

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

lek. Wojciech Telec

**„Migotanie przedsionków
w ostrych zespołach wieńcowych”**

ROZPRAWA NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

Promotor: dr hab. n. med. Artur Baszko

II Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii
Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

POZNAŃ, 2021

Pracę dedykuję moim bliskim, którzy nieustająco motywują mnie i wspierają na wybranej drodze zawodowej.

Docentowi Arturowi Baszko, za wsparcie naukowe, ogromną pomoc przy realizacji niniejszego opracowania, a przede wszystkim za cenny czas spędzony zawodowo i naukowo w Pracowni Kardiologii Interwencyjnej, składam najszczerze podziękowania.

I.	Spis treści	
II.	WYKAZ SKRÓTÓW	6
III.	WSTĘP	9
1.1.	MIGOTANIE PRZEDSIONKÓW (AF) – WPROWADZENIE	9
1.2.	DEFINICJA I EPIDEMIOLOGIA MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW	9
1.3.	POSTACI MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW	10
1.4.	CZYNNIKI RYZYKA MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW	10
1.5.	ELEKTROFIZJOLOGIA MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW	11
1.6.	MECHANIZMY PATOFIZJOLOGICZNE PROWADZĄCE DO MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW	12
1.7.	IMPLIKACJE KLINICZNE WYSTĄPIENIA AF	12
1.8.	DWUKIERUNKOWA ZALEŻNOŚĆ POMIĘDZY AF A INNYMI JEDNOSTKAMI CHOROBY	13
1.9.	WPŁYW AF NA ŚMIERTELNOŚĆ	13
1.10.	OCENA RYZYKA WYSTĄPIENIA UDARU – SKALE RYZYKA	14
1.11.	OCENA RYZYKA WYSTĄPIENIA KRWAWIENIA – SKALE RYZYKA	15
1.1.2	<i>Skala HAS-BLED</i>	15
1.12.	PROFILAKTYKA UDARU MÓZGU I ZATOROWOŚCI SYSTEMOWEJ – ANTYKOAGULACJA FARMAKOLOGICZNA	16
1.13.	PROFILAKTYKA UDARU MÓZGU I ZATOROWOŚCI SYSTEMOWEJ – INNE METODY	16
1.14.	CHOROBA NIEDOKRWIENNA SERCA A MIGOTANIE PRZEDSIONKÓW	17
1.15.	OSTRE ZESPOŁY WIEŃCOWE - EPIDEMIOLOGIA	18
1.16.	STRATYFIKACJA RYZYKA W OSTRYCH ZESPOŁACH WIEŃCOWYCH	18
1.1.3	<i>Ocena ryzyka kalkulatorem GRACE</i>	18
1.1.4	<i>Inne skale oceny ryzyka w OZW</i>	19
1.1.5	<i>Skale oceny ryzyka krwawienia po OZW</i>	19
1.1.6	<i>Ograniczenia wymienionych skal oceny ryzyka</i>	19
1.17.	LECZENIE OSTRYCH ZESPOŁÓW WIEŃCOWYCH	20
1.18.	MIGOTANIE PRZEDSIONKÓW W OSTRYCH ZESPOŁACH WIEŃCOWYCH	20
1.19.	WPŁYW MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW NA PRZEBIEG OZW	21
1.20.	CZYNNIKI RYZYKA WYSTĄPIENIA MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW W OZW	21
1.21.	OZW ZE WSPÓLISTNIEJĄCYM AF ISTOTNYM PROBLEMEM DIAGNOSTYCZNYM	22
1.22.	OZW ZE WSPÓLISTNIEJĄCYM AF ISTOTNYM PROBLEMEM TERAPEUTYCZNYM	22
1.23.	PARADOKS INTENSYWNOŚCI LECZENIA W STOSUNKU DO RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO	23
1.24.	WPŁYW LECZENIA NA ROKOWANIE	23
IV.	CEL PRACY	25

V. MATERIAL I METODY	25
1.25. MATERIAL.	25
1.26. METODY	26
1.27. MIEJSCE PRZEPROWADZENIA BADANIA.	27
1.28. ANALIZA STATYSTYCZNA.....	27
1.29. ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ.....	27
VI. WYNIKI.....	28
1.30. CHARAKTERYSTYKA BADANEJ GRUPY.	28
4.1.2 Choroby współistniejące.	28
4.1.3 Postać kliniczna OZW.	29
4.1.2 Podstawowe parametry echokardiograficzne.	30
1.31. INTERWENCJE WIĘCOWE.....	31
4.1.3 Koronarografia.	31
4.1.2 Dostęp naczyniowy do zabiegu.....	33
4.1.3 Wynik koronarografii.	33
4.1.4 Wynik koronarografii – analiza wielowymiarowa.	35
4.1.5 Rewaskularyzacja.....	36
1.32. OCENA RYZYKA - SKALA GRACE.....	37
4.1.6 Ocena ryzyka dla hospitalizacji.....	37
1.33. POSZCZEGÓLNE TYPY KLINICZNE AF – WYNIKI W PODGRUPACH.....	39
4.1.2 Charakterystyka badanych podgrup pacjentów.	40
4.1.3 Postać kliniczna OZW w badanych podgrupach migotania przedsionków.	42
4.1.2 Dostęp naczyniowy.	43
4.1.3 Wynik koronarografii w podgrupach pacjentów z różnymi formami AF.	44
4.1.4 Rewaskularyzacja w podgrupach I-IV.....	46
4.1.5 Szczegółowe informacje dotyczące zabiegu PCI.	47
4.1.6 Parametry echokardiograficzne w poszczególnych badanych podgrupach.	49
4.1.2 Farmakoterapia.....	51
4.1.3 Stratyfikacja ryzyka w skali GRACE – w podgrupach I-IV.....	53
4.1.4 GRACE przy wypisie – ryzyko 6-miesięczne.	54
4.1.5 Długość hospitalizacji w zależności od manifestacji klinicznej migotania przedsionków.	56
1.34. POWIKŁANIA.	56
4.1.6 Zgony.....	59
4.1.2 Kardiowersja podczas hospitalizacji.....	59
4.1.3 Implantacja stymulatora serca	60

4.1.4	<i>Ryzyko w skali GRACE a powikłania.</i>	60
4.1.5	<i>Powikłania – analiza wieloczynnikowa.</i>	61
VII.	OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA.	62
1.35.	CHARAKTERYSTYKA BADANYCH PODGRUP PACJENTÓW.	63
1.36.	KORONAROGRAFIA I REWASKULARYZACJA.	64
1.37.	RYZYKO W SKALI GRACE.	66
1.38.	POWIKŁANIA.	67
1.39.	PARADOKS INTENSYWNOŚCI LECZENIA.	68
1.40.	OGRANICZENIA BADANIA.	69
VIII.	WNIOSKI	71
IX.	STRESZCZENIE.	72
X.	ABSTRACT.	73
XI.	PIŚMIENNICTWO:	75
XII.	SPIS RYCIN I TABEL.	85
1.41.	RYCINY.	85
1.42.	TABELE.	86
XIII.	ZAŁĄCZNIKI.	89
1.43.	ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ.	89

II. Wykaz skrótów.

ABC – (*age, biomarkers, clinical history*) - skala ryzyka ABC

ACE-I (*angiotensin-converting-enzyme inhibitor*) – inhibitor konwertazy angiotensyny

ACS (*acute coronary syndrome*) – ostry zespół wieńcowy

ACT (*activated clotting time*) – czas krzepnięcia po aktywacji

AF (*atrial fibrillation*) - migotanie przedsionków,

AGRIIS (*Australian GRACE Risk Score Intervention Study*) – badanie AGRIS

AHA (*American Heart Association*)– Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne

aPTT (*activated partial thromboplastin time*) – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji

ARC-HBR (*Academic Research Consortium for High Bleeding Risk*) – skala ryzyka ARC-HBR

ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities Study*)- badanie ARIC

BMS (*bare-metal stent*) – stent metalowy

CABG (*coronary artery bypass graft*) – pomostowanie aortalno-wieńcowe

CAF (*chronic atrial fibrillation*) – utrwalone migotanie przedsionków

CCS (*Canadian Cardiovascular Society*) – Kanadyjskie Towarzystwo Sercowo-Naczyniowe

CHNS – choroba niedokrwienna serca

CRT-D (*cardiac resynchronisation therapy - defibrillator*) - stymulator resynchronizujący z funkcją defibrylacji

CRUSADE (*Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines*) – skala ryzyka CRUSADE

CS (*coronary sinus*) – zatoka wieńcowa

CTK – ciśnienie tętnicze krwi

CTO (*chronic total occlusion*) – przewlekła niedrożność tętnicy wieńcowej

DAPT (*dual antiplatelet therapy*) – podwójna terapia przeciwplateletowa

DES (*drug-eluting stent*) – stent uwalniający lek

EORP-AF (*The EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation*) – badanie EORP-AF

EKG - elektrokardiogram

ESC (*European Society of Cardiology*) – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

GFR (*glomerular filtration rate*) – współczynnik przesączania kłębuszkowego

GRACE – *Global Registry of Acute Coronary Events 2.0*

HNF – heparyna niefrakcjonowana

hs-cTnI – troponina sercowa wysokiej czułości

ICD (*implantable cardioverter - defibrillator*) – wszczepialny kardiowerter-defibrylator

INR – (*international normalized ratio*) – międzynarodowy współczynnik znormalizowany

IRA (*infarct-related artery*) – tętnica odpowiedzialna za zawał

IVC (*inferior vena cava*) – żyła główna dolna

IQR (*interquartile range*) – rozstęp międzykwartylny

LAA (*left atrial appendage*) – uszko lewego przedsionka

LBBB (*left bundle branch block*) – blok lewej odnogi pęczka Hisa

LVEF (*left ventricular ejection fraction*) – frakcja wyrzutowa lewej komory

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

NOAC – (*novel oral anticoagulants*) nowe doustne leki przeciwkrzepliwe

Nomad-AF - *Noninvasive monitoring for early detection of atrial fibrillation*

NS – niewydolność serca

NSTE-ACS (*non-ST-elevation acute coronary syndrome*) – ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST

NSTEMI (*non-ST-elevation myocardial infarction*) – zawał serca bez uniesienia odcinka ST

NT-proBNP – N-końcowy fragment peptydu natriuretycznego B

OAC (*oral anticoagulants*) - doustne leki przeciwkrzepliwe

OMT (*optimal medical therapy*) – optymalna farmakoterapia

ORBIT (*Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation*) – skala ORBIT

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

OZW – ostry zespół wieńcowy

PAF (*paroxysmal atrial fibrillation*) – napadowe migotanie przedsionków

PCI (*percutaneous coronary intervention*) – przezskórna interwencja wieńcowa

PL-ACS (*Polish Registry of Acute Coronary Syndromes*) – polski rejestr ostrych zespołów wieńcowych

POBA (*plain old balloon angioplasty*) - angioplastyka balonowa

PPM (*permanent pacemaker*) – wszczepialny stymulator serca

PTCA (*percutaneous transluminal coronary angioplasty*) – przezskórna wewnątrznaczyniowa angioplastyka wieńcowa;

RBBB (*right bundle branch block*) – blok prawej odnogi pęczka Hisa

SBP (*systolic blood pressure*) – skurczowe ciśnienie tętnicze

SD – (*standard deviation*) odchylenie standardowe

SOR – Szpitalny Oddział Ratunkowy

SR (*sinus rhythm*) - rytm zatokowy

STE-ACS (*ST-segment elevation acute coronary syndrome*) – ostry zespół wieńcowy z uniesieniem odcinka ST

STEMI (*ST-elevation myocardial infarction*) – zawał serca z uniesieniem odcinka ST

SVC (*superior vena cava*) – żyła główna górna

TIA (*transient ischaemic attack*) – przemijający napad niedokrwieny

TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) – skala TIMI

TSH (*thyroid-stimulating hormone*) – hormon tyreotropowy

VKA (*vitamin K antagonist*) – antagonist witaminy K

ZRM – zespół ratownictwa medycznego.

III. WSTĘP

1.1. Migotanie przedsionków (AF) – wprowadzenie.

Nieregularne tętno współistniejące z osłuchowo stwierdzaną wadą zastawki mitralnej opisano w literaturze medycznej już w XIX wieku (Robert Adams, 1827), natomiast na początku XX wieku po raz pierwszy zarejestrowano tę arytmie w elektrokardiogramie (1909 r., Lewis) (1). Z upływem lat wzrastała świadomość istotności klinicznej rozpoznania tej arytmii, co potwierdziły między innymi obserwacje ze słynnego Badania Framingham, w którym wyraźnie wykazano wyższą śmiertelność i chorobowość u pacjentów z tą arytmie (2–5). Koniec XX i początek XXI wieku to burzliwy rozwój zarówno wczesnej diagnostyki, jak i nowoczesnych metod leczenia tej arytmii, nadal jednak pozostaje ona niezwykle istotnym problemem klinicznym.

1.2. Definicja i epidemiologia migotania przedsionków.

Migotanie przedsionków jest najczęstszą istotną klinicznie arytmie nadkomorową, która charakteryzuje się szybką ($>350/\text{min}$), bezładną aktywacją przedsionków skutkującą utratą prawidłowej ich funkcji skurczowej z szeregiem tego konsekwencji klinicznych (6). Tachyarytmie tej zwykle towarzyszy niemierny rytm komór, który może być przyspieszony, ale też zwolniony lub w zakresie uznawanym za normę, w zależności od szeregu czynników takich jak wiek, postać kliniczna arytmii, farmakoterapia czy funkcja łączy przedsionkowo-komorowego. Zaburzenie funkcji przedsionków prowadzi do szeregu procesów patofizjologicznych i hemodynamicznych czyniących tę arytmie prawdopodobnie najbardziej istotną klinicznie arytmie spotykaną w krajach rozwiniętych.

Szacuje się, iż na całym świecie ponad 33 miliony osób ma migotanie przedsionków (7,8). W Europie częstość występowania tej arytmii u dorosłych ocenia się obecnie na około 3% populacji (9). Najprawdopodobniej liczba ta będzie rosła w najbliższych latach (10,11), co uzasadnia się między innymi zwiększoną długością życia chorych z przewlekłymi chorobami serca (głównie niewydolnością serca i chorobą niedokrwienną), wzrostem liczby pacjentów obciążonych modyfikowalnymi czynnikami ryzyka (np. otyłością, nadciśnieniem tętniczym) oraz zwiększoną wykrywalnością tej arytmii na skutek lepszego dostępu do opieki zdrowotnej i pojawienia się nowych metod detekcji arytmii (m.in. miniaturyzacji urządzeń rejestrujących elektrokardiogram oraz nowymi możliwościami telemedycyny). (12)

Skala problemu wydaje się nawet większa niż dotychczas przypuszczano. Niedawno zakończone polskie badanie screeningowe Nomad-AF („Noninvasive monitoring for early detection of atrial fibrillation”) (13) objęło długotrwałym nieinwazyjnym monitorowaniem rytmu serca 3014 pacjentów

w wieku ≥ 65 roku życia z obszaru całego kraju. Częstość występowania migotania przedsionków w obserwowanej populacji okazała się zaskakująco wysoka – blisko 23 % osób miało AF. W tym aż 41% spośród tych osób – bezobjawową jej postać – tzw. nieme AF.(13)

1.3. Postaci migotania przedsionków.

Dla potrzeb badań naukowych oraz standaryzowania zaleceń klinicznych powstała klasyfikacja wyróżniająca pięć typów AF:

1. AF rozpoznane po raz pierwszy – pierwsze rozpoznanie arytmii, bez względu na czas jej trwania i objawy kliniczne (14);
2. AF napadowe – ustępujące samoistnie lub na skutek interwencji medycznej w czasie do 7 dni;
3. AF przetrwałe – trwające dłużej niż 7 dni, bez względu na sposób ustąpienia arytmii (samoistny lub na skutek kardiowersji);
4. AF długotrwale przetrwałe – trwające > 1 roku, gdy podjęto decyzję o próbie kontroli rytmu;
5. AF utrwalone – zaakceptowane przez lekarza i pacjenta, bez intencji podejmowania prób przywrócenia i utrzymania rytmu zatokowego.

Gdy u pacjenta pojawiają się epizody arytmii spełniające kryteria więcej niż jednej postaci, uznaje się najczęściej występującą formę kliniczną za dominującą i klasyfikuje się chorego do tej najczęstszej obserwowanej u niego postaci, nie stosuje się „podwójnego” nazewnictwa u tego samego pacjenta. Za istotne klinicznie migotanie przedsionków uznaje się epizod tej arytmii trwający dłużej niż 30 sekund. (14)

1.4. Czynniki ryzyka migotania przedsionków.

Migotanie przedsionków często współistnieje z już rozpoznanymi chorobami układu sercowo-naczyniowego, a także z samymi czynnikami ryzyka wystąpienia tych chorób. Współwystępowanie takie jest bardzo silnym predyktorem wystąpienia poważnych komplikacji klinicznych AF, głównie zakrzepowo-zatorowych (15), stąd pacjenci z tej grupy wymagają kompleksowej oceny klinicznej i wdrażania profilaktyki i leczenia.

Klasycznie wyróżnia się sercowo-naczyniowe oraz pozasercowe przyczyny wystąpienia AF. Inne klasyfikacje wyróżniają z kolei czynniki modyfikowalne i niemodyfikowalne. Do najczęstszych czynników ryzyka wystąpienia AF ze strony układu sercowo-naczyniowego zaliczamy: nadciśnienie tętnicze, strukturalne choroby serca (zwłaszcza wady zastawki mitralnej), chorobę niedokrwienną serca, cukrzycę, zapalenie osierdzia, przebyte operacje serca, zespoły preekscytacji, niewydolność serca (niezależnie od jej przyczyny), zespół chorego węzła zatokowego (16).

Wśród pozasercowych przyczyn wymieniane są takie jak: wiek, (17) komponenta dziedziczna (dziedziczne kanałopatie i kardiomiopatie) (18), zaburzenia elektrolitowe, zaburzenia gospodarki hormonalnej (najczęściej nadczynność tarczycy), ostre zakażenia i choroby zapalne, choroby płuc, otyłość, cukrzyca, przewlekła choroba nerek, niska aktywność fizyczna (19–21), ale także intensywne, wieloletnie wyczynowe uprawianie sportów wytrzymałościowych (głównie u mężczyzn) (22,23). Także stosowanie używek – głównie alkoholu i tytoniu, uważane jest za istotny czynnik ryzyka (24). Mężczyźni częściej chorują na migotanie przedsionków i częściej padają ofiarą powikłań tej arytmii (17,25)

Wartym podkreślenia jest fakt, że zdecydowana większość pacjentów z rozpoznanym AF ma już wcześniej postawioną diagnozę istotnych chorób współistniejących. Tylko od 1,6% do 30% (w zależności od autorów i przyjętych przez nich kryteriów rozpoznania chorób współistniejących) pacjentów z migotaniem przedsionków nie jest obciążona istotnymi rozpoznaniem współistniejącymi (26). Dla przykładu w badaniu ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities study), które objęło niemal 16 tysięcy osób z populacji amerykańskiej, wykazano, że u około 60% pacjentów z nowo rozpoznanym AF pojawienie się tej arytmii należy wiązać z popularnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, takimi jak nadciśnienie tętnicze, otyłość, cukrzyca i palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu (21,27,28).

1.5. Elektrofizjologia migotania przedsionków.

Elektrofizjologicznie wyróżnić można migotanie przedsionków ogniskowe i nawrotne. Miocyty spływu żył płucnych do lewego przedsionka są źródłem pobudzeń (powstających w mechanizmie patologicznego automatyzmu, aktywności wyzwalanej lub mikroreentry) inicjujących ogniskowe migotanie przedsionków – szybkie pobudzenia z żył płucnych w przedsionku wywołują migotanie (29,30). Innymi lokalizacjami odpowiedzialnymi za indukcję AF są pobudzenia z żyły głównej dolnej (IVC), żyły głównej górnej (SVC), z zatoki wieńcowej (CS), grzebienia granicznego czy więzadła Marshalla. (31)

Inicjacja i podtrzymanie migotania przedsionków są mechanizmami podlegającymi intensywnym badaniom – poszerzająca się w tym zakresie wiedza pozwala na lepsze zapobieganie i leczenie AF na różnych etapach tej choroby. Spośród szeregu mechanizmów powszechnie uważa się, iż spontaniczna aktywność ognisk ektopowych w żyłach płucnych i samych przedsionkach odpowiada za początek arytmii. W przetrwałym lub utrwalonym AF ważne znaczenie dla podtrzymania arytmii mają różne mechanizmy, spośród których wymienia się m.in.:

- krążące fale pobudzenia („multiple independent wavelets”) - ciągłe przewodzenie niezależnych od siebie małych fal pobudzenia ulegających propagacji w mięśniu przedsionków w pozornie chaotyczny

sposób. Dopóki liczba czół fal nie zmniejszy się poniżej pewnego krytycznego poziomu, podtrzymują one tę arytmie; (32)

- aktywność tzw. rotorów ("reentrant rotors") (33) – fal mikroreentry cechujących się zmiennym obwodem, w przybliżeniu „spiralną” propagacją potencjału, w przeciwieństwie do wyżej opisanych fal o stałej pętli reentry; (34)

- przedsionkowe aktywności o dużej częstości;

- remodeling strukturalny i związany z nim remodeling elektryczny;

- endo-epikardialne podłoże arytmii, szczególnie przetrwałej i utrwalonej jej formy - tzw. „hipoteza podwójnej warstwy”, wskazująca na czynnościową dysocjację potencjałów przedsionkowych endo- i epikardialnych jako mechanizm podtrzymania arytmii. (35)

Powyższe hipotezy i sugerowane mechanizmy wskazują tylko, jak bardzo skomplikowaną i niejednorodną arytmie jest migotanie przedsionków. Mimo dekad badań przy użyciu coraz to nowszych metod, elektrofizjologiczne podstawy AF nadal pozostają kwestią podlegającą burzliwej dyskusji, w której nie brakuje kontrowersyjnych, a nawet sprzecznych ze sobą hipotez.

1.6. Mechanizmy patofizjologiczne prowadzące do migotania przedsionków.

Postępujący proces strukturalnej przebudowy ściany przedsionków (m.in. włóknienie, kumulacja tkanki łącznej i tkanki tłuszczowej, zaburzenia kurczliwości, rozciąganie ścian, martwica miocytów, nacieczenie zapalne, odkładanie się amyloidu) – wszelkie te zmiany powodują niejednorodne przewodzenie i sprzyjają podtrzymaniu arytmii. (36) Ponieważ większość tych zmian jest nieodwracalna, a jednocześnie trwa dość długo – pożądane jest wczesne leczenie przyczyn prowadzących do wyżej wymienionych zmian.

Uważa się, że sama arytmia nasila zmiany w strukturze mikroskopowej i makroskopowej przedsionka ułatwiając niejako powstawanie kolejnych coraz dłuższych epizodów, aż do tak zwanego utrwalenia migotania („AF begets AF”). Ten samonapędzający się mechanizm patofizjologiczny arytmii powinien skłaniać klinicystów do wczesnego jej wykrywania i leczenia.

1.7. Implikacje kliniczne wystąpienia AF.

Przedsionkowa i następnie układowa aktywacja układu krzepnięcia uważana jest za najpoważniejszy problem kliniczny w tej arytmii. Brak efektywnego hemodynamicznie skurczu przedsionka oraz jego strukturalna przebudowa (powiększenie) sprzyjają wytwarzaniu skrzeplin w obrębie przedsionków,

szczególnie w ich uszkach, które szczególnie w krążeniu tętniczym prowadzą do poważnych powikłań zakrzepowo-zatorowych. Kilka badań wskazuje na związek AF także z zakrzepicą żylną, ale jest to temat mniej zbadany i mniej istotny we współczesnej praktyce klinicznej. (37,38)

Powyżej opisane mechanizmy prowadzą do zwiększonej częstości występowania udarów mózgu, przejściowych napadów niedokrwiennych oraz zatorowości systemowej u pacjentów z AF. Udary związane z migotaniem przedsionków obejmują stosunkowo większy obszar i są klinicznie cięższe niż niezwiązane z tą arytmia (3,39,40). Zatorowość systemowa najczęściej dotyczy tętnic kończyn dolnych i tętnic krezkowych i kończy się kalectwem lub przedwczesną śmiercią (41). Istnieje związek między pogorszeniem funkcji poznawczych a AF, najczęściej wiązany z kumulującymi się efektami bezobjawowych epizodów zatorowych w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) - tzw. „mikrozatorowość”. (5,42,43) Część badaczy wiąże zarówno łagodne pogorszenie stanu kognitywnego, jak i w pełni rozwiniętą demencję, a nawet chorobę Alzheimera z tą arytmia – bez względu na przebyte lub nie udary mózgu. Badacze z Mayo Clinic wykazali na dużej próbie pacjentów, iż AF niezwykle często współistnieje z niemymi klinicznie udarami mózgu i współistnienie tych dwóch patologii istotnie zwiększa prawdopodobieństwo pogorszenia funkcji poznawczych. (44)

1.8. Dwukierunkowa zależność pomiędzy AF a innymi jednostkami chorobowymi.

Dobrze opisany jest fenomen dwukierunkowej zależności pomiędzy migotaniem przedsionków a innymi schorzeniami – najczęściej w tym aspekcie przywoływana jest niewydolność serca (45–48) ale również zawały serca (4,49). Pacjenci z rozpoznaną już niewydolnością serca mają znacznie większe ryzyko wystąpienia migotania przedsionków, a sama arytmia predysponuje do rozwinięcia niewydolności serca u pacjentów dotychczas na nią nie cierpiących. Migotanie przedsionków istotnie częściej występuje u pacjentów w trakcie ostrego zespołu wieńcowego jak i później, po ostrej fazie choroby. Liczne postaci kliniczne tej arytmii i jej wciąż niska rozpoznawalność utrudniają postawienie prawidłowej odpowiedzi na pytanie – czy to AF predysponuje do zawału, czy sam zawał serca lub poprzedzająca go subkliniczna choroba niedokrwienna sprzyjają powstaniu arytmii.

1.9. Wpływ AF na śmiertelność.

Badanie Framingham pokazało, że częstość występowania AF koreluje ze śmiertelnością z każdej przyczyny, po skorygowaniu o pozostałe czynniki ryzyka nawet u pacjentów bez żadnych innych klinicznie rozpoznanych chorób układu sercowo-naczyniowego. Migotanie przedsionków ponad

dwukrotnie zwiększało śmiertelność ogólną w tej populacji. W tym samym badaniu zaobserwowano, iż migotanie przedsionków związane jest ze zwiększonym ryzykiem nagłej śmierci sercowej. (2,50,51)

1.10. Ocena ryzyka wystąpienia udaru – skale ryzyka.

Stworzono szereg narzędzi do oceny ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z AF celem ułatwienia klinicystom podjęcia decyzji o leczeniu przeciwkrzepliwym. Aktualnie najbardziej zalecaną skalą oceny ryzyka jest skala CHA₂DS₂-VASc, dla której wykazano, iż lepiej niż poprzednia skala (CHADS₂) przewiduje ryzyko komplikacji zakrzepowo-zatorowych zarówno dla grup niskiego jak i wysokiego ryzyka ich wystąpienia. (52) Kalkulator CHA₂DS₂-VASc uwzględnia szereg względnie łatwych do ustalenia czynników ryzyka – wymienione zostały one w Tabeli 1 (53). Istnieje wiele danych wskazujących na to, iż stosowanie antykoagulacji w oparciu o skalę ryzyka (w szczególności CHA₂DS₂-VASc) poprawia rokowanie w zakresie wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych i śmierci. (54,55)

Aktualne zalecenia ESC z 2016 roku (14) zalecają zintegrowane, wielodyscyplinarne podejście do leczenia AF, ukierunkowane na identyfikację i leczenie chorób współistniejących, szeroko pojętą kontrolę czynników ryzyka, a przy obecności istotnych czynników ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych – stosowanie doustnej przewlekłej terapii przeciwkrzepliwiej. Zasadniczo osoby bez czynników ryzyka wystąpienia incydentu zakrzepowo-zatorowego wg skali CHA₂DS₂-VASc nie wymagają terapii antykoagulantem. W przypadku mężczyzn mających przynajmniej 1 punkt oraz kobiet mających przynajmniej 2 punkty terapia przeciwkrzepliwa prawdopodobnie przyniesie korzyści. Odpowiednio 2 i 3 punkty w tej skali pozwalają z dużo większym prawdopodobieństwem stwierdzić korzyści płynące z terapii OAC. Należy brać pod uwagę także inne niż umieszczone w skali CHA₂DS₂-VASc czynniki ryzyka, choćby stosowane przez chorego używki (w szczególności alkohol), funkcja nerek, wyniki badań laboratoryjnych (na przykład przewlekłe podwyższone wartości hs-cTnI oraz N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B – NT-proBNP (56,57). Doustne leczenie przeciwwzakrzepowe może w tej grupie pacjentów zapobiegać większości udarów niedokrwienych, a także wydłużać ich życie (58,59). Powyższe zalecenia formułują zarówno Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne jak i Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne w swoich wytycznych dotyczących leczenia migotania przedsionków i choroby niedokrwiennej serca. Leki przeciwplatekcyjne odgrywają dużo mniejszą rolę w prewencji udaru u chorych z AF i generalnie nie są rutynowo zalecane w tym wskazaniu. (14,60)

Czynniki ryzyka	Liczba punktów
Zastoinowa niewydolność serca – objawy NS lub obniżona LVEF	+1
Nadciśnienie tętnicze – CTK w spoczynku >140/90 mmHg lub leczenie nadciśnienia	+1
Wiek ≥ 75 lat	+2
Cukrzyca – glikemia na czczo >125mg/dl lub farmakologiczne leczenie cukrzycy	+1
Przebyty udar mózgu, TIA lub inny incydent zakrzepowo-zatorowy	+2
Choroba naczyń – przebyty zawał serca, choroba tętnic obwodowych lub blaszki miażdżycowe aorty	+1
Wiek 65-74 lat	+1
Płeć żeńska	+1

Tabela 1. Kliniczne czynniki ryzyka wystąpienia udaru mózgu, TIA lub zatorowości systemowej uwzględnione w skali CHA₂DS₂-VASc.

1.11. Ocena ryzyka wystąpienia krwawienia – skale ryzyka.

Opracowano szereg skal do oceny ryzyka wystąpienia krwawienia u pacjentów stosujących doustną koagulację. Do najczęściej stosowanych należą HAS-BLED, ORBIT („*Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation*”), najnowsza skala – z 2016 roku – ABC („*Age, biomarkers, clinical history*”) – jedyna używająca markerów biochemicznych jako elementu kalkulacji ryzyka. (61–63) Czynniki ryzyka wystąpienia krwawienia są w dużej mierze jednocześnie czynnikami ryzyka wystąpienia udaru (na przykład podeszły wiek czy nadciśnienie tętnicze). Kalkulacja ryzyka krwawienia nie powinna być zatem rozumiana, jako uzasadnienie niestosowania antykoagulacji, a raczej jako narzędzie wskazujące na potrzebę modyfikacji czynników ryzyka krwawienia oraz wzmożenia czujności klinicznej celem ewentualnego leczenia powikłań.

1.1.2 Skala HAS-BLED.

Przedstawiona w 2010 roku skala umożliwiająca proste oszacowanie rocznego ryzyka poważnego krwawienia (zdefiniowanego jako wewnętrzczaszkowe, lub każde wymagające hospitalizacji, lub spadek poziomu hemoglobiny o >2.0 g/dl. lub transfuzja). (61) Pewnym ograniczeniem tego kalkulatora jest niewielki udział w jego walidacji pacjentów przyjmujących nowe doustne antykoagulanty – podczas kalibrowania tych skal ryzyka leki te były zdecydowanie rzadziej stosowane niż obecnie.

	Czynniki ryzyka	Liczba punktów
H	Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze – <i>SBP >160 mmHg</i>	+1
A	Niewydolność nerek lub uszkodzenie wątroby	+1
S	Przebyty udar mózgu	+1
B	Przebyte krwawienie lub znana predyspozycja do istotnego krwawienia	+1
L	Niestabilne wartości INR (TTR < 60%)	+1
E	Wiek > 65 lat	+1
D	Nadużywanie alkoholu, narkotyków lub przyjmowanie leków zwiększających ryzyko krwawienia (przeciwpłytkowych, NLPZ)	+1

Tabela 2. Kliniczne czynniki ryzyka wystąpienia zagrażającego życiu krwawienia uwzględnione w skali HAS-BLED.

1.12. Profilaktyka udaru mózgu i zatorowości systemowej – antykoagulacja farmakologiczna.

Dobrze udokumentowano w licznych wiarygodnych badaniach redukcję śmiertelności całkowitej u pacjentów z AF na skutek wdrożenia doustnej antykoagulacji. (58) Wyróżnia się dwie główne grupy leków stosowane w tym wskazaniu:

- antagoniści witaminy K (VKA): acenokumarol, warfaryna;
- nowe doustne antykoagulanty (NOAC): apiksaban, dabigatran, edoksaban, riwaroksaban.

1.13. Profilaktyka udaru mózgu i zatorowości systemowej – inne metody.

U pacjentów z bezwzględными przeciwwskazaniami do doustnej antykoagulacji (na przykład po ciężkim krwawieniu o niedającej się kontrolować etiologii) a jednocześnie z dużym ryzykiem udaru, istnieje możliwość mechanicznej okluzji uszka lewego przedsionka (LAA), który jest uznawany za najczęstsze miejsce powstawania klinicznie istotnego materiału zatorowego.

Dostępne są metody przezskórne (np. zatyczka Amplatza czy urządzenie Watchman) (64) oraz chirurgiczne metody zamykania lub wyłączenia LAA. Nadal nie jest jasne, która z tych metod stanowi optymalne rozwiązanie. Kwestię mechanicznego leczenia komplikuje fakt, iż istnieją dane wskazujące na zwiększone wręcz ryzyko udaru w długoterminowej perspektywie u pewnych pacjentów. (65) (66)

1.14. Choroba niedokrwienna serca a migotanie przedsionków.

Choroba niedokrwienna serca jest najczęstszą przyczyną zgonów na całym świecie, a częstość jej występowania zwiększa się. W Europie w ciągu ostatnich 30 lat obserwuje się jednak stopniowy spadek śmiertelności z jej powodu, aktualnie około 20% zgonów w Europie (ok. 1.8 mln osób rocznie) można przypisać chorobie niedokrwiennej serca. (67,68)

Dwa stosunkowo duże europejskie rejestry (EORP-AF oraz PREFER in AF) wskazują, iż około 20-35% pacjentów z jakąkolwiek postacią kliniczną AF ma współistniejącą chorobę niedokrwienną serca, a mniej więcej połowa spośród tych chorych doświadczyła już ostrego zespołu wieńcowego (69,70).

Występowanie zaburzeń rytmu w OZW jest powszechnie znanym problemem klinicznym. Spośród wszystkich zaburzeń rytmu obserwowanych u chorych ze świeżo rozpoznany ostrym zespołem wieńcowym migotanie przedsionków stanowi najczęstsze zaburzenie - do 21% pacjentów z OZW posiada wywiad AF lub ma udokumentowane AF podczas hospitalizacji (71). Najczęstsze wskazywane przyczyny występowania tego zaburzenia rytmu w OZW to: dysfunkcja skurczowa lewej komory, niedokrwienie lub zawał przedsionka, zawał prawej komory, zapalenie osierdzia, uwalnianie endogennych katecholamin, stosowane leki (np. katecholaminy), mechanizmy zapalne, wzrost ciśnienia w przedsionkach, niedokrwienie węzła zatokowego. (49,72,73)

AF jest częstsze w populacji z nowo rozpoznany OZW, niż bez ostrego niedokrwienia – ma to związek zarówno ze współistnieniem wcześniejszej arytmii nakładającej się na nowo rozpoznany incydent wieńcowy, jak i domniemanym bezpośrednim wpływem ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego na indukcję arytmii przedsionkowych (72).

Rokowanie u chorych ze świeżym zawałem serca z jakimkolwiek udokumentowanym migotaniem przedsionków, nawet krótkim i samoograniczającym się epizodem, jest gorsze w porównaniu do pacjentów z utrzymującym się rytmem zatokowym (74). Częściej w takim przypadku obserwuje się dorzut zawału, udar mózgu, niewydolność serca i nagły zgon sercowy (71,74). Nawet krótki okołozawałowy epizod migotania przedsionków wiąże się w długoterminowej obserwacji ze zwiększonym ryzykiem udaru mózgu mimo optymalnego leczenia pozawałowego (75).

Należy jednak podkreślić, że już wyjściowa charakterystyka kliniczna pacjentów z AF wyraźnie różni się od chorych z rytmem zatokowym (chory z AF są starsi, mają gorszą funkcję nerek, niższą frakcję wyrzutową), (71) stąd nie można przyjąć, iż sama arytmia odpowiedzialna jest za gorszy przebieg kliniczny OZW, a raczej należy uznać migotanie przedsionków za pośredni wskaźnik wyjściowo bardziej obciążonej grupy pacjentów.

1.15. **Ostre zespoły wieńcowe - epidemiologia.**

Liczba zawałów serca w Polsce i Europie maleje, także względna liczba zawałów STEMI spada w stosunku do stopniowo rosnącej liczby zawałów serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (76). Polski rejestr ostrych zespołów wieńcowych (PL-ACS) dostarcza szeregu informacji o epidemiologii OZW w Polsce. (77) Częstość występowania zawału serca w Polsce jest nadal wyższa niż w zachodniej Europie – skorygowana względem wieku zachorowalność na zawał w Polsce wyniosła w 2009 roku 196 przypadków na 100,000 osób, z trendem malejącym z upływem czasu. Zachorowalność mężczyzn była 2.5 krotnie wyższa niż u kobiet. Mediana wieku wynosiła 63 lata dla mężczyzn i 74 lata dla kobiet. Udział STEMI od 2009 do 2012 r. zmalał z 59% do 48% wszystkich zawałów, w tym samym czasie proporcja osób poddawanych inwazyjnemu leczeniu wzrosła z 72% do 81%. Skorygowana względem wieku śmiertelność w ostrym zawale serca nie różniła się pomiędzy grupą mężczyzn i kobiet. Strategia leczenia inwazyjnego została wdrożona u 77% pacjentów ze STEMI oraz u 66% pacjentów z NSTEMI, tromboliza użyta była w 1% przypadków, CABG u 1.9% pacjentów. Leczenie inwazyjne stosowano rzadziej u kobiet i pacjentów w wieku podeszłym. Śmiertelność wewnątrzszpitalna wyniosła 10.5%, w grupie leczonej inwazyjnie była istotnie niższa i wynosiła 6.3%. Tylko 22% pacjentów po zawale poddawanych jest programowi rehabilitacji kardiologicznej. Śmiertelność całkowita w pierwszym roku po zawale wyniosła 19,4% (w grupie leczonej inwazyjnie 12,3%, w grupie leczonej zachowawczo 38%) (78).

1.16. **Stratyfikacja ryzyka w ostrych zespołach wieńcowych.**

W codziennej praktyce klinicyści mogą posilkować się przetestowanymi klinicznie, na dużych populacjach, skalami pozwalającymi ocenić różnego rodzaju zagrożenia związane z wdrożeniem lub wstrzymaniem danej terapii w ostrym zespole wieńcowym.

Skale ryzyka w OZW zalecane są do podejmowania decyzji klinicznych, w szczególności odnośnie pilności ewentualnej interwencji wieńcowej czy – na drugim spektrum ryzyka – odstępowaniu od dalszej obserwacji i diagnostyki w kierunku ostrego niedokrwienia. Wielość zmiennych klinicznych i jednocześnie potencjalnie poważne konsekwencje nieoptymalnych decyzji terapeutycznych powinny skłaniać klinicystów do obiektywizacji decyzji w oparciu o zwalidowane kalkulatory ryzyka, jednak użycie ich nie jest regułą.

1.1.3 ***Ocena ryzyka kalkulatorem GRACE.***

Kalkulator GRACE 2.0 uwzględnia wiek pacjenta, skurczowe ciśnienie tętnicze krwi, częstotliwość pracy serca, poziom kreatyniny, klasę Killip’a-Kimballa’a, wystąpienie zatrzymania krążenia, zmiany odcinka ST w EKG oraz podwyższony poziom biomarkerów sercowych. Wszystkie te zmienne

ocenione podczas zgłoszenia się pacjenta do szpitala zostały zintegrowane w skalę ryzyka szacującą ryzyko zgonu i nie zakończonych śmiercią incydentów niedokrwienych (zawałów, UAP, pilnej rewaskularyzacji) – skala ryzyka GRACE. Skala GRACE 2.0 zalecana jest przez wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego jako najlepiej zwalidowana i stosunkowo prosta w codziennym użyciu. (79,80)

1.1.4 **Inne skale oceny ryzyka w OZW.**

Aktualne zalecenia zarówno Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego jak i Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego rekomendują stosowanie kalkulatora GRACE i/lub TIMI celem stratyfikacji ryzyka (79,81,82). Istnieje szereg doniesień klinicznych wskazujących na lepszą wartość predykcyjną skali GRACE w porównaniu do skali TIMI. (83,84).

Poza powyższymi – najpopularniejszymi - kalkulatorami, istnieją jeszcze inne systemy oceny ryzyka, np. SIMPLE (85), ZWOLLE (86), opisano także polski system oparty w całości na badaniu podmiotowym i przedmiotowym – BANACH. (87) Wartość predykcyjna powyższych kalkulatorów ryzyka została zweryfikowana dla polskiej populacji i wydaje się być porównywalna z wartościami uzyskiwanymi dla populacji Zachodniej Europy. (88)

1.1.5 **Skale oceny ryzyka krwawienia po OZW.**

Skala ryzyka CRUSADE łączy w sobie osiem stosunkowo łatwych do uzyskania zmiennych (hematokryt, GFR, płeć, cukrzyca, choroba tętnic obwodowych, objawowa NS, skurczowe ciśnienie krwi, częstość tętna) w łączny rezultat wskazujący na ryzyko krwawienia u pacjenta z ostrym zawałem serca – przed rozpoczęciem leczenia.

Najnowsze wytyczne diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (opublikowane przez ESC w 2020 r.) zalecają do oceny ryzyka krwawienia skalę ARC-HBR, zwracając jednak uwagę na jej względną pracochłonność, a więc potencjalnie mniejszą użyteczność w praktyce klinicznej.

1.1.6 **Ograniczenia wymienionych skal oceny ryzyka.**

Omówione wyżej narzędzia nie są jednak idealne do oceny chorych z AF. Kalkulator ryzyka GRACE oraz skala CRUSADE nie były walidowane na podgrupie pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych antagonistami witaminy K oraz nowymi doustnymi antykoagulantami. (89) Ponadto skala CRUSADE stworzona została na podstawie obserwacji pacjentów jeszcze z czasów sprzed włączenia do praktyki klinicznej nowych inhibitorów receptora P_2Y_{12} (prasugrelu, tikagreloru i kangreloru), co

może obecnie zaniżać faktyczne ryzyko wystąpienia klinicznie istotnego krwawienia po wypisie ze szpitala. Skala HAS-BLED nie była z kolei walidowana na grupie chorych przyjmujących podwójną terapię przeciwplatekową, co może zaniżać ryzyko krwawień oceniane u chorych w pierwszych miesiącach po PCI w przebiegu OZW.

Wprowadzenie do praktyki klinicznej wymienionych wyżej nowych leków przeciwplatekowych oraz nowych doustnych antykoagulantów - rywaroksabanu, apiksabanu, dabigatranu i edoksabanu - komplikuje decyzje terapeutyczne i ocenę ryzyka. Każdy z powyższych leków w poszczególnych wskazaniach wykazuje skuteczniejsze działanie i/lub inną częstość i typ powikłań w stosunku do wcześniej już dostępnych środków farmakologicznych, jednak liczba wiarygodnych badań mogących wskazać optymalne sposoby łączenia tych nowszych, agresywniejszych leków przeciwplatekowych i nowych doustnych antykoagulantów jest ograniczona.

1.17. Leczenie ostrych zespołów wieńcowych.

Zdecydowana większość ostrych zespołów wieńcowych podlega aktualnie leczeniu interwencyjnemu, w skojarzeniu z wielolekową farmakoterapią. Nieliczni pacjenci kwalifikowani są do leczenia zachowawczego – ograniczonego do farmakoterapii, rehabilitacji i kontroli czynników ryzyka.

Pierwotna przezskórna angioplastyka wieńcowa (PCI) będąca fundamentem skutecznej terapii OZW stanowi istotne wyzwanie w leczeniu pacjentów z OZW i współistniejącym AF. Mechaniczna interwencja w krążeniu tętniczym zazwyczaj wymaga parenteralnej antykoagulacji podczas zabiegu, co w przypadku pacjentów przyjmujących doustne antykoagulanty istotnie podwyższa ryzyko powikłań krwotocznych. Dodatkowo terapię komplikuje kwestia leczenia przeciwplatekowego w przypadku terapii NOAC – nowe leki przeciwplatekowe zasadniczo nie powinny być łączone z nowymi antykoagulantami.

1.18. Migotanie przedsionków w ostrych zespołach wieńcowych.

Migotanie przedsionków stosunkowo często współwystępuje z ostrymi zespołami wieńcowymi, a ostre niedokrwienie uważane jest za jedną z przyczyn wystąpienia napadu AF (90). Jawna klinicznie arytmia komplikuje od 2,3 do 21,0 procent chorych z ostrym zawałem serca (91). Upowszechnienie wczesnej reperfuzji oraz zmiany w farmakoterapii, m.in. szerokie użycie beta-blokerów, ACE-inhibitorów spowodowało zmniejszenie liczby pacjentów z AF związanym z zawałem, obecnie jednak nie obserwuje się już tej tendencji i liczba AF w OZW przestała maleć, co tłumaczone jest wzrastającym wiekiem pacjentów leczonych szpitalnie z powodu OZW (92). Sugerowane są różne mechanizmy wystąpienia AF podczas OZW, między innymi: niedokrwienie i/lub zawał przedsionków,

hipoksja, hipokaliemia, mechanizm zapalny, wzrost ciśnienia napełniania lewej komory i lewego przedsionka, ostra dysfunkcja lewej komory oraz zaburzenia regulacji autonomicznej (93).

Migotaniu przedsionków statystycznie najczęściej towarzyszy nadciśnienie tętnicze, ale drugim co do częstości rozpoznaniem jest już choroba niedokrwienna serca, a zaraz za nią przewlekła niewydolność serca. Wśród hospitalizowanych pacjentów z AF choroba niedokrwienna serca stanowi już jednak najczęstsze rozpoznanie współistniejące, a zwykle jest właśnie powodem hospitalizacji. (94)

W populacji pacjentów z ostrym niedokrwieniem dobrze udokumentowane jest współistnienie zagrażających życiu zaburzeń rytmu. Część z tych arytmii jest niema klinicznie i nie wymaga żadnych interwencji medycznych, część natomiast prowadzi do ciężkich komplikacji fazy ostrej zawału, włącznie z nagłą śmiercią sercową. (92) Migotanie przedsionków w ostrej fazie zawału STEMI występuje nawet u 9% pacjentów.(95) Po pierwotnej PCI, podczas hospitalizacji, nowo rozpoznany napad AF (arytmia de novo) obserwuje się u 6-28% pacjentów. (96)

1.19. Wpływ migotania przedsionków na przebieg OZW.

Migotanie przedsionków uważa się za związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas leczenia OZW, jednak wpływ tej arytmii na przebieg leczenia OZW nadal jest tematem kontrowersyjnym, a dostępne dane nie są jednoznaczne. W zawałe STEMI – dostępne dane raczej wskazują, iż napad AF de novo jest niezależnym czynnikiem wyższej śmiertelności. (97) W przypadku innych postaci klinicznych AF oraz pozostałych typów OZW dostępna literatura naukowa jest już jednak mniej zgodna. Batra i wsp. na podstawie analizy rejestrów obejmujących ponad 155 tysięcy chorych z zawałem serca ocenili, iż w obserwacji 90-dniowej każdy typ kliniczny migotania przedsionków, bez względu na typ zawału (STEMI / NSTEMI) wiązał się ze statystycznie istotnym wzrostem ryzyka wystąpienia zgonu, ponownego zawału czy udaru mózgu. (74) Część badaczy przedstawia dane, iż jedynie nowe, świeżo rozpoznane AF („new onset AF”) wpływa na śmiertelność krótkoterminową, z kolei część dostępnych analiz przeczy temu wskazując, iż każdy typ migotania przedsionków wiąże się z ryzykiem powikłań i śmierci wewnątrzszpitalnej. (91,98–101)

1.20. Czynniki ryzyka wystąpienia migotania przedsionków w OZW

Ostre niedokrwienie mięśnia sercowego predysponuje do arytmii, w tym do AF. Za najważniejsze czynniki ryzyka wystąpienia AF podczas OZW uznaje się: podeszły wiek, płeć żeńską, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, przebyty zawał serca, wcześniejszy wywiad niewydolności serca, wyższą częstość pracy serca przy przyjęciu, wyższą klasę Killipa-Kimballa, współwystępowanie RBBB lub LBBB, niedomykalność zastawki mitralnej. (91,98,102)

1.21. OZW ze współistniejącym AF istotnym problemem diagnostycznym

Chory z podejrzeniem ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego i współistniejącym AF stanowi często wyzwanie diagnostyczno-lecznicze dla personelu medycznego. Postawienie prawidłowego rozpoznania, a zatem i wdrożenie optymalnego leczenia, stanowi z wielu powodów istotny problem kliniczny. Część objawów arytmii jest bardzo zbliżona do objawów OZW – utrudnia to odpowiednie różnicowanie dolegliwości i opóźnia wdrożenie prawidłowego leczenia. Sam napad migotania przedsionków stosunkowo często powoduje wzrost poziomu markerów martwicy mięśnia sercowego powyżej wartości uznawanych za prawidłowe (103), a towarzyszące arytmii uczucie duszności, kołatania serca i dyskomfortu w klatce piersiowej może zmniejszać czujność kliniczną w kierunku rozpoznania świeżego niedokrwienia. (92)

AF nie tylko utrudnia i opóźnia rozpoznanie OZW, ale komplikuje też decyzje dotyczące wyboru optymalnej strategii leczenia. Zarówno leczenie farmakologiczne, jak i interwencyjne silnie związane są z terapią migotania przedsionków. W dużym badaniu Khdair i wsp. (2012 r.), w grupie 14285 pacjentów z OZW aż 9.3% chorych miało współistniejące AF - w stosunku do pozostałych pacjentów, chorzy z tą arytmia nadkomorową: rzadziej otrzymywali heparynę, ASA, kłopidogrel, inhibitory GP IIb/IIIa. Pacjenci ze STEMI ponad trzykrotnie rzadziej leczeni byli fibrynolizą, ponad dwukrotnie dłuższy był czas do wykonania koronarografii, rzadziej też wykonywano PCI, rzadziej kwalifikowano do CABG, rzadziej oceniano frakcję wyrzutową lewej komory. Zaobserwowano ponad dwukrotnie wyższą śmiertelność wewnątrzszpitalną, częstszą niewydolność serca oraz istotne klinicznie krwawienia (104).

Dobrze opisane są konsekwencje hemodynamiczne migotania przedsionków: skrócenie czasu napełniania lewej komory związane z przyspieszeniem jej czynności oraz spadek rzutu serca na skutek braku aktywności skurczowej przedsionków. Na skutek tego w OZW podczas napadu migotania przedsionków częściej dochodzi do nawracających epizodów niedokrwienia, niewydolności serca, hipotonii, wstrząsu kardiogennego, komorowych zaburzeń rytmu serca i ogólnie – wzrostu śmiertelności. (105,106)

1.22. OZW ze współistniejącym AF istotnym problemem terapeutycznym.

Pacjenci z AF i OZW są starsi, obciążeni licznymi czynnikami gorszego rokowania w OZW, a jednocześnie rzadziej leczeni zgodnie z zaleceniami dotyczącymi poszczególnych typów ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego. (71,98)

Jednocześnie należy podkreślić, że zarówno AF jak i OZW wiążą się z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, jednak mechanizmy odpowiedzialne za formowanie klinicznie niebezpiecznych skrzeplin są zgoła odmienne – w AF podłożem formowania skrzepliny (bogatej w

fibrynę) jest aktywacja krzepnięcia związana ze zwolnionym przepływem krwi i wzmożoną ekspresją czynników prozakrzepowych, natomiast w OZW głównym mechanizmem jest aktywacja płytek krwi prowadząca do formowania skrzepliny bogatej w płytki (107,108). Powyższe różnice determinują istotne różnice w farmakologicznym leczeniu i późniejszej prewencji obu chorób zakrzepowo-zatorowych, co komplikuje leczenie, gdy one współistnieją. Terapia doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi bezsprzecznie zmniejsza śmiertelność związaną z AF (109). Podobnie na rokowanie wpływa podwójna terapia przeciwplatekowa utrzymywana możliwie długo po rozpoznaniu OZW - optymalnie do 12 miesięcy od rozpoznania, ale w uzasadnionych przypadkach nawet przez 30 miesięcy (110). Chory wymagający zarówno doustnej antykoagulacji, jak i intensywnego leczenia przeciwplatekowego, biorąc pod uwagę jego wyjściowy stan biologiczny (wiek, choroby współistniejące itd.) ma w związku z tym znacznie, ponad trzykrotnie, podwyższone ryzyko powikłań krwotocznych takiej terapii (111).

1.23. Paradoks intensywności leczenia w stosunku do ryzyka sercowo-naczyniowego.

Mimo szeregu dowodów oraz zaleceń sformułowanych w oficjalnych wytycznych leczenia ostrego niedokrwienia serca, to pacjenci niższego ryzyka są częściej kwalifikowani do leczenia inwazyjnego i to oni otrzymują bardziej „agresywne” (a zarazem bliższe wytycznym) leczenie przeciwkrzepliwie i przeciwplatekowe (112,113). Zjawisko to opisano w wielu krajach, występuje ono w różnych systemach opieki zdrowotnej, w różnych lokalizacjach geopolitycznych i na różnych poziomach zaawansowania opieki zdrowotnej. Postuluje się szereg przyczyn powstawania tego paradoksu, jedną z prawdopodobnych jest fakt, że decyzje kliniczne u chorego z OZW muszą pogodzić szereg potencjalnych korzyści terapeutycznych z istotnym ryzykiem terapii. Brak odpowiednich narzędzi do podjęcia decyzji (na przykład zwalidowanych dla AF kalkulatorów ryzyka), powoduje u klinicystów podejście „bardziej zachowawcze u bardziej chorych pacjentów”, celem uniknięcia ryzyka – głównie powikłań krwotocznych. Ten mechanizm niezamierzonego, niecelowego deeskalowania terapii celem unikania ryzyka szczególnie często dotyczy chorych z AF. Niemniej jednak dane naukowe wskazują, iż nawet uwzględniając przeciwwskazania i ryzyko konkretnych interwencji u tych pacjentów, chorzy z grupy wyższego ryzyka mogą bardziej skorzystać z agresywniejszej terapii, jeśli obejmie się ich optymalną, kompleksową opieką. (112,114)

1.24. Wpływ leczenia na rokowanie

Stopniowa poprawa rokowania w OZW obserwowana od wielu lat spowodowana jest wieloma czynnikami, za najważniejsze uznać należy lepiej dostępne i szybsze leczenie reperfuzyjne, optymalną farmakoterapię (w tym szczególnie podwójne leczenie przeciwplatekowe, betablokery, statyny,

inhibitory ACE). Lepsza stratyfikacja ryzyka przy użyciu zwalidowanych skal (np. skali GRACE) pozwala zidentyfikować chorych wymagających szczególnie intensywnych metod terapeutycznych oraz ściślejszego nadzoru w trakcie OZW.

IV. CEL PRACY

Celem pracy była ocena wpływu poszczególnych postaci klinicznych migotania przedsionków na przebieg leczenia ostrego zespołu wieńcowego ze szczególnym uwzględnieniem leczenia metodami interwencyjnymi. Ponadto celem dodatkowym pracy była ocena przydatności skali ryzyka GRACE w badanej grupie chorych oraz ocena wybranych parametrów echokardiograficznych u chorych z OZW i różnymi formami migotania przedsionków.

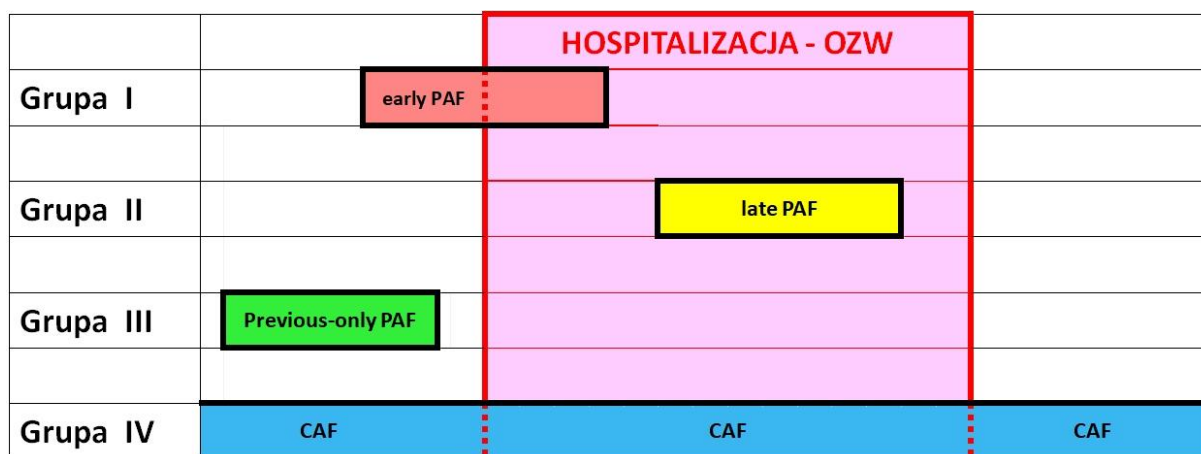
V. MATERIAŁ I METODY

1.25. **Material.**

Badanie przeprowadzono jednośrodkowo w oddziale kardiologicznym prowadzącym całodobowy dyżur i leczącym ostre zespoły wieńcowe u pacjentów przyjętych z lokalnego Szpitalnego Oddziału Ratunkowego (SOR) lub bezpośrednio od Zespołów Ratownictwa Medycznego (ZRM).

Kryterium włączenia do badania było ustalone kiedykolwiek wcześniej lub postawione w czasie hospitalizacji rozpoznanie dowolnej postaci klinicznej migotania przedsionków ze współistniejącym rozpoznaniem ostrego zespołu wieńcowego. Za istotne uznano udokumentowane AF o przynajmniej trzydziestosekundowym czasie trwania. Zaplanowano podział pacjentów na cztery podgrupy w zależności od manifestacji arytmii w stosunku do hospitalizacji związanej z OZW (Rycina 1):

1. Pacjenci z napadem migotaniem przedsionków rozpoznanym w trakcie przyjęcia do szpitala i przerwany w trakcie aktualnej hospitalizacji – **grupa 1 („early PAF”)**.
2. Chorzy z napadem migotania przedsionków podczas hospitalizacji, ale już po fazie ostrej incydentu, nie przy przyjęciu – **grupa 2 („late PAF”)**.
3. Chorzy z rozpoznaniem uprzednio napadowym migotaniem przedsionków, u których w trakcie leczenia szpitalnego OZW nie doszło do manifestacji arytmii – **grupa 3 („previous-only PAF”)**.
4. Chorzy z utrwalonym lub przetrwałym długo trwającym migotaniem przedsionków – **grupa 4 („CAF”)**.



Rycina 1. Graficzne przedstawienie poszczególnych typów klinicznych migotania przedsionków uwzględnionych w badaniu w relacji chronologicznej do hospitalizacji z powodu OZW.

Wszyscy pacjenci przyjęci zostali do oddziału kardiologicznego i poddani standardowemu leczeniu ostrego zespołu wieńcowego. Nie ingerowano w przebieg leczenia uczestników badania. Pacjenci, u których w trakcie hospitalizacji wykluczono ostry zespół wieńcowy i ustalono finalnie inne niż wstępne rozpoznanie (na przykład zatorowość płucną, ostry zespół aortalny, zapalenie osierdza, zapalenie mięśnia sercowego itd.) nie zostali włączeni do badania.

1.26. Metody

Retrospektywnie przeanalizowano przebieg leczenia pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania. Na podstawie dokumentacji medycznej ww. pacjentów utworzono bazę danych zawierającą szereg informacji dotyczących wywiadu, danych demograficznych, leczenia w oddziale i pracowni hemodynamiki. Przeanalizowano wiek i płeć pacjentów, choroby współistniejące, stosowane leczenie, wybrane parametry biochemiczne oraz echokardiograficzne, zastosowaną diagnostykę inwazyjną, leczenie farmakologiczne i interwencyjne, przebieg hospitalizacji, powikłania, dane dotyczące czasu leczenia i dalszych zaleceń terapeutycznych. Dla każdego pacjenta oszacowano ryzyko zgonu wewnątrzszpitalnego oraz w ciągu 6 miesięcy od hospitalizacji z zastosowaniem kalkulatora GRACE 2.0 (www.gracescore.org).

Zebrane dane w momencie wprowadzania do bazy danych zostały pozbawione danych wrażliwych – analiza została przeprowadzona na anonimowej bazie pacjentów.

Dane demograficzne i wywiad dotyczący chorób przebytych uzyskano z historii choroby oraz załączonej do niej dokumentacji medycznej. Parametry biochemiczne uzyskano z systemu komputerowego szpitala – analizowano standardowe badania biochemiczne wykonywane rutynowo jako element diagnostyki i leczenia szpitalnego. Parametry echokardiograficzne uzyskano w

standardowym przezklatkowym badaniu echokardiograficznym wykonywanym przez doświadczonych lekarzy kardiologów w akredytowanej pracowni echokardiograficznej, przy użyciu aparatu Vivid e9 firmy GE. Część chorych poddana została przezprzełykowemu badaniu echokardiograficznemu, w zależności od decyzji lekarza prowadzącego.

1.27. Miejsce przeprowadzenia badania.

Badanie przeprowadzono jednośrodkowo, w Szpitalu Centrum Medyczne HCP im. Św. Jana Pawła II, w Oddziale Kardiologicznym z Centrum Kardiologii Interwencyjnej. Szpital świadczy całodobowe świadczenia ratujące życie na podstawie kontraktu z NFZ – miejscowy SOR przyjmuje chorych w stanach zagrożenia życia z obszaru zamieszkałego przez około 1/4 populacji aglomeracji miasta Poznań (około 200 tysięcy osób mieszka w obszarze zaopatrywanym przez Szpital).

Szpital przez całą dobę, siedem dni w tygodniu, prowadzi ostry dyżur zawałowy lecząc chorych kierowanych z tutejszego SOR, pozostałych oddziałów szpitala, sąsiednich szpitali nie mających dyżuru zawałowego oraz chorych przetransportowanych przez ZRM bezpośrednio z miejsca interwencji zespołów.

1.28. Analiza statystyczna

Obliczenia statystyczne wykonano programem GraphPad Prism w wersji 8.0.1 (GraphPad Software, San Diego, California). Dane zmierzone na skali interwałowej przedstawiono jako średnią $\pm$ odchylenie standardowe (SD) lub medianę z przedziałem międzykwartylowym (IQR), w zależności od charakterystyki rozkładu danych. Zmienne kategorialne przedstawiono za pomocą liczby (n) i/lub odsetka (%). Dla zmiennych zmierzonych na skali interwałowej zgodność z rozkładem normalnym sprawdzono testem Shapiro-Wilka. Porównanie grup dla zmiennych zmierzonych na skali interwałowej mających rozkład normalny wykonano przy użyciu testu t-Studenta. Dla zmiennych niemających cech rozkładu normalnego zastosowano test Manna-Whitney'a. Zmienne kategorialne porównywano przy użyciu testu Fishera oraz testu Chi-kwadrat, w zależności od liczby ocenianych zmiennych. Wynik za istotny statystycznie uznawano przy wartościach p mniejszych niż 0,05 – przy porównaniach wielokrotnych stosując korektę Bonferroniego. Do przeprowadzenia analizy wieloczynnikowej wykorzystano modele regresji logistycznej.

1.29. Zgoda Komisji Bioetycznej.

Niniejsze badanie zostało zaakceptowane przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w dniu 5 lutego 2015 roku (uchwała nr 137/15).

VI. WYNIKI

1.30. CHARAKTERYSTYKA BADANEJ GRUPY.

Spośród 1590 chorych leczonych w naszym ośrodku z powodu OZW na przestrzeni trzech lat, kryteria włączenia do badania spełniło 324 pacjentów (20,4 %). Badana grupa składała się ze 142 kobiet (43,8 %) oraz 182 mężczyzn (56,2 %). Średnia wieku wszystkich pacjentów wyniosła $73,9 \pm 10,2$ lat. Kobiety objęte badaniem były istotnie starsze od mężczyzn - średni wiek mężczyzn wyniósł $71,4 \pm 10,1$ lat, natomiast kobiet $77,1 \pm 9,3$ ($p < 0.01$).

4.1.2 Choroby współistniejące.

Obciążenie chorobami współistniejącymi podsumowano w Tabeli 3, uwzględniając podział na płeć pacjentów. Zwraca uwagę istotnie częściej występująca u mężczyzn rozpoznana uprzednio choroba niedokrwienna serca (zarówno pod postacią przebytego zawału serca, jak i zabiegu PTCA). W zakresie pozostałych obciążeń medycznych nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie.

Choroby współistniejące	RAZEM n=324	MĘŻCZYŹNI n=182	KOBIETY n=142	p
<i>Nadciśnienie tętnicze</i>	215 (66,4%)	118 (64,8%)	97 (68,3%)	0,51
<i>Cukrzyca</i>	103 (31,8%)	60 (33,0%)	43 (30,3%)	0,61
<i>Wcześniej rozpoznana choroba niedokrwienna</i>	143 (44,1%)	87 (47,8%)	56 (39,4%)	0,13
<i>Nikotynizm</i>	50 (15,4%)	27 (14,8%)	23 (16,2%)	0,74
<i>Przebyty udar mózgu / TIA</i>	34 (10,5%)	16 (8,8%)	18 (12,7%)	0,26
<i>Krwawienie z pp</i>	8 (2,5%)	4 (2,2%)	4 (2,8%)	0,72
<i>Przebyte CABG</i>	31 (9,6%)	18 (9,9%)	13 (9,2%)	0,82
<i>Przebyte PTCA</i>	80 (24,7%)	56 (30,8%)	24 (16,9%)	<0.01
<i>Niewydolność serca</i>	167 (51,5%)	91 (50,0%)	76 (53,5%)	0,53
<i>Przebyty zawał serca</i>	130 (40,1%)	82 (45,1%)	48 (33,8%)	<0.05
<i>Urządzenie wszczepialne (PPM, ICD, CRT)</i>	46 (14,2%)	29 (15,9%)	17 (12,0%)	0,31
<i>Hiperlipidemia</i>	98 (30,2%)	56 (30,8%)	42 (29,6%)	0,90
<i>Zaburzenia funkcji tarczycy</i>	32 (9,9%)	13 (7,1%)	19 (13,4%)	0,06

Tabela 3. Choroby współistniejące i przeszłość medyczna, z podziałem na płeć. Wartości bezwzględne i procentowe (n, %).

4.1.3 Postać kliniczna OZW.

Najczęstszą postacią kliniczną ostrego zespołu wieńcowego w badanej populacji był zawał serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (NSTEMI) – rozpoznano go u 166 osób (51.2%). Rozpoznanie zawału STEMI postawiono u 53 chorych (16.4%), natomiast u 10 pacjentów (3.1%) zawał zakwalifikowano jako nieokreślony – z powodu obecności LBBB lub stałej stymulacji komorowej. Dławica piersiowa niestabilna była przyczyną hospitalizacji u 95 chorych (29.3%).

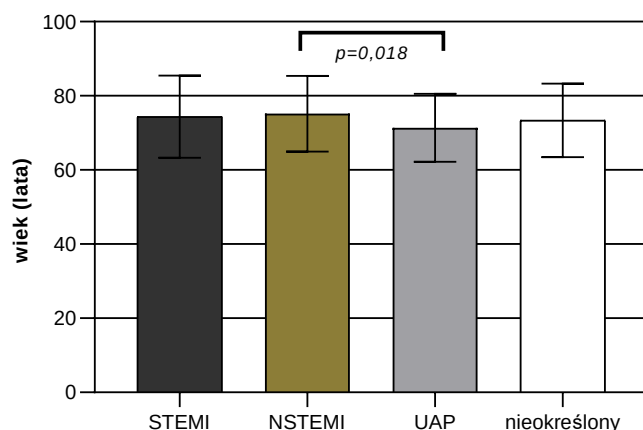
Postać kliniczna OZW	Razem <i>n</i> =324	Mężczyźni <i>n</i> =182	Kobiety <i>n</i> =142	p
STEMI	53 (16.4%)	26 (14.3%)	27 (19.0%)	0,29
NSTEMI	166 (51.2%)	90 (49.5%)	76 (53.5%)	0,50
UAP	95 (29.3%)	60 (33.0%)	35 (24.6%)	0,11
Zawał nieokreślony	10 (3.1%)	6 (3.3%)	4 (2.8%)	0,99

Tabela 4. Typ kliniczny OZW (STEMI, NSTEMI, UAP, zawał nieokreślony) w zależności od płci. Wartości bezwzględne (*n*) oraz odsetek (%).

Średnia wieku wszystkich pacjentów wyniosła $73,9 \pm 10,2$ lat. Pacjenci z NSTEMI byli najstarsi, średnia wieku w tej grupie wyniosła $75,2 \pm 10,2$ lat i była istotnie ($p=0,018$) wyższa niż u chorych z rozpoznaniem UAP, u których zaobserwowano najniższą średnią wieku ($71,4 \pm 9,2$ lata). U chorych ze STEMI oraz zawałem nieokreślonym średnia wieku wynosiła odpowiednio $74,4 \pm 11,1$ oraz $73,4 \pm 9,9$ lat. Szczegóły podsumowuje Tabele 4 i 5 oraz Rycina 2.

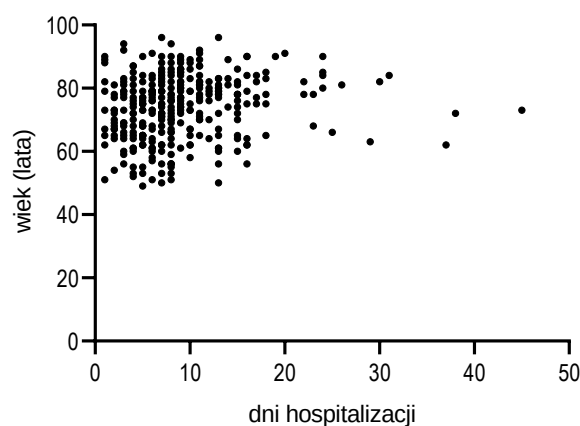
Typ kliniczny OZW	Łącznie <i>n</i> =324	Wiek
STEMI	<i>n</i> =53	$74,4 \pm 11,1$
NSTEMI	<i>n</i> =166	$75,2 \pm 10,2$
UAP	<i>n</i> =95	$71,4 \pm 9,2$
Zawał nieokreślony	<i>n</i> =10	$73,4 \pm 9,9$
p		0,033

Tabela 5. Wiek pacjentów w zależności od typu klinicznego OZW (STEMI / NSTEMI / UAP), $p=0,033$.



Rycina 2. Wiek pacjentów w zależności od typu klinicznego OZW (STEMI / NSTEMI / UAP), $p=0,033$.

Stosując korelację rang Spearmana wykazano, że wiek pacjentów istotnie dodatnio koreluje z długością hospitalizacji ($r=0,21$; $p<0,001$), Rycina 3.



Rycina 3. Korelacja pomiędzy długością hospitalizacji (dni) a wiekiem pacjentów. Współczynnik korelacji Spearmana – $r=0,21$, $p < 0,001$

4.1.2 Podstawowe parametry echokardiograficzne.

Wszyscy pacjenci przed wypisem z oddziału mieli wykonane przezklatkowe badanie echokardiograficzne. Większość zmierzonych parametrów (rozmiary jam serca i grubości ścian) była u kobiet istotnie mniejsza niż u mężczyzn, natomiast średnia wartość frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) była u kobiet istotnie wyższa niż u mężczyzn ($45,3 \pm 10,9$ vs. $39,7 \pm 12,9$ %; $p<0,01$). Szczegóły podsumowano w Tabeli 6.

Parametry echokardiograficzne	Łącznie n=324	Mężczyźni n=182	Kobiety n=142	p
LVEDD, mm; (mediana, IQR)	53 (47; 59)	56 (51; 61)	48 (44; 54)	<0.01
Wielkość lewego przedsionka, mm; (mediana, IQR)	43 (38; 48)	44 (39; 48)	42 (36; 47)	<0.01
Grubość przegrody międzykomorowej, mm; (mediana, IQR)	12 (10; 13)	12 (11; 14)	11 (10; 13)	0.07
Ściana tylna, mm; (mediana, IQR)	10 (9; 11)	10 (9;12)	10 (9; 11)	0.04
Prawa komora, mm; (mediana, IQR)	34 (31; 38)	36 (32; 40)	33 (30; 36)	<0,01
Ao pierścień, mm; (mediana, IQR)	21 (19; 23)	22 (20; 24)	20 (18; 21)	<0,01
Fracja wyrzutowa LK; %; (średnia±SD)	42,1 ±12,4	39,7±12,9	45,3±10,9	<0.01
Fracja wyrzutowa LK <40%; n (%)	88 (27,2%)	66 (51,6%)	62 (48,4%)	0,18

Tabela 6. Podstawowe parametry echokardiograficzne w badanej populacji.

1.31. INTERWENCJE WIENĆCOWE.

4.1.3 Koronarografia.

Koronarografię wykonano u 293 pacjentów spośród 324 (90,4%), natomiast 31 (9,6%) chorych leczono bez inwazyjnej oceny tętnic wieńcowych - zastosowano u nich postępowanie zachowawcze. Najczęstszą przyczyną odstąpienia od koronarografii była decyzja lekarza prowadzącego oparta o całościową analizę sytuacji klinicznej pacjenta (n=26, 83,8%). Głównymi przyczynami odstąpienia od koronarografii były między innymi: znany już wcześniej stan naczyń wieńcowych uniemożliwiający skuteczną interwencję; istotne bezwzględne przeciwwskazania do koronarografii, znaczne obciążenia innymi chorobami, np. tzw. „frailty syndrome” – zespół kruchości. Pięciu pacjentów nie wyraziło zgody na koronarografię mimo propozycji tego zabiegu ze strony lekarza prowadzącego. Pacjenci leczeni interwencyjnie i zachowawczo nie różnili się pod względem rozkładu płci oraz nie obserwowano różnicy pod względem wieku (Tabela 7).

	Łącznie n=324	Grupa leczona inwazyjnie n=293	Grupa leczona zachowawczo n=31	p
<i>Mężczyźni (n,%)</i>	182	166 (91,2%)	16 (8,8%)	0,87
<i>Kobiety (n, %)</i>	142	127 (89,4%)	15 (10,6%)	
<i>Wiek (lata±SD)</i>	73,9 (±10,2)	73,7 (±10,1)	75,2 (±11,1)	0,44

Tabela 7. Kwalifikacja do diagnostyki inwazyjnej (koronarografii) lub leczenia zachowawczego w zależności od płci i wieku. Wartości bezwzględne (n) i procentowe (%).

Obciążenie chorobami współistniejącymi, uwzględniając podział na strategię inwazyjną i zachowawczą, podsumowano w Tabeli 8. Grupa pacjentów leczonych inwazyjnie nie różniła się istotnie od pacjentów leczonych zachowawczo pod względem występowania chorób współistniejących, za wyjątkiem wywiadu przebytego udaru mózgu i/lub przejściowego napadu niedokrwinnego. W grupie leczonej zachowawczo były one częstsze niż w grupie poddanej koronarografii (odpowiednio 22,6% oraz 9,2%, $p<0,03$).

Choroby współistniejące	Łącznie n=324	Grupa leczona inwazyjnie n=293	Grupa leczona zachowawczo n=31	p
<i>Nadciśnienie</i>	215 (66,4%)	190 (64,8%)	25 (80,6%)	0,11
<i>Cukrzyca</i>	103 (31,8%)	93 (31,7%)	10 (32,3%)	0,95
<i>Wcześniej rozpoznana choroba niedokrwienna</i>	143 (44,1%)	130 (44,4%)	13 (41,9%)	0,85
<i>Nikotynizm</i>	50 (15,4%)	45 (15,4%)	5 (16,1%)	0,99
<i>Przebyty udar mózgu/TIA</i>	34 (10,5%)	27 (9,2%)	7 (22,6%)	<0,03
<i>Krwawienie z pp</i>	8 (2,5%)	7 (2,4%)	1 (3,2%)	0,56
<i>Przebyte CABG</i>	31 (9,6%)	29 (9,9%)	2 (6,5%)	0,75
<i>Przebyte planowe PTCA</i>	80 (24,7%)	70 (23,9%)	10 (32,3%)	0,38
<i>Niewydolność serca</i>	167 (51,5%)	150 (51,2%)	17 (54,8%)	0,71
<i>Przebyty zawał serca</i>	130 (40,1%)	117 (39,9%)	13 (41,9%)	0,85
<i>Urządzenie wszczepialne (PPM, ICD, CRT)</i>	46 (14,2%)	40 (13,7%)	6 (19,4%)	0,42
<i>Hiperlipidemia</i>	98 (30,2%)	91 (31,1%)	7 (22,6%)	0,41
<i>Zaburzenia funkcji tarczycy</i>	32 (9,9%)	29 (9,9%)	3 (9,7%)	0,97

Tabela 8. Kwalifikacja do diagnostyki inwazyjnej (koronarografii) lub leczenia zachowawczego w zależności od chorób współistniejących. Wartości bezwzględne (n) i procentowe (%).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pod względem częstości leczenia inwazyjnego i zachowawczego w poszczególnych typach klinicznych OZW. W zawałach serca bez uniesienia odcinka ST (n=166) 16 pacjentów (9,6%) leczono zachowawczo, w grupie pacjentów z dławicą niestabilną (n=95) dziesięciu pacjentów nie poddano koronarografii (10,5%), a w zawałach nieokreślonych (n=10) – jednego chorego (10%). W grupie pacjentów ze STEMI (n=53) zachowawczo leczono tylko 4 chorych (7,5%) – powodem braku interwencji w STEMI był brak zgody pacjenta w jednym przypadku oraz zawał w ewolucji z bezwzględnymi przeciwwskazaniami do interwencji w 3 przypadkach.

Typ kliniczny OZW	Łącznie n=324	Grupa leczona inwazyjnie n=293	Grupa leczona zachowawczo n=31	p
STEMI	n=53	49 (16,7%)	4 (12,9%)	0,80
NSTEMI	n=166	150 (51,2%)	16 (51,6%)	0,99
UAP	n=95	85 (29,0%)	10 (32,3 %)	0,68
Zawał nieokreślony	n=10	9 (3,1%)	1 (3,2%)	0,99

Tabela 9. Kwalifikacja do diagnostyki inwazyjnej (koronarografii) lub leczenia zachowawczego w zależności od typu klinicznego OZW (STEMI / NSTEMI / UAP). Wartości bezwzględne (n) i procentowe (%).

4.1.2 Dostęp naczyniowy do zabiegu.

Zabieg wykonano z dostępu promieniowego u 215 pacjentów spośród 293 (73,4%), natomiast u 78 osób (26,6%) wykorzystano dostęp przez tętnicę udową. Częstość zastosowania poszczególnych dostępów naczyniowych nie różniła się istotnie pomiędzy mężczyznami a kobietami ($p=0,29$). Spośród 127 kobiet poddanych interwencji wieńcowej, dostęp promieniowy zastosowany był u 88 (69,3%) a udowy u 39 (30,7%). U mężczyzn wartości te wynosiły odpowiednio 127 (76,5%) oraz 39 (23,5%) dla dostępu promieniowego i udowego. Różnica w zastosowanych dostępach naczyniowych pomiędzy kobietami i mężczyznami nie była istotna statystycznie (Tabela 10).

	T. promieniowa n=215	T. udowa n=78	p
Mężczyźni n=166	127 (59,1%)	39 (50%)	0,17
Kobiety n=127	88 (40,9%)	39 (50%)	
Wiek (lata $\pm$ SD)	73,3 $\pm$ 10,2	74,6 $\pm$ 9,6	0,36
Czas hospitalizacji (mediana, IQR)	8 (5,0-11,0)	8 (5,0-12,3)	0,76

Tabela 10. Dostęp tętniczy do zabiegu w zależności od płci, wieku i długości hospitalizacji; wartości bezwzględne; n (%) $p=0,17$.

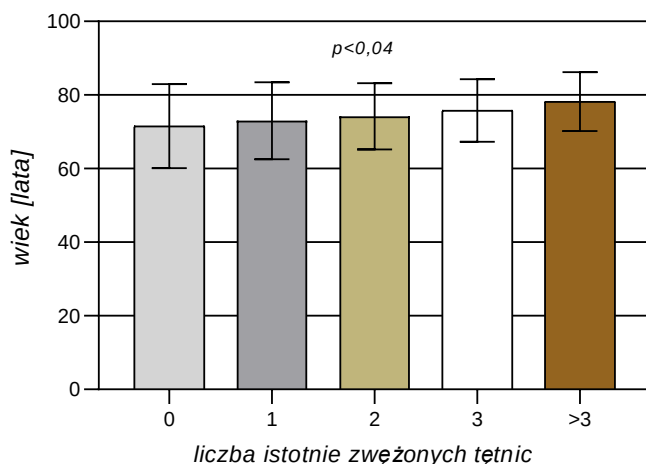
4.1.3 Wynik koronarografii.

Istotne zwężenia w dużych tętnicach wieńcowych opisano u 208 pacjentów spośród 293 poddanych koronarografii (71,0%). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w liczbie zwężonych tętnic

wieńcowych pomiędzy mężczyznami a kobietami. Średnia wieku pacjentów była istotnie wyższa u chorych z większą liczbą zwężonych tętnic, niż u chorych z mniej zaawansowaną chorobą tętnic wieńcowych ($p<0,04$). Szczegóły podsumowano w Tabeli 11. i Rycinie 4.

Liczba istotnie zwężonych tętnic	Wiek (lata)	Mężczyźni $n=166$	Kobiety $n=127$	p
bez istotnych zwężeń, $n=85$	$71,5\pm 11,4$	44 (26,5%)	41 (32,3%)	0,30
choroba 1 naczynia, $n=63$	$73,0\pm 10,4$	35 (21,1%)	28 (22,0%)	0,88
choroba 2 naczyń, $n=64$	$74,2\pm 9,0$	35 (21,1%)	29 (22,8%)	0,78
choroba 3 naczyń, $n=68$	$75,8\pm 8,5$	44 (26,5%)	24 (18,9%)	0,16
>3 naczynia, $n=13$	$78,2\pm 8,0$	8 (4,8%)	5 (3,9%)	0,78

Tabela 11. Stopień zaawansowania choroby wieńcowej wyrażony liczbą tętnic wieńcowych istotnie zwężonych, w zależności od płci. Wartości bezwzględne (n) oraz odsetek (%).



Rycina 4. Liczba istotnie zwężonych tętnic wieńcowych a wiek pacjentów (średnia $\pm$ SD), $p<0,04$.

W zawale STEMI najczęstszą tętnicą odpowiedzialną za OZW była prawa tętnica wieńcowa ($n=19$; 38,8%) oraz gałąź międzykomorowa przednia ($n=16$; 32,7%). W przypadku zawału bez uniesienia odcinka ST najczęściej, bo w 32% przypadków ($n=48$), nie wskazano konkretnej tętnicy jako naczynia odpowiedzialne za OZW. Podobna sytuacja miała miejsce u 32 chorych (37,6%) z dławicą piersiową niestabilną. Szczegóły podsumowuje Tabela 12.

Tętnica odpowiedzialna za OZW	STEMI n=49	NSTEMI n=150	UAP n=85	Zawał nieokreślony n=9	p
<i>Bez istotnych zwężeń, n=85</i>	3 (6,1%)	48 (32,0%)	32 (37,6%)	2 (22,2%)	<0.001
<i>LM, n=6</i>	1 (2,0%)	3 (2,0%)	2 (2,4%)	0	0,97
<i>LAD, n=61</i>	16 (32,7%)	28 (18,7%)	14 (16,5%)	3 (33,3%)	0,09
<i>LCx, n=29</i>	4 (8,2%)	18 (12,0%)	6 (7,1%)	1 (11,1%)	0,64
<i>RCA, n=61</i>	19 (38,8%)	28 (18,7%)	12 (14,1%)	2 (22,2%)	<0,01
<i>Inna tętnica, n=16</i>	2 (4,1%)	7 (4,7%)	7 (8,2%)	0	0,54
<i>>1 tętnica, n=35</i>	4 (8,2%)	18 (12,0%)	12 (14,1%)	1 (11,1%)	0,79

Tabela 12. Tętnice odpowiedzialne za niedokrwienie a typ OZW. Wartości bezwzględne (n) oraz odsetek (%).

U 42 pacjentów (14,3%) stwierdzono obecność przewlekłej niedrożności (CTO) dużej niasierdziowej tętnicy wieńcowej (uwzględniono: LAD, LCx, RCA, Dg, OM, IM - powyżej 2.0 mm średnicy). W przeważającej liczbie przypadków CTO dotyczyła jednego naczynia (29 pacjentów), natomiast u 13 chorych opisano współistnienie dwóch CTO. U chorych z zawałem STEMI obecność przewlekłej niedrożności opisano w 9 przypadkach (18,4%), w zawałe NSTEMI w 24 przypadkach (16,0%), w dławicy piersiowej u 9 pacjentów (10,6%), a w zawałe nieokreślonym u żadnego chorego.

4.1.4 Wynik koronarografii – analiza wielowymiarowa.

W celu oceny wpływu danych demograficznych oraz wywiadu chorobowego pacjenta na prawdopodobieństwo wystąpienia lub braku istotnego zwężenia w tętnicy wieńcowej, dokonano analizy wieloczynnikowej, do której włączono m.in.: wiek, płeć, obciążenie chorobami współistniejącymi, wartość LVEF, palenie tytoniu. W oparciu o model regresji logistycznej wykazano, że niezależnymi czynnikami predykcyjnymi wystąpienia istotnego zwężenia był wywiad przebytego zawału serca (iloraz szans = 2,08, p=0,003) oraz rozpoznana uprzednio cukrzyca (iloraz szans = 1,72; p=0,042). Model uwzględniający te zmienne charakteryzuje się dużą czułością (98,2%), ale zarazem niską swoistością (3,2%) we wskazywaniu na obecność istotnego zwężenia w koronarografii.

Zmienna zależna	Wsp. b	Błąd b	-95% CI	+95% CI	Stat. Walda	p	Iloraz szans	-95% CI	+95% CI
Przebyty zawał serca	0,731605	0,250726	0,240191	1,223019	8,514395	0,003	2,08	1,271491	3,39743
Cukrzyca	0,54252	0,267148	0,018919	1,06612	4,124082	0,042	1,72	1,019099	2,90409

Tabela 13. Parametry modelu regresji logistycznej wskazującego niezależne czynniki prognostyczne obecności istotnego zwężenia w tętnicach wieńcowych.

4.1.5 Rewaskularyzacja.

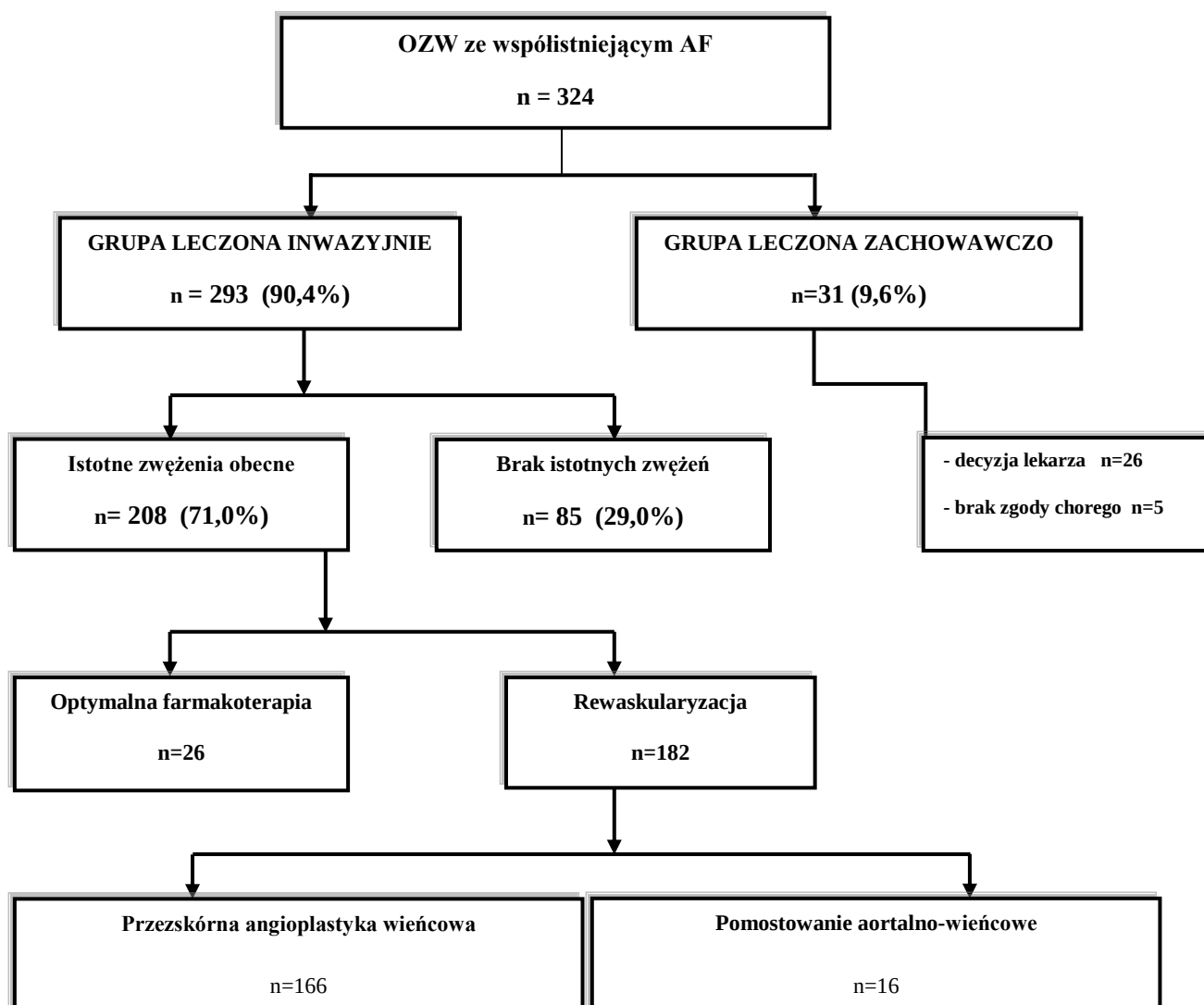
Spośród 208 pacjentów z opisanymi istotnymi zwężeniami tętnic wieńcowych, zabieg rewaskularyzacji przeprowadzono u 182 chorych, natomiast 26 pacjentów zakwalifikowano do leczenia zachowawczego (optymalnej farmakoterapii, rehabilitacji, kontroli czynników ryzyka) – bez próby rewaskularyzacji. U 166 pacjentów zastosowano przeszskórne leczenie interwencyjne, u 16 chorych konieczne było leczenie operacyjne – pomostowanie aortalno-wieńcowe. U 140 osób wykonano angioplastykę wieńcową z implantacją stentów. U 99 osób angioplastyka wykonana została z użyciem jednego stentu, u 34 osób użyto dwóch stentów, u 7 osób użyto trzech stentów. U 26 pacjentów wykonano zabieg angioplastyki balonowej – bez implantacji stentów (POBA).

Nie obserwowano różnic w częstości kwalifikacji do poszczególnych strategii leczenia pomiędzy kobietami i mężczyznami. Szczegóły podsumowuje Tabela 14 oraz Rycina 5. Pacjenci poddani leczeniu zachowawczemu byli średnio najstarsi ($75,7 \pm 8,0$ lat), chorzy zakwalifikowani do CABG – najmłodsi ($73,2 \pm 7,0$). Średnia wieku pacjentów w grupie poddanej PCI wynosiła $74,7 \pm 9,9$ lat ($p=0,11$).

<i>Pacjenci z istotnymi zwężeniami w tętnicach wieńcowych, n=208</i>	łącznie <i>n=208</i>	mężczyźni <i>n=122</i>	kobiety <i>n=86</i>	p
Leczenie zachowawcze	n=26 (12,5%)	18 (14,8%)	8 (9,3%)	0,29
PCI	n=166 (79,8%)	93 (76,2%)	73 (84,9%)	0,16
CABG	n=16 (17,7%)	11 (9,0%)	5 (5,8%)	0,44

Tabela 14. Sposób rewaskularyzacji. Wartości bezwzględne (n) oraz odsetek w danej grupie (%).

Średni czas trwania zabiegu wyniósł dla całej badanej grupy leczonej interwencyjnie $36,2 \pm 30,0$ minut. Czas trwania zabiegu u mężczyzn wyniósł $36,9 \pm 35,0$ minut, natomiast u kobiet $35,4 \pm 22,1$ ($p=0,89$). Długość implantowanych stentów w całej badanej grupie pacjentów wynosiła średnio $23,93 \pm 11,44$ milimetrów stentów na pacjenta. Liczba implantowanych stentów w całej badanej grupie pacjentów wynosiła średnio $1,34 \pm 0,57$ (sztuk stentów na jednego pacjenta).

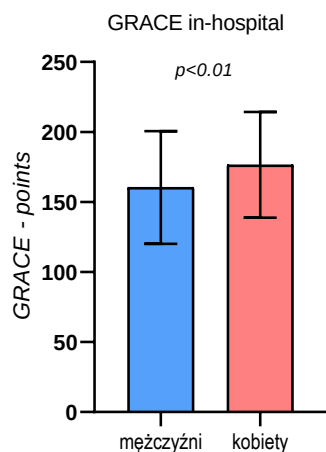


Rycina 5. Diagram ilustrujący proces diagnostyki i leczenia w badanej populacji chorych.

1.32. OCENA RYZYKA - skala GRACE

4.1.6 Ocena ryzyka dla hospitalizacji.

Punktacja w skali GRACE dla ryzyka zgonu podczas hospitalizacji wyniosła średnio dla całej badanej grupy $167 \pm 39,9$ punktów. U kobiet średnia liczba punktów GRACE była istotnie ($p < 0.01$) wyższa niż u mężczyzn – odpowiednio $176.5 \pm 37,8$ oraz $160.4 \pm 40,2$ pkt.



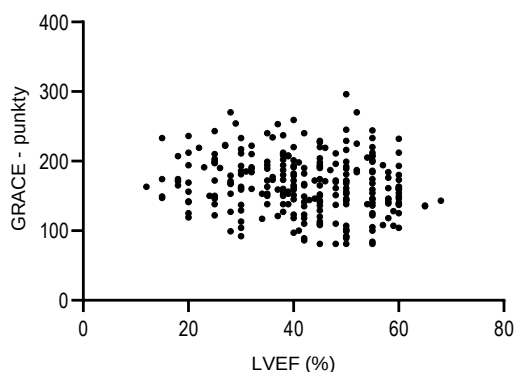
Rycina 6. Ocena ryzyka zgonu podczas hospitalizacji w skali GRACE (punkty) w zależności od płci; średnia liczba punktów $\pm$ SD; $p<0.01$;

Na podstawie obliczonej punktacji w skali GRACE pacjentów podzielono na trzy grupy ryzyka zgodnie z przedziałami liczby punktów rekomendowanych przez ESC (80): ryzyko niskie – poniżej 110 punktów, ryzyko pośrednie – 110-140 punktów, ryzyko wysokie – powyżej 140 punktów (Tabela 15). Większość pacjentów zakwalifikowana została do grupy wysokiego ryzyka (225 pacjentów, 76,3%). W grupie niskiego ryzyka było 25 chorych (8,5%); ryzyko pośrednie oszacowano u 45 chorych (15,3%). Analizując częstość przyporządkowania do poszczególnych grup ryzyka w zależności od płci pacjentów, zaobserwowano proporcjonalnie większą liczbę kobiet w grupie wysokiego ryzyka w stosunku do mężczyzn (odpowiednio 83,3% oraz 71,0%) z wartością p bliską przyjętej granicy istotności ($p=0,056$).

	GRACE ≤ 109 $n=25$	GRACE 110-140 $n=45$	GRACE >140 $n=225$
Mężczyźni, $n=169$	18 (72,0%)	31 (68,9%)	120 (53,3%)
Kobiety, $n=126$	7 (28,0%)	14 (31,1%)	105 (46,7%)

Tabela 15. Liczność w poszczególnych grupach oceny ryzyka zgonu podczas hospitalizacji w skali GRACE w zależności od płci; wartości bezwzględne (n); $p=0.056$.

Pacjenci, u których podjęto decyzję o diagnostyce inwazyjnej, nie różnili się pod względem punktacji w skali GRACE od pacjentów leczonych zachowawczo ($p=0.94$). Średnia punktacja w skali GRACE oszacowana przy przyjęciu wynosiła dla grupy diagnozowanej inwazyjnie $167,2 \pm 40,0$ pkt, a dla grupy leczonej zachowawczo $166,6 \pm 40,6$ pkt. Stosując analizę korelacji rang Spearmana wykazano, że ryzyko wyrażone punktami GRACE korelowało ujemnie z frakcją wyrzutową lewej komory ($r=-0,19$, $p<0,002$). Analizując zależności między punktacją GRACE a pozostałymi parametrami echokardiograficznymi (m.in. LVEDD, LA, IVS) nie znaleziono istotnych statystycznie korelacji.



Rycina 7. Korelacja pomiędzy punktacją w skali GRACE a frakcją wyrzutową lewej komory (%) ocenioną podczas hospitalizacji. Współczynnik korelacji Spearmana - $r = -0,19$, $p < 0.002$

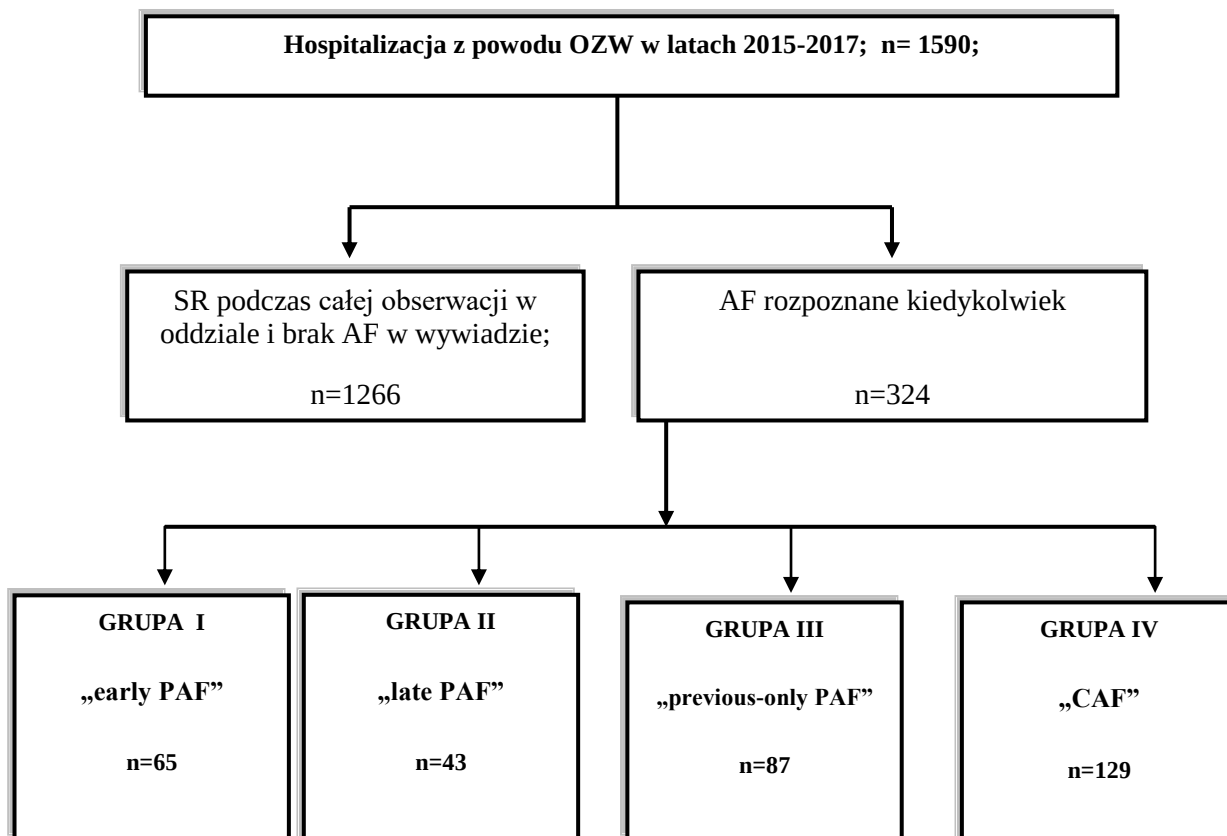
1.33. POSZCZEGÓLNE TYPY KLINICZNE AF – WYNIKI W PODGRUPACH.

Migotanie przedsionków zaobserwowano w czasie hospitalizacji u 237 pacjentów spośród 324 (73,1 %), natomiast 87 chorych (26,9%) nie miało zarejestrowanej tej arytmii podczas pobytu w szpitalu - mieli oni jednak udokumentowane, uprzednio rozpoznane AF w wywiadzie.

Na podstawie wywiadu oraz monitorowania i leczenia pacjentów, podzielono wszystkich 324 chorych z AF na 4 podgrupy w zależności od manifestacji klinicznej arytmii:

1. **GRUPA I („early PAF”)** - 65 pacjentów z napadem migotania przedsionków rozpoznany w trakcie OZW i umiarowionym w trakcie hospitalizacji;
2. **GRUPA II („late PAF”)**- 43 chorych z napadem migotania przedsionków podczas hospitalizacji, po fazie ostrej incydentu, nie przy przyjęciu;
3. **GRUPA III („previous-only PAF”)**- 87 chorych z rozpoznany uprzednio napadowym migotaniem przedsionków, u których w trakcie incydentu OZW nie doszło do manifestacji arytmii.
4. **GRUPA IV („CAF”)** - 129 chorych z utrwalonym lub przetrwałym długo trwającym migotaniem przedsionków .

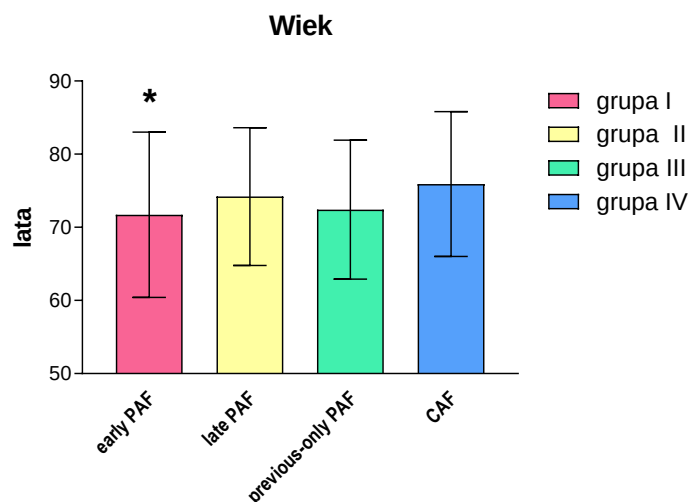
Proces kwalifikacji do badania oraz podział na podgrupy I-IV przedstawiono na Rycinie nr 8.



Rycina 8. Diagram ilustrujący rekrutację pacjentów z podziałem na podgrupy I-IV.

4.1.2 Charakterystyka badanych podgrup pacjentów.

Średni wiek pacjentów w całej badanej grupie wynosił $73,90 \pm 10,16$ lat. Pacjenci z utrwalonym migotaniem przedsionków (grupa IV) charakteryzowali się najwyższą średnią wieku ($75,93 \pm 9,95$ lat), istotnie wyższą od pacjentów z grupy I ($71,72 \pm 11,30$ lat, $p < 0,05$). Pacjenci z grupy II i III nie różnili się wiekiem od pozostałych grup (odpowiednio $74,19 \pm 9,39$ oraz $72,37 \pm 9,41$ lat).



Rycina 9. Wiek pacjentów w zależności od klinicznej manifestacji arytmii w przebiegu OZW (grupy I, II, III i IV). Wartości średnie $\pm$ SD; * $p < 0,05$ vs grupa IV;

Nie stwierdzono istotnych różnic pod względem częstości występowania danego typu klinicznego AF podczas leczenia OZW pomiędzy kobietami a mężczyznami (Tabela 16).

Grupa	Łącznie <i>n</i> =324	Mężczyźni <i>n</i> =182	Kobiety <i>n</i> =142	p
Grupa I	65	36 (19,8%)	29 (20,4%)	0,89
Grupa II	43	21 (11,5%)	22 (15,5%)	0,32
Grupa III	87	49 (26,9%)	38 (26,8%)	0,99
Grupa IV	129	76 (41,8%)	53 (37,3%)	0,43

Tabela 16. Typ kliniczny AF a płeć. Wartości bezwzględne (*n*) oraz odsetek (%).

Przeanalizowano występowanie chorób towarzyszących w poszczególnych badanych podgrupach. Istotnie statystycznie różnice pomiędzy grupami zaobserwowano w częstości występowania uprzednio rozpoznanej choroby niedokrwiennej serca ($p < 0,01$), palenia papierosów ($p < 0,04$), niewydolności serca ($p < 0,01$) oraz hiperlipidemii ($p < 0,01$). Szczegółowe wyniki podsumowuje Tabela 17.

Choroby współistniejące	Grupa I n=65	Grupa II n=43	Grupa III n=87	Grupa IV n=129	p
<i>Nadciśnienie</i>	40 (61,5%)	30 (69,8%)	54 (62,1%)	92 (71,3%)	0,39
<i>Cukrzyca/IFG/IGT</i>	17 (26,1%)	13 (30,2%)	28 (32,2%)	45 (34,9%)	0,66
<i>Wcześniej rozpoznana choroba niedokrwienna</i>	28 (43,1%)	5 (11,6%)	36 (41,4%)	75 (58,1%)	<0.01
<i>Nikotyzm</i>	7 (10,8%)	5 (11,6%)	7 (8,0%)	32 (24,8%)	<0.04
<i>Przebyty udar mózgu/TIA</i>	5 (7,7%)	4 (9,3%)	8 (9,2%)	17 (13,2%)	0,63
<i>Krwawienie z przewodu pokarmowego</i>	2 (3,1%)	0	0	6 (4,7%)	0,11
<i>CABG</i>	3 (4,6%)	4 (9,3%)	16 (18,4%)	8 (6,2%)	0.13
<i>Przebyte planowe PTCA</i>	17 (26,2%)	4 (9,3%)	26 (29,9%)	32 (24,8%)	0,09
<i>Niewydolność serca</i>	32 (49,2%)	16 (37,2%)	39 (44,8%)	84 (65,1%)	<0.01
<i>Przebyty zawał serca</i>	21 (32,3%)	14 (32,6%)	38 (43,7%)	56 (43,4%)	0,30
<i>Hiperlipidemia</i>	11 (16,9%)	10 (23,3%)	22 (25,3%)	55 (42,6%)	<0.01

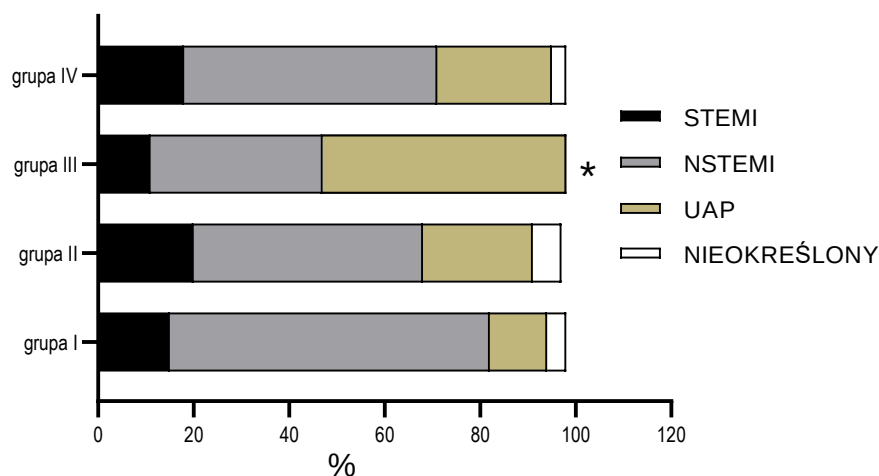
Tabela 17. Wywiad medyczny (choroby współistniejące) w podgrupach I-IV.

4.1.3 Postać kliniczna OZW w badanych podgrupach migotania przedsionków.

W Tabeli 18 przedstawiono występowanie poszczególnych typów OZW w badanych podgrupach migotania przedsionków. Zawał serca STEMI najczęściej występował w grupie II (20,9%), najrzadziej w grupie I (15,4%). NSTEMI rozpoznano u 67,7% pacjentów z grupy I, co stanowi najwyższą w podgrupach częstość występowania tego typu OZW. Dławica piersiowa niestabilna najrzadziej rozpoznana została u chorych w grupie I (12,3% pacjentów z tej grupy), a najczęściej w grupie III (51,7% chorych w grupie III). Większość pacjentów z grupy IV (53,5%) miała rozpoznane NSTEMI. Wykazano różnice w częstości występowania poszczególnych typów OZW pomiędzy grupami I-IV ($p<0.01$).

Grupa AF	STEMI	NSTEMI	UAP	NIEOKREŚLONY	P
Grupa I	10 (18,9%)	44 (26,5%)	8 (8,4%)	3 (30,0%)	0,005
Grupa II	9 (17,0%)	21 (12,7%)	10 (10,5%)	3 (30,0%)	0,29
Grupa III	10 (18,9%)	32 (19,3%)	45 (47,4%)	0	<0,001
Grupa IV	24 (45,3%)	69 (41,6%)	32 (33,7%)	4 (40,0%)	0,50
Łącznie	53	166	95	10	-

Tabela 18. Postaci kliniczne OZW (STEMI, NSTEMI, UAP) z podziałem na poszczególne grupy pacjentów (I,II,III,IV); $p<0.01$.



Rycina 10. Postaci kliniczne OZW (STEMI, NSTEMI, UAP, zawał nieokreślony) z podziałem na poszczególne grupy pacjentów (I,II,III,IV), Odsetek w poszczególnych podgrupach (%); * grupa III vs. I ($p<0,004$) vs II ($p<0,003$) IV ($p<0,001$).

W Tabeli 19 przedstawiono częstość kwalifikacji do leczenia interwencyjnego w poszczególnych podgrupach chorych z AF. We wszystkich grupach leczenie interwencyjne było dominującą formą postępowania terapeutycznego (około 90% przypadków). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w postępowaniu terapeutycznym pomiędzy grupami I-IV ($p=0,97$, Tabela 19).

Sposób leczenia	Grupa I n=65	Grupa II n=43	Grupa III n=78	Grupa IV n=129	p
Pacjenci leczenie inwazyjnie	59 (90,8%)	39 (90,7%)	78 (89,7%)	117 (90,7%)	0,97

Tabela 19. Częstość kwalifikacji do leczenia interwencyjnego w podgrupach I-IV ; $p=0,97$.

4.1.2 Dostęp naczyniowy.

Dostęp promieniowy był najczęstszym stosowanym rodzajem dostępu naczyniowego. Wykorzystano go u 215 (73,4%) pacjentów. Dostęp przez tętnicę udową zastosowano u 78 pacjentów (26,6%). Pomimo, iż różnice w wykorzystanym dostępie naczyniowym pomiędzy poszczególnymi grupami

migotania przedsionków nie były istotne statystycznie ($p=0,30$), to dostęp promieniowy najrzadziej stosowany był w grupie CAF (69,5%) a najczęściej w grupie z wywiadem AF (81,6%), Tabela 20.

Grupa	Dostęp promieniowy <i>n=215</i>	Dostęp udowy <i>n=78</i>	p
Grupa I	43	17	0,74
Grupa II	28	11	0,85
Grupa III	62	14	0,07
Grupa IV	82	36	0,40
ŁĄCZNIE	215 (73,4%)	78 (26,6%)	

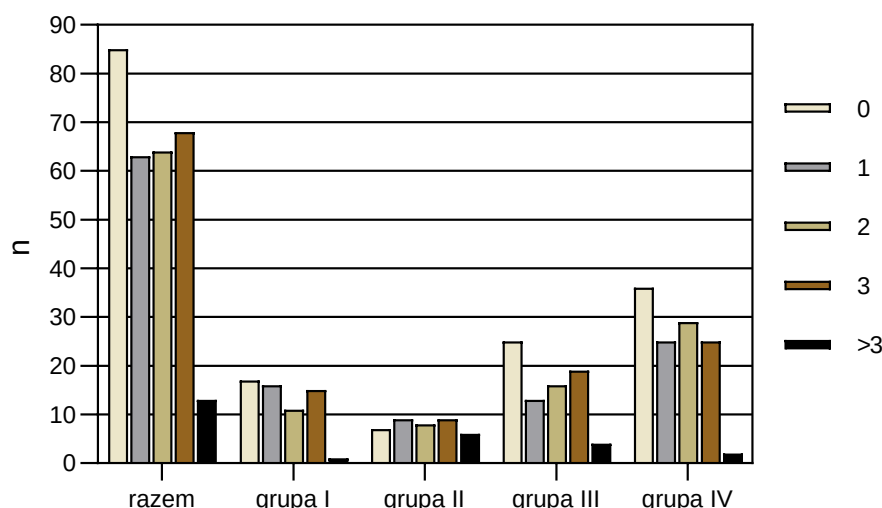
Tabela 20. Dostęp naczyniowy do zabiegu w podgrupach I-IV ; $p=0,30$.

4.1.3 Wynik koronarografii w podgrupach pacjentów z różnymi formami AF.

Istotne hemodynamiczne zwężenia tętnic wieńcowych stwierdzono u 208 pacjentów spośród 293 chorych poddanych koronarografii (71,0%). W grupie I istotne zwężenia opisano u 43 chorych spośród 59 (72,9%). W grupie II istotne zwężenia opisano u 32 pacjentów (82,1%). W grupie III istotne zwężenia opisano u 52 chorych spośród 78 (66,7%), a w grupie IV u 81 chorych spośród 117 (69,2%). Zaawansowana choroba wielonaczyniowa (>3 naczynia) opisana została istotnie częściej w grupie II, niż we wszystkich pozostałych grupach (15,4%; $p=0,003$).

Liczba zwężeń	Grupa I <i>n=59</i>	Grupa II <i>n=39</i>	Grupa III <i>n=78</i>	Grupa IV <i>n=117</i>	p
Bez istotnych zwężeń, n=85	17 (28,8%)	7 (17,9%)	25 (32,1%)	36 (30,8%)	0,42
Choroba 1 naczynia	16 (27,1%)	9 (23,1%)	13 (16,7%)	25 (21,4%)	0,52
Choroba 2 naczyń	11 (18,6%)	8 (20,5%)	16 (20,5%)	29 (24,8%)	0,78
Choroba 3 naczyń	14 (23,7%)	9 (23,1%)	20 (25,6%)	25 (21,4%)	0,93
>3 naczynia	1 (1,7%)	6 (15,4%)	4 (5,1%)	2 (1,7%)	<0,003

Tabela 21. Liczba istotnie zwężonych naczyń (brak zwężeń / choroba jedno- dwu- wielonaczyniowa) w poszczególnych podgrupach pacjentów (I-IV). Wartości bezwzględne (n) oraz odsetek.

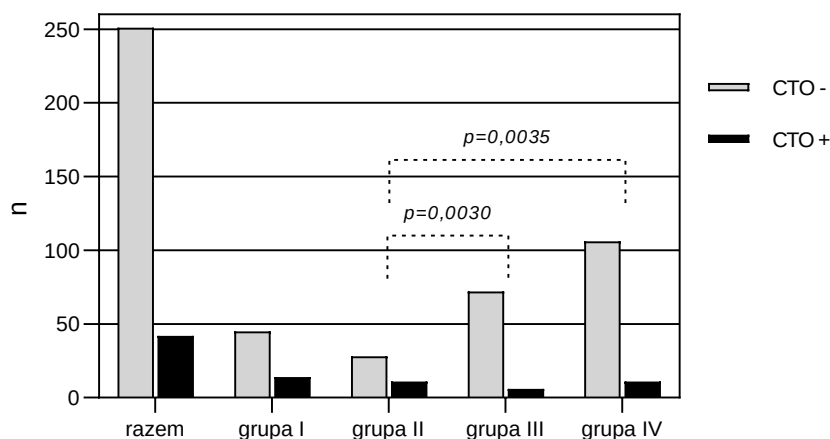


Rycina 11. Liczba istotnie zwężonych naczyń (brak zwężeń / choroba jedno- dwu- wielonaczyniowa) w poszczególnych podgrupach pacjentów (I-IV). Wartości bezwzględne (n).

Pomiędzy grupami I-IV wykazano istotne statystycznie ($p=0,047$) różnice pod względem liczby tętnic ze zmianami istotnymi hemodynamicznie. W szczególności zaobserwowano, iż w grupie IV istotnie częściej opisano więcej niż jedną tętnicę jako odpowiedzialną za OZW (62,9% przypadków choroby wielonaczyniowej) niż w pozostałych grupach ($p<0,004$). Najwyższy odsetek CTO zaobserwowano w grupie II (28,2%) – był on istotnie wyższy niż w grupie III ($p=0,0017$) oraz w grupie IV ($p=0,001$).

	Grupa I n=59	Grupa II n=39	Grupa III n=78	Grupa IV n=117	p
Tętnica odpowiedzialna za OZW					
<i>Bez istotnych zwężeń, n=85</i>	16 (18,8%)	7 (8,2%)	26 (30,6%)	36 (42,4%)	0,35
<i>LM, n=6</i>	2 (33,3%)	2 (33,3%)	1 (16,7%)	1 (16,7%)	0,33
<i>LAD, n=61</i>	13 (21,3%)	13 (21,3%)	14 (23,0%)	21 (34,4%)	0,19
<i>LCx, n=29</i>	7 (24,1%)	3 (10,3%)	9 (31,0%)	10 (34,5%)	0,82
<i>RCA, n=61</i>	19 (31,1%)	9 (14,8%)	12 (19,7%)	21 (34,4%)	0,08
<i>inna tętnica, n=16</i>	2 (12,5%)	2 (12,5%)	6 (37,5%)	6 (37,5%)	0,73
<i>>1 tętnica, n=35</i>	0 (0,0%)	3 (8,6%)	10 (28,6%)	22 (62,9%)	<0,004
Obecność CTO	14 (23,7%)	11 (28,2%)	6 (7,7%)	11 (9,4%)	<0,01

Tabela 22. Tętnice odpowiedzialne za OZW w podgrupach I-IV; $p=0,047$



Rycina 12. Obecność CTO w koronarografii w poszczególnych podgrupach. Wartości bezwzględne (n); $p < 0.01$ (razem); $p = 0,001$ - grupa II vs. III; $p = 0,0035$ - grupa II vs. IV.

4.1.4 Rewaskularyzacja w podgrupach I-IV.

We wszystkich podgrupach najczęstszym sposobem leczenia była rewaskularyzacja metodą przezskórną, istotnie mniejszy odsetek pacjentów zakwalifikowano do pomostowania aortalno-wieńcowego lub leczenia farmakologicznego – szczegóły podsumowano w Tabeli 23.

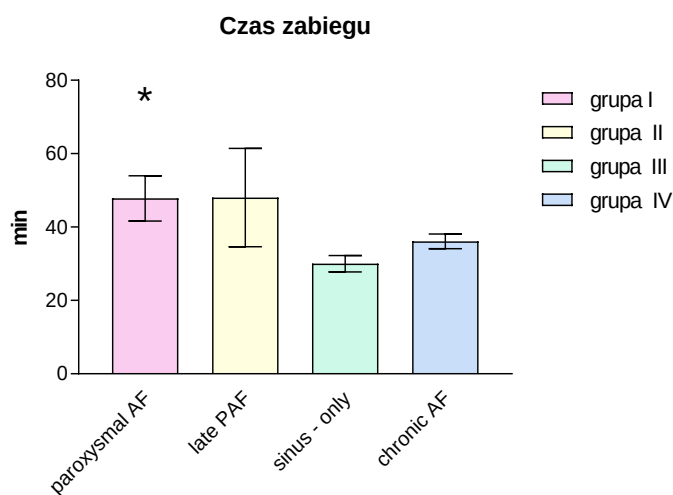
Rewaskularyzację metodą PTCA wykonano najczęściej w grupie I (88,4%), a najrzadziej w grupie III (67,3%). Leczenie zachowawcze najczęściej zaobserwowane zostało w grupie III (26,9%) a najrzadziej w grupie I (u żadnego z pacjentów z tej grupy). CABG najczęściej zalecono w grupie II (18,8%), a najrzadziej w grupie IV (12,5%).

Sposób rewaskularyzacji	Grupa I n=43	Grupa II n=32	Grupa III n=52	Grupa IV n=81	p
Leczenie zachowawcze, n=26	0 (0%)	4 (12,5%)	14 (26,9%)	8 (9,9%)	<0,003
PCI, n= 166	38 (88,4%)	22 (68,8%)	35 (67,3%)	71 (87,7%)	<0,006
CABG, n=16	5 (11,6%)	6 (18,7%)	3 (5,8%)	2 (2,4%)	<0,02

Tabela 23. Sposób rewaskularyzacji w poszczególnych podgrupach AF. Wartości bezwzględne (n) oraz odsetek w danej grupie (%).

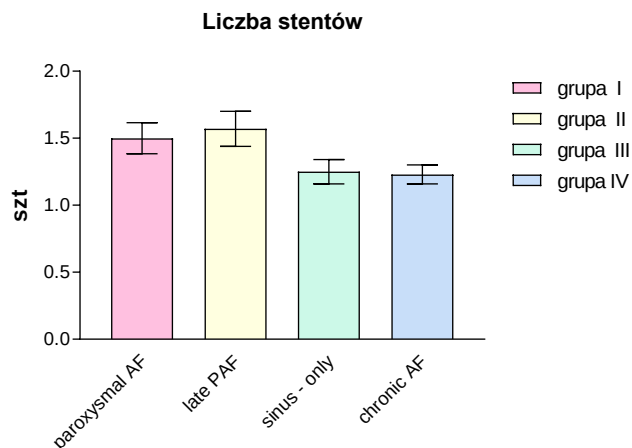
4.1.5 Szczegółowe informacje dotyczące zabiegu PCI.

Średni czas trwania zabiegu wyniósł dla całej badanej grupy $36,2 \pm 30,0$ minut. Najdłuższy czas zabiegu zaobserwowano w grupach I i II – odpowiednio $47,8 \pm 23,8$ oraz $48,1 \pm 67,2$ min. W grupach IV i III czasy te wyniosły odpowiednio $36,1 \pm 20,6$ oraz $30,0 \pm 20,1$. Czas zabiegu w grupie III był istotnie ($p < 0,03$) krótszy od czasu zabiegu w grupie I.



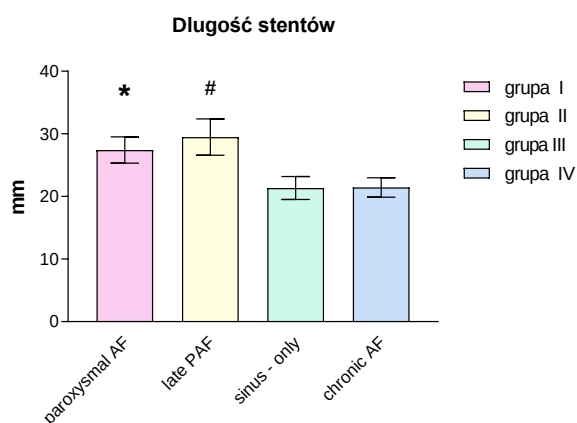
Rycina 13. Czas zabiegu (min) w zależności od klinicznej manifestacji arytmii w przebiegu OZW (grupy I, II, III i IV). Wartości średnie $\pm$ SD; * $p < 0,03$ - grupa I vs. grupa III.

Liczba implantowanych stentów w całej badanej grupie pacjentów wynosiła średnio $1,34 \pm 0,57$ (stentów na jednego pacjenta). Średnio, najwięcej stentów implantowano pacjentom z grupy II – $1,57 \pm 0,60$ szt./pacjenta. Najmniej stentów użyto u pacjentów z grupy IV (utrwalone AF) - $1,22 \pm 0,54$. Pacjenci z grup I oraz III podczas zabiegu otrzymali średnio odpowiednio $1,50 \pm 0,63$ oraz $1,25 \pm 0,51$ implantów dowieńcowych.



Rycina 14. Liczba implantowanych stentów wieńcowych (szt./pacjenta) w zależności od klinicznej manifestacji arytmii w przebiegu OZW (grupy I, II, III i IV). Wartości średnie $\pm$ SEM.

Przeanalizowano różnice pod względem łącznej długości stentów implantowanych poszczególnym pacjentom. Pacjenci z grupy II charakteryzowali się najwyższą sumaryczną długością stentów – średnio $29,48 \pm 13,33$ mm, wartość ta jest istotnie wyższa niż zaobserwowane w grupach IV oraz III (odpowiednio - $21,44 \pm 11,74$; $p < 0,02$, oraz $21,35 \pm 10,22$; $p < 0,04$). Grupa I charakteryzowała się średnią $27,43 \pm 11,50$ mm, istotnie ($p < 0,03$) dłuższą niż w grupie IV. Zależności te przedstawiono na Rycinie 15.



Rycina 15. Łączna długość implantowanych stentów wieńcowych (mm) w zależności od klinicznej manifestacji arytmii w przebiegu OZW (grupy I, II, III i IV). Wartości średnie $\pm$ SEM; * $p < 0,03$ vs. grupa II; # $p < 0,02$ vs grupa IV oraz $p < 0,04$ vs. grupa III

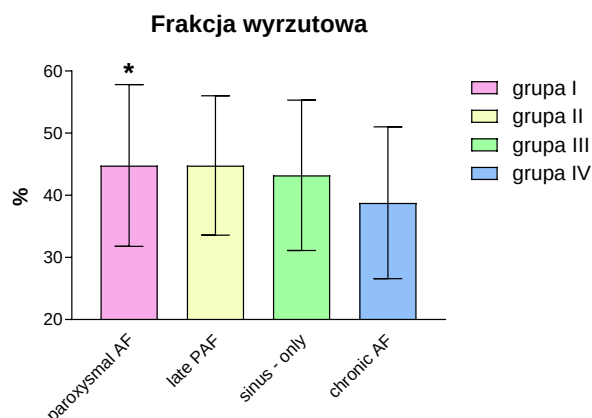
4.1.6 Parametry echokardiograficzne w poszczególnych badanych podgrupach.

Każdy pacjent przed wypisem do domu miał wykonane przezklatkowe badanie echokardiograficzne – podstawowe dane z badania przedstawiono w Tabeli 24.

Parametry echokardiograficzne	Grupa I n=65	Grupa II n=43	Grupa III n=87	Grupa IV n=129	p
LVEDD (mm)	52,3±9,2	51,7±7,0	53,6±8,6	54,6±9,6	0,15
Wielkość lewego przedsionka (mm)	42,5±6,1	39,5±7,6	40,5±6,1	46,8±8,5	<0,001
Grubość przegrody międzykomorowej (mm)	12,5±3,9	11,5±2,0	11,6±1,7	12,2±2,6	0,08
Ściana tylna (mm)	10,6±1,7	10,1±1,9	10,1±1,8	10,4±2,1	0,09
Prawa komora (mm)	34,5±5,3	33,6±5,3	34,2±6,0	35,6±7,4	0,49
Ao pierścień (mm)	20,7±4,1	21,5±3,5	21,6±4,2	21,8±3,6	0,38
Fracja wyrzutowa LK; %; (średnia±SD)	44,8±13,0	44,8±11,2	43,2±12,1	38,8±12,2	<0,005
Fracja wyrzutowa LK <40% (n)	23 (%)	15 (%)	29 (%)	61 (%)	0,14

Tabela 24. Podstawowe parametry echokardiograficzne w zależności od klinicznej manifestacji migotania przedsionków w przebiegu OZW (grupy I, II, III i IV).

Średnia wartość frakcji wyrzutowej (LVEF) lewej komory w całej badanej grupie pacjentów wynosiła 42,1%±12,4%. Najniższą frakcją wyrzutową w badanej grupie charakteryzowali się pacjenci z utrwalonym migotaniem przedsionków (grupa IV; średnio 38,8% ±12,2%). Najwyższe wartości EF opisano u pacjentów bez arytmii podczas przyjęcia (grupa II) oraz u pacjentów z napadem AF przy przyjęciu, ale rytmem zatokowym podczas dalszej hospitalizacji (grupa I) – odpowiednio 44,8%±11,2% oraz 44,8%±13%. Różnica pomiędzy grupą I a IV ma charakter istotny statystycznie ($p<0,02$). Pomiędzy pozostałymi grupami nie udało się wykazać istotności statystycznej w zakresie wartości EF.

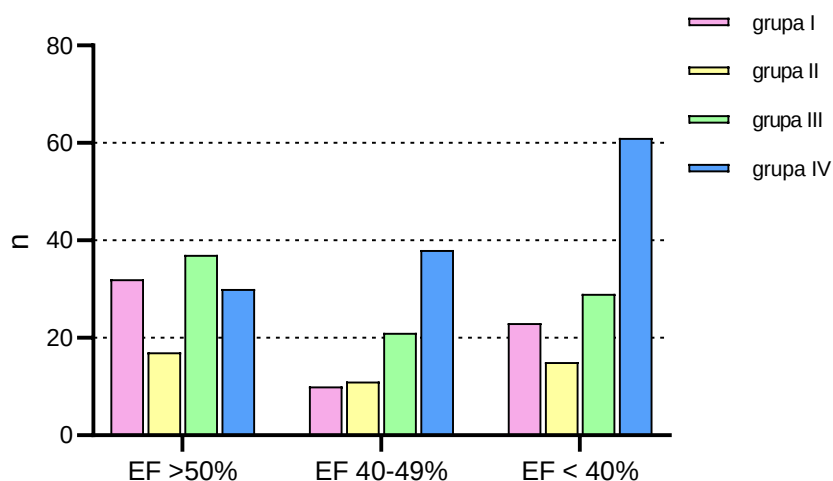


Rycina 16. Frakcja wyrzutowa lewej komory (%) w zależności od rodzaju klinicznej manifestacji migotania przedsionków (grupy I, II, III i IV). Wartości średnie $\pm$ SD; * $p < 0.02$ vs. grupa IV.

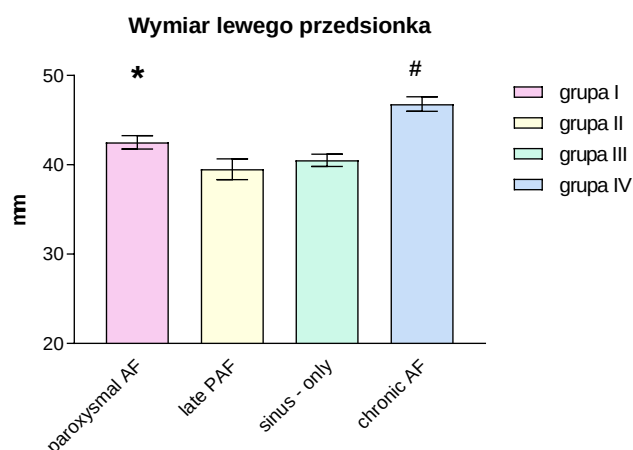
Pacjenci z istotnie obniżoną frakcją wyrzutową ($<40\%$) byli najliczniej reprezentowani w grupie pacjentów z utrwalonym migotaniem przedsionków (gr. IV), gdzie stanowili 47,3% chorych. W pozostałych grupach pacjentów (I, II, III) odsetek chorych z tak obniżoną LVEF wynosił odpowiednio 35,4%, 34,9% oraz 33,3%. Pacjenci z grupy I w 49,2% przypadków mieli prawidłową wartość LVEF. W grupie chorych z utrwaloną arytmia frakcja wyrzutowa powyżej 50% opisana została tylko u 23,3% pacjentów. W porównaniach wielokrotnych wykazano, iż istotne statystycznie różnice mają miejsce pomiędzy grupą I a IV ($p=0,0013$, Tabela 25).

Grupa	LVEF < 40 %	LVEF 40-49 %	LVEF $\geq$ 50%	p
Grupa I (n=65)	23 (18,0%)	10 (12,5%)	32 (27,6%)	0,03
Grupa II (n=43)	15 (11,7%)	11 (13,7%)	17 (14,6%)	0,79
Grupa III (n=87)	29 (22,7%)	21 (26,3%)	37 (31,9%)	0,26
Grupa IV (n=129)	61 (47,6%)	38 (47,5%)	30 (25,9%)	<0,001
Łącznie	128	80	116	

Tabela 25. Przedziały frakcji wyrzutowej lewej komory (%) – norma, umiarkowanie obniżenie oraz obniżenie istotne (odpowiednio $>49\%$, 40-49%, $<40\%$) z podziałem na poszczególne grupy pacjentów (I,II,III,IV).



Rycina 17. Przedziały frakcji wyrzutowej lewej komory (%) – norma, umiarkowanie obniżenie oraz obniżenie istotne (odpowiednio >49%, 40-49%, <40%) z podziałem na poszczególne grupy pacjentów (I,II,III,IV); $p < 0.02$.



Rycina 18. Wielkość lewego przedsionka (mm) w zależności od klinicznej manifestacji arytmii w przebiegu OZW (grupy I, II, III i IV). Wartości średnie $\pm$ SEM; * $p < 0.02$ vs. grupa II; # $p < 0.01$ vs grupa III.

4.1.2 Farmakoterapia.

Większość chorych otrzymała przy wypisie do domu zalecenia przyjmowania betaadrenolityka – 251 (77,5%) osób spośród wszystkich 324 pacjentów. Najwięcej osób w grupie I (57 na 65, 87,7%), nieco mniej w grupie IV (97/129, 75,2%), grupie III (65/87; 75,6%) i grupie II (32/43, 74,4%). Różnice nie mają istotności statystycznej ($p=0.71$).

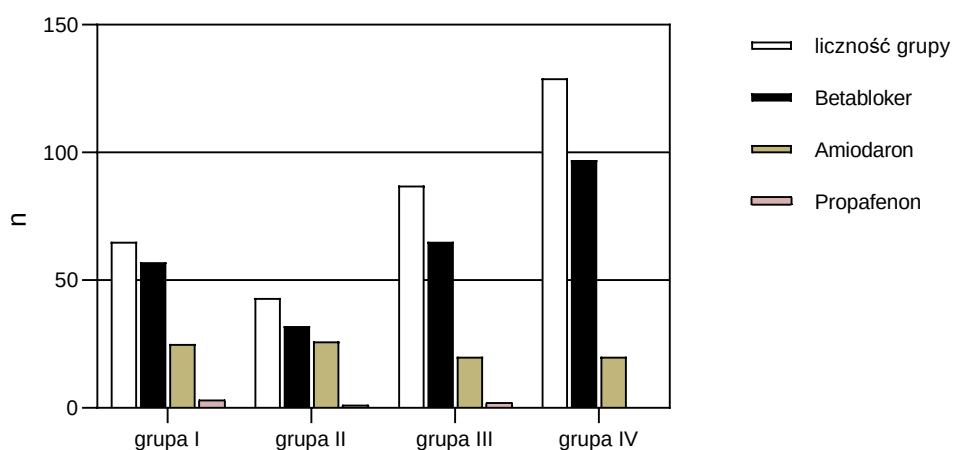
Amiodaron zalecany był rzadziej. Otrzymało go 91 osób spośród wszystkich 324 pacjentów. Najwięcej osób w grupie II – 26 pacjentów na 43 (60,5%). W grupie I 25 osób na 65 (38,5%); w grupie IV 20 osób spośród 129 (15,5%), a w grupie III 20 osób spośród 87 (23,3%). Pacjenci z grupy IV (20, 15,5%) istotnie ($p<0.01$) rzadziej otrzymali zalecenie pobierania amiodaronu w stosunku do grup I i II. Chory z grupy II istotnie częściej otrzymali amiodaron w stosunku do grup III i IV ($p<0.01$).

Jedynie 6 osób spośród wszystkich 324 pacjentów otrzymało zalecenia przyjmowania propafenonu. Najwięcej osób w grupie I (3 osoby, 4,6%), żaden pacjent w grupie IV, dwóch pacjentów w grupie III oraz jeden pacjent w grupie II.

Częstość farmakoterapii w poszczególnych podgrupach podsumowuje Tabela 26.

Zalecony lek	Grupa I n=65	Grupa II n=43	Grupa III n=87	Grupa IV n=129	p
Betabloker - n (%)	57 (87,7%)	32 (74,4%)	65 (75,6%)	97 (75,2%)	0,18
Amiodaron – n (%)	25 (38,5%)	26 (60,5%)	20 (23,3%)	20 (15,5%)	<0,05
Propafenon – n (%)	3 (4,6%)	1 (2,3%)	2 (2,3%)	0	0,15

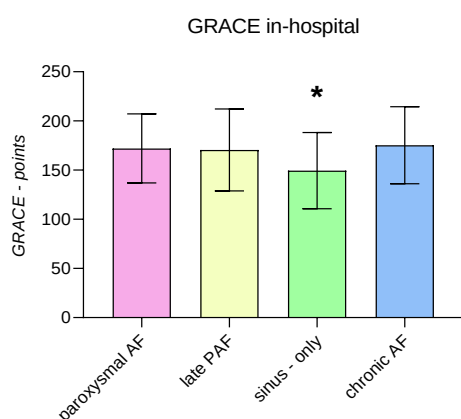
Tabela 26. Częstość farmakoterapii antyarytmicznej w poszczególnych podgrupach.



Rycina 19. Częstość farmakoterapii antyarytmicznej w poszczególnych podgrupach (n).

4.1.3 Stratyfikacja ryzyka w skali GRACE – w podgrupach I-IV.

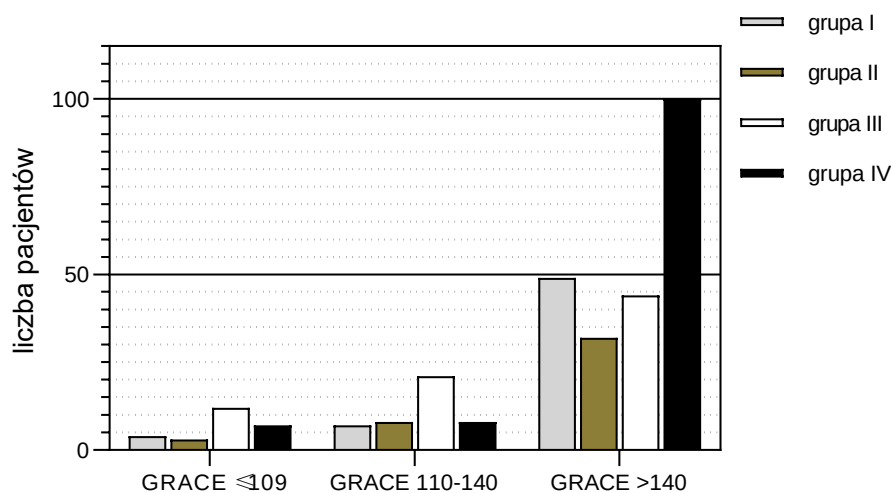
Średnia punktacja w skali GRACE dla ryzyka śmierci podczas hospitalizacji dla poszczególnych badanych podgrup wyniosła: dla grupy I – $172 \pm 35,1$ pkt.; dla grupy II - $171 \pm 41,6$; dla grupy III - $149 \pm 38,8$; dla grupy IV - $175 \pm 39,1$ pkt. Najniższa wartość, zaobserwowana w grupie III, istotnie różniła się od wszystkich pozostałych grup ($p < 0,01$).



Rycina 20. Średnia punktacja w skali GRACE dla ryzyka śmierci podczas hospitalizacji w zależności od klinicznej manifestacji migotania przedsionków (grupy I, II, III i IV). Wartości średnie $\pm$ SD; * $p < 0,01$ vs grupy I,II,IV.

Grupa	GRACE ≤ 109	GRACE 110-140	GRACE > 140	p
Grupa I, n=60	4 (6,7%)	7 (11,7%)	49 (81,6%)	0,54
Grupa II, n=43	3 (7,0%)	8 (18,6%)	32 (74,4%)	0,71
Grupa III, n=77	12 (15,6%)	21 (27,3%)	44 (57,1%)	<0,001
Grupa IV, n=115	7 (6,1%)	8 (7,0%)	100 (86,9%)	<0,001

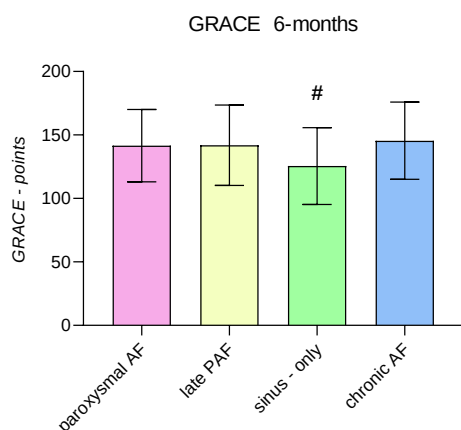
Tabela 27. Liczność w poszczególnych grupach ryzyka zgonu podczas hospitalizacji w skali GRACE w zależności od klinicznej manifestacji migotania przedsionków w przebiegu OZW (grupy I, II, III i IV). Wartości bezwzględne (n); $p = 0,004$ (razem); $p = 0,0004$ - grupa II.



Rycina 21. Ocena ryzyka w skali GRACE w zależności od klinicznej manifestacji migotania przedsionków w przebiegu OZW (grupy I, II, III i IV). Wartości bezwzględne (n); $p=0,004$ (łącznie); $p=0,0004$ - grupa III vs. IV.

4.1.4 GRACE przy wypisie – ryzyko 6-miesięczne.

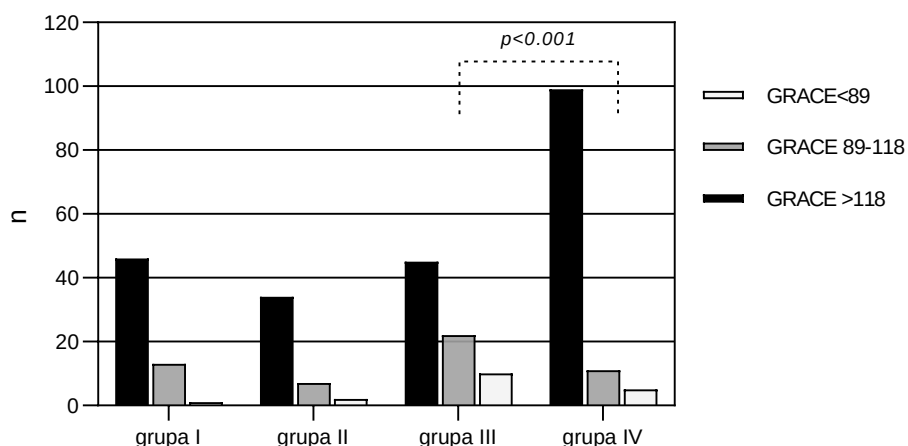
Średnia punktacja w skali GRACE dla 6-miesięcznego ryzyka wystąpienia śmierci i/lub zawału serca dla poszczególnych badanych podgrup wyniosła: I - $142 \pm 28,5$ pkt.; II - $142 \pm 31,7$ pkt.; III - $126 \pm 30,3$ pkt.; IV - $145 \pm 30,4$ pkt. Grupa III wykazała się istotnie ($p < 0.01$) niższym ryzykiem w stosunku do wszystkich pozostałych grup.



Rycina 22. Ocena sześciomiesięcznego ryzyka w skali GRACE w zależności od klinicznej manifestacji migotania przedsionków. Wartości średnie $\pm$ SD; # $p < 0,01$ vs grupy I, II, IV.

Grupa	GRACE ≤ 88	GRACE 89-118	GRACE >118	p
Grupa I, n=60	1 (1,7%)	13 (21,7%)	46 (76,6%)	0,22
Grupa II, n=43	2 (4,7%)	7 (16,3%)	34 (79,0%)	0,85
Grupa III, n=77	10 (13,0%)	22 (28,6%)	45 (58,4%)	<0,001
Grupa IV, n=115	5 (4,3%)	11 (9,6%)	99 (86,1%)	<0,005

Tabela 28. Ocena sześciomiesięcznego ryzyka w skali GRACE w zależności od klinicznej manifestacji migotania przedsionków. Liczność grup - wartości bezwzględne i odsetkowe; $p < 0,01$



Rycina 23. Ocena sześciomiesięcznego ryzyka w skali GRACE w zależności od klinicznej manifestacji migotania przedsionków. Wartości średnie $\pm$ SD; $p < 0,01$

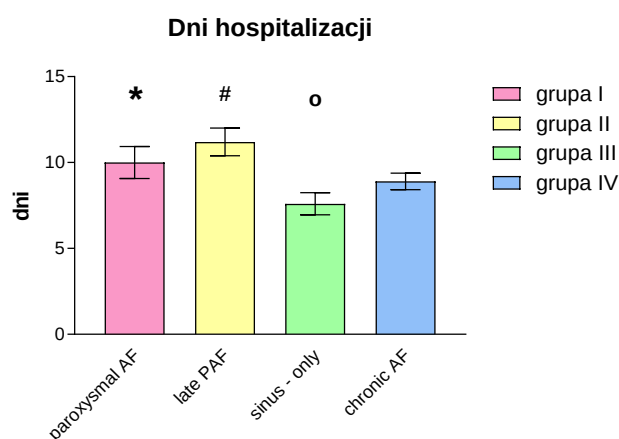
Ryzyko wyrażone w skali GRACE dla całej badanej populacji, koreluje ujemnie z frakcją wyrzutową lewej komory (%) – zarówno dla ryzyka śmiertelności wewnątrzszpitalnej ($R = -0,18$; $p < 0,003$), jak i dla ryzyka sześciomiesięcznego ($R = -0,16$; $p < 0,009$). Analogiczne obliczenia korelacji w poszczególnych podgrupach I-IV wykazały, iż istotne statystycznie zależności mają miejsce jedynie w grupie II – szczegóły podsumowuje Tabela 29.

	Grupa I (n = 60)		Grupa II (n = 43)		Grupa III (n = 73)		Grupa IV (n = 102)	
	R	p	R	p	R	p	R	p
GRACE “in-hospital” vs. LVEF	-0,185	0,158	r = -0,34	0,026	0,002	0,99	-0,16	0,103
GRACE “6-months” vs. LVEF	-0,196	0,133	r = -0,35	0,019	0,016	0,89	-0,11	0,274

Tabela 29. Wyniki obliczeń korelacji pomiędzy ryzykiem w skali GRACE a LVEF w poszczególnych podgrupach (korelacje rangowe Spearmana).

4.1.5 *Długość hospitalizacji w zależności od manifestacji klinicznej migotania przedsionków.*

Długość hospitalizacji w całej badanej grupie pacjentów wyniosła średnio $9,1 \pm 6,1$ dni. Najkrócej hospitalizowani byli pacjenci z grupy III („previous-only PAF”) – $7,6 \pm 6,1$ dni - hospitalizowani byli oni istotnie ($p < 0,001$) krócej niż chorzy z grupy II („late PAF”) oraz z grupy I („early PAF”). W grupie I czas hospitalizacji wynosił średnio $10,0 \pm 7,5$ dni i był istotnie dłuższy ($p < 0,03$), niż w grupie III. W grupie IV („CAF”) hospitalizacja trwała średnio $8,9 \pm 5,5$ dni i była istotnie ($p < 0,03$) krótsza niż w grupie II, w której wynosiła średnio $11,2 \pm 5,3$ dni.



Rycina 24. Czas trwania hospitalizacji w podgrupach I, II, III i IV. Wartości średnie $\pm$ SEM; * $p < 0,03$ vs grupa III; # $p < 0,03$ vs grupa IV; o $p < 0,001$ vs. grupa II.

W grupie poddanej koronarografii czas hospitalizacji był dłuższy niż w grupie leczonej zachowawczo – odpowiednio $9,2 \pm 6,3$ oraz $7,8 \pm 4,4$ dni, $p = 0,22$.

1.34. **POWIKŁANIA.**

Podczas hospitalizacji zarejestrowano łącznie 84 incydenty powikłań w całej badanej grupie chorych. Liczność poszczególnych rodzajów powikłań z podziałem na grupy I-IV przedstawiono w Tabeli 30 (powikłania okołozabiegowe) oraz Tabeli 31 (powikłania podczas dalszej hospitalizacji).

Zaobserwowano istotną ($p < 0,04$) zależność pomiędzy częstością wystąpienia powikłań a typem migotania przedsionków. Grupą najbardziej obciążoną powikłaniami była grupa IV – wystąpiły w niej 44 powikłania wśród 129 pacjentów (34,1%). W pozostałych grupach odsetek powikłań był niższy i

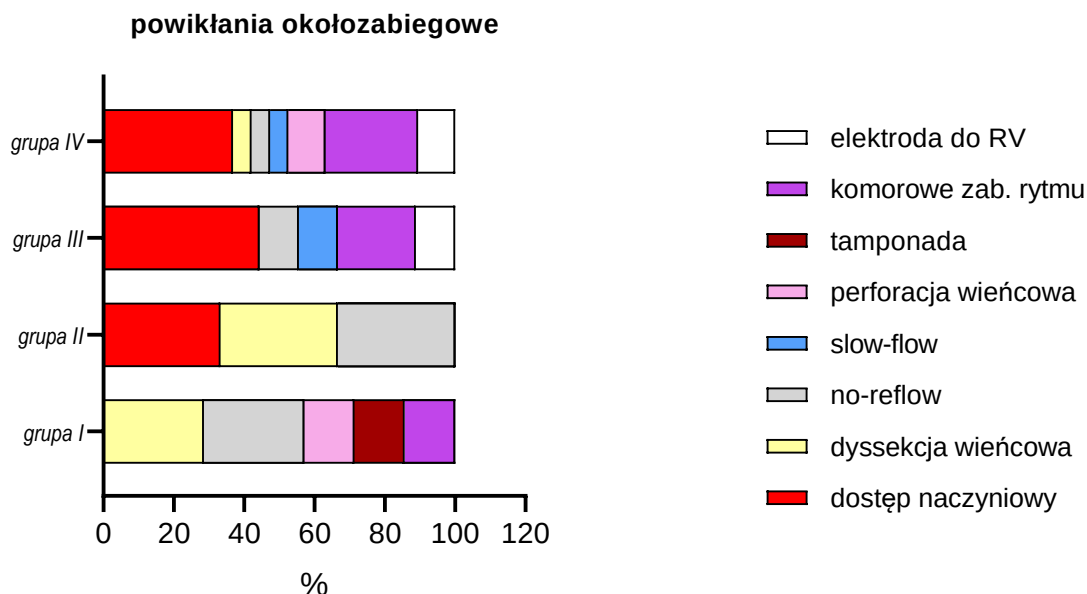
wynosił 16,9% w grupie I (11 incydentów), 25,6% w grupie II (11 incydentów), 20,7% w grupie III (18 incydentów).

Powikłania związane z interwencją wieńcową wystąpiły u 38 pacjentów: 19 przypadków w grupie IV (14,7%). W grupach I, II i III odsetek powikłań wynosił odpowiednio 11,7% (n=7), 7,7% (n=3) oraz 11,7% (n=9). Zaobserwowane różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły istotności statystycznej ($p=0,52$).

Najczęstszą przyczyną powikłań okołozabiegowych były związane z dostępem naczyniowym (krwiaki, tętniaki rzekome i przetoki tętniczo-żylne). Stwierdzono je u 12 pacjentów spośród 293 poddanych interwencji (4,1%). Większość powikłań związanych z dostępem naczyniowym wystąpiła w grupie IV – 7 incydentów z 12 (58,3%).

Powikłania okołozabiegowe	Grupa I n=60	Grupa II n=39	Grupa III n=77	Grupa IV n=117	p
Dostęp naczyniowy	0	1	4	7	0,25
Dyssekcja wieńcowa	2	1	0	1	0,33
No-reflow	2	1	1	1	0,64
Slow-flow	0	0	1	1	0,76
Perforacja wieńcowa	1	0	0	2	0,58
Tamponada	1	0	0	0	0,27
Komorowe zab. rytmu	1	0	2	5	0,49
Elektroda do PK	0	0	1	2	0,65
RAZEM	7 (11,7%)	3 (7,7%)	9 (11,7%)	19 (16,2%)	0,52

Tabela 30. Liczba powikłań okołozabiegowych z podziałem na poszczególne podgrupy pacjentów.



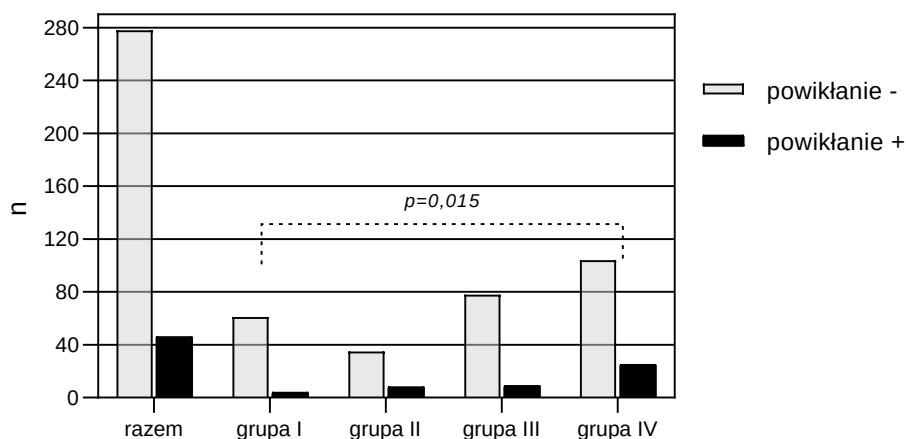
Rycina 25. Powikłania związane z PTCA z podziałem na podgrupy pacjentów z AF wyrażone jako odsetek całości poszczególnych podgrup.

U 46 pacjentów wystąpiły powikłania w czasie leczenia w oddziale, nie związane bezpośrednio z zabiegiem angioplastyki, spośród nich 25 incydentów (54,3%) miało miejsce u pacjentów z grupy IV.

Najniższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaobserwowano w grupie I (6,2%) oraz III (10,3%). W grupach II i IV odsetek pacjentów z powikłanym pobytem wyniósł odpowiednio 18,6% oraz 19,4%. Istotność w porównaniach wielokrotnych wykazano pomiędzy grupą I a IV ($p=0,015$).

Powikłania w oddziale	grupa I n=65	grupa II n=43	grupa III n=87	grupa IV n=129	p
Istotne klinicznie krwawienie	0	0	4	7	0,12
Udar mózgu	0	0	0	2	0,39
Wstrząs kardiogeny	1	0	1	2	0,87
Obrzęk płuc	0	2	1	5	0,25
NZK	1	0	1	7	0,12
Konieczność implantacji stymulatora	2	6	2	2	<0,01
RAZEM	4 (6,2%)	8 (18,6%)	9 (10,3%)	25 (19,4%)	<0,05

Tabela 31. Liczba powikłań podczas dalszej hospitalizacji (nie związanych bezpośrednio z PTCA) z podziałem na poszczególne podgrupy pacjentów (I-IV).



Rycina 26. Liczba powikłań podczas dalszej hospitalizacji (niezwiązanych bezpośrednio z PTCA) z podziałem na poszczególne podgrupy pacjentów (I-IV); $p < 0.05$ (razem); $p = 0.015$ – grupa I vs. IV.

4.1.6 Zgony

W całej badanej grupie zmarły podczas hospitalizacji 4 osoby – 1 pacjent z grupy I oraz 3 pacjentów z grupy IV. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w śmiertelności wewnątrzszpitalnej pomiędzy grupami ($p = 0.41$). Poza czterema potwierdzonymi przypadkami śmierci wewnątrzszpitalnej, dwóch pacjentów przekazano w stanie ciężkim do tutejszego Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii, nie udało się jednak uzyskać dokumentacji z ich dalszego leczenia tamże – uznano ich w związku z tym za pacjentów utraconych z obserwacji („lost to follow-up”).

4.1.2 Kardiowersja podczas hospitalizacji.

W czasie hospitalizacji migotanie przedsionków stwierdzono u 237 pacjentów (73,1%). Łącznie u 126 pacjentów uzyskano powrót rytmu zatokowego – u 56 chorych miało to charakter spontaniczny, 54 kardiowersje dokonane zostały farmakologicznie, przeprowadzono także 16 kardiowersji elektrycznych.

W grupie IV dokonano łącznie 20 kardiowersji – (15 farmakologicznych i 5 elektrycznych), jednak u wszystkich tych chorych przed wypisem ze szpitala doszło do nawrotu migotania przedsionków i na podstawie całości obrazu klinicznego podjęto decyzję o kontroli częstości rytmu, zamiast kontroli

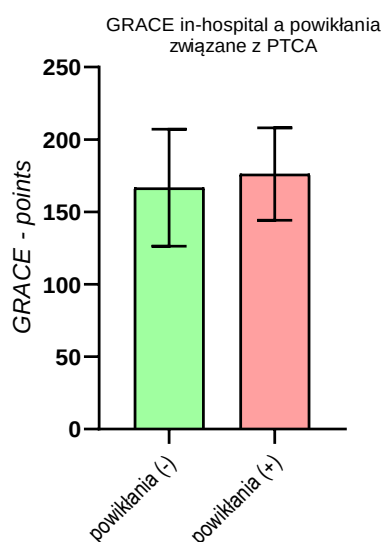
rytmu. W grupie III (n=86) podczas całej hospitalizacji nie obserwowano AF (arytmia jedynie w wywiadzie). Łącznie na 70 prób kardiowersji 20 z nich (28,6 %) miało nietrwały charakter.

4.1.3 *Implantacja stymulatora serca .*

W trakcie hospitalizacji u 12 osób spośród 324 implantowano stymulator serca. Powodem implantacji w większości przypadków był zespół chorej zatoki (7 pacjentów) oraz zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego (5 chorych). W grupie I implantowano stymulator u 2 osób spośród 65 (3,1%), w grupie II u 6 osób spośród 43 (14%), w grupie III u 2 osób spośród 86, i w grupie IV u 2 osób spośród 129 (1,6%). W 10 przypadkach był to układ DDD, u pacjentów z grupy IV implantowano układy VVI. Różnice pomiędzy grupami w zakresie konieczności stałej stymulacji osiągnęły istotność statystyczną ($p < 0,004$), w porównaniach wielokrotnych wykazano, iż istotnie różnią się grupy II od IV ($p = 0,0034$).

4.1.4 *Ryzyko w skali GRACE a powikłania.*

Ryzyko zgonu wewnątrzszpitalnego oszacowane kalkulatorem GRACE nie różniło się istotnie ($p = 0,35$) pomiędzy populacją, u której wystąpiły powikłania związane z interwencją ($176,1 \pm 31,9$ pkt), od grupy u której nie doszło do żadnych powikłań podczas inwazyjnego leczenia ($166,7 \pm 40,4$ pkt.).



Rycina 27. Średnia punktacja w skali GRACE dla ryzyka śmierci podczas hospitalizacji w zależności od obecności lub braku powikłań związanych z zabiegiem. Wartości średnie $\pm$ SD; $p = 0,35$

4.1.5 Powikłania – analiza wieloczynnikowa.

W celu oceny wpływu typu migotania przedsionków oraz zaawansowania zmian w tętnicach wieńcowych na prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań podczas hospitalizacji, dokonano analizy wieloczynnikowej do której włączono m.in.: rodzaj AF (grupy I-IV), liczbę chorych naczyń, obecność CTO, naczynie odpowiedzialne za OZW, liczbę i długość implantowanych stentów. W oparciu o model regresji logistycznej wykazano, że niezależnym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia powikłań była obecność CTO (iloraz szans = 2,34, $p=0,022$) natomiast pacjenci z grup I oraz III mieli istotnie niższe prawdopodobieństwo wystąpienia powikłania niż pozostali (grupa I – iloraz szans 0,33, $p<0,005$; grupa III – iloraz szans 0,51, $p=0,04$). Model uwzględniający ww. zmienne charakteryzuje się niską czułością (6,0%), ale zarazem wysoką swoistością (97,5%) w szacowaniu ryzyka wystąpienia powikłania. Szczegóły podsumowuje Tabela 32.

Zmienna zależna	-95% CI	+95% CI	p	Iloraz szans	-95% CI	+95% CI
grupa I	-1,87631	-0,333722	0,0049	0,33	0,153154	0,716253
grupa II	-1,396107	0,213073	0,1496	0,55	0,247559	1,237475
grupa III	-1,315614	-0,040095	0,0372	0,51	0,26831	0,960698
obecność CTO	0,123762	1,577178	0,0218	2,34	1,131747	4,841272

Tabela 32. Parametry modelu regresji logistycznej wskazującego niezależne czynniki prognostyczne wystąpienia powikłania podczas hospitalizacji.

VII. OMÓWIENIE WYNIKÓW I Dyskusja.

W niniejszej rozprawie podjęto próbę oceny wpływu typu migotania przedsionków na szpitalne leczenie OZW. W dostępnej literaturze częstość współwystępowania tej arytmii z ostrym niedokrwieniem mięśnia sercowego opisywana jest na poziomie od kilku do ponad dwudziestu procent, w zależności od przyjętej przez autorów metodologii badania (76,106,115). Dane ze stosunkowo dużych doniesień poruszających tę problematykę podsumowano w Tabeli 33.

W prezentowanej rozprawie poddano analizie przebieg leczenia 324 chorych z migotaniem przedsionków spośród grupy 1590 (20,4%) pacjentów hospitalizowanych z powodu OZW. Porównanie danych uzyskanych w dużych opublikowanych badaniach z obserwacjami przeprowadzonymi na potrzeby niniejszego opracowania wykazuje ogólną zgodność co do częstości występowania AF w OZW oraz w zakresie demograficznej charakterystyki tej grupy. Zarówno wiek pacjentów jak i rozkład płci odpowiada doniesieniom innych autorów - w badanej przez mnie populacji przeważają mężczyźni (56,2%), a kobiety są istotnie starsze od mężczyzn (odpowiednio $77,1 \pm 9,3$ oraz $71,4 \pm 10,1$ lat; $p < 0,01$).

Najczęstszą postacią kliniczną ostrego zespołu wieńcowego w całej badanej populacji był zawał serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST – stanowił 51,2% wszystkich przypadków. Zawał STEMI rozpoznano u 16,4% chorych, dławicę niestabilną u 29,3%, a zawał nieokreślony u 3,1%. Taki rozkład częstości występowania OZW jest dość zbliżony do obserwowanego dla całej populacji OZW w Polsce. Największy polski rejestr OZW (PL-ACS) wskazuje jednak na nieco wyższą częstość występowania STEMI w populacji ogólnej niż w grupie przez mnie badanej – w zależności od lat objętych badaniem zwykle jest to około 30% - wiąże się to zapewne z młodszym wiekiem populacji ogólnej w porównaniu do populacji ze współistniejącym migotaniem przedsionków (77,78).

Autor	Liczba chorych z OZW poddanych analizie	Częstość występowania AF w OZW; n (%)	Mężczyźni / kobiety	Udar mózgu
Patil et al.; 2020; (116)	1 282 829	121 805 (9,5%)	66,3 / 33,7%	1,05 %
Narasimhan et al. ; 2021; (117)	1 558 205	270 966 (17,4%)	58% / 42%	2,6%
Mohamed et al.;2019; (118)	4 668 737	820 535 (17,6%)	54,7% / 45,3%	2,7%
Poçi i wsp; 2012; (119)	2335	442 (18,9%)	68% / 32%	-
Su et al.; 2021; (120)	552	68 (12,3%)	71% / 29%	-
Rathore et al.; 2000; (121)	106 780	23 565 (21%)	49,9% / 50,1%	2.8%
Dane własne autora	1590	324 (20,4%)	56,2% / 43,8%	0,6 %

Tabela 33. Dane epidemiologiczne na temat współwystępowania AF z OZW – dostępna literatura oraz dane własne autora.

Aktualnie stosowana klasyfikacja kliniczna AF wyróżnia 4 typy tej arytmii: napadowe, przetrwałe, przetrwałe długo trwające oraz utrwalone. W kontekście leczenia ostrego incydentu wieńcowego podział ten jest mniej przydatny – poszczególni badacze w odmienny od siebie sposób wyodrębniają postacie kliniczne AF odnosząc je czasowo do incydentu hospitalizacji związanej z OZW. Zwykle najmocniej podkreśla się różnice między nowo rozpoznaną w trakcie OZW arytmia (NOAF – „*new onset atrial fibrillation*”), napadem AF w trakcie dalszego leczenia („*late onset*”) oraz arytmia utrwaloną (przed, w trakcie i po hospitalizacji – „*chronic AF*”). Nie ma jednak jednolitego ogólnie przyjętego standardu raportowania AF w OZW, stąd poszczególni autorzy tworzą różniące się od siebie kryteria podziału na poszczególne typy kliniczne. (101,118,122)

Na potrzeby niniejszego badania dokonano podziału pacjentów na cztery podgrupy w zależności od manifestacji klinicznej arytmii w odniesieniu do incydentu OZW (grupy I, II, III, IV – szczegóły przedstawiono na stronach 39-40 niniejszej rozprawy). Wzorowano się na dostępnych publikacjach z tego zakresu, podkreślić jednak należy mnogość ich metodologii i istotne różnice między poszczególnymi autorami. Dla przykładu, o ile większość badaczy wyodrębnia grupy zdefiniowane podobnie do grup I, II i IV (I - napad przy przyjęciu, II - późny napad; IV – utrwalone AF), to stosunkowo rzadko spotyka się opis populacji odpowiadającej wyodrębnionej przez mnie grupie III (napad w wywiadzie, ale brak arytmii w trakcie hospitalizacji). Wprowadzenie tej grupy do analizy wydaje się uzasadnione, gdyż taka forma arytmii może mieć istotny wpływ na przebieg leczenia OZW, w szczególności na przygotowanie i przeprowadzenie interwencji wieńcowej oraz na stosowanie odpowiedniego reżimu leczenia przeciwkrzepliwego i przeciwpłytkowego – głównie w związku ze stosowaną u pacjenta farmakologiczną prewencją udaru mózgu.

1.35. Charakterystyka badanych podgrup pacjentów.

W uzyskanych przez mnie danych pacjenci z grupy IV (utrwalone AF) byli najstarsi (średnio $75,93 \pm 9,95$ lat), ich średnia wieku istotnie różniła się od średniej wieku grupy I – $71,72 \pm 11,30$ lat, $p < 0,05$. Batra i wsp. w znacznie liczniejszej obserwacji podają podobną zależność – chorzy z napadem AF przy przyjęciu charakteryzowali się medianą wieku 78 lat (70-83), istotnie niższą niż populacja z przetrwałą arytmia – 80 lat (74-85). (74)

Aż 67,7% pacjentów z grupy I miało rozpoznanie zawału NSTEMI. Ten typ OZW najrzadziej rozpoznano w grupie III (36,8%), a w grupie IV zawał bez uniesienia odcinka ST rozpoznano w 53,5% przypadków. W badaniu Batry i wsp. wskazano na zbliżony rozkład częstości występowania NSTEMI – w przypadku napadu AF przy przyjęciu 65.7%, natomiast w przewlekłym AF - 73.1%. (74) Gonzales-Pacheco i wsp. podają z kolei wyraźnie odmienne dane - zawał NSTEMI opisali u 50

chorych spośród 204 z napadem AF przy przyjęciu (24,5%), a w przypadku utrwalonego AF w przypadku 101 chorych spośród 204 (49,5%).

Zawał serca STEMI najczęściej obserwowano w grupie II (9 chorych z 43; 20,9%), najrzadziej w grupie I (10 chorych z 65; 15,4%). Trudno te dane odnieść do podobnych badań, gdyż rzadko wyodrębniona jest tam grupa analogiczna do grupy II z mojego badania (na przykład Batra i wsp. nie wyodrębniają takiej populacji). Gonzales-Pacheco podaje zbliżone do uzyskanych przeze mnie wyniki – w przypadku napadu AF przy przyjęciu STEMI rozpoznane było u 25,6% osób, natomiast przetrwała arytmia skojarzona była ze STEMI w 25% przypadków.

Interpretacja powyższych rozbieżności może być utrudniona ze względu na fakt, iż większość badaczy analizuje chorych z migotaniem przedsionków i zawałem serca, ale nie biorą pod uwagę w swoich obserwacjach populacji pacjentów z dławicą piersiową niestabilną. W moim badaniu analizowano wszystkie typy kliniczne OZW, włącznie z dławicą niestabilną, co utrudnia jednak porównanie z dostępnym piśmiennictwem.

1.36. Koronarografia i rewaskularyzacja.

We wszystkich analizowanych przeze mnie grupach leczenie interwencyjne było dominującą formą postępowania i dotyczyło około 90% przypadków w każdej z czterech grup ($p=0,97$). Większość interwencji wykonano z dostępu przez tętnicę promieniową (73,4%) – nie odnotowano istotnych różnic pod względem użytego dostępu naczyniowego pod względem płci, wieku, długości hospitalizacji czy typu migotania przedsionków.

Istotne hemodynamiczne zwężenia tętnic wieńcowych stwierdzono u 208 pacjentów (71,0%). Cztery badane przeze mnie grupy nie różniły się od siebie istotnie w zakresie obecności lub braku zwężeń w tętnicach wieńcowych. Analizując jednak różnice w zakresie liczby zajętych chorobą naczyń udało się wykazać, iż stopień zaawansowania choroby tętnic wieńcowych istotnie różnił się pomiędzy grupami. W szczególności zaobserwowano, że chorzy w grupie II mieli częściej od pozostałych osób rozpoznaną chorobę wielonaczyniową z zajęciem powyżej 3 naczyń (15,4% chorych z grupy II, a w grupach I, III i IV odpowiednio 1,7%; 5,1% i 1,7%; $p<0,003$). Także liczba przewlekłe zamkniętych naczyń w grupie II jest najwyższa (28,2%), istotnie przewyższając wartości z grup III (7,7%) oraz IV (9,4%). Jednocześnie pacjenci z grupy II najrzadziej uzyskali wynik koronarografii wskazujący na brak istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych.

Co ciekawe, nie udało się wykazać z istotnością statystyczną, aby pomiędzy grupami I-IV występowały różnice w zakresie mniej zaawansowanych zmian w krążeniu wieńcowym – choroba jedno-, dwu- i trójnaczyniowa z podobną częstością występuje we wszystkich grupach.

Poza analizą angiograficznie istotnych zwężeń zdefiniowanych jako >50% przekroju światła naczynia, dodatkowo oceniono „naczynie odpowiedzialne za OZW” – uznając za decydującą w tym zakresie opinię lekarza operatora i podjęte przez niego interwencje w ostrej fazie OZW. Jedynie niewielka część pacjentów w moim badaniu miała wskazane więcej niż jedno naczynie jako odpowiedzialne za OZW – łącznie 35 pacjentów. Najczęściej sytuacja taka opisana została w grupie IV – 22 chorych. Różnice pomiędzy grupami w tym zakresie osiągnęły istotność statystyczną ($p=0,004$).

W literaturze znajdują się stosunkowo nieliczne doniesienia sugerujące, iż niedokrwienie przedsionka na skutek istotnego zwężenia gałęzi tętniczych go zaopatrujących może stanowić przyczynę napadu AF – zwykle tego typu mechanizm sugerowany jest jedynie na podstawie badań na modelach zwierzęcych (123). W jednym badaniu obserwacyjnym chorzy z istotnym zajęciem gałęzi do stożka lub proksymalnego odcinka tętnicy okalającej mieli istotnie częściej opisane „wczesne” migotanie przedsionków w stosunku do chorych u których arytmia pojawiła się później niż 90 minut po reperfuzji (23,5% vs. 7,1% $p=0.004$) (124). Dane własne autora nie pozwalają na sformułowanie wniosków dotyczących związku lokalizacji niedokrwienia z arytmia przedsionkową - nie zaobserwowano, aby choroba którejkolwiek konkretnie wskazanej tętnicy wieńcowej w sposób statystycznie istotny była związana z typem klinicznym migotania przedsionków.

We wszystkich podgrupach najczęstszym sposobem leczenia była rewaskularyzacja metodą przezskórną (79,8%), pomostowanie aortalno-wieńcowe zastosowano u 16 chorych (7,7%), a do leczenia zachowawczego zakwalifikowano 26 pacjentów (12,5%).

PTCA wykonano najczęściej w grupie I (88,4%), a najrzadziej w grupie III (67,3%). Leczenie zachowawcze najczęściej zaobserwowane zostało w grupie III (26,9%) a najrzadziej w grupie I (u żadnego z pacjentów z tej grupy).

CABG najczęściej zalecono jako metodę rewaskularyzacji w grupie II (18,8% pacjentów z tej grupy). Fakt ten wiązać można z częstszym niż w innych grupach występowaniem zaawansowanej choroby wielonaczyniowej, a także częściej opisywanych zmianach o charakterze CTO.

Najrzadziej CABG jako metodę rewaskularyzacji zastosowano w grupie IV (2 chorych z 81; 2,5%). Tłumaczyć to należy najprawdopodobniej istotnie wyższą średnią wieku w tej grupie oraz zwiększonym obciążeniem chorobami współistniejącymi. Nie bez znaczenia jest też zapewne najniższy poziom frakcji wyrzutowej lewej komory spośród wszystkich czterech podgrup. Wszystkie te cechy zwykle skłaniają konsylium „Heart Team” w kierunku kwalifikacji chorego do interwencji przezskórnej lub leczenia zachowawczego, a raczej nie do CABG.

Wydaje się, iż liczba i długość użytych stentów u poszczególnych pacjentów może stanowić pewnego rodzaju wskaźnik intensywności leczenia interwencyjnego – w zebranych w niniejszym opracowaniu danych zaobserwować można, iż całkowita długość wszczepionych stentów, jak też ich liczba, korespondują w spodziewany sposób z nasileniem choroby wieńcowej ocenionym w koronarografii. Średnia liczba stentów implantowana pacjentowi wynosiła $1,34 \pm 0,57$ w całej badanej grupie. Najwyższa średnia obserwowana była w grupie II i wynosiła $1,57 \pm 0,60$ sztuk na pacjenta. Także w tej grupie opisano największą łączną długość stentów – $29,48 \pm 13,33$ mm, istotnie wyższą niż zaobserwowane w grupach IV oraz III (odpowiednio - $21,44 \pm 11,74$; $p < 0,02$, oraz $21,35 \pm 10,22$; $p < 0,04$). Najmniej stentów użyto u pacjentów z grupy IV (przetrwałe AF) - $1,22 \pm 0,54$ sztuk.

1.37. Ryzyko w skali GRACE.

Dla większości pacjentów obliczono punktację w skali GRACE – zgodnie z zaleceniami ESC – celem oszacowania ryzyka zgonu podczas hospitalizacji i ewentualnego uwzględnienia tego ryzyka podczas podejmowania decyzji terapeutycznych. W niniejszym badaniu zwraca uwagę wysoki odsetek chorych z punktacją w skali GRACE przekraczającą poziom 140 punktów, definiujący według ESC „ryzyko duże” (80). Aż 225 chorych spośród 324 objętych badaniem (69,4%) przekroczyło ten poziom punktacji GRACE. Natomiast tylko 26 pacjentów (8,0%) miało ryzyko oszacowane jako „ryzyko małe” – z liczbą punktów GRACE mniejszą od 110. Sugeruje to, iż grupa przeze mnie badana jest w ponadprzeciętny sposób złożona z pacjentów wysokiego ryzyka – większość badań oceniających punktację GRACE wskazuje na zdecydowanie mniejszy odsetek osób z punktacją powyżej 140 (zwykle jest to koło 30-40% chorych). Zapewnie duży wpływ na taki rozkład szacowanego ryzyka ma stosunkowo wysoki wiek w całej badanej w niniejszej pracy grupie chorych.

W moim badaniu pacjenci, u których podjęto decyzję o koronarografii, nie różnili się istotnie punktacją GRACE od pacjentów leczonych zachowawczo – mieli odpowiednio $167,2 \pm 40,0$ oraz $166,6 \pm 40,6$ punktów; $p = 0,94$. Najniższą punktacją w skali GRACE charakteryzowali się pacjenci z grupy III ($149 \pm 38,8$ pkt.), wynik ten był istotnie ($p < 0,01$) niższy od pozostałych grup - w grupie I – $172 \pm 35,1$; w grupie II - $171 \pm 41,6$; w grupie IV - $175 \pm 39,1$ pkt.

Wydaje się, że w populacji objętej niniejszym badaniem skala GRACE nie jest przydatnym narzędziem mogącym pomagać w podejmowaniu decyzji o strategii leczenia. Prawdopodobnie ze względu na wyjściowo wysokie ryzyko u przeważającej liczby pacjentów, model GRACE w przypadku tej populacji chorych nie spełnia swojej roli. Ze względu na zaawansowany wiek pacjentów i obciążenie chorobami współistniejącymi większość pacjentów po prostu wyjściowo jest już w grupie wysokiego ryzyka. Istnieją doniesienia ze stosunkowo nowych badań klinicznych (np. GLOBAL-LEADERS) sugerujące, iż model ryzyka GRACE jest przydatny, jednak wymaga rekalkulacji ze

względem na zmieniającą się populację pacjentów z OZW oraz ciągle uaktualniane standardy leczenia (125). Opublikowane w grudniu 2020 roku wyniki badania AGRIS (Australian GRACE Risk score Intervention Study) sugerują, iż rutynowe użycie skali ryzyka (GRACE) nie poprawia istotnie postępowania w OZW (126), a jednocześnie w grupie w której decyzje podejmowano na podstawie tej skali, odnotowano wyższy odsetek interwencji wieńcowych w trybie „early invasive treatment”, jednak bez poprawy rokowania krótko- i długoterminowego.

Warto podkreślić, iż dostępne kalkulatory ryzyka w OZW, w tym GRACE, nie uwzględniają bezpośrednio żadnej postaci AF, a jedynie częstość pracy serca przy przyjęciu. (86) Tachykardia zatokowa w czasie OZW może mieć zupełnie inne implikacje kliniczne niż napad migotania przedsionków z przyspieszonym rytmem komór. Ponadto migotanie przedsionków nawet bez przyspieszonej czynności serca pogarsza rokowanie w OZW (99) – sama arytmia stanowi tutaj czynnik ryzyka, a częstość pracy komór tylko pośrednio może sugerować jej występowanie.

1.38. Powikłania.

W badaniu przeprowadzonym przez Mohameda i wsp. na grupie ponad czterech milionów pacjentów, wykazano, że chorzy leczeni z powodu zawału serca z jednoczesnym rozpoznaniem AF mieli istotnie większe ryzyko wystąpienia powikłań (12.9% vs. 5.3%), wyższą śmiertelność (6.5% vs 3.3%), częściej udar (2.7% vs 1.5%), i krwawienia (14.7% vs 8.8%), w stosunku do pacjentów bez AF. Ponadto, chorzy z tą arytmia rzadziej kwalifikowani byli do koronarografii (47.1% vs. 58%) oraz rewaskularyzacji (18.7% vs. 32.6%) (118). Na grupie 270 966 pacjentów z OZW i jednoczesnym AF, Narasmihan i wsp. wykazali, że ich hospitalizacja była dłuższa, obarczona częstszymi powikłaniami oraz wyższą śmiertelnością w stosunku do pacjentów bez AF (8.6% vs. 4.6%). (117)

W moim badaniu zaobserwowałem łącznie 84 incydenty powikłań u 324 chorych (25,9%). Najczęstszymi powikłaniami były: komplikacje związane z miejscem dostępu (krwiak, tętniak rzekomy, przetoka tętniczo-żylna) – 12 przypadków; konieczność implantacji stymulatora – 12 przypadków; krwawienia wymagające przetoczenia krwi – 11 przypadków. Tak wysoka sumaryczna liczba komplikacji w porównaniu do danych innych autorów może wynikać z przyjętej metodologii badania i definicji istotnych powikłań. Na przykład implantacja stymulatora serca może być traktowana jako powikłanie, choć może też wynikać z naturalnego przebiegu choroby i choćby ze związanym z OZW czujnym monitorowaniem rytmu serca. Niemniej jednak fakt, iż co czwarty chory miał powikłany przebieg hospitalizacji jest kolejnym, obok punktacji GRACE, argumentem popierającym hipotezę, iż chorzy z migotaniem przedsionków w OZW są populacją wyjątkowo wysokiego ryzyka.

Zaobserwowano istotną ($p<0,04$) zależność pomiędzy częstością wystąpienia powikłań a typem migotania przedsionków. Grupą najbardziej obciążoną powikłaniami była grupa IV – wystąpiły w niej 44 powikłania wśród 129 pacjentów (34,1%). Mimo, iż grupa IV najczęściej obciążona była powikłaniami, to długość hospitalizacji w tej grupie nie była jednak najdłuższa, wręcz przeciwnie – była krótsza od średniego czasu pobytu w oddziale i istotnie krótsza od grup I i II, wynosząc $8,9\pm 5,5$ dni – trudno wytłumaczyć ten paradoks, autor spodziewałby się raczej wydłużonej hospitalizacji w grupie najstarszych chorych obciążonych najliczniejszymi powikłaniami.

Najkrócej hospitalizowani byli pacjenci z grupy III (czyli pacjenci bez arytmii podczas hospitalizacji) – $7,6 \pm 6,1$ dni. Najdłużej hospitalizowani byli chorzy z grupy II - średnio $11,2 \pm 5,3$ dni.

Implantacja stymulatora podczas hospitalizacji z powodu OZW najczęściej miała miejsce w grupie II (6 osób spośród 43; 14%). W pozostałych grupach istotnie rzadziej wymagana była taka interwencja (odpowiednio 3,1%; 3,3%; 1,6% w grupach I, III, IV; $p<0,01$). Można to odnieść do ciekawych spostrzeżeń z badania CARISMA – w subanalizie pacjentów z AF i zawałem opisano, iż późny napad arytmii (nie przy przyjęciu do szpitala, tylko już w oddziale) wiązał się z istotnie zwiększonym ryzykiem bradyarytmii, nawet po skorygowaniu o wiek i LVEF (HR = 2.8 [1.3-5.8], $P = .006$). (122) W badaniu Lau i wsp. ($n=3393$) wykazano, że w obserwacji rocznej, to pacjenci z nowo rozpoznanym AF podczas leczenia OZW mają istotnie wyższe roczne ryzyko zgonu oraz krwawienia w porównaniu do pacjentów z OZW i AF uprzednio już rozpoznanym (HR=2.2; $p=0,04$). (106)

W dużym badaniu epidemiologicznym na populacji 1 282 829 pacjentów poddanych PCI w przebiegu zawału serca, Patil i wsp. wykazali częstość występowania udaru niedokrwinnego podczas hospitalizacji na 0.46 % (5938 pacjentów), w subpopulacji ze współistniejącym AF częstość ta była ponad dwukrotnie większa i wynosiła 1,05%. (116,127) W niniejszej pracy u pacjentów z grup I, II i III nie zaobserwowano żadnego udaru, natomiast w grupie IV dwóch chorych doznało udaru niedokrwinnego podczas hospitalizacji – daje to zbieżną z powyższym autorem obserwowaną częstość tego poważnego powikłania na poziomie 0,62%.

1.39. Paradoks intensywności leczenia.

Dobrze udokumentowane jest zjawisko intensywniejszego leczenia pacjentów prezentujących niższe ryzyko w skali GRACE. Niejako w sprzeczności z oficjalnymi zaleceniami ESC, to chorzy z niższym ryzykiem częściej poddawani są inwazyjnemu leczeniu i częściej otrzymują zgodne z zaleceniami pełne leczenie przeciwplatekcyjne i przeciwkrzepliwie. Ten paradoks intensywności leczenia zwykle tłumaczy się awersją klinicystów i pacjentów do ryzyka - chęcią unikania powikłań u osób wyjściowo bardziej obciążonych ryzykiem ich wystąpienia (128). Taka strategia jest zrozumiała i ma swoje uzasadnienie w literaturze - dla przykładu w badaniu GARFIELD-AF istotne krwawienia były, nawet

po skorygowaniu o inne czynniki ryzyka takie jak wiek i płeć, nadal częstsze w grupie z OZW i AF, niż z samym OZW. (129)

Gonzalez-Pacheco i wsp. w 2020 r. przeanalizowali retrospektywnie grupę 6705 pacjentów hospitalizowanych z powodu OZW, u 360 (5,4%) spośród nich współistniało AF. (130) Badacze dokonali podziału na dwa typy AF współistniejącego z OZW – utrwalone AF przy przyjęciu (140 pacjentów; 2,1%) oraz napad AF przy przyjęciu lub podczas hospitalizacji (220 pacjentów; 3,2%). W drugiej grupie poddano analizie różnice pomiędzy napadem AF przy przyjęciu oraz napadem AF podczas pobytu w oddziale (1,3% oraz 1,9%). Wszyscy pacjenci, bez względu na rodzaj AF i rodzaj OZW mieli istotnie wyższą liczbę powikłań w trakcie leczenia i śmiertelność wewnątrzszpitalna była istotnie wyższa niż u pacjentów bez AF, co wynikać może oczywiście z wyjściowej charakterystyki tej grupy (zaawansowany wiek, choroby współistniejące). Po wieloczynnikowym skorygowaniu badacze doszli do konkluzji, iż jedynie napad migotania przedsionków u pacjentów z NSTEMI, podczas pobytu w oddziale intensywnego nadzoru (nie przy przyjęciu do szpitala) jest związany z istotnym, (4,4 krotnym) wzrostem ryzyka zgonu wewnątrzszpitalnego. Taka zależność nie miała miejsca w przypadku pacjentów ze STEMI ani w przypadku AF w NSTEMI poza pacjentami z napadem w oddziale intensywnego nadzoru. (130)

Wydaje się więc, iż tak zwany paradoks intensywności leczenia ma swoje źródła nie tylko w awersji do podejmowania ryzykowanych interwencji u pacjentów z AF, ale także jest podparty danymi naukowymi wskazującymi, iż faktycznie ta populacja pacjentów ma powikłania częstsze i poważniejsze niż pozostali chorzy z OZW.

1.40. Ograniczenia badania.

Opisane wyżej wyniki należy interpretować mając na uwadze szereg ograniczeń przedstawionego badania. Do najważniejszych z nich należy zaliczyć:

1. Retrospektywny i jednoośrodkowy charakter przeprowadzonych obserwacji.
2. Nie przeprowadzono analizy rokowania długoterminowego, ograniczając się jedynie do obserwacji wewnątrzszpitalnej.
3. Przeciętny czas monitorowania EKG pacjenta podczas leczenia OZW wynosił około 48 godzin od przyjęcia, istnieje więc prawdopodobieństwo wystąpienia AF podczas dalszej hospitalizacji, jednak nie zarejestrowanej w EKG – mogło to mieć wpływ na liczebność grup badanych.
4. Arbitralnie przyjęty w niniejszej pracy podział pacjentów na cztery grupy nie jest rutynowo stosowany w literaturze – różni badacze klasyfikują AF w OZW na różne sposoby – utrudnia to odniesienie uzyskanych wyników do dostępnych danych naukowych.

5. Nie dokonano oceny leczenia przeciwkrzepliowego i przeciwplatekowego, co w tej populacji prawdopodobnie stanowiłoby wartościowy zestaw danych do dyskusji, jednak ze względu na istotne braki w zbieranych danych dotyczących farmakoterapii, autor niniejszej pracy zrezygnował z ich analizy.

VIII. WNIOSKI

1. Najczęstszym typem migotania przedsionków u pacjentów z OZW jest migotanie utrwalone („CAF”), natomiast najrzadziej obserwowano migotanie przedsionków pojawiające się na późniejszym etapie hospitalizacji („late PAF”).
2. Nie stwierdzono zależności pomiędzy typem migotania przedsionków a obszarem niedokrwienia określonym przez rodzaj tętnicy odpowiedzialnej za OZW.
3. Leczenie interwencyjne (angioplastyka wieńcowa) było najczęstszą formą leczenia OZW bez względu na rodzaj współwystępującego migotania przedsionków.
4. Stwierdzono różnice pod względem charakterystyki klinicznej oraz zabiegowej pomiędzy pacjentami z różnymi forami migotania przedsionków:
 - a. U pacjentów z późno występującym migotaniem przedsionków (grupa II - „late PAF”) stwierdzono najbardziej zaawansowaną chorobę wieńcową oraz najczęstsze występowanie przewlekłe niedrożnej tętnicy. Grupa ta charakteryzowała się najwyższą średnią liczbą i długością implantowanych stentów, a także najdłuższym czasem trwania zabiegu.
 - b. Pacjenci z utrwalonym migotaniem przedsionków (CAF) byli zdecydowanie starsi, byli również bardziej obciążeni wcześniejszym wywiadem choroby wieńcowej oraz niewydolności serca. Grupa ta nie różniła się istotnie stopniem zaawansowania choroby niedokrwiennej serca od pozostałych grup (na podstawie koronarografii i odsetka PCI), za wyjątkiem PCI więcej niż jednej tętnicy w czasie hospitalizacji. W grupie tej implantowano średnio najmniejszą liczbę stentów.
 - c. Badane podgrupy nie różniły się w zakresie ocenianych echokardiograficznie wymiarów lewej i prawej komory, grubości przegrody i ściany tylnej oraz pierścienia aorty. Najniższą frakcję wyrzucania lewej komory oraz największe wymiary lewego przedsionka stwierdzono u pacjentów grupy IV („CAF”).
5. Przeważająca liczba pacjentów znajdowała się w przedziale wysokiego ryzyka w skali GRACE (>140 pkt). Nie obserwowano istotnych różnic w punktacji GRACE pomiędzy grupami pacjentów z różnymi formami migotania przedsionków. Model GRACE nie był pomocny w szacowaniu ryzyka wystąpienia powikłań leczenia.
6. Powikłania w trakcie hospitalizacji wynikające zarówno z choroby jak i jej leczenia wystąpiły u 26% pacjentów, przy czym najczęściej występowały w grupie z CAF (34%).

IX. Streszczenie.

W literaturze medycznej wzmianki o napadach nieregularnego tętna pojawiały się już w XIX wieku, natomiast mniej więcej sto lat temu zaczęto rejestrować migotanie przedsionków w elektrokardiogramach. W tym samym okresie medycyna mierzy się z narastającą epidemią choroby niedokrwiennej serca i jej nagłą manifestacją – ostrymi zespołami wieńcowymi. Oba stany chorobowe często współistnieją - arytmia ta komplikuje nawet do 28% hospitalizacji chorych z ostrym niedokrwieniem. AF uważa się za powiązane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas leczenia OZW, jednak wpływ tej arytmii na przebieg leczenia OZW nadal jest tematem kontrowersyjnym – głównie przez to, iż prezentuje się ona klinicznie w bardzo różnorodny sposób – od bezobjawowych krótkich incydentów, po niestabilne hemodynamicznie częstoskurcze bezpośrednio zagrażające życiu, co utrudnia analizowanie wpływu tej arytmii na ostre niedokrwienie.

Do niniejszego retrospektywnego, jednośrodkowego badania włączono 324 pacjentów - 142 kobiety oraz 182 mężczyzn. Wszyscy pacjenci byli hospitalizowani z powodu OZW i mieli postawione rozpoznanie AF – w jakiegokolwiek jego formie: napadowe, przetrwałe, tylko w wywiadzie, jak i podczas hospitalizacji. Średnia wieku wszystkich pacjentów wyniosła $73,9 \pm 10,2$ lat. Najczęstszą postacią kliniczną OZW w badanej populacji był zawał NSTEMI – rozpoznano go u 166 osób (51.2%). Rozpoznanie STEMI postawiono u 53 chorych (16.4%), natomiast u 10 pacjentów (3.1%) zawał zakwalifikowano jako nieokreślony. Spośród 324 pacjentów z OZW koronarografię wykonano u 293 (90,4%), natomiast 31 (9,6%) chorych leczono bez inwazyjnej oceny tętnic wieńcowych.

Istotne zwężenia w dużych tętnicach wieńcowych opisano u 208 pacjentów spośród 293 poddanych koronarografii (71,0%). Niezależnymi czynnikami predykcyjnymi wystąpienia istotnego zwężenia był wywiad przebytego zawału serca ($OR=2,08$, $p<0,01$) oraz cukrzyca ($OR= 1,72$; $p<0,05$). Spośród 208 pacjentów z istotnymi zwężeniami tętnic wieńcowych, rewaskularyzację wykonano u 182 chorych, natomiast 26 pacjentów zakwalifikowano do leczenia zachowawczego. U 166 pacjentów wykonano PTCA, 16 chorych skierowano na CABG.

Pacjenci, u których podjęto decyzję o diagnostyce inwazyjnej, nie różnili się pod względem punktacji w skali GRACE od pacjentów leczonych zachowawczo ($p=0.94$). Średnia punktacja w skali GRACE oszacowana przy przyjęciu wynosiła dla grupy diagnozowanej inwazyjnie $167,2 \pm 40,0$ pkt, a dla grupy leczonej zachowawczo $166,6 \pm 40,6$ pkt.

Chorych podzielono na 4 podgrupy: **grupa I** - 65 pacjentów z napadem migotania przedsionków rozpoznanym w trakcie OZW; **grupa II** - 43 chorych z napadem migotania przedsionków podczas hospitalizacji, ale nie przy przyjęciu; **grupa III** - 87 chorych z rozpoznaniem uprzednio napadowym migotaniem przedsionków, bez arytmii podczas hospitalizacji; **grupa IV** - 129 chorych z utrwalonym lub przetrwałym AF. Zawał serca STEMI najczęściej występował w grupie II (20.9%), najrzadziej w

grupie I (15,4%). NSTEMI rozpoznano u 67,7% pacjentów z grupy I, jednocześnie w grupie I najrzadziej rozpoznano UAP (12,3%). Większość pacjentów z grupy IV (53,5%) miała rozpoznane NSTEMI.

Długość hospitalizacji wyniosła średnio $9,1 \pm 6,1$ dni. Najkrócej hospitalizowani byli pacjenci z grupy III – $7,6 \pm 6,1$ dni. W grupie I czas hospitalizacji wynosił średnio $10,0 \pm 7,5$ dni i był istotnie dłuższy ($p < 0,03$), niż w grupie III. W grupie IV („CAF”) hospitalizacja trwała średnio $8,9 \pm 5,5$ dni, a w grupie II – $11,2 \pm 5,3$ dni.

Zarejestrowano łącznie 84 powikłania leczenia – najczęściej w grupie IV – wystąpiły w niej 44 powikłania wśród 129 pacjentów (34,1%) – istotnie częściej niż w pozostałych grupach ($p < 0,04$). Ryzyko zgonu wewnątrzszpitalnego oszacowane kalkulatorem GRACE nie różniło się istotnie ($p = 0,35$) pomiędzy populacją u której wystąpiły powikłania ($176,1 \pm 31,9$ pkt), od grupy u której nie doszło do żadnych powikłań ($166,7 \pm 40,4$ pkt.). Niezależnym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia powikłań była obecność CTO (OR=2,34, $p < 0,03$). Pacjenci z grup I oraz III mieli istotnie niższe prawdopodobieństwo wystąpienia powikłania niż pozostali (grupa I – OR=0,33, $p < 0,005$; grupa III – OR=0,51, $p = 0,04$).

X. Abstract.

Atrial fibrillation (AF) is a relatively common arrhythmia in patients admitted to hospital due to acute coronary syndrome (ACS). This single-centre retrospective study presents the in-hospital outcomes and invasive management strategies of ACS patients with concomitant AF. In total, 324 patients (aged $73,9 \pm 10,2$ years, 56,2% men) diagnosed with ACS and AF were enrolled. The mean hospitalisation duration was $9,1 \pm 6,1$ days. Of these patients, 53 (16,4%), 166 (51,2%), 95 (29,3%) and 10 (3,1%) had a diagnosis of STEMI, NSTEMI, UA and unspecified MI, respectively. Patients were assigned into four groups depending on the presentation of AF in relation to ACS hospitalisation: group I (“early PAF”, $n=65$); group II (“late PAF”, $n=43$), group III (“previous-only AF”, $n=87$) and group IV (“chronic AF”, $n=129$).

Majority of patients (90,4%, $n=293$) in the present study received coronary angiography, the rate of significant coronary artery disease was 64,2% ($n=208$). The percutaneous coronary intervention (PCI) rate was 51,2% ($n = 166$) and the coronary artery bypass grafting (CABG) rate was 4,9% ($n = 16$). Optimal medical therapy was recommended in 26 cases (8,0%). Overall, AF was present during hospital stay in 237 patients (73,1%), 87 patients (26,9%) had only the history of AF without presentation of the arrhythmia during index hospitalisation. Among all four groups, the group II (“late PAF”) had the highest burden of coronary disease (severe multivessel disease and chronic total occlusions) and invasive treatment in this group seems to have been the most extensive (higher

number and longer stents). This group was also hospitalised for the longest period of time (mean $11,2 \pm 5,3$ days), whereas average hospital stay was $9,1 \pm 6,1$ days. GRACE score in all four groups was relatively high, qualifying the majority of patients (69,4%, n=225) into “high risk” group, though this score seemed not to be helpful in stratifying patients between intervention and no intervention group or as a tool to predict complications. Adjusted relative risk of in-hospital complications was highest in patients with CTO vessel and in patients from groups II and IV. In conclusion, AF is a common comorbidity in ACS and this coexistence seems to indicate a high-risk patient profile. Patients with late onset of AF during ACS (group II) had the most advanced coronary artery disease and the longest hospital stay, although it was the group IV (chronic AF) that suffered complications the most frequently.

XI. Piśmiennictwo:

1. Lip GY, Beevers DG. ABC of atrial fibrillation. History, epidemiology, and importance of atrial fibrillation. *BMJ*. 18 listopad 1995;311(7016):1361–3.
2. Benjamin Emelia J., Wolf Philip A., D’Agostino Ralph B., Silbershatz Halit, Kannel William B., Levy Daniel. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death. *Circulation*. 8 wrzesień 1998;98(10):946–52.
3. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. sierpień 1991;22(8):983–8.
4. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J*. sierpień 1983;106(2):389–96.
5. Nishtala A, Piers RJ, Himali JJ, Beiser AS, Davis-Plourde KL, Saczynski JS, i in. Atrial fibrillation and cognitive decline in the Framingham Heart Study. *Heart Rhythm*. 2018;15(2):166–72.
6. Corradi D. Atrial fibrillation from the pathologist’s perspective. *Cardiovasc Pathol Off J Soc Cardiovasc Pathol*. kwiecień 2014;23(2):71–84.
7. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, i in. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 25 luty 2014;129(8):837–47.
8. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol*. 15 październik 2013;112(8):1142–7.
9. Haim M, Hoshen M, Reges O, Rabi Y, Balicer R, Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 21 styczeń 2015;4(1):e001486.
10. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A, i in. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. wrzesień 2013;34(35):2746–51.
11. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol*. 1 grudzień 2009;104(11):1534–9.
12. Ziegler PD, Glotzer TV, Daoud EG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hoyt RH, i in. Detection of previously undiagnosed atrial fibrillation in patients with stroke risk factors and usefulness of continuous monitoring in primary stroke prevention. *Am J Cardiol*. 1 listopad 2012;110(9):1309–14.
13. Kalarus Z, Balsam P, Bandosz P, Grodzicki T, Kaźmierczak J, Kiedrowicz R, i in. Noninvasive Monitoring for Early Detection of Atrial Fibrillation: rationale and design of the NOMED-AF study. *Kardiologia Polska*. 2018;76(10):1482–5.
14. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, i in. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 7 październik 2016;37(38):2893–962.

15. Lip GYH, Tse HF, Lane DA. Atrial fibrillation. *Lancet Lond Engl.* 18 luty 2012;379(9816):648–61.
16. Sugumar H, Nanayakkara S, Prabhu S, Voskoboinik A, Kaye DM, Ling L-H, i in. *Pathophysiology of Atrial Fibrillation and Heart Failure: Dangerous Interactions.* *Cardiol Clin.* maj 2019;37(2):131–8.
17. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, i in. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet Lond Engl.* 11 lipiec 2015;386(9989):154–62.
18. Christophersen IE, Ellinor PT. Genetics of atrial fibrillation: from families to genomes. *J Hum Genet.* styczeń 2016;61(1):61–70.
19. Hajhosseiny R, Matthews GK, Lip GYH. Metabolic syndrome, atrial fibrillation, and stroke: Tackling an emerging epidemic. *Heart Rhythm.* listopad 2015;12(11):2332–43.
20. Lavie CJ, Pandey A, Lau DH, Alpert MA, Sanders P. Obesity and Atrial Fibrillation Prevalence, Pathogenesis, and Prognosis: Effects of Weight Loss and Exercise. *J Am Coll Cardiol.* 17 październik 2017;70(16):2022–35.
21. Kwon Y, Norby FL, Jensen PN, Agarwal SK, Soliman EZ, Lip GYH, i in. Association of Smoking, Alcohol, and Obesity with Cardiovascular Death and Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study and Cardiovascular Health Study (CHS). *PloS One.* 2016;11(1):e0147065.
22. Mohanty S, Mohanty P, Tamaki M, Natale V, Gianni C, Trivedi C, i in. Differential Association of Exercise Intensity With Risk of Atrial Fibrillation in Men and Women: Evidence from a Meta-Analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016;27(9):1021–9.
23. Zhu W-G, Wan R, Din Y, Xu Z, Yang X, Hong K. Sex Differences in the Association Between Regular Physical Activity and Incident Atrial Fibrillation: A Meta-analysis of 13 Prospective Studies. *Clin Cardiol.* czerwiec 2016;39(6):360–7.
24. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, Duval S, Soliman EZ, Ambrose M, i in. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Heart Rhythm.* sierpień 2011;8(8):1160–6.
25. Heeringa J, Kuip DAM van der, Hofman A, Kors JA, Herpen G van, Stricker BHC, i in. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J.* 1 kwiecień 2006;27(8):949–53.
26. Potpara TS, Lip GYH. Lone atrial fibrillation - an overview. *Int J Clin Pract.* kwiecień 2014;68(4):418–33.
27. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, i in. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation.* 12 kwiecień 2011;123(14):1501–8.
28. Dixit S, Alonso A, Vittinghoff E, Soliman EZ, Chen LY, Marcus GM. Past alcohol consumption and incident atrial fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *PloS One.* 2017;12(10):e0185228.

29. Fynn SP, Kalman JM. Pulmonary veins: anatomy, electrophysiology, tachycardia, and fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. listopad 2004;27(11):1547–59.
30. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, i in. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 3 wrzesień 1998;339(10):659–66.
31. Higuchi K, Yamauchi Y, Hirao K, Marrouche NF. The importance of superior vena cava isolation in ablation strategy for atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol*. styczeń 2013;28(1):2–6.
32. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J*. lipiec 1959;58(1):59–70.
33. Mandapati R, Skanes A, Chen J, Berenfeld O, Jalife J. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*. 18 styczeń 2000;101(2):194–9.
34. Jalife J. Rotors and spiral waves in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. lipiec 2003;14(7):776–80.
35. Eckstein J, Maesen B, Linz D, Zeemering S, van Hunnik A, Verheule S, i in. Time course and mechanisms of endo-epicardial electrical dissociation during atrial fibrillation in the goat. *Cardiovasc Res*. 1 marzec 2011;89(4):816–24.
36. Lau DH, Linz D, Schotten U, Mahajan R, Sanders P, Kalman JM. Pathophysiology of Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation: Rotors, Foci and Fibrosis. *Heart Lung Circ*. wrzesień 2017;26(9):887–93.
37. Hald EM, Enga KF, Løchen M-L, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, i in. Venous thromboembolism increases the risk of atrial fibrillation: the Tromso study. *J Am Heart Assoc*. 2 styczeń 2014;3(1):e000483.
38. Enga KF, Rye-Holmboe I, Hald EM, Løchen M-L, Mathiesen EB, Njølstad I, i in. Atrial fibrillation and future risk of venous thromboembolism: the Tromsø study. *J Thromb Haemost JTH*. styczeń 2015;13(1):10–6.
39. Kalman JM, Tonkin AM. Atrial fibrillation: epidemiology and the risk and prevention of stroke. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. wrzesień 1992;15(9):1332–46.
40. Lip GYH, Brechin CM, Lane DA. The global burden of atrial fibrillation and stroke: a systematic review of the epidemiology of atrial fibrillation in regions outside North America and Europe. *Chest*. grudzień 2012;142(6):1489–98.
41. Bekwelem W, Connolly SJ, Halperin JL, Adabag S, Duval S, Chrolavicius S, i in. Extracranial Systemic Embolic Events in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Incidence, Risk Factors, and Outcomes. *Circulation*. 1 wrzesień 2015;132(9):796–803.
42. Alonso A, Knopman DS, Gottesman RF, Soliman EZ, Shah AJ, O’Neal WT, i in. Correlates of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Patients With Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study (ARIC-NCS). *J Am Heart Assoc*. 24 lipiec 2017;6(7).
43. Singh-Manoux A, Fayosse A, Sabia S, Canonico M, Bobak M, Elbaz A, i in. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive decline and dementia. *Eur Heart J*. 7 wrzesień 2017;38(34):2612–8.

44. Graff-Radford J, Madhavan M, Vemuri P, Rabinstein AA, Cha RH, Mielke MM, i in. Atrial fibrillation, cognitive impairment, and neuroimaging. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* kwiecień 2016;12(4):391–8.
45. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, i in. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 17 czerwiec 2003;107(23):2920–5.
46. Ehrlich JR, Nattel S, Hohnloser SH. Atrial fibrillation and congestive heart failure: specific considerations at the intersection of two common and important cardiac disease sets. *J Cardiovasc Electrophysiol.* kwiecień 2002;13(4):399–405.
47. Savelieva I, John Camm A. Atrial fibrillation and heart failure: natural history and pharmacological treatment. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* wrzesień 2004;5 Suppl 1:S5-19.
48. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA, i in. Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Circulation.* 2 luty 2016;133(5):484–92.
49. Violi F, Soliman EZ, Pignatelli P, Pastori D. Atrial Fibrillation and Myocardial Infarction: A Systematic Review and Appraisal of Pathophysiologic Mechanisms. *J Am Heart Assoc.* 20 2016;5(5).
50. Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF, Hernandez AF, Walkey AJ, Benjamin EJ, i in. Clinical course of atrial fibrillation in older adults: the importance of cardiovascular events beyond stroke. *Eur Heart J.* styczeń 2014;35(4):250–6.
51. Chen LY, Sotoodehnia N, Bůžková P, Lopez FL, Yee LM, Heckbert SR, i in. Atrial fibrillation and the risk of sudden cardiac death: the atherosclerosis risk in communities study and cardiovascular health study. *JAMA Intern Med.* 14 styczeń 2013;173(1):29–35.
52. Olesen JB, Lip GYH, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, i in. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ.* 31 styczeń 2011;342:d124.
53. Kirchhof P, Curtis AB, Skanes AC, Gillis AM, Samuel Wann L, John Camm A. Atrial fibrillation guidelines across the Atlantic: a comparison of the current recommendations of the European Society of Cardiology/European Heart Rhythm Association/European Association of Cardiothoracic Surgeons, the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Society, and the Canadian Cardiovascular Society. *Eur Heart J.* maj 2013;34(20):1471–4.
54. Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G, Stroke Outcomes Research Working Group. Ischemic Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation and CHA2DS2-VASc Score of 1: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2016;47(5):1364–7.
55. Fauchier L, Lecoq C, Clementy N, Bernard A, Angoulvant D, Ivanès F, i in. Oral Anticoagulation and the Risk of Stroke or Death in Patients With Atrial Fibrillation and One Additional Stroke Risk Factor: The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest.* kwiecień 2016;149(4):960–8.
56. Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Hohnloser SH, i in. Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial

- fibrillation: a Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy (RE-LY) substudy. *Circulation*. 3 kwiecień 2012;125(13):1605–16.
57. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, Andersson U, Christersson C, Ezekowitz J, i in. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 4 czerwiec 2013;61(22):2274–84.
 58. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 19 czerwiec 2007;146(12):857–67.
 59. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, i in. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 15 marzec 2014;383(9921):955–62.
 60. January Craig T., Wann L. Samuel, Calkins Hugh, Chen Lin Y., Cigarroa Joaquin E., Cleveland Joseph C., i in. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 9 lipiec 2019;140(2):e125–51.
 61. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. listopad 2010;138(5):1093–100.
 62. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, Hylek EM, Gersh BJ, Ansell JE, i in. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 7 grudzień 2015;36(46):3258–64.
 63. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, i in. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet Lond Engl*. 4 czerwiec 2016;387(10035):2302–11.
 64. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, i in. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 15 sierpień 2009;374(9689):534–42.
 65. Hanke T. Surgical management of the left atrial appendage: a must or a myth? *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 01 2018;53(suppl_1):i33–8.
 66. Piccini JP, Sievert H, Patel MR. Left atrial appendage occlusion: rationale, evidence, devices, and patient selection. *Eur Heart J*. 21 marzec 2017;38(12):869–76.
 67. Hartley A, Marshall DC, Saliccioli JD, Sikkil MB, Maruthappu M, Shalhoub J. Trends in Mortality From Ischemic Heart Disease and Cerebrovascular Disease in Europe: 1980 to 2009. *Circulation*. 17 maj 2016;133(20):1916–26.
 68. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 7 listopad 2016;37(42):3232–45.

69. Lip GYH, Laroche C, Ioachim PM, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Petrescu L, i in. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: One Year Follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). *Eur Heart J.* 14 grudzień 2014;35(47):3365–76.
70. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey J-Y, Schilling RJ, i in. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events--European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* styczeń 2014;16(1):6–14.
71. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J.* maj 2009;30(9):1038–45.
72. Pokorney SD, Rao M, Nilsson KR, Piccini JP. Atrial Fibrillation Complicating Acute Coronary Syndromes. *J Atr Fibrillation.* listopad 2012;5(3):611.
73. Mehran R, Kalkman DN, Angiolillo DJ. Atrial fibrillation, with ACS and PCI: walking a tightrope. *Eur Heart J.* 14 maj 2019;40(19):1563–6.
74. Batra G, Svennblad B, Held C, Jernberg T, Johanson P, Wallentin L, i in. All types of atrial fibrillation in the setting of myocardial infarction are associated with impaired outcome. *Heart Br Card Soc.* 15 czerwiec 2016;102(12):926–33.
75. Siu C-W, Jim M-H, Ho H-H, Miu R, Lee SWL, Lau C-P, i in. Transient atrial fibrillation complicating acute inferior myocardial infarction: implications for future risk of ischemic stroke. *Chest.* lipiec 2007;132(1):44–9.
76. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med.* styczeń 2011;124(1):40–7.
77. Poloński L, Gasior M, Gierlotka M, Kalarus Z, Cieślński A, Dubiel JS, i in. Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS). Characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Poland. *Kardiologia Pol.* sierpień 2007;65(8):861–72; discussion 873–874.
78. Gierlotka M, Zdrojewski T, Wojtyniak B, Poloński L, Stokwiszewski J, Gąsior M, i in. Incidence, treatment, in-hospital mortality and one-year outcomes of acute myocardial infarction in Poland in 2009-2012--nationwide AMI-PL database. *Kardiologia Pol.* 2015;73(3):142–58.
79. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, i in. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 26 2017;
80. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, i in. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 29 sierpień 2020;
81. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, i in. 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the

- management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 11 czerwiec 2013;61(23):e179-347.
82. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, i in. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 14 styczeń 2016;37(3):267–315.
 83. de Araújo Gonçalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J*. maj 2005;26(9):865–72.
 84. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KAA, Goodman SG, i in. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PloS One*. 23 listopad 2009;4(11):e7947.
 85. Morrow DA, Antman EM, Giugliano RP, Cairns R, Charlesworth A, Murphy SA, i in. A simple risk index for rapid initial triage of patients with ST-elevation myocardial infarction: an InTIME II substudy. *Lancet Lond Engl*. 10 listopad 2001;358(9293):1571–5.
 86. Littnerova S, Kala P, Jarkovsky J, Kubkova L, Prymusova K, Kubena P, i in. GRACE Score among Six Risk Scoring Systems (CADILLAC, PAMI, TIMI, Dynamic TIMI, Zwolle) Demonstrated the Best Predictive Value for Prediction of Long-Term Mortality in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *PloS One*. 2015;10(4):e0123215.
 87. Filipiak KJ, Koltowski L, Grabowski M, Karpinski G, Glowczynska R, Huczek Z, i in. Prospective comparison of the 5 most popular risk scores in clinical use for unselected patients with acute coronary syndrome. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2011;75(1):167–73.
 88. Filipiak KJ, Koltowski Ł, Grabowski M, Karpiński G, Głowczyńska R, Huczek Z, i in. Comparison of the seven-year predictive value of six risk scores in acute coronary syndrome patients: GRACE, TIMI STEMI, TIMI NSTEMI, SIMPLE, ZWOLLE and BANACH. *Kardiologia Pol*. 2014;72(2):155–65.
 89. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, i in. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 14 kwiecień 2009;119(14):1873–82.
 90. Lip GYH, Apostolakis S. Atrial fibrillation (acute onset). *BMJ Clin Evid*. 27 listopad 2014;2014.
 91. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J*. maj 2009;30(9):1038–45.
 92. Gorenek B, Blomström Lundqvist C, Brugada Terradellas J, Camm AJ, Hindricks G, Huber K, i in. Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: position paper from the joint EHRA, ACCA, and EAPCI task force. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. listopad 2014;16(11):1655–73.
 93. Gorenek B, Kudaiberdieva G. Arrhythmic emergencies in ICCU. *Minerva Med*. sierpień 2013;104(4):383–90.

94. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, i in. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. październik 2010;31(19):2369–429.
95. Terkelsen CJ, Sørensen JT, Kaltoft AK, Nielsen SS, Thuesen L, Bøtker H-E, i in. Prevalence and significance of accelerated idioventricular rhythm in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 15 grudzień 2009;104(12):1641–6.
96. Bloch Thomsen PE, Jons C, Raatikainen MJP, Moerch Joergensen R, Hartikainen J, Virtanen V, i in. Long-term recording of cardiac arrhythmias with an implantable cardiac monitor in patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction: the Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction (CARISMA) study. *Circulation*. 28 wrzesień 2010;122(13):1258–64.
97. Lin C-J, Liu C-F, Kung C-T, Sun C-K, Lin Y-C, Leu S, i in. The prognostic value of atrial fibrillation on 30-day clinical outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Int Heart J*. 2011;52(3):153–8.
98. Angeli F, Reboldi G, Garofoli M, Ramundo E, Poltronieri C, Mazzotta G, i in. Atrial fibrillation and mortality in patients with acute myocardial infarction: a systematic overview and meta-analysis. *Curr Cardiol Rep*. październik 2012;14(5):601–10.
99. Pizzetti F, Turazza FM, Franzosi MG, Barlera S, Ledda A, Maggioni AP, i in. Incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction: the GISSI-3 data. *Heart Br Card Soc*. listopad 2001;86(5):527–32.
100. Berton G, Cordinano R, Cucchini F, Cavuto F, Pellegrinet M, Palatini P. Atrial fibrillation during acute myocardial infarction: association with all-cause mortality and sudden death after 7-year of follow-up. *Int J Clin Pract*. maj 2009;63(5):712–21.
101. Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, Stebbins AL, Topol EJ, Califf RM. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol*. sierpień 1997;30(2):406–13.
102. Wang J, Yang Y-M, Zhu J. Mechanisms of new-onset atrial fibrillation complicating acute coronary syndrome. *Herz*. 30 październik 2014;
103. Thelin J, Melander O. Dynamic high-sensitivity troponin elevations in atrial fibrillation patients might not be associated with significant coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 27 2017;17(1):169.
104. Al Khdair D, Alshengeiti L, Elbarouni B, Yan RT, Grondin FR, Spencer FA, i in. Management and outcome of acute coronary syndrome patients in relation to prior history of atrial fibrillation. *Can J Cardiol*. sierpień 2012;28(4):443–9.
105. Jabre P, Roger VL, Murad MH, Chamberlain AM, Prokop L, Adnet F, i in. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 19 kwiecień 2011;123(15):1587–93.
106. Lau DH, Huynh LT, Chew DP, Astley CM, Soman A, Sanders P. Prognostic Impact of Types of Atrial Fibrillation in Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol*. listopad 2009;104(10):1317–23.

107. Undas A. Fibrin clot properties and their modulation in thrombotic disorders. *Thromb Haemost.* 3 lipiec 2014;112(1):32–42.
108. Sadowski M, Ząbczyk M, Undas A. Coronary thrombus composition: Links with inflammation, platelet and endothelial markers. *Atherosclerosis.* grudzień 2014;237(2):555–61.
109. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, i in. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 11 wrzesień 2003;349(11):1019–26.
110. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V, i in. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* październik 2014;46(4):517–92.
111. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunsø J, Gadsbøll N, i in. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 13 wrzesień 2010;170(16):1433–41.
112. Fox KA, Anderson FA, Dabbous OH, Steg PG, López-Sendón J, Van de Werf F, i in. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart Br Card Soc.* luty 2007;93(2):177–82.
113. Yan AT, Yan RT, Tan M, Casanova A, Labinaz M, Sridhar K, i in. Risk scores for risk stratification in acute coronary syndromes: useful but simpler is not necessarily better. *Eur Heart J.* maj 2007;28(9):1072–8.
114. Task Force Members, Lip GYH, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, i in. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J.* 1 grudzień 2014;35(45):3155–79.
115. McManus DD, Huang W, Domakonda KV, Ward J, Saczynski JS, Gore JM, i in. Trends in atrial fibrillation in patients hospitalized with an acute coronary syndrome. *Am J Med.* listopad 2012;125(11):1076–84.
116. Prevalence and Determinants of Atrial Fibrillation-Associated In-Hospital Ischemic Stroke in Patients With Acute Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol [Internet].* 29 grudzień 2020 [cytowane 24 luty 2021]; Dostępne na: <https://www-1sciencedirect-1com-1hagdqsw00458.han.ump.edu.pl/science/article/pii/S0002914920314181>
117. Narasimhan B, Patel N, Chakraborty S, Bandyopadhyay D, Sreenivasan J, Hajra A, i in. Impact of Atrial Fibrillation on Acute Coronary Syndrome--Analysis of In-Hospital Outcomes and 30-Day Readmissions. *Curr Probl Cardiol.* 13 grudzień 2020;46(4):100764.
118. Mohamed MO, Kirchhof P, Vidovich M, Savage M, Rashid M, Kwok CS, i in. Effect of Concomitant Atrial Fibrillation on In-Hospital Outcomes of Non-ST-Elevation-Acute Coronary

Syndrome-Related Hospitalizations in the United States. *Am J Cardiol.* 15 sierpień 2019;124(4):465–75.

119. Poçi D, Hartford M, Karlsson T, Edvardsson N, Caidahl K. Effect of new versus known versus no atrial fibrillation on 30-day and 10-year mortality in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 15 lipiec 2012;110(2):217–21.
120. Su K-J, Lin W-Y, Lin W-S, Lin C-S, Cheng C-C, Liou J-T, i in. Prognostic Effect of Restoring Sinus Rhythm in Patients with New-Onset Atrial Fibrillation during Acute Coronary Syndrome. *Acta Cardiol Sin.* marzec 2021;37(2):155–65.
121. Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, Schulman KA, Oetgen WJ, Gersh BJ, i in. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation.* 7 marzec 2000;101(9):969–74.
122. Ruwald A-CH, Bloch Thomsen PE, Gang U, Jørgensen RM, Huikuri HV, Jons C. 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.* listopad 2013;166(5):855-863.e3.
123. Clauss S, Schüttler D, Bleyer C, Vlcek J, Shakarami M, Tomsits P, i in. Characterization of a porcine model of atrial arrhythmogenicity in the context of ischaemic heart failure. *PloS One.* 2020;15(5):e0232374.
124. Tjandrawidjaja MC, Fu Y, Kim DH, Burton JR, Lindholm L, Armstrong PW, i in. Compromised atrial coronary anatomy is associated with atrial arrhythmias and atrioventricular block complicating acute myocardial infarction. *J Electrocardiol.* lipiec 2005;38(3):271–8.
125. Ono M, Kawashima H, Hara H, Gamal A, Wang R, Gao C, i in. External validation of the GRACE risk score 2.0 in the contemporary all-comers GLOBAL LEADERS trial. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 17 maj 2021;
126. Chew DP, Hyun K, Morton E, Horsfall M, Hillis GS, Chow CK, i in. Objective Risk Assessment vs Standard Care for Acute Coronary Syndromes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* [Internet]. 9 grudzień 2020 [cytowane 2 styczeń 2021]; Dostępne na: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.6314>
127. Patil S, Gonuguntla K, Rojulpote C, Kumar M, Nadadur S, Nardino RJ, i in. Prevalence and Determinants of Atrial Fibrillation-Associated In-Hospital Ischemic Stroke in Patients With Acute Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol.* 1 kwiecień 2021;144:1–7.
128. Fox KAA, Fitzgerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, i in. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open.* 21 luty 2014;4(2):e004425.
129. Outcomes in Newly Diagnosed Atrial Fibrillation and History of Acute Coronary Syndromes: Insights from GARFIELD-AF. *Am J Med.* 1 grudzień 2019;132(12):1431-1440.e7.
130. González-Pacheco H, Márquez MF, Arias-Mendoza A, Álvarez-Sangabriel A, Eid-Lidt G, González-Hermosillo A, i in. Clinical features and in-hospital mortality associated with different types of atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome with and without ST elevation. *J Cardiol.* sierpień 2015;66(2):148–54.

XII. Spis rycin i tabel.

1.41. Ryciny.

Rycina 1. Graficzne przedstawienie poszczególnych typów klinicznych migotania przedsionków uwzględnionych w badaniu w relacji chronologicznej do hospitalizacji z powodu OZW.	26
Rycina 2. Wiek pacjentów w zależności od typu klinicznego OZW (STEMI / NSTEMI / UAP), $p=0,033$	30
Rycina 3. Korelacja pomiędzy długością hospitalizacji (dni) a wiekiem pacjentów. Współczynnik korelacji Spearmana – $r=0,21$, $p < 0.001$	30
Rycina 4. Liczba istotnie zwężonych tętnic wieńcowych a wiek pacjentów (średnia $\pm$ SD), $p<0,04$	34
Rycina 5. Diagram ilustrujący proces diagnostyki i leczenia w badanej populacji chorych.	37
Rycina 6. Ocena ryzyka zgonu podczas hospitalizacji w skali GRACE (punkty) w zależności od płci; średnia liczba punktów $\pm$ SD; $p<0.01$;	38
Rycina 7. Korelacja pomiędzy punktacją w skali GRACE a frakcją wyrzutową lewej komory (%) ocenioną podczas hospitalizacji. Współczynnik korelacji Spearmana - $r=-0,19$, $p < 0.002$	39
Rycina 8. Diagram ilustrujący rekrutację pacjentów z podziałem na podgrupy I-IV.	40
Rycina 9. Wiek pacjentów w zależności od klinicznej manifestacji arytmii w przebiegu OZW (grupy I, II, III i IV). Wartości średnie $\pm$ SD; * $p<0,05$ vs grupa IV;	41
Rycina 10. Postaci kliniczne OZW (STEMI, NSTEMI, UAP, zawał nieokreślony) z podziałem na poszczególne grupy pacjentów (I,II,III,IV), Odsetek w poszczególnych podgrupach (%); * grupa III vs. I ($p<0,004$) vs II ($p<0.003$) IV ($p<0,001$).	43
Rycina 11. Liczba istotnie zwężonych naczyń (brak zwężeń / choroba jedno- dwu- wielonaczyniowa) w poszczególnych podgrupach pacjentów (I-IV). Wartości bezwzględne (n).	45
Rycina 12. Obecność CTO w koronarografii w poszczególnych podgrupach. Wartości bezwzględne (n); $p<0.01$ (razem); $p=0,001$ - grupa II vs. III; $p=0,0035$ - grupa II vs. IV.	46
Rycina 13. Czas zabiegu (min) w zależności od klinicznej manifestacji arytmii w przebiegu OZW (grupy I, II, III i IV). Wartości średnie $\pm$ SD; * $p<0,03$ - grupa I vs. grupa III.	47
Rycina 14. Liczba implantowanych stentów wieńcowych (szt./pacjenta) w zależności od klinicznej manifestacji arytmii w przebiegu OZW (grupy I, II, III i IV). Wartości średnie $\pm$ SEM.	48
Rycina 15. Łączna długość implantowanych stentów wieńcowych (mm) w zależności od klinicznej manifestacji arytmii w przebiegu OZW (grupy I, II, III i IV). Wartości średnie $\pm$ SEM; * $p<0,03$ vs. grupa II; # $p<0.02$ vs grupa IV oraz $p<0,04$ vs. grupa III	48
Rycina 16. Frakcja wyrzutowa lewej komory (%) w zależności od rodzaju klinicznej manifestacji migotania przedsionków (grupy I, II, III i IV). Wartości średnie $\pm$ SD; * $p<0.02$ vs. grupa IV.	50
Rycina 17. Przedziały frakcji wyrzutowej lewej komory (%) – norma, umiarkowanie obniżenie oraz obniżenie istotne (odpowiednio $>49\%$, $40-49\%$, $<40\%$) z podziałem na poszczególne grupy pacjentów (I,II,III,IV); $p<0.02$	51
Rycina 18. Wielkość lewego przedsionka (mm) w zależności od klinicznej manifestacji arytmii w przebiegu OZW (grupy I, II, III i IV). Wartości średnie $\pm$ SEM; * $p<0,02$ vs. grupa II; # $p<0.01$ vs grupa III.	51

Rycina 19. Częstość farmakoterapii antyarytmicznej w poszczególnych podgrupach	52
Rycina 20. Średnia punktacja w skali GRACE dla ryzyka śmierci podczas hospitalizacji w zależności od klinicznej manifestacji migotania przedsionków (grupy I, II, III i IV). Wartości średnie $\pm$ SD; * $p < 0,01$ vs grupy I,II,IV.	53
Rycina 21. Liczność w grupach ryzyka zgonu w skali GRACE w zależności od klinicznej manifestacji migotania przedsionków w przebiegu OZW (grupy I, II, III i IV). Wartości bezwzględne (n); $p = 0,004$ (razem); $p = 0,0004$ - grupa III vs. IV.....	54
Rycina 22. Ocena sześciomiesięcznego ryzyka w skali GRACE w zależności od klinicznej manifestacji migotania przedsionków. Wartości średnie $\pm$ SD; # $p < 0,01$ vs grupy I,II,IV.	54
Rycina 24. Ocena sześciomiesięcznego ryzyka w skali GRACE w zależności od klinicznej manifestacji migotania przedsionków. Wartości średnie $\pm$ SD; $p < 0,01$	55
Rycina 25. Czas trwania hospitalizacji w podgrupach I, II, III i IV. Wartości średnie $\pm$ SEM; * $p < 0,03$ vs grupa III; # $p < 0,03$ vs grupa IV; o $p < 0,001$ vs. grupa II.	56
Rycina 26. Powikłania związane z PTCA z podziałem na podgrupy pacjentów z AF wyrażone jako odsetek całości poszczególnych podgrup.	58
Rycina 27. Liczba powikłań podczas dalszej hospitalizacji (niezwiązanych bezpośrednio z PTCA) z podziałem na poszczególne podgrupy pacjentów (I-IV); $p < 0,05$ (razem); $p = 0,015$ – grupa I vs. IV.....	59
Rycina 28. Średnia punktacja w skali GRACE dla ryzyka śmierci podczas hospitalizacji w zależności od obecności lub braku powikłań związanych z zabiegiem. Wartości średnie $\pm$ SD; $p = 0,35$	60

1.42. Tabele.

Tabela 1. Kliniczne czynniki ryzyka wystąpienia udaru mózgu, TIA lub zatorowości systemowej uwzględnione w skali CHA2DS2-VASc.	15
Tabela 2. Kliniczne czynniki ryzyka wystąpienia zagrażającego życiu krwawienia uwzględnione w skali HAS-BLED.	16
Tabela 3. Choroby współistniejące i przeszłość medyczna, z podziałem na płeć. Wartości bezwzględne i procentowe (n, %).	28
Tabela 4. Typ kliniczny OZW (STEMI, NSTEMI, UAP, zawał nieokreślony) w zależności od płci. Wartości bezwzględne (n) oraz odsetek (%).	29
Tabela 5. Wiek pacjentów w zależności od typu klinicznego OZW (STEMI / NSTEMI / UAP), $p = 0,033$	29
Tabela 6. Podstawowe parametry echokardiograficzne w badanej populacji.....	31
Tabela 7. Kwalifikacja do diagnostyki inwazyjnej (koronarografii) lub leczenia zachowawczego w zależności od płci i wieku. Wartości bezwzględne (n) i procentowe (%).	31
Tabela 8. Kwalifikacja do diagnostyki inwazyjnej (koronarografii) lub leczenia zachowawczego w zależności od chorób współistniejących. Wartości bezwzględne (n) i procentowe (%).	32
Tabela 9. Kwalifikacja do diagnostyki inwazyjnej (koronarografii) lub leczenia zachowawczego w zależności od typu klinicznego OZW (STEMI / NSTEMI / UAP). Wartości bezwzględne (n) i procentowe (%).	33

Tabela 10. Dostęp tętniczy do zabiegu w zależności od płci, wieku i długości hospitalizacji; wartości bezwzględne; n (%) p=0,17.....	33
Tabela 11. Stopień zaawansowania choroby wieńcowej wyrażony liczbą tętnic wieńcowych istotnie zwężonych, w zależności od płci. Wartości bezwzględne (n) oraz odsetek (%).	34
Tabela 12. Tętnice odpowiedzialne za niedokrwienie a typ OZW. Wartości bezwzględne (n) oraz odsetek (%). 35	
Tabela 13. Parametry modelu regresji logistycznej wskazującego niezależne czynniki prognostyczne obecności istotnego zwężenia w tętnicach wieńcowych.	35
Tabela 14. Sposób rewaskularyzacji. Wartości bezwzględne (n) oraz odsetek w danej grupie (%).	36
Tabela 15. Liczność w poszczególnych grupach oceny ryzyka zgonu podczas hospitalizacji w skali GRACE w zależności od płci; wartości bezwzględne (n); p=0.056.	38
Tabela 16. Typ kliniczny AF a płeć. Wartości bezwzględne (n) oraz odsetek (%).	41
Tabela 17. Wywiad medyczny (choroby współistniejące) w podgrupach I-IV.....	42
Tabela 18. Postaci kliniczne OZW (STEMI, NSTEMI, UAP) z podziałem na poszczególne grupy pacjentów (I,II,III,IV); p<0.01.....	42
Tabela 19. Częstość kwalifikacji do leczenia interwencyjnego w podgrupach I-IV ; p=0,97.....	43
Tabela 20. Dostęp naczyniowy do zabiegu w podgrupach I-IV ; p=0,30	44
Tabela 21. Liczba istotnie zwężonych naczyń (brak zwężeń / choroba jedno- dwu- wielonaczyniowa) w poszczególnych podgrupach pacjentów (I-IV). Wartości bezwzględne (n) oraz odsetek.	44
Tabela 22. Tętnice odpowiedzialne za OZW w podgrupach I-IV; p=0,047	45
Tabela 23. Sposób rewaskularyzacji w poszczególnych podgrupach AF. Wartości bezwzględne (n) oraz odsetek w danej grupie (%).	46
Tabela 24. Podstawowe parametry echokardiograficzne w zależności od klinicznej manifestacji migotania przedsionków w przebiegu OZW (grupy I, II, III i IV).	49
Tabela 25. Przedziały frakcji wyrzutowej lewej komory (%) – norma, umiarkowanie obniżenie oraz obniżenie istotne (odpowiednio >49%, 40-49%, <40%) z podziałem na poszczególne grupy pacjentów (I,II,III,IV).	50
Tabela 26. Częstość farmakoterapii antyarytmicznej w poszczególnych podgrupach.....	52
Tabela 27. Liczność w poszczególnych grupach ryzyka zgonu podczas hospitalizacji w skali GRACE w zależności od klinicznej manifestacji migotania przedsionków w przebiegu OZW (grupy I, II, III i IV). Wartości bezwzględne (n); p=0,004 (razem); p=0,0004 - grupa II.	53
Tabela 28. Ocena sześciomiesięcznego ryzyka zgonu i/lub zawału w skali GRACE w zależności od klinicznej manifestacji migotania przedsionków w przebiegu OZW (grupy I, II, III i IV). Wartości średnie ± SD; p<0,01 ..	55
Tabela 29. Wyniki obliczeń korelacji pomiędzy ryzykiem w skali GRACE a LVEF w poszczególnych podgrupach (korelacje rangowe Spearmana).	55
Tabela 30. Liczba powikłań okołozabiegowych z podziałem na poszczególne podgrupy pacjentów.	57
Tabela 31. Liczba powikłań podczas dalszej hospitalizacji (nie związanych bezpośrednio z PTCA) z podziałem na poszczególne podgrupy pacjentów (I-IV).	58
Tabela 32. Parametry modelu regresji logistycznej wskazującego niezależne czynniki prognostyczne wystąpienia powikłania podczas hospitalizacji.	61

<i>Tabela 33. Dane epidemiologiczne na temat współwystępowania AF z OZW – dostępna literatura oraz dane własne autora.</i>	<i>62</i>
---	-----------

XIII. Załączniki.

1.43. Zgoda Komisji Bioetycznej.



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

KOMISJA BIOETYCZNA PRZY UNIwersytecie Medycznym
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Collegium Maius
ul. Fredry 10
61-701 Poznań

tel. (+48 61) 854 62 51, 854 60 60
fax. (+48 61) 854 61 07
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 137/15

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 3 grudnia 1996 r. o zawodach lekarzy i lekarza dentysty (Dz. U. 2011, Nr 277, poz. 1634 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 488); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004r. Nr 53, poz. 533 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 Nr 181, poz. 1814 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 184, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 15 listopada 2010 r. w sprawie wzorów wniosków przedłożonych w związku z badaniem klinicznym, wysokości opłat za złożenie wniosku oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. 2010r. Nr 222, poz. 1453, z późn. zm.); Ustawy z dnia 29 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. 2010r. Nr 107, poz. 679, z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobów (Dz. U. 2010, Nr 194, poz. 1298); Ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. 2011 Nr 82, poz. 451); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, Nr 8, poz. 495); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzorów dokumentów przedłożonych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 8, poz. 491); w sprawie o Deklarację Helsińską - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznych z Udziałem Ludzi.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 05 lutego 2015 r.

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

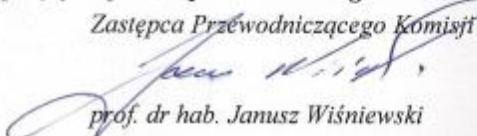
Kierownik projektu:
Prof. dr hab. Andrzej Szyszka, prof. dr hab. Tomasz Siminiak
oraz dr Artur Baszko

Miejsce prowadzenia badań:
II Klinika Kardiologii UM w Poznaniu

Główny badacz: **lek. Wojciech Telec**

Członkowie zespołu badawczego: **dr Artur Baszko**
prof. dr hab. Tomasz Siminiak
prof. dr hab. Andrzej Szyszka

Temat badań:
„Migotanie przedsionków u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym leczonym interwencyjnie”.

Komisja wydała uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu tego wniosku
Zastępca Przewodniczącego Komisji

prof. dr hab. Janusz Wiśniewski