



Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji  
im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher  
Klinika i Poliklinika Geriatrii  
Spartańska 1, 02-637 Warszawa



Wielospecjalistyczny Szpital  
SPZOZ w Nowej Soli

Wielospecjalistyczny Szpital  
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej  
Poradnia Kardiologiczna  
Chałubińskiego 7, 67-100 Nowa Sól

**ROZPRAWA NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH**

**LEK. BARBARA DOMINIK**

**OCENA CZĘSTOŚCI WYSTĘPOWANIA EPIZODÓW OBJAWOWEGO  
I BEZOBJAWOWEGO MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW NA PODSTAWIE ANALIZY  
ELEKTROKARDIOGRAMÓW WEWNĄTRZSERCOWYCH U PACJENTÓW Z  
WSZCZEPIONYMI UKŁADAMI ICD I CRT-D**

**PROMOTOR: DR HAB. PRZEMYSŁAW MITKOWSKI, PROF. UM**

**I KLINIKA KARDIOLOGII UM IM. K. MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU**

**WARSZAWA, 2017 R.**

## SPIS TREŚCI

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW .....	4
1. WSTĘP .....	7
2. CELE PRACY.....	26
3. GRUPA BADANA .....	27
4. METODYKA.....	28
5. WYNIKI.....	32
5.1 Harmonogram rekrutacji chorych .....	32
5.2 Charakterystyka chorych włączonych do programu. ....	33
5.2.1. Charakterystyka demograficzna i kliniczna . ....	33
5.2.2 Typ wszczepionego urządzenia i obciążenie stymulacją. ....	35
5.3 Charakterystyka napadów migotań przedsionków występujących w grupie badanych chorych.....	36
5.3.1 Analiza częstości występowania napadów migotania przedsionków. ....	38
5.3.2. Analiza czasów trwania napadów migotań przedsionków u badanych chorych. ....	39
5.3.3 Analiza ładunków napadów migotań przedsionków u badanych chorych. ....	40
5.3.4 Występowanie objawów AF w grupie badanych chorych. ....	42
5.4 Identyfikacja chorych u których wystąpiły napady migotania (AF).....	46
5.4.1 Porównanie danych demograficznych oraz parametrów klinicznych chorych, w zależności od występowania u nich AF. ....	46
5.4.2 Częstość występowania napadów i ładunek AF w czasie obserwacji w zależności od występowania ich w przeszłości.....	48
5.4.3 Częstość migotania przedsionków w różnych trybach stymulacji .....	49
5.4.4 Leczenie farmakologiczne .....	50
5.4.5 Leczenie inwazyjne.....	51
5.5 Krzywe przeżycia chorych bez napadów AF .....	52
5.5.1 Występowanie AF u chorych w zależności od rodzaju stymulacji .....	52
5.5.2 Występowanie AF u chorych w zależności od obecności AF w wywiadzie. ....	54
5.5.3 Występowanie AF u chorych w zależności od występowania zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego. ....	55
5.5.4 Występowanie AF u chorych w zależności od stopnia niedomykalności zastawki mitralnej.....	56
5.5.5 Występowanie AF u chorych w zależności od stopnia zaawansowania czynnościowego niewydolności serca wg NYHA. ....	57

5.6 Powikłania .....	59
5.6.1 Powikłania leczenia przeciwkrzepliwego .....	59
5.6.2 Śmiertelność.....	59
6. OMÓWIENIE I DYSKUSJA.....	62
7. WNIOSKI .....	76
8. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM .....	77
9. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM .....	79
10. BIBLIOGRAFIA .....	81

## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ACC- (ang. American College of Cardiology)

ACEI inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ang. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors)

AF- migotanie przedsionków (ang. Atrial Fibrillation)

AHA- Amerykańskie Stowarzyszenie Kardiologiczne (ang. American Heart Association)

AHRE- szybkie rytmy przedsionkowe (ang. Atrial High Rate Episodes)

AMS- automatyczny tryb przełączania (ang. Automatic Mode Switch)

ARB- blokery receptora angiotensyny (ang. Angiotensin Receptor Blockers)

AT- częstoskurcz przedsionkowy (ang. Atrial Tachycardia)

ATP- stymulacja antyarytmiczna dla częstoskurczu komorowego (ang. Antitachycardia Pacing)

BiV- stymulacja dwukomorowa (ang. Biventricular Stimulation)

CABG- pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. Coronary Arterial Bypass Graft)

CAD- choroba niedokrwienna serca, choroba wieńcowa (ang. Coronary Artery Disease)

CCB- blokery kanału wapniowego (ang. Calcium Channel Blockers),

CHA<sub>2</sub>D-S<sub>2</sub>-VASc- skala- C-zastoinowa niewydolność serca/dysfunkcja lewej komory (ang. Congestive Heart Failure/LV Dysfunction); H – nadciśnienie tętnicze (ang. Hypertension); A- wiek (ang. Age); D – cukrzyca (ang. Diabetes); S – udar mózgu (ang. Stroke); V- choroba naczyniowa (ang. Vascular Disease), Sc – płeć żeńska (ang. Sex Category);

CHF- zastoinowa niewydolność serca (ang. Congestive Heart Failure)

CIED- wszczepialne urządzenia do elektroterapii serca (ang. Cardiac Implantable Electronic Device)

CRT-D- stymulacja resynchronizująca z funkcją defibrylacji (ang. Cardiac Resynchronization Therapy with Defibrillator)

DCM- kardiomiopatia rozstrzeniowa (ang. Dilated Cardiomyopathy)

DDD- stymulacja przedsionkowo-komorowa hamowana odpowiednim rytmem przedsionków i/lub komór

EF- frakcja wyrzutowa (ang. Ejection Fraction)

EGM/IEGM- elektrogram wewnątrzsercowy (ang. Intracardiac Electrogram)

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

ESC- Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. The European Society of Cardiology)

FVT- szybki częstoskurcz komorowy (ang. Fast Ventricular Tachycardia)

HF- niewydolność serca (ang. Heart Failure)

HR- częstość akcji serca (Heart Rate)

HRS- Amerykańskie Stowarzyszenie Rytmu Serca (ang. Heart Rhythm Society)

ICD- wszczepialny kardiowerter-defibrylator serca (ang. Implantable Cardioverter Defibrillator)

ICD-DR- wszczepialny kardiowerter-defibrylator serca dwujamowy z funkcją R (ang. Implantable Cardioverter Defibrillator)

ICD-VR- Wszczepialny kardiowerter-defibrylator serca jednojamowy z funkcją R (ang. Implantable Cardioverter Defibrillator)

ICM- wszczepialny kardiomonitor (ang. Implantable Cardiac Monitor))

ILR- wszczepialny rejestrator pętlowy (ang. Implantable Loop Recorder)

IST- wyładowanie nieadekwatne (ang. Inappropriate Shock Therapy)

KKCz- koncentrat krwinek czerwonych (pl.)

LAD- wymiar lewego przedsionka (Left Atrial Diameter)

LBA- Leki  $\beta$ -adrenolityczne (pl.)

LV- lewa komora (ang. Left Ventricle)

LVEDV- objętość końcoworozkurczowa lewej komory (ang. Left Ventricular End-Diastolic Volume)

LVESV- objętość końcowoskurczowa lewej komory (ang. Left Ventricular End-Systolic Volume)

MR- niedomykalność mitralna (ang. Mitral Regurgitation)

NOAC- nowe doustne antykoagulanty (ang. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants)

NT- nadciśnienie tętnicze (pl.)

NYHA- Nowojorskie Stowarzyszenie Kardiologiczne (ang. New York Heart Association)

OAC- doustne antykoagulanty (ang. Oral Anticoagulants)

OR- iloraz szans (ang. Odds Ratio)

PChN- przewlekła choroba nerek (pl.)

PK- przedsionkowo-komorowe zaburzenia przewodzenia (pl.)

POChP- przewlekła obturacyjna choroba płuc (pl.)

PTCA- przezskórna plastyka wieńcowa (ang. Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty)

RA- prawy przedsionek (ang. Right Atrium)

RF- ablacja z użyciem prądu o częstotliwości radiowej (ang. Radio Frequency Ablation)

RM- zdalny monitoring (ang. Remote Monitoring)

RV- prawa komora (ang. Right Ventricle)

TIA- przemijające niedokrwienie mózgu (ang. Transient Ischemic Attack)

VF- migotanie komór (ang. Ventricular Fibrillation)

VT- częstoskurcz komorowy (ang. Ventricular Tachycardia)

VVI- stymulacja komorowa hamowana rytmem komór

## 1. WSTĘP

Elektroterapia serca jest uznaną metodą profilaktyki nagłego zgonu sercowego zarówno w prewencji pierwotnej jak i wtórnej.

Pierwsza implantacja automatycznego defibrylatora miała miejsce w 1980 roku. Po ponad trzech dekadach doświadczeń wprowadzono urządzenia o mniejszej masie i wielkości. Obecnie dostępne kardiowertery-defibrylatory dzięki wbudowanym algorytmom mogą dostarczać dwa rodzaje terapii antyarytmicznej: niskoenergetyczną stymulację antyarytmiczną (ATP) oraz wysokoenergetyczną kardiowersję i defibrylację. Dodatkowo mogą one dostarczać terapię antybradyarytmiczną – stosownie do wskazań oraz stymulację resynchronizującą, powodującą uporządkowanie sekwencji skurczu niewydolnej lewej komory. Kardiowertery-defibrylatory skutecznie przerywają przeważającą większość utrwalonych częstoskurczów komorowych i migotań komór oraz skutecznie zapobiegają bradykardii. Obecnie używane ICD mają rozwinięte funkcje dodatkowe: bezbólową terapię ATP w strefie detekcji migotania komór (VF), algorytmy redukujące prawdopodobieństwo wyładowań nieadekwatnych (wyzwalanych innymi czynnikami niż groźne komorowe zaburzenia rytmu) i zdalne monitorowanie podstawowych danych o pracy systemu oraz parametrów klinicznych, tzw. „remote monitoring”.

Pierwsze zalecenia ACC/AHA z 2002r. odzwierciedlały stale rosnące znaczenie implantowanych kardiowerterów-defibrylatorów (ICD), uważanych za niezbędne w terapii chorych po zatrzymaniu krążenia niezwiązanym z przejściowymi lub potencjalnie odwracalnymi przyczynami oraz dla chorych ze spontanicznym utrwalonym częstoskurczem komorowym (VT) związanym ze strukturalną chorobą serca.

W dokumencie tym podkreślono, że terapia ICD jest najbardziej skuteczna u chorych z utrwalonym częstoskurczem komorowym i upośledzoną funkcją skurczową lewej komory, podczas gdy VT powstający w strukturalnie prawidłowych sercach może być leczony farmakologicznie lub za pomocą ablacji RF. Dodano w nich także kolejne wskazania w klasie IIA obejmujące pacjentów z frakcją wyrzutową mniejszą i równą 30% zmierzoną po co najmniej miesiącu po zawale mięśnia sercowego i trzech miesiącach po pomostowaniu aortalno-wieńcowym. Odzwierciedlało to wyniki badań klinicznych dokumentujących

korzyści z zastosowania ICD w prewencji pierwotnej nagłego zgonu sercowego. Tylko ograniczone dane (klasa IIB) wspierały wówczas zastosowanie ICD u chorych z utratami przytomności nieznanego pochodzenia lub rodzinnym wywiadem stwierdzającym niewyjaśnione, nagłe zgony sercowe związane z morfologią zespołów QRS w badaniu elektrokardiograficznymi typowymi dla zespołu Brugada. Stwierdzano, że implantacja ICD jest przeciwwskazana (klasa III zaleceń) u pacjentów, u których czynnik wyzwalający częstoskurcz komorowy lub migotanie komór może zostać zidentyfikowany, tak jak częstoskurcze komorowe rozwijające się w świeżym zawale mięśnia sercowego (do 48-godzin od początku objawów) lub w przebiegu zaburzeń elektrolitowych.

W 2008 roku zalecenia ACC/AHA/HRS<sup>1</sup> uwzględniając wyniki badań **IRIS** i **DEFINITE** (w zakresie ICD) oraz **REVERSE**, **MADIT-CRT-D** i **RAFT** (w zakresie stymulacji resynchronizującej) dołączyły dodatkowe wskazania do wszczepiania urządzeń z terapią wysokoenergetyczną. W klasie I rekomendacji znaleźli się pacjenci:

- z pozawałową (minimum 40 dni po zawale) i „nieniedokrwienną” niewydolnością serca w klasie II- III wg NYHA z frakcją wyrzutową równą i niższą od 35% oraz
- z EF równą i <40% oraz obecnym nieutrwalonym VT z powodu przebytego zawału serca lub wyindukowanym VT/VF w badaniu elektrofizjologicznym.

Uległy też poszerzeniu wskazania klasy IIA i IIB.

Wśród chorych z wszczepionymi urządzeniami, największą grupę stanowią pacjenci z objawową niewydolnością serca (klasa NYHA II - ambulatoryjna - IV).

Zarówno leczenie przy użyciu kardiowerterów–defibrylatorów w badaniu **SCD-HeFT** (2005) jak i stymulacja resynchronizująca w badaniach **COMPANION** (2004), **CARE-HF** (2005), **MADIT-CRT** (2009) i **RAFT** (2010) udowodniły swoją skuteczność w zakresie redukcji śmiertelności w niewydolności serca. ICD mogą być użyte jako samodzielne urządzenia lub w opcji ze stymulacją resynchronizującą (CRT-D). Wczesne wyniki obserwacji w badaniu **MADIT-CRT (2014)** wykazały, że systemy ICD, w porównaniu do CRT-D, w mniejszym stopniu redukują śmiertelność jedynie u pacjentów, którzy mieli w elektrokardiogramie blok lewej odnogi pęczka Hisa, a szerokość zespołu QRS była powyżej 130ms.<sup>2</sup> Wcześniejsze badania wskazywały wartość powyżej 150ms.<sup>3</sup>



Obecnie chorzy z niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory poniżej 35%, według wytycznych ESC, mają wskazania klasy I do wszczepiania ICD w prewencji pierwotnej. ICD jest rekomendowane w celu redukcji ryzyka nagłej śmierci sercowej u chorych z etiologią niedokrwienną powyżej 40 dni od zawału serca z poziomem zaleceń IA, a u chorych z etiologią nieniedokrwienną poziom zaleceń to IB. Dla osób z niewydolnością serca, LBBB i szerokością  $QRS \geq 130ms$ ,  $EF \leq 35\%$  klasa zaleceń – IA do wszczepienia CRT-D.<sup>4</sup>

W ostatnim dziesięcioleciu obserwuje się stale rosnącą populację osób z wszczepionymi układami do kardiowersji-defibrylacji. Urządzenia do terapii wysokoenergetycznej mają za zadanie wykrywanie i dzięki odpowiedniemu zaprogramowaniu przerywanie groźnych dla życia arytmii komorowych. Na podstawie analizy sygnałów wewnątrzsercowych dochodzi do rozpoznania utrwalonego częstoskurczu komorowego lub migotania komór, a następnie dostarczenie przez urządzenie adekwatnej interwencji terapeutycznej.

Powszechnie znany jest fakt występowania u chorych leczonych wszczepialnymi kardiowerterami-defibrylatorami także nadkomorowych zaburzeń rytmu serca. Nie stanowią one bezpośredniego zagrożenia życia, mogą jednak być przyczyną nieadekwatnych wyładowań oraz wpływać na rokowanie odległe, w tym:

- pogorszenie wydolności serca
- epizody zakrzepowo- zatorowe
- zwiększenie chorobowości
- wyższą śmiertelność.

Udowodniono, że przeżycie wyładowania zarówno adekwatnego jak i nieadekwatnego zwiększa ryzyko zgonu.<sup>5</sup> Nieadekwatne wyładowania ICD są względnie częste i stanowią potencjalne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Mimo rozwoju technologii w zakresie urządzeń wszczepialnych dostarczających terapii wysokoenergetycznych, wyładowania nieadekwatne są jednym z nieodłącznych elementów życia pacjenta po przebytej implantacji. Dzieje się tak niestety nawet mimo implementacji najnowszych algorytmów pozwalających na dyskryminację nadkomorowych i komorowych zaburzeń rytmu.

Nie eliminuje tego zjawiska zastosowanie nowych typów elektrod. Nieadekwatne interwencje zazwyczaj są bardzo źle tolerowane przez chorych. Pojawiają się w pełni świadomości przy braku poczucia zagrożenia życia, często w czasie aktywności fizycznej, niespodziewanie dla chorego, który nagle doznaje bólu związanego z wyładowaniem. Nieadekwatna terapia może wyindukować groźne dla życia zaburzenia rytmu – efekt proarytmiczny.<sup>6 7</sup> W przypadku takich epizodów mogą rozwinąć się stany lękowe i depresyjne. Jednocześnie drastycznie obniża się jakość życia chorego. Nie do pominięcia jest również fakt szybszego wyczerpywania się baterii urządzenia w sytuacji powtarzających się, niepotrzebnych interwencji wysokoenergetycznych. Naraża to pacjenta na ryzyko powikłań (m.in. infekcyjnych i uszkodzenia elektrod) związanych ze zbyt częstą wymianą baterii, a co za tym idzie powtarzającymi się „otwarciami” łoża urządzenia.<sup>8</sup>

Przyczynami nieadekwatnych interwencji ICD są tachyarytmie nadkomorowe, nadczułość urządzenia oraz uszkodzenia elektrod i związane z nimi artefakty stanowiące podstawę błędnej detekcji arytmii przez urządzenie. Największą trudność stanowią interwencje wywołane detekcją interwałów 250-275ms (240-220/min), które najczęściej znajdują się w strefie VF, gdzie rozpoznanie opiera się tylko o jedno kryterium – częstotliwości rytmu serca. Z drugiej strony, tego typu komorowe zaburzenia rytmu są źle tolerowane hemodynamicznie, więc wydłużanie czasu detekcji może okazać się niebezpieczne dla chorego. Częstoskurcze komorowe (zwłaszcza „wolniejsze”, modyfikowane często przez stosowane leczenie antyarytmiczne) w większości przypadków są dobrze tolerowane hemodynamicznie. Wydłużenie detekcji (zwiększenie liczby interwałów koniecznych do rozpoznania VT - przez urządzenie) jest jednym ze sposobów uniknięcia niepotrzebnej interwencji wysokoenergetycznej, gdyż często takie zaburzenia rytmu są samoograniczające. Stwierdzono, że objawowe częstoskurcze najczęściej dotyczą częstotliwości powyżej 172/min (długość cyklu 350ms), ale zdarzają się też bezobjawowe VT 210/min (286ms), które samoistnie ulegają wygaszeniu i nie powodują wyzwolenia terapii ICD.

W badaniu **PainFREE Rx II**<sup>9</sup> stwierdzono, że ponad 30% epizodów VT samoistnie ustąpiło podczas ładowania kondensatorów przed wyzwoleniem terapii wysokoenergetycznej. Obserwacja ta stanowiła kolejną przesłankę skłaniającą do rozważnego programowania stref i kryteriów detekcji arytmii, ponieważ skutki wyładowania

ICD to nie tylko ból, ale i jego niekorzystny wpływ na jakość życia chorego (w tym na rozwój depresji i pojawienie się stanów lękowych). Znane są doniesienia mówiące, że prawidłowo rozpoznany VT może być skutecznie leczony u znacznego odsetka pacjentów (około 90%), u których wystąpiła arytmia (badanie **PROVE**), przy użyciu stymulacji antyarytmicznej (ATP). Powinno to skłaniać do tego, by w strefie VT programować tylko liczne, różniące się protokołem kombinacje ATP.

Niestety, nie jest to doskonałe rozwiązanie, bo w ten sposób część osób, u których terapia ATP nie jest skuteczną, będzie niepotrzebnie narażona na ryzyko niedostarczenia terapii wysokoenergetycznej w odpowiednim czasie, co może mieć bardzo poważne następstwa. Terapia ATP może w pewnych przypadkach spowodować zwiększenie częstotliwości VT (efekt proarytmiczny ATP). Wyżej przedstawione dane potwierdzają fakt, że nie ma doskonałej strategii programowania ICD, która z jednej strony zapewnia bezpieczeństwo chorego i zapobiega wystąpieniu objawów (omdlenia czy stany przedomdleniowe) związanych z groźnymi tachyarytmiami komorowymi, a z drugiej zapewnia wysoki komfort terapii. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca.

Udowodniono, że odpowiednie programowanie urządzeń wszczepialnych, opierające się na dostarczeniu terapii jedynie w przypadku rozpoznania najgroźniejszych komorowych zaburzeń rytmu, prowadzące do redukcji niepotrzebnych i nieadekwatnych wyładowań, związane jest ze zmniejszeniem śmiertelności ogólnej w okresie długotrwałej obserwacji.<sup>10</sup>

W badaniu (**MADIT-RIT**), które dotyczyło kardiowerterów-defibrylatorów dwujamowych (ICD-DR) i urządzeń resynchronizujących z funkcją defibrylacji (CRT-D), bardzo zaostrożono kryteria detekcji arytmii:

- I-sze ramię: VT-1 - tylko monitorowanie 170/min.; VT-2 powyżej 200/min., interwencja po 2,5 sekundy opóźnienia;
- II-gie ramię: VT-1 - powyżej 170/min., z czasem opóźnienia interwencji do 60 s; VT-2 równe i powyżej 200/min., z 12s opóźnienia; VT-3 równe i większe od 200/min., 12s opóźnienia interwencji;
- III-cie ramię: standardowych ustawień.

Sprowadzenie programowania detekcji arytmii do jedynie wysokich częstotliwości rytmu (powyżej 200/min.) lub wydłużenie czasu trwania detekcji (częstoskurcz komorowy trwający co najmniej 60 sekund), związane było z ok. 75% redukcją ryzyka wystąpienia pierwszej terapii nieadekwatnej i ok. 50% redukcją śmiertelności ogólnej.

Każdy z producentów ICD stara się, aby jego urządzenia wszczepialne w jak największym odsetku przypadków podejmowały prawidłowe decyzje terapeutyczne (detekcja arytmii), a co za tym idzie dostarczały jedynie uzasadnionych i skutecznych terapii.

W urządzeniach firmy ST. JUDE MEDICAL zmodyfikowano parametry fabryczne zgodnie z technologią **Shock Guard** i algorytmem **Decision Tx**, które dzięki zaawansowanej technologii detekcji umożliwiają unikanie wyczuwania sygnałów nieprawidłowo interpretowanych jako załamki R (np. załamek T) i zastosowanie kilku schematów ATP mających na celu niskoenergetyczne (bezbolesne) przerywanie tachyarytmii komorowych. W ICD firmy SJM poprawie rozpoznania VT/VF ma sprzyjać zwiększenie liczby pobudzeń niezgodnych z wzorcem rytmu nadkomorowego (z 5/8 do 7/12) rejestrowanych w IEGM. Ponadto wprowadzenie konieczności spełnienia 2 z 3 kryteriów potwierdzenia komorowego pochodzenia rytmu ma przyczynić się do poprawy swoistości bez pogorszenia czułości rozpoznania i redukcji liczby dostarczonych nieadekwatnych interwencji. Istotną zmianą jest także podwyższenie progów detekcji i zwiększenie liczby interwałów potrzebnych do podjęcia decyzji o dostarczeniu terapii, co pozwala na uniknięcie interwencji w przypadku „wolnych” i samoograniczających się częstoskurczów komorowych. Zaprogramowanie ATP jako terapii pierwszego wyboru w każdej strefie jest bardzo ważnym elementem strategii pozwalającej zredukować liczbę bolesnych interwencji wysokoenergetycznych.

Zalecane parametry ICD firmy MEDTRONIC powstały w oparciu o wyniki badań **PainFREE RxI i II, EMPIRIC, WAVE i PREPARE**. Istotną zmianę przyniosło wprowadzenie do produkcji urządzeń, które w strefie VF mogą jako pierwszą terapię zastosować niewyczuwalną przez pacjenta terapię ATP. Dotychczas było to możliwe jedynie przez odpowiednie programowanie strefy FVT. W profilaktyce pierwotnej zaleca się ponadto u pacjentów wydłużenie czasu detekcji zamiast dotychczasowych 18 z 24 (18 z kolejnych 24 pobudzeń spełnia kryteria detekcji) na 30 z 40, co pozwoli na samoistne ustępowanie części dłuższych, ale nieutralizowanych VT, rozpoznawanych w strefie VF. Także u pacjentów,

u których wszczepiono ICD w ramach prewencji wtórnej nagłego zgonu sercowego detekcję arytmii należy wydłużyć do 16 z 24.

Programowanie urządzeń firmy BOSTON SCIENTIFIC zostało zminimalizowane i ułatwione przez określenie stanu funkcjonalności układu bodźcoprzewodzącego pacjenta oraz występowanie zaburzeń rytmu. W zależności od występującej patologii, kombinacja odpowiedzi na cztery pytania pozwala automatycznie zmienić ponad 200 parametrów ICD. Właściwa ocena występowania nadkomorowych zaburzeń rytmu i dobrze zebrany wywiad oraz analiza dokumentacji dotyczącej wcześniejszego występowania komorowych tachyarytmii prowadzi do intuicyjnego programowania i przyczynia się do oszczędzania czasu poświęcanego na standardową kontrolę chorego.

W kontekście zmniejszenia ryzyka niepotrzebnych wyładowań, a tym samym lepszego różnicowania arytmii komorowej i nadkomorowej pojawia się kwestia wyboru jedno- lub dwujamowego urządzenia. Oprócz odpowiedniego programowania, rozbudowa pewnych algorytmów, jak np.: ocena niestabilności rytmu, a w urządzeniach dwujamowych dodatkowo analiza sekwencji i liczby odczytanych sygnałów przedsionkowych przypadających na liczbę sygnałów komorowych (A/V), daje teoretycznie możliwość lepszej detekcji arytmii nadkomorowych. Dlatego implantując urządzenie być może należy brać pod uwagę nie tylko klasyczne wskazania do stymulacji. Hipotetycznie w urządzeniach z dodatkową detekcją w przedsionku należy spodziewać się lepszej kwalifikacji arytmii, ponieważ elektroda przedsionkowa dostarcza dodatkowo informacji o wewnątrzsercowych sygnałach przedsionkowych, czego nie można osiągnąć z pojedynczej elektrody umieszczonej w komorze. W pierwszym, badaniu porównującym skuteczność urządzeń jedno- i dwujamowych w różnicowaniu arytmii nadkomorowej i komorowej, ku zaskoczeniu stwierdzono, że ICD-DR częściej dostarczał nieadekwatnych wyładowań. Mogło to wynikać z konstrukcji samego protokołu badania.<sup>11</sup> Badanie **DETECT SVT** było kolejnym, mającym określić skuteczność dwujamowego ICD w dyskryminacji częstoskurczów nad- i komorowych.<sup>12</sup> W badaniu tym urządzenia dwujamowe w porównaniu do jednojamowych charakteryzowały się mniejszą liczbą błędnych detekcji, choć różnica skuteczności zależała w dużej mierze od typu arytmii. Ponadto stwierdzono, że urządzenia ICD-DR nie zmniejszają liczby pacjentów doznających nieadekwatnych terapii, a jedynie zmniejszają liczbę wyładowań na osobę (obciążenie wyładowaniami indywidualnego chorego).

Badanie **DATAS** wykazało z kolei mniejsze ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, nieadekwatnych wyładowań oraz długotrwałych częstoskurczów nadkomorowych u chorych z dwujamowym ICD w porównaniu do jednojamowego.<sup>13</sup>

W innym randomizowanym badaniu dokonano analizy porównawczej powikłań i śmiertelności wewnątrzszpitalnej w grupie 104 049 pacjentów, którym po raz pierwszy wszczepiono kardiowerter-defibrylator (grupa ICD-DR: 62%, grupa ICD-VR: 38%). Stwierdzono, istotną statystycznie wyższą śmiertelność wewnątrzszpitalną u chorych z ICD-DR względem chorych z ICD-VR (0,4% vs 0,23%  $p < 0,001$ ). Ponadto implantacja urządzenia dwujamowego związana była z większym kosztem samej procedury, a także wyższym ryzykiem powikłań okołozabiegowych, takich jak: odma opłucnowa, krwiak, dyslokacja elektrody, czy zakrzepica żylna w porównaniu do implantacji urządzenia jednojamowego (3,17 vs 2,11% ,  $p < 0,001$ ).<sup>14</sup>

Poza standardowymi układami z osobną elektrodą przedsionkową i komorową, które mają być pomocne w rozwiązywaniu problemu dyskryminacji arytmii komorowej i nadkomorowej (zwłaszcza migotania przedsionków) istnieją systemy jednoelektrodowe z tzw. pływającym dipolem przedsionkowym (system DX firmy BIOTRONIK działający w oparciu o elektrodę Linux Smart DX), umieszczanym na wysokości prawego przedsionka. Elektroda ta pozwala na rzeczywistą rejestrację aktywności elektrycznej przedsionka przez dodatkowe dwa pierścienie umieszczone na elektrodzie defibrylującej komorowej, bez konieczności doszczepiania drugiej elektrody (predsionkowej). Zastosowanie systemu DX ICD pozwala nie tylko na rozróżnianie nadkomorowej tachyarytmii od komorowej, ale także na wcześniejsze, wiarygodne rozpoznanie epizodów migotania przedsionków, a tym samym wdrożenie stosownego leczenia, w tym doustnej antykoagulacji. W niedawno opublikowanym badaniu, do którego włączono 249 chorych, randomizowanych do jednojamowego układu z detekcją przedsionkową lub standardowego układu dwujamowego, nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania powikłań w czasie implantacji, jak i obserwacji odległej. Jednocześnie porównywany czas implantacji był istotnie krótszy dla układu DX, a skuteczność rozpoznania napadowej arytmii przedsionkowej nie różniła się istotnie.<sup>15</sup>

Kolejną ciekawą opcją jest wprowadzenie do jednojamowych kardiowerterów-defibrylatorów (ICD-VR) algorytmu rozpoznawania migotania przedsionków stosowanego wcześniej w rejestratorach zdarzeń. Opiera się on na analizie zmienności odstępów RR

sygnału wewnątrzsercowego w okresie 2 minut. Po rozpoznaniu epizodu migotania przedsionków fragment wewnątrzsercowego ekg jest zapisywany w pamięci urządzenia w celu weryfikacji trafności rozpoznania. Czułość rozpoznania migotania przedsionków w oparciu o dane z wszczepialnych rejestratorów pętlowych (ILR – Implantable Loop Recorder) w rozpoznawaniu AF wynosiła 96,1%, a swoistość 85,4%.<sup>16</sup> Wyniki uzyskane z urządzeń wszczepialnych, w których „detektor” znajduje się w prawej komorze, a nie pod skórą, jak w przypadku ILR, powinny być więc jeszcze dokładniejsze.

Większość napadów arytmii u chorych z niewydolnością serca (HF – Heart Failure) stanowi migotanie przedsionków. Szacuje się, że niezależnie od przyczyny HF, migotanie przedsionków występuje u około 40% chorych. W związku ze starzeniem się społeczeństwa i wydłużaniem średniego czasu życia, także u chorych z niewydolnością serca, problem arytmii nadkomorowej będzie narastał. Część tych zaburzeń ma charakter napadowy i może być zarówno objawowa, jak i bezobjawowa. Oblicza się, że aż 25% udarów tzw. o nieznannej przyczynie może mieć podłoże arytmiczne. Subkliniczne migotanie przedsionków może być w tym wypadku czynnikiem etiologicznym.<sup>17</sup>

W badaniu Framingham zaobserwowano, że ryzyko udaru mózgu wzrasta 4,8 razy u chorych z migotaniem przedsionków w porównaniu do pacjentów bez tej arytmii.<sup>18</sup> Dodatkowo wśród sercowo-naczyniowych czynników ryzyka udaru, jedynie obecność AF ma wpływ na częstość jego wystąpienia i wpływ ten wzrasta wraz z wiekiem. Ryzyko udaru związane z tą arytmia wzrasta z 1,5% w populacji w wieku 50-59 lat do 23,5% w grupie 80-89 lat. Szacunkowe dane wskazują, że w 2050 roku liczba chorych z tą arytmia zwiększy się co najmniej 2,5-krotnie.

Udary niedokrwienne wtórne do AF charakteryzuje nie tylko większa śmiertelność w trakcie ostrego epizodu, ale także powikłania odległe – większy stopień kalectwa i większe ryzyko ponownego udaru. Dlatego w ostatnim czasie przeprowadzono kilka badań poświęconych roli AF u chorych z kryptogennym udarem niedokrwiennym mózgu (**EMBRACE** i **CRYSTAL AF**). W pierwszym z nich porównywano wartość diagnostyczną monitorowania rytmu serca przez 30 dni przy użyciu zewnętrznego rejestratora zdarzeń mającego funkcję automatycznego rozpoznawania AF u chorych po epizodzie udaru kryptogennego, z 24-godzinnym monitorowaniem ekg metodą Holtera. Przedłużone monitorowanie rytmu serca znacznie częściej umożliwiło wykrycie tej arytmii (16,1% vs 3,2%).<sup>19</sup>

W badaniu **CRYSTAL-AF** w podobnej, lecz młodszej populacji, porównano monitorowanie rytmu serca przy użyciu wszczepialnego rejestratora EKG (ILR) ze standardowym postępowaniem diagnostycznym (standardowym ekg, 24-godzinnym monitorowaniem ekg metodą Holtera lub użyciem zewnętrznego rejestratora zdarzeń). Do badania włączono 168 pacjentów z udarem niedokrwiennym o nieznanym przyczynie. Implantowano u nich pętlowy rejestrator zdarzeń i obserwowano przez 345 dni w kierunku napadowego migotania przedsionków, które definiowane było jako niemiary rytm serca bez załamków P trwający minimum 30s. Arytmia wystąpiła u 30 pacjentów (18%). Na podstawie danych z rejestratora dokonano symulacji rozpoznania migotania przedsionków przy użyciu innych technik monitorowania: **pojedynczego ekg, krótkookresowych** (24-, 48-godz. i 7-dniowa rejestracja Holtera, 21- i 30-dniowy rejestrator zdarzeń) oraz **okresowych, powtarzanych** (raz na miesiąc rejestracja 24-godzinna, raz na kwartał rejestracja 24-, 48-godzin i siedmiodniowa). Czulość powtarzanych, a zwłaszcza jednorazowych, krótkookresowych rejestracji zapisu ekg była bardzo niska w porównaniu do 345-dniowej rejestracji ciągłej (ILR). Wynosiła od 1,3 do 22,8% odpowiednio dla pojedynczej 24-godzinnej rejestracji systemem Holtera i 30-dniowego rejestratora zdarzeń. Godny podkreślenia jest fakt, że aż 23 pacjentów (77% pacjentów z rozpoznaniem AF) miało co najmniej jeden dzień (w okresie obserwacji) z epizodami arytmii trwającymi minimum 6 minut. Mediana czasu do rozpoznania pierwszego napadu AF wynosiła 8,4 miesiąca, a 81% tych napadów było bezobjawowych. W grupie ILR, w porównaniu z grupą standardowego postępowania diagnostycznego, stwierdzono większe prawdopodobieństwo rozpoznania AF trwającego ponad 2 minuty: 8,9% vs 1,4% w okresie 6 miesięcy obserwacji i odpowiednio 30% vs 3% po 36 miesiącach.<sup>20 21</sup> Uzasadniono więc jednoznacznie potrzebę długoterminowego monitorowania rytmu serca w poszukiwaniu AF jako przyczyny udaru kryptogennego. Jednocześnie rozpoznanie tej arytmii implikuje decyzje terapeutyczne – wdrożenie leczenia przeciwkrzepliwego.

W metaanalizie ośmiu badań klinicznych, do których włączono w sumie 2900 pacjentów z migotaniem przedsionków, porównując grupę leczonych doustnymi antykoagulantami (OAC) z grupą placebo, stwierdzono, występowanie udaru w ciągu roku odpowiednio u 2,2 i 6,0% badanych.<sup>22</sup> Bezwzględne zmniejszenie ryzyka udaru wynosiło 2,7% u chorych stosujących OAC w prewencji pierwotnej i 8,4% stosujących go w prewencji wtórnej.



Bezobjawowe migotanie przedsionków, stanowi bardzo duży problem diagnostyczny. Zasadne jest więc aktywne poszukiwanie napadów AF u chorych z wysokim ryzykiem zakrzepowo-zatorowym (np. u chorych z wartością wskaźnika CHA<sub>2</sub>D-S<sub>2</sub>-VASc ≥2).

W badaniu **CARISMA** epizody migotania przedsionków dłuższe niż 30 sekund, związane były z ryzykiem ważnych zdarzeń sercowych:

- niewydolności serca,
- ponownego zawału,
- zwiększenia śmiertelności sercowo-naczyniowej.<sup>23</sup>

W innym doniesieniu stwierdzono, że bezobjawowe tachyarytmie przedsionkowe występują często u pacjentów ze stymulatorami i defibrylatorami. Związane są z istotnie podwyższonym ryzykiem niedokrwiennego udaru mózgu i zatoru obwodowego. Badana grupa chorych często rozwija klinicznie objawową formę migotania przedsionków.<sup>24 25</sup>

W terapii resynchronizującej kluczowym zagadnieniem jest uzyskanie blisko 100% skutecznej stymulacji dwukomorowej.<sup>26</sup> Przyczyną braku możliwości uzyskania takiego odsetka stymulacji jest często obecność arytmii. Nawet krótkotrwałe, napadowe migotanie przedsionków (definiowane jako częstotliwość rytmu przedsionkowego powyżej 180/min przez więcej niż 10 min/dzień) zanotowane w pamięci urządzenia powoduje gorszą odpowiedź na CRT-D. W takiej grupie chorych obserwuje się także więcej adekwatnych wyładowań z powodu arytmii komorowych, wyładowań nieadekwatnych oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca.<sup>27</sup>

CRT poprawia funkcję lewej komory i ogólną kondycję chorego niezależnie od wieku. Śmiertelność ogólna w tej grupie chorych związana jest m.in. z brakiem odpowiedzi na terapię resynchronizującą tzw. „non-responder”, obecnością migotania przedsionków oraz brakiem adekwatnej terapii farmakologicznej niewydolności serca.<sup>28</sup>

Publikacja on-line Dauberta i wsp.<sup>29</sup> formułuje kilka wniosków. AF i tachyarytmie przedsionkowe przyczyniają się do suboptymalnej odpowiedzi na CRT, bowiem szybki rytm hamuje stymulację, jest nieregularny i powoduje utratę funkcji lewego przedsionka. Wcześniejsze badania po interrogacji pamięci urządzenia, określały skumulowane ryzyko

nowego AF na ok 7% chorych z łagodną niewydolnością serca i 30% dla postaci bardziej zaawansowanej HF.<sup>30 31</sup> Skłonność jest dwa razy większa u pacjentów z wywiadem arytmii nadkomorowej.<sup>32</sup> Wartość prognostyczna nowo powstałego AF jest niepewna. W badaniu **MADIT-CRT** kliniczna korzyść z CRT w porównaniu do ICD nie zmniejszała się w zależności od wywiadu AF lub jego pojawienia się w trakcie obserwacji.<sup>33</sup> W przeciwieństwie do tych danych pozostaje **Italian Registry**. Powyżej 10 minutowy epizod tachykardii nadkomorowej wykryty przez urządzenie związany jest z ryzykiem braku odpowiedzi na stymulację resynchronizującą („non-responder”), wzrostem ryzyka zgonu i hospitalizacji z powodu niewydolności serca.<sup>34</sup> Te rozbieżne informacje tłumaczy się różnymi protokołami obydwu prób, badanymi populacjami pacjentów i obecnością napadowego oraz nienapadowego migotania przedsionków.

Migotanie przedsionków (AF) to choroba postępująca. Historia naturalna zwykle rozpoczyna się od rzadkich i krótkich, samoograniczających się epizodów, tzw. napadowe migotanie przedsionków (samoistne ustąpienie w ciągu tygodnia), poprzez występowanie przetrwałego AF (nie ustępuje spontanicznie do 7 dni i wymaga kardiowersji), długo trwającego, przetrwałego AF (powyżej roku, ale z planowaną kardiowersją) aż do utrwalonego AF (arytmia powyżej roku bez kardiowersji lub gdy ta jest nieskuteczna). Objawowe migotanie przedsionków jest powodem obniżenia jakości życia chorego. Najczęściej wymieniane objawy arytmii to:

- kołatanie serca, uczucie niemiaryowości, palpacje;
- krótki oddech (duszność) i zmniejszenie tolerancji wysiłku;
- zmęczenie, osłabienie;
- poty;
- omdlenia lub zawroty głowy;
- utrata przytomności (często w zespole tachy-brady);
- rzadziej bóle zamostkowe – zwykle przy szybkiej częstotliwości rytmu komór.

Na wzór skali NYHA stworzono klasyfikację objawów związaną z zaburzeniami rytmu serca – tzw. skala EHRA:<sup>35</sup>

- I - bez objawów podmiotowych;
- II – objawy łagodne – objawowe AF bez ograniczenia normalnej codziennej aktywności;
- IIa - brak dolegliwości związanych z AF; IIb - pacjent ma dolegliwości z powodu AF;
- III – objawy ciężkie – normalna codzienna aktywność jest ograniczona;
- IV – objawy uniemożliwiające funkcjonowanie – normalna, codzienna aktywność w ogóle nie jest możliwa.

Możliwy jest też przebieg bezobjawowy („ciche AF”) i wówczas arytmie rozpoznaje się przypadkowo lub gdy wystąpią jej powikłania.

Obecna praktyka kliniczna dotycząca rozpoznania migotania przedsionków opiera się na konieczności udokumentowania go w zapisie ekg, co pozwala na spełnienie ustanowionego kryterium diagnostycznego.<sup>36</sup> Dokumentacja ta ma najwyższą wagę, ponieważ stanowi podstawę do dalszych interwencji terapeutycznych, jak strategia kontroli rytmu lub włączenie doustnego leczenia przeciwkrzepliwego. Udokumentowanie AF zapisem ekg, niesie ze sobą jednakże dwa wyraźne ograniczenia. Po pierwsze, wydarzenie jest nieprzewidywalne co do określenia czasu początku i długości trwania epizodu arytmii. Po drugie, objawy prezentowane przez chorego mają ograniczoną wartość identyfikującą epizod arytmii i co za tym idzie uniemożliwiają wykonanie niezbędnego do rozpoznania zapisu ekg. Ponadto liczne badania opisują wysoką skłonność do asymptomatycznych i cichych AF w różnorodnych populacjach pacjentów.<sup>37</sup> Aby lepiej scharakteryzować arytmie i wprowadzić stosowne interwencje terapeutyczne dąży się do coraz bardziej intensywnego monitorowania rytmu serca stosując różnorodne techniki. Tradycyjne: fragment zapisu (tzw. pasek *strip*) ekg, 12-odprowadzeniowego ekg, 24-godzinnego monitorowania metodą Holtera 7 dniowego zapisu Holtera oraz transmisji telefonicznej ekg. W rzeczy samej, wszystkie te metody to techniki przerywanej obserwacji, nie rozwiązujące jednak zasadniczego problemu skutecznego określania początku i czasu trwania epizodu AF.<sup>38</sup>

Dokładnej informacji dotyczącej AF można oczekiwać tylko z danych uzyskanych i gromadzonych podczas ciągłego monitorowania rytmu. Wgląd taki mamy u pacjentów

z rozrusznikami serca. Poszczególne badania pokazują dużą liczbę asymptomatycznych, niezdiagnozowanych epizodów AF z istotnymi implikacjami klinicznymi (np. epizodami zakrzepowo-zatorowymi). Prowadzone były obserwacje na populacji chorych z rozrusznikami serca, które oceniają, że subkliniczne AF występuje u 10% chorych (minimum 6 min epizod migotania w obserwacji 3-miesięcznej), przy czym odsetek ten wzrasta do 16% w grupie chorych, którzy przebyli udar kryptogeny (równy i 30-sekundowy epizod podczas miesięcznej obserwacji). Dane te dotyczą specyficznej grupy pacjentów, co sprawia, że przeniesienie tych „znalezisk” na populację ogólną chorych z AF ma pewne ograniczenia.<sup>39 40</sup> Umożliwienie ciągłego monitorowania tej arytmii u pacjentów bez klasycznych wskazań do stymulacji poprzez zastosowanie rejestratorów pętlowych (ILR-AF), dedykowanych do wykrywania migotania przedsionków, jest obecnie poddawane ocenie, ze szczególnym uwzględnieniem precyzji diagnostycznej i wartości klinicznej wczesnego wykrywania AF.<sup>41</sup>

Dane uzyskiwane w trakcie kontroli i analiza zapisów IEGM z urządzeń wszczepialnych mają bardzo wysoką wartość diagnostyczną w wykrywaniu migotania przedsionków. Nasuwają się jednak pewne pytania. Czy implikacje kliniczne wykrycia takiej arytmii są jednoznaczne i powodują konieczność włączenia leczenia przeciwkrzepliowego? Jakie kryteria czasowe trwania AF należałoby przyjąć za granicę, przy której warto włączyć takie leczenie uwzględniając oczywiście skalę CHADS<sub>2</sub>VASC?

Osoby, które z racji wskazań, mają wszczepione urządzenia stymulujące i/lub do terapii wysokoenergetycznej, posiadają więc specjalne układy, które po odpowiednim zaprogramowaniu, śledzą zarówno rytm serca, jak i jego zaburzenia. Rozpoznane zaburzenia rytmu są przez nie rejestrowane, a fragmenty elektrokardiogramów wewnątrzsercowych gromadzone w ich pamięci. Okresowo wykonywane zapisy EKG i rejestracje Holterowskie są zwykle podstawą do rozpoznania napadów nadkomorowych zaburzeń rytmu serca. Urządzenia wszczepialne, ze względu na czas monitorowania rytmu serca - cały okres żywotności urządzenia - cechują się znacznie wyższą czułością w tym względzie niż metody standardowe. Systematyczne kontrole chorych ze stymulatorami i kardiowerterami-defibrylatorami, które odbywają się raz na 3-6 miesięcy mają na celu głównie analizę skuteczności stymulacji i wystąpienie terapii antyarytmicznych. Pozostałe dane dotyczące epizodów arytmii nadkomorowych dają możliwość modyfikacji leczenia (np.: włączenie leków antyarytmicznych, przeciwkrzepliowych, poprawiających wydolność serca) oraz

kwalifikacji do leczenia inwazyjnego (abłacji, wykonania koronarografii czy kardiowersji elektrycznej).

Wysoka czułość diagnostyki migotania przedsionków na podstawie danych z urządzeń wszczepialnych powoduje pojawienie się istotnych pytań dotyczących interpretacji uzyskanych wyników i określenia wartości progowych dla uznania epizodu migotania przedsionków za istotny klinicznie (tzn. zwiększający ryzyko udaru mózgu i/lub zatorowości obwodowej). Wartość progu obciążenia AF związaną ze znaczącym wzrostem ryzyka udaru jest wciąż poddawana badaniom i dyskusjom, jednak jasnym jest, że maksymalny dzienny ładunek AF (burden AF)  $\geq 1$ h niesie ze sobą negatywne implikacje prognostyczne.<sup>42</sup>

Pojawia się także pytanie na ile wiarygodna jest ocena występowania tachyarytmii nadkomorowych na podstawie algorytmów detekcji zawartych w urządzeniach wszczepialnych?

Na podstawie analizy grupy 2580 chorych uczestniczących w badaniu **ASSERT** i danych uzyskanych z pamięci urządzenia rozpoznano 5769 epizodów szybkich rytmów nadkomorowych (definiowanych jako arytmia trwająca nie mniej niż 6 minut o częstotliwości rytmu przedsionków powyżej 190/min). Wśród nich, 82,7% stanowiły rzeczywiste epizody tachyarytmii nadkomorowej, pozostałe, 17,3% fałszywie dodatnio rozpoznane epizody (na podstawie analizy elektrokardiogramów wewnątrzsercowych), zaklasyfikowane zostały jako powtarzające się epizody nie-nawrotnej synchronii komorowo-predsionkowej. Odsetek fałszywie dodatnich rozpoznań malał wraz z wydłużaniem kryterium czasu trwania tachyarytmii nadkomorowej i wynosił odpowiednio: 6,8 oraz 3,3 i 1,8% dla kryterium 30min, 6 i 24 godziny.<sup>43</sup>

W innym badaniu z 2007r. (A-HIRATE in Pacemaker Patients Trial) prawidłowe rozpoznanie przez stymulator szybkich rytmów przedsionkowych wynosiło 93% spośród wszystkich przeanalizowanych epizodów arytmii.<sup>44</sup>

Nasuują się dodatkowe pytania. Czy AF trwające kilka do kilkudziesięciu sekund ma takie samo znaczenie kliniczne jak to, które trwa godziny i dni? Czy ważniejszy jest czas trwania pojedynczego epizodu, czy raczej suma czasów trwania wszystkich epizodów w analizowanej jednostce czasu?<sup>45</sup>

Wystąpienie przynajmniej jednego bezobjawowego epizodu o czasie trwania powyżej 6 min i częstości przedsionków powyżej 190/min w okresie trzech miesięcy od wszczęcia urządzenia zwiększało 2,5-krotnie ryzyko udaru w okresie 2,5-letniej obserwacji.<sup>46</sup>

W badaniu **TRENDS**, obejmującym ostatecznie 2486 chorych, u których dysponowano co najmniej 30-dniowym okresem rejestracji danych we wszczepionym urządzeniu, dokonywano analizy występowania napadów AT/AF w 30-dniowych przedziałach czasowych. U 76% badanych nie stwierdzono występowania AT/AF, u 12% maksymalny czas trwania wszystkich AT/AF w jednym dniu badanego przedziału nie przekraczał 5,5 godz., a u kolejnych 12% był większy niż 5,5 godziny. Ryzyko epizodu zakrzepowo-zatorowego wynosiło w okresie 1,4-letniej obserwacji 1,1% na rok. Przy czym 1,1 i 2,4% na rok, odpowiednio w grupie bez AT/AF, w porównaniu z grupą dłuższego niż 5,5 godziny AT/AF. Po wyłączeniu epizodów przejściowego niedokrwienia mózgu ryzyko to wynosiło: 0,5 oraz 1,1 i 1,8% na rok odpowiednio dla grupy bez AT/AF, z AT/AF $\leq$ 5,5h i AT/AF $>$ 5,5h.<sup>47</sup>

Prawdopodobieństwo udaru rośnie wraz z wydłużaniem maksymalnego czasu trwania tej arytmii w ciągu dnia od 1,2% u chorych z epizodami poniżej 5 min do 4%, jeżeli epizody przekraczają 24 godziny.<sup>48</sup> Analizując występowanie arytmii nadkomorowej u 10016 pacjentów po wszczęciu stymulatora serca, kardiowertera-defibrylatora lub systemu do stymulacji resynchronizującej w okresie 24-miesięcznej obserwacji, stwierdzono wystąpienie minimum jednego dnia z przynajmniej 5-min sumarycznym czasem trwania tej arytmii u 43% badanych. Po uwzględnieniu różnic w wartości wskaźnika CHADS<sub>2</sub> oraz stosowanej doustnej antykoagulacji między analizowanymi podgrupami z różnym maksymalnym ładunkiem dobowym AF stwierdzono, że wartość ładunku 1 godz. najbardziej różnicuje grupy z wysokim i niskim ryzykiem udaru (HR 2,11), a ryzyko udaru u osób z ładunkiem  $\geq$  1 godz. wynosi u nich 1,72%. Należy jednak podkreślić, że wystarczające jest nawet występowanie epizodów o sumarycznym czasie trwania równym i powyżej 5min/dobę, aby doszło do wzrostu ryzyka udaru o 1,76 razy.<sup>49</sup>

Wysoka czułość i swoistość rozpoznania migotania przedsionków w oparciu o analizę pamięci urządzeń znalazła swoje odzwierciedlenie w opublikowanych w 2016 roku zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczącego diagnostyki leczenia migotania przedsionków.

W dokumencie tym uwzględniono znaczenie epizodów szybkich rytmów przedsionkowych (AHRE – atrial high rate episodes) wykrytych przez urządzenia wszczepialne u chorych bez AF. Jeżeli AHRE trwa >5-6 minut i ma częstotliwość rytmu powyżej 180/min. należy wykonać ocenę chorego wg skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, następnie jeżeli zostanie udokumentowane AF (ekg spoczynkowe, Holter ekg, ekg z zapisu urządzenia), należy włączyć leczenie przeciwkrzepliwe.<sup>50</sup>

W ostatnim czasie rośnie liczba publikacji dotyczących zdalnego monitorowania chorych z urządzeniami wszczepialnymi. Udowodniono, że jest to metoda, która poprawia współpracę z chorym, zwłaszcza młodym, poniżej 40 r.ż., w mniejszych ośrodkach klinicznych oraz w określonych obszarach geograficznych.<sup>51</sup> Znacząco poprawia wyniki odległe leczenia u chorych z niewydolnością serca i wszczepionym ICD lub CRTD.<sup>52</sup> Jest narzędziem stanowiącym skuteczną profilaktyką nieadekwatnych wyładowań spowodowanych migotaniami przedsionków u chorych z niewydolnością serca po implantacji ICD/CRTD.<sup>53</sup> Podsumowując, zdalne monitorowanie urządzeń jest rzeczywistym i przydatnym narzędziem diagnostycznym pozwalającym na wczesne wykrywanie, odpowiednie leczenie i efektywny monitoring chorych z urządzeniami wszczepialnymi.<sup>54</sup> Dzięki rozwojowi transmisji danych, informacje zebrane przez wszczepione urządzenia mogą być niemal natychmiast dostępne dla lekarzy sprawujących opiekę nad pacjentem. Z jednej strony technologia ta pozwala na wykrycie nawet bardzo krótkich, bardzo często bezobjawowych epizodów AF, a z drugiej strony lekarz w krótkim czasie od pojawienia się epizodu jest informowany o jego wystąpieniu, dzięki temu chory, który do tej pory nie miał rozpoznanej arytmii, może mieć włączone wczesne leczenie przeciwkrzepliwe. Dotychczas nie zbadano jednak, czy doustna terapia antykoagulantami, ordynowana w oparciu o uzyskane telemetrycznie dane z wszczepionych urządzeń kardiologicznych, zmniejsza częstość występowania powikłań takich jak: udary mózgu, zatory obwodowe, czy też duże krwawienia w porównaniu z postępowaniem konwencjonalnym.

W 2012r. wprowadzono w Europie aplikację o nazwie **Discovery Link AFinder** umożliwiającą identyfikowanie pacjentów z wykrytym przez CIEDs migotaniem przedsionków i przesłanie tej informacji na odpowiednią platformę przy użyciu telemonitoringu. Celem opublikowanego na łamach PACE badania była ocena przydatności klinicznej tej aplikacji w wykrywaniu AF u chorych z wszczepionymi urządzeniami kardiologicznymi, którzy byli

poddani telemetrycznej kontroli tychże urządzeń. W badaniu brało udział siedem włoskich ośrodków, w których włączano kolejnych pacjentów z wszczepianymi zgodnie z obowiązującymi wytycznymi rozrusznikami dwujamowymi serca, kardiowerterami-defibrylatorami lub układami resynchronizującymi firmy Medtronic. Pacjenci otrzymywali system do telemetrycznej kontroli urządzenia (Medtronic CareLink Network). Aplikacja AFinder to program systematycznie skanujący otrzymane za pośrednictwem CareLink transmisje w poszukiwaniu chorych z wykrytym przez urządzenie migotaniem przedsionków trwającym co najmniej 6 minut na dobę. Ponadto system umożliwia również, po wprowadzeniu danych podstawowych pacjenta, ocenę ryzyka powikłań zakrzepowozatorowych chorego wg skali CHA2-DS2-VASc. Urządzenia rozpoznawały AF, jeśli częstość w kanale przedsionkowym przekraczała 171/min przez co najmniej 32 pobudzenia komorowe i w tym okresie częstość w kanale przedsionkowym była wyższa niż w komorowym. Głównym celem badania była ocena użyteczności platformy w poprawie wykrywania AF i leczenia doustnymi antykoagulantami. Do badania włączono 472 chorych. W całej badanej grupie 44% chorych miało w wywiadzie przed wszczepieniem urządzenia napady AF. Badanie podzielono na dwie fazy: pierwsza - 12-miesięczna – kontrole w warunkach ambulatoryjnych i poprzez zdalne monitorowanie (RM – Remote Monitoring), druga - z włączoną aplikacją AFinder.

Na koniec pierwszej fazy badania 57% chorych miało rozpoznane AF, na koniec drugiej fazy arytmie przedsionkową miało 63% badanych. Spośród 244 chorych z arytmie w pierwszej i drugiej fazie badania, ponad połowa (56%) miała napady trwające dłużej niż 1 dobę, 138 chorych miało epizody dłuższe niż 12 godzin, a 179 badanych napady AF trwające co najmniej 1 godzinę. Wyjściowo przed badaniem doustne leki przeciwkrzepliwe stosowało 140 pacjentów. Na podstawie rozpoznania napadów z pierwszej fazy badania leki te włączono kolejnym 30 chorym, a w drugiej fazie następnym 11 (uwzględniając oczywiście czynniki ryzyka).

Aplikacje dodatkowo wykrywające migotanie przedsionków u chorych z CIEDs umożliwiają lepszą identyfikację chorych z napadami AF i mogą przyczynić się do poprawy diagnostyki i zwiększenia liczby pacjentów ze wskazaniem do profilaktyki epizodów zakrzepowozatorowych lekami przeciwkrzepliwymi.<sup>55</sup>



Celem opublikowanego na łamach Eur Heart badania **IMPACT** (Combined Use of BIOTRONIK Home Monitoring and Predefined Anticoagulation to Reduce Stroke Risk) było porównanie skuteczności leczenia przeciwkrzepliowego włączanego i kończonego w oparciu o dane uzyskane przy zastosowaniu telemonitoringu wszczepionych urządzeń kardiologicznych w porównaniu z postępowaniem tradycyjnym. W badaniu nie wykazano przewagi strategii wczesnego włączania leczenia przeciwkrzepliowego u chorych z implantowanym ICD bądź CRT-D i epizodami szybkich rytmów nadkomorowych (AT-atrial tachycardia) wykrytymi przez urządzenie i przesłanymi przy użyciu telemonitoringu, a następnie przerywania leczenia w przypadku braku epizodów arytmii przedsionkowej w dalszej obserwacji w porównaniu z postępowaniem tradycyjnym. Nie wykazano również związku czasowego pomiędzy epizodami AT, a powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi.<sup>56</sup>

Na podstawie analizowanego piśmiennictwa odnoszącego się do detekcji arytmii innej niż komorowa przez urządzenia wszczepialne, ocena częstości występowania epizodów objawowego i bezobjawowego migotania przedsionków u pacjentów z wszczepionymi układami ICD i CRT-D wydaje się być istotna klinicznie. Analizy przeprowadzone pod tym kątem stanowią źródło dodatkowych informacji dotyczących tej grupy chorych, jak i samych urządzeń, jako relatywnie skutecznego narzędzia w wykrywaniu bezobjawowego migotania przedsionków. Jednocześnie pokazują ograniczenia metody oraz problemy, z jakimi może spotkać się osoba sprawująca kontrolę nad pacjentem ambulatoryjnym, który nie podlega rutynowej obserwacji metodą telemonitoringu.

## 2. CELE PRACY

Celami pracy było:

- określenie częstości występowania migotania przedsionków u chorych z wszczepionymi urządzeniami do terapii wysokoenergetycznej;
- określenie liczby epizodów objawowego i bezobjawowego migotania przedsionków;
- ocena skuteczności wykrywania migotania przedsionków w oparciu o analizę pamięci w urządzeniach pracujących w różnych trybach stymulacji;
- określenie czynników wpływających na ryzyko wystąpienia migotania przedsionków u chorych z wszczepionymi CIED (wszczepialne urządzenia do elektroterapii serca).

### 3. GRUPA BADANA

Zgodnie z protokołem badania, włączano do niego kolejnych chorych, aż do stwierdzenia w okresie obserwacji u co najmniej 50 badanych, wystąpienia napadu migotania przedsionków, w oparciu o analizę pamięci urządzeń i badanie kliniczne.

Do badania włączono 174 kolejnych pacjentów, obojga płci, w wieku od 18 do 85 lat, z niewydolnością serca w klasie czynnościowej I-IV<sup>o</sup> oraz ze wszczepionymi układami ICD-VR, -DR i CRT-D, którzy odbywali wizyty w Przyszpitalnej Poradni Kontroli Urządzeń pomiędzy 1.09.2014 a 30.04.2016. U 170 spośród nich, zabieg implantacji przeprowadzono w Wielospecjalistycznym Szpitalu Zespolonym w Nowej Soli, a u pozostałych 4 chorych w innych ośrodkach. Kryterium wykluczenia było obecne migotanie przedsionków w momencie włączania do badania. Analizie poddano wyniki uzyskane 901 wizyt kontrolnych. Każdy uczestnik badania, w trakcie rozmowy kwalifikacyjnej, został poinformowany o celach i metodach badania oraz wyraził pisemną zgodę na udział w nim. Każdy chory otrzymywał jeden egzemplarz świadomej zgody oraz pisemne informacje ogólne dotyczące udziału w badaniu.

## 4. METODYKA

Analizy parametrów klinicznych i zawartości pamięci urządzeń dokonano w czasie wizyt w Poradni, które odbywały się w okresach trzymiesięcznych (3, 6, 9, 12, 15, 18 miesiące  $\pm 1$  miesiąc) począwszy od dnia włączenia do badania. U 19 chorych, których włączono do badania podczas leczenia szpitalnego, bezpośrednio po wszczęciu urządzenia, czas od włączenia do badania do pierwszej wizyty był krótszy i wynosił zgodnie z zleceniami towarzystw naukowych od 4 do 12 tygodni. Bazę danych zamknięto w dniu 30.04.2016. W dniu 6.12.2015 u 50 pacjenta stwierdzono wystąpienie epizodu migotania/trzepotania przedsionków. Badanie przedłużono do dnia zamknięcia bazy danych w celu odbycia przez ostatniego włączonego chorego minimum jednej wizyty kontrolnej.

Za **epizod migotania przedsionków** uznano każde AF zanotowane w pamięci urządzenia trwające przynajmniej 30 sekund. Za objawowy epizod uznawano arytmie związane z wyładowaniem, pogorszeniem wydolności serca, zasłabnięciem lub omdleniem, odczuwanym kołataniem serca, osłabieniem, bólem w klatce piersiowej bądź dusznością związaną z odczuciem nierytmicznej pracy serca. Za bezobjawowe uznawano pozostałe epizody.

Średnie obciążenie napadem migotania przedsionków w minutach na miesiąc tzw. **ładunek migotania przedsionków**, otrzymano w wyniku podzielenia zsumowanego całkowitego czasu trwania epizodów (w minutach) u indywidualnego chorego przez czas jego obserwacji (w miesiącach).

Natomiast **mediana liczby epizodów na kwartał** otrzymana została w wyniku podzielenia zsumowanej liczby wszystkich epizodów przez całkowity czas obserwacji chorego w kwartałach.

Podczas wizyty kwalifikacyjnej zbierano podstawowe dane demograficzne i kliniczne: wiek, płeć pacjenta, data wszczęcia i typ urządzenia, przeprowadzano ocenę klasy czynnościowej wydolności serca wg NYHA, gromadzono dane dotyczące dotychczasowego przebiegu choroby i schorzeń współistniejących: choroby wieńcowej (przebyty zawał serca, PTCA, CABG), nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, POChP, przebytego udaru mózgu (w tym TIA), niewydolności nerek (podwyższone stężenie kreatyniny), etiologii niewydolności serca

(niedokrwienna i inna niż niedokrwienna ) oraz rodzaju wskazań do wszczęcia urządzenia (profilaktyka – pierwotna, wtórna). Na podstawie analizy dostępnej dokumentacji (karty informacyjne leczenia szpitalnego i na SOR, dokumentacja poradni kontroli urządzeń wszczepialnych) ustalano, czy chory w przeszłości doświadczył napadowego migotania przedsionków. Następnie przeprowadzono badanie fizykalne, dokonywano rejestracji spoczynkowego zapisu ekg oraz przeprowadzano kontrolę urządzenia (typ urządzenia, tryb stymulacji, % stymulacji poszczególnych jam serca), ocenę rytmu serca, obecności zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego i śródkomorowego, oceniano szerokość zespołu QRS. W dniu włączenia do badania lub w ciągu najbliższych 2 tygodni dokonywano oceny podstawowych parametrów echokardiograficznych: wymiar lewego przedsionka, wymiar końcoworozkurczowy lewej komory, frakcja wyrzucania LV i wielkość fali zwrotnej mitralnej. Zbierano wywiad dotyczący aktualnie stosowanego leczenia farmakologicznego z uwzględnieniem: leków betadrenolitycznych (LBA), inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI), antagonistów receptora angiotensyny (ARB), blokerów kanału wapniowego (CCB), diuretyków, digoksyny, amiodaronu, innych leków antyarytmicznych, leków hipolipemizujących, leków przeciwplatekcyjnych i przeciwkrzepliwych. Podczas kolejnych wizyt kontrolnych poddawano analizie rytm serca, tryb stymulacji, odsetek pobudzeń wystymulowanych (% stymulacji w poszczególnych jamach serca RA, RV, LV). Oceniano także klasę czynnościową wg NYHA. Analizowano pamięć urządzenia, wynik badania klinicznego i zgromadzoną między wizytami dokumentację medyczną w kierunku występowania epizodów migotania przedsionków. U pacjentów, u których w okresie obserwacji stwierdzono obecność tej arytmii, analizowano ją pod kątem występowania objawów z nią związanych, liczbę epizodów, sumaryczny czas jej trwania, datę wystąpienia arytmii. W przypadku hospitalizacji w okresie między wizytami oceniano ich przyczynę: zawał serca, udar mózgu, wymiana lub rozbudowa urządzenia, ablacja. Analizowano aktualną farmakoterapię z uwzględnieniem kontynuacji oraz ewentualne włączenie lub odstawienie leków przeciwkrzepliwych. Jeżeli w okresie obserwacji wystąpił zgon chorego, w oparciu o dostępne dane i informację rodziny ustalano jego przyczynę.

Kontroli urządzeń dokonywano (stosownie do rodzaju i typu wszczepionego defibrylatora) przy użyciu programatorów następujących firm: **BIOTRONIK, MEDTRONIC, BOSTON SCIENTIFIC i ST. JUDE MEDICAL**. Każdorazowo ocenę raportów z działania

urządzenia i zapisów elektrokardiogramów wewnątrzsercowych wykonywał lekarz wyszkolony w kontroli urządzeń do elektroterapii serca. Zapisy zdarzeń AT/AF były zawsze przez niego weryfikowane. Analizowane również były informacje dotyczące automatycznego trybu przełączania (Automatic Mode Switch– AMS), zapisy wysokiej częstotliwości epizodów przedsionkowych (Atrial High Rate Episodes AHRE). U chorych z kardiowerterami jednojamowymi, napady AF rozpoznawane były w oparciu o analizę pamięci urządzeń z zapisanymi szybkimi rytмами komorowymi w strefach VT/VF i „Monitor”. Za czas trwania epizodu AF u tych chorych przyjęto czas, w którym tachyarytmia utrzymywała się powyżej progu detekcji arytmii komorowej i została oceniona przez lekarza jako migotanie przedsionków.

Badanie echokardiograficzne wykonywano przy użyciu aparatu **EPIC 7C firmy PHILIPS**. Obrazy uzyskiwano z projekcji przymostkowej (w osi długiej i krótkiej) i koniuszkowej (dwu- i czterojamowej). Wymiary lewego przedsionka i lewej komory, frakcji wyrzucania LV oraz niedomykalności mitralnej oceniano zgodnie ze standardowym protokołem:

- wymiar lewej komory – pomiar liniowy w prezentacji dwuwymiarowej, w osi długiej projekcji przymostkowej, na poziomie nici ścięgniętych zastawki mitralnej – określano wymiar wewnętrzny lewej komory w skurczu i rozkurczu;
- wymiar lewego przedsionka – pomiar liniowy w prezentacji dwuwymiarowej pod koniec skurczu LV, w projekcji przymostkowej w osi krótkiej i długiej oraz dwu- i czterojamowej- przy niejednoznacznym obrazie echokardiograficznym w projekcjach koniuszkowych;
- objętość końcowoskurczowa (LVESV) i końcoworozkurczowa (LVEDV) lewej komory obliczano w oparciu o zmodyfikowaną metodę wg Simpsona (biplane Simpson's method) używając projekcji koniuszkowej dwu- i czterojamowej;<sup>57</sup>
- stopień niedomykalności mitralnej oceniano zgodnie z zaleceniami European Association of Echocardiography i na podstawie wizualizacji z użyciem kolorowego dopplera oraz stosownie do zasięgu fali zwrotnej mitralnej klasyfikowano wg trzystopniowej skali: I° - łagodna, II° - umiarkowana, III° - duża (ciężka).<sup>58</sup>

## **Analiza statystyczna**

Zmienne ilościowe podlegające rozkładowi normalnemu przedstawiono w postaci średnich arytmetycznych i odchyłeń standardowych. Do oszacowania istotności różnic pomiędzy wartościami średnimi tych zmiennych zastosowano test T-Studenta, odpowiednio dla homogenicznej lub niehomogenicznej wariancji.

Zmienne ilościowe o nieregularnych rozkładach scharakteryzowano za pomocą mediany oraz zakresu interkwartylowego. Do weryfikacji jednorodności dystrybuant tych zmiennych zastosowano nieparametryczny test Manna-Whitney'a.

Zmienne nominalne przedstawiono w postaci częstości bezwzględnej oraz częstości względnej (%) wyróżnionych wariantów cechy. Istotność różnic pomiędzy frakcjami zmiennych różnych grup oszacowano testem  $\chi^2$ , z poprawką na ciągłość Yates'a lub dokładnym testem Fishera.

Zmiany prawdopodobieństwa przeżycia bez napadu migotania przedsionków w funkcji czasu badanej grupy chorych wyznaczono metodą limitu iloczynowego Kaplana-Meiera. Jednorodność krzywych otrzymanych dla różnych podpopulacji porównywano testem log-rank, z testem po fakcie Tukey'a w przypadku porównań wielokrotnych (par krzywych).

Do wskazania niezależnych predyktorów napadu migotania przedsionków wykorzystano wielowymiarową analizę proporcjonalnego hazardu Coxa, po zweryfikowaniu założeń umożliwiających wykonanie analizy. Wyniki przedstawiono w postaci współczynników hazardu wraz 95% przedziałami ufności.

Do wskazania niezależnych predyktorów zgonu wykorzystano jedno- i wielowymiarową analizę regresji logistycznej. Selekcji zmiennych dokonano metodą krokową wsteczną. Wyniki przedstawiono w postaci ilorazów szans wraz 95% przedziałami ufności.

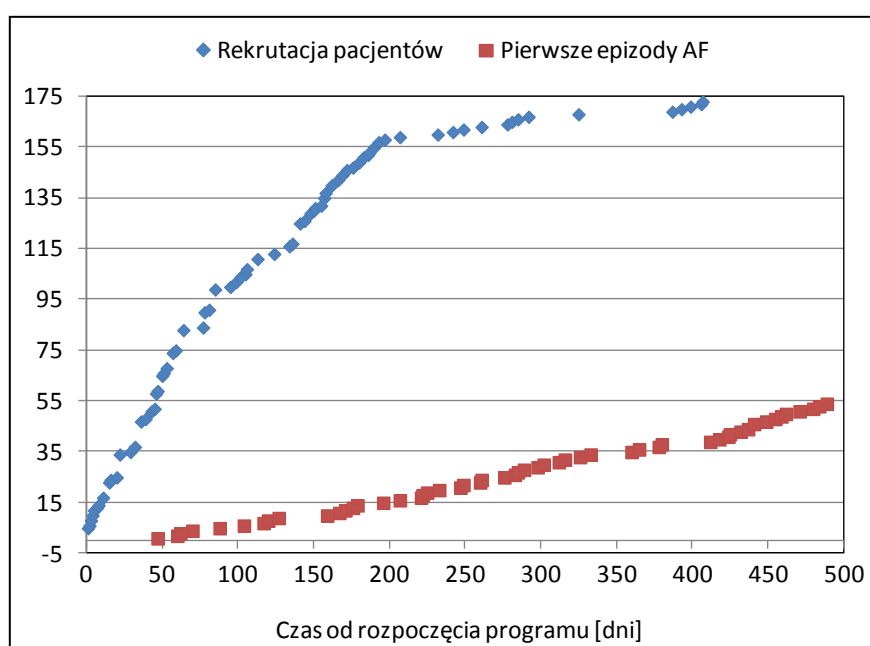
Dwustronne hipotezy zerowe weryfikowano na poziomie istotności statystycznej  $p < 0,05$ . Analiza statystyczna przeprowadzona została z wykorzystaniem pakietu SAS 9.2.

Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, nr 601/14 z dnia 12.06.2014 r.

## 5. WYNIKI

### 5.1 Harmonogram rekrutacji chorych

Do badania, które trwało od 1.09.2014 do 30.04.2016 (20 miesięcy) włączono 174 pacjentów. Uczestnicy badania odbyli łącznie 901 wizyt. Na rycinie 1 przedstawiono postęp włączania kolejnych chorych do badania oraz narastająco liczbę chorych, u których stwierdzono napad migotania przedsionków w okresie obserwacji.



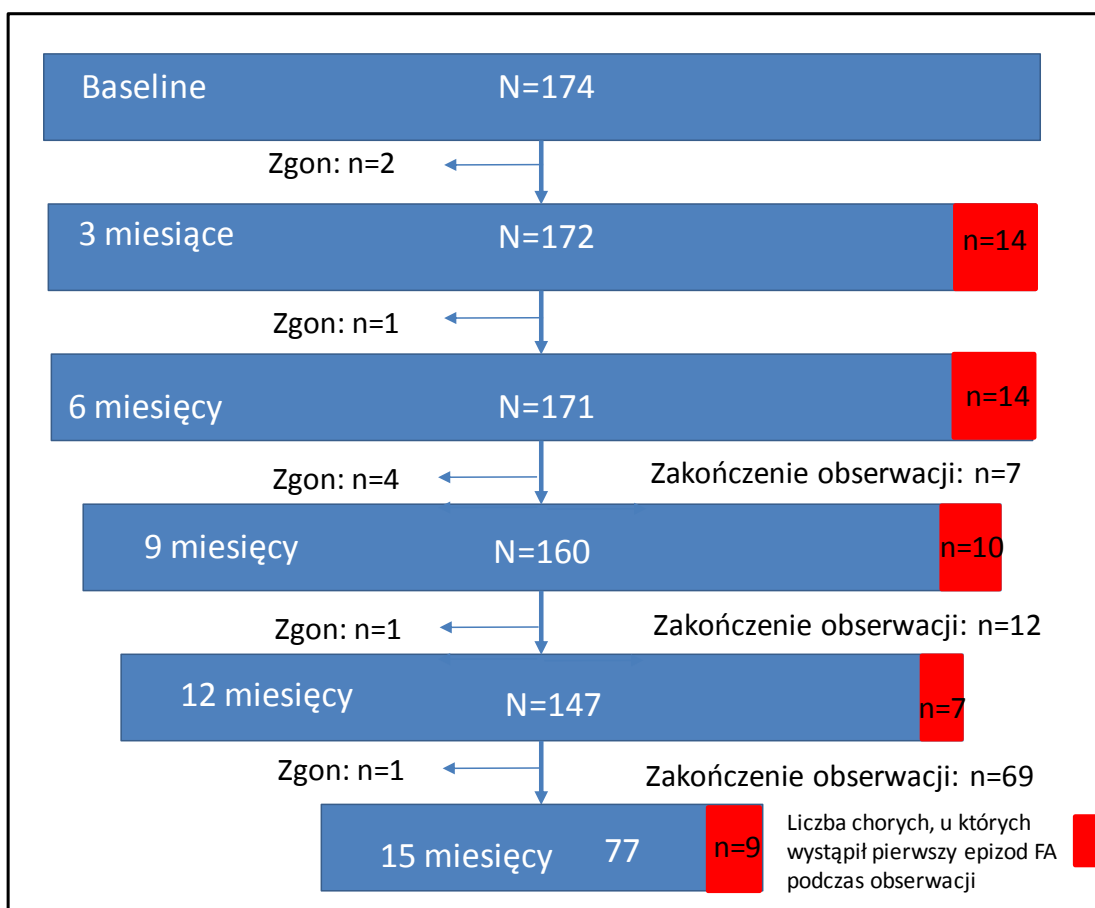
Rycina 1. Rekrutacja chorych i pojawienie się pierwszych epizodów AF.

Na rycinie 2 przedstawiono liczby chorych w kolejnych fazach badania (kolejne wizyty kontrolne, zgony, wystąpienie napadu migotania przedsionków (flow chart).

Średni czas jaki upłynął od implantacji urządzenia do włączenia chorego do programu wynosił  $1018 \pm 684$  dni ( od  $2,8 \pm 2,4$  lat).



Dwie osoby zmarły przed upływem 3 miesięcy od włączenia do badania, w tym jedna, która odbyła wizytę po 1 miesiącu od włączenia i jedna, która nie odbyła żadnej wizyty (ta ostatnia została wyłączona z późniejszych analiz). Tak więc do ostatecznej analizy włączono 173 chorych, którzy odbyli minimum jedną wizytę kontrolną.



Rycina 2. Wykres przepływu chorych w badaniu (flow-chart).

## 5.2 Charakterystyka chorych włączonych do programu

### 5.2.1 Charakterystyka demograficzna i kliniczna

Charakterystykę badanych osób przedstawiono w tabeli 1.

Średni wiek chorych włączonych do programu wynosił  $64,3 \pm 10,0$  lat. Zdecydowaną większość stanowili mężczyźni (127 osób, 73,4%), kobiety (47 osób, 26,6%).

U znacznego odsetka pacjentów uczestniczących w badaniu występowała choroba wieńcowa (70,7%) i nadciśnienie tętnicze (59,8%), rzadziej w wywiadach stwierdzano niewydolność nerek (36,2%), cukrzycę (36,8%) i POChP (12,1%).

U 36 pacjentów (20,7%) napady migotania przedsionków występowały już w przeszłości. Wywiad przebytego udaru mózgu miało 18 osób (10,3%), w tej grupie chorych wywiad w kierunku napadowego migotania przedsionków miały 2 osoby (stanowi to 11% osób z niedokrwieniem mózgu w wywiadzie).

*Tabela 1. Charakterystyka osób włączonych do programu.*

	N=174
Wiek	64,3 ± 10,0
Płeć męska	127 (73,0%)
Przewlekła choroba niedokrwienna serca	123 (70,7%)
Nadciśnienie tętnicze	104 (59,8%)
Cukrzyca	64 (36,8%)
Przewlekła choroba nerek	63 (36,2%)
POChP	21 (12,1%)
Udar mózgu	18 (10,3%)
Kardiomiopatia niedokrwienna	118 (67,8%)
Fracja wyrzutowa	33,6 ± 10,8%
Wymiar końcoworozkurczowy lewej komory	6,0 ± 1,0cm
Wymiar lewego przedsionka	4,6 ± 0,7cm
AF w wywiadach	36 (20,7%)
Profilaktyka pierwotna	137 (78,7%)
Rytm zatokowy	167 (96,0%)
Zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego	47 (27,0%)
Zaburzenia przewodnictwa śródkomorowego	81 (46,5%)

W przeważającej liczbie – 136 chorych (78,6%) wszczepiono układ defibrylujący w profilaktyce pierwotnej. Profilaktyka wtórna była powodem wszczepienia ICD/CRT-D u 38 pacjentów (31,4%).

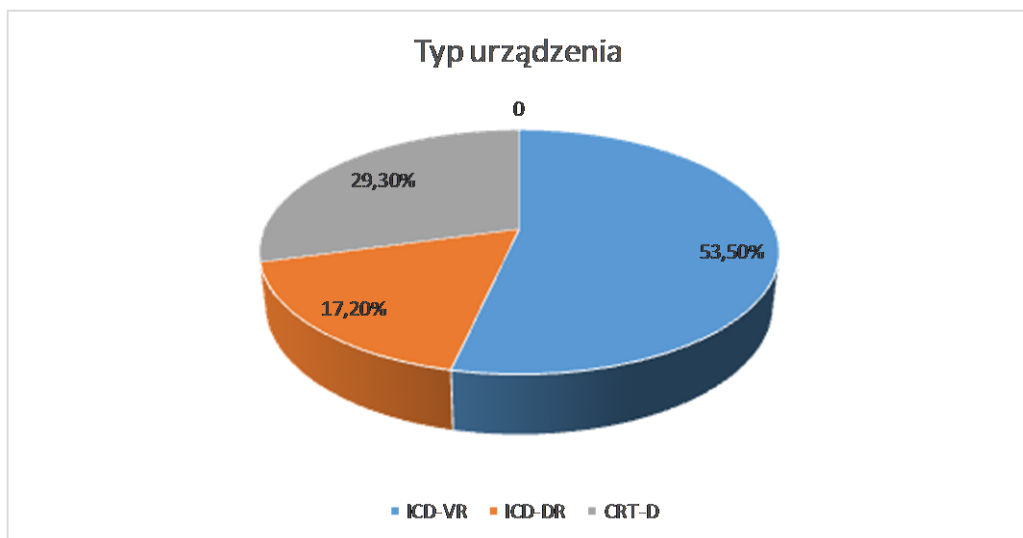
166 pacjentów (96%) miało rytm zatokowy, pozostali – 8 osób (4%) - wystymulowany.

Ponad ¼ chorych - 47 osób (27,2%) miała zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego pod postacią bloku I – III°, a 81 chorych (46,8%) zaburzenia przewodnictwa śródkomorowego (LBBB lub RBBB).

Etiologia niedokrwienne występować najczęściej w grupie obserwowanej stanowiąc przyczynę 67,8% niewydolności serca. Średnia frakcja wyrzucania LV w badanej grupie wynosiła  $33,6 \pm 10,8\%$ , wymiar końcoworozkurczowy lewej komory wynosił przeciętnie  $60 \pm 10\text{mm}$ , a średni wymiar lewego przedsionka  $46 \pm 7\text{mm}$ .

### 5.2.2 Typ wszczepionego urządzenia i obciążenie stymulacją

Najliczniejszą grupę obserwowanych stanowili chorzy z wszczepionym jednojamowym kardiowerterem-defibrylatorem (ICD-VR). Było ich w badaniu 93, co stanowi 53,5% wszystkich włączonych do obserwacji. Druga liczebnie grupa obejmowała 50 chorych (29,3%) z implantowanym układem resynchronizującym z funkcją defibrylacji CRT-D – trzecia - 30 chorych (17,2%) z dwujamowym kardiowerterem-defibrylatorem ICD-DR (rycina 3).



Rycina 3. Typy implantowanych urządzeń w badanej grupie chorych.

Przeciętne wielkości obciążenia stymulacją prawego przedsionka i prawej komory oraz lewej komory, wyliczone dla całego okresu obserwacji przedstawiono w tabeli 2.

*Tabela 2. Obciążenie stymulacją prawego przedsionka, prawej komory i lewej komory w okresie obserwacji.*

	Stymulacja RA	Stymulacja RV	Stymulacja LV
ICD-VR	-	0 [ 0 – 0]**, max: 99,3	-
ICD-DR	55,7 [15,6–70,0], max: 93,5	34,7 [ 1,43–92,0], max:100	-
CRT-D	33,8 [ 14,6–58,0], max: 98,0	98,6 [96.0-99,7], max:100	98,7 [96-99,7]; max:100

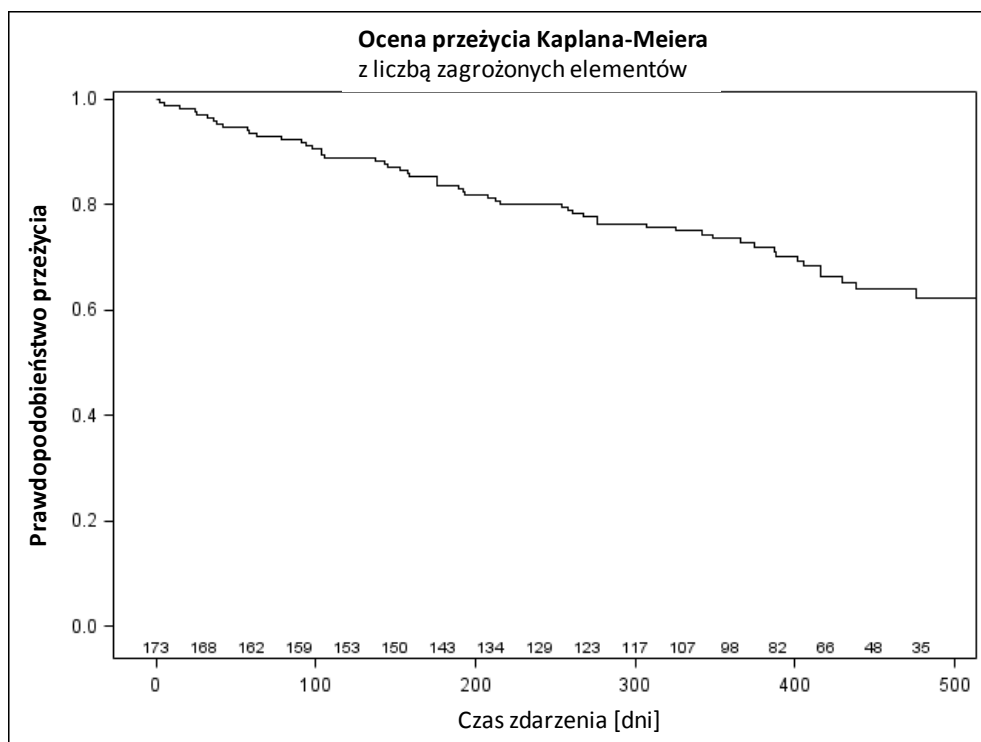
\* mediana, zakres interkwartylowy

\*\* Obciążenie stymulacją u 80 chorych z wszczepionym układem VVI RV w całym okresie obserwacji wynosiło 0. Mediana i zakres interkwartylowy stymulacji RV w grupie pozostałych 13 osób z VVI wynosiły: 7,8 [1,0-74,8%].

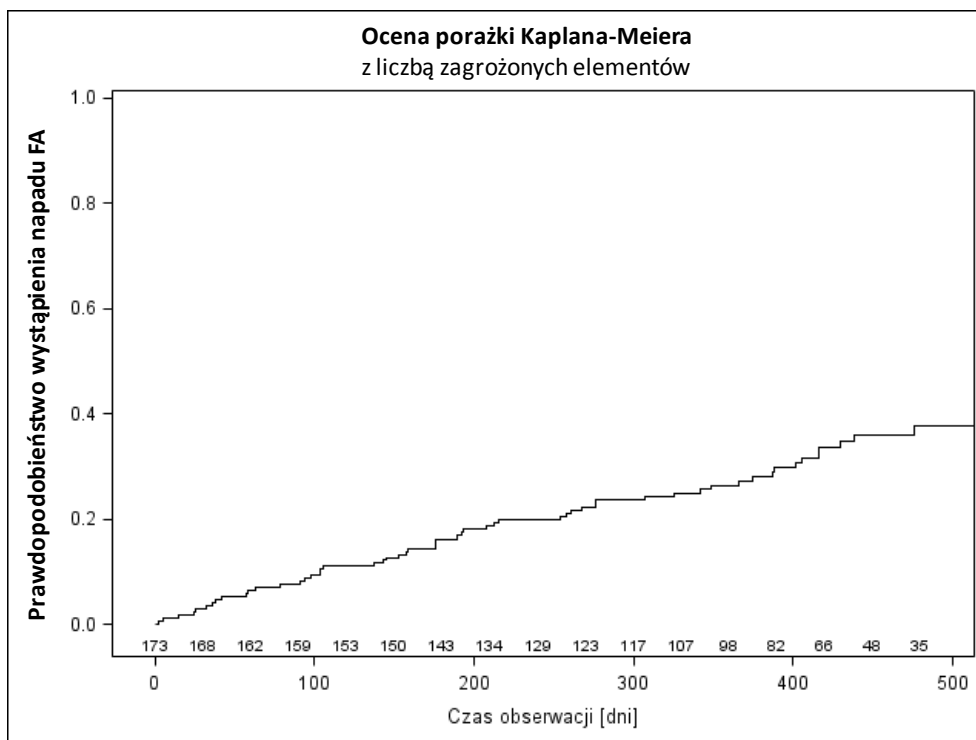
### 5.3 Charakterystyka napadów migotań przedsionków występujących w grupie badanych chorych

Wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia napadu migotania przedsionków w badanej populacji chorych wraz z czasem obserwacji przedstawiono na rycinie 4.

Estymacja metodą Kaplana-Meiera wykazała, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego incydentu w ciągu trzech, sześciu, dziewięciu, dwunastu oraz piętnastu miesięcy wynosi odpowiednio: 0,08, 0,16, 0,18, 0,26 oraz 0,36. W pełnym 20-miesięcznym okresie obserwacji prawdopodobieństwo to osiągnęło 0,38.



Rycina 4. Prawdopodobieństwo przeżycia w badanej grupie chorych bez napadu migotania przedsionków. Oszacowane metodą Kaplana-Meiera.



Rycina 5. Prawdopodobieństwo wystąpienia napadu AF w badanej grupie chorych estymowane metodą Kaplana-Meiera.

### 5.3.1 Analiza częstości występowania napadów migotania przedsionków

W czasie trwania badania napady migotania przedsionków wystąpiły u 54 chorych, co stanowi 31,2% ogółu włączonych. Średni czas od włączenia pacjenta do programu do wystąpienia u niego pierwszego epizodu AF w badanej populacji wynosił średnio  $197,8 \pm 135,8$  dni.

Analiza statystyczna nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy średnim czasem obserwacji grupy chorych, u których wystąpił napad AF i średnim czasem obserwacji grupy chorych, którzy nie doświadczyli tego zdarzenia. Podobnie, średnie interwały czasów od implantacji układu, zarówno do rozpoczęcia programu jak i do jego zakończenia, w obu grupach były jednakowe (tabela 3).

*Tabela 3. Zestawienie porównawcze chorych z grupy z AF i bez AF w odniesieniu do czasu od implantacji i włączenia do badania do zakończenia obserwacji.*

	AF'-' N=119 (68,8%)	AF'+' N=54 (31,2%)	P
Czas od implantacji urządzenia do włączenia do programu [dni]	$1042,9 \pm 852,4$	$963,8 \pm 896,5$	0,5791
Czas od implantacji do zakończenia obserwacji [dni]	$1450 \pm 842$	$1378 \pm 895$	0,6126
Czas od włączenia do programu do zakończenia obserwacji [dni]	$407,0 \pm 105,3$	$414,6 \pm 100$	0,6596
Czas od implantacji do pierwszego epizodu AF obserwowanego w programie [dni]	-	$1161 \pm 890$	-
Czas od włączenia do programu do pierwszego epizodu AF [dni]	-	$197,8 \pm 135,8$	-

Podobny, przeciętny czas obserwacji zarówno grupy chorych, u których wystąpił przynajmniej jeden napad AF jak i tych u których żadnego napadu AF nie obserwowano (odpowiednio  $414,6 \pm 100$  oraz  $407,0 \pm 105,3$  dni,  $p=0,66$ ), świadczy o tym, że inne czynniki niż czas obserwacji miały wpływ na wystąpienie napadu migotania przedsionków.

Odsetek chorych, u których stwierdzono napady AF wzrastał w czasie każdych kolejnych 3 miesięcznych okresów obserwacji i wynosił od 8,1% (pierwsze 3 miesiące od włączenia do badania) do 24,7% (12 – 15 mies. od włączenia do badania).

W czasie 3 pierwszych miesięcy obserwacji stwierdzono również najmniejszą liczbę napadów AF, którą doświadczał chory (4 napady). W następnych trzymiesięcznych okresach maksymalne liczby napadów okazały się już większe i wynosiły od 12 do 16.

Średnia liczba epizodów AF występująca u chorych, którzy doświadczyli AF, podczas kolejnych okresów obserwacji wynosiła: 1,6; 2,3; 2,2; 2,1 oraz 2,7.

Zestawienie częstości występowania AF w kolejnych, trzymiesięcznych okresach obserwacji przedstawiono w tabeli 4.

*Tabela 4. Liczba napadów oraz chorych, u których stwierdzono incydent migotania przedsionków w czasie obserwacji.*

	Odczyt z rejestratora na wizycie				
	0-3 mies.	3-6 mies.	6-9 mies.	9-12 mies.	12-15 mies.
Liczność pts	N=173	N=171	N=160	N=147	N=77
Liczba pts z AF	14 (8,1%)	17 (9,9%)	24 (15,0%)	25 (17,0%)	19 (24,7%)
Liczba epizodów	23	40	54	53	52
Średnia liczba AF u chorego z epizodem w badanym czasie	1,6	2,3	2,2	2,1	2,7
Max. liczba epizodów u jednego chorego	4	12	16	13	13

\* Po 15 mies. stwierdzono jeszcze 19 epizodów AF (suma: 241)

### 5.3.2 Analiza czasów trwania napadów migotań przedsionków u badanych chorych

W tabeli 5 przedstawiono czasy trwania epizodów w poszczególnych 3-miesięcznych okresach obserwacji.

W obserwowanej grupie chorych, stwierdzono, że w drugim półroczu obserwacji zarówno przeciętne jak i maksymalne czasy trwania epizodów AF były dłuższe niż w okresie pierwszych 6 miesięcy. I tak, mediana czasu trwania epizodów występujących u badanych chorych w kolejnych okresach wynosiła od około 20 (19,6) minut (od 3 do 6 miesiąca obserwacji) do 223 minut (od 6 do 9 miesiąca obserwacji). Najdłuższe napady AF stwierdzano również w drugim półroczu. Wynosiły one 41, 109 i 113 dni.

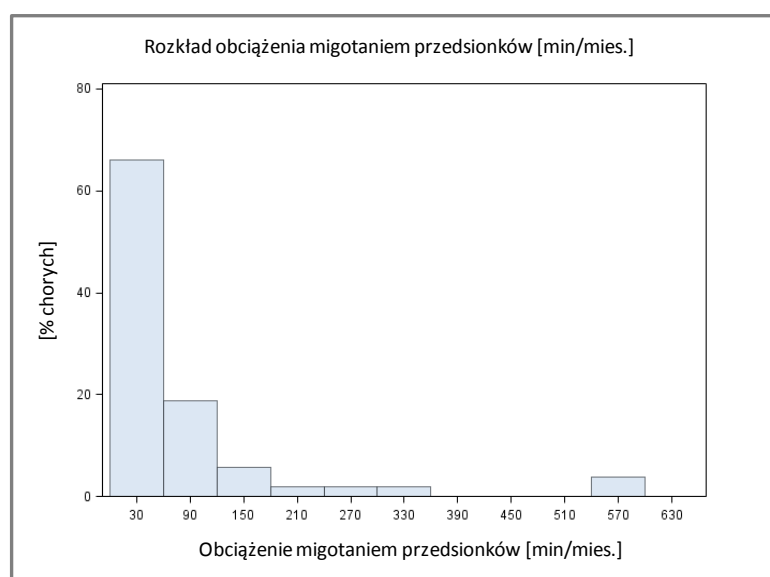
*Tabela 5. Charakterystyka czasu trwania napadów [minuty] u chorych, u których stwierdzono incydent migotania przedsionków w czasie kolejnych wizyt.*

	Odczyt z rejestratora na wizycie				
	0-3 mies.	3-6 mies.	6-9 mies.	9-12 mies.	12-15 mies.
Mediana czasu trwania epizodów [min]	79,0	19,6	223	116,5	174
Min. czas trwania epizodu [s]	31	35	32	34	31
Maksymalny czas trwania epizodu [h]	48	16,31	984	2616	2712

### 5.3.3 Analiza ładunków napadów migotań przedsionków u badanych chorych

Ze względu na różny czas obserwacji poszczególnych chorych uczestniczących w programie, dla każdego z nich, na podstawie danych zarejestrowanych przez wszczepione urządzenia (liczby napadów AF oraz czasu ich trwania) oraz dokładnego czasu obserwacji chorego, wyliczono wskaźniki określające poziom obciążenia migotaniem przedsionków.

Przeciętne obciążenie napadem migotania przedsionków w minutach na miesiąc (ładunek migotania przedsionków), otrzymane w wyniku podzielenia zsumowanego całkowitego czasu trwania epizodów (w minutach) u indywidualnego chorego przez czas jego obserwacji (w miesiącach) wynosiło: 12,4 min/mies. (mediana) i zawierało się w przedziale od 0,03 min/mies. do 3116 min/mies. Rozkład obciążenia migotaniem przedsionków - rycina 6.

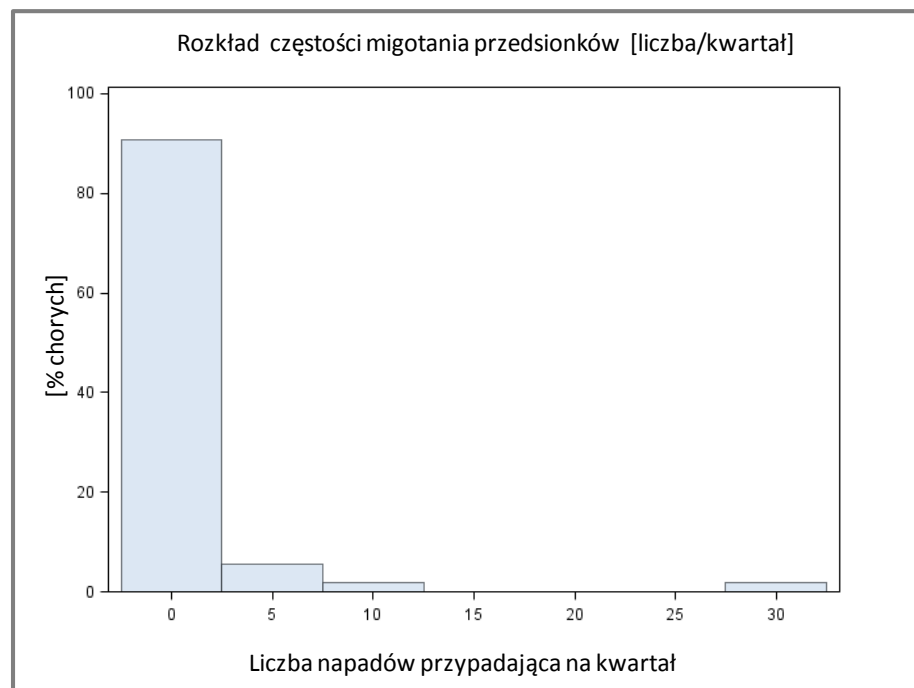


*Rycina 6. Rozkład ładunków migotania przedsionków w minutach na miesiąc, u chorych u których wystąpiły napady (bez uwzględnienia obciążenia 3116min/mies., dla przejrzystości ryc.).*



Jak przedstawia histogram, u ponad połowy chorych (35 pacjentów, co stanowi 64,8% wszystkich chorych z napadami) łączny czas trwania epizodów w miesiącu nie przekraczał godziny (60 minut). U kolejnych 10 (18,5%) nie był on dłuższy od 2 godzin (120 minut), a u następnych 3 (6%) nie dłuższy od 3 godzin (180 minut). W pojedynczych przypadkach ładunek wynosił 4,5, 5,5 oraz 6,5 godziny na miesiąc. Blisko dziesięciogodzinne (dokładnie 571 minut i 578 minut) obciążenie napadami migotania przedsionków zarejestrowano u 2 chorych. Maksymalne obciążenie wynoszące 3116min/mies. nie zostało przedstawione na rycinie powyżej, aby nie utracić przejrzystości rozkładu.

**Mediana liczby epizodów na kwartał**, otrzymana w wyniku podzielenia zsumowanej liczby wszystkich epizodów przez całkowity czas obserwacji chorego w kwartałach (91 dni) wynosiła 0,55 epizodu/kwartał. Oznacza to, że w badanej grupie chorych w ciągu kwartału (91 dni) nie występował średnio nawet jeden epizod. Analiza częstotliwości (przedstawiona na rycinie 5) wykazała, że w przeważającej liczbie chorych z napadami (49 osób, co stanowi 90,7%) liczba epizodów w kwartale nie przekraczała dwóch. U trzech chorych kształtowała się ona na poziomie 3 - 4 epizodów na kwartał. Jeden chory doświadczał w tym czasie przeciętnie 10 takich zdarzeń a kolejny nawet 30 (łącznie wystąpiły u niego 82 napady AF, zarejestrowane pomiędzy 2. a 3. wizytą).



Rycina 7. Rozkład częstości migotania przedsionków: liczba napadów przypadająca na kwartał obserwacji (91 dni), u chorych u których wystąpiły napady.

### 5.3.4 Występowanie objawów AF w grupie badanych chorych.

Spośród 241 napadów migotania przedsionków, które zdarzyły się w badanej grupie pacjentów, tylko 69 z nich było objawowych. Stanowiły one 28,6% wszystkich epizodów i dotyczyły 20 (37,0%) chorych.

Objawowe napady migotania przedsionków charakteryzowały się istotnie statystycznie wyższą zarówno minimalną jak i maksymalną częstością rytmu serca pacjenta podczas zdarzenia oraz istotnie statystycznie dłuższym czasem trwania napadu (tabela 6).

Tabela 6. Porównanie objawowego i bezobjawowego migotania przedsionków.\*

	Bezobjawowe AF N=172	Objawowe AF N=69	P
Wiek	65,6 ± 7,4	64,7 ± 9,7	0,5028
Płeć męska	139 (80,8%)	54 (78,3%)	0,6537
Przewlekła choroba niedokrwienne serca	115 (66,9%)	50 (72,5%)	0,3974
Nadciśnienie tętnicze	103 (59,9%)	49 (71,0%)	0,1056
Cukrzyca	47 (27,3%)	26 (37,7%)	0,1138
Przewlekła choroba nerek	62 (36,1%)	25 (36,2%)	0,9784
POChP	<b>24 (13,9%)</b>	<b>1 (1,4%)</b>	<b>0,0040</b>
Przebyty udar mózgu	<b>16 (9,3%)</b>	<b>0</b>	<b>0,0074</b>
Kardiomiopatia niedokrwienne	111 (64,5%)	50 (72,5%)	0,2374
Fracja wyrzutowa	36,8 ± 8,7%	38,7 ± 11,2%	0,2137
Wymiar końcoworozkurczowy lewej komory	5,8 ± 0,6cm	5,9 ± 0,6cm	0,1651
Wymiar lewego przedsionka	<b>4,7 ± 0,5cm</b>	<b>4,5 ± 0,4cm</b>	<b>0,0081</b>
AF w wywiadach	84 (48,8%)	41 (59,4%)	0,1372
Profilaktyka pierwotna	139 (80,8%)	50 (72,5%)	0,1543
Rytm zatokowy	165 (95,9%)	69 (100,0%)	0,1968
Zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego	<b>111 (64,5%)</b>	<b>25 (36,2%)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Zaburzenia przewodnictwa śródkomorowego	<b>114 (66,3%)</b>	<b>23 (33,3%)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
NYHA: III lub IV	82 (47,9%)	42 (60,9%)	0,0699
MR umiarkowana/duża	158(91,9%)	65 (94,2%)	0,5318
HR min	<b>91,5 ± 26,0</b>	<b>125,1 ± 50,3</b>	<b>&lt;0,0001</b>
HR max	<b>124,8 ± 27,8</b>	<b>153,3 ± 33,9</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Czas trwania epizodu	<b>103,4 [3,2 – 249,1]</b>	<b>119,5 [45,0 – 482,8]</b>	<b>0,0384</b>
Wyładowanie	<b>0</b>	<b>19 (27,5%)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Terapia przewlekła			
Amiodaron	<b>67 (38,9%)</b>	<b>16 (23,2%)</b>	<b>0,0199</b>
Digoksyna	5 (2,9%)	1 (1,4%)	0,6768
ACE-I	135 (78,5%)	46 (66,7%)	<u>0,0550</u>
ARB	<b>31 (18,0%)</b>	<b>22 (31,9%)</b>	<b>0,0189</b>

c.d. Tabela 6

	Bezobjawowe AF N=172	Objawowe AF N=69	P
Diuretyki	<b>156 (90,7%)</b>	<b>56 (81,2%)</b>	<b>0,0397</b>
Przeciwnkrzepliwe	115 (66,9%)	61 (88,4%)	0,0007
Ca-bloker	9 (5,2%)	4 (5,8%)	1,000
Statyny	<b>158 (91,9%)</b>	<b>53 (76,8%)</b>	<b>0,0014</b>

\*Jednostka statystyczna – epizod migotania przedsionków.

Objawowe migotanie przedsionków obserwowano istotnie statystycznie u pacjentów, u których było ono przyczyną interwencji wysokoenergetycznej.

Pacjenci z przebyłym udarem mózgu oraz POChP rzadziej mieli objawowe epizody AF. Mniejszy wymiar lewego przedsionka, obecność zaburzeń przedsionkowo-komorowych i śródkomorowych były też parametrem rzadszego występowania objawów AF. Częściej natomiast objawowe migotanie przedsionków wiązało się z wyższą klasą NYHA. Chorzy leczeni amiodaronem, lekami diuretycznymi i statynami mieli rzadziej objawy migotania przedsionków, natomiast częstsze objawy występowały u chorych stosujących blokery AT II oraz leki przeciwnkrzepliwe.

Migotanie przedsionków było przyczyną wyładowań nieadekwatnych ICD u 8 chorych (co stanowi 14,8%, którzy doświadczyli AF w okresie obserwacji). Czterech z nich doświadczyło więcej niż jednej terapii wysokoenergetycznej z tego powodu:

- pacjent nr 95 – 3 wyładowania z powodu AF o częstości 230-240/min.;
- pacjent nr 117 – 6 wyładowań na arytmieję o średniej częstości 165/min.;
- pacjent nr 156 – 8 wyładowań nieadekwatnych – częstość arytmii 171-200/min., też dwa epizody bezobjawowe częstość komór w arytmii wolniejsza 135-145/min.;
- pacjent nr 159 – 2 wyładowania na arytmieję o częstości 218/min.; drugi epizod wolniejszy, trwający 1h 24min bezobjawowy.

Tabela 7. Porównanie epizodów migotania przedsionków, w zależności od wystąpienia wyładowania – jednostka statystyczna : epizod AF.

	Epizody napadu nie zakończone wyładowaniem N=219	Epizody napadu zakończone wyładowaniem N=22	P
Wiek	<b>66,1 ± 7,9</b>	<b>57,7 ± 6,2</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Płeć męska	<b>171 (78,1%)</b>	<b>22 (100%)</b>	<b>0,0098</b>
Przewlekła choroba niedokrwienna serca	148 (67,6%)	17 (77,3%)	0,3510
Nadciśnienie tętnicze	140 (63,9%)	12 (54,5%)	0,3848
Cukrzyca	66 (30,1%)	7 (31,8%)	0,8701
Przewlekła choroba nerek	79 (36,1%)	8 (36,4%)	0,9784
POCHP	25 (11,4%)	0 (0%)	0,1411
Przebyty udar mózgu	16 (7,3%)	0	0,3740
Kardiomiopatia niedokrwienna	144 (65,7%)	17 (77,3%)	0,2741
Fracja wyrzutowa	37,6 ± 9,9	35,0 ± 13,8	0,3972
Wymiar końcoworozkurczowy lewej komory	<b>5,8 ± 0,6</b>	<b>6,3 ± 0,9</b>	<b>0,0164</b>
Wymiar lewego przedsionka	<b>4,6 ± 0,5</b>	<b>4,4 ± 0,4</b>	<b>0,0124</b>
AF w wywiadach	119 (54,3%)	6 (27,3%)	<b>0,0154</b>
Profilaktyka pierwotna	171 (78,1%)	18 (81,8%)	0,7924
Rytm zatokowy	212 (96,8%)	22 (100,0%)	1,0000
Zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego	<b>135 (61,6%)</b>	<b>1 (4,5%)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Zaburzenia przew. śródkomorowego	<b>133 (60,7%)</b>	<b>4 (18,2%)</b>	<b>0,0001</b>
NYHA: III lub IV	<b>111 (50,7%)</b>	<b>2 (9,1%)</b>	<b>0,0002</b>
MR: umiarkowana/duża	<b>208 (95,0%)</b>	<b>15 (68,2%)</b>	<b>&lt;0,0005</b>
HR min	<b>92,1 ± 25,8</b>	<b>179,3 ± 16,4</b>	<b>&lt;0,0001</b>
HR max	<b>125,4 ± 25,1</b>	<b>197,6 ± 10,1</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Czas trwania epizodu	<b>116,5 [14,7 – 378,9]</b>	<b>2,0 [0,7 – 50,5]</b>	<b>0,0030</b>
Terapia przewlekła			
Amiodaron	<b>83 (37,9%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0,0004</b>
Digoksyna	6 (2,7%)	0 (0%)	1,0000
ACE-I	168 (76,7%)	13 (59,1%)	0,0684
ARB	<b>44 (20,1%)</b>	<b>9 (40,9%)</b>	<b>0,0323</b>
Diuretyki	<b>198 (90,4%)</b>	<b>14 (63,6%)</b>	<b>0,0474</b>
Przeciwwkrzepliwe	156 (71,2%)	20 (90,9%)	0,0531
Ca-bloker	12 (5,5%)	1 (4,5%)	1,0000
Statyny	194 (88,6%)	17 (77,3%)	0,1659

Pacjenci , którzy mieli wyładowania z powodu AF byli istotnie częściej młodsi, płci męskiej, charakteryzowali się większym wymiarem końcoworozkurczowym lewej komory oraz mniejszym wymiarem lewego przedsionka, częściej leczeni byli lekami przeciwwkrzepliwymi i

ARB. Rzadziej wyładowania występowały u chorych z zaburzeniami przewodnictwa przedsionkowo-komorowego i śródkomorowego, wyższą klasą NYHA (III lub IV), umiarkowaną/dużą niedomykalnością mitralną oraz u pacjentów leczonych amiodaronem i diuretykami.

Terapie nieadekwatne przywracały rytm zatokowy. Wiązały się z arytmia szybką, wchodzącą w strefę detekcji VF, gdzie dodatkowe algorytmy dyskryminujące arytmie komorową i nadkomorową nie są aktywne (tzn. początek i morfologia nie są przez urządzenie brane pod uwagę, o spełnieniu kryteriów detekcji decyduje jedynie częstotliwość rytmu).

U dwóch chorych, którzy doświadczyli terapii nieadekwatnych stwierdzono dodatkowo obecność istotnych schorzeń współistniejących:

- 59 letni mężczyzna, w II klasie NYHA, z frakcją wyrzutową 25%, AF związane z krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego z towarzyszącym osłabieniem, wyładowanie było powodem zgłoszenia się na SOR i hospitalizacji;
- 47 letni mężczyzna w klasie NYHA III, EF 33% - wyładowanie z powodu AF z szybką częstością komór ok. 176/min., w czasie hospitalizacji z powodu niedokrwistości i zaostrzenia niewydolności serca i nerek.

W przedstawionych wyżej przypadkach, objawy były zazwyczaj związane z obecnością towarzyszących stanów klinicznych i choć zgłaszane przez pacjentów symptomy są wymieniane w klasyfikacji EHRA to jednak ich przyczyną była najprawdopodobniej niedokrwistość. Pozostałe osoby miały spełnione kryteria EHRA objawów migotania przedsionków (11 osób z epizodami AF w trakcie trwania obserwacji).

**Bezobjawowi pacjenci** nie odczuwali żadnych objawów towarzyszących arytmii, nawet jeśli czas trwania epizodu uzyskany na podstawie danych z pamięci urządzenia były relatywnie długie – godziny, a nawet dni. Kilku chorych „stało się” objawowymi w czasie kontroli, być może wpływ na to miała sugestia lekarza, który ponawiał pytanie o objawy, widząc w pamięci urządzenia powtarzającą się przy kolejnej wizycie epizodyczną, ale długo trwającą arytmie.

## 5.4 Identyfikacja chorych u których wystąpiły napady migotania (AF)

### 5.4.1 Porównanie danych demograficznych oraz parametrów klinicznych chorych, w zależności od występowania u nich AF

Porównanie chorych, u których w okresie obserwacji wystąpiło migotanie przedsionków z pacjentami, u których nie stwierdzono tej arytmii przedstawiono w tabeli 8.

Chorzy z epizodami migotania przedsionków w porównaniu do grupy, u której ich nie stwierdzono, nie różnili się istotnie statystycznie pod względem wieku, płci, występowania chorób towarzyszących (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, POChP, choroba wieńcowa, stan po udarze mózgu).

Nie stanowiło też o zwiększonym ryzyku podłoże niedokrwienne kardiomiopatii, implantacja ICD w ramach profilaktyki pierwotnej vs. wtórnej (choć zaobserwowano nieistotny trend w kierunku zwiększonego odsetka chorych z AF w tym ostatnim wskazaniu), frakcja wyrzucania lewej komory, wymiar końcowo-rozkurczowy LV, wymiar LA, obecność rytmu zatokowego w porównaniu do stymulacji oraz obecność zaburzeń przewodnictwa śródkomorowego.

Pacjenci z zaburzeniami przewodnictwa przedsionkowo-komorowego wykazywali istotnie statystyczne zwiększone ryzyko wystąpienia AF ( $p=0,0196$ ) oraz chorzy z migotaniem przedsionków w wywiadzie ( $p=0,0063$ ).

Tabela 8. Charakterystyka demograficzna i kliniczna chorych w zależności od wystąpienia epizodu migotania przedsionków.

	AF'-' N=119 (68,8%)	AF'+' N=54 (31,2%)	P
Wiek	63,8 ± 10,0	65,5 ± 10,0	0,2843
Płeć męska	86 (72,3%)	41 (75,9%)	0,6139
Przewlekła choroba niedokrwienna serca	82 (68,9%)	40 (74,1%)	0,4898
Nadciśnienie tętnicze	71 (60,0%)	32 (59,3%)	0,9599
Cukrzyca	44 (37,0%)	20 (37,0%)	0,9937
Przewlekła choroba nerek	42 (35,3%)	21 (38,9%)	0,6489
POChP	15 (12,6%)	6 (11,1%)	0,7804
Udar	14 (11,8%)	4 (7,4%)	0,3844
Kardiomiopatia niedokrwienna	79 (66,4%)	38 (70,4%)	0,6038
Fracja wyrzutowa	33,4 ± 11,1	34,1 ± 10,3	0,7133
Wymiar końcoworozkurczowy lewej komory	6,0 ± 1,0	6,1 ± 0,8	0,8587
Wymiar lewego przedsionka	4,6 ± 0,7	4,7 ± 0,7	0,3747
<b>AF w wywiadach</b>	<b>16 (13,5%)</b>	<b>20 (37,0%)</b>	<b>0,0004</b>
Profilaktyka pierwotna	97 (81,5%)	39 (72,2%)	0,1673
Rytm zatokowy	116 (97,5%)	50 (92,6%)	0,2065
<b>Zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego</b>	<b>24 (20,2%)</b>	<b>23 (42,6%)</b>	<b>0,0021</b>
Zaburzenia przewodnictwa śródkomorowego	<b>49 (41,2%)</b>	<b>32 (59,3%)</b>	<b>0,0272</b>

Przeprowadzono analizę wielowymiarową metodą proporcjonalnego hazardu Coxa (tabela 9).

Tabela 9. Wyniki analizy wielowymiarowej metodą proporcjonalnego hazardu Coxa wykazująca niezależne predyktory występowania napadu migotania przedsionków.

	Współczynnik hazardu [95% przedział ufności]	P
Przebyte AF	<b>2,60 [1,49 – 4,52]</b>	<b>0,0007</b>
MR duża vs mała	<b>8,43 [2,32 – 30,76]</b>	<b>0,0012</b>
MR umiarkowana vs mała	1,50 [0,64 – 3,51]	0,3544

Analiza wielowymiarowa wykazała, że spośród zmiennych wymienionych w tabeli 9 niezależnymi predyktorami napadu migotania przedsionków w badanej grupie chorych były tylko: przebyty epizod AF w przeszłości oraz występowanie niedomykalności mitralnej. Jak wskazują wartości współczynników hazardu ryzyko wystąpienia kolejnego napadu u pacjenta z epizodem w przeszłości okazuje się 2,6 razy większe od ryzyka napadu chorego bez epizodów. Ryzyko wystąpienia przedmiotowego zdarzenia jest też ponad 8 razy większe

(współczynnik hazardu: 8,43) w przypadku stwierdzenia niedomykalności mitralnej w stopniu dużym w porównaniu do niedomykalności w stopniu małym. Dla chorych z rozpoznaniem niedomykalności mitralnej niższego stopnia (I vs II) ryzyko napadu jest takie samo (współczynniki hazardu niedomykalności mitralnej umiarkowanego stopnia w porównaniu do małego stopnia nieistotnie różne od 1).

#### 5.4.2 Częstość występowania napadów i ładunek AF w czasie obserwacji w zależności od występowania ich w przeszłości

Na podstawie przeprowadzonej obserwacji, zestawiając grupy chorych z wywiadem napadowego migotania przedsionków i bez niego, dokonano analizy porównawczej obu podgrup pacjentów (tabela 10).

Obserwuje się istotne statystycznie różnice w wartości ładunku migotania przedsionków, na miesiąc obserwacji: niższe wartości tego wskaźnika obserwowano u osób bez wywiadu AF i wyższe u obciążonych występowaniem tej arytmii w wywiadzie AF (3,53 min vs. 48,8 min).

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą bez i z AF w wartości czasu, jaki upłynął od implantacji do włączenia do badania, jak i w czasie od włączenia do programu do czasu wystąpienia pierwszego epizodu arytmii.

*Tabela 10. Analiza porównawcza pacjentów z napadami i bez napadów AF.*

	<b>Bez AF w wywiadzie: N=137 (26,3%)</b>	<b>AF w wywiadzie: N=36 (20,8%)</b>	P
Nie obserwowano AF w badaniu	103 (75,2%)	16 (44,4%)	<b>0,0004</b>
Obserwowano AF w badaniu	34 (24,8%)	20 (55,6%)	
Czas od implantacji do włączenia do programu	1064,8 ± 883,6	841,0 ± 774,0	0,1673
Czas od włączenia do programu do pierwszego epizodu AF w obserwacji	198,0 ± 130,0	195,6 ± 148,6	0,9512
Ładunek (suma czasów trwania/czas.obs na mies.)	<b>3,53 [0,19 – 84,28]</b>	<b>48,8 [14,2 – 140,7]</b>	<b>0,0158</b>
Liczba epizodów/czas obs. na kwartał	0,51 [0,21 – 0,77]	0,63 [0,32 – 1,84]	0,1745



### 5.4.3 Częstość migotania przedsionków w różnych trybach stymulacji

Biorąc pod uwagę różne liczebności pacjentów w poszczególnych grupach podzielonych na podstawie trybu stymulacji i uwzględniając sumę wszystkich epizodów napadowej arytmii zarejestrowanych przez urządzenia, wykazano, że odsetkowo najczęściej napadów AF miało miejsce u chorych, u których urządzenie pozwalało na rejestrację aktywności elektrycznej przedsionków. Dla porównania:

- ICD-DR – 51,7% chorych doświadczyło epizodu migotania przedsionków w okresie obserwacyjnym (15 z 29 chorych);
- CRT-D – 36% miało napad AF (18 z 50 chorych);
- ICD-VR - 22,3% osób badanych miało detekcję AF (21 z 94 chorych).

Analizę częstości występowania napadów AF w różnych trybach stymulacji przedstawiono w tabeli 11.

*Tabela 11. Występowanie AF w zależności od trybu stymulacji (% napadów AF dla różnych trybów stymulacji).*

	<b>CRT-D</b> N=50 (28,9%)	<b>DDD</b> N=29 (16,8%)	<b>VVI</b> N=94 (54,3%)	P
AF'-' N=119 (68,8%)	32 (64,0%)	14 (48,3%)	73 (77,7%)	<b>0,0080</b>
AF'+' N=54 (31,2%)	18 (36,0%)	15 (51,7%)	21 (22,3%)	

*Tabela 12. Odsetek stymulacji prawego przedsionka, lewej i prawej komory odczytywane podczas wizyt w zależności od występowania AF (uwzględnieni tylko pacjenci z danym rodzajem stymulacji na wizycie)*

	Chorzy u których nie wystąpił napad AF (odczytane na wizycie)	Chorzy u których wystąpił napad AF (odczytane na wizycie)	P
<b>Wizyta 1</b>			
Stymulacja RA	35,5 [8,2 – 67,5]	72,0 [39,0 – 93,0]	0,1183
Stymulacja RV	0,0 [0,0 – 97,0]	4,0 [0,0 – 94,5]	0,7938
Stymulacja LV	99,0 [97,1-100]	98,5 [97,0-99,3]	0,4849
<b>Wizyta 2</b>			
Stymulacja RA	32,0 [7,2 – 66,0]	64,0 [16,0 – 87,0]	0,1842
Stymulacja RV	0,0 [0,0 – 98,0]	7,5 [0,0 – 96,5]	0,7918
Stymulacja LV	99,0 [96,0-100]	98,5 [95,0-99,0]	0,4733
<b>Wizyta 3</b>			
Stymulacja RA	34,5 [9,5 – 68,0]	58,5 [15,0 – 85,0]	0,3325
Stymulacja RV	0,0 [0,0 – 97,0]	0,0 [0,0 – 98,0]	0,9911
Stymulacja LV	99,0 [97,0-100]	98,5 [97,0-99,4]	0,4851

	Chorzy u których nie wystąpił AF	Chorzy z AF u których wystąpił AF	
<b>Wizyta 4</b>			
Stymulacja RA	37,5 [20,0– 68,0]	36,0 [13,0 – 84,0]	0,6871
Stymulacja RV	<b>0,0 [0,0 – 98,0]</b>	<b>68,5 [2,0 – 98,0]</b>	<b>0,0277</b>
Stymulacja LV	99,0 [98-100]	98,0 [96,0-100]	0,3715
<b>Wizyta 5</b>			
Stymulacja RA	52,0 [17,0 – 82,0]	55,0 [33,0 – 92,0]	0,5301
Stymulacja RV	0,0 [0,0 – 96,5]	2,0 [0,0 – 98,0]	0,6383
Stymulacja LV	99,0 [97-100]	98,75 [98,0-99,75]	0,9131

W żadnym okresie obserwacji nie stwierdzono różnic w odsetku stymulacji przedsionkowej i lewokomorowej pomiędzy podgrupami z i bez AF. W czasie wizyty 4 odsetek stymulacji RV był istotnie wyższy w podgrupie z zarejestrowanym epizodem AF.

Analizując dane dla chorych z kardiowerterem jednojamowym nie można jednak pominąć zaobserwowanego w czasie przeprowadzanych kontroli faktu, że u **trzech osób z grupy ICD-VR**, urządzenie nie dokonało detekcji napadowej arytmii nadkomorowej i dopiero w czasie wizyty kontrolnej, opierając się na danych z wywiadu lub widocznego w zapisie ekg migotania przedsionków, można było taką arytmie rozpoznać.

#### 5.4.4 Leczenie farmakologiczne

Nie wykazano także, aby stosowane przez chorych leki istotnie wpływały na ryzyko powstania migotania przedsionków (tabela 13).

Tabela 13. Farmakoterapia w grupie AF – i AF+

	Bez AF N=119 (68,8%)	AF N=54 (31,2%)	P
Beta-bloker	115 (99,6%)	54 (100%)	0,4138
ACEI	90 (75,6%)	38 (70,4%)	0,4649
ARB	18 (15,1%)	14 (25,9%)	0,0900
Statyny	99 (83,2%)	44 (81,5%)	0,7829
Diuretyki	95 (79,8%)	43 (79,6%)	0,9755
Przeciwplytkowe	119 (100%)	54 (100%)	1,0000
Przeciwkrzepliwie	20 (16,8%)	27 (50%)	<0,0001
Digoksin	20 (16,8%)	5 (9,3%)	0,1908
Ca – bloker	15 (12,6%)	5 (9,3%)	0,5237
Amiodaron	23 (19,3%)	10 (18,5%)	0,9001
Antyarytmiczne inne	1 (0,8%)	0 (0%)	1,0000

Wszyscy obserwowani pacjenci leczeni byli zgodnie z wytycznymi leczenia niewydolności serca i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w farmakoterapii pomiędzy grupą AF'+ i AF'-'.

Prawie wszyscy pacjenci (97,85%) otrzymywali leki betaadrenolityczne, 94,52% badanych pobierało ACEI lub ARB (92,8% w grupie bez AF, 96,3% w grupie AF), 81,2% chorych stosowało diuretyki (78,1% bez AF w obserwacji, 83,8% z AF). Wszyscy przyjmowali leki przeciwplatekcyjne, co czwarty chory stosował leczenie przeciwkrzepliwie (VKA lub NOAC), a co piąty amiodaron.

W grupie chorych z napadami AF w wywiadzie, którzy mieli także epizody AF w czasie trwania obserwacji, leczenie przeciwkrzepliwie przed włączeniem do badania otrzymywało 13 chorych, co stanowi 7,5% z ogólnej liczby chorych (8 osób pobierało acenokumarol, 3 osoby warfarynę, 2 osoby dabigatran). Najczęściej stosowaną terapią przeciwkrzepliwą byli antagoniści witaminy K (VKA) – 85% badanych.

W okresie obserwacji 14 z chorych, którzy mieli epizody AF, otrzymało de novo leczenie przeciwkrzepliwie (5 osób acenokumarol, 2 osoby warfarynę, 3 osoby dabigatran, 4 osoby rivaroksaban). Po 50% VKA i NOAC.

Pozostali chorzy - 27 osób (50%) - mimo epizodów migotania przedsionków w EGM - nie mieli włączonego leczenia przeciwkrzepliwego. Były to osoby z krótkimi (poniżej 4-5 minut) i pojedynczymi, epizodami bezobjawowego AF. W czasie obserwacji żaden z chorych nie miał zarówno udaru, jak i epizodu przejściowego niedokrwienia mózgu.

#### 5.4.5 Leczenie inwazyjne

W czasie trwania badania dwóch chorych miało wykonane ablacje z powodu VT/VF, pacjenci ci, nie mieli jednak epizodów AF w okresie obserwacji.

W okresie obserwacji u 12 (6,9%) osób z grupy badanej (174) miało wykonane zabiegi wymian ICD z powodu wyczerpania baterii, u 5 z nich w trakcie zabiegu dokonano rozbudowy układu – z VR do CRT-D – 4 osoby, a do ICD-DR – jedna osoba (rycina 8).

Trzy spośród nich miało epizody AF – dwie z ICD-VR, jedna z ICD-DR.

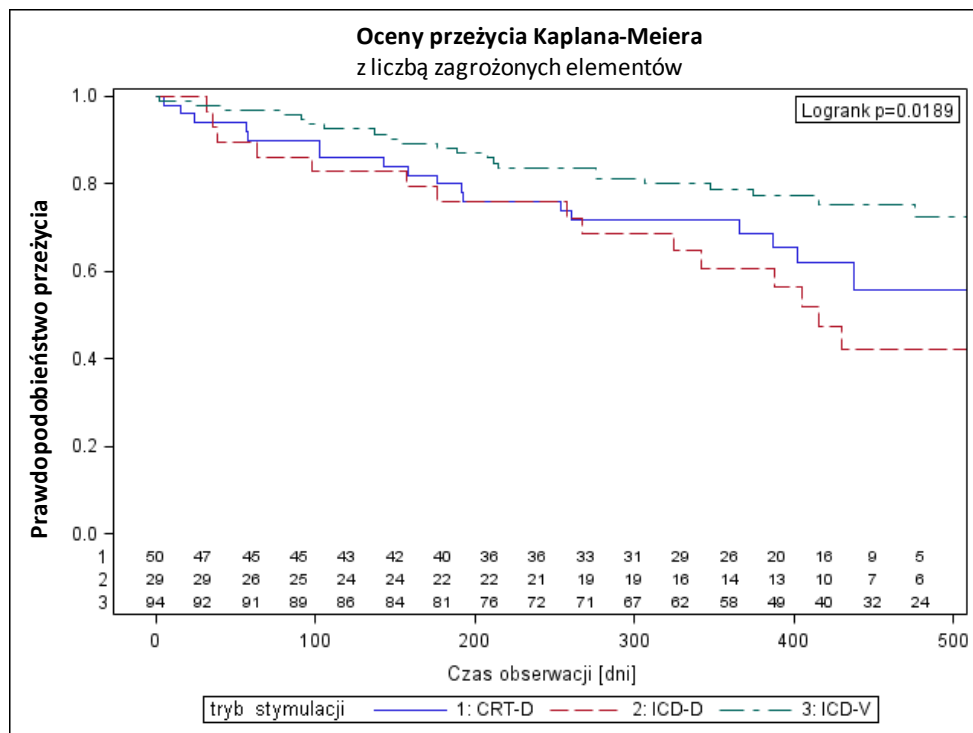


*Rycina 8. Zestawienie wymian urządzeń w czasie obserwacji.*

## 5.5 Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia chorych bez napadów AF

### 5.5.1 Występowanie AF u chorych w zależności od rodzaju stymulacji

Na podstawie oceny funkcji przeżycia metodą Kaplana-Meiera wykazano, że skumulowane prawdopodobieństwo przeżycia całego okresu obserwacji (430 dni) bez wystąpienia napadu AF dla poszczególnych typów stymulacji różni się istotnie statystycznie i wynosi: dla chorych z implantowanym urządzeniem ICD-V: 0,71, CRT-D: 0,63 oraz ICD-D: 0,40 (rycina 9).



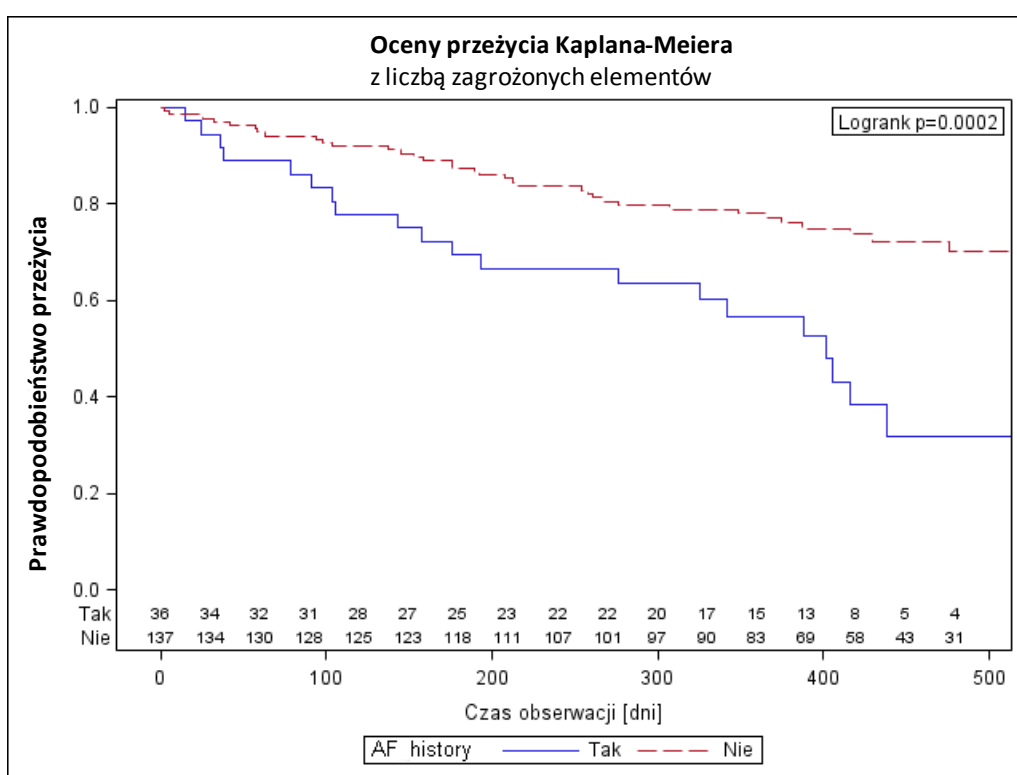
Rycina 9. Prawdopodobieństwo przeżycia bez napadu migotania przedsionków, estymowane metodą Kaplana-Meiera w zależności od trybu stymulacji. Krzywe nie są jednorodne ( $p=0,0269$ ).

Kwartył dolny (czyli czas, w którym prawdopodobieństwo wystąpienia napadowego migotania przedsionków jest równe 0,25) w grupie chorych z ICD-D wynosi 258 dni, w grupie pacjentów z CRT-D - 261 dni, a w grupie z ICD-V - 416 dni. W grupie chorych, którym implantowano układ DDD można wyznaczyć też medianę, czyli czas, w którym prawdopodobieństwo wystąpienia AF jest równe 0,5. Czas ten wynosi 416 dni (przy czym należy podkreślić, że wartość ta jest równa kwartyłowi dolnemu dla VVI). W 2 pozostałych grupach mediany nie uzyskano (nie można powiedzieć, kiedy prawdopodobieństwo wystąpienia AF jest równe 0,5, bo nie zdarzyło się ono odpowiednią liczbę razy).

Wynik testu log-rank, ( $p=0,0189$ ) wskazuje, że krzywe nie są jednorodne, a w szczególności krzywa dla grupy chorych z ICD-DDD istotnie statystycznie różni się od krzywej dla grupy chorych z ICD-VVI (ICD-D vs ICD-V:  $p=0,0222$ ) (CRT-D vs ICD-DDD:  $p=0,526$ ; CRT-D vs ICD-VVI:  $p=0,301$ ).

### 5.5.2 Występowanie AF u chorych w zależności od obecności AF w wywiadzie

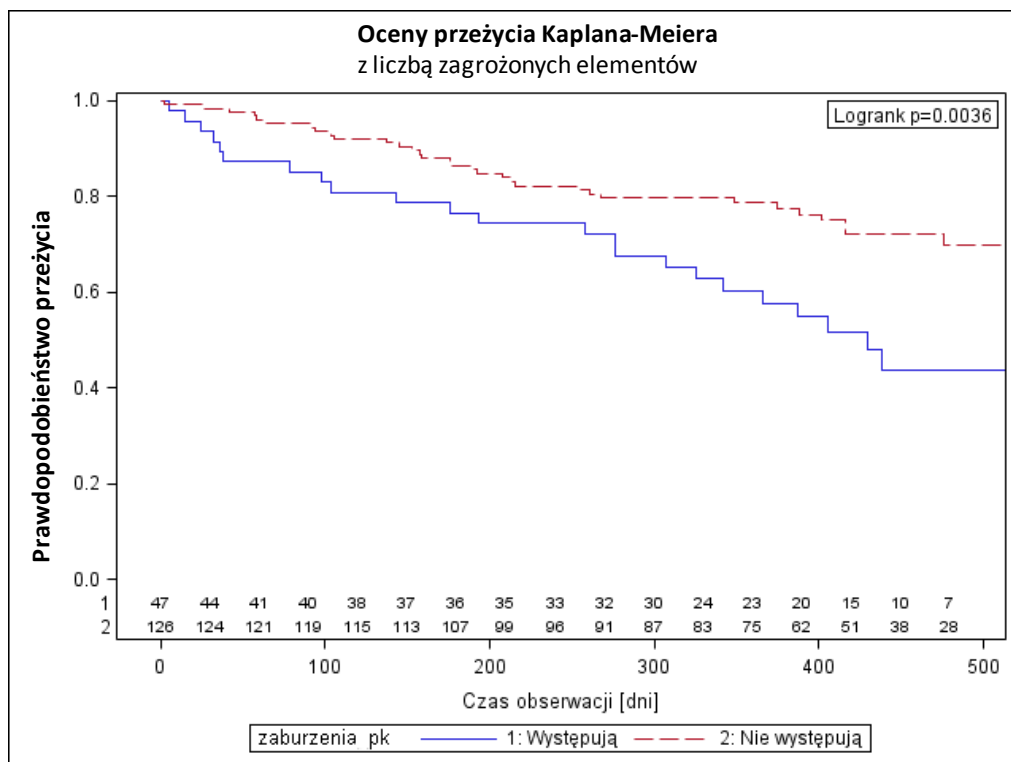
Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia AF w czasie obserwacji w grupie chorych z przebytymi w wywiadzie napadami jest ponad dwukrotnie większe niż w grupie pacjentów bez tych incydentów w przeszłości (odpowiednio 0,64 i 0,30). Tym samym prawdopodobieństwo przeżycia bez AF całego okresu obserwacji (430 dni) w tych grupach wynosi: 0,36 i 0,70. Podobnie, w grupie AF- ponad dwukrotnie dłuższy jest kwartył dolny (odpowiednio: 387 i 150 dni), rycina 10.



Rycina 10. Prawdopodobieństwo przeżycia bez napadu migotania przedsionków, estymowane metodą Kaplana-Meiera w zależności od występowania migotania przedsionków w przeszłości (wywiad AF). Krzywe nie są jednorodne ( $p=0,0002$ ).

W grupie chorych z AF w wywiadach można wyznaczyć też medianę, czyli czas, w którym prawdopodobieństwo wystąpienia AF wynosi 0,5 (50%). Czas ten jest równy 402 dni.

### 5.5.3 Występowanie AF u chorych w zależności od występowania zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego



Rycina 11. Prawdopodobieństwo przeżycia bez napadu migotania przedsionków, oszacowane metodą Kaplana-Meiera w zależności od występowania zaburzeń przedsionkowo-komorowych.

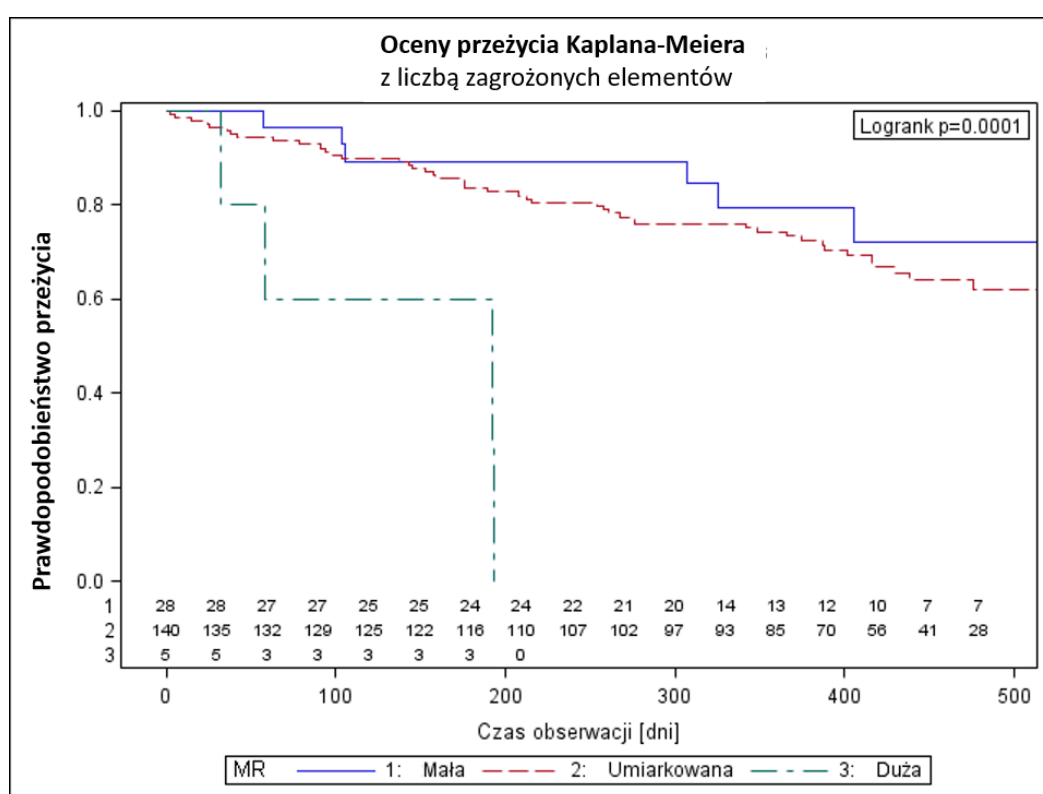
W grupie bez zaburzeń przewodzenia (PK'-) prawdopodobieństwo przeżycia (rycina 11) bez napadu AF całego okresu obserwacji wynosi 0,69, a kwartył dolny, czyli czas, w którym prawdopodobieństwo wystąpienia napadowego migotania przedsionków jest równe 0,25 (co jest jednoznaczne z prawdopodobieństwem przeżycia bez AF równym 0,75) wynosi 402 dni.

W grupie z zaburzeniami przewodnictwa przedsionkowo-komorowego (PK'+) prawdopodobieństwo przeżycia bez AF całego okresu obserwacji wynosi 0,48 (prawdopodobieństwo wystąpienia AF w całym okresie obserwacji jest równe 0,52). Kwartył dolny, wynosi 258 dni, mediana 430 dni.

Jak wykazała analiza log-rank krzywe nie są jednorodne ( $p=0,0036$ ).

#### 5.5.4 Występowanie AF u chorych w zależności od stopnia niedomykalności zastawki mitralnej

Na podstawie oszacowania metodą Kaplana–Meiera (rycina 12) wykazano, że prawdopodobieństwo przeżycia bez napadu AF zmniejszało się wraz ze wzrostem stopnia niedomykalności mitralnej w całym okresie obserwacji i było odpowiednio równe – dla stopnia małego: 0,72; umiarkowanego: 0,62 oraz dużego: 0,0!. Podobnie, skróceniu ulegały kwartyle dolne wynoszące- stopień mały: 405 dni; stopień umiarkowany: 342 dni ; stopień duży: 58 dni.

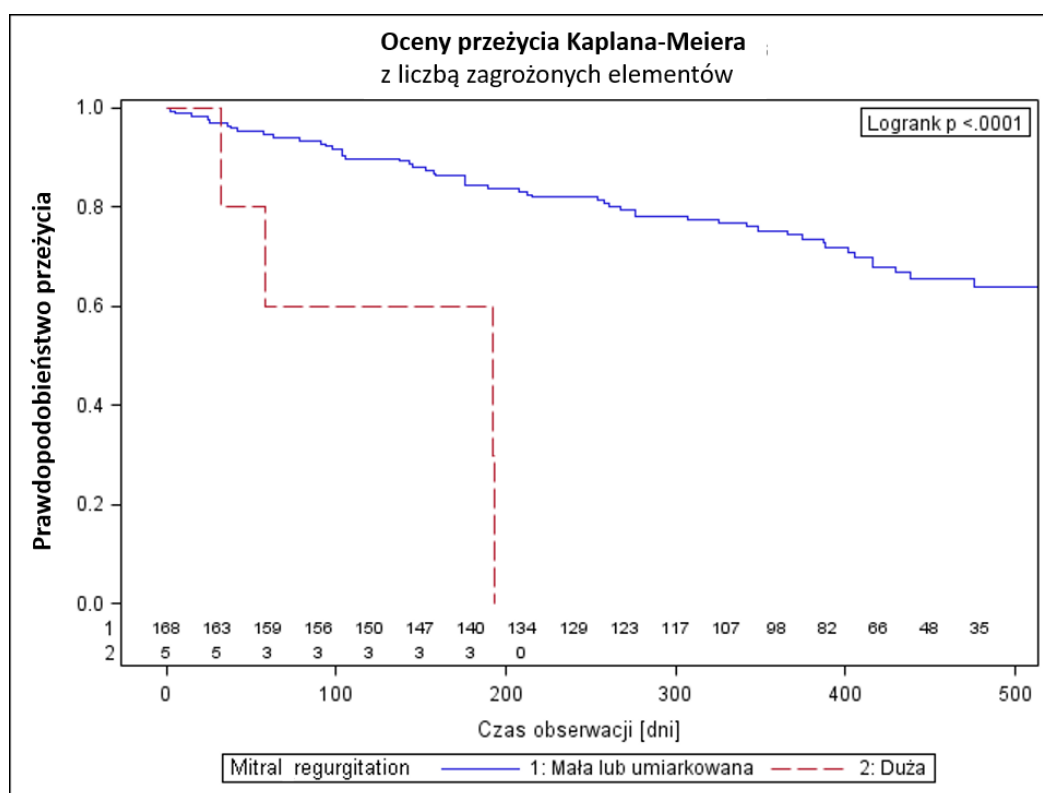


Rycina 12. Prawdopodobieństwo przeżycia bez napadu migotania przedsionków, estymowane metodą Kaplana-Meiera w zależności od stopnia niedomykalności mitralnej (Niejednorodność występuje tylko pomiędzy krzywymi dla stopnia małego i dużego:  $p=0,0220$ ).

W grupie chorych, u których niedomykalność zastawki mitralnej była duża, napady zdarzały się na tyle często, że uzyskano również medianę (czas w którym prawdopodobieństwo zdarzenia =0,5) oraz kwartył dolny (prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia =0,75) . Wartości tych parametrów wynosiły odpowiednio 166 dni oraz 192 dni.



Ciężka niedomykalność mitralna wiąże się z wysokim prawdopodobieństwem wystąpienia migotania przedsionków (rycina 13).



Rycina 13. Prawdopodobieństwo przeżycia bez napadu migotania przedsionków, oszacowane metodą Kaplana-Meiera w grupie chorych z niedomykalnością mitralną (mitral regurgitation) małą, umiarkowaną oraz dużą.

#### 5.5.5 Występowanie AF u chorych w zależności od stopnia zaawansowania czynnościowego niewydolności serca wg NYHA

Prawdopodobieństwo przeżycia bez AF w całym okresie obserwacji wynosi dla poszczególnych klas NYHA (rycina14):

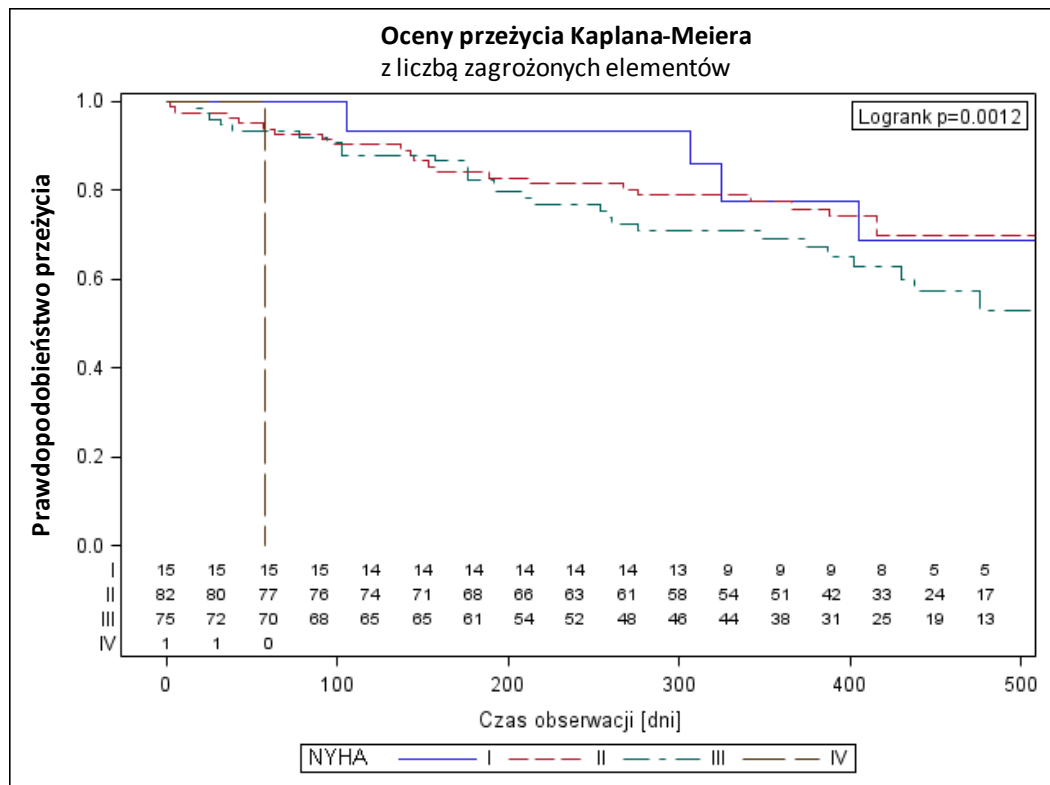
- I: 0,69; II: 0,70; III: 0,54; IV: 0,0 (zero);
- Kwartył dolny (prawdopodobieństwo, że wystąpi AF jest równe:  $p=0,25$ );
- I: 405 dni; II: 388 dni ; III: 258 dni; IV: 58.

Dla NYHA IV stopnia można wyznaczyć jeszcze :

- medianę: 58 dni (jest to czas w którym prawdopodobieństwo wystąpienia AF wynosi 0,5);

- kwartył górny 58 dni (czas w którym prawdopodobieństwo wystąpienia AF wynosi 0,75);

Wartość kwartyła górnego, mediany i kwartyła dolnego są sobie równe ponieważ w grupie badanej był tylko 1 pacjent w klasie NYHA IV.



Rycina 14. Prawdopodobieństwo przeżycia bez napadu migotania przedsionków, oszacowane metodą Kaplana-Meiera w zależności od stopnia niewydolności serca wg NYHA.

Na podstawie testu log-rank, wykazano istotnie statystycznie niższe prawdopodobieństwo przeżycia chorych o stopniu IV niewydolności serca względem pozostałych (klasy NYHA: I-III).

## 5.6 Powikłania

### 5.6.1 Powikłania leczenia przeciwkrzepliwego

Z danych otrzymanych od chorych w czasie wizyt kontrolnych uzyskano informacje o czterech epizodach krwawienia z przewodu pokarmowego wymagających hospitalizacji i przetoczenia KKCz. Troje z tych pacjentów pobierało leczenie przeciwkrzepliwe (dwoje – acenokumarol, jedno – dabigatran), jeden chory nie pobierał doustnych leków przeciwkrzepliwych, ale krwawienie z przewodu pokarmowego pojawiło się w jego przypadku po włączeniu dializ, podczas których standardowo podaje się niefrakcjonowaną heparynę.

### 5.6.2 Śmiertelność

W okresie obserwacji zmarło 9 osób (5%). Pierwsza z nich (63-letnia kobieta, w III klasie niewydolności wg NYHA) - zmarła przed pierwszą wizytą kontrolną - została wyłączona z analiz statystycznych dotyczących AF z powodu niemożności oceny dotyczącej wystąpienia lub niewystąpienia napadu AF. Przyczyna zgonu tej osoby jest nieznana.

Dwa zgony nastąpiły z przyczyn sercowych. W pierwszym przypadku był to zgon na oddziale kardiologii WS SP ZOZ w Nowej Soli u 61-letniego mężczyzny z frakcją wyrzutową 20%, spowodowany skrajną niewydolnością serca; w drugim - nagły zgon sercowy stwierdzony przez zespół ratownictwa medycznego, który został wezwany do domu 63-letniego mężczyzny, z frakcją wyrzutową 25%. W obu przypadkach, chorzy z epizodami napadowego AF.

Innymi znanymi przyczynami zgonu były: skrajna niewydolności nerek w okresie stosowanej dializoterapii (mężczyzna lat 47, w III klasie niewydolności wg NYHA podczas włączenia do programu) oraz guz mózgu (kobieta, lat 66).

Zgon kobiety 81-letniej poprzedzony był dwukrotną hospitalizacją. Początkowo przyjęta została na oddział ortopedii z powodu złamania przekrętarsowego kości udowej prawej, a następnie przebywała na oddziale wewnętrznym z ostrym uszkodzeniem nerek, ciężką niedokrwistością normocytową i koniecznością przetoczenia 2j. KKCz. Zmarła w domu.

Trzej kolejni mężczyźni zmarli z nieznanymi przyczyn (brak kontaktu z rodziną lub niemożność uzyskania jednoznacznych danych na ten temat). Byli to: 54-letni mężczyzna z frakcją

wyrzutową 20%, 72-letni z frakcją 30%, obaj w III klasie niewydolności wg NYHA i 64-letni z frakcją 35% (II klasa niewydolności przy przyjęciu do programu) .

Tabela 14 zawiera wyniki porównania charakterystyki demograficznej i klinicznej chorych, którzy zmarli i którzy przeżyli w okresie obserwacji.

U chorych, którzy zmarli w okresie obserwacji istotnie statystycznie częściej występowała przewlekła choroba nerek oraz niedomykalność mitralna w stopniu ciężkim w porównaniu do częstości ich występowania w grupie pacjentów, którzy przeżyli. Grupy te różniły się ponadto średnią wielkością frakcji wyrzucania lewej komory oraz wymiarem lewej komory w rozkurczu.

*Tabela 14. Charakterystyka demograficzna i kliniczna chorych w zależności od przeżycia.*

	Przeżycie N=165 (68,8%)	Zgon N=9 (31,2%)	P
Wiek	64,2 ± 10,1	65,8 ± 7,5	0,6533
Płeć męska	121 (73,3%)	6 (66,7%)	0,7041
Przewlekła choroba niedokrwienna serca	118 (71,5%)	5 (55,6%)	0,4515
Nadciśnienie tętnicze	97 (58,8%)	7 (77,8%)	0,3168
Cukrzyca	60 (36,4%)	4 (44,4%)	0,7266
Przewlekła choroba nerek	<b>56 (33,9%)</b>	<b>7 (77,8%)</b>	<b>0,0117</b>
POChP	21 (12,7%)	0 (0,0%)	0,6023
Udar mózgu	18 (10,9%)	0 (0,0%)	0,6003
Kardiomiopatia niedokrwienna	113 (68,5%)	5 (55,6%)	0,4715
Frakcja wyrzutowa	<b>34,0 ± 10,8</b>	<b>26,1 ± 6,5</b>	<b>0,0318</b>
Wymiar końcoworozkurczowy lewej komory	<b>6,0 ± 1,0</b>	<b>6,7 ± 1,2</b>	<b>0,0492</b>
Wymiar lewego przedsionka	4,6 ± 0,7	4,7 ± 0,8	0,5126
Niedomykalność mitralna ciężka	<b>65 (39,4%)</b>	<b>7 (77,8%)</b>	<b>0,0343</b>
NYHA III/IV	<b>70 (42,4%)</b>	<b>7 (77,8%)</b>	<b>0,0795</b>
AF w wywiadach	32 (19,4%)	4 (44,4%)	0,0895
Rytm zatokowy	158 (95,8%)	9 (100%)	1,0000
Profilaktyka pierwotna	129 (78,2%)	8 (88,9%)	0,6862
Zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego	43 (26,1%)	4 (44,4%)	0,2544
Zaburzenia przewodnictwa śródkomorowego	75 (45,5%)	6 (66,7%)	0,3068
Tryb stymulacji			
CTRD	47 (28,5%)	3 (33,3%)	1,000
DDD	28 (17,0%)	1 (11,1%)	
VVI	90 (54,5%)	5 (55,6%)	

W celu wskazania niezależnych predyktorów zgonu przeprowadzono jednowymiarową a następnie wielowymiarową regresję logistyczną z zastosowaniem metody krokowej do selekcji zmiennych (tabela 15).

Wielowymiarowa analiza regresji logistycznej wykazała, że spośród kilku potencjalnych predyktorów zgonu, jedynie przewlekła niewydolność nerek jest wskaźnikiem niezależnym. Ryzyko zgonu u chorych z tym schorzeniem jest blisko siedmiokrotnie większe od ryzyka zgonu chorych, u których to schorzenie nie wystąpiło (dokładnie 6,812).

*Tabela 15. Wyniki jednowymiarowej i wielowymiarowej regresji logistycznej.*

	Analiza jednowymiarowa		Analiza wielowymiarowa	
	Iloraz szans [95% CI]	P	Iloraz szans [95% CI]	P
Przebyte AF	3,32 [0,85 – 13,09]	0,0857	-	
Przewlekła niewydolność nerek	<b>6,81 [1,37 – 33,88]</b>	<b>0,0191</b>	<b>6,81 [1,37 – 33,88]</b>	<b>0,0191</b>
LVEF	<b>0,91 [0,83 – 0,99]</b>	<b>0,0288</b>	-	
LVDD	1,81 [0,99 – 3,31]	0,0541	-	
MR ciężka vs mała	<b>5,38 [1,09 – 26,73]</b>	<b>0,0394</b>	-	
NYHA III/IV vs I/II	4,75 [0,96 – 23,56]	0,0565	-	

## 6. OMÓWIENIE I DYSKUSJA

Przedstawione badanie obserwacyjne ocenia możliwość wykrywania epizodów napadowego bezobjawowego i objawowego migotania przedsionków u chorych z niewydolnością serca, z wszczepionymi układami kardiowertera-defibrylatora z i bez funkcji resynchronizacji. Asymptomatyczne AF w ostatnim czasie stanowi ważny temat badań w kardiologii i neurologii, gdzie upatruje się go jako możliwą przyczynę tzw. kryptogennego udaru mózgu. Wiele publikacji naukowych w dziedzinie kardiologii poświęconych jest ostatnio wykrywaniu w urządzeniach wszczepialnych szybkich rytmów przedsionkowych (AHRE), klinicznego ich znaczenia i implikacji terapeutycznych z tego wynikających. Dotychczasowe obserwacje pacjentów z kardiowerterami-defibrylatorami skupiały się głównie na analizie przyczyn wyładowań wysokoenergetycznych, algorytmów mających na celu unikanie niepotrzebnych terapii wysokoenergetycznych, poprawę skuteczności stymulacji resynchronizującej, wykrywaniu uszkodzeń elektrod i innych powikłań związanych z elektroterapią, m.in. z infekcjami. Wraz z postępem leczenia przy użyciu wszczepialnych urządzeń okazało się, że ich zastosowanie wpływa na wydłużenie przeżycia. W regularnej, wieloletniej obserwacji tych pacjentów pojawiły się problemy, które do tej pory nie były uważane za istotne. Zapisy wewnątrzsercowe dostarczają szeregu różnorodnych informacji o rytmie serca, na które osoby zajmujące się kontrolą ICD/CRTD powinny zwracać szczególną uwagę, zwłaszcza, że epizody migotania przedsionków są u tych pacjentów relatywnie częste i stanowią istotny problem kliniczny.

Dokładność diagnostyczna tych metod zależy od specyfiki użytych algorytmów wykrywających oraz precyzji wyznaczonego progu czułości dla sygnału w kanale przedsionkowym. Dla przykładu algorytm AMS i jego znaczenie pozytywnie oceniane było dla dwujamowych stymulatorów.<sup>59 60</sup> Badanie z monitorowaniem Holterowskim 40 pacjentów z dwujamowymi stymulatorami wykazało, że diagnostyka za pomocą algorytmu „mode switch” adekwatnie identyfikuje 53 z 54 prawdziwych AT/AF epizodów (98,1%) z tylko jednym fałszywie rozpoznanym, krótkim 13-sekundowym klasyfikowanym jako AMS.<sup>61</sup> Dwa inne badania udokumentowały wyższy procent nieadekwatnych AMS związanych z nadczułością przedsionkową.<sup>62 63</sup>

## Migotanie przedsionków - częstość występowania

W dotychczas opublikowanej literaturze nie znaleziono doniesień na temat poruszanego w niniejszej pracy zagadnienia. Dostępna literatura dotyczy głównie epizodów AF u pacjentów ze stymulatorami. Chorych z układami kardiowertera-defibrylatora i CRT-D dotychczas nie obserwowano wyłącznie pod kątem epizodów AF, stąd trudności z porównywaniem danych uzyskanych w pracy z dostępnymi publikacjami naukowymi.

Napadowe migotanie przedsionków w badanej grupie pacjentów (173 chorych) w okresie obserwacyjnym 20 miesięcy, wystąpiło u 54 osób (31,2%). Przeciętne obciążenie migotaniem przedsionków na miesiąc (tzw. ładunek) AF wynosiło średnio 12,4min/miesiąc, mieszcząc się u poszczególnych chorych w zakresie od 0,03 do 3116 min/miesiąc. Mediana czasu trwania wszystkich epizodów obserwowanych u badanych chorych wynosiła 105,5 minut i była różna podczas kolejnych wizyt kontrolnych 20-223 minuty. Najdłuższe napady trwały 41, 109, 113 dni. Spośród wszystkich chorych z arytmia, u 64,8% łączny czas trwania epizodu w miesiącu nie przekraczał 60 minut, u kolejnych 18,5% nie był dłuższy niż 120 minut a u następnych 6% nie dłuższy niż 180 minut. W pojedynczych przypadkach był on dłuższy i wynosił kilka (4,5, 5,5 oraz 6,5) godzin w miesiącu. Blisko 10 godzinne AF wystąpiło u 2 chorych. Maksymalne obciążenie AF na miesiąc to 3116min/mies. Mediana liczby epizodów na kwartał wynosiła 0,55 epizodu/kwartał (91 dni). Czas od włączenia do programu do pierwszego epizodu AF wynosił  $197,8 \pm 135,8$  dni.

Statystycznie zwiększone ryzyko wystąpienia AF, niezależnie od czasu obserwacji, mieli chorzy z wywiadem napadowego migotania przedsionków w przeszłości ( $p=0.0004$ ) i zaburzeniami przewodnictwa przedsionkowo-komorowego ( $p=0.0021$ ). Ponadto ładunek migotania przedsionków na miesiąc był istotnie statystycznie większy u osób z wywiadem AF w przeszłości niż bez takiego wywiadu (48,8 min vs. 3,53 min,  $p=0,0158$ ).

Należy zaznaczyć, że w obserwowanej grupie 33 osoby (19% całej badanej populacji) doświadczyły wielokrotnych epizodów napadowego AF, co oznacza, że 61% pacjentów z epizodami migotania przedsionków miało tych epizodów co najmniej dwa.

Pozostaje to w zgodzie ze stwierdzeniem, że obecność napadowego epizodu arytmii, sprzyja powstawaniu następnego - „AF rodzi AF” (AF begets AF”), ponadto u chorych z niewydolnością serca migotanie przedsionków prowadzi do niewydolności serca i na odwrót

(„AF begets HF” i „HF begets AF”). W praktyce oznacza to, że migotanie przedsionków ma tendencję do nawrotów, ale równocześnie im dłuższy okres trwania rytmu zatokowego i mniejsze obciążenie AF, tym dłuższa szansa na utrzymanie rytmu zatokowego.<sup>64 65</sup>

Podczas 20 miesięcznej obserwacji wystąpiły 3 epizody przetrwałego migotania przedsionków (1,73% w grupie badanej). U dwóch chorych wykonano kardiowersję elektryczną, u jednego z nich była ona nieskuteczna. Drugi pacjent odzyskał rytm zatokowy, ale wkrótce po wypisie ze szpitala zmarł, a przyczyną zgonu rozpoznaną przez zespół ratownictwa medycznego było nagłe zatrzymanie krążenia, którego mechanizmu nie opisano. Odnośnie nawrotu migotania przedsionków u tego chorego nie można się więc wypowiedzieć. U jednego pacjenta, na podstawie danych klinicznych i decyzji lekarza, nie podejmowano próby przywrócenia rytmu zatokowego. Tak więc w okresie obserwacyjnym, u dwóch osób, migotanie przedsionków napadowe przeszło w arytmie utrwaloną (1,2% ogółu chorych, 3,7% w grupie z migotaniem przedsionków).

W 2004r. w JACC ukazały się wyniki badania 110 pacjentów, z wywiadem napadowego migotania przedsionków, którzy zgodnie ze wskazaniami klinicznymi mieli wszczepiony stymulator z funkcją detekcji migotania przedsionków, możliwością gromadzenia zapisów wewnątrzsercowego ekg i byli optymalnie leczeni antyarytmicznie. Odbywali następnie regularne wizyty, w czasie których oceniano obecność objawów związanych z arytmie przedsionkową, wykonywano interrogację urządzenia, spoczynkowe ekg oraz optymalizowano leczenie antyarytmiczne. W czasie 19±11 miesięcy, chorzy odbyli 678 wizyt, aż u 51 pacjentów (46%) w spoczynkowym zapisie ekg stwierdzono AF, a w przeglądanych, zgromadzonych w pamięci urządzeń zapisach ekg stwierdzono je aż u 97 pacjentów (88%). W czasie prowadzonych kontroli, nawrót AF trwający >48h rozpoznany został u 50 (45,5%) pacjentów, przy czym u 19 z nich (38%) była to arytmia zupełnie bezobjawowa. U 11 z tych chorych (16%) urządzenie nie wykazało AF w kolejnym okresie obserwacji trwającym ≥3miesiące, jednak w dalszej obserwacji epizody AF trwające >48h ponownie nawracały. To prospektywne badanie wykazało wysoką predyspozycję do nawrotów arytmii u chorych z wywiadem AF w przeszłości, pomimo adekwatnej terapii antyarytmicznej. Szczególnie godny uwagi jest fakt, że nawrót AF trwający nawet powyżej 48 godzin może być w znaczącym odsetku pacjentów bezobjawowy, zwłaszcza biorąc pod uwagę, że chorzy ci



w przeszłości doświadczali już napadowej arytmii. Nieobecność AF  $\geq 3$  miesiące nie wyklucza więc jego późniejszego, długo trwającego nawrotu.<sup>66</sup>

W badaniu CRYSTAL AF (Cryptogenic stroke and Underlying AF) dotyczącym monitorowania pacjentów 90 dni po przebytych udarach mózgu lub TIA, analiza wyników u 168 pacjentów powyżej 40 r.ż. metodą ciągłego monitorowania rytmu za pomocą wszczepialnego kardiomonitora (ICM) wykazała w 6, 12 i 36 miesiącu obserwacji odpowiednio 8,9%; 12,4% i 30% epizodów AF. W ramieniu ICM w 12 miesiącu stwierdzono, że średni czas od randomizacji do ujawnienia AF wyniósł 84 dni, 79% tych epizodów było niemych klinicznie.<sup>67</sup> Wprawdzie nie byli to pacjenci z niewydolnością serca i kardiowerterami-defibrylatorami, ale informacje te, wskazują na skalę problemu niemego AF w wybranych grupach chorych.

### **Bezobjawowe i objawowe napady AF**

W okresie obserwacji pacjentów w badanej grupie wystąpiło 241 epizodów napadowej arytmii, z których 69 było objawowych, stanowiąc 28,6% wszystkich epizodów AF i dotyczyło 20 osób (37%) z arytmia, co oznacza 11,6% obserwowanych. Pozostałe epizody były bezobjawowe (71,4%). Oznacza to 34 osoby w grupie AF (63%), a 19,7% obserwowanych pacjentów. Objawowe epizody związane były z wyższą częstotliwością rytmu serca podczas zdarzenia ( $p < 0.0001$ ) i dłuższym czasem trwania napadu ( $p = 0.0384$ ). Często także kończyły się wyładowaniem nieadekwatnym 8 chorych (14,8% pacjentów z grupy AF- 4,6% wszystkich chorych). Wśród 20 chorych mających objawowe arytmie, było 6 pacjentów (30%), którzy mieli zarówno bezobjawowe, jak i objawowe arytmie. Nawet długo trwające epizody migotania przedsionków z niższą częstotliwością komór były nieme klinicznie i dopiero wizyta kontrolna prowadziła do wykrycia arytmii (osoby te dla potwierdzenia miały wykonany wówczas także spoczynkowy zapis ekg). Takich pacjentów w badaniu było 3 (5,6% osób z epizodami AF, co stanowi 1,7% ogółu badanych). W obecnym badaniu nie stwierdzono wpływu wieku i płci na częstość występowania zarówno objawowego jak i bezobjawowego AF. Ma to prawdopodobnie związek z tym, że chorzy w badaniu stanowili dość jednolitą grupę wiekową ( $64,3 \pm 10$ ).

Dla porównania we Framingham Heart Study bezobjawowe migotanie przedsionków zostało wykryte u ok. 40% chorych podczas standardowego, wykonywanego dwa razy do roku badania lekarskiego. Było częstsze u mężczyzn i osób starszych.<sup>68</sup>

Dane z rejestru kanadyjskiego - Canadian Registry of Atrial Fibrillation (CARAF) – ujawniły, że 21% chorych mających AF, to chorzy bezobjawowi. Pacjenci z arytmia objawową mieli szybszy rytm komór w trakcie AF, częściej także nadciśnienie tętnicze, ponadto byli młodszy i płci żeńskiej.<sup>69</sup>

W 2016r. Witkowski i wsp. opublikowali wyniki badania 50 pacjentów z wszczepionymi stymulatorami dwujamowymi z funkcją rejestracji epizodów migotania przedsionków. Włączono do niego wprawdzie tylko chorych z epizodami napadowego AF w wywiadzie. Badanie miało na celu ocenę występowania bezobjawowego migotania oraz ustalenia związku pomiędzy parametrami klinicznymi i obecnością objawów AF. W analizie brano pod uwagę epizody dłuższe niż 1 minuta w zapisie ekg wewnątrzsercowego. Spośród 870 epizodów, większość – 93% - była bezobjawowa ( $p < 0,001$ ), co oznacza trzynaste razy częściej niż objawowe epizody! Większość epizodów trwających do 5 minut była asymptomatyczna, natomiast trwające powyżej 24 godzin były zazwyczaj związane z wystąpieniem objawów ( $p < 0,001$ ). Zaobserwowano ponadto, że bezobjawowe AF występowały częściej w ciągu dnia niż w nocy ( $p < 0,001$ ), związane były z niższą częstotliwością rytmu (Heart Rate HR) w arytmii ( $p = 0,003$ ), większym odsetkiem stymulacji przedsionkowej ( $p = 0,01$ ) i komorowej ( $p < 0,001$ ), płcią męską ( $p < 0,001$ ), obecnością bloku przedsionkowo-komorowego ( $p < 0,003$ ), niższą klasą NYHA ( $p < 0,002$ ), stosowaniem antagonistów kanałów wapniowych ( $p = 0,033$ ) i przyjmowaniem diuretyków ( $p < 0,001$ ).<sup>70</sup>

W zaprezentowanych przez autorkę wynikach nie zaobserwowano wpływu stymulacji przedsionkowej i komorowej na występowanie objawów AF. Natomiast częściej objawy mieli chorzy leczeni ARB ( $p = 0,0189$ ), trend wystąpił także dla wyższej klasy NYHA III/IV° ( $p = 0,0699$ ). Objawowe napady rzadziej mieli chorzy po przebyłym udarze mózgu (0% vs 9,3%,  $p = 0,0074$ ). Można to uznać za argument na potwierdzenie subklinicznego AF, jako podłoża kryptogennego udaru mózgu. Ponadto rzadziej objawowe AF występowały u chorych z POChP (1,4% vs 13,9%,  $p = 0,004$ ), mniejszym wymiarem lewego przedsionka ( $4,5 \pm 0,4$  vs  $4,7 \pm 0,5$ ,  $p = 0,0081$ ), zaburzeniami przewodnictwa przedsionkowo-komorowego (36,2% vs 64,5%,  $p < 0,0001$ ) i śródkomorowego (33,3% vs. 66,3%,  $p < 0,0001$ ), pacjentów leczonych amiodaronem (23,2% vs 38,9%,  $p = 0,0199$  - wolniejszy rytm komór w AF – lepsza tolerancja arytmii), statynami (76,8% vs 91,9%,  $p = 0,0014$ ) oraz lekami moczopędnymi (81,2% vs 90,7%,  $p = 0,0397$ ).

## Subiektywność objawów AF

Badanie MOST (MOde Selection Trial) było badaniem prospektywnym i dotyczyło podgrupy 312 pacjentów z wszczepionymi stymulatorami mającymi możliwość automatycznej detekcji arytmii i zapisywania epizodów szybkich rytmów przedsionkowych (AHREs). Celem obserwacji była ocena korelacji epizodów AT/AF z klinicznymi ich następstwami oraz ocena ich objawowości. Chorym zadawano pytania o objawy podczas wizyt kontrolnych. Na podstawie opracowanego kwestionariusza zadawano każdorazowo 7 pytań o: kołatania serca, ból w klatce piersiowej lub ucisk, krótki oddech, zawroty głowy, nudności, pocenie się, zmęczenie lub osłabienie wyrażone w skali od 1-5. Za objawowych uznawano chorych, którzy mieli dolegliwości o nasileniu w stopniu co najmniej 3 (umiarkowanym). Chorzy wyselekcjonowani zostali z grupy 2010 pacjentów z zespołem chorej zatoki i randomizowani do wszczepienia stymulatora pracującego w trybie stymulacji DDDR vs. VVIR. Czas obserwacji wyniósł 6 lat. AHRE oznaczało rejestrowane przez urządzenie zdarzenie, w którym rytm przedsionków wynosił powyżej 220/min i składał się co najmniej 10 kolejnych pobudzeń. Dalsza analiza ograniczyła się do pacjentów z przynajmniej 1 epizodem AHRE trwającym co najmniej 5 minut. W średnim okresie obserwacji trwającym 27 miesięcy, 160 z 312 pacjentów (51,3%) miało takie zdarzenie. Większość chorych zarówno ze zdarzeniami, jak i bez nich miała objawy 72,4% (w grupie AHRE 82,4%, w grupie bez AHRE 67,1%). Stosowana tym w badaniu skala oceny natężenia objawu, cechowała się czułością (82,4%) i specyficznością (38,3%) a jej pozytywna wartość predykcyjna wynosiła 58,7%. Natomiast czułość i specyficzność detekcji AHREs przez rozrusznik wynosiła 97,6%, przy odsetku fałszywie dodatnich rozpoznań szybkich rytmów przedsionkowych wynoszącym jedynie 2,4%. Zaobserwowano ponadto, że wystąpienie arytmii było niezależnym czynnikiem ryzyka: śmiertelności ogólnej, udaru niezakończonego zgonem oraz migotania przedsionków. Natomiast nie było istotnego wpływu trybu stymulacji na wystąpienie epizodów arytmii przedsionkowej.<sup>71</sup>

W innym doniesieniu z 2009 r. uzyskano wyniki, które poddają w wątpliwość jednoznaczność rozpoznania objawowego migotania przedsionków, pokazując na związane z nim trudności diagnostyczne. Autorzy dokonują krytycznej oceny klasycznych objawów związanych z migotaniem przedsionków. W badaniu, które trwało  $16 \pm 6$  miesięcy i obejmowało 102 kolejnych pacjentów w wieku  $73 \pm 7$  (w tym 59 osób płci męskiej; z powodu

rozwoju AF z formy napadowej do przetrwałej wyłączono z obserwacji 13 chorych). W sumie zgromadzono 1245 epizodów zapisanych w pamięci urządzeń u 66 (74%) z 89 pacjentów. Pacjenci podawali 1141 zdarzeń zależnych od AF. Tylko 240 z nich (21%) korespondowało z rzeczywistym, zapisanym w pamięci stymulatora zdarzeniem arytmii. Czułość i dodatnia wartość predykcyjna objawów, dzięki którym wykryć można AF wynosiła odpowiednio 19 i 21%. Nie znaleziono też istotnie statystycznej różnicy pomiędzy bezobjawową i objawową formą AF uwzględniając takie parametry jak: czas trwania epizodu, wzrost częstotliwości rytmu na początku AF, niewydolność serca oraz leczenie antyarytmiczne. Podsumowując – wielu pacjentów ze stymulatorami i napadowym AF zgłasza objawy związane z występowaniem AF pomimo braku arytmii w zapisach gromadzonych w pamięci urządzenia.<sup>72</sup>

To spostrzeżenie pokrywa się z obserwacjami pochodzącymi z obecnego badania. Objawy podawane przez chorych nie są specyficzne. Wielokrotnie zadawane podczas wizyt kontrolnych pytania, z jednej strony być może uwrażliwiły chorych na odczuwanie arytmii, z drugiej, odpowiedzi chorych niekiedy wydawały się być sprowokowane chęcią spełnienia oczekiwań osoby pytającej.

Nie gromadzono danych dotyczących objawów sugerujących AF przy braku epizodów w zapisie wewnątrzsercowym, gdyż nie było to celem pracy. Warto jednak podkreślić, że z podobnymi do opisywanych powyżej obserwacjami autorka wielokrotnie spotkała się w codziennej praktyce klinicznej. Pacjenci zgłaszali objawy sugerujące epizody arytmii, podczas gdy w zapisie wewnątrzsercowym takich zdarzeń nie było. Najbardziej jednoznacznymi co do „symptomatyki” w grupie chorych z kardiowerterami są wyładowania nieadekwatne ( $p < 0.0001$ ), nie są one jednak objawem AF, tylko niekorzystnym skutkiem terapii wysokoenergetycznej, związanym z niedoskonałością algorytmów różnicujących implementowanych w tych urządzeniach.

### **Trafność rozpoznania AF**

Skuteczność wykrywania AT/AF przez urządzenia uzyskana przez autorkę jest bardzo wysoka, spośród 241 epizodów urządzenia nie rozpoznały 3 epizodów (1,2% zdarzeń): dwóch o częstości rytmu komór około 100/min. (poniżej progu detekcji VT/VF) rozpoznanych podczas wizyty kontrolnej i jednego, którego częstości rytmu nie udało się dokładnie ustalić –

do umiarowienia chorej doszło samoistnie podczas hospitalizacji w innym szpitalu. We wszystkich trzech sytuacjach dotyczyło to chorych z wszczepionymi urządzeniami typu ICD-VR, więc urządzeń bez możliwości detekcji sygnału przedsionkowego.

Dla porównania w badaniu obserwacyjnym, które trwało dwa lata (The Atrial High Rate Episodes in Pacemaker Patients – A-HIRATE) i przeprowadzone zostało wśród 427 chorych z wywiadem AT/AF (96 pts) – grupa II i bez AT/AF(331 pts) – grupa I, którym wszczepiono stymulatory dwujamowe, wykazano: 93% trafność rozpoznania AHRE przez urządzenie. Jednocześnie zaobserwowano, że czas do pojawienia się pierwszego epizodu AT/AF był istotnie statystycznie krótszy w grupie drugiej, a obciążenie arytmia (ładunek – burden) było statystycznie wyższe. W ciągu 24 miesięcy od implantacji pierwszy epizod AT/AF wystąpił u 88,6% pacjentów z wywiadem arytmii, u 53,8% u chorych bez wcześniejszego wywiadu.<sup>73</sup>

Również w zaprezentowanej pracy obserwuje się istotne statystycznie różnice w wartości ładunku migotania przedsionków, na miesiąc obserwacji: niższe wartości tego wskaźnika obserwowano u osób bez wywiadu AF i wyższe u obciążonych występowaniem tej arytmii w wywiadzie (3,53 min vs. 48,8 min). Natomiast podobny, przeciętny czas obserwacji zarówno grupy chorych, u których wystąpił przynajmniej jeden napad AF jak i tych u których żadnego napadu AF nie obserwowano (odpowiednio  $414,6 \pm 100$  oraz  $407,0 \pm 105,3$  dni,  $p=0,66$ ), świadczy o tym, że inne czynniki niż czas obserwacji i leczenie przy pomocy urządzeń, miały wpływ na wystąpienie napadu migotania przedsionków w tym badaniu.

### **Czy więcej elektrod znaczy lepiej dla różnicowania arytmii?**

Nieliczne doniesienia naukowe, które dotyczą osób z wszczepionymi kardiowerterami-defibrylatorami ukierunkowane są na detekcję epizodów migotania przedsionków. Zdecydowana ich większość dotyczy analizy przyczyn wyładowań nieadekwatnych oraz zastosowania telemonitoringu do szybkiego wykrywania AF i ewentualnych implikacji terapeutycznych z tego wynikających. W pracy AF najczęściej było wykrywane w urządzeniach ICD-DR 15/29 pts (51,7%), następnie CRT-D 18/50 pts (36%), najrzadziej w ICD-VR 21/94 pts (22,3%). Jak wyżej wspomniano, skuteczność wykrywania AT/AF przez urządzenia jest w bardzo wysoka, urządzenia nie rozpoznały tylko 3 epizodów AF i to tylko u chorych z ICD-VR (1,2% zdarzeń). Być może uzyskane wyniki spowodowane są

niedostateczną detekcją AF w urządzeniach jednojamowych, które stało się przyczyną wyraźnej różnicy w częstości występowania epizodów AF między chorymi z ICD-VR i DR 22,3% vs. 51,7% ( $p=0.0222$ ) oraz w prawdopodobieństwie przeżycia bez napadu tej arytmii, który w kwartylu dolnym wynosi dla ICD-DR 258 dni, a dla ICD-VR 416 dni. Natomiast obserwowany brak istotnej różnicy czasu przeżycia bez AF między grupą ICD-DR a CRT-D (258 vs. 261 dni,  $p=0.526$ ) może mieć związek zarówno z dobrą detekcją AF w obu urządzeniach, jak i dobrą odpowiedzią na leczenie stymulacją resynchronizującą.

Wśród 54 chorych z epizodami arytmii, 8 chorych (22 epizody) miało wyładowania nieadekwatne, spowodowane nieprawidłową detekcją migotania przedsionków. Wyładowania nieadekwatne w przebiegu migotania przedsionków istotnie statystycznie częściej obserwowano u osób młodszych ( $57,7\pm 6,2$  lat vs.  $66,1\pm 7,9$ ,  $p<0,0001$ ), wyłącznie u mężczyzn (8 osób, 22 epizody – 100%,  $p=0,0098$ ), z mniejszym wymiarem lewego przedsionka ( $4,4\pm 0,4$  vs  $4,6\pm 0,5$ ,  $p=0,0124$ ), większym końcoworozkurczowym wymiarem lewej komory ( $6,3\pm 0,9$  vs  $5,8\pm 0,6$ ,  $p=0,0164$ ) oraz pacjentów przyjmujących AT II (40,9% vs 20,1%,  $p=0,323$ ); rzadziej przy zaburzeniach przewodnictwa przedsionkowo-komorowego (odpowiednio 61,6% vs 4,5%,  $p<0,0001$ ) i śródkomorowego (60,7% vs 18,2%,  $p=0,0001$ ), u przyjmujących diuretyki (63,6% vs 90,4%,  $p=0,0017$ ) oraz amiodaron (0% vs 37,9%,  $p=0,0004$ ).

W doniesieniach naukowych, których jednak nie można bezpośrednio przenosić na poczynione w pracy obserwacje, ponieważ nie prowadzono statystyk dotyczących wszystkich występujących u tych chorych wyładowań nieadekwatnych a jedynie tych spowodowanych AF, stwierdzono, że czynnikami predysponującymi były: w badaniu MADIT II migotanie przedsionków (HR:2.9;  $p<0.01$ ), palenie papierosów (HR:1.61;  $p=0.03$ ), wartość ciśnienia tętniczego rozkurczowego  $\geq 80$  mmHg (HR:2.25;  $P=0.04$ ).<sup>74</sup>

W badaniu z 2011r. wywiad napadowego migotania przedsionków (HR:2.0;  $p<0.01$ ) i wiek poniżej 70 r.ż. (HR:1.8;  $p=0.01$ ) istotnie zwiększały ryzyko dostarczenia nieadekwatnej terapii wysokoenergetycznej.<sup>75</sup>

W innej pracy z 2015r. młodszy wiek  $\leq 56$ r.ż. (HR:1.68;  $p=0.043$ ), napadowe AF (HR:3.0; $p=0.0002$ ), udar mózgu (HR:2.23;  $p=0.024$ ) i niestosowanie diuretyków (HR:1.72; $p=0.039$ ) wskazywały na grupę z większym ryzykiem wyładowań nieadekwatnych.<sup>76</sup>

W urządzeniach do terapii wysokoenergetycznej, odpowiednia detekcja przedsionkowa w ICD-DR i CRT-D daje większą potencjalnie możliwość rozróżniania epizodów AT/AF niż w ICD-VR. Teoretycznie mogłaby więc wpływać na zmniejszenie nieadekwatnych interwencji urządzenia. Doniesienia naukowe nie są jednak jednoznaczne w tym względzie.

Badanie prowadzone w latach 1996-2006 w Centrum Uniwersyteckim w Leiden, gdzie do analizy w okresie obserwacyjnym trwającym  $41 \pm 18$  miesięcy włączono 1544 pacjentów z wszystkimi typami urządzeń (ICD-VR, -DR, CRT-D) ogółem 13% osób doświadczyło wyładowań nieadekwatnych (odpowiednio ICD-VR 15%, -DR 15%, CRT-D 10%), w tym z powodu AF w poszczególnych typach urządzeń odpowiednio: ICD-VR 48%, ICD-DR 45%, CRT-D 43%. Nie wykazano zatem istotnej różnicy w częstości występowania terapii nieadekwatnych w trzech różnych typach urządzeń.<sup>77</sup>

Podobne wyniki uzyskali Theuns i wsp. na grupie 29 pacjentów z ICD-VR i 31 z ICD-DR ( $p=0.77$ ).<sup>78</sup>

Jodko i wsp. grupę 190 pacjentów (w tym 54 z ICD-DR) obserwowali przez  $34 \pm 22$  miesiące. Zanotowali 19,2% terapii nieadekwatnych, wśród nich aż 42,2% spowodowanych było przez epizody AT/AF. Ogółem do nieprawidłowej detekcji arytmii na podstawie zapisów z urządzeń doszło u 64 pacjentów (33,6%). Częstsze wyładowania nieadekwatne w grupie ICD-VR niż w grupie-DR spowodowane były przez AF i szybki rytm zatokowy, natomiast tak samo częste w przypadku wystąpienia szybkiego częstoskurczu nadkomorowego.<sup>79</sup>

Friedman i wsp. przeprowadzili badanie porównujące detekcję częstoskurczów nadkomorowych i związanych z nimi wyładowań nieadekwatnych u 400 osób, które wszczone miały ICD-DR, ale podzielone zostały na dwie grupy: optymalnej detekcji jedno- lub dwujamowej ze zminimalizowanym odsetkiem stymulacji komorowej w obu grupach. W ramieniu VR wystąpiło 39,5% nieadekwatnych detekcji, w ramieniu DR 30,9%. Wykazano więc małą, ale znaczącą redukcję wyładowań z powodu tachyarytmii nadkomorowych (8,6%) w urządzeniach z detekcją dwujamową.<sup>80</sup>

Przy zastosowaniu określonego programowania urządzeń i włączania nowych algorytmów różnice na korzyść ICD-DR są jeszcze bardziej przekonujące. Dla przykładu w badaniu DECREASE-study największa redukcja terapii i wyładowań nieadekwatnych występowała w ICD dwujamowych zaprogramowanych na detekcję 187/min dla VT i 240/min dla VF

w porównaniu do jednojamowych ICD zaprogramowanych konwencjonalnie - 171/min. dla VT i 214/min dla VF ( $p < 0,001$ ).<sup>81</sup> W OPTION-study wieloośrodkowym badaniu klinicznym z udziałem 462 pacjentów, zastosowano w ramieniu DDD algorytm PARAD+ różnicujący nadkomorową i komorową arytmie oraz SafeR algorytm do unikania stymulacji komorowej, uzyskując dzięki temu zmniejszenie ilości wyładowań nieadekwatnych w porównaniu do ramienia VVI ( $p = 0,015$ ).<sup>82</sup>

Rozwój terapii resynchronizującej związany z rozszerzającym się zakresem wskazań i rosnącą stale liczbą chorych z zaawansowaną niewydolnością serca skłonił Chen i wsp. do oceny czynników sprzyjających powstawaniu wyładowań nieadekwatnych (Inappropriate Shock Therapy, IST) w grupie chorych z CRT-D porównując ją z chorymi z grupy ICD. Poddano analizie 185 pacjentów ICD/CRT-D (100/85). W czasie  $21 \pm 13$  miesięcy 18 chorych doświadczyło 35 wyładowań nieadekwatnych. Wykazano istotnie statystycznie niższe skumulowane ryzyko IST w grupie chorych z CRT vs. ICD - 5% vs 19% w czasie 24 miesięcy. Ponadto wyładowania spowodowane były często migotaniem przedsionków: 28 epizodów zaobserwowane u 9 osób. Dalsze, przeprowadzone przez autorów analizy statystyczne pokazały, że najsilniejszym, niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia IST było w tym badaniu AF/AT, a wniosek końcowy popierał hipotezę, że wszczepienie CRT redukuje ilość zdarzeń AF chorym po wszczepieniu urządzenia do terapii resynchronizującej.<sup>83</sup>

### **Czynniki prognostyczne wystąpienia AF**

W obserwowanej grupie niezależnymi czynnikami ryzyka zwiększającymi prawdopodobieństwo wystąpienia migotania przedsionków były: AF w wywiadzie (HR:2.57;  $p = 0.0009$ ) oraz ciężka niedomykalność mitralna (HR, III vs I stopień: 8.47;  $p = 0.0012$ ). Spośród ocenianych parametrów znaczenie również miały wyższa klasa NYHA oraz zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego. Nie udowodniono zależności pomiędzy wiekiem, płcią, wielkością LA, frakcją wyrzucania, schorzeniami towarzyszącymi czy stosowanymi lekami a częstotliwością występowania AF. Związane jest to przypuszczalnie z względnie małą grupą chorych, którzy już z definicji mieli znacznie obniżoną EF (warunek wszczepienia urządzenia) i nie różnili się znacząco ww. parametrami w obu wyodrębnionych grupach (AF+ vs. AF-). Jako odniesieniem do uzyskanych wyników można posłużyć się kilkoma czynnikami predysponującymi do wystąpienia AF, z wybranego piśmiennictwa.



Dokładną analizę rozpowszechnienia AF w populacji chorych z niewydolnością serca oszacowano w ALPHA study. Łącznie obserwowano 3513 chorych, wśród nich było 21,3% osób z AF. Rozpowszechnienie AF było większe u chorych w starszym wieku (OR 1,04/rok,  $p < 0.001$ ), w kardiomiopatii o etiologii innej niż niedokrwienne (OR 2,34,  $p < 0.001$ ), rośnie także ze wzrostem klasy NYHA III-IV vs. I-II ( $p < 0.001$ ). Obecność AF prowadziła ponadto do pogorszenia wydolności serca, co oznacza, że AF ma wpływ na jej przebieg.<sup>84</sup>

W 2015r. ukazała się publikacja dotycząca stratyfikacji ryzyka progresji napadowego i przetrwałego migotania przedsionków do utrwalonego AF.<sup>85</sup> W obserwacji trwającej  $72,7 \pm 58,3$  miesięcy; 38,7% napadowe migotanie przedsionków (FAP) przeszło w utrwalone AF (>7 dni) z częstością 10,7% na rok. Niezależne czynniki ryzyka przejścia arytmii z napadowej w utrwaloną to: wiek, wymiar lewego przedsionka (decydujące znaczenie miała wielkość  $LAD \geq 50\text{mm}$ ), stopień niedomykalności mitralnej (MR) i blok przedsionkowo-komorowy. W badaniu CARAF- Canadian Registry of AF czynnikami tymi były przebyta choroba serca i wiek.<sup>86</sup> Natomiast EHS – Euro Heart Survey – określiło akronimem HATCH score pięć czynników ryzyka utrwalenia migotania przedsionków: H- hypertension, A-age, T – transient ischaemic attack lub stroke (2pkt), C- COPD, H- heart failure (2 pkt).<sup>87</sup> Biorąc pod uwagę wielkość lewego przedsionka jako pojedynczy parametr, we Framingham Heart Study obserwowano np. 42% wzrost ryzyka z każdym wzrostem wielkości LA o 5mm, w CARAF Study ryzyko rosło już od niewielkiego powiększenia LA 40-45mm, a jeszcze wcześniej, gdy przedsionek był bardziej powiększony.<sup>88</sup> Uważa się, że niedomykalność mitralna powoduje zwiększenie ryzyka progresji arytmii w umiarkowanej i ciężkiej MR, która wywołuje wzrost ciśnienia w lewym przedsionku i jego naprężenie (stretching).<sup>89</sup> Uwzględniając inne badania<sup>90</sup> i biorąc pod uwagę jeszcze inne czynniki zauważono, że znaczna liczba chorych z napadowym AF, rozwija klinicznie jawny zespół chorej zatoki lub blok przedsionkowo-komorowy wymagający wszczęcia stymulatora. Tak więc zaburzenia wytwarzania bodźców, jak i zaburzenia przewodzenia są wśród chorych z napadowym AF częstsze niż w populacji ogólnej.

### **Rutynowe wizyty ambulatoryjne chorych co 3-6 miesięcy a nadzór „remote monitoring”.**

Badania dotyczące pacjentów, u których implantowano ICD/CRT-D z możliwością detekcji zdarzeń poprzez „Home monitoring” podkreślają coraz większą rolę tych systemów w intensywnym nadzorze nad chorymi z niewydolnością serca i zastosowaną elektroterapią.<sup>92</sup>

Udowodniono, że stałe 24-godzinne monitorowanie w porównaniu z rutynowymi wizytami ambulatoryjnymi co 3-6 miesięcy pozwala zarówno na szybsze wykrycie arytmii (w tym AF), jak również zdarzeń związanych z uszkodzeniami elektrod, wyczerpywaniem baterii urządzenia, integralnością systemu, itp. Jednocześnie wpływa to również na szybkość podejmowania decyzji terapeutycznych.

Aktualne obserwacje potwierdzają, że informacja o niektórych zdarzeniach arytmii powstałych w okresie 20 miesięcy rutynowego „follow-up”, w porównaniu do codziennego raportowania zdarzeń niepożądanych, cechuje się niewątpliwie późniejszą informacją o migotaniu przedsionków (41, 112, 119 dni). Być może wcześniejsza diagnostyka AF pozwoliłaby na szybkie a nie standardowe (po średnio 4 tygodniowym leczeniu przeciwkrzepliwym) kardiowersje AF. U kilku chorych natomiast, mielibyśmy pełne informacje o ewentualnych, arytmicznych przyczynach zgonu.

### **Leczenie przeciwkrzepliwie a udary w grupie AF+**

W czasie badania 27 (50%) pacjentów, u których wystąpiły epizody AF otrzymywało leczenie przeciwkrzepliwie (kontynuacja lub rozpoczęcie leczenia w trakcie badania). Pozostałym chorym - 27 osób (50%), mimo epizodów migotania przedsionków w EGM, nie włączono leczenia przeciwkrzepliwego. Były to osoby z krótkimi (poniżej 4 – 5 min) i pojedynczymi w badaniu epizodami bezobjawowego AF. W czasie trwania badania u nikogo nie wystąpił udar, ani epizod przejściowego niedokrwienia mózgu. W odniesieniu do tej obserwacji można przytoczyć wyniki RATE Registry, obejmującego 5000 pacjentów z ICD i stymulatorami, w którym jednoznacznie stwierdzono, że ściśle określone, krótkie epizody AT/AF nie wiążą się ze zwiększeniem ryzyka zdarzeń klinicznych w porównaniu do pacjentów bez udokumentowanych AT/AF.<sup>93</sup>

### **Śmiertelność w badanej grupie**

Na podstawie posiadanych przeze mnie danych o przyczynach zgonów obserwowanych pacjentów, wielowymiarowa analiza regresji logistycznej wykazała, że predyktorem zgonów w tej grupie była przewlekła niewydolność nerek, która prawie siedmiokrotnie zwiększała ryzyko zgonu. Dane z literatury porównujące grupę chorych, którzy zmarli z tymi, którzy przeżyli po wszczepianiu ICD/CRTD wskazują, że istotnie wyższą śmiertelność była obserwowana u pacjentów z: zaburzeniami gospodarki lipidowej, wysoką

klasą NYHA, niską wartością EF, w podeszłym wieku, z cukrzycą, niewydolnością nerek, migotaniem przedsionków, nadciśnieniem tętniczym, po interwencjach urządzenia i modyfikacji terapii.<sup>94</sup>

## 7. WNIOSKI

- Napadowe epizody AF u pacjentów z niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową występują u 1 / 3 chorych.
- Dwie trzecie napadów AF to epizody bezobjawowe.
- Bardzo wysoka skuteczność wykrywania arytmii przez urządzenia wszczepialne umożliwia wykorzystanie zapisów wewnątrzsercowych do dokładnej oceny zaburzeń rytmu serca u pacjentów z wszczepionymi urządzeniami, zwłaszcza układami ICD-DDD i CRT.
- Szczególnie narażeni na pojawianie się epizodów AF są chorzy z wywiadem napadowego migotania przedsionków, obecnością ciężkiej niedomykalności mitralnej i wyższą klasą niewydolności serca wg NYHA. Objawowe napady AF są przyczyną hospitalizacji, wyzwalają wyładowania nieadekwatne i pogorszą wydolność serca.

## 8. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Współczesne urządzenia do elektroterapii serca mają rozbudowane liczne algorytmy pozwalające rejestrować różnego rodzaju arytmie. Dzięki tym dodatkowym funkcjom, które w stymulatorach antyarytmicznych mają na celu przede wszystkim detekcję groźnych dla życia arytmii komorowych, można wykrywać również przedzisionkowe arytmie napadowe (AHRE- Atrial High Episodes). Przedstawione prospektywne badanie obserwacyjne prowadzone wśród pacjentów ambulatoryjnych z niewydolnością serca, rytmem zatokowym i wszczepionymi układami ICD-VR, -DR oraz CRT-D udowodniło przydatność i celowość monitorowania arytmii nadkomorowych w tej grupie chorych. Do badania włączono 174 kolejnych pacjentów (73% badanych stanowili mężczyźni, 27% - kobiety), którzy w okresie od 1.09.2014 do 30.04.2016 odbywali wizyty w Poradni Kontroli a WSSP ZOZ w Nowej Soli. Większość tych chorych, układ ICD/CRT-D miała wszczepiony w Szpitalu w Nowej Soli (170 chorych). Kryterium wyłączenia było stwierdzenie w czasie wizyty kwalifikacyjnej migotanie przedzisionków. Wizyty kontrolne, podczas których m.in. analizowano zapisy elektrokardiogramów wewnątrzsercowych i poszukiwano epizodów migotania przedzisionków, planowane były w okresie co trzy miesiące ( $\pm$  1 miesiąc). W ciągu 20 miesięcy obserwacji przeprowadzono 901 wizyt stwierdzając, że napadowe epizody AF u tych chorych są częste (31,2% pacjentów – 241 epizodów) i wielokrotne (61%). Czynnikiem predisponującym do nich są wywiad napadowego migotania przedzisionków (37% vs 13,5%), zaburzenia przewodnictwa przedzisionkowo-komorowego (42,6% vs. 20,2%) i wyższa klasa NYHA – III/IV. Większość tych zdarzeń jest bezobjawowa (71,4%). Objawowe napady są przyczyną hospitalizacji, wyzwalając wyładowania nieadekwatne (15% chorych z grupy, w której wystąpiło AF) i pogorszenie wydolności serca. Występują częściej u osób z ciężką niedomykalnością mitralną, leczonych ARB, napady te charakteryzują się wyższą częstością rytmu komór w czasie epizodu i dłuższym czasem trwania arytmii. Bezobjawowe epizody AF rzadziej pojawiają się natomiast u chorych z POChP, przebyłym udarem mózgu, mniejszym wymiarem lewego przedsionka, zaburzeniami przewodnictwa przedzisionkowo-komorowego i śródkomorowego, stosujących w leczeniu amiodaron, diuretyki i statyny. Objawy podawane przez chorych nie są specyficzne. Grupa pacjentów z kardiowerterami-defibrylatorami, to osoby już z obniżoną znacznie frakcją wyrzutową lewej komory, powiększoną lewą komorą

i zazwyczaj powiększonym lewym przedsionkiem. Obserwuje się u nich polipragmazję (co najmniej 5 leków) i wielochorobowość (liczne schorzenia współistniejące np.: choroba wieńcowa serca – w grupie badanej – 70,7%, nadciśnienie tętnicze - 59,8%, cukrzyca - 36,8%, niewydolność nerek - 36,2%, POCHP -12,1%, przebyte epizody niedokrwienne mózgu – 10,3%). Skuteczność wykrywania arytmii – AT/AF - przez ICD/CRT jest bardzo wysoka. Spośród 241 epizodów AF, urządzenia nie wykryły 3 epizodów (1,2% zdarzeń) i miało to miejsce w tylko kardiowerterach jednojamowych. W przeprowadzonym badaniu epizody migotania przedsionków wystąpiły najczęściej u pacjentów z wszczepionymi ICD-DR (51,7%), następnie CRT-D (36%), najrzadziej natomiast z ICD-VR (22,3%). Przełożyło się to na prawdopodobieństwo przeżycia bez tej arytmii – odpowiednio ICD-DR – 258 dni, CRT-D 261 dni i ICD-VR-416 dni. Dla porównania chorzy z grupy ICD-DR stanowili 17,2% włączonych do badania obserwacyjnego, CRT-D – 29,3%, ICD-VR – 53,5%. Na podstawie uzyskanych w badaniu danych o przyczynach zgonów obserwowanych pacjentów, wielowymiarowa analiza regresji logistycznej wykazała, że predyktorem zgonów w tej grupie była przewlekła niewydolność nerek, która prawie siedmiokrotnie zwiększała to ryzyko. Ścisła obserwacja ambulatoryjna w formie wizyt kontrolnych, a jeszcze lepiej telemonitoringu stanowi ważny element prowadzenia chorych z niewydolnością serca. Narzędzie diagnostyczne jakim są zapisy wewnątrzsercowego ekg, odpowiednio interpretowane przez wyszkolone osoby mają duże znaczenie przy podejmowaniu dalszych decyzji terapeutycznych.

## 9. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

### Abstract

Contemporary equipment for electrotherapy of the heart has an extended number of algorithms allowing the register various types of arrhythmias. Thanks to this extra function, which in arrhythmic stimulators, above all, has the goal of detecting life threatening ventricular arrhythmias, it is possible to discover also paroxysmal atrial arrhythmias (AHRE – Atrial High Episodes). The presented prospective observational research, which was carried out among outpatients with heart trouble, sinus rhythm and implanted ICD-VR, ICD-DR and CRT-D devices, has proven the appropriateness and targeting of monitoring supra-ventricular arrhythmia in this group of patients. A further 174 patients were included in the research (73% of the cohort were men, 27%, women), who in the period from 1.09.2014 to 30.04. 2016 were outpatients at the Control Clinic and WSSP ZOZ in Nowa Sol. The majority of these patients had an ICD/CRT-D device implanted at the Nowa Sol Hospital (170 patients). The exclusion criterion was the presence of atrial fibrillation at the time of the qualifying interview. Regular checkups were planned every three months ( $\pm 1$  month), during which, among other things, intracardiac electrocardiogram records were analyzed for atrial fibrillation episodes. Over a period of 20 months' observations 901 examinations were carried out, confirming that paroxysmal AF episodes in these patients were frequent (31,2% of patients – 241 episodes) and repeated (61%). Factors predisposing to them are a history of paroxysmal atrial fibrillation (37% vs. 13,5%), atrioventricular conduction disturbances (42,6% vs. 20,2%) and higher NYHA class – III/IV. The majority of these events are without symptoms (71,4%). Symptomatic attacks are the cause of hospitalization, evoking inappropriate shock therapy (15% of patients with AT/AF in this group) and a deterioration in the efficiency of the heart. This appears more frequently in individuals with a severe mitral regurgitation, treated with ARB, characterized by a high frequency ventricular rate during an episode and with a longer period of arrhythmia. Nonsymptomatic AF episodes appeared, on the other hand, more seldom in patients with POChP, a history of stroke, a smaller sized left atrium, atrioventricular and intraventricular conduction disturbances, and in treated amiodaron, diuretics and statins. Symptoms reported by patients are nonspecific.

The group of patients with cardioverter defibrillators are persons already with a significantly reduced left ventricular ejection fraction, an enlarged left ventricular and usually an enlarged left atrium. Dominant features are polypharmacy (at least 5 medications) and multi-disease (numerous co-morbidities, e.g.: coronary heart disease – in the study group – 70,7%; hypertension – 59,8%; diabetes – 36,8%; renal disorder – 36,2%; COPD – 12,1%; a history of ischemic episodes – 10,3%). The effectiveness in discovering arrhythmia – AT/AF – through ICD/CRT is very high. Among 241 AF episodes, the device failed to detect 3 episodes (1,2% of events) only in ICD-VR. In this study atrial fibrillation episodes occurred most often in patients with implanted ICD-DR (51,7%), next CRT-D (36%), while most seldom with ICD-VR (22,3%). This translates into the likelihood of survival without this arrhythmia – respectively ICD-DR, 258 days; CRT-D, 261 days; and IDC-VR, 416 days. For comparison, patients in the IDC-DR group constituted 17% of those included in the observational study; CRT-D, 29.3%; and ICD-VR, 53,5 %. On the basis of the data obtained in the study on the cause of death of the observed patients, a multidimensional logical regression analysis showed that the predictor of death in this group was chronic renal failure, which increased the risk by almost sevenfold. A strict outpatient observation in the form of regular checkups, and even better telemonitoring constituted an important element in preventing heart attacks in patients. Diagnostic equipment such as intracardiac ECG records, appropriately interpreted by trained personnel have a great significance when taking further therapeutic decisions.



## 10. BIBLIOGRAFIA

- 
- <sup>1</sup> ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons; *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:2085-105
- <sup>2</sup> Sacks CA, Jarcho JA, Curfman GD, „PARADIGM-HF trial shifts in Heart-Failure Therapy”, *N Engl J Med.*; 2014; 371:993-1004
- <sup>3</sup> Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H i wsp., „Cardiac resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events”, *NEJM* 2009;361(14):1329-38
- <sup>4</sup> Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H i wsp., „ESC GUIDELINES for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; 2016”
- <sup>5</sup> Poole JE, Johnson GW, Hellkap AS, Anderson J i wsp., „Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure”; *N Engl J Med.* 2008;359(10):109-17
- <sup>6</sup> Anderson DR, Flether D, Scherschel JA, Easley AR, „Pacemaker-induced inappropriate cardioverter-defibrillator shock: an usual case of arrhythmia induction”; *Heart Rythm*, 2011; 8(2):328-30
- <sup>7</sup> van Rees JB, Boerleffs CJ, de Bie MK, Stijnen T i wsp., „Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks: incidence, predictors and impact on mortality”; *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(5):556-62
- <sup>8</sup> Haines DE, Wang Y, Curtis J, „Implantable cardioverter-defibrillator registry risk score models for acute procedural complications or death after implantable cardioverter-defibrillator implantation”; *Circulation*; 2011; 123(19):2069-76
- <sup>9</sup> Schloss EJ, Auricchio A, Kurita i wsp., „How common is new onset atrial fibrillation in single chamber ICD patients sub-analysis from the Pain-Free SST Study”; *Circulation*, 2015; 132:A17946
- <sup>10</sup> Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW i wsp., „Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming”; *NEJM* 2012;367(24):2275-2283
- <sup>11</sup> Kuhlkamp V, Dornberger V, Mevis C, Suchalla R i wsp. „Clinical experience with the new detection algorithms for atrial fibrillation of a defibrillator with dual chamber sensing and pacing”; *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1999; 10: 905-915
- <sup>12</sup> Friedman PA, McClelland RL, Bamlet WR, Acosta H i wsp., „Dual-chamber versus single chamber detection enhancements for implantable defibrillator rhythm diagnosis: the detect supraventricular study”; *Circulation.* 2006;113(25):2871-2879

- 
- <sup>13</sup> Ricci RP, Quesada A, Almendral j, Arribas F i wsp., „Dual chamber implantable cardioverter defibrillators reduce clinical adverse events related do atrial fibrillation when compared with single-chamber defibrillators: subanalysis of the DATAS trial”; *Europace*. 2009; 11(5):587-93
- <sup>14</sup> Dewland TA, Pellegrini CN, Wang Y, Marcus GM i wsp., „Dual-chamber implantable cardioverter defibrillator selection is associated with increased complication rates and mortality among patients enrolled in the NCDR implantable cardioverter-defibrillator registry”; *J Am Coll Cardiol*; 2011,58(10);1007-1013
- <sup>15</sup> Sticherling Ch, Zabel M, Spencker S, Meyerfeldt U i wsp., „Comparision of a novel, single-lead atrial sensing system with a dual-chamber mplantable cardioverter-defibrillator system in patients without antibradycardia pacing indications: results of a randomized study”; *Circ. Arrhytm. Electrophysiol* 2011,4;56-63
- <sup>16</sup> Hindricks G, Pokushalov E, Urban L, Taborsky M i wsp., „ Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation: results of the XPECT trial”; *Circ. Arrytm. Electrophysiol.*; 2010, 3(2); 141-147
- <sup>17</sup> Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW i wsp., „Subclinical AF and risk of stroke”; *N Engl J Med.*; 2012; 366(120-129)
- <sup>18</sup> Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB, „Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study”; *Stroke*; 1991, 22(8):983-988
- <sup>19</sup> Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, „Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation”; *N Engl J Med.*; 2014;370(26):2478-86
- <sup>20</sup> Choe WC, Passman RS, BrachmannJ, Morillo CA i wsp., „A comparison of atrial fibrillation monitoring strategies after cryptogenic stroke (from the Cryptogenic Stroke and Underlying AF Trial)”; *Am J Cardil*; 2015; 116(6):889-93
- <sup>21</sup> Brachmann J, Morillo CA, Sanna T, Di Lazarro i wsp., „Uncovering Atrial Fibrillation Beyond Short-Therm Monitoring in Cryptogenic Stroke Patients: Three-Year Results From Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation trial”; *Circ Arrytm Electrophysiol* 2016;9(1): e003333
- <sup>22</sup> Hart RG, Pearce LA, Aquilar MI, „Meta-analysis; antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation”; *Ann Intern Med.*; 2007 146(12); 857-867
- <sup>23</sup> Ruwald AC, Bloch ThomsenPE, Gang U, Jørgensen RM i wsp., „New onset atrial fibrillation predicts malignant arrhythmias in post-myocardial infarction patients—a Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification after acute Myocardial Infarction (CARISMA substudy)”; *Am Heart J*; 2013; 166(5):855-63
- <sup>24</sup> Benezet-Mazuecos J, Rubio JM, Cortes M, Iglesias JA i wsp., „Silent ischaemic brain lesions related to atrial high rate episodes in patients with cardiac implantable electronic devices”; *Europace*; 2015;17(3):364-9
- <sup>25</sup> Healey JS, Conolly SJ, Gold MR, Israel CW i wsp., *op.cit.*

- 
- <sup>26</sup> Mullens W, Grimm RA, Verga T, Dresing T i wsp., „Insights from a cardiac resynchronisation optimization clinic as part of a heart failure disease management program”; J Am Coll Cardiol; 2009; 53:765-7
- <sup>27</sup> Borleffs CJ, Ypenburg C, van Bommel RJ, Delgado V i wsp., „Clinical importance of new-onset atrial fibrillation after cardiac resynchronization therapy”; Heart Rythm; 2009; 6(3):305-10
- <sup>28</sup> Fumagalli S, Valsecchi S, Boriani G, Gasparini M i wsp., „Comparison of the usefulness of cardiac resynchronisation therapy in three age-groups (<65, 65-74, ≥75 Years) (from the InSync/InSync ICD Italian registry)”; Am J Cardiol. 2011; 107(10):1510-6
- <sup>29</sup> Daubert C., Behar N, Martins RP, Marbo P. i wsp., „Avoiding non-responders to cardiac resynchronisation therapy:a practical guide”; European Heart Journal; 2016; pii:ehw 270 – Epub ahead of print
- <sup>30</sup> Boerfels CJ, Ypenburg C, van Bommel RJ, Delgado V i wsp., „Clinical importance of new onset atrial fibrillation after cardiac resynchronisation therapy”; Heart Rythm 2009; 6:305-310
- <sup>31</sup> Leclercq C, Padeletti I, Cihak r, Ritter p i wsp., CHAMP Study investigators. „Incidence of paroxysmal atrial tachycardias in patients treated with cardiac resynchronisation therapy and continuously monitored by device diagnostics”; Europace 2010; 12:71-77
- <sup>32</sup> Runwald AC, Pietrasi G, Goldenberg I, Kutyla V i wsp., „The effect of intermittent atrial tachyarrhythmia on heart failure or death in cardiac resynchronisation therapy with defibrillator versus implantable cardioverter-defibrillator patients: a MADIT-CRT substudy”; J Am Coll Cardiol; 2014; 63:1190-1197
- <sup>33</sup> *Ibidem*
- <sup>34</sup> Santini M, Gasparini M, Landolina M, Lunati M i wsp., „Device detected atrial tachyarrhythmia predict adverse outcome in real-world patients with implantable biventricular defibrillators”; J AM Coll Cardil 2011; 57:167-172
- <sup>35</sup> Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnet L, McShane J i wsp., „The European Heart Rythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification”; Europace; 2014; 16:965-972
- <sup>36</sup> Camm AJ, Kirhof P, Lip GY, Savelieva I i wsp., „Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the ESC”; Eur Heart J; 2010; 31(19):2369-429
- <sup>37</sup> Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA i wsp., „Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia”; Circulation; 1994; 89:224-227
- <sup>38</sup> Kirhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H i wsp., „Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from consensus conference organized by the German Atrial

---

Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rythm Association"; *Europace*; 2007; 9:1006-1023

<sup>39</sup> Israel CW, Grönefeld G, Ehrlich JR, Li YG i wsp., „Long-term risk of reccurent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: Implications for optimal patient care"; *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:47-52

<sup>40</sup> Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW i wsp., *op.cit.*

<sup>41</sup> Hindricks G, Pokushalov E, Urban L, Taborsky M i wsp., *op.cit.*

<sup>42</sup> Boriani G, Diemberger I, Ziacchi C, Valzania C i wsp., „AF burden is important – fact or fiction"; *Int J Clin Pract*; 2014; 68(4):444-452

<sup>43</sup> Kaufman ES, Israel CW, Nair GM, Armaganijan L i wsp., „ Positive predictive value of device detected atrial high-rate episodes at different rates and durations: an analysis from ASSERT"; *Heart Rythm*; 2012; 9(8):1241-6

<sup>44</sup> Orlov MV, Ghali JK, Araghi-Niknam M, Sherfese L i wsp., „Asymptomatic atrial fibrillation in pacemaker recipients: incidence, progression, and determinants based on the atrial high rate trial". *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007; 30(3):404-11

<sup>45</sup> Boriani G, Diemberger I, Zacchi M, Valzania B i wsp., „AF burden is important- fact or fiction?" *Int J Clin Pract* 2014; 68:408-9

<sup>46</sup> Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel MD i wsp., *op.cit.*

<sup>47</sup> Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE i wsp., „The relationship between daily atrial tachyarrythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk:the TRENDS study"; *Circ Arrythmia Electrophysiol*; 2009; 2(5); 474-480

<sup>48</sup> Botto GL, PadelettiL, Santini M, Capucci A i wsp., „Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring: crucial implications for the risk of thromboembolic events"; *J Cardiovasc Electrophysiol*; 2009; 20(3);241-8

<sup>49</sup> Boriani G, Glotzer TV, Santini M, West TM i wsp. „Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of>10000 patients from the SOS AF project(Stroke preventiOn Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices"; *Eur Heart J*; 2014; 35(8):508-16

<sup>50</sup> Kirhoff P, Benussi S, Kotecha D, Ahlson A i wsp., „2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS" *Europace*, 2016(18):1609-1678

<sup>51</sup> Rosenfeld LE, Patel AS, Ajmani VB, Holbrook RW i wsp., „Compliance with remote monitoring of ICD/CRTDs in real world population" – *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014 Jul; 37(7):820-7

<sup>52</sup> Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, Heinrich u i wsp., „Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): randomised controlled trial"; *Lancet*; 2014 Aug. 16;384(9943):583-90

- 
- <sup>53</sup> Ricci RP, Pignalberi C, Landolina M, Santini M i wsp., „Ventricular rate monitoring as tool to predict and prevent atrial fibrillation-related inappropriate shocks in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy defibrillators”; Heart 2014 Jun;100(11):848-54
- <sup>54</sup> Guevara-Valdivia ME, Echegaray-Trelles A, Hernandez J, Codero-Perez L de J i wsp., „Remote monitoring and follow up of implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization therapy devices”; Arch cardiol Mex. 2011 Apr-Jun; 81(2);92-9
- <sup>55</sup> Zoppo F, Facchin D, Molon G, Zanotto G i wsp., „Improving atrial fibrillation detection in patients with implantable cardiac devices by means of a remote monitoring and management application”; Pacing Clin. Electrophysiol; 2014, 37; 1610-18
- <sup>56</sup> Martin DT, Bersohn MW, Waldo AL., Wathen MS i wsp., „Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation in patients with implanted defibrillator and cardiac resynchronization devices”; Eur. Heart J; 2015; 36(26):1660-8
- <sup>57</sup> Otterstad JE, Froeland G, St John Sutton MG i wsp., „Accuracy and reproducibility of biplane two-dimensional echocardiographic measurements in left ventricular dimensions and function”; Eur Heart J; 1997;18:507-13
- <sup>58</sup> Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E i wsp., „European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation”, Eur J Echocardiogr.; 2010;11:307-332
- <sup>59</sup> Pollak WM, Simmons JD, Interian A, Jr et al.; „Pacemaker diagnostics: a critical appraisal of current technology”; Pacing Clinical.Electrophysiol;. 2003; 26: 76-98
- <sup>60</sup> Passman RS, Weinberg KM, Freher M, et al., “Accuracy of mode switch algorithms for detection of atrial tachyarrhythmias. J Cardiovasc Electrophysiol”; 2004; 15: 773-777
- <sup>61</sup> *Ibidem*
- <sup>62</sup> Hammel E, Bertrand B, et al., „Appropriate detection of guidant pacemaker stored electrograms assessed by centralized arrhythmia workstation”; Pacing Electrophysiol 2003; 23: 680
- <sup>63</sup> Israel CW, Gascon D, Nowak B et I wsp., “Diagnostic value of stored electrograms in single-lead VDD system”; Pacing Clin Electrophysiol; 2000; 23:1801-1803
- <sup>64</sup> Thihalolipavan S, Morin DP. Heart Fail Clin , „Atrial fibrillation and congestive heart failure”; 2014; 10(2):305-18
- <sup>65</sup> Lo LW, Chang HY, Scherlag BJ, Lin YJ i wsp., „Temporary suppression of Cardiac Ganglionated Plexi Leads to Long-Term suppression of Atrial Fibrillation: Evidence of Early Autonomic Intervention to Break Vicious Cycle „AF begets AF”; I Am Heart Assoc. 2016.5(7) pii:e003309

- 
- <sup>66</sup> Carsten W, Israel, Gerian Grönfeld, Joachim R Ehrlich, Yi-gang Li i wsp., „Long term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device. Implications for optimal patient care”; JACC, 43(1), 2004;47-52
- <sup>67</sup> Choe WC, Passman RS, Brachmann J, Morillo CA i wsp., *op.cit.*
- <sup>68</sup> Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA, „Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation: 30-year follow-up in the Framingham Study”; JAMA 1985; 254:3449-3453
- <sup>69</sup> Kerr C, Boone J, Conolly S, Greene M, i wsp., „Follow-up of atrial fibrillation: The initial experience of the Canadian Registry of atrial fibrillation”, Eur Heart J 1996,17:48-51
- <sup>70</sup> Witkowski M, Bissinger A, Grycewicz T, Lubiński A, „Asymptomatic atrial fibrillation in patients with atrial fibrillation and implanted pacemaker”; International J Cardiol. 2016. S0167-5273(16)33302-02
- <sup>71</sup> Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, Sweeney MO i wsp., „ Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke”; Circulation 2003; Apr 1; 107(12),1614-9
- <sup>72</sup> Quirino G, GiammariaM, Corbucci G, Pistelli P i wsp., „Diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation in patients with implanted pacemakers: relationship to symptoms and other variables.”; Pacing Clin Electrophysiol. 2009 Jan;32(1):91-8
- <sup>73</sup> Orlov MV, Ghali JK, Araghi-Niknam M, Sherfese L i wsp., *op.cit.*
- <sup>74</sup> Daubert JP, Zareba W, Cannom DS., McNitt S i wsp., „Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks in MADIT II: frequency, mechanisms, predictors and survival impact”; JAmCollCardiol, 2008; 51(14);1357-65
- <sup>75</sup> JB van Rees, CJW Borleffs, MK de Bie, T Stijnen i wsp., „Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks: incidence, predictors and impact on mortality”; JACC; 2011, 57(5):556-562
- <sup>76</sup> Thenma T, Yokoshiki H, Mizukami K, Mitsuyama H i wsp., „Predictors and proarrhythmic consequences of inappropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy”; Circ J.; 2015; 79(9):1920-7
- <sup>77</sup> JB van Rees, CJW Borleffs, MK de Bie, T Stijnen i wsp., *op.cit.*
- <sup>78</sup> Theuns DA, Klootwijk AP, Goedhart DM, Jordaens LJ, „Prevention of inappropriate therapy in implantable cardioverter-defibrillators: results of a prospective, randomized study of tachyarrhythmia detection algorithms”; JACC; 2004; 44(12):2362-7
- <sup>79</sup> Jodko Ł, Kornacewicz-Jach Z, Kaźmierczak J, Rzeuski R i wsp., „Inappropriate cardioverter-defibrillator discharge continues to be a major problem in clinical practice”; Cardiol J. 2009;16(5):432-9
- <sup>80</sup> Friedman PA, McClelland RL, Bamlet WR, Acosta H i wsp., *op.cit.*

- 
- <sup>81</sup> Schwab JO, Bonnemeier H, Kleemann T, Brachmann J i wsp., „Reduction of inappropriate ICD therapies in patients with primary prevention of sudden cardiac death: DECREASE study”; *Clin Res Cardiol.* 2015; 104(12):1021-32
- <sup>82</sup> Kolb C, Sturmer M, Sick P, Reif S i wsp., „Reduced risk for inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks with dual-chamber therapy compared with single-chamber therapy: results of the randomized OPTION study”; *JACC Heart Fail*, 2014; 2(6):611-9
- <sup>83</sup> Chen Z, Kotecha T, Crichton S, Shetty A i wsp., „Lower incidence of inappropriate shock therapy in patients with combined cardiac resynchronisation therapy defibrillators compared with patients non-CRT defibrillators”; *Int J Clin Pract.* 2013; 68(8):733-9
- <sup>84</sup> De Ferrari GM, Klersy C, Ferrero P, Fantoni C, „Atrial fibrillation in HF patients: prevalence in daily practice and effect on the severity of symptoms. Data from the ALPHA study registry” *Eur J Heart Fail*, 2007; 9(5):502-9
- <sup>85</sup> Sung Il Im, Kwang Jin Chun, Seung-Jung Park, Kyoung-Min Park i wsp., „Long term prognosis of paroxysmal atrial fibrillation and predictors for progression to persistent or chronic atrial fibrillation in the Korean population”; *J Korean Med. Scj.* 2015; 30(7): 895-902
- <sup>86</sup> Kerr CR, Humpries KH, Talajic M, Klein GJ i wsp., „Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of atrial fibrillation”; *AM Heart J.* 2005; 149:489-496]
- <sup>87</sup> Jahnagir A, Muraka S, „Progression of paroxysmal to persistent atrial fibrillation factors promoting the HATH score”; *J Am Cardiol.* 2010; 55:732-734
- <sup>88</sup> Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB i wsp., „Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Study”; *JAMA.* 1994; 271:840-844
- <sup>89</sup> De Sisti, Leclercq JF, Halimi F, Fiorello P i wsp., „Evaluation of time course and predicting factors of progression of paroxysmal or persistent atrial fibrillation to permanent atrial fibrillation”; *Pacing Clin Electrophysiol*, 2014; 37:345-355
- <sup>90</sup> Gomes JA, Kang PS, Matheson M, Gough WB i wsp., „Coexistence of sick sinus rhythm and atrial flutter-fibrillation”; *Circulation.* 1981; 63:80-86
- <sup>91</sup> van den Berg MP, van Gelder IC, „Atrial fibrillation and sinus node dysfunction”; *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38:1585-1586
- <sup>92</sup> Varma N, „Rationale and design of prospective study of the efficacy of a remote monitoring system used in implantable cardioverter defibrillator follow-up the Lumos-T Reduces Routine Office Device Follow-Up Study TRUST”; *Am Heart J.* 2007; 154(6):1029-34
- <sup>93</sup> Swyrlin S, Orlov MV, Beneditt DG, DiMarco JP i wsp., „Clinical implications of brief device-detected atrial tachyarrhythmias in a cardiac rhythm management device population: results from the registry of atrial tachycardia and atrial fibrillation episodes”; *Circulation.* 2016 134(16):1130-1140

---

<sup>94</sup> Lelakowski J, Pudło J, Lelakowska-Pieła M, Rydlewska A i wsp.; „Arrythmia, device interventions and mortality analysis in patients with implanted cardioverter-defibrillator with/without resynchronisation therapy in dilative cardiomyopathy in primary prevention of sudden cardiac death”; Pol Merkur Lekarski. 2016;40(238):216-22