dożylna lub strategia "pill in the pocket") [1,3,37].

Główne wskazania i przeciwwskazania do podaży zarówno formy doustnej jak i dożylniej propafenonu prezentuje poniższa tabela (tab.5).

Wskazania do stosowania	Przeciwwskazania
Migotanie przedsionków o niedawnym początku, bez istotnej strukturalnej choroby serca	Zespół chorego węzła zatokowego Zaburzenia przewodzenia w węźle przedsionkowo-komorowym II i III stopnia Asthma oskrzelowa lub ciężkie POChP
Inne nadkomorowe zaburzenia rytmu serca, w tym AVNRT i zespoły preekscytacji	Uczulenie na lek Niewydolność serca zastoinowa z LVEF < 35%
Rzadko w komorowych zaburzeniach rytmu serca, jeśli inne leki nie były skuteczne	Rozpoznany zespół Brugadów Ciężkie niedociśnienie tętnicze Zaburzenia elektrolitowe objawowe Miastenia

Tab. 5. Wskazania i przeciwwskazania do stosowania propafenonu.

Wśród działań niepożądanych propafenonu należy wymienić:

- bóle i zawroty głowy, zaburzenia snu i niepokój;
- zaburzenia smaku – metaliczny posmak w ustach;
- duszność, bóle w klatce piersiowej, kołatanie serca;
- bradykardia zatokowa, zaburzenia przewodzenia, rzadko konwersja AF do trzepotania przedsionków z przewodzeniem do komór 1:1 (można zapobiegać podając jednocześnie leki beta-adrenolityczne lub werapamil/diltiazem);
- zaburzenia ze strony układu pokarmowego (biegunka, wymioty, bóle brzucha, zaburzenia funkcji wątroby);

2.2.2. Klasa II – leki betaadrenolityczne

Jest to grupa leków, wykazująca głównie antagonistyczne działanie wobec receptorów beta-adrenergicznych, znajdujących się m.in. w sercu (beta-1) oraz naczyniach krwionośnych i mięśniach gładkich narządów wewnętrznych (beta-2). Mechanizm działania polega na łączeniu się z odpowiednimi receptorami na powierzchni komórek, blokując dostęp do nich substancjom aktywnym. W efekcie tego hamowana jest przede wszystkim aktywność układu współczulnego

(amin katecholowych). Wśród efektów biologicznego działania tej grupy leków należy wymienić:

- w obrębie serca – działanie chronotropowe, inotropowe, dromotropowe i lusitropowe ujemne, co poprawia znacznie odżywienie mięśnia sercowego i przepływ wieńcowy,
- w obrębie naczyń krwionośnych – rozkurcz naczyń i zmniejszenie oporu obwodowego,
- w obrębie mięśni gładkich – skurcz (np. oskrzeli),
- w układzie renina-angiotensyna-aldosteron – hamowanie wydzielania reniny, wtórnie obniżenie ciśnienia tętniczego krwi,
- w oku – obniżenie ciśnienia śródgałkowego.

Poszczególne leki charakteryzują się zmiennym stopniem powinowactwa do różnych typów receptorów beta, a także wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną. Dzięki zwiększonej selektywności zmniejsza się ryzyko działań niepożądanych, a aktywność sympatykomimetyczna zabezpiecza częściowo przed działaniami niepożądanymi w przypadku przedawkowania (m.in. przed całkowitym blokiem serca) [37].

Podział beta-adrenolityków przedstawia poniższa tabela (tab.6.).

Generacja	Grupa	Charakterystyka	Przykłady
I	Ia	Niekardioselektywne z wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną	Pindolol,
	Ib	Niekardioselektywne bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej	Nadolol, Propranolol
II	IIa	Kardioselektywne z wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną	Acebutolol
	IIb	Kardioselektywne bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej	Metoprolol, Atenolol
	IIc	Bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, ale o znaczącą podwyższoną kardioselektywności	Bisoprolol,
III	III	Dodatkowe właściwości plejotropowe oraz działanie wazodylatacyjne	Nebivolol, Karwedilol

Tab.6. Podział substancji beta-adrenolitycznych

Leki beta-adrenolityczne z uwagi na swoją heterogenność posiadają zarówno liczne wskazania jak i przeciwwskazania do stosowania (Tab.7).

Wskazania do stosowania	Przeciwwskazania
<p>Komorowe zaburzenia rytmu serca,</p> <p>Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca,</p> <p>Tachykardia zatokowa,</p> <p>Nadciśnienie tętnicze,</p> <p>Choroba niedokrwienna serca,</p> <p>Nadczynność tarczycy,</p> <p>Migrenowe bóle głowy (propranolol),</p> <p>Jaskra (timolol),</p> <p>Łagodzenie objawów psychosomatycznych w zespole abstynencji alkoholowej i stanach lękowych</p>	<p>Zespół chorego węzła zatokowego,</p> <p>Zaburzenia przewodzenia w węźle A-V II i III stopnia,</p> <p>Astma oskrzelowa lub ciężkie POChP,</p> <p>Alergie na lek,</p> <p>Niewyrównana niewydolność serca,</p> <p>Wstrząs kardiogeny,</p> <p>Nieleczony guz chromochłonny,</p> <p>Jednoczesne stosowanie inhibitorów MAO,</p> <p>P/wskazania względne - zespół metaboliczny, stan przedcukrzycowy i cukrzyca oraz choroby tętnic obwodowych np. miażdżyca zarostowa tętnic kończyn dolnych</p>

Tab.7. Wskazania i przeciwwskazania do stosowania leków beta-adrenolitycznych.

Do częstych działań niepożądanych tej grupy leków należą:

- bóle i zawroty głowy, obrzęki obwodowe, senność;
- bradykardia i hipotensja;
- zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego;
- objawy podrażnienia przewodu pokarmowego;
- objawy ze strony układu oddechowego – m.in. bronchospazm;

Główne zastosowanie leków betaadrenolitycznych w migotaniu przedsionków dotyczy strategii leczenia opierającej się na kontroli częstości rytmu komór. Można ją podzielić na kontrolę doraźną oraz długoterminową. W kontroli doraźnej (podaż i.v.) leki te są preferowane z uwagi na szybki początek działania oraz skuteczność w stanach zwiększonej aktywności współczulnej (w stosunku do np. digoksyny). Wśród dostępnych na rynku polskim zalecanych preparatów i.v. zaliczamy: esmolol oraz metoprolol. W kontroli długoterminowej częstości rytmu komór beta-adrenolityki uważane są przez grupę ekspertów tworzących wytyczne ESC/AHA 2015 za leki pierwszego rzutu u wszystkich pacjentów z AF z uwagi na dobry potencjał poprawy czynnościowej i objawowej. Dostępne na polskim rynku preparaty do tego typu farmakologicznej kontroli obejmują: metoprolol, bisoprolol, karwedilol, nebiwolol [3].

2.2.3 Klasa III – Amiodaron

Lek ten jest jodową pochodną benzofuranu. Jego główne działanie to hamowanie

kanałów potasowych, co skutkuje wydłużeniem okresu repolaryzacji oraz refrakcji wszystkich komórek mięśnia sercowego. Pozostałe działanie obejmuje: hamowanie kanałów sodowych, niekompetytywne blokowanie receptorów beta-adrenergicznych, osłabienie czynności kanałów wapniowych typu L. W efekcie wykazuje efekt chrono–i dromotropowy ujemny. Działanie antyarytmiczne leku opiera się o hamowanie dejodynacji T4 do T3. Pamiętać należy, iż wykazuje słabe działanie proarytmiczne. Może jednak znacząco wydłużać odstęp QT w zapisie EKG. Amiodaron metabolizowany jest głównie w wątrobie, a wydalany z żółcią. Wykazuje znaczną lipofilność i kumulację w tkankach, co wpływa na dużą objętość dystrybucji leku. Skutkuje to opóźnieniem działania leku oraz długim okresem eliminacji (nawet do 6 miesięcy)[17,37]. Wskazania oraz przeciwwskazania do stosowania amiodaronu przedstawia tabela nr 8.

Wskazania do stosowania	Przeciwwskazania
<p>Komorowe zaburzenia rytmu serca zagrażające życiu, także u chorych z ICD i nawrotowym VT,</p> <p>Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca – w tym AF, szczególnie objawowe oraz u osób z niewydolnością serca,</p> <p>Trzepotanie przedsionków i zaburzenia rytmu serca w zespole WPW – szczególnie gdy brak zgody na ablację,</p> <p>Można rozważyć w nsVT (jeśli leczenie beta-adrenolitykami nie przyniosło rezultatów) lub w sVT (stabilnym hemodynamicznie, przy LVEF >35-40%, przy braku zgody na ablację)</p>	<p>Dysfunkcja węzła zatokowego, zaburzenia przewodzenia w węzle przedsionkowo-komorowym (blok II, III stopnia),</p> <p>Alergie na lek,</p> <p>Nadwrażliwość na jod,</p> <p>Choroby tarczycy (szczególnie nadczynność tarczycy, również w wywiadzie),</p> <p>Ciężkie uszkodzenie wątroby,</p> <p>Istotne wydłużenie QT w zapisie EKG,</p> <p>Ciąża, karmienie piersią</p>

Tab.8. Wskazania i przeciwwskazania do stosowania amiodaronu.

Z uwagi na złożoną farmakokinetykę, lek wykazuje liczne działania niepożądane. Szacuje się, że ok. 15% pacjentów w pierwszym roku terapii doznaje działań niepożądanych, a ok. ¼ chorych wymaga odstawienia leku [17]. Do głównych działań niepożądanych amiodaronu należą:

- bradykardia zatokowa, bloki przewodzenia przedsionkowo-komorowego (ok. 5% leczonych),
- zmiany płucne – częstość występowania to ok. 2%; zaleca się wyjściowe badanie rtg klatki piersiowej przed włączeniem leczenia amiodaronem, a następnie coroczną kontrolę. Objawy niepokojące to: narastająca duszność, ostry lub przewlekły kaszel, gorączka; w spirometrii widoczne są zmiany typu restrykcyjnego, a w TK zmiany włóknisto-zapalne (wskazane jest

wtedy odstawienie leku i włączenie sterydów w dużych dawkach);

- zaburzenia funkcji tarczycy – głównie niedoczynność (4-22% chorych, najczęściej w pierwszych dwóch latach leczenia oraz częściej u płci żeńskiej; w leczeniu należy stosować równolegle lewotyroksynę), nadczynność (2-10% chorych) – typ I (na podłożu istniejącego wola guzkowego, w tych przypadkach włączyć tiamazol, zastosować operację lub terapię radiojodem) oraz typ II (toksyczne działanie amiodaronu i uwalnianie hormonów z tarczycy; w leczeniu należy stosować kortykosteroidy); w przypadku nadczynności tarczycy należy rozważyć odstawienie amiodaronu. Zasadne wydaje się oznaczenie poziomu TSH, T4 i T3 w surowicy krwi przed włączeniem amiodaronu, a badania kontrolne hormonów tarczycy wykonywać co 3-6 miesięcy,
- ze strony przewodu pokarmowego - nudności, brak apetytu, zaparcia, dysfunkcja wątroby (zaleca się oznaczanie ALT i AST co 6 miesięcy w trakcie terapii),
- objawy neurologiczne - zaburzenia snu i pamięci, parestezje, drżenia (ustępują zazwyczaj po redukcji dawki leku),
- podejrzenie działania kancerogennego - zwiększone prawdopodobieństwo npl w zakresie p.pokarmowego,
- nadwrażliwość na promienie UV-A (25-75% chorych),
- obecność mikrozłogów amiodaronu w rogówce oka,
- interakcje z innymi lekami – zwiększenie stężenia warfaryny i acenokumarolu w osoczu, nasilenie działania digoksyny, wzrost ryzyka miopatii przy jednoczesnym stasowaniu z dużymi dawkami statyn.

2.3 Strategie leczenia antyarytmicznego migotania przedsionków

Celowość leczenia migotania przedsionków wydaje się istotna i uzasadniona. Można ją podzielić na dwie kategorie: pierwsza ma na celu kontrolę objawów arytmii i poprawę funkcjonowania chorego, natomiast druga wpływa na rokowanie (poprzez wdrożenie leczenia przeciwzakrzepowego oraz leczenie chorób współistniejących) [3]. Główny schemat leczenia kontrolującego objawy i poprawiającego funkcjonowanie pacjentów z AF obejmuje jedną z dwóch dróg działania [8,23]:

- kontrolę rytmu serca (doraźną jak i długoterminową),
- kontrolę rytmu komór (doraźną jak i długoterminową).

Na decyzję o wyborze postępowania u konkretnego pacjenta będą miały wpływ m.in.: objawowość i czas trwania arytmii, wiek pacjenta, choroby współistniejące, obecność powikłań oraz aktualnie stosowane leczenie [1].

Próby określenia skuteczności konkretnej strategii leczenia stały się podstawą dwóch randomizowanych badań – RACE i AFFIRM. W badaniu amerykańsko-kanadyjskiej grupy o nazwie AFFIRM, starano się odpowiedzieć na pytanie, czy u chorych z nawracającym migotaniem przedsionków i dużym ryzykiem powikłań przywrócenie i utrzymanie rytmu zatokowego istotnie zmniejsza ryzyko zgonu w porównaniu z kontrolą częstości rytmu komór. Do badania zakwalifikowano pacjentów min. 65-letnich, z nawracającym AF, bez przeciwwskazań do leczenia przeciwzakrzepowego (stosowano warfarynę). Podzielono ich na dwie grupy:

1. grupa kontroli częstości rytmu komór (stosowano leki z następujących grup w mono- lub politerapii: beta-adrenolityki, werpamil lub diltiazem, digoksyna),

2. grupa rytmu zatokowego (zastosowano mono- lub politerapię obejmującą m.in. propafenon, amiodaron, flekainind, sotalol; do tej grupy włączono także tych chorych, u których konieczne było wykonanie kardiowersji elektrycznej).

Wnioski z badania AFFIRM były następujące: strategia przywrócenia i utrzymania rytmu zatokowego w porównaniu z samą kontrolą częstości rytmu komór nie zmniejszyła ryzyka zgonu u pacjentów z nawracającym AF, natomiast wiązała się z częstszymi objawami niepożądanymi stosowanego leczenia antyarytmicznego, w tym bradykardia, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego i układu oddechowego [16].

Natomiast w badaniu z 31 ośrodków w Holandii o nazwie RACE usiłowano znaleźć odpowiedź na pytanie, czy u pacjentów z nawracającym przetrwałym AF lub trzepotaniem przedsionków kontrola częstości rytmu komór w porównaniu z powtarzaną kardiowersją elektryczną i następowym leczeniem antyarytmicznym celem utrzymania rytmu zatokowego nie zwiększa ryzyka zgonu i innych powikłań. Z badania wykluczono chorych z przeciwwskazaniami do leczenia p/zakrzepowego (stosowano acenokumarol, fenprokumon). Natomiast kryteria kwalifikacyjne obejmowały: nawracające przetrwałe AF lub trzepotanie przedsionków trwające min. 1 rok lub 1-2 kardiowersje elektryczne w ciągu ostatnich 2 lat. Średnia wieku badanych wynosiła 69 lat, a podzielono ich na dwie grupy:

1. grupa kontroli częstości rytmu komór (stosowano leki w mono- lub politerapii: beta-adrenolityki, werapamil lub diltiazem, digoksyna),
2. grupa rytmu zatokowego (kardiowersja elektryczna bez przygotowania antyarytmicznego, a następnie stosowana monoterapia obejmowała m.in.. sotalol, propafenon lub flekainind w razie nieskuteczności poprzedniego leku, ostatecznie amiodaron).

Wnioski z badania RACE były następujące: kontrola częstości rytmu komór w porównaniu z kardiowersją elektryczną i utrzymaniem rytmu zatokowego nie była związana z większym ryzykiem zgonu i powikłań, ale wiązała się z mniejszym ryzykiem działań niepożądanych zastosowanych leków [15].

Podsumowując problematykę skuteczności strategii leczenia migotania przedsionków można stwierdzić, iż pomimo zbliżonego bezpieczeństwa obu metod, zawsze należy się kierować opinią ekspertów, własnym doświadczeniem i przede wszystkim indywidualizować wdrażaną farmakoterapię.

2.4 Ocena skuteczności wybranych leków antyarytmicznych

Ocena skuteczności konkretnych leków antyarytmicznych była podstawą wielu badań i metaanaliz. Dostarczają one cennych informacji na temat kierunków doboru i optymalizacji farmakoterapii AF (zarówno u chorych poddawanych kardiowersji elektrycznej, jak i kierowanych do kontroli rytmu). Odpowiedź na pytanie, które leki są najskuteczniejsze, a jednocześnie najbezpieczniejsze w terapii AF, jest bardzo trudne. Skuteczność większości leków antyarytmicznych nie przekracza 50%. Ponadto każdy z nich posiada w sobie potencjał proarytmiczny, co często może utrudniać dobór optymalnej dawki preparatu. Wybór leków na rynku polskim w porównaniu z zagranicznym jest znacznie uszczuplony. W Europie jak i na świecie powstały liczne publikacje na temat farmakoterapii migotania przedsionków, niestety żadna z nich jednoznacznie nie potrafi odpowiedzieć na pytanie – który lek jest najlepszy?

Różne publikacje opisują blaski i cienie danych preparatów, a także podejmują próby oceny mieszanego leczenia antyarytmicznego.

Jedna z metaanaliz randomizowanych badań z 39 ośrodków ukazała się w 2011 roku. Prowadzona była przez dr Freemantle, Laufente i wsp. W badaniach oceniano skuteczność mieszanego leczenia antyarytmicznego i tolerancji głównych leków przeciwaritmicznych w migotaniu przedsionków, takich jak: amiodaron, sotalol, dronedaron, flekainid i propafenon – wyniki przedstawiono w porównaniu do placebo. Średni wiek badanych wyniósł 62 lata, z czego 59% stanowili mężczyźni. Większość pacjentów posiadała strukturalną chorobę serca (ok. 60%), a w ocenie echokardiograficznej średnia wartość LVEF wynosiła 55%, natomiast wymiar lewego przedsionka średnio wyniósł 42,9mm. Wśród analizowanych badań można wymienić np. SAFE-T, ATHENA, DIONYSOS, AFFIRM, FAPIS, ERAFT, ADONIS, DAFNE. We wnioskach stwierdzono, iż największy potencjał antyarytmiczny w nawrotach migotania przedsionków wykazał amiodaron, ale także, wraz z sotalolem, odnotowano ich zwiększony wpływ na śmiertelność. Natomiast dla dronedaronu wykazano najniższy odsetek działań proarytmicznych, w tym bradykardii, a także zmniejszenie ryzyka udaru mózgowego [19].

Widać więc, iż optymalny dobór terapii farmakologicznej w AF jest trudny i wymaga uwzględnienia zarówno zalet i wad danego preparatu oraz jego indywidualnej tolerancji przez chorego. Poniżej przedstawiono zbiór doniesień o skuteczności wybranych leków antyarytmicznych.

Propafenon

Skuteczność leczenia propafenonem była wielokrotnie wykorzystywana jako temat przewodni licznych prac naukowych. W wielu przypadkach lek porównywano z innymi preparatami należącymi do pozostałych grup według podziału Vaughana-Williamsa. Jednym z takich randomizowanych badań była przeprowadzona przez Bellandiego i wsp. ocena skuteczności i bezpieczeństwa propafenonu i sotalolu vs placebo w utrzymaniu rytmu zatokowego. Zakwalifikowano do niego pacjentów z nawracającym i objawowym migotaniem przedsionków. Okazało się, iż oba leki mają podobną skuteczność w utrzymaniu rytmu zatokowego, a także zmniejszają objawowość arytmii i wydłużają czas między nawrotami AF. Ponadto stwierdzono, że pacjenci przyjmujący w.w leki w trakcie nawrotu migotania przedsionków wykazywali wolniejszą częstość rytmu komór [24].

W 2004 roku opublikowano badanie prowadzone przez włoski zespół Alboniego i wsp, które oceniało użyteczność i skuteczność stosowania leków antyarytmicznych (flekainid i propafenon) w schemacie „pill in the pocket”. Do badania włączono chorych z napadami migotania przedsionków o niedawnym początku i dość dobrą tolerancją arytmii. Badanie wykazało, iż u 84% chorych podawanie leku w ramach pigułki w kieszeni było skuteczne i bezpieczne, cechowało się niską częstością zdarzeń niepożądanych oraz zmniejszyło ilość hospitalizacji z powodu arytmii [21]. Drugim badaniem, w którym oceniano skuteczność stosowania propafenonu jako „tabletki w kieszeni” było badanie Borianiego i wsp., w którym porównywano kilka strategii leczenia antyarytmicznego u chorych z AF o czasie trwania do 7 dni (amiodaron iv, placebo, flekainid po, propafenon iv/po). Stwierdzono, iż strategia "pill in the pocket" może stanowić alternatywę dla pacjentów z AF o niedawnym początku, gdyż zmniejsza ilość hospitalizacji oraz poprawia komfort pacjenta [20]. Stosowanie propafenonu u

chorych z przetrwałym AF nie daje tak zadowalających rezultatów – efekt kardiowersji farmakologicznej w napadzie trwającym >48 godz. spada z 80% na 30% [22]. W przypadku przewlekłego stosowania propafenonu dobre rezultaty obserwować można po wykonanej kardiowersji elektrycznej w celu utrzymania rytmu zatokowego. Wspomnieć należy również o jednej z metaanaliz 44 badań prowadzonej przez Lafuente i wsp., gdzie wykazano skuteczność leków grupy Ic na poziomie ok. 64% w zmniejszeniu ryzyka nawrotu AF.

Wśród polskich badań dotyczących propafenonu można wymienić roczną obserwację przeprowadzoną przez D. Kosiora i wsp, w którym oceniano skuteczność sekwencyjnego stosowania leków antyarytmicznych w poprawie odległych efektów kardiowersji elektrycznej u pacjentów z przetrwałym migotaniem przedsionków. W badaniu wzięło udział 194 pacjentów z przetrwałym AF. Na wstępie u badanych przeprowadzono planową kardiowersję elektryczną (KE), a następnie w profilaktyce antyarytmicznej zastosowano: propafenon, sotalol lub dizopiramid. W przypadku nawrotu AF ponawiano kardiowersję elektryczną i w profilaktyce stosowano inny z w.w. leków antyarytmicznych. W trakcie obserwacji okazało się, że utrzymanie rytmu zatokowego przez rok było największe w grupie stosującej propafenon (niecałe 52%). Obserwowano istotne statystycznie różnice w efektach prowadzonej profilaktyki antyarytmicznej po pierwszej i drugiej KE. Ostatecznie stwierdzono, iż skuteczność poszczególnych schematów antyarytmicznych jest zbliżona, a sekwencja stosowania leków po przywróceniu rytmu zatokowego jest bardzo istotna – nie ma sensu powracanie do schematów sprzed poprzedniej KE [25].

Podsumowując, można stwierdzić, iż skuteczność propafenonu jest szczególna w przypadku pacjentów z napadowym migotaniem przedsionków o niedawnym początku. Jest skuteczny jako lek podręczny do przerywania napadu AF w warunkach pozaszpitalnych, przez co zmniejsza ilość hospitalizacji z powodu arytmii. U chorych bez współistniejącej choroby serca sprawdza się także w celu utrzymania rytmu zatokowego po kardiowersji elektrycznej.

Leki beta-adrenolityczne

O skuteczności beta-adrenolityków u chorych z migotaniem przedsionków powstały liczne prace naukowe oraz metaanalizy. Część z nich dotyczyła pacjentów z niewydolnością serca. Należy pamiętać, że chory z niewydolnością serca (z zachowaną jak i upośledzoną funkcją skurczową lewej komory) jest silniej predysponowany do wystąpienia migotania przedsionków. Arytmia sama w sobie nasila objawy niewydolności krążenia i pogarsza znacznie rokowanie chorego. W jednym z większych, randomizowanym badaniu wielośrodkowym pod nazwą AF-CHF przeprowadzonym przez Roya i wsp., oceniano w jaki sposób utrzymanie rytmu zatokowego u pacjentów z niewydolnością serca wpływa na ryzyko zgonu w porównaniu z chorymi z niewydolnością serca i migotaniem przedsionków, u których kontrolowano częstość rytmu komór. Do badania włączono pacjentów z LVEF \leq 35%, niewydolnością krążenia w klasie min. III wg NYHA oraz migotaniem przedsionków w wywiadach. Wśród stosowanych farmaceutyków były: do kontroli częstości rytmu komór-beta-blokery i glikozydy naparstnicy, a w utrzymaniu rytmu zatokowego – amiodaron. Ostatecznie nie stwierdzono, aby strategia utrzymania rytmu zatokowego zmniejszyła ryzyko zgonu, udaru mózgowego czy pogorszenia niewydolności serca w porównaniu z leczeniem mającym na celu kontrolę częstości rytmu komór u chorych z HF. Jednocześnie jasno wykazano, iż dążenie do przywrócenia rytmu zatokowego u pacjentów z AF i niewydolnością krążenia nie niesie ze sobą

oczekiwanych korzyści, natomiast utrzymywanie rytmu komór na poziomie <80 i $<110/\text{min}$ (spoczynek/ aktywność) może być wystarczającym sposobem leczenia antyarytmicznego [31].

W metaanalizie przeprowadzonej przez Nasra i wsp. celem było oszacowanie skuteczności profilaktycznego leczenia beta-adrenolitykami w przypadku występowania AF u pacjentów z niewydolnością serca. W przeanalizowanych 7 badaniach (z randomizacją jak i kontrolowanych placebo, które obejmowało ok. 12 tys pacjentów), stwierdzono, iż leczenie profilaktyczne lekami z tej grupy u pacjentów ze skurczową niewydolnością serca, było skuteczne w zapobieganiu występowania migotania przedsionków (poza badaniem SeniorsStudium, gdzie obserwowano na początku zwiększony odsetek epizodów AF u pacjentów po 70 r.ż. z HF skurczową lub rozkurczową) [32].

W 2007 roku ukazały się wyniki kolejnego badania, w którym oceniano wpływ metoprololu (formie o przedłużonym uwalnianiu) na utrzymanie rytmu zatokowego w połączeniu z wielokrotnymi zabiegami KE. Badanie objęło 168 pacjentów z przetrwałym migotaniem przedsionków, których podzielono losowo na dwie grupy. Jedna na około tydzień przed planową kardiowersją elektryczną przyjmowała metoprolol CR, a druga placebo. W przypadku nawrotu AF w okresie pierwszych 6 tygodni obserwacji wykonano ponowną KE. Całkowity czas leczenia wynosił 6 miesięcy. Ostatecznie potwierdzono skuteczność metoprololu CR stosowanego przed planowaną, jak i powtórnią kardiowersją elektryczną w utrzymaniu rytmu zatokowego u pacjentów z przetrwałym AF [33].

Kolejna metaanaliza, wykonana przez Rienstra i wsp. nie była tak pochlebna jak poprzednie. Badacze w 2013 roku opublikowali wyniki przeanalizowanych 4 randomizowanych badań kontrolowanych placebo, gdzie starano się odpowiedzieć na pytanie – czy stosowanie beta-blokerów u chorych z niewydolnością serca i $\text{LVEF} < 40\%$ ze współistniejącym AF w porównaniu z w.w chorymi, ale z rytmem zatokowym jest zasadne i przydatne. Wykazano, iż ryzyko zgonu oraz hospitalizacji z powodu nasilenia niewydolności serca było niższe u pacjentów z rytmem zatokowym w porównaniu z pacjentami ze współistniejącym AF [34].

W 2014 roku Kotecha i wsp. opublikowali kolejną metaanalizę 10 badań randomizowanych i kontrolowanych placebo. Oceniano w nich skuteczność beta-adrenolityków u chorych z niewydolnością serca i z rytmem zatokowym lub migotaniem przedsionków. W analizie stwierdzono, iż stosowanie beta-adrenolityków zmniejszyło umieralność z wszystkich przyczyn u pacjentów z niewydolnością serca i rytmem zatokowym, ale niestety nie u pacjentów z AF. Wyciągnięto więc wnioski, iż beta-blokery nie powinny być preferencyjnie stosowane w kontroli rytmu komór u takich pacjentów ani nie powinny być preferowane w celu poprawy rokowania u chorych z HF i współistniejącą arytmia [7].

Wśród badań prowadzonych przez polskich naukowców można wymienić badanie SPIR-AF. Zostało opublikowane w 2010 roku pod wodzą dr hab. Rafała Dąbrowskiego, a oceniano w nim wpływ skojarzonego leczenia antagonistą aldosteronu (spironoloaktonem) i/lub inhibitorem konwertazy angiotensyny (enalapilem) w połączeniu z beta-adrenolitykiem, na częstość występowania napadów AF u chorych z nawracającymi epizodami tejże arytmii. Randomizowane badanie obejmowało pacjentów w wieku 40-80 lat, u których w dniu włączenia do analizy rejestrowano rytm zatokowy, a w historii choroby udokumentowano min. 2 epizody AF (zarówno napadowego jak i przetrwałego - w tym poddanego kardiowersji elektrycznej lub farmakologicznej). U chorych wyeliminowano jednocześnie leki grupy I,III,IV

wg Vaughana-Williamsa (jeśli występowała ich dotychczasowa nietolerancja lub nieskuteczność). W parametrach echokardiograficznych zwracano uwagę, aby pacjenci mieli zachowaną funkcję skurczową lewej komory, a choroby współtowarzyszące jak i farmakoterapię przeciwzakrzepową prowadzono według dotychczasowych schematów. W sumie 164 uczestników badania podzielono na cztery grupy (A,B,C,D) o następujących schematach lekowych: A. spironolakton, enalapril, beta-bloker; B. spironolakton i beta-bloker; C. enalapril, beta-bloker; D. wyłącznie lek beta-adrenolityczny. Obserwację prowadzono przez rok. W toku badania okazało się, iż w grupach, gdzie stosowano antagonistę aldosteronu zarejestrowano znamienne zmniejszenie częstości występowania epizodów AF. W grupie C również obserwowano redukcję epizodów AF, lecz tylko w pierwszych 6 miesiącach obserwacji. Ponadto w ocenie retrospektywnej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w morfologii lewego przedsionka, wartościach skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi oraz częstości rytmu serca. Ponadto nie wykazano zmian w poziomie potasu, sodu i kreatyniny we krwi. Ostateczne wnioski były następujące: połączenie spironolaktonu z lekami klasy II wg Vaughana-Williams może być prostą i wartościową opcją w prewencji nawrotów migotania przedsionków u pacjentów z grupy niskiego ryzyka (pod warunkiem zachowania funkcji skurczowej lewej komory serca) [35].

Wyniki kolejnego randomizowanego badania, które prowadzone było przez Zannada i wsp. pod nazwą EMPHASIS, ukazały się w 2011r. W pracy tej oceniono wpływ eplerenonu (antagonisty aldosteronu o większej selektywności do receptorów mineralokortykoidowych niż spironolakton) w połączeniu ze standardową farmakoterapią niewydolności serca, w skład której wchodziły leki beta-adrenolityczne. W badaniu udział wzięło 2737 chorych w wieku powyżej 55 lat z objawami niewydolności serca w klasie NYHA II i frakcją wyrzutowa lewej komory w ocenie echokardiograficznej poniżej 35% (w przypadku występowania QRS > 130ms w zapisie ekg, wówczas zakres LVEF obniżono do wartości między 30-35%). Pacjenci zostali podzieleni losowo na dwie grupy – jedna otrzymująca w terapii eplerenon, a druga placebo. Wśród chorób towarzyszących u badanych ok. 66% stanowiło nadciśnienie tętnicze, 50% przebyty zawał serca, a u ok. 30% migotanie przedsionków. W grupie stosującej antagonistę aldosteronu jako uzupełnienie standardowej terapii niewydolności serca stwierdzono redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego poprzez zmniejszenie częstości hospitalizacji oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych [36]. Ważnym wnioskiem w obserwacji post hoc był fakt, iż prewencyjne stosowanie eplerenonu u chorych z uszkodzoną lewą komorą serca obniża ryzyko napadowego migotania przedsionków.

Amiodaron

Skuteczność amiodaronu oceniano w licznych badaniach i metaanalizach, dotyczących przetrwałego jak i napadowego migotania przedsionków. Jednym z nich jest randomizowane badanie Kochiadakisa i wsp. z 1998 roku. Porównywano w nim niskie dawki amiodaronu i sotalolu celem zahamowania nawrotów AF u pacjentów objawowych. W badaniu wzięło udział 70 chorych, których podzielono na pół i włączono jeden z wymienionych wyżej leków. Kryteria wyłączenia pacjentów to niska frakcja wyrzutowa lewej komory < 40% oraz z klinicznie istotna choroba serca. Wnioski były następujące: zarówno sotalol jak i amiodaron mogą być stosowane w celu utrzymania rytmu zatokowego u chorych z nawracającym objawowym AF, ale amiodaron jest skuteczniejszy (10 z 35 pacjentów w grupie z amiodaronem

rozwinęła AF w ciągu rocznej obserwacji vs. 21 z 35 pacjentów stosujących sotalol) [28].

Natomiast w roku 2000 ukazały się wyniki wielośrodkowego badania prospektywnego CTAF. Oceniano w nim skuteczność niskich dawek amiodaronu w zapobieganiu nawrotowemu AF w porównaniu z propafenonem lub sotalolem. Pacjentom na 3 tygodnie przed planowaną kardiowersją elektryczną włączono jeden z w.w. leków, a następnie wykonano zabieg. Punktem końcowym obserwacji był czas do nawrotu AF. W badaniu wykazano jednoznacznie największą skuteczność amiodaronu w zapobieganiu nawrotom AF (35% chorych miało nawrót AF w ciągu 16 miesięcy obserwacji vs. 63% w grupie otrzymującej pozostałe leki) [29].

Skuteczność działania amiodaronu w arytmiach nadkomorowych oceniała metaanaliza wydana przez Chevalier i wsp., gdzie szacowano skuteczność przywracania rytmu zatokowego u chorych z napadowym migotaniem przedsionków (trwającym nie dłużej niż tydzień) w porównaniu z placebo i lekami antyarytmicznymi grupy Ic. Obejmowała ona 10 badań z randomizacją z lat 1967-2001. Z badania wyłączono chorych z ciężkimi schorzeniami układu krążenia, oraz schorzeniami pozasercowymi (zaburzenia funkcji tarczycy, ciężka niewydolność nerek). Oceniano, jako punkt końcowy, powrót rytmu zatokowego w ciągu pierwszych 24 godzin dożylnego leczenia antyarytmicznego. Wnioski z analizy wykazały, iż amiodaron jest skuteczniejszy w przywracaniu rytmu zatokowego w porównaniu z placebo u pacjentów z napadowym AF, ale w porównaniu z lekami grupy Ic nie występują istotne różnice w skuteczności, przy czym te ostatnie szybciej prowadziły do osiągnięcia konwersji AF do rytmu zatokowego [30].

Pochlebna ocena dla amiodaronu w porównaniu do dronedaronem, została wystawiona na podstawie badania DIONYSOS, w którym wykazano ostatecznie, iż amiodaron pomimo zwiększonej ilości działań niepożądanych był skuteczniejszy w utrzymaniu rytmu zatokowego u pacjentów z przetrwałym migotaniem przedsionków [3].

W ocenie skuteczności amiodaronu nie należy również zapominać o badaniu SAFE-T, w którym porównywano skuteczność amiodaronu oraz sotalolu w przywracaniu jak i utrzymaniu rytmu zatokowego u chorych z nawracającym AF. W badaniu tym pacjentów podzielono na trzy grupy (I – amiodaron, II-sotalol, III-placebo). Okazało się, iż amiodaron, jak też sotalol, wykazywały podobną skuteczność w konwertowaniu AF do rytmu zatokowego, ale amiodaron wpływał korzystniej na utrzymanie rytmu zatokowego.

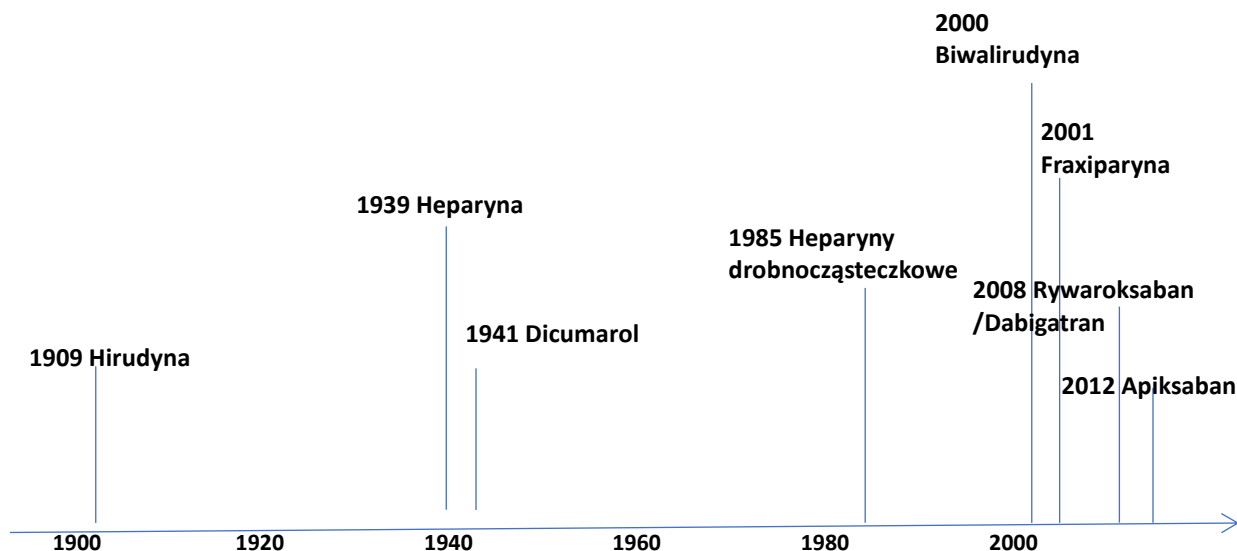
3. Doustne leki antykoagulacyjne

3.1. Podział leków antykoagulacyjnych

Leczenie antykoagulacyjne stanowi właściwie nieodzowny element farmakoterapii migotania przedsionków. Głównym celem włączenia terapii przeciwzakrzepowej jest prewencja udarów mózgowych oraz incydentów zakrzepowo-zatorowych, a jej zasadność opisują liczne metaanalizy [26,27,38,39]. Wśród nich można wymienić metaanalizę Ruffa i wsp. w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo nowych doustnych antykoagulantów (NOAC) w porównaniu z warfaryną w prewencji udarów mózgowych i zdarzeń zatorowych u pacjentów z AF. Do analizy włączono w sumie uczestników kilku randomizowanych badań III fazy– ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET-AF, ENGAGE AF-TIMI [48]. Ostatecznie wykazano, iż NOAC są skuteczniejsze w prewencji zdarzeń udarowych jak i ogólnoustrojowych zdarzeń zatorowych o 19% w porównaniu z warfaryną, ale jednocześnie zwiększyły ryzyko krwawienia

z przewodu pokarmowego [27]. Stosowanie leków przeciwzakrzepowych wykazuje wyższość nad brakiem tej terapii lub stosowaniem wyłącznie kwasu acetylosalicylowego w prewencji zakrzepowo-zatorowej [26].

Historia leczenia przeciwkrzepliwego sięga początku XX wieku – w 1909 roku wyizolowano hirudynę, jeden z głównych enzymów fibrynolitycznych śliny pijawek (ryc.2.)



Ryc.2. Historia leków przeciwkrzepliwych.

Podział leków antykoagulacyjnych obejmuje:

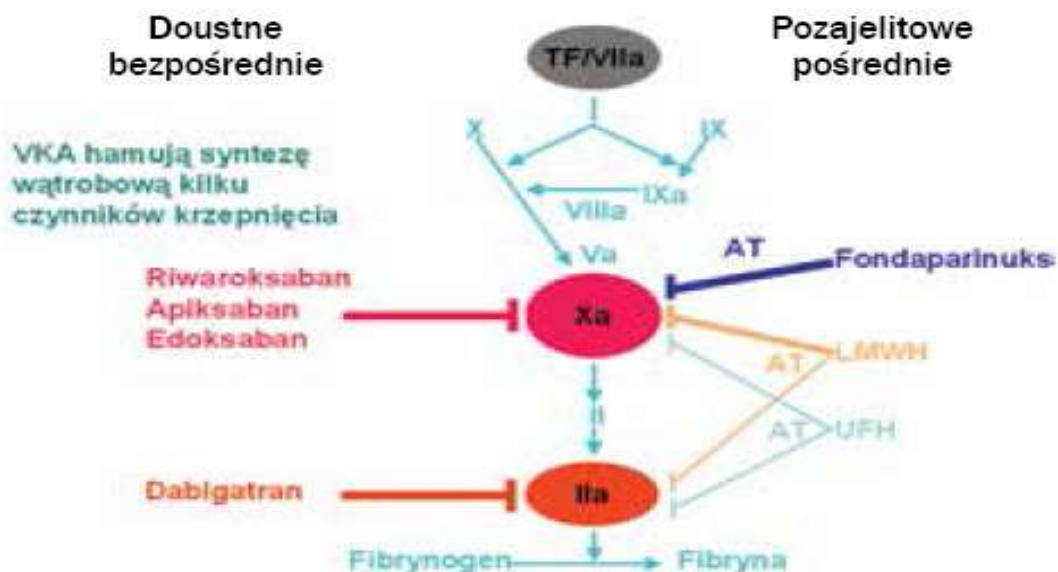
- leki hamujące powstawanie trombiny lub jej aktywność w sposób:
 - + bezpośredni - niezależnie od antytrombiny, blokując miejsce katalityczne lub dla substratu w cząsteczce czynnika Xa albo trombiny;
 - + pośredni – poprzez wiązanie się z naturalnymi inhibitorami aktywnych czynników krzepnięcia, w tym cz.Xa i trombiny oraz potęgowanie ich aktywności inhibitorowej;
- leki hamujące posttranslacyjną modyfikację czynników II, VII, IX, X i białka C oraz S.

Podział leków antykoagulacyjnych przedstawia poniższa tabela (tab.9).

Mechanizm działania	Grupa leków	Przykład
Pośrednie hamowanie powstawania trombiny lub jej aktywności	Heparyny, syntetyczne pentasacharydy	Heparyna drobnocząsteczkowa i niefrakcjonowana
Bezpośrednie hamowanie powstawania trombiny lub jej aktywności	Bezpośrednie doustne inhibitory cz.Xa oraz pośrednie doustne inhibitory trombiny, rekombinowana hirudyna i jej analogi	rywaroksaban, apiksaban, biwalirudyna, dabigatran, lepirudyna
Hamowanie potranslacyjnej modyfikacji	Antagoniści witaminy K	acenokumarol, warfaryna

Tabl.9. Podział leków antykoagulacyjnych w zależności od mechanizmu działania.

Miejsce działania konkretnych leków antykoagulacyjnych w kaskadzie krzepnięcia przedstawia poniższa rycina (ryc.3.)



Ryc.3. Miejsce oddziaływania antykoagulantów w układzie krzepnięcia.

Dokonując wyboru optymalnego leczenia p/krzepliwego zaleca się wziąć pod uwagę dwie skale – oceniającą ryzyko zakrzepowo-zatorowe (CHA2DS2-VASc) [40] oraz oceniającą ryzyko krwawienia (np.HAS-BLED) [49]. Składowe oceniane w tych dwóch skalach przedstawia poniższe tabele (tab.10, 11).

Skala CHA2DS2-VASc	
Parametr	Punktacja
Zastoinowa niewydolność krążenia/dysfunkcja lewej komory	1
Nadciśnienie tętnicze	1
Wiek min. 75 lat	2
Cukrzyca	1
Przebyty udar, TIA, incydent zakrzepowo-zatorowy	2
Choroba naczyniowa (przebyty zawał serca, miażdżycowa choroba tętnic obwodowych, blaszki miażdżycowe w aorcie)	1
Wiek 65-74 lat	1
Płeć żeńska	1

Tab.10. Skala oceny ryzyka zakrzepowo-zatorowego (CHA2DS2-VASc).

Skala HAS-BLED	
Parametr	Punktacja
Nadciśnienie tętnicze	1
Nieprawidłowa funkcja nerek lub wątroby	Po 1 pkt za dany narząd
Udar mózgu	1
Predyspozycja do krwawień	1
Labilne wartości INR	1
Wiek > 65 rż.	1
Leki i alkohol	Po jednym pkt za każdą z grup

Tab.11. Skala oceny ryzyka krwawienia (HAS-BLED).

W skali CHA₂DS₂-VASc uzyskana punktacja min.1 pkt lub więcej (w przypadku kobiet min.2 pkt) obliguje do włączenia leczenia antykoagulacyjnego, gdyż pacjenci z grup ryzyka odniosą prawdopodobne korzyści z jego stosowania [3]. Natomiast w ocenie ryzyka krwawienia w skali HAS-BLED uzyskanie min. 3 punktów kwalifikuje pacjenta do grupy zwiększonego ryzyka krwawienia, co nie powinno jednak stać się przyczyną odstawienia lub niewłączenia antykoagulacji. Należy dążyć do identyfikacji tych czynników ryzyka krwawienia, które poddają się leczeniu lub modyfikacji [3]. Dzięki takiemu postępowaniu możliwy jest jak najtrafniejszy dobór skutecznej terapii przeciwzakrzepowej. Ponadto opierając się na skali SAME-TT₂-R₂, można dokonać również optymalnego doboru rodzaju terapii przeciwzakrzepowej. Skala ta pozwala na zidentyfikowanie pacjentów nieefektywnie leczonych preparatami VKA, którzy skorzystają najlepiej na zmianie terapii na NOAC [53]. Składowe punktowane w skali są następujące: płeć żeńska, wiek , 60 rż, przyjmowane leki, nikotynizm w ciągu ostatnich 2 lat, rasa inna niż kaukaska, wywiad kliniczny – obejmujący czynniki ryzyka takie jak: nadciśnienie tętnicze/cukrzyca/choroba niedokrwienna serca lub zawał serca/choroba naczyń obwodowych/przebyty udar niedokrwienny mózgu/przewlekła niewydolność serca/przewlekła choroba układu oddechowego, nerek, wątroby. Suma punktów maksymalnych do uzyskania to 8, ale dla min. 2 pkt terapię VKA określa się jako nieefektywną i należy rozważyć zmianę terapii antykoagulacyjnej na preparaty z grupy NOAC. Wśród niedawno zakończonych globalnych badań nad bezpieczeństwem i skutecznością różnych strategii terapii antykoagulacyjnej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, na uwagę zasługuje rejestr GLORIA AF, który docelowo objął 44 kraje Europy, Azji i Ameryki Południowej oraz USA. W sumie badanie dotyczy ok. 48 tys. pacjentów z nowo zdiagnozowanym AF, obciążonych ryzykiem udaru mózgowego (ocenionym w skali CHA₂DS₂-VASc), którzy w profilaktyce zdarzeń naczyniowych przyjmują warfarynę, NOAC lub kwas acetylosalicylowy. Obecnie rejestr zawiera badanie fazy II i III z oceną punktów końcowych takich jak: udar mózgowy, zawał serca, poważne krwawienie - w tym zagrażające życiu, a także zgony z przyczyn naczyniowych i pozanaczyniowych – na pełną analizę danych trzeba jednak będzie poczekać [57].

3.2. Opis wybranych preparatów

3.2.1 antagoniści witaminy K (VKA)

Leki z grupy antagonistów wit.K były stosowane jako pierwsze antykoagulanty w u pacjentów z AF. Szacuje się, iż przyjmowanie VKA obniża ryzyko udaru i umieralność (odpowiednio o 2/3 i 1/4) w porównaniu z grupą kontrolną (ASA lub brak leczenia), co zostało potwierdzone w metaanalizie badań dotyczących pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, poddanych antykoagulacji doustnej. Celem oceny było scharakteryzowanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii przeciwzakrzepowej - przy użyciu ASA i warfaryny- w zapobieganiu udarom niedokrwiennych jak i krwotocznym mózgu u chorych z AF. Metaanaliza obejmowała 29 badań zgromadzonych na przestrzeni lat 1966-2007 i obejmowała w sumie 28044 uczestników, których średni czas obserwacji trwał 1,5 roku. W toku metaanalizy stwierdzono jednoznacznie, iż warfaryna jest skuteczniejszym lekiem w zapobieganiu udarom mózgowym u chorych z AF (ok. 60% badanych) niż terapia przeciwplatekowa, ale jednocześnie wykazano, iż terapia przeciwplatekowa posiada pewną skuteczność w prewencji udarów (ok.20% badanych) [26]. W związku z tym można powiedzieć, iż rozsądne stosowanie terapii przeciwzakrzepowej znacząco zmniejsza liczbę incydentów udarowych u większości pacjentów z AF.

Antagoniści wit. K są pochodnymi dikumaryny, a ich działanie opiera się na hamowaniu reduktazy epoksydu wit. K w wątrobie. Prowadzi to do zmniejszenia ilości zredukowanej postaci wit.K i jej wpływu na procesy karboksylacji końcowych fragmentów białek układu krzepnięcia zależnych od protrombiny (VII, IX, X) oraz białek C i S. Upośledza to znacznie aktywność białek układu krzepnięcia (upośledzenie wiązania z kofaktorami) i doprowadza do powstawania licznych, mało aktywnych postaci tych białek – tzw. PIVKA. Szacuje się, iż aktywność w.w. białek zmniejsza się do $\leq 30\%$ wartości referencyjnych [1]. Działanie przeciwzakrzepowe opiera się w największym wymiarze o zmniejszenie produkcji protrombiny. Efekt tego działania widoczny jest po ok. 3-5 dniach, gdyż protrombina jest białkiem o najdłuższym czasie półtrwania (do 96 h) ze wszystkich białek układu krzepnięcia.

Leki z grupy VKA metabolizowane są w wątrobie przy udziale cytochromu P-450, co niestety implikuje ryzyko licznych interakcji leków z tej grupy z innymi farmaceutykami oraz z żywnością. Nie wydzielają się do mleka matki, a ich wydalanie następuje z moczem.

Ustalenie optymalnej dawki preparatów VKA wiąże się z dużą zmiennością osobniczą. Wśród czynników odpowiedzialnych za tak duże zróżnicowanie należy wymienić:

- cz. genetyczne – polimorfizm genu kodującego cytochrom P450, mutacje genu reduktazy epoksydowej, mutacje genu protrombiny i białek od niej zależnych,
- cz. demograficzne – wiek, masa ciała, płeć (osoby starsze, otyłe oraz mężczyźni mają zwiększone zapotrzebowanie na VKA),
- cz. środowiskowe – dieta, przyjmowane leki, antybiotyki, przewlekła biegunka, choroby wątroby i palenie tytoniu.

Podstawowe informacje z zakresu interakcji antagonistów witaminy K z licznymi lekami i substancjami przedstawia poniższa tabela (tab.12.).

Grupa leków/ Substancji	Nasilenie efektu antykoagulatoryjnego	Oslabienie efektu antykoagulatoryjnego
Leki p/drobnoustrojowe	Cyprofloksacyna, flukonazol, arytromycyna, metronidazol	Rybawiryna, rytonawir, ryfampicyna
Leki sercowo-naczyniowe	Amiodaron, propafenon, ASA, propranolol, simwastatyna	Cholestyramina, spironoloakton
Leki p/bólowe, p/zapalne, immunomodulujące	Paracetamol, tramal	Mesalamina, azatiopryna
Leki działające na OUN	SSRI, alkohol, benzodiazepiny, TLPD	Karbamazepina, barbiturany
Leki działające w przewodzie pokarmowym	Cymetydyna, leki prokinetyczne	Żywnienie dojelitowe, sukralfat
Żywność	Mango, olej rybny, sok grejfrutowy	Awokado, brukselka, sałata, brokuł, cykoria, szpinak itp.
Inne leki	Lewotyroksyna, zafirlukast	Merkaptopuryna, szczepionka przeciwko grypie

Tab. 12. Główne interakcje z antagonistami wit. K.

Jeśli dobową dawkę warfaryny przyjmowaną przez pacjenta konieczną do uzyskania skuteczności antykoagulatoryjnej przekracza 15mg, wówczas mówimy o oporności na VKA (ok. 2 % chorych) [1]. Może być ona nabyta (związana z przyjmowanymi lekami i substancjami) lub wrodzona (mutacje genetyczne).

Do głównych przeciwwskazań do stosowania antagonistów wit. K należą:

- aktywne klinicznie istotne krwawienie,
- świeże krwawienie wewnątrzczaszkowe, samoistne lub pourazowe krwawienie podpajęczynówkowe,
- niewyrównana skaza krwotoczna wrodzona lub nabyta,
- nadwrażliwość na lek,
- ciąża (szczególnie I trymestr),
- niedawno przebyte krwawienie z przewodu pokarmowego lub choroba p.pokarmowego związana ze zwiększonym ryzykiem krwawienia,
- objawowe nadciśnienie wrotne,
- zaawansowana niewydolność wątroby,
- ostre pozawałowe zapalenie osierdzia,
- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (>180/109 mmHg),
- guz mózgu, stan bezpośrednio po operacji mózgu, rdzenia kręgowego lub oka,

- nakłucie lędźwiowe diagnostyczne lub lecznicze (szczególnie planowe),
- do 24h po zabiegu operacyjnym, nakłuciu tętnicy lub biopsji narządu (nawet do 4 dni, jeśli w trakcie zabiegów były problemy z hemostazą),
- rozwarstwienie aorty,
- retinopatia cukrzycowa.

Jak każdy lek, również VKA mogą powodować pewne działania niepożądane, do których zaliczamy:

- krwawienia - ryzyko poważnych krwawień ok. 3% chorych przyjmujących VKA, a krwawień niewielkich ok. 7-10%; czynniki zwiększające ryzyko krwawienia to: starszy wiek, leki przeciwplatekcyjne, przebyta choroba wątroby, wskaźnik INR > 3,0; najczęstsze miejsce krwawienia

to przewód pokarmowy – ok. 60-90% chorych z powikłaniami krwotocznymi [1],

- martwica skóry – najczęściej w pierwszym tygodniu leczenia dużymi dawkami nasycającymi; ustępuje po odstawieniu VKA; alternatywą w takim przypadku może być dabigatran,
- teratogenność – największy potencjał embriopatyczny posiada warfaryna; szczególnie niezalecane

leczenie VKA w I i II trymestrze ciąży; wśród częstych wad występują: chondroplazja punktowa,

niedorozwój nosa oraz wady układu nerwowego i zaburzenia poznawcze,

- reakcje uczuleniowe, pokrzywka, wypadanie włosów,
- uszkodzenie wątroby (ok. 1% chorych), często o charakterze przejściowym.

Monitorowanie efektu przeciwwkrzepliwego preparatów z grupy VKA opiera się o oznaczenie czasu protrombinowego, który ulega wydłużeniu, a w codziennej praktyce oznaczanie jego znormalizowanego międzynarodowego współczynnika INR (zakres wartości terapeutycznych w przypadku migotania przedsionków to 2,0-3,0 – z wyłączeniem pacjentów ze sztucznym materiałem zastawkowym). Na podstawie regularnego oznaczania INR można ocenić stabilność efektu antykoagulacyjnego – o niestabilności mówimy wówczas, gdy występuje konieczność zmiany dawkowania VKA min. 3 razy w ciągu 6 miesięcy leczenia (z wyłączeniem pierwszego miesiąca stosowania leku).

Z omawianej powyżej grupy leków w Polsce dostępne są: acenokumarol i warfaryna. Oba preparaty pomimo przynależności do jednej grupy lekowej, wykazują pewne różnice. W zakresie farmakokinetyki na piedestał wysuwa się odmienny okres półtrwania (krótszy dla acenokumarolu), co w praktyce wyraża się szybszym uzyskaniem efektu antykoagulacyjnego w przypadku stosowania acenokumarolu, ale także zwiększonym 2,5 – krotnie ryzykiem niestabilności przeciwwkrzepliwiej. Ponadto, jeśli zachodzi konieczność odstawienia VKA, to normalizację parametrów antykoagulacji uzyskuje się wolniej w odniesieniu do warfaryny. Podobieństwo obu leków odnosi się do skuteczności w zapobieganiu incydentom zakrzepowym oraz podobnym ryzyku krwawienia podczas stosowania. W przypadku nietolerancji jednego z w.w. leków istnieje możliwość zmiany preparatu na drugi, pamiętając, iż dobowe zapotrzebowanie na warfarynę jest 1,5-2 razy większe niż dla acenokumarolu [1]. Do uciążliwych aspektów stosowania obu leków można zaliczyć konieczność utrzymania ich efektu przeciwwkrzepliwego w wąskim zakresie terapeutycznym, co wiąże się, szczególnie na początku terapii, z koniecznością częstej modyfikacji dawkowania. Należy również pamiętać, iż leki z grupy VKA mają jako jedyne ustalone bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z

reumatyczną wadą zastawki mitralnej lub mechaniczną protezą tej zastawki [3], co zostało udowodnione w badaniu RE-ALIGN, do którego włączono pacjentów po wymianie zastawki serca aortalnej bądź mitralnej. Chorych podzielono na dwie grupy – jedna grupa przyjmowała dabigatran, a druga warfarynę jako antykoagulant. Ostatecznie badanie zostało przerwane z uwagi na zwiększoną liczbę incydentów zakrzepowo-zatorowych i krwotocznych u pacjentów z grupy stosującej dabigatran (udary mózgowe ok. 5% w stosunku do warfaryny 0%). We wnioskach stwierdzono ostatecznie, iż dabigatran nie wykazał korzyści ze stosowania go u pacjentów z mechanicznymi wadami zastawkowymi, gdyż wiązało się to ze zwiększoną ilością powikłań zakrzepowo-zatorowych jak i krwotocznych [42].

3.2.2 Nowe doustne antykoagulanty (NOAC)

Określenie nowe doustne antykoagulanty – NOAC, obejmuje heterogenną grupę leków, które w ostatnich kilkunastu latach stały się powszechną alternatywą dla antagonistów wit. K w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków. Pierwsze poważne uznanie tych leków w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z AF miało miejsce w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2012 roku. Z uwagi na wysoką skuteczność, bezpieczeństwo stosowania oraz przewidywalność farmakokinetyki, a od kilku lat przystępność cenową, preparaty te są chętnie ordynowane przez lekarzy, jak i akceptowane przez pacjentów. NOAC obejmują kilka leków o zróżnicowanym mechanizmie działania, m.in. rywaroksaban, eteksylan dabigatranu, apiksaban, edoksaban. W niniejszym rozdziale omówione zostaną właściwości dwóch z nich- rywaroksaban i eteksylan dabigatranu.

Eteksylan dabigatranu

Jest on drobnocząsteczkowym prolekiem, bezpośrednim, kompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem trombiny, który hamuje nie tylko powstawanie nowej trombiny, ale także inhibuje wolną trombinę, tę związaną z włóknikiem oraz agregację płytek krwi indukowaną trombiną [47]. Stosowany jest doustnie, a w enterocytach i wątrobie ulega przekształceniu w aktywny metabolit – dabigatran. Proces ten przebiega z pominięciem udziału cytochromu P-450, co znacząco zmniejsza ryzyko interakcji lekowych i z żywnością. Lek ten odznacza się małą dostępnością biologiczną (ok. 6,5% po podaniu doustnym) [52], a pokarm nie wpływa na biodostępność, ale wydłuża czas do uzyskania maksymalnego stężenia we krwi o ok. 2 godziny. Okres półtrwania dabigatranu wynosi ok. 12-17 godz, przy prawidłowej funkcji nerek [1]. Z białkami osocza wiąże się w ok. 30-35% , co ułatwia możliwości eliminacji leku przy pomocy hemodializy (w ciągu 4 godzin hemodializy można wyeliminować ok. 70% aktywnego metabolitu z krwi) [1]. Tylko 20 % leku wiąże się z kwasami żółciowymi [1]. Pozostała część (ok. 85%) zostaje wydalona w postaci niezmienionej przez nerki [47].

Stosowanie leku opiera się o dostępność dwóch dawek – 150mg i 110mg (ta ostatnia zalecana jest dla osób w wieku 75-80 lat, z klirensiem kreatyniny 30-50ml/min albo przyjmujących werapamil lub amiodaron, który może zwiększyć stężenie antykoagulantu nawet o 60% [51], z dużym ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego). Lek przyjmowany jest dwa razy dziennie. W trakcie stosowania dabigatranu należy zachować ostrożność w przypadku przyjmowania modulatorów glikoproteiny P, które mogą zmieniać ogólnoustrojową ekspozycję na antykoagulant [47, 51-52].

Ocena efektu antykoagulacyjnego obejmuje oznaczenie – APTT (czas częściowej tromboplastyny po aktywacji – często wydłużony do 50-65s), czasu protrombinowego i czasu trombinowego (znacznie wydłużony). Monitorowanie efektu przeciwkrzepliwego dabigatranu opiera się w praktyce o oznaczenie APTT. W przypadku przedawkowania leku istnieje swoiste przeciwciało monoklonalne – idarucyzumab, znoszące działanie antykoagulantu. Międzynarodowe badanie RE-VERSE AD, prowadzone również w polskich ośrodkach, dotyczyło oceny skuteczności idarucyzumabu w odwróceniu efektu przeciwzakrzepowego u pacjentów z migotaniem przedsionków przyjmujących dabigatran w profilaktyce zdarzeń naczyniowych, którzy wymagają pilnej operacji lub procedury inwazyjnej, bądź mają poważne krwawienie. W podsumowaniu stwierdzono, iż idarucyzumab trwale, szybko i bezpiecznie odwraca antykoagulacyjny efekt dabigatranu w w.w sytuacjach [55].

Wśród głównych wskazań klinicznych do stosowania leku należy wymienić [37]:

- profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo- zatorowych u dorosłych pacjentów po planowej przebytej alloplastyce stawu biodrowego i kolanowego;
- profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z min. jednym czynnikiem ryzyka: niewydolność serca w klasie II-IV wg NYHA, wiek >74 r.ż., cukrzyca, udar lub TIA w wywiadzie, nadciśnienie tętnicze;
- leczenie zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej i profilaktyka ich nawrotów u dorosłych;

Jak każdy lek, również dabigatran powoduje powikłania, obejmujące:

- krwawienia – głównie z dolnej części przewodu pokarmowego,
- dyspepsja – obejmuje ok. 15 % pacjentów, może przebiegać z nasilonymi nudnościami i wymiotami [1].

Do głównych przeciwwskazań do stosowania farmaceutyku należą:

- aktywne, klinicznie istotne krwawienie,
- świeże krwawienie wewnątrzczaszkowe (samoistne lub pourazowe), podpajęczynówkowe,
- niewyrównana skaza krwotoczna, bez względu na etiologię,
- nadwrażliwość na lek,
- niedawno przebyte krwawienie z przewodu pokarmowego,
- objawowe nadciśnienie wrotne
- klirens kreatyniny < 30ml/min,
- ciężka niewydolność wątroby,
- ostre pozawałowe zapalenie osierdza,
- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (< 180/110mmHg),
- guz mózgu lub stan bezpośrednio po operacji mózgu, rdzenia kręgowego lub oka,
- nakłucie lędźwiowe diagnostyczne lub lecznicze,
- rozwarstwienie aorty,
- retinopatia cukrzycowa,
- stan po operacji, biopsji narządu, nakłuciu tętnicy do 24 godz.,
- przewlekłe przyjmowanie dronedarону, leków z grupy azoli, karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny oraz ryfampicyny i dziurawca zwyczajnego (dabigatran jest substratem dla glikoproteiny P, która bierze udział w metabolizmie w.w leków, co powoduje powstawanie interakcji między tymi grupami farmaceutyków),
- ciąża i okres karmienia piersią.

Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku stosowania jednocześnie leków przeciwplatek – zwiększa to ryzyko krwawienia.

O skuteczności stosowania dabigatranu w prewencji powikłań zatorowo-zakrzepowych traktuje randomizowane badanie RE-LY, obejmujące 18113 pacjentów, u których stosowano odpowiednio dabigatran w dwóch dawkach 110mg i 150mg 2x na dobę oraz warfarynę zgodnie z przyjętymi powszechnie zasadami. Podczas kilkuletniej obserwacji (mediana 2 lata) wykazano, iż standardowa dawka leku 150mg stosowana 2x dziennie spowodowała zmniejszenie częstości występowania udaru mózgu i zatorowości w krążeniu systemowym o 35% w porównaniu z warfaryną, bez istotnej różnicy w zakresie częstości występowania incydentów poważnych krwawień [43,44]. Ponadto wykazano dla nowego antykoagulantu istotną redukcję częstości występowania udarów niedokrwiennych o 24%, a umieralności z przyczyn naczyniowych — o 12%, jednak częstość występowania krwawień z przewodu pokarmowego uległa zwiększeniu o 50% w grupie przyjmującej dabigatran [3]. Ponadto dabigatran niezależnie od dawki w porównaniu z warfaryną zmniejszył częstość udarów krwotocznych [47].

Rywaroksaban

Jest wybiórczym, bezpośrednim i odwracalnym inhibitorem czynnika Xa, co prowadzi do znacznego zahamowania działania tegoż czynnika w układzie krzepnięcia. Hamowanie aktywności cz.Xa przerywa wewnątrz – jak i zewnątrzpochodną drogę kaskady krzepnięcia [47]. Selektowność rywaroksabanu wobec cz.Xa jest ok .100 tys. razy większa niż wobec trombiny [1]. W wyniku opisanego mechanizmu dochodzi do zwolnienia tempa generacji trombiny, ale nie wpływa to na ilość już powstałej trombiny. Nie wykazano, aby lek ten wpływał na funkcjonowanie płytek krwi [41,50-51].

Rywaroksaban podawany jest doustnie, szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, a jego dostępność biologiczna sięga rzędu 80% [1,47]. W znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, głównie albuminami (ok.92-95%) [41,50-51]. Lek ten metabolizowany jest w wątrobie, a wydalany w największej części jako metabolit z moczem i kałem (ok.65%), a reszta w postaci niezmienionej przez nerki [37]. Z punktu widzenia biochemicznego rywaroksaban podlega przemianom związanym zarówno z cytochromem CYP3A4 oraz niezależnych od CYP przemianach – jest substratem dla białek transportowych P-glikoproteiny oraz białka oporności raka piersi BCRP [47]. Zaleca się przyjmowanie leku z posiłkiem, gdyż nie wpływa to na jego dostępność. Okres półtrwania leku wynosi 7-11 godzin [37]. Rywaroksaban podaje się raz dziennie, a jego dawkę należy dostosować do aktualnej funkcji nerek – przy klirensie kreatyniny 15-30ml/min należy zredukować dawkę, a przy spadku eGFR <15ml/min lek należy bezwzględnie odstawić. Ponadto zaleca się zmniejszenie dawkowania rywaroksabanu dla klirensu 30-49ml/min lub u pacjenta z migotaniem przedsionków z dużym ryzykiem krwawienia. Dawkowanie rywaroksabanu nie zmienia się w zależności od masy ciała pacjenta [52].

Wskazania kliniczne do stosowania rywaroksabanu obejmują [37]:

- profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo- zatorowej u dorosłych pacjentów po planowej przebytej alloplastyce stawu biodrowego i kolanowego;
- profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z min. jednym czynnikiem ryzyka: zastoinowa niewydolność serca,

wiek >74 r.ż., cukrzyca, udar lub TIA w wywiadzie, nadciśnienie tętnicze;

- leczenie zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej i profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych;
- profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o etiologii miażdżycowej u dorosłych po przebytych ostrym zespole wieńcowym ze wzrostem biomarkerów sercowych, w skojarzeniu z lekami przeciwplatekowymi (dotyczy dawki 2,5mg).

Wśród interakcji lekowych rywaroksabanu należy wymienić przede wszystkim terapie lekami wpływającymi na działanie glikoproteiny P – tj. azole, karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, inhibitory proteazy HIV, ryfampicyna, dziurawiec zwyczajny itp. Jeżeli konieczna jest terapia lekami wpływającymi na inhibitory cz.Xa, sugeruje się monitorowanie efektu przeciwkrzepliwego [1]. Do tego celu służy oznaczenie następujących parametrów laboratoryjnych: czas protrombinowy (znacznie wydłużony), APTT (wydłużony często do 50s), a także oznaczenie aktywności czynnika Xa w osoczu [1]. Natomiast wartość czasu trombinowego pozostaje niezmienną (w odróżnieniu od dabigatranu). W praktyce ocena efektu antykoagulacyjnego sprowadza się do oceny wartości czasu protrombinowego, szczególnie przed pilnymi zabiegami operacyjnymi [48].

Rywaroksaban nie jest pozbawiony skutków ubocznych, do których zalicza się m.in.:

- krwawienia - głównie z przewodu pokarmowego (częściej niż w przypadku VKA), natomiast krwawienia wewnątrzczaszkowe są rzadsze niż w przypadku klasycznych antykoagulantów [1],
- świąd skóry, reakcje alergiczne,
- małopłytkowość,
- zwiększenie poziomu aminotransferaz.

W przypadku konieczności szybkiego odwrócenia efektu działania rywaroksabanu można zastosować andeksanet alfa (odwraca działanie wszystkich leków z grupy inhibitorów cz.Xa), który od 2019 roku został zarejestrowany do leczenia zagrażających życiu krwawień wywołanych rywaroksabanem (obecnie lek niedostępny w Polsce). O skuteczności w.w antidotum traktuje badanie ANNEXA-R, w którym pacjentom przyjmującym rywaroksaban przewlekłe w profilaktyce antykoagulacyjnej podawano andeksanet alfa celem odwrócenia efektu przeciwkrzepliwego. We wnioskach stwierdzono, iż antidotum dobrze znosi działanie rywaroksabanu, przywraca w ciągu kilku minut prawidłową hemostazę, bez dowodów o klinicznych efektach toksyczności [56].

Wśród głównych przeciwwskazań do przyjmowania w.w leku należą:

- aktywne, klinicznie istotne krwawienie,
- świeże krwawienie wewnątrzczaszkowe (samoistne lub pourazowe), podpajęczynówkowe,
- niewyrównana skaza krwotoczna, bez względu na etiologię,
- nadwrażliwość na lek,
- niedawno przebyte krwawienie z przewodu pokarmowego,
- objawowe nadciśnienie wrotne,
- klirens kreatyniny < 15ml/min,
- ciężka niewydolność wątroby,
- ostre pozawałowe zapalenie osierdzia,
- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (>180/110mmHg),
- guz mózgu lub stan bezpośrednio po operacji mózgu, rdzenia kręgowego lub oka,

- nakłucie lędźwiowe diagnostyczne lub lecznicze,
- rozwarstwienie aorty,
- retinopatia cukrzycowa,
- stan po operacji, biopsji narządu, nakłuciu tętnicy do 24 godz.,
- przewlekłe przyjmowanie inhibitorów/aktywatorów glikoproteiny P,
- ciąża i okres karmienia piersią.

Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku stosowania jednocześnie leków przeciwplatek – zwiększa to ryzyko krwawienia.

Rywaroksaban stał się jednym z głównych leków stosowanym w ramach randomizowanego badania ROCKET-AF, w którym porównywano go z warfaryną w ramach profilaktyki zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z cukrzycą i stwierdzonym migotaniem przedsionków. Do badania włączono pacjentów o zróżnicowanym stopniu zaawansowania cukrzycy, a głównymi punktami końcowymi był udar lub zatorowość obwodowa, a także istotne krwawienie. Badanie wykazało wyższość rywaroksabanu w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z warfaryną u pacjentów z cukrzycą i towarzyszącym AF, co przemawia za stosowaniem rywaroksabanu w tej grupie chorych jako dobrą alternatywę [45]. Wśród wniosków o skuteczności w.w. leków, wykazano także, iż rywaroksaban zmniejszył istotnie statystycznie częstość występowania udarów mózgu i zatorowości w krążeniu systemowym o 21% w porównaniu z warfaryną. Nie zmniejszył umieralności, ale stwierdzono, że podczas stosowania rywaroksabanu zarejestrowano redukcję liczby krwawień wewnątrzczaszkowych i udarów krwotocznych w porównaniu z warfaryną [3]. W międzynarodowym, prospektywnym badaniu XANTUS, opisywano zastosowanie rywaroksabanu w szerokiej populacji chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków. Do projektu włączono 6784 pacjentów, ze średnią wieku 71,5 lat z 311 ośrodków w Europie, Kanadzie i Izraelu. Obserwacje prowadzono przez rok lub przez 30 dni od zakończenia leczenia. Ostatecznie wykazano, że częstość udarów i poważnych krwawień była niska u pacjentów przyjmujących rywaroksaban, co świadczy o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania tego leku w praktyce klinicznej [46]. Kolejne badanie dotyczące oceny skuteczności rywaroksabanu i warfaryny u chorych przygotowywanych do elektrycznej kardiowersji elektrycznej było prowadzone pod nazwą X-VerT. W badaniu stwierdzono, że stosowanie rywaroksabanu (20 mg raz na dobę lub 15 mg, jeśli klirens kreatyniny wynosił 30-49 ml / min) wiązało się z podobną częstością występowania niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych i krwawień, jak stosowanie VKA. Dodatkowo rywaroksaban znacząco skrócił czas do wykonania planowej kardiowersji (poprzez brak trudności w osiągnięciu terapeutycznego wskaźnika INR, jak w przypadku warfaryny). Wykazano ostatecznie, że rywaroksaban jest bezpieczną alternatywą dla VKA w profilaktyce przeciwzakrzepowej u pacjentów z niezastawkowym AF poddanych planowej kardiowersji elektrycznej [54].

3.2.3 Podsumowanie

W świetle przedstawionych powyżej badań jednoznacznie można stwierdzić, że leczenie antykoagulacyjne u pacjentów z migotaniem przedsionków jest zalecane i niezbędne w profilaktyce zdarzeń naczyniowych. Wybór farmakoterapii antykoagulacyjnej opierać się może na licznych dostępnych preparatach o udowodnionej skuteczności, ale zawsze powinien być dostosowany do sytuacji klinicznej i osobistej pacjenta. W poniższej tabeli przedstawiono

najważniejsze cechy preparatów przeciwzakrzepowych opisanych w powyższych rozdziałach (tab.13) [1].

LEK	MECHA -NIZM DZIAŁA -NIA	DRO- GA ELIMI NACJI	META- BO- LIZM PRZEZ CYTO- CHROM P-450	INTER- AKCJE Z LEKAM I	INTER- AKCJE Z POKAR- MEM	REDUK- CJA DAWKI W NIEWYD OLNO- ŚCI NEREK	ODWRAC A-NIE EFEKTU PRZECIW- KRZEPLI- WEGO
Anta- goni- sta wit. K	Zmniej- szenie syntezy cz.II,VII, IX,X	Różne	Tak	Liczne	Liczne	Nie	Wit. K, PCC (koncentrat czynników protrombiny), FFP (świeżo mrożone osocze)
Dabi- gatan	Bezpośre -dni inhibitor cz. IIa	Nerki w 80%	Nie	Silne inhibi- tory/indu- -ktory gliko- proteiny P	Nie	Tak	Idarucyzu- mab, częściowo – hemodializa ,PCC (koncentrat czynników protrombiny)
Rywa- roksa- ban	Bezpośre -dni inhibitor cz.Xa	Nerki w ok. 65%	Niewiele	Silne inhibi- tory/indu- -ktory gliko- proteiny P oraz CYP3A4	Nie	Tak	Andeksanet alfa, PCC – koncentrat czynników protrombiny

Tab.13. Charakterystyka wybranych preparatów antykoagulacyjnych – podsumowanie.

4. Kardiowersja elektryczna

Istotą zabiegu kardiowersji elektrycznej jest przywrócenie prawidłowego rytmu serca poprzez zastosowanie energii elektrycznej. Historia opisów wpływu energii elektrycznej na organizm sięga XVIII wieku, kiedy to duński lekarz i weterynarz Peter Abilgaard po śmiertelnym porażeniu kury prądem przywrócił ją do życia kolejnym elektrowstrząsem [58].

W 1899 roku Prevost i Battelli wykazali skuteczność defibrylacji na otwartym sercu psa [59], a następnie Beck i wsp. zastosowali pierwszą skuteczną defibrylację ludzkiego serca w 1947 roku [60]. Następnie Zoll i wsp. opracowali metodę przezklatkowej defibrylacji u ludzi w przypadku migotaniu komór [61]. W latach 60. XX wieku nastąpił gwałtowny przełom w dziedzinie zastosowania prądu stałego w celu przywrócenia rytmu zatokowego u pacjentów z arytmiami komorowymi i nadkomorowymi – w 1962 roku Lown i wsp. dokonali porównania stosowania prądu stałego i przemiennego w kardiowersji, wykazując, iż ten pierwszy wiązał się z bezpieczeństwem i łatwością w stosowaniu oraz jednocześnie z mniejszą ilością powikłań dla pacjenta [62]. Badacz ten dodatkowo przedstawił dokładną charakterystykę prądu stałego, którego używał w kardiowerterze, nazwanym na jego cześć kardiowerterem Lowna [58].

4.1 Definicja i podział

W ogólnie przyjętej definicji kardiowersja elektryczna jest zabiegiem mającym na celu przywrócenie rytmu zatokowego u pacjenta z arytmia nadkomorową lub komorową, przy użyciu prądu stałego, który zostaje zsynchronizowany z zapisem ekg -ramieniem zstępującym załamka R, co zapobiega niekontrolowanemu wyładowaniu w fazie ranliwej, a to mogłoby skutkować wywołaniem migotania komór [1,64]. Podział KE obejmuje:

a) ze względu na czas wykonania zabiegu:

- planowa (elektywna) kardiowersja elektryczna,
- pilna (nagła) kardiowersja elektryczna – przeprowadzana wówczas, gdy arytmia powoduje niestabilność hemodynamiczną lub jest źle tolerowana przez pacjenta;

b) ze względu na lokalizację elektrod:

- przezklatkowa KE,
- przezprzełykowa KE,
- nasierdziowa KE,
- wewnątrzsercowa KE.

Inne podziały kardiowersji elektrycznej opierają się m.in. o rodzaj użytego prądu czy miejsce przyłożenia elektrod.

4.2 Metody i technika wykonania zabiegu

Zabieg kardiowersji elektrycznej wymaga od wykonującego podstawowej wiedzy na temat metod jak i sposobu jego przeprowadzenia. W procedurze KE wykorzystuje się defibrylatory z możliwością synchronizacji wyładowania z zapisem ekg. Urządzenia dostępne na rynku obejmują defibrylatory jedno – jak i dwufazowe. Te drugie są powszechniejsze i umożliwiają operowanie szerszym zakresem wartości energii wyładowania. Różnica w obu typach defibrylatorów dotyczy rodzaju prądu używanego w trakcie wyładowań (w pierwszym z nich jest to prąd jednofazowy – o wyższym natężeniu, krótkim czasie trwania; natomiast w drugim jest to prąd dwufazowy, cechujący się większą skutecznością wyładowania przy użyciu mniejszej energii). Elektrody używane do zabiegu obejmują zarówno klasyczne łyżki defibrylatora jak również elektrody naklejane bezpośrednio na ciało pacjenta. Wykonując zabieg kardiowersji przy użyciu klasycznych łyżek defibrylatora należy pamiętać, aby przez wyładowaniem umieścić na ciele chorego specjalny żel, który ma za zadanie poprawić przewodzenie impulsu, a także chronić skórę pacjenta przed oparzeniem.

Przed wykonaniem zabiegu pacjent powinien pozostać na czczo, mieć wyrównany

poziom elektrolitów, jak również poziom hormonów tarczycy – TSH [64]. Nie ma konieczności odstawienia digoksyny przez planowym zabiegiem KE, chyba że istnieje podejrzenie przedawkowania [1]. Należy pamiętać, aby u pacjentów z AF trwającym >48h, przygotowywanych do kardiowersji, włączyć w odpowiednim czasie leczenie antykoagulacyjne [1]. Chorego wprowadza się w krótkotrwałe znieczulenie dożylnie przy użyciu: propofolu i/lub midazolamu [3] albo etomidatu i fentanylu [1], co znosi ból odczuwany przez chorego, jak i ułatwia wykonanie procedury. W trakcie zabiegu należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi oraz wysycenie hemoglobiny tlenem (pulsoksymetr) [1,3]. Po włączeniu defibrylatora należy przyłożyć elektrody bądź łyżki zabezpieczone żelami do ciała pacjenta i ustawić funkcję synchronizacji. Miejsce przyłożenia łyżek/elektrod może obejmować położenie: przednio-tyłne, jak i przednio-boczne. W pracy Kirchoffa i wsp. wykazano, iż przy użyciu zadanych energii wyładowania (50-360J) uzyskano większą skuteczność w przywróceniu rytmu zatokowego u pacjentów z AF, kiedy stosowano ułożenie elektrod przednio-tyłne, a ponadto wśród 8 z 12 pacjentów z nieudaną pierwszą próbą KE, powrót rytmu zatokowego uzyskano po zmianie pozycji elektrod z przednio-bocznej na przednio-tylną [74]. Po wykonanym wyładowaniu należy ocenić rytm w zapisie ekg, a jeśli zachodzi konieczność powtórzenia wyładowania trzeba upewnić się czy funkcja synchronizacji jest nadal włączona. Wartość energii użytej w kolejnych wyładowaniach powinna wynosić: 100,200,300 i 360J w przypadku AF i VT [1]. Warto wspomnieć, iż w wytycznych ESC 2010 kładzie się większy nacisk na miejsce przyłożenia elektrod niż wartości używanych energii jako cel poprawy skuteczności zabiegu kardiowersji. W trakcie trwania procedury jak i również po nie należy w monitorować zapis ekg oraz parametry hemodynamiczne przez co najmniej 3 godziny. W przypadku chorych z wszczepionym stymulatorem serca elektrody przykładają się w pozycji przednio-tylnej w odległości co najmniej 8 cm od stymulatora [64], a po zabiegu obowiązuje kontrola programu stymulatora.

Sala zabiegowa, w której wykonuje się zabieg kardiowersji powinna mieć stały dostęp do zestawu resuscytacyjnego, a także do leków (atropina) jak i elektrod do stymulacji zewnętrznej, niezbędnych w przypadku wystąpienia powikłań pod postacią bradyarytmii lub asystolii.

4.3 Wskazania i przeciwwskazania do zabiegu

Zabiegi przeprowadzane na ludzkich organizmach zawsze posiadają medyczne wskazania do ich wykonania, jak również przeciwwskazania. Należy pamiętać, że żaden zabieg nie pozostaje obojętny dla zdrowia i może nieść ze sobą szereg powikłań.

Główne wskazania do wykonania zabiegu kardiowersji elektrycznej obejmują:

- stabilne jak i niestabilne hemodynamicznie arytmie z podłożem mechanizmu fali nawrotnej: napadowy częstoskurcz nadkomorowy, trzepotanie przedsionków, migotanie przedsionków, częstoskurcz nawrotny przedsionkowo-komorowy i częstoskurcz nawrotny w węźle przedsionkowo-komorowym oraz częstoskurcze komorowe [1, 64].

Należy pamiętać, iż w niektórych arytmiach, gdzie źródłem zaburzenia jest automatyzm o dużej autonomiczności, KE można być nieskuteczna (m.in. w: częstoskurczu węzłowym, częstoskurczu zatokowym, częstoskurczach ektopowych i wielogniskowych) [64].

Wśród przeciwwskazań do zabiegu KE należy wymienić:

- tachykardia zatokowa, częstoskurcz przedsionkowy wielogniskowy,

- poziom glikozydów naparstnicy we krwi powyżej górnej granicy normy,
- obecność skrzepliny w uszku lewego przedsionka w badaniu echokardiograficznym,
- pokarm i płyny doustne przyjęte w czasie krótszym niż konieczny do zapewnienia bezpieczeństwa sedacji (w sytuacji arytmii stabilnych hemodynamicznie) [64].

4.4 Powikłania zabiegu

Jak wspomniano w poprzednim podrozdziale, zabieg kardiowersji elektrycznej niesie ze sobą liczne powikłania, które jednak w wielu sytuacjach klinicznych nie przeważają nad korzyścią terapeutyczną zabiegu, jaką może uzyskać pacjent. Wśród powikłań KE wyróżnia się [1,58,64]:

- powikłania miejscowe: oparzenia skóry, ból w miejscu przyłożenia elektrod defibrylatora;
- powikłania ogólnoustrojowe: zaburzenia rytmu serca (bradykardia, tachyarytmie, migotanie komór/częstoskurcz komorowy bez tętna), powikłania zakrzepowo-zatorowe (udar mózgowy/TIA), ostra niewydolność serca, ogłuszenie przedsionków sprzyjające powstawaniu skrzeplin w jamach serca, hipotonia;
- powikłania związane z sedacją: wpływ leków anestetycznych na układ sercowo-naczyniowy, przejściowe zaburzenia oddychania;
- zaburzenia elektrokardiograficzne i laboratoryjne: przejściowe uniesienie odcinka ST, wzrost markerów uszkodzenia miokardium (troponiny).

Częstość występowania powikłań jest zróżnicowana i zależna od wielu czynników m.in. chorób współistniejących, anatomii pacjenta, sposobu wykonania zabiegu, sprzętu medycznego itp. Wśród najczęściej notowanych powikłań KE stanowią oparzenia skóry, co zostało potwierdzone w badaniu Amblera i wsp. W toku obserwacji stwierdzono, iż ponad 80% pacjentów poddanych kardiowersji elektrycznej zgłaszało ból w miejscu przyłożenia elektrod, a prawie ¼ określała dolegliwości bólowe jako silne [65].

Najpoważniejszym powikłaniem zabiegu kardiowersji jest udar mózgowy. Najczęściej wynika on z niedostatecznej profilaktyki antykoagulacyjnej lub jej całkowitego braku. Arnold i wsp. wykazali, iż w grupie 454 pacjentów poddanych kardiowersji elektrycznej, 6 pacjentów doznało udaru mózgowego, w tym aż 5 z powodu zbyt krótkiego czasu antykoagulacji [66].

Powikłaniem bezpośrednio związanym z samą procedurą jest ostra niewydolność serca z obrzękiem płuc. McDonald w 1965 roku po raz pierwszy opisał obrzęk płuc po kardiowersji elektrycznej [67]. Poszukując przyczyn występowania ostrej niewydolności serca po procedurze, Upshaw w 1997 roku dowiódł, iż główną przyczyną tegoż zjawiska jest pogorszenie wyjściowo upośledzonej czynności serca przez leki anestetyczne oraz nierównomierny powrót czynności przedsionków po zabiegu (w pierwszej kolejności dochodzi do poprawy funkcji prawego przedsionka). W badaniu obrzęk płuc obserwowano u połowy chorych w ciągu pierwszych 3 godzin, a śmiertelność z tego powodu sięgała 23% [68]. Natomiast w badaniu Gowdy, obejmującym 30 przypadków pacjentów z obrzękiem płuc po KE, nie stwierdzono istotnego statystycznie związku pomiędzy użytą energią kardiowersji, a występowaniem powyższego powikłania [69].

W badaniach dotyczących powrotu funkcji przedsionkowej po procedurze kardiowersji warto wspomnieć o badaniu Lehmana i wsp., w którym wykazano, iż średni czas powrotu funkcji przedsionka lewego wynosi ok.7 dni, natomiast funkcja prawego przedsionka powraca

niemal natychmiast po KE [70].

Wśród powikłań elektrokardiograficznych dużo emocji wzbudza przejściowe uniesienie odcinka ST. Van Gelder i wsp. w 1991 roku przeprowadzili badanie mające na celu określenie związku między występującym zaburzeniem w ekg, a biochemicznymi cechami uszkodzenia miokardium. Okazało się, iż taki związek nie udało się potwierdzić w grupie 146 badanych pacjentów – u 19% występowało uniesienie odcinka ST. Wykazano natomiast, iż u badanych z powyższym zaburzeniem w ekg rzadziej stwierdzano powrót rytmu zatokowego oraz jego utrzymanie (48% i 35%) [71].

Badania dotyczące zmian poziomu enzymów uszkodzenia mięśnia serca obejmowały liczne publikacje, a wśród nich również polskie prace. Bąkowski i wsp. wykazali w grupie 42 pacjentów, że stężenie peptydów natriuretycznych (ANP, BNP) po kardiowersji koreluje ze stopniem dysfunkcji rozkurczowej lewej komory, a obniżenie ich poziomu ma większy zakres w przypadku wyższych wartości wyjściowych tychże peptydów. Ponadto okazało się, iż BNP jest bardziej czułym i swoistym markerem dysfunkcji rozkurczowej LV, co może być wykorzystywane do diagnostyki tej dysfunkcji u chorych z AF [72]. Natomiast wprowadzenie wysokoczułych troponin dało możliwości wykazania przez Piechotę i wsp., iż podczas kardiowersji elektrycznej do krwi uwalniane są niewielkie, ale statystycznie istotne ilości markerów uszkodzenia miokardium. Markery były oznaczane przed KE oraz 6 i 12 godzin po zabiegu u 22 pacjentów. Wzrost troponiny wykazano po 6 i 12 godzinach, a tylko u jednego pacjenta przekroczył on granicę dla zawału serca, po czym uległ normalizacji po 12 godzinach. Poziom markerów uszkodzenia miokardium był bardziej wyraźny w przypadku chorych z wyjściowo większym wymiarem końcowo-rozkurczowym lewej komory w badaniu echokardiograficznym [73].

4.5 Ocena skuteczności zabiegu

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. Według dostępnych danych statystycznych skuteczność zabiegu kardiowersji elektrycznej ocenia się na ok. 75-95% [1,37,64]. Częstość nawrotów AF szacuje się na ok. 10% po pierwszym rozpoznaniem incydencie arytmii i wzrasta o 5% z każdym kolejnym rokiem [58]. 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 [64].

Opisując skuteczność kardiowersji elektrycznej można rozpatrywać ją w kilku aspektach – bezpośredni efekt po zabiegu (większa skuteczność w przypadku planowych procedur, sięgająca ponad 90%), stosowane leczenie antyarytmiczne oraz miejsce położenia elektrod. Skuteczność zabiegu w oparciu o zewnątrzsercowe położenie elektrod opisano w poprzednim rozdziale. W przypadku ułożenia elektrod wewnątrzsercowo - w atriowerterach, ich skuteczność została oceniona niezbyt imponująco w badaniu z lat 90-tych (w oparciu o urządzenia Metrix) – na 106 implantowanych atriowerterów, 61 urządzeń wyłączono lub eksplantowano z uwagi na liczne nawroty AF i złą tolerancję terapii lub wyczerpanie baterii [58]. Natomiast skuteczność KE w odniesieniu do przygotowania farmakologicznego opisuje

badanie Szekelygo i wsp., w którym stwierdzili, iż stosowanie terapii antyarytmicznej chinidyna i prokainamid- zmniejszało ilość nawrotów migotania przedsionków w ciągu roku niż całkowity brak terapii (75% i 77 vs 100%)[75]. Natomiast w badaniu A.Nergardh i wsp. wykazano zwiększoną skuteczność w utrzymaniu rytmu zatokowego w 6-miesięcznej obserwacji pacjentów po KE przetrwałego migotania przedsionków otrzymujących metoprolol o przedłużonym uwalnianiu (46% vs 26% w grupie placebo) [33]. W badaniu Bianconiego i wsp. wykazano przydatność terapii propafenonem w poprawie skuteczności kardiowersji elektrycznej (w grupie pacjentów przyjmujących placebo wczesny nawrót AF (do 48 h po KE) był większy niż w grupie stosującej propafenon – 16,7% vs 0%) [76]. Randomizowane badanie prowadzone przez Channera i wsp. obejmowało 161 pacjentów z przetrwałym AF, których przydzielono do dwóch grup – przyjmujących po zabiegu KE amiodaron lub otrzymujących placebo. Wykazano w nim, że przyjmowanie amiodaronu wpłynęło na poprawę skuteczności utrzymania rytmu zatokowego po zabiegu kardiowersji elektrycznej, zwłaszcza w pierwszych 8 tygodniach po KE (51% vs 16% dla grupy placebo), a także pozwoliło na utrzymanie rytmu zatokowego u ok. 1/3 pacjentów po roku obserwacji [77]. Kolejnym badaniem podkreślającym skuteczność terapii antyarytmicznej w utrzymaniu rytmu zatokowego po KE była praca Singha i wsp., obejmująca 665 pacjentów, których przydzielono do trzech grup przyjmujących odpowiednio: amiodaron, sotalol i placebo. We wnioskach wykazano, iż przyjmowanie leków antyarytmicznych ułatwiło skuteczną KE jak również utrzymanie rytmu zatokowego po zabiegu (amiodaron >sotalol>placebo) [78].

Podsumowując powyższe dane można stwierdzić, iż leczenie antyarytmiczne przed, jak i po zabiegu kardiowersji elektrycznej poprawia możliwości utrzymania rytmu zatokowego zarówno w krótko- i długoterminowej obserwacji, a stopień tej skuteczności jest często zależny od zastosowanego leku.

CZEŚĆ EMPIRYCZNA

5. Cele badania

Celem badania było wykazanie skuteczności kardiowersji elektrycznej u pacjentów z przetrwałym migotaniem przedsionków w ocenie długoterminowej (w okresie do 12 miesięcy po wykonanej kardiowersji) w korelacji z wpływem różnorodnych schematów farmakoterapii (tj. monoterapia z użyciem amiodaronu lub propafenonu, lub leku beta-adrenolitycznego; politerapia - połączenie beta-adrenolityku z amiodaronem lub propafenonem), zastosowanych przed oraz kontynuowanych po zabiegu planowej kardiowersji elektrycznej oraz innych dodatkowych czynników. Do ocenianych zmiennych i punktów końcowych zaliczono:

- brak migotania przedsionków w zapisie ekg po wykonanej planowej KE w okresie okołozabiegowej hospitalizacji,
- utrzymanie RZ w ocenie długoterminowej (w okresie do 12 miesięcy po wykonanej KE) w badanej grupie na podstawie zapisu elektrokardiograficznego.

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.

Ponadto w rozprawie oceniono korelacje między utrzymaniem rytmu zatokowego w każdej z podgrup badawczych z następującymi zmiennymi – wartość hemoglobiny, objętość krwinki czerwonej, wielkość lewego przedsionka w badaniu echokardiograficznym, schorzenia współistniejące (choroba niedokrwienna serca, cukrzyca typu 2).

6. Hipotezy badawcze

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 wpływa na skuteczność planowej KE u pacjentów z przetrwałym AF?
- czy monofarmakoterapia antyarytmiczna jest skuteczniejsza niż polifarmakoterapia w utrzymaniu 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?

7. Materiał i metody

7.1 Charakterystyka grupy badawczej

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu. Do retrospektywnego badania została włączona grupa 130 pacjentów z przetrwałym migotaniem przedsionków w wieku 32-95 lat (w tym 60 kobiet i 70 mężczyzn), którzy, po uprzednim przygotowaniu farmakologicznym, zostali poddani procedurze elektrycznej kardiowersji elektrycznej (KE). Wśród pacjentów byli zarówno ci, u których wykonywano już w przeszłości zabieg kardiowersji elektrycznej, a także ci, u których procedura była pierwszorazowa. 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). Pacjentom bez dotychczasowego leczenia antykoagulacyjnego, na min. 3 tygodnie przed zabiegiem KE, wdrożono doustną farmakoterapię w ramach profilaktyki chorób zakrzepowo-zatorowych.

Następnie pacjentów z obu grup badawczych poddano ocenie pod względem kilku parametrów medycznych, które mogą wykazywać istotny wpływ na skuteczność wybranej farmakoterapii oraz zwiększać długoterminowe powodzenie stosowanych procedur inwazyjnych. W ocenie długoterminowej skuteczności utrzymania rytmu zatokowego wzięto pod uwagę zapis elektrokardiograficzny wykonany podczas kontroli. Dobór całej terapii lekowej opierał się przede wszystkim o dostępność preparatów i ich bezpieczeństwo dla pacjenta.

7.2 Kryteria włączenia do badania

Kryteria włączenia pacjentów do badania niezależnie od wieku stanowiły:

- 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%).

7.3 Kryteria wyłączenia z badania

Z badania zdyskwalifikowano następujących chorych:

- pacjenci z objawami niewydolności serca w klasie NYHA III i IV,
- dyselektrolitemią w badaniach laboratoryjnych (poziom sodu i potasu),
- braki eutyreozy w badaniach laboratoryjnych (TSH), w przypadku dodatniego wywiadu w kierunku chorób tarczycy u pacjenta,
- chorzy przyjmujący preparat digoksyny w leczeniu stałym.

7.4 Ocena zapisu ekg

Każdemu z pacjentów w dniu zakwalifikowania do badania oraz w dniu planowej kardiowersji elektrycznej, został wykonany 12-odprowadzeniowy zapis elektrokardiograficzny, w którym udokumentowano obecność migotania przedsionków. W dniu kontroli długoterminowej wykonano ponownie zapis 12-odprowadzeniowego ekg w ramach poradni lub oddziału.

7.5 Badanie echokardiograficzne

Pacjentom kwalifikowanym do badania zostało wykonane badanie echokardiograficzne w opcji 2D oraz z funkcją Doppler, celem oceny morfologicznej struktur serca, funkcji czynnościowych, w tym wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) - wartość graniczna min. 40%.

7.6 Zmienne dodatkowe – morfologia krwi, choroby współistniejące

Chorzy zakwalifikowani do badania w dniu przyjęcia na planową kardiowersję elektryczną mieli wykonane badania laboratoryjne krwi – w tym:

- morfologia z rozmazem,
- elektrolity (sód, potas),
- TSH (w przypadku dodatniego wywiadu w kierunku chorób tarczycy).

Ponadto zwrócono uwagę na chorych z obecną cukrzycą typu II albo chorobą niedokrwinną serca w wywiadzie. Część z wykonanych badań została poddana analizie pod

kątem związku pomiędzy skutecznością planowej KE, a występowaniem zaburzeń w poszczególnych parametrach (tj.: stężenie hemoglobiny, objętość krwinki czerwonej) lub obecność chorób współistniejących.

7.7 Planowa kardiowersja elektryczna

Po okresie min. 3-tygodniowej farmakoterapii przygotowawczej, pacjent został przyjęty na oddział szpitalny, celem wykonania planowego zabiegu kardiowersji elektrycznej. Zabieg poprzedzony został ponownym wykonaniem 12-odprowadzeniowego zapisu ekg oraz pobraniem krwi do badań laboratoryjnych. Następnie w asyście lekarza anesteziologa pacjent, po wyrażeniu świadomej zgody, został wprowadzony w krótkotrwały stan znieczulenia ogólnego i poddany zabiegowi kardiowersji elektrycznej przy pomocy kardiowertera/defibrylatora z użyciem prądu o energii od 150-360J (maksymalnie podjęto 3 próby wyładowania o wzrastającej mocy). Po wykonanym zabiegu, kilkugodzinnej obserwacji, w trakcie której stale monitorowano zapis ekg, badany, u którego utrzymywał się rytm zatokowy, został zwolniony do domu celem kontynuacji ustalonej farmakoterapii.

7.8 Ocena długoterminowa

Każdy uczestnik badania, w okresie maksymalnie do 12 miesięcy od wykonanej kardiowersji elektrycznej, został oceniony albo w przyszpitalnej poradni kardiologicznej lub podczas hospitalizacji w oddziale szpitalnym. W ocenie lekarskiej skupiono się na zapisie 12-odprowadzeniowego ekg. U osób poddanych badaniu oceniony został wpływ zastosowanej farmakoterapii na ich stan kliniczny, zarówno przed, jak i po elektrycznej kardiowersji elektrycznej, w tym na ocenę długoterminowej skuteczności zastosowanych procedur (w odniesieniu do braku arytmii w zapisie ekg).

Spodziewane wyniki będą 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 grup chorych, co może zostać użyte i włączone do ogólnego rejestru pacjentów poddawanych analogicznym procedurom.

7.9 Metody analizy statystycznej

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 międzykwartylowy 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. W przypadkach porównań, w których spełnione było założenie o odpowiednim odsetku wartości oczekiwanych tabeli kontyngencji wyższych lub równych 5, korzystano z testu chi-kwadrat Pearsona. Natomiast w przypadkach, gdy wspomniane założenie nie zostało spełnione,

porównania przeprowadzono za pomocą dokładnego testu Fishera. W przypadku tabeli kontyngencji 2x2 wielkość relacji między skutecznością kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego, a danym czynnikiem opisano przy użyciu ryzyka względnego z 95% przedziałami ufności.

Do identyfikacji czynników istotnie związanych ze skutecznością kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego przeprowadzono dwuetapową analizę regresji logistycznej. Dobór zmiennym do modelu wieloczynnikowego początkowo bazował na wartości p z modeli jednoczynnikowych, przy czym punktem odcięcia było $p = 0,250$ (80). Następnie, zmienne niezależne do modelu wieloczynnikowego wybrano przy wsparciu procedury selekcji krokowej. Wyniki opisano za pomocą ilorazów szans z 95% przedziałami ufności. Dopasowanie modelu wieloczynnikowego weryfikowano przy użyciu współczynnika R^2 Nagelkerkyego oraz testu Hosmer i Lemeshow (GOF test, *Goodness of Fit test*). Ponadto wszystkie analizy statystyczne zakładały wartość poziomu istotności rzędu $\alpha = 0,05$.

8. Wyniki analizy statystycznej

8.1 Charakterystyka grupy badawczej i skuteczność zabiegu kardiowersji w całej grupie

Grupa badawcza składała się z $N = 130$ pacjentów, u których zastosowano zabieg kardiowersji elektrycznej. Kobiety stanowiły 46,2% grupy, a odsetek mężczyzn wynosił 53,8%. Średni wiek w badanej grupie był równy $69,92 \pm 9,86$ lat i wahał się między 32,00 lat a 95,00 lat. Mediana wieku wynosiła 70,00 lat, co oznaczało, że połowa badanych była młodsza niż 70,00 lat, a połowa badanych była starsza niż 70,00 lat. Szczegółowy rozkład wieku przedstawiono na rycinie 4.

Występowanie objawów klinicznych w trakcie trwania arytmii odnotowano u 46,2% pacjentów. Z całej grupy badawczej u 62 pacjentów wykonano badanie echokardiograficzne serca, z którego do analizy użyto dwóch parametrów - wartości lewego przedsionka oraz frakcję wyrzutową lewej komory serca. Średnia wielkość lewego przedsionka wynosiła $44,55 \pm 3,77$ mm. Zakres wielkości lewego przedsionka wahał się między 38,00 mm a 58,00 mm. Natomiast wartość frakcji wyrzutowej lewej komory (EF) wynosiła średnio $60,63 \pm 8,54$ %, a zakres wartości wahał się od 40,00% do 80,00%.

Analiza parametrów laboratoryjnych objęła: stężenie hemoglobiny (HGB), objętość krwinki czerwonej (MCV). Stężenie hemoglobiny wynosiło przeciętnie $14,12 \pm 1,65$ g/dl. Najniższa odnotowana wartość w badanej grupie to 9,60 g/dl, a najwyższa obserwowana wartość była równa 18,10 g/dl. W pomiarach objętości krwinki czerwonej średnia wartość była równa 92 ± 09 fl, a obserwowany zakres wśród badanych wynosił od 81,60 fl do 107,10 fl. Histogramy obrazujące rozkłady wymienionych parametrów ilościowych przedstawiono na rycinie 5.

Wśród dodatkowych czynników chorobowych w badanej grupie analizę statystyczną przeprowadzono w odniesieniu do choroby niedokrwiennej serca oraz cukrzycy typu 2. Ustalono, że wśród jednego na pięcioro badanych występowała choroba niedokrwienność serca (20,8%), a występowanie cukrzycy typu 2 było niewiele wyższe (21,5%).

Ponadto scharakteryzowano u badanych pacjentów zastosowane typy terapii farmakologicznej (mono- lub politerapia) po zabiegu kardiowersji elektrycznej przetrwałego migotania przedsionków. Monoterapię zastosowano u 54,6% pacjentów. Wśród badanych,

których poddano monoterapii, większość otrzymała lek beta-adrenolityczny (BB) , tj. 84,5% osób z tej grupy, a u pozostałych zastosowano amiodaron (A) (tj. 9,9% pacjentów tej grupy, n = 7) lub propafenon (P) (czyli 5,6% osób z grupy, n = 4). Natomiast politerapię zastosowano u 45,4% osób z grupy. Wśród pacjentów, u których stosowano politerapię dominowała kombinacja leków A+BB (71,2% grupy z politerapią), a kombinację P+BB stosowano u 28,8% pacjentów z grupy politerapii.

Kolejnym punktem analizy były parametry zapisu elektrokardiograficznego migotania przedsionków, przed wykonaniem zabiegu kardiowersji elektrycznej. Do tych zmiennych należały: częstość akcji serca (HR), amplitudę fali migotania przedsionków (F/f), szerokość zespołów QRS, zaburzenia przewodzenia śródkomorowego (LVH,RBBB,LBBB). Dokonano pomiarów częstości akcji serca na minutę i dla każdego pacjenta podano jej średnią z pomiarów oraz wartości minimalną i maksymalną. W przypadku pomiarów średnich przeciętna obserwowana wartość w badanej grupie wynosiła $96,96 \pm 19,60$ uderzeń/min, a zakres obejmował od 59,00 uderzeń/min do 170,00 uderzeń/min. W przypadku najniższych pomiarów średnia była równa $71,35 \pm 17,43$ uderzeń/min, a zakres to od 37,00 uderzeń/min do 140,00 uderzeń/min. Natomiast wśród najwyższych pomiarów częstości akcji serca średnio obserwowano $122,84 \pm 26,35$ uderzeń/min, maksymalny wynik wahał się między 68,00 uderzeń/min a 200,00 uderzeń/min. Zestawienie rozkładów częstości akcji serca dla wszystkich trzech rodzajów pomiarów przedstawiono w sposób wizualny na rycinie 6. Następnie skategoryzowano obserwowaną w zapisie ekg amplitudę fali migotania przedsionków - jej wysokie wartości miały miejsce w przypadku co dziesiątego pacjenta (10,0%), a u większości obserwowane amplitudy były niskie (90,0%). Zanalizowano również szerokość zespołu QRS – średni odnotowany wynik to $85,00 \pm 13,01$ ms. Wartość QRS wahała się w przedziale od 70,00 ms do 140,00 ms. Mediana tego parametru wynosiła 80,00 ms, co oznaczało, że w przypadku połowy grupy QRS było niższe niż 80,00 ms, a w przypadku reszty osób – wyższe niż 80,00 ms. Parametry zaburzeń przewodzenia śródkomorowego odnotowano u 8 pacjentów, w tym LVH obserwowano u czwórki pacjentów, LBBB u trójki, natomiast RBBB zaobserwowano tylko u jednego pacjenta.

Skuteczność zabiegu kardiowersji zdefiniowano jako utrzymanie rytmu zatokowego w ciągu czasu obserwacji, który wynosił maksymalnie 12 miesięcy. Utrzymanie rytmu zatokowego w całej badanej grupie osiągnięto w przypadku niemal połowy pacjentów (47,7%). Czas obserwacji był niższy lub równy 6 miesięcy u ponad połowy pacjentów biorących udział w badaniu (55,4%) oraz dłuższy niż 6 miesięcy w przypadku 44,6% grupy – zestawienie zmiennych obrazuje tabela 14.

Zmienna	N	n (%) / M ± SD	Me (IQR)	Zakres
Płeć				
Kobieta		60 (46,2)	-	-
Mężczyzna		70 (53,8)	-	-

Zmienna	N	n (%) / M ± SD	Me (IQR)	Zakres
Wiek, lata	130	69,92 ± 9,86	70,00 (64,25;77,00)	32,00 - 95,00
Występowanie objawów		60 (46,2)	-	-
Wielkość lewego przedsionka, mm	62	44,55 ± 3,77	44,00 (42,00;47,00)	38,00 - 58,00
EF, %	62	60,63 ± 8,54	62,50 (56,25;66,50)	40,00 - 80,00
HGB, g/dl	130	14,12 ± 1,65	14,10 (13,00;15,10)	9,60 - 18,10
MCV, fl	130	92,09 ± 5,17	92,30 (88,35;95,97)	81,60 - 107,10
Choroba niedokrwienna serca		27 (20,8)	-	-
Cukrzyca typu 2		28 (21,5)	-	-
Rodzaj terapii				
Monoterapia		71 (54,6)	-	-
Politerapia		59 (45,4)	-	-
Monoterapia – stosowany lek*				
A		7 (9,9)	-	-
BB		60 (84,5)	-	-
P		4 (5,6)	-	-
Politerapia – stosowane leki**				
A+BB		42 (71,2)	-	-
P+BB		17 (28,8)	-	-
Średnia częstość akcji serca/min	130	96,96 19,60	± 94,50 (82,00;110,75)	59,00 - 170,00
Minimalna częstość akcji serca/min	130	71,35 17,43	± 71,00 (60,00;79,00)	37,00 - 140,00
Maksymalna częstość akcji serca/min	130	122,84 26,35	± 120,00 (100,00;150,00)	68,00 - 200,00
Amplituda zapisu AF w ekg				
Duża (F)		13 (10,0)	-	-
Mała (f)		117 (90,0)	-	-
LVH		4 (3,1)	-	-
LBBB		3 (2,3)	-	-

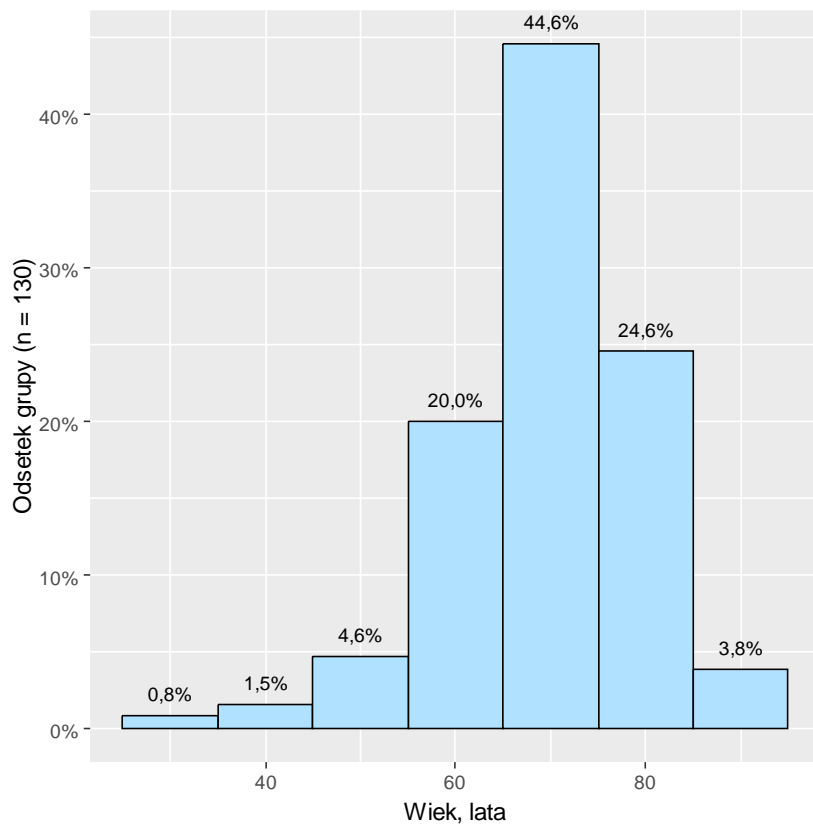
Zmienna	N	n (%) / M ± SD	Me (IQR)	Zakres
RBBB		1 (0,8)	-	-
QRS, ms	130	85,00 13,01	± 80,00 (80,00;80,00)	70,00 - 140,00
Skuteczność kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego		62 (47,7)		
Kontrola				
≤ 6 miesięcy		72 (55,4)	-	-
> 6 miesięcy		58 (44,6)	-	-

Tabela 14. Charakterystyka grupy badawczej.

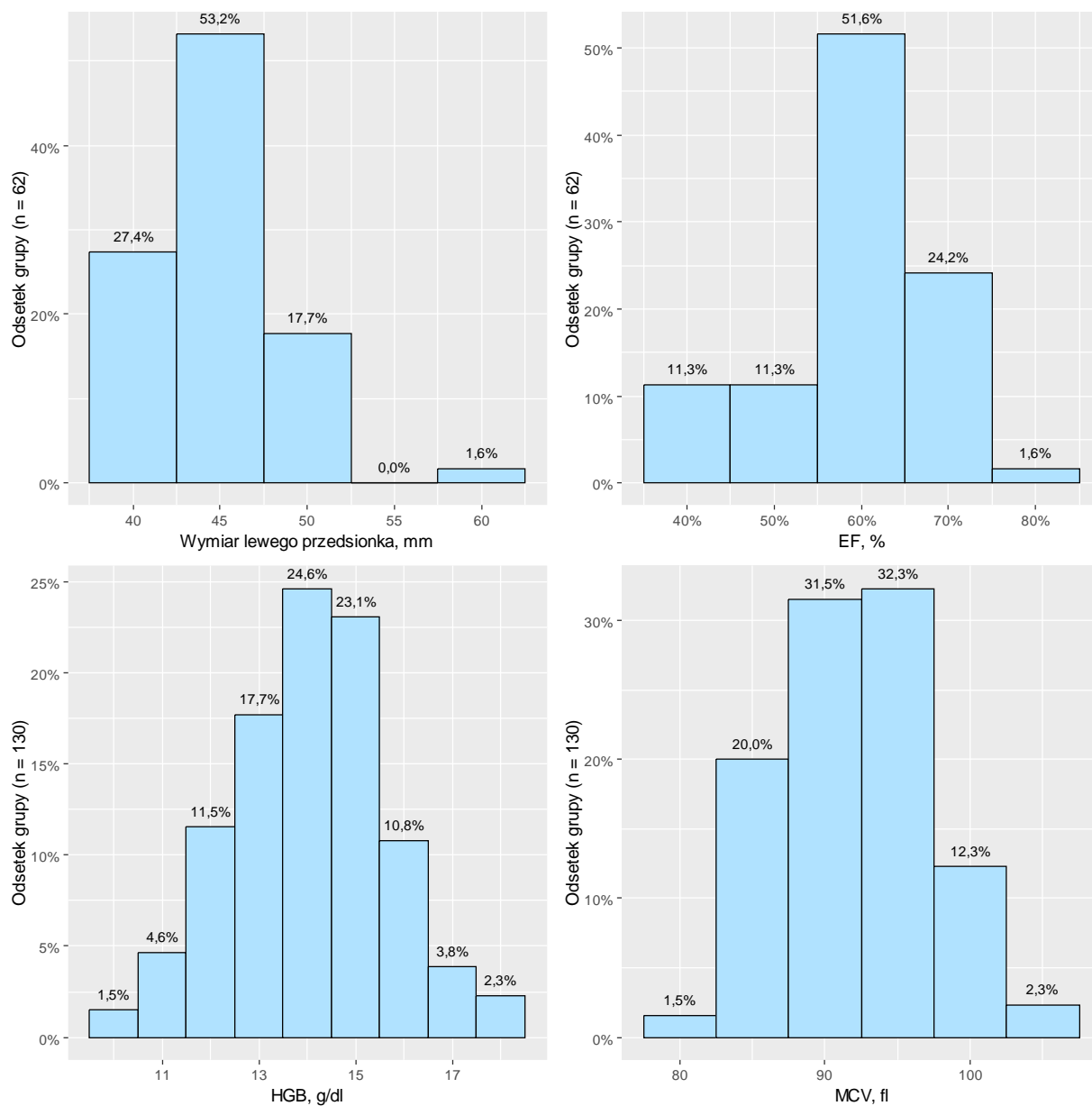
N – liczba obserwacji (podano dla zmiennych ilościowych), n (%) – liczba obserwacji cechy kategoryjnej (odsetek w stosunku do grupy badawczej), M – średnia, SD – odchylenie standardowe, Me – mediana, IQR – przedział międzykwartylowy. A – amiodaron, P – polfenon, BB – beta-bloker

* Odsetki podano w odniesieniu do wszystkich pacjentów, u których stosowano monoterapię (n = 71).

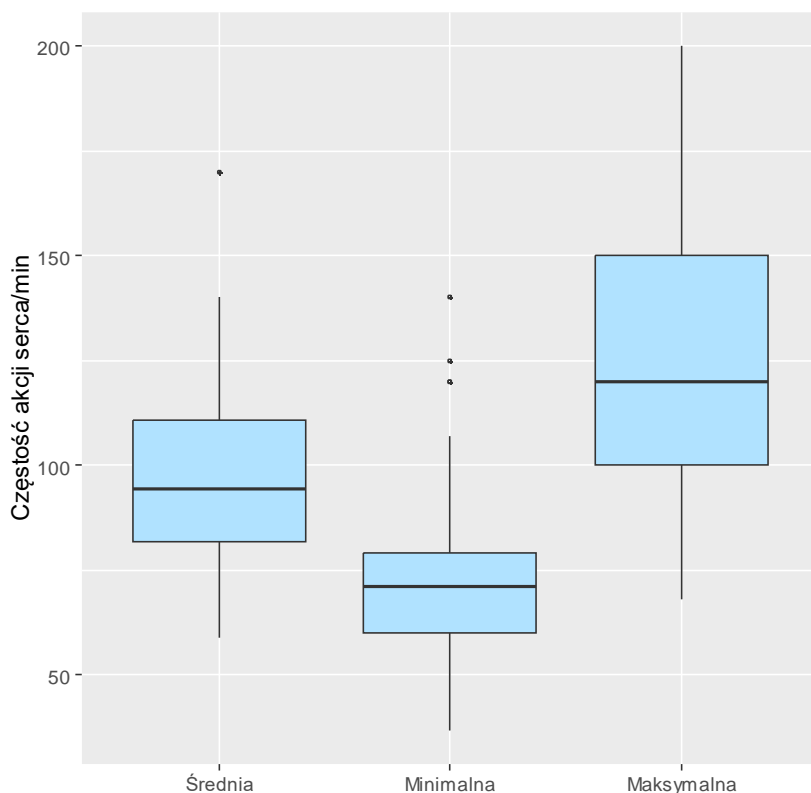
** Odsetki podano w odniesieniu do wszystkich pacjentów, u których stosowano politerapię (n = 59).



Rycina 4. Histogram przedstawiający rozkład wieku w badanej grupie



Rycina 5. Histogramy przedstawiające rozkłady wybranych parametrów w badanej grupie



Rycina 6. Wykres typu pudełko-wąsy, na którym zestawione zostały rozkłady średniej, minimalnej i maksymalnej częstości akcji serca na minutę

8.2 Zależność skuteczności zabiegu kardiowersji od wybranych czynników

W kolejnym kroku całej analizy zbadano zależność między skutecznością zabiegu kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego, a wybranymi czynnikami (okres kontroli, rodzaj terapii farmakologicznej, wielkość lewego przedsionka, stężenie hemoglobiny, objętość krwinki czerwonej, choroba niedokrwienna serca, cukrzyca typu 2). Oznaczało to, że dla każdego czynnika obliczony został odsetek pacjentów, u których utrzymano rytm zatokowy w ciągu czasu obserwacji w podziale na grupy lub kategorie zależne od danego czynnika. Następnie, za pomocą odpowiedniego testu statystycznego zweryfikowano, czy różnica w odsetku skutecznych wyników między grupami/kategoriami była statystycznie istotna.

Pierwszym analizowanym czynnikiem był okres kontroli. W przypadku, gdy był on krótszy niż 6 miesięcy lub równy 6 miesięcy, odsetek pacjentów, u których odnotowano utrzymanie rytmu zatokowego, wynosił 56,9%. Z kolei wśród osób, u których okres kontroli był dłuższy niż 6 miesięcy, skuteczność zabiegu kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego wynosiła 36,2%. Ustalono, że różnica w odsetku badanych, u których obserwowano utrzymanie rytmu zatokowego, była statystycznie istotna, $p = 0,030$. Wśród badanych, u których kontrola miała miejsce wcześniej niż po upływie 6 miesięcy lub też dokładnie po upływie 6 miesięcy, analizowana skuteczność była wyższa o 57% w porównaniu do badanych, u których kontrola miała miejsca po upływie 6 miesięcy, $RR = 1,57$ $CI_{95} [1,06;2,34]$, tabela 15.

Czynnik	Skuteczność w utrzymaniu rytmu zatokowego, n (%)	RR (95% CI)	Statystyka testowa chi-kwadrat (χ^2)	P
Kontrola				
≤ 6 miesięcy	41 (56,9)	1,57 (1,06;2,34)	4,74	0,030
> 6 miesięcy	21 (36,2)			

Tabela 15. Zależność między skutecznością kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego a okresem kontroli

n (%) – liczba obserwacji cechy (odsetek w stosunku do podgrupy), RR – ryzyko względne (≤ 6 miesięcy vs. > 6 miesięcy). Porównanie wykonano za pomocą testu chi-kwadrat Pearsona.

Kolejnym analizowanym czynnikiem był rodzaj terapii farmakologicznej. 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%. Nie potwierdzono statystycznej różnicy między odsetkami, $p > 0,999$, tabela 16.

Czynnik	Skuteczność w utrzymaniu rytmu zatokowego, n (%)	RR (95% CI)	Statystyka testowa chi-kwadrat (χ^2)	p
Rodzaj terapii:				
Monoterapia	34 (47,9)	1,01 (0,70;1,45)	0,00	> 0,999
Politerapia	28 (47,5)			

Tabela 16. Zależność między skutecznością kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego a rodzajem terapii

n (%) – liczba obserwacji cechy (odsetek w stosunku do podgrupy), RR – ryzyko względne (monoterapia vs. politerapia). Porównanie wykonano za pomocą testu chi-kwadrat Pearsona.

Dla każdego z rodzajów terapii analizowano również, czy rodzaj zastosowanego leku lub kombinacja leków różnicowały skuteczność terapii w sposób istotny statystycznie. W przypadku monoterapii odsetki osób, u których utrzymano rytm zatokowy dla poszczególnych rodzajów leków wynosiły: 42,9% (n = 3) dla leku A, 50,0% dla leku BB i 25,0% (n = 1) dla leku P. Nie potwierdzono zależności między skutecznością kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego, a konkretnymi rodzajami leków stosowanymi w monoterapii, $p = 0,781$. Z kolei wśród osób, u których stosowano politerapię, skuteczność zabiegu kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego wynosiła 38,1% wśród pacjentów z kombinacją A+BB oraz 70,6% wśród pacjentów z kombinacją P+BB. Ustalono, że różnica w odsetku badanych, u których obserwowano utrzymanie rytmu zatokowego była statystycznie istotna, $p = 0,048$. Wśród badanych, u których stosowano A+BB skuteczność była niższa o 46% w porównaniu do badanych, u których stosowano P+BB, RR = 0,54 CI₉₅ [0,33;0,88], tabela 17.

Czynnik	Skuteczność w utrzymaniu rytmu zatokowego, n (%)		RR (95% CI)	Statystyka testowa	
				chi-kwadrat (χ^2)	P
Monoterapia					
– stosowany lek					
A	3 (42,9)				
BB	30 (50,0)	-	-		0,781
P	1 (25,0)				
Politerapia					
– stosowane leki					
A+BB	16 (38,1)		0,54 (0,33;0,88)	3,90	0,048
P+BB	12 (70,6)				

Tabela 17. Zależność między skutecznością kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego a rodzajem leku, dla każdego z rodzajów terapii

n (%) – liczba obserwacji cechy (odsetek w stosunku do podgrupy), RR – ryzyko względne (A+BB vs. P+BB). Porównania wykonano za pomocą dokładnego testu Fishera (monoterapia – stosowany lek) lub testu chi-kwadrat Pearsona (politerapia – stosowane leki).

Kolejno, sprawdzono, czy wielkość lewego przedsionka oraz poziom wybranych parametrów laboratoryjnych były istotnie związane ze skutecznością terapii. Z uwagi na ilościowy charakter omawianych czynników, przed przeprowadzeniem testów statystycznych zmienne ilościowe zostały przekształcone w zmienne kategoryjne w taki sposób, że każda z nich przyjmowała dwie wartości: poniżej i powyżej swojej mediany. Dzięki temu porównywane grupy charakteryzowały się równolicznością. Skuteczność kardiowersji u osób z mniejszym lewym przedsionkiem, definiowanym jako wielkość przedsionka $\leq 44,00$ mm, wynosiła 52,0%, a u osób z większym przedsionkiem, definiowanym jako $> 44,0$ mm, skuteczność była równa 38,3%. Nie potwierdzono istotnej różnicy w skuteczności kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego w zależności od wielkości lewego przedsionka, $p = 0,414$. Skuteczność kardiowersji u osób ze stężeniem hemoglobiny $\leq 14,10$ g/dl wynosiła 51,5%, a u osób ze stężeniem hemoglobiny $> 14,10$ g/dl skuteczność była równa 43,8%. Nie potwierdzono istotnej różnicy w skuteczności kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego w zależności od stężenia hemoglobiny, $p = 0,477$. Skuteczność kardiowersji u osób z objętością krwinki czerwonej $\leq 92,30$ fl wynosiła 50,8%, a u osób z objętością krwinki czerwonej $> 92,30$ fl było to 44,6%. Nie potwierdzono istotnej różnicy w skuteczności kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego w zależności od objętości krwinki czerwonej, $p = 0,598$, tabela 18.

Czynnik	Skuteczność w utrzymaniu rytmu zatokowego, n (%)	RR (95% CI)	Statystyka testowa chi-kwadrat (χ^2)	P
Wielkość lewego przedsionka				
≤ 44,00 mm (mediana)	18 (52,0)	1,35 (0,77;2,36)	0,67	0,414
> 44,00 mm (mediana)	11 (39,3)			
HGB				
≤ 14,10 g/dl (mediana)	34 (51,5)	1,18 (0,82;1,69)	0,50	0,477
> 14,10 g/dl (mediana)	28 (43,8)			
MCV				
≤ 92,30 fl (mediana)	33 (50,8)	1,14 (0,79;1,63)	0,28	0,598
> 92,30 fl (mediana)	29 (44,6)			

Tabela 18. Zależność między skutecznością kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego a wielkością lewego przedsionka, stężeniem hemoglobiny (HGB) i objętością krwinki czerwonej (MCV)

n (%) – liczba obserwacji cechy (odsetek w stosunku do podgrupy), RR – ryzyko względne (≤ mediana vs. > mediana). Porównania wykonano za pomocą testu chi-kwadrat Pearsona.

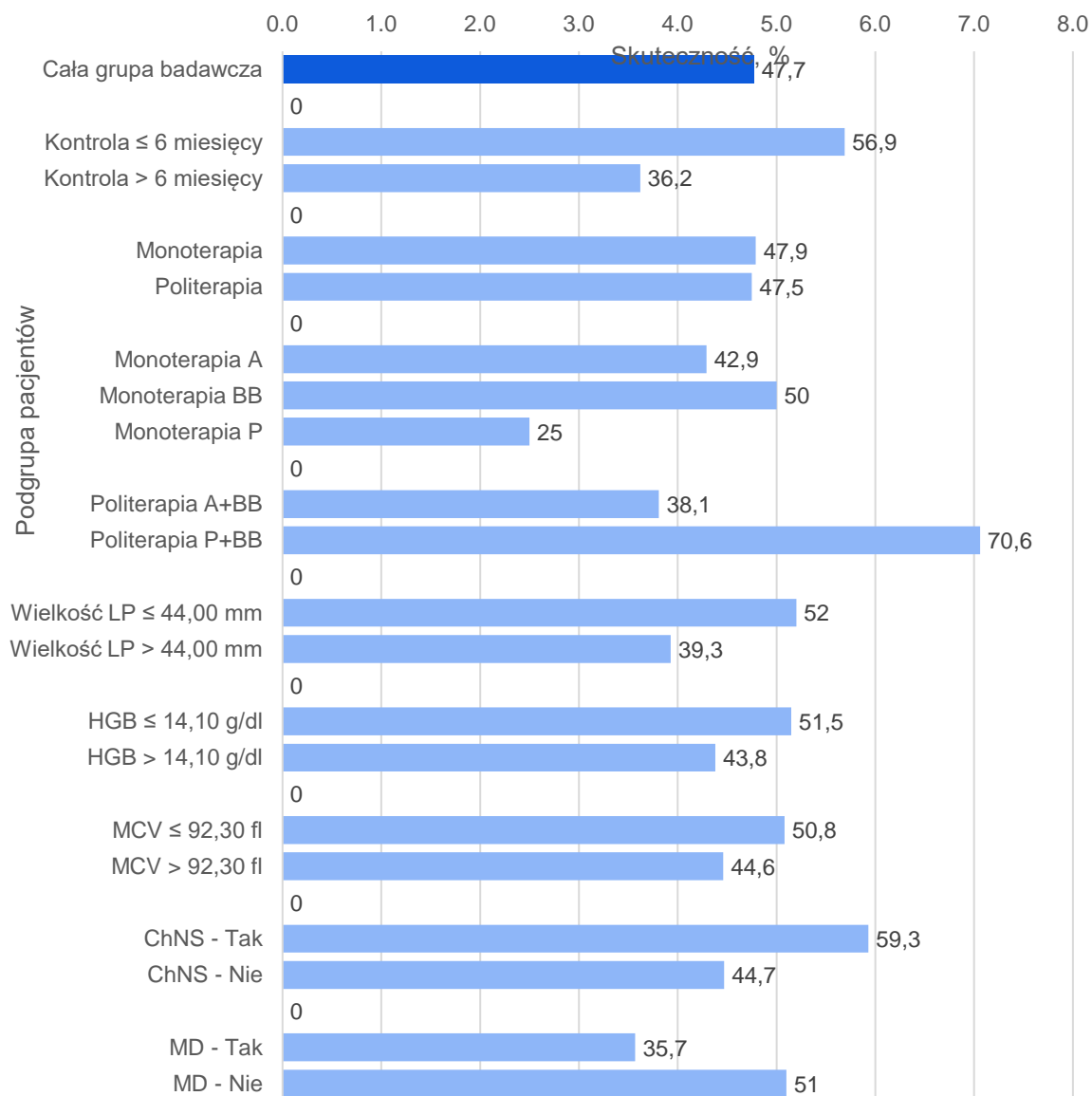
Dwoma ostatnimi czynnikami, od których uzależniano skuteczność kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego, było występowanie choroby niedokrwiennej serca lub cukrzycy typu 2. U pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą niedokrwinną serca skuteczność kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego wynosiła 59,3%, natomiast u pacjentów bez tej choroby skuteczność była równa 44,7%. Nie potwierdzono statystycznie istotnej zależności między skutecznością kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego a występowaniem choroby niedokrwiennej serca. U pacjentów z cukrzycą typu 2 skuteczność kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego wynosiła 35,7%, natomiast u pacjentów bez tej choroby skuteczność była równa 51,5%. Nie potwierdzono statystycznie istotnej zależności między skutecznością kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego a występowaniem cukrzycy typu 2, tabela 19.

Czynnik	Skuteczność w utrzymaniu rytmu zatokowego, n (%)	RR (95% CI)	Statystyka testowa chi-kwadrat (χ^2)	P
Choroba niedokrwiennej serca				
Tak	16 (59,3)	1,33 (0,91;1,94)	1,29	0,256

Czynnik	Skuteczność w utrzymaniu rytmu zatokowego, n (%)	RR (95% CI)	Statystyka testowa	
			chi-kwadrat (χ^2)	P
Nie	46 (44,7)			
Cukrzyca typu 2				
Tak	10 (35,7)	0,70 (0,41;1,19)	1,49	0,223
Nie	52 (51,0)			

Tabela 19. Zależność między skutecznością kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego a występowaniem choroby niedokrwiennej serca i występowaniem cukrzycy typu 2
n (%) – liczba obserwacji cechy (odsetek w stosunku do podgrupy), RR – ryzyko względne (tak vs. nie). Porównania wykonano za pomocą testu chi-kwadrat Pearsona.

Zestawiono skuteczność kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego dla wszystkich analizowanych pacjentów oraz dla podgrup zależnych od analizowanych czynników ujętych w tabelach 16-20 i przedstawiono na rycinie 7. Najwyższą skutecznością charakteryzowała się podgrupa pacjentów, u których w politerapii stosowano leki P+BB (70,6%). Z kolei najniższy poziom skuteczności był obserwowany wśród pacjentów, u których w monoterapii stosowano lek P (25,0%).



Rycina 7. Skuteczności kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego w całej grupie badawczej oraz w podgrupach utworzonych zgodnie z analizowanymi czynnikami

8.3 Analiza czynników związanych z szansą na skuteczność kardiowersji

Kolejnym krokiem analizy było wykorzystanie regresji logistycznej w celu identyfikacji czynników istotnie determinujących szansę na skuteczną odpowiedź kardiowersji i utrzymanie rytmu zatokowego oraz kwantyfikację siły wpływu tych czynników na szansę sukcesu kardiowersji. Modele regresji logistycznej analizowano w dwóch krokach:

- 1) Jako jednoczynnikowe modele regresji logistycznej, co oznaczało, że dla każdego czynnika budowano osobny model regresji logistycznej, za pomocą którego badano związek danego czynnika z szansą na sukces zabiegu kardiowersji, bez uwzględnienia innych

czynników. Wynikiem modeli jednoczynnikowych był iloraz szans (OR), który opisywał stopień zmiany szansy na skuteczną terapię wynikający z wystąpienia danego czynnika.

- 2) Jako wieloczynnikowy model regresji logistycznej, który brał pod uwagę interakcje zachodzące między czynnikami. Wynikiem modelu wieloczynnikowego był iloraz szans (OR), którego wartość została skorygowana w stosunku do ilorazu szans (OR) uzyskanego w modelach jednoczynnikowych o efekt interakcji występujących między czynnikami.

Na potrzeby analizy regresji logistycznej przeprowadzono transformację zmiennych opisujących rodzaj leku w monoterapii oraz rodzaj leku w politerapii. W celu zapewnienia pełnej liczby obserwacji, która mogła zostać wykorzystana w modelach regresji logistycznej, każdy rodzaj leku został zakodowany jako osobna zmienna zero-jedynkowa, gdzie „1” oznaczało, że pacjent przyjmował dany lek, a „0” oznaczało, że pacjent nie przyjmował danego leku. Powstało więc pięć takich zmiennych, z których każda wskazywała, czy pacjent przyjmował dany rodzaj leku lub daną kombinację leków.

Wyniki poszczególnych modeli regresji logistycznej zostały przedstawione w tabeli 21. Na etapie modeli jednoczynnikowych istotny związek między czynnikiem, a skutecznością kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego został potwierdzony dla okresu kontroli. Ustalono, że szansa na skuteczność kardiowersji w przypadku pacjentów, u których kontrola miała miejsce w czasie powyżej 6 miesięcy była o 57% niższa niż u pacjentów, u których kontrola wydarzyła się w czasie do 6 miesięcy, OR = 0,43 CI₉₅ [0,21;0,87], p = 0,020. Pozostałe czynniki nie okazały się być istotnie związane ze skutecznością kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego na założonym poziomie istotności statystycznej ($\alpha = 0,05$). Warto jednak zauważyć, że w przypadku stosowania kombinacji leków P+BB uzyskano został wynik z wartością p = 0,0502, a więc na poziomie $\alpha = 0,1$, czyli na poziomie tzw. tendencji statystycznej. Ponadto, przedział ufności dla OR sugerował istotność statystyczną wyniku. W przypadku tego predyktora szansa na skuteczność kardiowersji w przypadku stosowania leków P+BB była trzykrotnie wyższa w porównaniu do szansy na skuteczność kardiowersji u pacjentów, którzy stosowali leki inne niż kombinacja P+BB, OR = 3,02 CI₉₅ [1,05;10,03], p = 0,0502.

W celu otrzymania skorygowanych wyników, biorących pod uwagę zależności między czynnikami, przeprowadzono drugi krok analizy regresji logistycznej, czyli wieloczynnikowy model regresji logistycznej. Z uwagi na liczbę pacjentów w analizie (N = 130), do modelu wieloczynnikowego konieczna była selekcja parametrów. W pierwszym kroku wybrano takie czynniki, których wartość p w modelach jednoczynnikowych była niższa niż 0,250 z wyłączeniem frakcji wyrzutowej lewej komory, z uwagi na obniżoną liczbę obserwacji tego parametru (N = 62). Były to zatem następujące parametry: występowanie niedokrwiennej choroby serca, występowanie cukrzycy typu 2, stosowanie leków A+BB, stosowanie leków P+BB oraz okres kontroli. Kolejno, przeprowadzono procedurę selekcji krokowej, która uwzględniła wartość każdego z wyselekcjonowanych predyktorów dla wyjaśnienia poziomu prawdopodobieństwa sukcesu i ostatecznie wskazała, że czynnikami analizowanymi w wieloczynnikowym modelu regresji logistycznej powinny być: występowanie cukrzycy typu 2, przyjmowanie leków P+BB oraz okres kontroli.

W wyniku wieloczynnikowej analizy regresji logistycznej powyższych czynników potwierdzono, że przyjmowanie leków P+BB łączyło się z trzykrotnie wyższą szansą na

skuteczność kardiowersji w stosunku do pacjentów, u których nie stosowano tej kombinacji leków, OR = 3,27 CI₉₅ [1,08;11,35], p = 0,044. Ponadto, uzyskano istotny wynik dla okresu kontroli, który potwierdził, że pacjenci, u których okres kontroli był dłuższy niż 6 miesięcy charakteryzowali się 61% niższą szansą na skuteczność kardiowersji niż pacjenci, u których okres kontroli był nie dłuższy niż 6 miesięcy, OR = 0,39 CI₉₅ [0,18;0,81], p = 0,012. Występowanie cukrzycy typu 2 nie wpływało istotnie na szansę na skuteczność kardiowersji, p = 0,124, tabela 20.

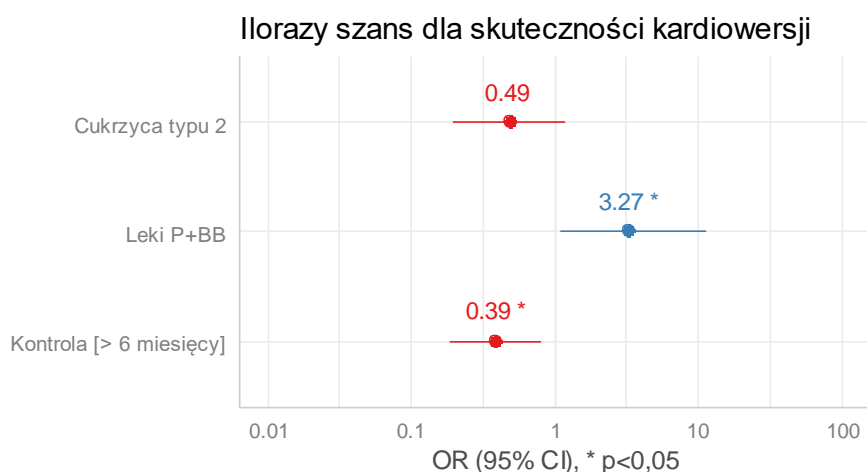
Zmienna	Modele jednoczynnikowe			Model wieloczynnikowy		
	OR	95% CI for OR	P	OR	95% CI for OR	P
Płeć, męczyzna (vs. kobieta)	0,95	0,48 - 1,90	0,892	-	-	-
Wiek, lata	1,01	0,97 - 1,05	0,602	-	-	-
Występowanie objawów	1,34	0,67 - 2,70	0,401	-	-	-
Wielkość lewego przedsionka, mm	0,95	0,82 - 1,09	0,461	-	-	-
EF, %	0,96	0,90 - 1,02	0,211	-	-	-
HGB, g/dl	0,91	0,73 - 1,12	0,383	-	-	-
MCV, fl	0,98	0,92 - 1,05	0,551	-	-	-
Choroba niedokrwienna serca	1,80	0,77 - 4,36	0,180	-	-	-
Cukrzyca typu 2	0,53	0,22 - 1,25	0,155	0,49	0,19 1,19	- 0,124
Rodzaj terapii, politerapia (vs. monoterapia)	0,98	0,49 - 1,96	0,961	-	-	-
Stosowany lek A	0,81	0,15 - 3,84	0,793	-	-	-
Stosowany lek BB	1,19	0,59 - 2,38	0,626	-	-	-
Stosowany lek P	0,36	0,02 - 2,86	0,376	-	-	-
Stosowane leki A+BB	0,56	0,26 - 1,18	0,132	-	-	-
Stosowane leki P+BB	3,02	1,05 - 10,03	0,0502	3,27	1,08 11,35	- 0,044
Średnia częstość akcji serca/min	1,00	0,98 - 1,02	0,869	-	-	-
Minimalna częstość akcji serca/min	1,00	0,98 - 1,02	0,859	-	-	-
Maksymalna częstość akcji serca/min	1,00	0,99 - 1,02	0,708	-	-	-
Amplituda, mała (f) (vs duża (F))	1,52	0,48 - 5,29	0,485	-	-	-
LVH	3,41	0,42 - 69,89	0,294	-	-	-
LBBB	0,54	0,02 - 5,78	0,620	-	-	-
RBBB	Inf	-	0,987	-	-	-

Zmienna	Modele jednoczynnikowe			Model wieloczynnikowy		
	OR	95% CI for OR	P	OR	95% CI for OR	P
QRS, ms	1,00	0,97 - 1,03	0,892	-	-	-
Kontrola > 6 miesięcy (vs. ≤ 6 miesięcy)	0,43	0,21 - 0,87	0,020	0,39	0,18 - 0,81	0,012

Tabela 20. Wyniki analizy regresji logistycznej dla skuteczności kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego

OR – iloraz szans, CI – przedział ufności.

Na rycinie 8 podsumowano wyniki wieloczynnikowego modelu regresji logistycznej w sposób wizualny.



Rycina 8. Wykres przedstawiający ilorazy szans wraz z ich 95% przedziałami ufności na podstawie wyników wieloczynnikowego modelu regresji logistycznej dla skuteczności kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego (kolor czerwony wskazuje czynniki z ujemnym wpływem na szansę skuteczności kardiowersji, kolor niebieski wskazuje czynniki z dodatnim wpływem na szansę skuteczności kardiowersji)

Za pomocą współczynnika R^2 Negelkerkyego zmierzono stopień dopasowania wieloczynnikowego modelu regresji logistycznej i uzyskano wynik 12,3%, który oznaczał, że czynniki uwzględnione w modelu wyjaśniały wahania szansy na skuteczność kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego w 12,3%. Wynik ten świadczył zatem o tym, że istniały inne czynniki, nieuwzględnione w analizie, które również wpływały na wielkość szansy na skuteczność kardiowersji. Dodatkowo łączne dopasowanie zmiennych niezależnych w przedstawionym wieloczynnikowym modelu regresji logistycznej weryfikowano za pomocą testu Hosmer i Lemeshow, czyli tzw. GOF test (*Goodness of Fit test*). Jego wynikiem było $p = 0,991$, które świadczyło o dobrym dopasowaniu ostatecznego zestawu zmiennych niezależnych do wartości zmiennej zależnej.

9. Dyskusja

Jednym z podstawowych działań u pacjenta z przetrwałym migotaniem przedsionków jest przywrócenie rytmu zatokowego z jednoczesnym zabezpieczeniem chorego przed nawrotem arytmii, co wiąże się bezpośrednio z optymalnym doбором farmaceutyków celem długoterminowego utrzymania konwersji do SR. Obecnie najpowszechniejszym i najskuteczniejszym sposobem przywrócenia rytmu zatokowego jest kardiowersja elektryczna. Jednocześnie liczne doniesienia naukowe podkreślają znaczenie odpowiedniego doboru farmakoterapii w utrzymaniu długoterminowo rytmu zatokowego po skutecznej kardiowersji elektrycznej migotania przedsionków. W wyborze sposobu leczenia farmakologicznego zarówno przed, jak i po skutecznej kardiowersji elektrycznej, należy zwracać uwagę na liczne czynniki mające wpływ na spodziewaną skuteczność terapii, w tym zależne od pacjenta (współistnienie wielu chorób), a także na profil działania wybieranych farmaceutyków. Zastosowanie odpowiedniej terapii może narażać wiele trudności, szczególnie jeśli ważne jest w niej połączenie zarówno bezpieczeństwa, skuteczności danych farmaceutyków oraz dobra pacjenta poddanego leczeniu. Stanowisko ekspertów ESC jednoznacznie wskazuje, aby dążyć do utrzymania rytmu zatokowego szczególnie u pacjentów z migotaniem przedsionków należących do następujących grup: młodzi chorzy z objawowym AF, chorzy z wtórnymi przyczynami arytmii (choroba niedokrwienności serca, nadczynność tarczycy) oraz pacjenci z objawami niewydolności serca w trakcie napadu arytmii [3, 84]. Wybierając jedną ze strategii leczenia migotania przedsionków, a mianowicie utrzymanie rytmu zatokowego długofalowo po skutecznej KE poprzez stosowanie odpowiedniego leczenia farmakologicznego okołozabiegowo, jak i w przedłużonej terapii, można uzyskać pozytywne rezultaty pod warunkiem używania leków o potwierdzonej skuteczności oraz bezpieczeństwie dla pacjenta [88]. Wybór między mono- lub politerapią często nie jest łatwy.

W pracy doktorskiej analizowano zależności między wpływem mono- i polifarmakoterapii antyarytmicznej na skuteczność kardiowersji elektrycznej i długofalowego utrzymania rytmu zatokowego. Nie potwierdzono istotnego statystycznie wpływu monoterapii w odniesieniu do skuteczności kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego. Wykazano najmniejszą skuteczność w utrzymaniu rytmu zatokowego dla propafenonu (25%), natomiast amiodaron wykazał się wyższą skutecznością, sięgającą 42,9%. Wyniki te częściowo odzwierciedla praca D.Kosior i wsp., w której wykazano, iż w stosowaniu sekwencyjnym leków antyarytmicznych u pacjentów z uporczywym migotaniem przedsionków, którzy otrzymywali w terapii: propafenon, disopiramid, sotalol lub w razie ich nieskuteczności amiodaron, największą skutecznością w odniesieniu do utrzymania SR wykazał się amiodaron na poziomie 56,5% pacjentów [82]. W międzynarodowym badaniu RHYTHM-AF, gdzie porównywano skuteczność kardiowersji elektrycznej i farmakologicznej u pacjentów z migotaniem przedsionków, wykazano, iż obie formy kardiowersji były skuteczne i bezpieczne – rytm zatokowy został przywrócony u 89,7% pacjentów w grupie kardiowersji elektrycznej i u 69,1% pacjentów w grupie kardiowersji farmakologicznej. Należy podkreślić, iż u pacjentów w podgrupie kardiowersji elektrycznej, którzy stosowali przewlekle leki antyarytmiczne (głównie amiodaron) skuteczność zabiegu w przywróceniu rytmu zatokowego była wyższa [97]. W pracy Sung i wsp. wykazano, iż powodzenie kardiowersji elektrycznej wzrastało przy zastosowaniu leków antyarytmicznych, szczególnie amiodaronu i ibutyliidu, a sam amiodaron pozawalał uzyskać właściwą kontrolę rytmu komór przed zabiegiem oraz najsilniej utrzymywał prawidłowy rytm serca [98]. Podobne wnioski wykazano w badaniu Marcus i wsp., gdzie oceniano wpływ leków antyarytmicznych klasy Ia, Ic, III na powodzenie kardiowersji elektrycznej i utrzymanie rytmu

zatokowego – największą z nich cechowała się grupa III (amiodaron) [99]. Nie należy jednak zapominać, iż leki grupy III (podobnie jak leki pozostałych grup) wykazują także działanie proarytmiczne. Ich zastosowanie nie pozostaje bez negatywnych skutków – szczególnie w odniesieniu do najczęstszych zaburzeń rytmu pod postacią torsades de pointes. W pracy Hohnloser i wsp. wykazano, iż wśród leków III grupy najniższy stopień działania proarytmicznego odnosi się do amiodaronu, co zapewne może mieć związek ze złożonym profilem elektrofizjologicznym leku [100].

Nowe światło odnośnie doboru odpowiedniego leku ułatwiającego przywrócenie rytmu zatokowego rzuca praca polskich badaczy Springer i wsp. W badaniu opublikowanym w 2024, do którego zakwalifikowano pacjentów z migotaniem przedsionków na jednym z oddziałów ratunkowych polskiego szpitala, oceniano skuteczność antazoliny w konwersji do rytmu zatokowego w porównaniu z flekainidem, propafenonem i amiodaronem. Sama antazolina nie została zakwalifikowana do grupy leków antyarytmicznych według Vaughan Williams'a, choć jej mechanizm działania przypomina leki klasy Ia. Ma działanie przeciwhistaminowe, a jej wpływ antyarytmiczny opiera się na dwóch mechanizmach - ułatwianie przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz wydłużenie okresu refrakcji przedsionków. Wyniki badania pokazały jednoznacznie, iż antazolina była skuteczniejsza w przywracaniu rytmu zatokowego u pacjentów z AF (84,3% pacjentów) niż pozostałe farmaceutyki (propafenon 75,6%; amiodaron 68,6%). Ponadto czas powrotu rytmu zatokowego był krótszy w grupie antazoliny niż w przypadku podaży amiodaronu [107]. W odniesieniu do powyższych wyników rozważenie stosowania antazoliny również w schematach farmakoterapii antyarytmicznej przed kardiowersją elektryczną migotania przedsionków może dać pozytywne rezultaty, choć wymaga poszerzenia o większą liczbę badań.

Oceniony w powyższej rozprawie poziom umiarkowanej skuteczności w utrzymaniu rytmu zatokowego dla leków z grupy beta-adrenolityków częściowo odzwierciedla badanie Lafuente i wsp., gdzie wykazano, iż w utrzymaniu rytmu zatokowego po kardiowersji elektrycznej migotania przedsionków umiarkowaną skutecznością charakteryzowały się leki grupy Ia, Ic, II i III, ale niestety zwiększały zdarzenia niepożądane, w tym epizody proarytmiczne [83]. W oparciu o dostępną literaturę stosowanie leków beta-adrenolitycznych cechuje się bardzo dobrą skutecznością w utrzymaniu rytmu zatokowego u osób z migotaniem przedsionków i nadczynnością tarczycy oraz migotaniem przedsionków prowokowanym wysiłkiem [88].

Ocena wpływu polifarmakoterapii antyarytmicznej na skuteczność kardiowersji elektrycznej w utrzymaniu rytmu zatokowego w rozprawie była najwyższa wśród pacjentów z kombinacją łączącą propafenon i beta-adrenolityk (70,6%), natomiast dla połączenia amiodaron+beta-adrenolityk skuteczność sięgała jedynie 38,1% - różnica w odsetku badanych była istotna statystycznie. Ponadto wykazano, iż szansa na skuteczność kardiowersji elektrycznej w przypadku stosowania politerapii propafenon+beta-adrenolityk była trzykrotnie wyższa w porównaniu do szansy na skuteczność tegoż zabiegu u pacjentów, którzy stosowali inne kombinacje leków. Decydując się na politerapię, należy pamiętać o zwiększonym ryzyku działań proarytmicznym każdego z leków i możliwościach sumowania się tych działań w różnych kombinacjach farmaceutyków. W przytoczonej powyżej pracy J.Springera odnośnie zastosowania i skuteczności antazoliny w konwersji do rytmu zatokowego u chorych z migotaniem przedsionków, w jednej z podgrup badanych byli pacjenci, którzy otrzymywali połączenie antazoliny i leku beta-adrenolitycznego. Okazało się, iż skuteczność takiej politerapii w przywróceniu rytmu zatokowego była wyższa niż podaż samego propafenonu albo amiodaronu [107].

Wykazanie najbardziej optymalnego schematu lekowego, celem utrzymania rytmu zatokowego długofalowo po skutecznej KE, jest trudne. W przeprowadzonej w rozprawie analizie

statystycznej nie potwierdzono istotnej różnicy w skuteczności między mono- a polifarmakoterapią antyarytmiczną w utrzymaniu RZ u pacjentów po planowej KE (odsetek pacjentów kolejno dla każdej grupy wynosił 47,9% oraz 47,5%). Porównanie obu rodzajów terapii farmakologicznej w piśmiennictwie ma ograniczone spektrum, co mogłoby stać się podstawą do rozwinięcia badań naukowych z tegoż zakresu.

Nie bez znaczenia dla skutecznego utrzymania rytmu zatokowego ma systematyczna kontrola chorego. W rozprawie zbadano związek skuteczności kardiowersji elektrycznej zależnie od czasu kontroli pacjenta – wyższe wartości uzyskano i statystycznie istotne dla okresu kontroli ≤ 6 miesięcy od zabiegu KE (56,9%). W jednym z badań Turek i wsp. wykazali, iż w 12 miesięcznej obserwacji pacjentów po terapii KE (197 pacjentów) aż u 56,7 % doszło do nawrotu arytmii [81]. Widać więc, że krótszy czas kontroli może wpływać na powodzenie w utrzymaniu rytmu zatokowego po KE, a jednocześnie może potwierdzać konieczność zwiększenia częstości kontroli u pacjentów po zabiegu kardiowersji elektrycznej przetrwałego migotania przedsionków, celem efektywniejszego wykrywania nawrotów arytmii i ewentualnej potrzeby modyfikacji leczenia antyarytmicznego.

Liczne doniesienia naukowe jasno określają wpływ konkretnych czynników na powodzenia utrzymania rytmu zatokowego u pacjenta poddanego kardiowersji migotania przedsionków. Wśród nich wyróżniamy: czas trwania arytmii, wiek, wady zastawki mitralnej, powiększenie lewego przedsionka, ilość wcześniejszych nawrotów arytmii, zaburzenia przewodzenia przedsionkowego i wyższa częstotliwość rytmu serca [1,85]. Ponadto czas trwania arytmii przez zabiegiem kardiowersji i masa ciała pacjenta mają związek z powodzeniem zabiegu KE [90,91,92,93]. Również zależność między wynikami badania echokardiograficznego jako predyktorami nawrotu arytmii ma istotne znaczenie. Do echokardiograficznych czynników sprzyjających nawrotowi arytmii zaliczamy m.in. wielkość i funkcję lewego przedsionka i jego uszka. Wykazano, że wymiar lewego przedsionka > 60 mm, a także wzrost wartości wskaźnika objętości lewego przedsionka o 1 ml/m² zwiększa o 21% ryzyko nawrotu AF [86, 87]. W rozprawie starano się określić związek między wielkością lewego przedsionka, stężeniem hemoglobiny i objętością krwinki czerwonej z ich wpływem na utrzymanie rytmu zatokowego u pacjentów po kardiowersji elektrycznej. Wśród badanych, u których wielkość lewego przedsionka była większa niż 44mm skuteczność w utrzymaniu rytmu zatokowego była równa 39,3% i była niższa niż w grupie z wielkością lewego przedsionka ≤ 44 mm. Podobnie niższe wskaźniki skuteczności kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego w przedstawionej pracy odnotowano wśród pacjentów z Hgb $>14,1$ g/dl oraz MCV $>92,3$ fl (odpowiednio 43,8% i 44,6%). Badane zależności między czynnikami, a skutecznością utrzymania rytmu zatokowego nie wykazały jednak istotności statystycznej.

Dostępne badania kliniczne i rejestry wskazują na zwiększoną częstość występowania migotania przedsionków u pacjentów z dodatkowymi schorzeniami, m.in.: cukrzyca, choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca, wady zastawkowe [94,95,96]. Wśród chorych z cukrzycą typu 2 istnieje zwiększone ryzyko niestabilności elektrycznej, będącej wypadkową złożonych procesów metabolicznych (przyspieszone procesy zapalne i miażdżycowe), niedokrwiennych (mikroangiopatia) i zaburzeń autonomicznych (neuropatia cukrzycowa). Wymienione zaburzenia w połączeniu z nadciśnieniem tętniczym, nadwagą/otyłością sprzyjają inicjowaniu i podtrzymaniu arytmii (zarówno komorowych jak i nadkomorowych). Obecnie najczęściej występującym zaburzeniem rytmu serca u chorych na cukrzycę jest migotanie przedsionków, często bezobjawowe, co dodatkowo zwiększa ryzyko udaru mózgowego jako powikłania arytmii [101]. W powyższej pracy przeanalizowano korelację między cukrzycą typu 2 i chorobą niedokrwienną serca, a ich wpływem na skuteczność kardiowersji elektrycznej – nie wykazano istotnego statystycznie związku między

tymi zmiennymi i skutecznością zabiegu. Pomimo dowodów na istnienie tego typu zależności, wśród badań brakuje wyczerpującej liczby prac oceniających wpływ powyższych czynników na skuteczność kardiowersji elektrycznej przetrwałego migotania przedsionków oraz utrzymania długoterminowo rytmu zatokowego.

W dostępnej literaturze wykazano, iż wystąpienie migotania przedsionków podczas zawału serca wiązało się z cięższym przebiegiem ostrego epizodu wieńcowego i gorszym rokowaniem w okresie szpitalnym, jak i odległym po wypisie ze szpitala [102]. Korelacja między zaburzeniami związanymi z niedokrwieniem mięśnia serca i zaburzeniami hemodynamicznymi przy współistniejącym migotaniu przedsionków nasila mechanizm błędnego koła. W efekcie szybkich tachyarytmii nadkomorowych dochodzi do utraty efektywności skurczu m.sercowego, nasila się strefa martwicy, narastają objawy niewydolności krążenia [103-106]. Zjawiska te mogą bezpośrednio wpływać na zwiększoną śmiertelność pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym z towarzyszącym migotaniem przedsionków w trakcie pobytu szpitalnego, co udokumentowano w badaniu Janion i wsp., gdzie śmiertelność szpitalna u pacjentów z AF była ponad 2-krotnie wyższa niż w grupie bez zaburzeń rytmu (24,5% vs 10,9%, $p < 0,001$). [102].

10. Wnioski

Na podstawie analizy statystycznej zebranego materiału badawczego oraz otrzymanych wyników badań, sformułowano następujące wnioski w odniesieniu do postawionych hipotez:

1. Skuteczność kardiowersji elektrycznej w ocenie długoterminowej była wyższa i istotna statystycznie u pacjentów z grupy do 6 miesięcy obserwacji – utrzymanie rytmu zatokowego odnotowano u 56,9% badanych. Z kolei wśród osób, u których okres kontroli był dłuższy niż 6 miesięcy, skuteczność zabiegu kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego wynosiła 36,2%. Wśród badanych, u których kontrola miała miejsce wcześniej niż po upływie 6 miesięcy lub też dokładnie po upływie 6 miesięcy, analizowana skuteczność w modelu regresji logistycznej była wyższa o 57% w porównaniu do badanych, u których kontrola miała miejsca po upływie 6 miesięcy, $RR = 1,57$ $CI_{95} [1,06;2,34]$.
2. Ocena wpływu polifarmakoterapii antyarytmicznej na skuteczność kardiowersji elektrycznej w utrzymaniu rytmu zatokowego po kardiowersji elektrycznej u badanych z kombinacją leków amiodaron+beta-adrenolityk wynosiła 38,1% oraz 70,6% wśród pacjentów z połączeniem propafenon i beta-adrenolityk. Różnica w odsetku badanych była statystycznie istotna, $p = 0,048$, a stosowanie połączenia leków A+BB charakteryzowała się niższą skutecznością o 46% w porównaniu do badanych, u których stosowano terapię P+BB ($RR = 0,54$ $CI_{95} [0,33;0,88]$). Ponadto w oparciu o model regresji logistycznej wykazano, iż 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 wykazano statystycznie istotnego wpływu monofarmakoterapii na skuteczność planowej kardiowersji elektrycznej. Natomiast najniższy poziom skuteczności był obserwowany wśród pacjentów, u których w monoterapii stosowano propafenon (25,0%).
4. Nie potwierdzono 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 potwierdzono istotnej różnicy skuteczności kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego w zależności od: wielkości lewego przedsionka, stężenia hemoglobiny, ani objętości krwinki czerwonej.

6. Nie potwierdzono statystycznie istotnej zależności między skutecznością kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego, a występowaniem choroby niedokrwiennej serca. Nie potwierdzono statystycznie istotnej zależności między skutecznością kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego a występowaniem cukrzycy typu 2.

11. 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 nieutrwalonych 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 przeciwararytmicznych w Polsce jest dość ograniczona, a skuteczność większości z nich nie jest często zadowalająca. Dobór odpowiedniej terapii może więc narażać nie lada trudności, szczególnie jeśli ważne jest w niej połączenie zarówno bezpieczeństwa, skuteczności jak i dobra pacjenta w prowadzeniu leczenia. Leki antyarytmiczne 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 przezklatkowej 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 rozpoznanej 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 elektrycznej 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

miesiący 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 wpływa 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 typ 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.

12. 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

mobrillation, 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 moat. 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 % and men 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 (amiodatone 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 minipharmacy 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.

13. Spis tabel i rycin

Tabele:

- Tab.1. Czynniki etiologiczne migotania przedsionków.
- Tab.2. Zmodyfikowana skala nasilenia objawów migotania przedsionków według EHRA.
- Tab.3. Typy migotania przedsionków.
- Tab.4. Podział leków antyarytmicznych według Vaughana-Williamsa (zmodyfikowany).
- Tab.5. Wskazania i przeciwwskazania do stosowania propafenonu.
- Tab.6. Podział substancji beta-adrenolitycznych.
- Tab.7. Wskazania i przeciwwskazania do stosowania leków beta-adrenolitycznych.
- Tab.8. Wskazania i przeciwwskazania do stosowania amiodaronu.
- Tab.9. Podział leków antykoagulacyjnych w zależności od mechanizmu działania.
- Tab.10. Skala oceny ryzyka zakrzepowo-zatorowego (CHA₂DS₂-VASc).
- Tab.11. Skala oceny ryzyka krwawienia (HAS-BLED).
- Tab.12. Główne interakcje z antagonistami wit. K.
- Tab.13. Charakterystyka wybranych preparatów antykoagulacyjnych – podsumowanie.
- Tab.14. Charakterystyka grupy badawczej.
- Tab.15. Zależność między skutecznością kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego a okresem kontroli.
- Tab.16. Zależność między skutecznością kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego a rodzajem terapii.
- Tab.17. Zależność między skutecznością kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego a rodzajem leku, dla każdego z rodzajów terapii.
- Tab.18. Zależność między skutecznością kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego a wielkością lewego przedsionka, stężeniem hemoglobiny (HGB) i objętością krwinki czerwonej (MCV).
- Tab.19. Zależność między skutecznością kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego a występowaniem choroby niedokrwiennej serca i występowaniem cukrzycy typu 2.
- Tab.20. Wyniki analizy regresji logistycznej dla skuteczności kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego.

Ryciny:

- Ryc.1. Zapis migotania przedsionków.
- Ryc.2. Historia leków przeciwkrzepliwych.
- Ryc.3. Miejsce oddziaływania antykoagulantów w układzie krzepnięcia.
- Ryc.4. Histogram przedstawiający rozkład wieku w badanej grupie.
- Ryc.5. Histogramy przedstawiające rozkłady wybranych parametrów w badanej grupie.
- Ryc.6. Wykres typu pudełko-wąsy, na którym zestawione zostały rozkłady średniej, minimalnej i maksymalnej częstości akcji serca na minutę.
- Ryc.7. Skuteczności kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego w całej grupie badawczej oraz w podgrupach utworzonych zgodnie z analizowanymi czynnikami.
- Ryc.8. Wykres przedstawiający ilorazy szans wraz z ich 95% przedziałami ufności na podstawie wyników wieloczynnikowego modelu regresji logistycznej dla skuteczności kardiowersji w utrzymaniu rytmu zatokowego.

14. Bibliografia:

1. Gajewski Piotr red. nacz. i wsp. - „*Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*” Kraków, Medycyna Praktyczna 2014, rozdz. G 1.7, s.237-247;
2. Baranowski Rafał, Kozłowski Dariusz i wsp. - „*Atlas EKG. Tom 2*”, Gdańsk, Via Medica 2012, s.74-78;
3. Paulus Kirchhof i wsp. - „*Wytyczne ESC dotyczące leczenia migotania przedsionków w 2016*”, wersja polska Piotr Jędrusik, Kardiologia Polska 2016, tom 76, nr 12, s.1359-1386, 1403-1413;
4. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K et al. - „*Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study.*”, *Circulation*, 2014; 129: s.837–847;
5. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP et al. - „*Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study.*”, *Circulation*, 2004; 110: s.1042–1046;
6. Benjamin EJ, Wolf PA, D’Agostino RB et al. - „*Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study.*” *Circulation*, 1998; 98: s.946–952;
7. Kotecha D, Holmes J, Krum H et al. - „*Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis*”. *Lancet*, 2014; 384: s.2235–2243;
8. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM et al. - „*Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review.*” *Ann Intern Med*, 2014; 160: s.760–773;
9. Oyen N, Ranthe MF, Carstensen L et al. - „*Familial aggregation of lone atrial fibrillation in young persons.*” *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: s.917–921;
10. Olesen MS, Nielsen MW, Haunso S, Svendsen JH. - „*Atrial fibrillation: the role of common and rare genetic variants.*” *Eur J Hum Genet* 2014; 22: s.297–306;
11. Gudbjartsson DF, Arnar DO, Helgadóttir A et al. - „*Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25.*” *Nature*, 2007; 448: s.353–357;
12. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC et al. - „*Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins.*” *N Engl J Med*, 1998; 339: s.659–666;
13. Moe GK, Abildskov JA. - „*Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge.*” *Am Heart J*, 1959; 58: s.59–70;
14. Jahangir A, Lee V, Friedman PA et al. - „*Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30- year follow-up study.*” *Circulation*, 2007; 115: s. 3050–3056;
15. Hagens VE, Ranchor AV, Van Sonderen E et al. - „*RACE Study Group. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study*”. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43: s.241–247;
16. Andrew E. Epstein et al. - „*The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) investigators*”. *N. Eng. Journals of Medicine*, 2002, 347: s.1825-1833;
17. Trusz-Gluza M. - „*Amiodaron – skuteczniejsze i bezpieczniejsze leczenie przewlekłe*”, *Kardiologia po Dyplomie*, 2013, nr 12: s.19-26;
18. Vaughan Williams E.M.- „*A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs.*” *J. Clin. Pharmacol.* 1984; 24: 129-147
19. Lafuente-Lafuente C., Mouly S., Longás-Tejero M.A. et al.- „*Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials.*” *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: s.719-728;

20. Boriani G., Biffi M., Capucci A. et al. - „*Conversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: effects of different drug protocols.*” *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1998; 21: s.2470-2474;
21. Alboni P., Botto G.L., Baldi N. et al. - „*Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the ‘pill-in-the-pocket’ approach.*” *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: s.2384-2391;
22. Kałużna-Oleksy Marta, Straburzyńska-Migaj Ewa - „*Propafenone in atrial fibrillation*”, *Kardioprofil* 2015, vol.13, nr 1-4 (49-52): s.24-29;
23. S.de Denus et al. - „*Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis*”. *Archives of Internal Medicine*, 2005, nr 165: s. 258-262;
24. Bellandi F. et al - „*Long-term efficacy and safety of propafenone and sotalol for the maintenance of sinus rhythm after conversion of recurrent symptomatic atrial fibrillation.*” *Am J Cardiol*, 2001, Nr 88(6): s.640-645;
25. Kosior D. i wsp. - „*Dizopiramid, sotalol, propafenon w zapobieganiu nawrotom migotania przedsionków*”. *Folia Cardiol*, 2005, Nr 12(3): s.169-180;
26. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*, 2007; 146: 857–867;
27. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 2014; 383: 955–962;
28. Kochiadakis GE et al - „*Low-dose amiodarone vs sotalol for supression of recurrent symptomatic atrial fibrillation.*”, *Am J Cardiol.*, 1998, Nr 81 (8): s.995-998;
29. Roy D. et al - „*Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators.*”, *N Eng J Med*, 2000, Nr 342 (13): s.913-920;
30. Chevalier P. et al. - „*Amiodarone vs placebo and class Ic drugs for cardioversion of recentonset atrial fibrillation – metaanalysis*”. *Journal of the American College of Cardiology*, 2003, Nr 41: s.255-262;
31. Roy D. et al - „*Rhythm control vs rate control for atrial fibrillation and heart failure – AFCHF investigation*”. *N Eng Med.*, 2008, Nr 358: s.2667-2677;
32. Nasra A. et al - „*Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure – metaanalysis*”. *Eur Heart J.*, 2007, Nr 28: s.457-462;
33. Nergardh AK et al - „*Maintenance of sinus rhythm with metoprolol CR initiated before cardioversion and repeated cardioversion of atrial fibrillation: a randomized double-blind placebo-controlled study.*” *Eur Heart J.*, 2007, Nr 28 (11): s.1351-1357;
34. Rienstra M. et al - „*Beta-blockers and outcome in heart failure and atrial fibrillation – metaanalysis*”. *JACC Heart Fail.*, 2013, Nr 1: s.21-28;
35. Dąbrowski R. et all – „*Wpływ skojarzonego leczenia spironolaktonem/beta-adrenolitykiem z enalaprylem na występowanie objawów migotania przedsionków u pacjentów z napadowym migotaniem przedsionków w wywiadzie (badanie SPIR-AF)*”, *J Cardiol*, 2010, 106: s.1609-1614;
36. Zannad F. et all – „*Epelrenon in patients with systolic heart failure and mild symptoms. For the Empasis Study Group.*”, *N Engl J Med.*, 2011, 364:s.11-21;
37. www.mp.pl
38. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H et al. - “*Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention oF thromboemolic events: European Registry in Atrial*

- Fibrillation (PREFER in AF)*”, *Europace*, 2014; 16: 6–14;
39. Alonso-Coello P, Montori VM, Sola I et al. – “*Values and preferences in oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation, physicians’ and patients’ perspectives: protocol for a two-phase study*”, *BMC Health Serv Res*, 2008; 8: 221;
 40. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R et al. – “*Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation*”, *Chest*, 2010; 137: 263–272;
 41. Zikira J., Ansell J. – “*Oral anticoagulation with factor Xa and thrombin inhibitors: is there an alternative to warfin?*”, *Discov.Med.* 2009;8:196-203;
 42. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M et al. – “*RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves*”, *N Engl J Med*, 2013; 369: 1206–1214;
 43. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al.- “*RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation*”, *N Engl J Med*, 2009; 361: 1139–1151;
 44. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al.- “*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial*”, *N Engl J Med*, 2010; 363: 1875–1876;
 45. Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin JL et al. – “*Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial)*”, *Am Heart J*, 2015; 170(4): 675-682;
 46. Camm AJ, Amarenco P, Haas S et al. – “*XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation*”, *Eur Heart J*, 2016; 37: 1145–1153;
 47. Tomkowski W – „*Nowo zarejestrowane leki przeciwwzakrzepowe: riwaroksaban i dabigatran*”, *Hematologia* 2010; 1: 151-156;
 48. Mariusz Tomaniak, Aleksandra Gąsecka, Krzysztof J. Filipiak - „*Nowe kierunki badań nad doustnymi antykoagulantami niebędącymi antagonistami witaminy K u progu 2015 roku — na wyniki jakich badań klinicznych czekamy?*”, *Folia Cardiologica*, 2015;10: 25-37;
 49. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R et al. – „*A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey*”, *Chest*, 2010; 138: 1093–1100;
 50. Turpie A.G. – “*Direct factor Xa and direct thrombin inhibitors: a clinical trial update*”, *Curr.Opin.Drug Discov.Devel.* 2009;12: 497-508;
 51. Wittkowsky A.K. – “*New oral anticoagulants: a practical guide for clinicians*”, *J.Thromb.Thrombolysis* 2010;29: 182-191;
 52. Garcia D., Libby E. – “*The new oral anticoagulants*”, *Blood* 2010;115: 15-20;
 53. Apostolakis S., Sullivan R.M., Olshansky B. et al. – “*Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT2R2 score*”, *Chest* 2013; 144: 1555–1563;
 54. Cappato R., Ezekowitz M.D., Klein A.L. et al. – “*Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation*”, *Eur. Heart J.* 2014; 35: 3346–3355;
 55. RE-VERSE AD, Boehringer Ingelheim. “*A Study of the RE-VERSal Effects of Idarucizumab*

- on *Active Dabigatran (REVERSE AD)*”, NLM Identifier: NCT02104947. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02104947>; 2014;
56. ANNEXA-R, Portola Pharmaceuticals. “*A Study in Older Subject to Evaluate the Safety and Ability of Andexanet Alfa to Reverse the Anticoagulation Effect of Rivaroxaban*”, NLM Identifier: NCT02220725. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02220725>; 2014;
57. GLORIA – AF, Boehringer Ingelheim. “*GLORIA-AF Registry Program — Second and Third Phases*”, NLM Identifier: NCT01468701. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01468701>; 2011;
58. W.Gilewski, W.Sinkiewicz - „*Kardiowersja elektryczna w migotaniu przedsionków po 50 latach stosowania: co więcej dzisiaj o niej wiadomo*”, *Kard.Pol.*,2013; 71:757-763;
59. Prevost JL, Battelli F – “*Sur quelques effets des decharges electriques sur le coeur des mammiferes*”, *CR Acad Sci (Paris)*, 1899; 129: 1267–1268;
60. Beck CS, Pritchard WH, Feil HS – “*Ventricular fibrillation of long duration abolished by electric shock*”, *J Amer Med Ass*, 1947; 135: 985;
61. Zoll PM, Linenthal AJ, Gibson W et al. – “*Termination of ventricular fibrillation in man by externally applied countershock*”, *N Engl J Med*, 1956; 254: 727–732;
62. Lown B, Neuman J, Amarasingham R et al. – “*Comparison of alternating current with direct current electroshock across the closed chest*”, *Am J Cardiol*, 1962; 10: 223–233;
63. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE et al. – “*Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation*”, *J Am Coll Cardiol*, 1994; 23: 1535–1540;
64. A.Kamińska, T.Zapolski, A.Wysokiński - „*Miejsce kardiowersji w terapii migotania przedsionków*”, *Postępy Nauk Medycznych*, 2015,t.XXVIII, nr 8B: 68-74;
65. Ambler JJ, Sado DM, Zideman DA et al. – “*The incidence and severity of cutaneous burns following external DC cardioversion*”, *Resuscitation*, 2004; 61: 281–288;
66. Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP et al. – “*Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter*”, *J Am Coll Cardiol*, 1992; 19: 851–855;
67. Resnekov L, MacDonald L – “*Pulmonary oedema following treatment of arrhythmia’s by direct current countershock*”, *Lancet*, 1965; 1: 506–508;
68. Upshaw Jr CB – “*Hemodynamic changes after cardioversion of chronic atrial fibrillation*”, *Arch Intern Med*, 1997; 157: 1070–1076;
69. Gowda RM, Misra D, Khan IA et al. – “*Acute pulmonary edema after cardioversion of cardiac arrhythmias*”, *Int J Cardiol*, 2003; 92: 271–274;
70. Lehmann G, Horcher J, Dennig K et al. – “*Atrial mechanical performance after internal and external cardioversion of atrial fibrillation*”, *Chest*, 2002; 121: 13–18;
71. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van der Laarse A et al. - “*Incidence and clinical significance of ST segment elevation after electrical cardioversion of atrial fibrillation and atrial flutter*”, *Am Heart J*, 1991; 121: 51–56;
72. Bąkowski D, Wożakowska-Kapłon B, Opolski G. – “*The effects of left ventricular diastolic function on natriuretic peptide levels after cardioversion of atrial fibrillation*”, *Kardiol Pol*, 2009; 67: 361–367;
73. Piechota W, Gielerak G, Ryczek R et al. – „*Cardiac troponin I after external electrical cardioversion for atrial fibrillation as a marker of myocardial injury — a preliminary report*”, *Kardiol Pol*, 2007; 65: 664–669;

74. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P et al. – “*Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial*”, *Lancet*, 2002; 360: 1275–1279;
75. Szekely P, Sideris DA, Batson GA – “*Maintenance of sinus rhythm after atrial defibrillation*”, *Br Heart J*, 1970; 32: 741–746;
76. Bianconi L, Mennuni M, Lukic V et al. *Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a placebo-controlled study*. *J Am Coll Cardiol*, 1996; 28: 700–706;
77. Channer KS, Birchall A, Steeds RP et al. *A randomized placebo- -controlled trial of pre-treatment and short- or long-term maintenance therapy with amiodarone supporting DC cardioversion for persistent atrial fibrillation*. *Eur Heart J*, 2004; 25: 144–150;
78. Singh SN, Tang XC, Reda D, Singh BN. *Systematic electrocardioversion for atrial fibrillation and role of antiarrhythmic drugs: a substudy of the SAFE-T trial*. *Heart Rhythm*, 2009; 6: 152–155;
79. Friberg L, Bergfeldt L – „*Atrial fibrillation prevalence revisited*”, *J Intern Med*, 2013; 274: 461-468;
80. David W. Hosmer, Stanley Lemeshow, *Applied Logistic Regression*, 2000;
81. Turek Ł., Sadowski M., Janion-Sadowska A., Kurzawski J., Domagała Sz., Janion M.: „*Nawrót arytmii i niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe w ciągu 12 miesięcy po kardiowersji elektrycznej u pacjentów z migotaniem przedsionków stosujących doustne leki przeciwwzakrzepowe.*”, *Medical Studies/Studia Medyczne* 2022; 38 (4): 273–286;
82. Kosior D., Opolski G, Torbicki A.: „*Upowszechnianie sekwencyjnego leczenia przeciwarytmicznego w utrzymaniu rytmu zatoki po udanej elektrokardiowersji u pacjentów z przewlekłym niezastawialnym migotaniem przedsionków*”, *Med Sci Monit.* 2001 Jan-Feb;7(1):68-73.
83. Laufente C., Valembois L., Bergmann J-F., Belmin J.: „*Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation*”, *Cochrane Database Sys Rev.* 2005, March 28: 3;
84. Trusz-Głuza M. „*U kogo i w jaki sposób walczyć o utrzymanie rytmu zatokowego?*” W: Trusz-Głuza M, Lubiński A (red.). „*Diagnostyka i leczenie migotania przedsionków.*” Wydawnictwo Termedia, Poznań 2012;
85. Anna Kamińska, Tomasz Zapolski, Andrzej Wysokiński: „*Miejsce kardiowersji w terapii migotania przedsionków*”, *Postępy Nauk Medycznych*, t. XXVIII, nr 8B, 2015;
86. Brodsky MA, Allen BJ, Capparelli EV et al.: “*Factors determining maintenance of sinus rhythm after chronic atrial fibrillation with left atrial dilatation.*”, *Am J Cardiol* 1989; 63: 1065-1068;
87. Marchese P, Malavasi V, Rossi L et al.: “*Indexed left atrial volume is superior to left atrial diameter in predicting nonvalvular atrial fibrillation recurrence after successful cardioversion: a prospective study.*” *Echocardiography* 2012; 29: 276-284;
88. Średniawa B., Kalarus Z.: „*Aktualna klasyfikacja migotania przedsionków i leczenie różnych jego postaci*”, *Medycyna po Dyplomie*, 2012:6;

89. Kumar K. „Przegląd migotania przedsionków.” Dostępne na: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-atrial-fibrillation>
90. Lip G.Y., Watson R.D., Singh S.P. “*Cardioversion of atrial fibrillation*”. Br. Med. J. 1996; 312: 112–115;
91. Fick M., Frykman V., Jensen-Urstad M. i wsp. “*Factors predicting success rate and recurrence of atrial fibrillation after first electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation.*” Clin. Cardiol. 2001; 24: 238–244.
92. Alt E., Ammer R., Lehmann G. i wsp. “*Patient characteristics and underlying heart disease as predictors of recurrent atrial fibrillation after internal and external cardioversion in patients treated with oral sotalol.*” Am. Heart J. 1997; 134: 419–425.
93. Lackowski J., Sielski S., Krupa W., Świątkiewicz I., Woźnicki M., Sukiennik A., Dobosiewicz R., Kubica A., Olejarczyk E., Demidowicz K., Kubica J.: „*Ocena skuteczności kardiowersji przekłatkowej i przezprzelykowej wykonanej impulsem dwufazowym w przerywaniu migotania i trzepotania przedsionków*”; Cardiovascular Forum 2006; tom 11, nr 2: 48-56;
94. Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. “*Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation.*”, Am J Cardiol Elsevier Inc.; 2011;108:56–62.
95. Fosbol EL, Holmes DJN, Piccini JP, Thomas L, Reiffel JA, Mills RM, Kowey P, Mahaffey K, Gersh BJ, Peterson ED, ORBIT-AF Investigators. “*Provider specialty and atrial fibrillation treatment strategies in United States community practice: findings from the ORBIT-AF registry.*”, J Am Heart Assoc 2013;2:1–8;
96. Benjamin EJ, Wolf PA, D’Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. “*Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study*”, Circulation 1998;98:946–952;
97. Harry J.G., Weijs A. at all. “*Contemporary real life cardioversion of atrial fibrillation: results from the multinational RHYTHM-AF study*”, Int J Cardiol. 2014;172(3):588-594;
98. Sung R.J., “*Facilitating electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation by antiarrhythmic drugs: update on clinical trial results.*”, Cardiac Electrophysiol. Rev. 2003; 7: 300–303;
99. Marcus GM, Sung RJ, “*Antiarrhythmic agents in facilitating electrical cardioversion of atrial fibrillation and promoting maintenance of sinus rhythm.*” Cardiology 2001;95:1-8;
100. Hohnloser SH, Singh BN, “*Proarrhythmia with class III antiarrhythmic drugs: Definition, electrophysiologic mechanisms, incidence, predisposing factors, and clinical implications.*” J Cardiovasc Electrophysiol 1995;6:920-936;
101. Bilińska M, “*Cukrzyca i arytmia – szczególnie groźny duet*”, dostępne na: https://rytmserca.ptkardio.pl/news/154-cukrzyca_i_arytmia__szczegolnie_grozny_duet, 12.2019;
102. Janion M., Kurzawski J., Klank-Szfran M., „*Wartość rokownicza migotanie przedsionków w zawale serca*”, Folia Cardiol.2001; tom 8, nr 3: 251–258;
103. Peters K., Kienzle M., “*Severe cardiomyopathy due to chronic rapidly conducted atrial fibrillation: complete recovery after restoration of sinus rhythm.*”, Am.J. Med. 1998; 85: 242–244;
104. Grogan M., Smith H., Gersh B., Wood D. “*Left ventricular dysfunction due to AF in patient initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy*”, Am.J. Cardiol. 1992;

- 69: 570–573;
105. Sugiura T., Iwasaka T., Takahashi N., Yuasa F., Takeuchi M., “*Factors associated with atrial fibrillation in Q wave anterior myocardial infarction.*”, Am. Heart J. 1991; 121: 1409–1412;
 106. Wijffels M., Kirchhof C., Dorland R., Allesive M., “*Atrial fibrillation begets atriall fibrillation. A study awake chronically instrumented goats.*”, Circulation 1995; 92:194–168;
 107. Springer J, Pejska M, Homenda W, Zdrojewski T, Daniłowicz-Szymanowicz L, Kozłowski D., “*Effectiveness of antazoline versus amiodarone, flecainide and propafenone in restoring sinus rhythm at the emergency department*”, Adv Med Sci. 2024; 69(2):248-255;