

KASZUBSKIE CENTRUM CHORÓB
SERCA I NACZYŃ W WEJHEROWIE
ODDZIAŁ KARDIOLOGII I ANGIOLOGII
INTERWENCYJNEJ

Beata Ceynowa-Sielawko

ROZPRAWA DOKTORSKA

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa kardiowersji
farmakologicznej napadowego migotania przedsionków ze
szczególnym uwzględnieniem pacjentów
z przewlekłą chorobą nerek.

Promotor: dr hab.n.med. Marek Szolkiewicz

Wejherowo 2022

*Składam serdeczne podziękowania promotorowi niniejszej rozprawy doktorskiej,
Panu dr hab. n. med. Markowi Szólkiewiczowi, za ogromne wsparcie, motywację oraz pomoc
w przygotowaniu tej pracy.*

Pragnę również serdecznie podziękować wszystkim współautorom.

Mojej Rodzinie.

SPIS TREŚCI

Strona tytułowa	1
Podziękowania	2
Spis treści	4
1. Wprowadzenie	5
1.1 Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską	5
2. Indeks używanych skrótów	6
3. Wstęp	7
4. Cele pracy	12
5. Materiał i metody	13
5.1. Analiza statystyczna	14
6. Podsumowanie wyników i wnioski	15
6.1 Publikacja 1	15
6.2 Publikacja 2	17
6.3 Publikacja 3	19
7. Streszczenie pracy w języku angielskim / Summary of the doctoral dissertation	22
8. Piśmiennictwo/ References	28
9. Zbiór artykułów będących podstawą rozprawy doktorskiej	31

1. Wprowadzenie

Rozprawa doktorska pt. „Analiza skuteczności i bezpieczeństwa kardiowersji farmakologicznej napadowego migotania przedsionków ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów z przewlekłą chorobą nerek” powstała w oparciu o zbiór trzech powiązanych tematycznie artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych, w tym dwóch indeksowanych w bazie PubMed oraz znajdujących się na liście Journal Citation Reports (Thomson Reuters, Clarivate Analytics).

1.1 Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską:

Tytuł publikacji	Punkty MNiSW	Impact Factor
1. Efficacy and safety of antazoline for cardioversion of atrial fibrillation: propensity score matching analysis of a multicenter registry (CANT II Study). Wybraniec MT, Maciąg A, Miśkowiec D, Ceynowa-Sielawko B, Balsam P, Wójcik M, Wróbel W, Farkowski M, Ćwiek-Rębowska E, Szólkiewicz M, Ozierański K, Błaszczyk R, Bula K, Dembowski T, Peller M, Krzowski B, Wańha W, Koziński M, Kasprzak JD, Szwed H, Mizia-Stec K. Pol Arch Intern Med. 2022, 132(6): 16234	140	5,218
2. Pacjent z migotaniem przedsionków i przewlekłą chorobą nerek. Ceynowa-Sielawko B, Szólkiewicz M. Kardiologia po Dyplomie 2020, 19(2): 34-43	5	-
3. Pharmacological cardioversion in patients with recent-onset atrial fibrillation and chronic kidney disease. Subanalysis of the CANT II Study. Ceynowa-Sielawko B, Wybraniec MT, Topp-Zielińska A, Maciąg A, Miśkowiec D, Balsam P, Wójcik M, Wróbel W, Farkowski MM, Ćwiek-Rębowska E, Ozierański K, Błaszczyk R, Bula K, Dembowski T, Peller M, Krzowski B, Wańha W, Koziński M, Kasprzak JD, Szwed H, Mizia-Stec K, Szólkiewicz M. Int J Environ Res Public Health. 2022, 19(8): 4880	140	4,614
Podsumowanie punktów:	285	9,832

2. Indeks używanych skrótów

AAD – *antiarrhythmic drug* / leki antyarytmiczne

AF – *atrial fibrillation* / migotanie przedsionków

AHRE - *Atrial high-rate episodes* / epizody szybkiego rytmu przedsionkowego

CIED - *cardiac implantable electronic devices* / kardiologiczne elektroniczne urządzenia wszczepialne

CKD – *chronic kidney disease* / przewlekła choroba nerek

ECG/EKG – *electrocardiogram* / elektrokardiogram

ECV – *external electrical cardioversion* / kardiowersja elektryczna

eGFR – *estimated glomerular filtration rate* / szacowana filtracja kłębuszkowa

ESRD – *end-stage renal disease* / schyłkowa niewydolność nerek

HD – *hemodialysis* / hemodializa

ICD-10 - *International Classification of Diseases* / Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób

LAd – *left atrial diameter* / wymiar lewego przedsionka

LVEF – *left ventricular ejection fraction* / frakcja wyrzutowa lewej komory

NOAC – *nowe doustne antykoagulanty* / novel oral anticoagulants

OBS - *obturacyjny bezdech senny* / obstructive sleep apnea

PCV - *pharmacological cardioversion* / kardiowersja farmakologiczna

PSM – *propensity score matching* / statystyczny wpływ netto

RAA- *renin-angiotensin-aldosterone axis* / układ renina-angiotensyna-aldosteron

VKA – *vitamin K antagonists* / antagoniści witaminy K

3. Wstęp

Migotanie przedsionków (AF) jest powszechnie występującą arytmia, która została opisana już w wieku XIX, a której pierwszy zapis elektrokardiograficzny pochodzi z początków wieku XX. Obecność AF istotnie zwiększa ryzyko rozwoju chorób układu krążenia i ryzyko zgonu, a jednocześnie jest poważnym obciążeniem, zarówno dla pacjentów, lekarzy, jak i całego systemu ochrony zdrowia.

Jest to postać tachyarytmii nadkomorowej z nieskoordynowaną aktywacją elektryczną przedsionków i nieefektywnym ich skurczem. Jej elektrokardiograficzne cechy charakterystyczne to nieregularne odstępy R-R (u pacjentów bez zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego) i brak załamek P. Zwykle obecne są natomiast nieregularne pobudzenia przedsionkowe (fala migotania). Kryteria pozwalające na rozpoznanie AF są precyzyjnie zdefiniowane. Do rozpoznania tej arytmii konieczne jest jej udokumentowanie w standardowym 12-odprowadzeniowym zapisie EKG. Rozpoznanie jest możliwe także na podstawie zapisu pochodzącego z pojedynczego odprowadzenia, jednakże wówczas czas trwania arytmii powinien wynosić co najmniej 30 sekund [1].

Klinicznie wyszczególniono kilka postaci migotania przedsionków. Obowiązująca klasyfikacja została przedstawiona w tabeli 1.

Tabela 1. Klasyfikacja migotania przedsionków:

Migotanie przedsionków rozpoznane po raz pierwszy	Arytmia nie była rozpoznawana wcześniej, niezależnie od czasu jej trwania
Napadowe migotanie przedsionków	Napady arytmii utrzymują się poniżej 7 dni (ustąpiły samoistnie bądź przerwane kardiowersją)
Przetrwałe migotanie przedsionków	Arytmia utrzymywała się dłużej niż 7 dni, niezależnie od sposobu przerwania (samoistnie, kardiowersją)
Długotrwałe przetrwałe migotanie przedsionków	Arytmia utrzymywała się powyżej 12 miesięcy, nadal planuje się strategię kontroli rytmu serca
Utrwalone migotanie przedsionków	Arytmia została uznana za utrwaloną, zaakceptowana przez pacjenta i lekarza, nie podejmuje się próby kontroli rytmu serca

Na podstawie: Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia migotania przedsionków z 2020 roku, opracowane we współpracy z EACTS

Migotanie przedsionków jest uważane za najczęściej występującą utrwaloną arytmieję na świecie. Szacuje się, że częstość występowania AF wśród pacjentów dorosłych wynosi od około 2% do 4% i wyraźnie wzrasta wraz ze starzeniem się populacji (nawet 15% u pacjentów w 8 dekadzie życia). Co więcej, w nadchodzących latach należy spodziewać się dalszego wzrostu częstości występowania tej arytmii, co z jednej strony jest następstwem stosowania skuteczniejszych metod diagnostycznych, a z drugiej, dalszym wydłużaniem się ludzkiego życia. Niestety, migotaniu przedsionków towarzyszy zwiększona chorobowość i śmiertelność; arytmia istotnie podnosi ryzyko wystąpienia udaru mózgu, rozwoju niewydolności serca i zgonu. Skuteczne/optymalne postępowanie wobec pacjentów z AF jest niewątpliwie jednym z wyzwań dzisiejszej medycyny [2].

Jest wiele czynników sprzyjających powstawaniu i nawracaniu tachyarytmii. Być może najistotniejszym jest starzenie się, ale olbrzymie znaczenie ma także obecność nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, otyłości, obturacyjnego bezdechu sennego (OBS), niewydolności serca, choroby wieńcowej, jak również przewlekłej choroby nerek (PChN). Dużą uwagę w ostatnich latach przykładają się do pojęcia kardiomiopatii przedsionkowej, rozumianej jako zmiany strukturalne, architektoniczne, z towarzyszącą dysfunkcją skurczową i zaburzeniami elektrofizjologicznymi przedsionków [1]. Jej wyrazem jest powiększanie się i włóknienie przedsionków, z następującą ich dysfunkcją i opóźnieniem przewodzenia elektromechanicznego. Skala tych zaburzeń determinuje obraz kliniczny napadu AF, który może być bardzo zróżnicowany, ale w dominującym stopniu to właśnie ten obraz kliniczny, jego burzliwość, jego hemodynamiczne następstwa, implikują podejmowane krótko- i długofalowe decyzje terapeutyczne. Liczne randomizowane badania kliniczne (AFFIRM, STAF, HOT CAFE) dowiodły, że strategia kontroli częstości rytmu serca nie jest gorsza aniżeli strategia kontroli rytmu pod względem śmiertelności, powikłań i jakości życia [3]. Niemniej, strategia kontroli rytmu serca jest często opcją bardziej pożądaną przez pacjentów.

Jest słusznie postrzegana jako opcja fizjologiczna, a przywrócenie rytmu zatokowego przynosi niemalże natychmiastową poprawę kliniczną. Jest prawdą, że nawroty migotania przedsionków są dokuczliwe i pogarszają jakość życia [4]. Jednak istnieją dane kliniczne dowodzące, że strategia kontroli rytmu serca spowalnia progresję przebiegu całego tego procesu chorobowego [5], na końcu którego arytmia staje się arytmia utrwaloną. Modyfikując czynniki ryzyka, stosując dostępne leki antyarytmiczne (AAD), czy też realizując zabiegi z zakresu elektrofizjologii (izolacja żył płucnych), cały ten wieloletni (najczęściej) proces można przerywać, zwalniać, hamować, chociaż całkowicie zatrzymać go obecnie nie potrafimy.

Kardiowersja czyli przywrócenie właściwego rytmu serca może mieć charakter elektryczny (ECV) lub farmakologiczny (PCV). ECV jest wysoce skuteczna i pozwala przywrócić rytm zatokowy w ponad 90% [6]. Wymaga jednak krótkotrwałego znieczulenia ogólnego (pacjent powinien być przez 6 godzin na czczo), co nie zawsze spotyka się z pełną akceptacją chorego. Pierwotnym sposobem postępowania wobec pacjentów z napadową arytmia jest zwykle PCV, zwłaszcza, że w przypadku jej nieskuteczności, wstępne leczenie farmakologiczne może poprawić efektywność ECV. PCV nie jest tak skuteczna, jak ECV [7]. Jest zależna od wielu czynników, zwłaszcza od czasu trwania arytmii. Im dłużej utrzymuje się arytmia, tym mniejsza skuteczność kardiowersji farmakologicznej. U pacjentów niestabilnych hemodynamicznie jest praktycznie niewykonywana.

Leki antyarytmiczne stosowane w celu przywrócenia rytmu zatokowego wpływają na właściwości elektrofizjologiczne mięśnia sercowego. To dzięki temu potrafią przerwać arytmie, a gdy są przyjmowane przewlekle, to potrafią zapobiec jej nawrotom. Ich skuteczność jest niestety ograniczona, a działania niepożądane, w tym działania proarytmiczne, nierzadkie [8]. Klasyfikacja AAD Vaughana-Williamsa nie jest doskonała, nie uwzględnia wielu leków, ale nadal jest najpowszechniej stosowana. Jest oparta na

elektrofizjologicznych właściwościach komórkowych poszczególnych grup leków. Klasa I (propafenon, flekainid, chinidyna, dizopiramid) to leki blokujące głównie kanał sodowy, umiarkowanie spowalniające przewodzenia w mięśniu sercowym. Klasa II to beta adrenolityki, które m.in. hamują fazę czwartą depolaryzacji komórek mięśnia sercowego, przez co wpływają na automatyzm, wydłużają czas przewodzenia i okres refrakcji. Charakteryzują się dużą skutecznością w kontroli częstości rytmu, jednakże niewielką w przywracaniu rytmu zatokowego. Leki klasy III (amiodarone, ibutyliid) wykazują hamujący wpływ na kanał potasowy I_{Kr} , jednak nie jest to jedyne ich działanie elektrofizjologiczne. Leki klasy IV (werapamil, diltiazem) blokują kanały wapniowe typu L, a przez to zwalniają przewodzenie, wydłużają refrakcję i tłumią automatyzm. W migotaniu przedsionków stosowane głównie wtedy, gdy przeciwwskazane są beta blokery, ale ich efektywność w przywracaniu rytmu zatokowego jest niewielka. W przytoczonej klasyfikacji nie jest uwzględniony wernakalant [9], który ma jednak swoje miejsce w obecnie obowiązujących wytycznych dotyczących leczenia migotania przedsionków. Jego skuteczność w przywracaniu rytmu zatokowego u chorych z AF przewyższa skuteczność amiodaronu [10]. W przytoczonej klasyfikacji nie jest uwzględniona także antazolina. Jest ona dobrze tolerowana i łatwo dostępna, a jej właściwości chinidynopodobne sprawiają, że lek ten jest wysoce skuteczny w przerywaniu napadu AF i od wielu lat regularnie stosowany w wielu szpitalach w Polsce. Brakowało jednak badań randomizowanych, które pozwoliłyby na rejestrację antazoliny na całym świecie. Dopiero Maciąg *i wsp.* opublikowali w 2017 roku wyniki dowodzące skuteczności i bezpieczeństwa antazoliny u pacjentów z napadowym migotaniem przedsionków [11]. Właściwości antyarytmiczne antazoliny są znane od połowy ubiegłego wieku, ale dopiero teraz pojawiły się okoliczności pozwalające na jej powszechne stosowanie.

Przewlekła choroba nerek to udokumentowany czynnik ryzyka wystąpienia migotania przedsionków. Z danych epidemiologicznych wynika, że AF występuje nawet u 20% chorych

z rozpoznaną PChN; nawroty arytmii są częstsze, a skłonność do utrwalenia się arytmii wyższa, aniżeli w populacji ogólnej [12,13]. Najpewniej jest to wynikiem zwiększonej aktywności układu RAA i przewlekle utrzymującego się stanu zapalnego, którym towarzyszy nasilony proces włóknienia i apoptozy. Wszystko to przyczynia się do rozwoju specyficznych wielopoziomych zmian strukturalnych i elektrofizjologicznych w mięśniu sercowym, generuje zaburzenia rytmu, a w efekcie podnosi ryzyko powikłań i zwiększa śmiertelność. Należy podkreślić, że skuteczność i bezpieczeństwo wielu leków, w tym także leków antyarytmicznych, czy przeciwwkrzepliwych, nie jest w populacji pacjentów z PChN dobrze poznana. Pacjenci z tą chorobą nigdy nie byli wystarczająco reprezentowani w badaniach klinicznych – PChN jest często jednym z podstawowych kryteriów wykluczenia. W dostępnym piśmiennictwie można znaleźć wyniki zaledwie pojedynczych badań przeprowadzonych na nielicznych grupach pacjentów, w których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo wybranych leków antyarytmicznych w kardiowersji farmakologicznej u pacjentów z PChN [14]. Przedstawiony cykl prac zawiera wyniki badań nad skutecznością i bezpieczeństwem kardiowersji farmakologicznej przeprowadzanej w warunkach szpitalnych oddziałów ratunkowych u chorych z napadowym/przetrwałym migotaniem przedsionków, ze szczególnym uwzględnieniem antazoliny oraz pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

4. Cele pracy

1. Ocena efektywności kardiowersji farmakologicznej u pacjentów z napadowym migotaniem przedsionków, w tym porównanie skuteczności i bezpieczeństwa wybranych leków antyarytmicznych, ze szczególnym uwzględnieniem antazoliny.
2. Analiza problemów klinicznych i terapeutycznych u pacjentów z migotaniem przedsionków i współistniejącą przewlekłą chorobą nerek.
3. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa wybranych leków antyarytmicznych stosowanych w ramach kardiowersji farmakologicznej u pacjentów z napadowym migotaniem przedsionków i przewlekłą chorobą nerek.
4. Ustalenie predyktorów skutecznej kardiowersji farmakologicznej.

5. Materiał i metody

Przeprowadzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa kardiowersji farmakologicznej napadowego/przetrwałego migotania przedsionków miała charakter retrospektywny i wielośrodkowy. Została przeprowadzona w oparciu o bazę danych n=1365 pacjentów, którzy w latach 2018-2019 zgłaszali się do szpitalnych oddziałów ratunkowych w sześciu miastach w Polsce. Protokół badania został opracowany zgodnie z Deklaracją Helsińską i zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.

Analizie poddano pacjentów przyjętych w sposób nieplanowy do szpitalnego oddziału ratunkowego lub do oddziału kardiologicznego z rozpoznaniem napadowego lub przetrwałego migotania przedsionków, które wysunięto na podstawie 12-odprowadzeniowego zapisu ekg, i które zostało zakwalifikowane do pilnej kardiowersji farmakologicznej. Istniejące bazy danych zostały w poszczególnych ośrodkach przeszukane przy użyciu kodu I 48 międzynarodowej klasyfikacji chorób (ICD-10).

Z analizy wykluczono pacjentów z migotaniem przedsionków utrwalonym, z jakąkolwiek postacią innej tachyarytmii nadkomorowej, z rozpoznaną niewydolnością węzła zatokowego lub migotaniem przedsionków z bradykardią poniżej 60/minutę. Z analizy wykluczono także pacjentów, u których arytmia ustąpiła samoistnie przed podaniem leków antyarytmicznych lub ustąpiła wyłącznie po suplementacji elektrolitów i/lub po podaniu beta blokera, a także z przeciwwskazaniami do kardiowersji wynikającymi z nieprawidłowo prowadzonej terapii przeciwkrzepliwej u pacjentów z arytmia utrzymującą się powyżej 48 godzin. Nie analizowano także pacjentów poddawanych przewlekłej terapii antyarytmicznej, rozumianej jako stosowanie propafenonu lub sotalolu w okresie 7 dni poprzedzających przyjęcie do szpitala, bądź stosowanie amiodaronu w okresie ostatnich 3 miesięcy (jeśli był stosowany przynajmniej przez miesiąc).

Wybór leku antyarytmicznego oraz ewentualną suplementację elektrolitów pozostawiono do decyzji lekarza prowadzącego. Terapia antyarytmiczna, którą poddano analizie obejmowała amiodaron stosowany dożylnie (Cordarone, Sanofi Avensis), propafenon w formie doustnej lub dożylniej (Rytmonorm, Mylan), antazolinę w formie dożylniej (Phenazolinum, Polfa, Warszawa), bądź kombinację dwóch lub więcej wymienionych AAD. Schemat podawania leków różnił się w zależności od ośrodka, a zasady ogólne zostały przedstawione w załączonych artykułach.

Pacjenci byli poddawani ciągłemu monitorowaniu ekg do czasu powrotu rytmu zatokowego lub do 12 godzin od czasu podania leku antyarytmicznego. Przyjętym pierwszorzędnym punktem końcowym był powrót rytmu zatokowego w czasie 12 godzin od podania leku, potwierdzony w 12-odprowadzeniowym zapisie ekg, do którego doszło w szpitalnym oddziale ratunkowym lub w oddziale kardiologii. Jeśli w ciągu 12 godzin od podania leku antyarytmicznego została przeprowadzona kardiowersja elektryczna, to pacjent był wykluczany z badania. Złożonym punktem końcowym w zakresie bezpieczeństwa terapii było wystąpienie powikłań będących następstwem stosowanych leków, obejmujących bradykardię poniżej 45/minutę, hipotensję (spadek ciśnienia skurczowego ≥ 40 mmHg), omdlenie, zgon.

5.1. Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono z wykorzystaniem oprogramowania SPSS v.25.0 (IBM Corp, Amonk. NY) oraz MedCalc v.14.8.1 (MedCalc Software, Ostend, Belgia). Szczegółowy opis stosowanych metod statystycznych został przedstawiony w artykułach wchodzących w skład dysertacji. Warto podkreślić, że w artykule nr 1 wykorzystano dodatkowo analizę propensity score matching (PSM) w celu dobrania odpowiedniej grupy pacjentów kontrolnych pod względem podstawowych zmiennych wyjściowych.

6. Podsumowanie wyników i wnioski

6.1. Artykuł nr 1

W pierwszej publikacji wchodzącej w skład niniejszej rozprawy doktorskiej przedstawiono wyniki analizy efektywności kardiowersji farmakologicznej u pacjentów z napadowym/przetrwałym AF, a także porównano skuteczność i bezpieczeństwo wybranych leków antyarytmicznych, przede wszystkim antazoliny. W badaniu, które miało charakter retrospektywny i wielośrodkowy wzięło udział n=1365 pacjentów z rozpoznaniem napadowego/przetrwałego AF. Średnia wieku pacjentów wyniosła 69 lat (61-79); 53.1% całej grupy stanowili mężczyźni. Tylko u 7.5% pacjentów (n=103) rozpoznano migotanie przedsionków przetrwałe; u pozostałych pacjentów rozpoznano arytmie napadową. Tachyarytmia ≥ 130 /minutę została rozpoznana u 23.4% chorych (n=319), a średnia punktacji w skali CHA₂DS₂ VAS_c wynosiła 3 (2-4).

Antazolina w monoterapii została zastosowana u 44% pacjentów (n=600), amiodaron u 21% pacjentów (n=287), propafenon u 11% (n=150), natomiast terapia złożona (przynajmniej 2 leki) miała zastosowanie w 24% przypadków (n=328). Antazolinę łącznie, w monoterapii lub w terapii złożonej, otrzymało 65.7% pacjentów (n=897). Średnia dawka zastosowanej antazoliny wynosiła 200 mg, amiodaronu 450 mg, propafenonu 150 mg.

Skuteczność PCV w całej badanej populacji wyniosła 70.7% (n=965). Antazolina stosowana samodzielnie miała wyższą skuteczność przywracania rytmu zatokowego niż amiodaron (78.3 vs 66.9%; p<0.001) czy terapia złożona (78.3 vs 59.2%; p<0.001). Skuteczność antazoliny w monoterapii była porównywalna do skuteczności propafenonu (78.3 vs 72.7%; p=0.14). Z powodu nieskuteczności PCV, w 13.9% przypadków (n=190) wykonano kardiowersję elektryczną. Częstość wystąpienia złożonego punktu końcowego w zakresie bezpieczeństwa w całej badanej populacji wyniosła 4.8% (n=66). Zarejestrowano 56 przypadków bradykardii, 1 przypadek omdlenia oraz 14 przypadków hipotensji. Zgonów nie

obserwowano. Szczegółowa analiza pokazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych (analiza pre-PSM) była wyższa w grupie pacjentów, którzy otrzymali antazolinę aniżeli amiodaron (5.2 vs 2.1%; $p=0.03$), ale była ona porównywalna w grupach otrzymujących antazolinę lub propafenon (5.2 vs 7.3%; $p=0.30$). W grupie z antazoliną zaobserwowano 29 epizodów bradykardii i 5 epizodów hipotensji.

Wykonano również analizę porównawczą skuteczności i bezpieczeństwa PCV w grupie pacjentów, którzy otrzymali jedynie antazolinę oraz w grupie pacjentów, którzy otrzymali inne leki (amiodaron, propafenon, terapię złożoną). Zarówno w analizie pre-PSM (78.3 vs 68.8%; $p<0.001$) jak i post-PSM (84.2 vs 66.7%; $p<0.001$), skuteczność PCV w grupie pacjentów, którzy otrzymali antazolinę, była wyższa niż w grupie pacjentów, którzy otrzymali inne leki. Jednocześnie, nie było różnic pomiędzy tymi grupami w częstości występowania złożonego punktu końcowego w zakresie bezpieczeństwa (odpowiednio: 5.2 vs 4.1%; $p=0.40$ oraz 0.0 vs 1.8%; $p=0.20$).

Przedstawiona w artykule analiza jest, jak dotąd, największą opublikowaną analizą skuteczności i bezpieczeństwa kardiowersji farmakologicznej u pacjentów z napadowym/przetrwałym migotaniem przedsionków przeprowadzonej z zastosowaniem antazoliny. Badanie pokazuje, że antazolina jest wysoce skuteczna w przywracaniu rytmu zatokowego, skuteczniejsza niż amiodaron i porównywalnie skuteczna jak propafenon. Jest skuteczna, tania i łatwo dostępna, co bezpośrednio przekłada się na niższe koszty i krótszy czas pobytu pacjenta w szpitalnych oddziałach ratunkowych. Jednak przede wszystkim jest bezpieczna, w czym, jak wynika z analizy post-PSM, nie ustępuje innym badanym lekom antyarytmicznym.

6.2. Artykuł nr 2

Jest to praca pogładowa, przedstawiająca obecny stan wiedzy na temat postępowania u chorych z migotaniem przedsionków, przede wszystkim pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN). To bardzo specyficzna grupa chorych, u których obserwuje się zaburzenia strukturalne i funkcjonalne w zasadzie we wszystkich tkankach i narządach, a przedmiotowa arytmia i jej powikłania występują częściej niż w populacji ogólnej. Populacja pacjentów z PChN, zwłaszcza z jej zaawansowanymi stadiami, jest dosyć powszechnie wykluczana z badań klinicznych, co sprawia, że dostępne wytyczne nie zawierają precyzyjnych zasad postępowania.

Każde postępowanie wobec pacjentów z AF powinno uwzględniać modyfikację czynników ryzyka, która jeżeli jest optymalnie prowadzona, to potrafi znacząco zredukować napady arytmii [15]. Efektywne leczenie hipotensyjne i przeciwcukrzycowe, zaprzestanie palenia, czy redukcja wagi ciała to podstawowe elementy właściwego postępowania wobec pacjentów z AF. Natomiast w aspekcie klinicznym bezpośrednio związanym z AF dostrzegalne są dwa główne problemy. Pierwszym jest wybór strategii postępowania wobec nawracającej, czy też już utrwalonej arytmii. Podobnie jak w przypadku populacji ogólnej, wybór ten jest zależny od objawów towarzyszących utrzymującej się arytmii, częstości jej nawracania, współistniejącej wielochorobowości, jak również ryzyka wystąpienia ewentualnych powikłań. Istotne znaczenie ma także stopień zaawansowania choroby nerek, bo wiarygodne informacje są dostępne jedynie w zakresie pacjentów z łagodnym/umiarkowanym upośledzeniem filtracji kłębuszkowej.

Najbezpieczniejszymi lekami są oczywiście beta-adrenolityki (zwłaszcza bisoprolol i karwedilol), które są powszechnie stosowane w kontroli częstości rytmu serca oraz dla podtrzymania rytmu zatokowego. Leki antyarytmiczne z grupy I mogą być stosowane u chorych z PChN i u chorych leczonych nerkozastępczo. Istnieją dane pokazujące efektywność

propafenonu w przywracaniu rytmu zatokowego u chorych hemodializowanych [14]. Dobrą alternatywą pozostaje amiodaron, ponieważ jego stosowanie nie jest ograniczone upośledzeniem filtracji kłębuszkowej. Jest wykorzystywany w strategii kontroli rytmu, a warto przypomnieć, iż w wybranych przypadkach, może być także stosowany w celu kontroli częstości rytmu [1]. Dzisiejsza medycyna umożliwia także skorzystanie z metod inwazyjnych. Skuteczność izolacji żył płucnych jest większa, niż postępowania farmakologicznego [16]. Dostępne publikacje pokazują, że ryzyko powikłań ablacji wykonywanych u pacjentów z PChN nie jest wyższe niż w populacji ogólnej [17], chociaż niska filtracja kłębuszkowa jest istotnym czynnikiem ryzyka nawrotu arytmii [18,19]. W skrajnych przypadkach uporczywej tachyarytmii zawsze należy rozważyć ablację łącza przedsionkowo-komorowego z implantacją układu stymulującego [1].

Drugim ważnym problemem klinicznym, dotyczącym pacjentów z AF i PChN, jest profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. Zaburzenia hemostazy są w tej populacji pacjentów powszechne. Ryzyko wystąpienia udaru mózgu jest znacznie wyższe, niż w populacji ogólnej i rośnie wraz ze spadkiem filtracji kłębuszkowej. Wyższa jest również śmiertelność okołoudarowa [20,21]. Podobnie jak w populacji ogólnej, podstawą profilaktyki zakrzepowo-zatorowej jest terapia przeciwkrzepliwa, która może być bezpiecznie stosowana u pacjentów z PChN w stadiach G1-G4. Zastosowanie mają pochodne kumaryny oraz nowe doustne leki przeciwkrzepliwe (NOAC), chociaż badania dowodzą, iż stosowanie NOAC wiąże się z mniejszą liczbą udarów mózgu, epizodów zatorowości obwodowej oraz poważnych krwawień [22,23]. Niestety, u pacjentów z zaawansowaną PChN (G5), w tym u pacjentów dializowanych, nie ma skutecznej terapii zapobiegającej udarom niedokrwiennym, a praktycznie każda forma profilaktyki zakrzepowo-zatorowej zwiększa ryzyko krwawień [24]. Tu także można dostrzec nadzieję w metodach inwazyjnych. Przeskórne zamknięcie

uszką lewego przedsionka może skutecznie zredukować częstość powikłań zakrzepowozatorowych [25]. Konieczne są jednak dalsze badania, w tym badania randomizowane.

6.3. Artykuł nr 3

W ostatnim artykule wchodzącym w skład niniejszej rozprawy doktorskiej analizowano skuteczność i bezpieczeństwo wybranych leków antyarytmicznych stosowanych w ramach PCV u pacjentów z napadowym AF i współistniejącą PChN. Porównano skuteczność antazoliny z amiodaronem, propafenonem oraz terapią łączoną w zależności od stadium zaawansowania PChN. Poszukiwano także predyktorów skutecznej PCV w tej grupie pacjentów.

Badanie przeprowadzono w oparciu o bazę danych pozyskaną na potrzeby badania CANT II (Cardioversion with intravenous ANTazoline mesylate), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo PCV u pacjentów z rozpoznaniem napadowego/przetrwałego AF. Niniejsza analiza objęła $n=777$ pacjentów, dla których dostępne były dane dotyczące filtracji kłębuszkowej (eGFR). Uzyskane dane pozwoliły podzielić pacjentów na 3 grupy: I grupa z $eGFR > 60$ mL/min ($n=531$), II grupa z $eGFR 45-59$ mL/min ($n=149$), III grupa z $eGFR < 45$ mL/min ($n=97$). Zbyt mała liczba pacjentów nie pozwoliła na wyodrębnienie grupy chorych ze skrajnie zaawansowaną niewydolnością nerek i/lub dializowanych.

Pacjenci z grupy III ($eGFR < 45$ mL/min) byli starsi niż pacjenci grupy I i grupy II (odpowiednio: 74.0 ± 10.5 vs 64.3 ± 12.2 vs 71.0 ± 9.3 lat). Częściej też chorowali na nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, przewlekły zespół wieńcowy, chorobę tętnic obwodowych, byli po udarze mózgu/TIA oraz mieli wyższą punktację w skali $CHA_2DS_2-VAS_c$.

Ogólna skuteczność PCV we wszystkich badanych grupach była podobna. Obserwowano wprawdzie tendencję do mniejszej efektywności PCV u pacjentów z bardziej zaawansowaną PChN (Grupa III), jednakże uzyskane różnice nie osiągnęły istotności

statystycznej. Dostrzeżono natomiast różnice w skuteczności PCV w zależności od podawanego leku. Stopień filtracji kłębuszkowej nie miał wpływu na skuteczność amiodaronu, ale wraz z progresją choroby nerek i spadkiem filtracji kłębuszkowej, istotnie zmniejszyła się skuteczność antazoliny (79.1 vs 35%, $p < 0.001$). Natomiast u pacjentów otrzymujących propafenon, poprawa skuteczności PCV u chorych grupy III była bliska istotności statystycznej (69.9 vs 100%; $p = 0.067$). Analiza skuteczności PCV w poszczególnych grupach zaawansowania PChN wykazała, że w grupie I ($eGFR > 60$ mL/min) najskuteczniejsza była antazolina, natomiast w grupie III ($eGFR < 45$ mL/min) najwyższą skuteczność wykazywał propafenon. W grupie I ($eGFR > 60$ mL/min), antazolina była bardziej skuteczna w przerywaniu arytmii także w porównaniu z terapią łączoną (79.1 vs 56.9%, $p < 0.001$), jednakże w grupie III ($eGFR < 45$ mL/min) jej skuteczność wyraźnie zmalała i była niższa od skuteczności terapii łączonej (35.0 vs 65.8%, $p = 0.025$).

Złożony punkt końcowy w zakresie bezpieczeństwa wystąpił u 2.19% pacjentów ($n = 17$). Najczęstsza była bradykardia, która wystąpiła w 12 przypadkach. Powikłania najczęściej notowano w grupie III i były one częstsze niż w grupie I i II (odpowiednio: $p = 0.008$ i $p = 0.036$). Funkcja nerek nie miała wpływu na bezpieczeństwo antazoliny.

Analiza jednoczynnikowa wykazała, że $eGFR$, dożylna suplementacja potasu, wymiar lewego przedsionka, frakcja wyrzutowa mięśnia lewej komory, punktacja EHRA, częstość rytmu serca, stężenie potasu w surowicy, obecność choroby wieńcowej i czas trwania AF są predyktorami skutecznej PCV. Natomiast przeprowadzona dodatkowo analiza regresji logistycznej wskazała, że krótszy czas trwania AF, wyższa częstość rytmu serca i wyższa frakcja wyrzutowa lewej komory są niezależnymi predyktorami powrotu rytmu zatokowego.

W podsumowaniu należy podkreślić, że w ogólnodostępnym piśmiennictwie praktycznie nie ma publikacji, w których poddano analizie skuteczność PCV u pacjentów z AF w zależności od stopnia zaawansowania PChN. Przeprowadzone badanie potwierdza

wprawdzie wysoką skuteczność PCV u pacjentów z napadowym/przetrwałym AF, jednak wydaje się że ulega ona redukcji wraz ze spadkiem filtracji kłębuszkowej. Badanie ujawnia także, że PChN w istotnym stopniu zmniejsza skuteczność antazoliny w przywracaniu rytmu zatokowego.

7. Streszczenie pracy w języku angielskim / Summary of the doctoral dissertation

The analysis of the efficacy and safety of pharmacological cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation particularly in patients with chronic kidney disease

7.1. Introduction

Atrial fibrillation (AF) is a common arrhythmia that was described for the first time in the 19th century. It significantly increases the risk of other cardiovascular diseases and the risk of death. The key role of its pathogenesis is the atrial structural remodeling, which promotes various electrical, metabolic and neurohumoral disturbances. All of them create favorable circumstances to trigger and to sustain the arrhythmia [1].

AF is usually a chronic, long-term disease, with serious burden for patients, physicians and healthcare systems. There are two main treatment strategies for AF: heart rhythm control and heart rate control. When compared to the heart rhythm control strategy, the heart rate control one does not improve patient survival [3], but due to its physiological nature, it is desirable by most of the patients. The restoration of the sinus rhythm (cardioversion) may be electrical (ECV) or pharmacological (PCV) in its nature. ECV requires short-term general anesthesia (patient should be fasting for 6 hours), and therefore PCV is a dominant primary management in patients with paroxysmal arrhythmia. The variety of antiarrhythmic drugs (AAD) are available to restore a sinus rhythm, however a success rate of PCV is rather suboptimal [7]. It may be even worse in patients with chronic kidney disease (CKD). It is one of the well-defined factors promoting the development and recurrence of AF. All the disease-related natural pathologies, including the enhanced activity of RAA system and the permanent inflammatory state, strongly contribute to a multi-level atrial remodeling. Statistical data show that AF can be found in 20% of CKD patients [12], and the efficacy of many drugs, including antiarrhythmic ones, has not been extensively studied in this group of patients.

This is the analysis of the effectiveness and safety of PCV in patients (n=1365) with recent-onset atrial fibrillation admitted to the emergency departments to restore a sinus rhythm. The analysis was multicenter and retrospective. We compared the efficacy of selected AAD commonly used in PCV (antazoline, propafenone, amiodarone) in the whole study population, and in particular, in patients at various stages of CKD (n=777). The primary endpoint was the termination of AF and the return of sinus rhythm within 12 hours of drug administration. The safety endpoint was any reported adverse event, including bradycardia < 45 bpm, hypotension (SBP drop > 40 mmHg), syncope, and death. We excluded the patients with permanent atrial fibrillation, arrhythmia persisting for more than 48 hours without effective anticoagulation, symptomatic atrial fibrillation requiring urgent ECV or pacemaker implantation, and the patients on chronic antiarrhythmic therapy (except beta-blocker).

Statistical analysis was performed using SPSS v.25.0 software (IBM Corp., Armonk, NY, USA) and MedCalc v.14.8.1 software (MedCalc Software, Ostend, Belgium).

7.2. Article 1

In the first article of this doctoral dissertation, there are presented the results on the effectiveness and safety of PCV in patients with recent-onset AF (n=1365). In particular, we focused on antazoline, which originally was discovered as an antihistaminic agent, but it turned out that it has also potent antiarrhythmic properties. We compared the efficacy of antazoline with amiodarone and propafenone in restoring sinus rhythm.

The PCV overall success rate was 70.7% (n=965). Antazoline in monotherapy was more effective in termination AF than amiodarone (78.3 vs 66.9%; p<0.001) and comparable to propafenone (78.3 vs 72.7%; p=0.14). In 13.9% (n=190) of patients, ECV was performed. The composite safety endpoint was reported in 5.2% (n=66) patients, including bradycardia (n=56), syncope (n=1) and hypotension (n=14). No in-hospital deaths were reported.

The results were similar after propensity score matching analysis. Antazoline in monotherapy was more successful in terms of cardioversion than amiodarone (84.1 vs 65.5%; $p < 0.001$) and comparable to propafenone (80.9 vs 76.6%; $p = 0.61$). Overall, PCV success rate was higher in group of patients receiving antazoline alone than in patients receiving other anti-arrhythmic therapy (84.2 vs 66.7%; $p < 0.001$). The composite safety endpoint was also similar in both groups (0.0 vs 1.8%; $p = 0.2$).

The presented data show that antazoline is highly effective in a termination of AF and a restoration of a sinus rhythm, more effective than amiodarone and comparable to propafenone. It is also non inferior to other commonly used AAD in terms of side effects.

7.3. Article 2

This is a review presenting a current state of the art in the management of patients with AF, in particular the patients with CKD. It is a highly specific population, with structural and functional disorders in all organs and tissues. Statistical data show that AF can be found in 20% of CKD patients, and the risk of stroke is much higher than in general population [20,21]. Unfortunately, the patients with CKD, and in particular those on maintenance haemodialysis treatment (HD) are routinely excluded from clinical trials. The data are limited and therefore, there are no consensus guidelines regarding the antiarrhythmic and/or anticoagulation therapy.

The modification of risk factors for AF, including arterial hypertension, diabetes, obesity, smoking, should be a core of management, because when it is optimal, it may significantly reduce AF recurrence [15]. However, the antiarrhythmic and/or anticoagulation therapy is a challenge, especially in patients with the advanced stages of CKD. The impaired glomerular filtration rate triggers the complex metabolic/hemostatic disorders and affects the drug pharmacokinetics, altering sensitivity to antiarrhythmic and anticoagulant drugs.

Therefore, most of available drugs can be safely administered in patients with mild or moderate impairment of renal function, but in patients with the advanced CKD it needs a great caution.

Beta-blockers (preferably bisoprolol or carvedilol) are rather safe and they are commonly used to control heart rate and to maintain a sinus rhythm in CKD patients. The group I of AAD also seems to be quite safe and effective in CKD/HD patients. There are reports presenting a high efficacy of propafenone in restoration of sinus rhythm in HD patients [14]. Amiodarone is a good alternative, because it is primarily eliminated by biliary excretion, and therefore it is safe in patients at all stages of CKD. It is widely used in a rhythm control strategy, but sometimes it is useful to control a heart rate [1]. If pharmacological treatment is not successful, pulmonary veins isolation may be helpful, and in some extreme persistent and refractory cases, the ablation of an atrioventricular junction with implantation of a pacemaker should be considered [1]. The data show that the risk of electrophysiological procedures performed in patients with CKD is similar like in general population [17].

The prevention of thromboembolic complications is the other important clinical problem in CKD patients with AF. The AF-related risk of stroke and systemic embolism is extremely high and it increases along with a kidney function deterioration [20,21]. The prevention is based on chronic oral anticoagulation, which can be used quite safely when $eGFR > 30$ mL/min, however, the results of observational studies, registries and meta-analysis show that vitamin K antagonists (VKA) or novel oral anticoagulants (NOAC) are not successful and do not reduce the AF-related risk of stroke or systemic embolism in HD patients. Moreover, these drugs significantly increase the risk of serious bleeding [24]. There are no consensus recommendations regarding anticoagulation in patients with end-stage kidney disease. It seems that a percutaneous closure of left atrial appendix (LAAC) could be a reasonable alternative for these patients [25]. The further studies are needed.

7.4. Article 3

In this original article, we studied the effectiveness and safety of selected AAD used for PCV in patients with recent-onset AF and CKD (n=777). We analyzed and compared the efficacy of antazoline, amiodarone, propafenone and overlapping therapy in restoring a sinus rhythm. The study population was divided into three groups in terms of the stage of CKD: Group I with eGFR >60 mL/min (n=531), Group II with eGFR 45–59 mL/min (n=149), and Group III with eGFR <45 mL/min (n=97). The sample of patients with the most advanced CKD (eGFR <15 mL/min) was limited and not sufficiently representative, thus we could not provide reliable statistical data for this specific subpopulation. All these patients were included into Group III.

The PCV overall success rate was similar in all studied groups of patients, however we noticed the differences in terms of effectiveness of individual drugs. In patients receiving amiodarone, the success rate of PCV was similar in all the studied groups, however, along with a decline in renal function, it decreased in patients receiving antazoline (79.1 vs. 35%; p <0.001), and it increased almost significantly in patients receiving propafenone (69.9 vs. 100%; p =0.067). When the effectiveness of ADD in the particular groups of CKD patients was analyzed it turned out that in Group I, antazoline restored a sinus rhythm as effectively as propafenone and amiodarone; however, in Group III, both antazoline and amiodarone became less effective in restoring a sinus rhythm than propafenone (35.0 vs 100.0%; p = 0.002 and 61.3 vs 100.0%; p = 0.034, respectively). In Group I, antazoline was also more effective in AF termination in comparison to overlapping therapy (79.1 vs 56.9%; p<0.001), but in Group III it became inferior (35.0 vs 65.8%; p=0.025).

The composite safety endpoint was reported in 2.19% patients (n=17) patients. The most common was bradycardia (n=12). The rate of safety endpoint was the highest in

Group III, and it was higher than in Group I and II (6.2 vs 1.7; $p=0.008$ and 6.2 vs 1.34; $p=0.036$, respectively). No in-hospital deaths were reported.

This analysis could not confirm that PCV is less effective in patients with advanced CKD, but it revealed a different influence of CKD on the effectiveness of individual drugs. Propafenone and amiodarone maintained their AF termination efficacy, while antazoline effectiveness significantly decreased along with a decline in renal function. Apparently, it loses its unique abilities in a CKD environment, and this should be taken into consideration when making treatment decisions.

8. Piśmiennictwo/ References

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021, 42(5): 373-498.
2. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'Flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, Tsao CW, Turakhia MP, VanWagner LB, Wilkins JT, Wong SS, Virani SS; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics - 2019 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019, 139(10): e56-e528.
3. Pokorney SD, Kim S, Thomas L, Fonarow GC, Kowey PR, Gersh BJ, Mahaffey KW, Peterson ED, Piccini JP; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Investigators. Cardioversion and subsequent quality of life and natural history of atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2017, 185: 59-66.
4. Dudink E, Erküner Ö, Berg J, Nieuwlaat R, de Vos CB, Weijs B, Capucci A, Camm AJ, Breithardt G, Le Heuzey JY, Luermans JG, Crijns HJ. The influence of progression of atrial fibrillation on quality of life: a report from the Euro Heart Survey. *Europace*. 2018, 20(6): 929-934.
5. Zhang YY, Qiu C, Davis PJ, Jhaveri M, Prystowsky EN, Kowey P, Weintraub WS. Predictors of progression of recently diagnosed atrial fibrillation in REgistry on Cardiac Rhythm DisORDers Assessing the Control of Atrial Fibrillation (RecordAF)-United States cohort. *Am J Cardiol*. 2013, 112(1): 79-84.
6. Bonfanti L, Annovi A, Sanchis-Gomar F, Saccenti C, Meschi T, Ticinesi A, Cervellin G. Effectiveness and safety of electrical cardioversion for acute-onset atrial fibrillation in the emergency department: a real-world 10-year single center experience. *Clin Exp Emerg Med*. 2019, 6(1): 64-69.
7. Crijns HJ, Weijs B, Fairley AM, Lewalter T, Maggioni AP, Martín A, Ponikowski P, Rosenqvist M, Sanders P, Scanavacca M, Bash LD, Chazelle F, Bernhardt A, Gitt AK, Lip GY, Le Heuzey JY. Contemporary real life cardioversion of atrial fibrillation: Results from the multinational RHYTHM-AF study. *Int J Cardiol*. 2014, 172(3): 588-594.

8. Levy S. Cardioversion of recent-onset atrial fibrillation using intravenous antiarrhythmics: A European perspective. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021, 32(12): 3259-3269
9. McIntyre WF, Healey JS, Bhatnagar AK, Wang P, Gordon JA, Baranchuk A, Deif B, Whitlock RP, Belley-Cote EP. Vernakalant for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2019, 21(8): 1159-1166.
10. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, Torp-Pedersen C, Van Gelder IC, Mangal B, Beatch G; AVRO Investigators. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2011, 57(3): 313-321.
11. Maciag A, Farkowski MM, Chwyczko T, Beckowski M, Syska P, Kowalik I, Pytkowski M, Wozniak J, Dabrowski R, Szwed H. Efficacy and safety of antazoline in the rapid cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation (the AnPAF Study). *Europace*. 2017, 19(10): 1637-1642.
12. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, Xie D, Lash JP, Rahman M, Ojo A, Teal VL, Jensvold NG, Robinson NL, Dries DL, Bazzano L, Mohler ER, Wright JT, Feldman HI; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J*. 2010, 159(6): 1102-1107.
13. Kulkarni N, Gukathasan N, Sartori S, Baber U. Chronic kidney disease and atrial fibrillation: A contemporary overview. *J Atr Fibrillation*. 2012, 5(1): 448.
14. Napoli C, Sorice P, Di Benedetto A, Di Ieso N, Liguori A. Propafenone in the conversion of atrial fibrillation in patients suffering from chronic renal failure. *Am J Ther*. 1997, 4(4): 130-133.
15. Brandes A, Smit MD, Nguyen BO, Rienstra M, Van Gelder IC. Risk factor management in atrial fibrillation. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2018, 7(2): 118-127.
16. Teunissen C, Kassenberg W, van der Heijden JF, Hassink RJ, van Driel VJ, Zuithoff NP, Doevendans PA, Loh P. Five-year efficacy of pulmonary vein antrum isolation as a primary ablation strategy for atrial fibrillation: a single-centre cohort study. *Europace*. 2016, 18(9): 1335-1342.
17. Ullal AJ, Kaiser DW, Fan J, Schmitt SK, Than CT, Winkelmayr WC, Heidenreich PA, Piccini JP, Perez MV, Wang PJ, Turakhia MP. Safety and clinical outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017, 28(1): 39-48.
18. Chao TF, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Suenari K, Li CH, Chen SA. Associations between renal function, atrial substrate properties and outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circ J*. 2011, 75(10): 2326-2332.
19. Yanagisawa S, Inden Y, Kato H, Fujii A, Mizutani Y, Ito T, Kamikubo Y, Kanzaki Y, Ando M, Hirai M, Shibata R, Murohara T. Impaired renal function is associated with

recurrence after cryoballoon catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: A potential effect of non-pulmonary vein foci. *J Cardiol.* 2017, 69(1): 3-10.

20.Providência R, Marijon E, Boveda S, Barra S, Narayanan K, Le Heuzey JY, Gersh BJ, Gonçalves L. Meta-analysis of the influence of chronic kidney disease on the risk of thromboembolism among patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2014, 114(4): 646-653.

21.Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, Singer DE, Lokhnygina Y, Go AS, Patel MR, Mahaffey KW, Halperin JL, Breithardt G, Hankey GJ, Hacke W, Becker RC, Nessel CC, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation.* 2013, 127(2): 224-232.

22.Del-Carpio Munoz F, Gharacholou SM, Munger TM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Packer DL, Noseworthy PA. Meta-analysis of renal function on the safety and efficacy of novel oral anticoagulants for atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2016, 117(1): 69-75.

23.Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014, 383(9921): 955-962.

24.Wong CX, Odutayo A, Emdin CA, Kinnear NJ, Sun MT. Meta-analysis of anticoagulation use, stroke, thromboembolism, bleeding, and mortality in patients with atrial fibrillation on dialysis. *Am J Cardiol.* 2016, 117(12): 1934-1941.

25.Genovesi S, Porcu L, Slaviero G, Casu G, Bertoli S, Sagone A, Buskermolen M, Pieruzzi F, Rovaris G, Montoli A, Oreglia J, Piccaluga E, Molon G, Gaggiotti M, Etori F, Gaspardone A, Palumbo R, Viazzi F, Breschi M, Gallieni M, Contaldo G, D'Angelo G, Merella P, Galli F, Rebora P, Valsecchi M, Mazzone P. Outcomes on safety and efficacy of left atrial appendage occlusion in end stage renal disease patients undergoing dialysis. *J Nephrol.* 2021, 34(1): 63-73.

9. Zbiór artykułów będących podstawą rozprawy doktorskiej

Efficacy and safety of antazoline for cardioversion of atrial fibrillation: propensity score matching analysis of a multicenter registry (CANT II Study)

Maciej T. Wybraniec^{1,2}, Aleksander Maciąg³, Dawid Miśkowiec^{2,4}, Beata Ceynowa-Sielawko⁵, Paweł Balsam^{2,6}, Maciej Wójcik^{2,7}, Wojciech Wróbel¹, Michał Farkowski^{2,3}, Edyta Ćwiek-Rębowska⁴, Marek Szołkiewicz⁵, Krzysztof Ozierański^{2,6}, Robert Błaszczak^{2,7}, Karolina Bula¹, Tomasz Dembowski⁴, Michał Peller⁶, Bartosz Krzowski⁶, Wojciech Wańha^{2,8}, Marek Koziński^{2,9}, Jarosław D. Kasprzak^{2,4}, Hanna Szwed¹⁰, Katarzyna Mizia-Stec^{1,2}

1 First Department of Cardiology, School of Medicine in Katowice, Medical University of Silesia, Katowice, Poland, Upper Silesia Medical Center, Katowice, Poland

2 "Club 30" of the Polish Cardiac Society

3 Second Department of Heart Arrhythmia, National Institute of Cardiology, Warsaw, Poland

4 Department of Cardiology, Medical University of Lodz, Łódź, Poland

5 Department of Cardiology and Angiology, Kashubian Center for Heart and Vascular Diseases, Pomeranian Hospitals, Wejherowo, Poland

6 First Chair and Department of Cardiology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

7 Chair and Department of Cardiology, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

8 Division of Cardiology and Structural Heart Diseases, Medical University of Silesia, Katowice, Poland, Upper Silesia Medical Center, Katowice, Poland

9 Department of Cardiology and Internal Medicine, Medical University of Gdansk, Gdynia, Poland

10 Department of Coronary Artery Disease and Cardiac Rehabilitation, National Institute of Cardiology, Warsaw, Poland

KEY WORDS

amiodarone, antazoline, atrial fibrillation, pharmacological cardioversion, propafenone

EDITORIAL

by Calvert et al

Correspondence to:

Maciej T. Wybraniec, MD, PhD,
First Department of Cardiology,
School of Medicine in Katowice,
Medical University of Silesia,
ul. Ziolowa 47, 40-635 Katowice,
Poland, phone: +48 32 359 88 90,
email: maciejwybraniec@gmail.com

Received: January 13, 2022.

Revision accepted: March 11, 2022.

Published online: March 16, 2022.

Pol Arch Intern Med. 2022;

132 (6): 16234

doi:10.20452/pamw.16234

Copyright by the Author(s), 2022

ABSTRACT

INTRODUCTION Due to safety concerns about available antiarrhythmic drugs (AADs), reliable agents for termination of atrial fibrillation (AF) are requisite.

OBJECTIVES The aim of the study was to evaluate the efficacy and safety of antazoline, a first-generation antihistamine, for cardioversion of recent-onset AF in the setting of an emergency department.

PATIENTS AND METHODS This multicenter, retrospective registry covered 1365 patients (median [interquartile range] age, 69.0 [61.0–76.0] years, 53.1% men) with new-onset AF submitted to urgent pharmacological cardioversion. AAD allocation was performed by the attending physician: antazoline alone was utilized in 600 patients (44%), amiodarone in 287 (21%), propafenone in 150 (11%), and ≥ 2 AADs in 328 patients (24%). Antazoline in monotherapy or combination was administered to 897 patients (65.7%). Matched antazoline and nonantazoline groups were identified using propensity score matching (PSM, $n = 330$). The primary end point was return to sinus rhythm within 12 hours after initiation of the treatment.

RESULTS Before PSM, antazoline alone was superior to amiodarone (78.3% vs 66.9%; relative risk [RR], 1.17; 95% CI, 1.07–1.28; $P < 0.001$) and comparable to propafenone (78.3% vs 72.7%; RR, 1.08; 95% CI, 0.97–1.20; $P = 0.14$) in terms of rhythm conversion rate. In the post-PSM population, the rhythm conversion rate was higher among patients receiving antazoline alone than in the nonantazoline group (84.2% vs 66.7%; RR, 1.26; 95% CI, 1.11–1.43; $P < 0.001$), and the risk of adverse events was comparable ($P = 0.2$).

CONCLUSIONS Antazoline appears to be an efficacious agent for termination of AF in real-world setting. Randomized controlled trials are required to evaluate its safety in specific patient populations.

INTRODUCTION The clinical significance of atrial fibrillation (AF) extends further than just the risk of excessive stroke-related disability and mortality¹ and is related to emotional stress and

increased health care costs caused by a growing number of consults in the emergency department (ED) due to acute debilitating symptoms.² Although a debate about the supremacy of heart

WHAT'S NEW?

Pharmacological cardioversion represents a core element of rhythm control strategy. Antazoline is an antihistamine which causes termination of atrial fibrillation, and its efficacy is comparable to that of propafenone and superior to that of amiodarone in a real-world setting of an emergency department. Antazoline appears to be a safe antiarrhythmic compound; however, its safety should be further evaluated in randomized controlled trials.

rate or rhythm control strategy continues,³ an attempt to terminate arrhythmia in individuals with recent-onset AF seems the most viable option in the population with recent-onset AF on adequate anticoagulation with high clinical probability of sinus rhythm (SR) maintenance.⁴

Although electrical cardioversion (EC) confers a nearly 90% chance of rhythm conversion,⁵⁻⁷ it requires general anesthesia and may not be acceptable to all patients. Thus, the majority of patients are initially submitted to pharmacological cardioversion (PC) using a variety of antiarrhythmic drugs (AADs), which results in suboptimal success rate of roughly 70%.⁶ Other limitations of the available AADs are linked to increased risk of proarrhythmia in patients with structural heart disease (Vaughan-Williams class Ic),⁸ high cost and low availability (vernakalant),⁹ or delayed onset of action in the case of amiodarone,¹⁰ which leads to prolonged stay in the ED or the need for a potentially preventable hospital admission.

Antazoline mesylate belongs to a group of first-generation antihistaminic agents, and it was shown to exert antiarrhythmic effects on supraventricular and ventricular arrhythmias in the 1960s.¹¹ Forgotten by cardiologists for decades, antazoline had been widely used as a safe parenteral antihistamine compound, until the 1990s, when it was demonstrated to be a potent class Ia AAD capable of converting AF to SR,¹² which led to its registration for treatment of supraventricular arrhythmias and resultant widespread use, initially in electrophysiology laboratories,¹³ and subsequently in EDs throughout Poland. Properties of antazoline include rapid rhythm conversion within a median time of 16 minutes from the drug infusion,¹⁴ anticholinergic action leading to transient increase of heart rate, as well as increasing the corrected QT interval, left atrial refractory period, and inter-atrial conduction time.¹⁵⁻¹⁷ Of note, antazoline was initially shown to be superior to placebo¹⁴ and PC with propafenone in terms of rhythm conversion rate.¹⁸ A recent retrospective study performed at our institution demonstrated that antazoline led to termination of AF in 85.3% of patients and was superior to amiodarone and comparable with propafenone, while not being associated with serious adverse actions.¹⁹ These findings were also confirmed in the elderly population.²⁰ Given this promising preliminary results, the aim of this registry was

to evaluate the efficacy and safety of intravenous antazoline for PC of AF in relation to other AADs in the real-world setting of ED.

PATIENTS AND METHODS Study design

The CANT (Cardioversion with Intravenous Antazoline Mesylate) study represents a multicenter, retrospective real-world registry, which was designed to investigate the efficacy and safety of intravenous antazoline mesylate for PC of AF. The study was an extension of a formerly single-center analysis of PC initiated in the Upper Silesia Medical Center in Katowice, Poland.¹⁹ The subsequent recruitment of centers to the CANT study was performed using the Scientific Platform of the "Club 30" of the Polish Cardiac Society between June 2019 and February 2020. In total, 6 academic centers throughout Poland reported 1365 patients with recent-onset AF subjected to ad hoc PC. The choice of the AAD and adjuvant β -blocker administration or electrolyte supplementation were left at the discretion of the attending physician in the emergency or cardiology department. The flowchart of the study is shown in **FIGURE 1**. The protocol was formulated in adherence to the guidelines of the Declaration of Helsinki. The study protocol was accepted by the Ethics Committee of Medical University of Silesia in Katowice (KNW/022/KB1/9/18) on February 13, 2018 and the patients signed written informed consent for treatment and registry participation.

The primary inclusion criterion was an unscheduled admission to the emergency or cardiology department with the diagnosis of paroxysmal or persistent AF confirmed using 12-lead electrocardiogram and referral for urgent PC.

The electronic database was queried with the use of the I48 code of the *International Classification of Diseases, Tenth Revision* (ICD-10), and the exclusion criteria were as follows: (i) permanent AF; (ii) atrial flutter; (iii) sick sinus syndrome or AF with bradycardia <60 bpm; (iv) elective admission; (v) spontaneous termination of AF during stay in the emergency department without AAD administration; (vi) termination of AF only following β -blocker or electrolyte infusion; (vii) contraindication to acute rhythm control due to lack of adequate anticoagulation if the AF episode lasted longer than 48 hours; (viii) chronic antiarrhythmic therapy defined as the use of propafenone or sotalol within 7 days preceding the admission to the ED or antiarrhythmic therapy with amiodarone in the preceding 3 months, if amiodarone was used for at least 1 month (**FIGURE 1**).

Efficacy and safety end points The primary end point was successful AF termination reflected by return to SR confirmed on 12-lead electrocardiogram in the ED or cardiology department. In general, the study covered patients in whom follow-up for rhythm conversion was at least 12 hours. The patients were subjected to continuous

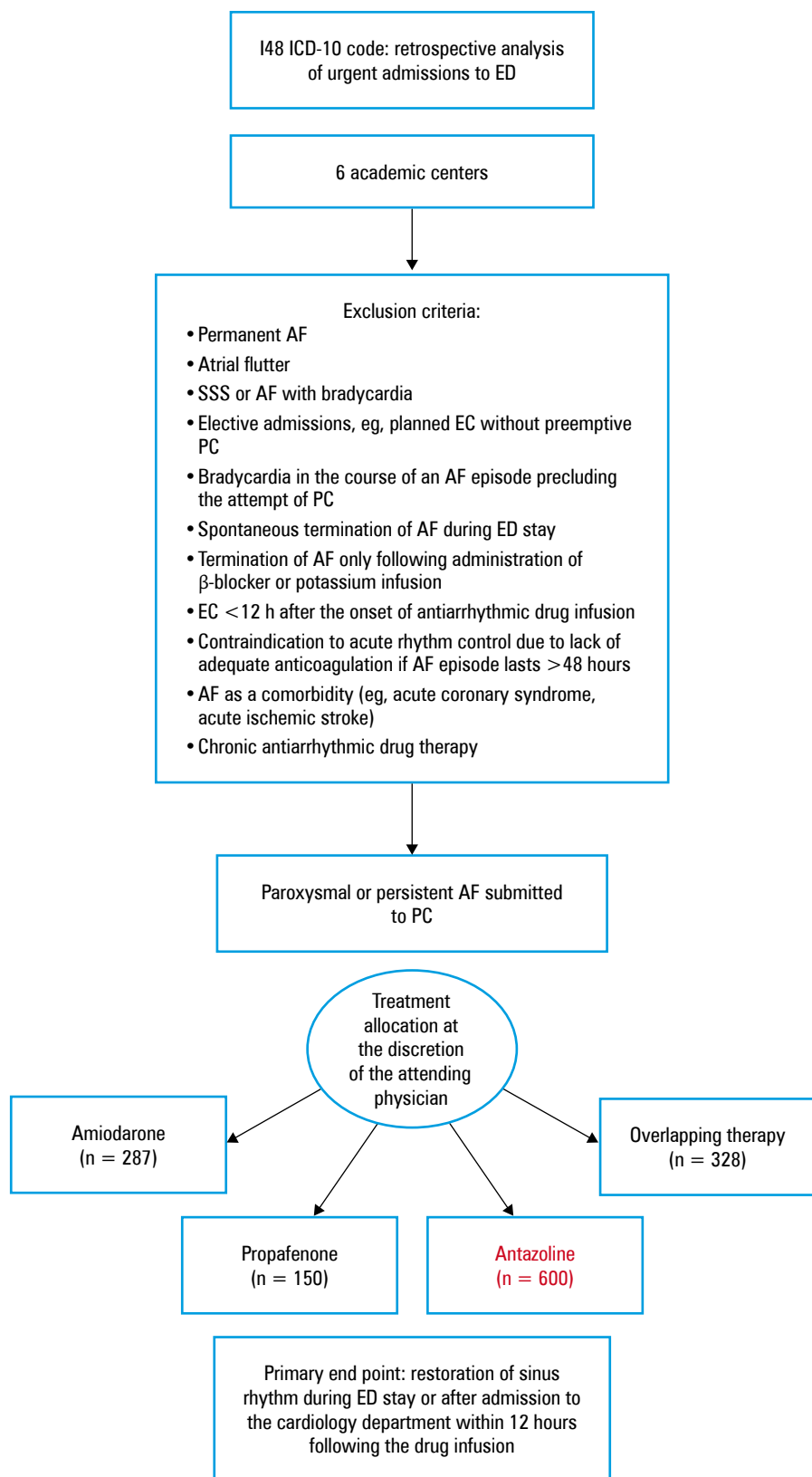


FIGURE 1 Study flowchart

Abbreviations: AF, atrial fibrillation; EC, electrical cardioversion; ED, emergency department; ICD, *International Classification of Diseases, 10th Revision*; PC, pharmacological cardioversion; SSS, sick sinus syndrome

electrocardiographic monitoring until the return to SR or for 12 hours following the start of the drug infusion. If EC was performed within 12 hours following AAD administration, the patients were excluded from the trial, as this could lead to underestimation of efficacy of an AAD,

particularly amiodarone. In the event of an admission to the cardiology department, the patients were included in the analysis if PC or observation was continued for at least 12 hours. Termination of AF by means of EC after 12 hours of follow-up was considered a failure of PC.

The composite safety end point was the occurrence of any serious adverse event following the administration of AAD, including bradycardia below 45 bpm, hypotension (decrease of systolic blood pressure of >40 mm Hg), syncope, or death.

Data acquisitions and definitions Detailed description of data acquisition and the definitions can be found in Supplementary material, *Definitions*.

Antiarrhythmic therapy Treatment allocation was based on individual decision of the attending physician depending on the clinical setting, taking into consideration the 2016 European Society of Cardiology guidelines on the management of AF.⁵ Antiarrhythmic therapy comprised either 1) intravenous (IV) amiodarone (Cordarone, Sanofi-Aventis), or 2) IV or oral propafenone hydrochloride (Rytmonorm, Mylan), or 3) IV antazoline mesylate (Phenazolinum, Polfa, Warsaw, Poland), or 4) a combination of 2 or more agents. Prior to PC, the status of anticoagulation was checked and the AAD was administered under electrocardiographic and hemodynamic supervision.

As far as the anticoagulation was concerned, the patients had to either (i) be on adequate chronic anticoagulation; or (ii) if not anticoagulated, have an overt duration of the AF episode of less than 48 hours; or (iii) undergo transesophageal echocardiography within 48 hours prior to cardioversion. All patients who were not chronically anticoagulated received a weight-adjusted dose of heparin prior to cardioversion.

The regimen of AAD administration varied depending on the center and the attending physician. In general, the patients received amiodarone diluted with 5% glucose in an infusion pump with an optional initial IV bolus at a dose of 150 mg. Propafenone hydrochloride was used either in the form of 150-mg oral pills or an IV bolus of 70-mg propafenone in 100 ml of 0.9% saline formulation. Sotalol was available in the form of 40- or 80-mg tablets.

The mode of antazoline mesylate infusion comprised either a single or repeated slow undiluted IV bolus (3 min) of 100 to 200 mg or diluted with a 100-ml solution of 0.9% sodium chloride and infused over 5 to 15 minutes. The total dose of each drug, as well as the use of a β -blocker (IV or oral) or IV electrolyte supplementation in the pericardioversion period were not prespecified but left to the best judgement of the attending physician. β -Blockade most commonly comprised IV metoprolol (2.5 or 5 mg bolus).

Statistical analysis Statistical analysis was performed using SPSS v. 25.0 software (IBM Corp, Armonk, New York, Unites States) and MedCalc v. 14.8.1 software (MedCalc Software, Ostend, Belgium). Qualitative parameters were presented as absolute numbers and percentages. Quantitative variables were expressed as mean and SD in the case of normal distribution or as median and interquartile range (IQR) in the case

of nonnormal distribution. For the comparison of normally distributed variables, the *t* test or analysis of variance (ANOVA) was applied, while in variables that did not follow the normal distribution, the 2-tailed Mann-Whitney test or the Kruskal-Wallis test was utilized. The significance of proportions in contingency tables was calculated using the χ^2 test. In the analyses with multiple comparisons, the Bonferroni adjustment was performed. Relative risk (RR) with 95% CI was calculated. The Altman formula was utilized for the purpose of RR calculation, while in the case of 0 cases per group, the formula developed by Pagano and Gauvreau (2000) was applied. Propensity score matching (PSM) analysis with the nearest neighbor algorithm was performed to match the antazoline and nonantazoline cohorts, as well as antazoline vs amiodarone and antazoline vs propafenone in terms of the set of core baseline variables including sex, age, presence of arterial hypertension, diabetes mellitus (DM), coronary artery disease (CAD) or peripheral artery disease (PAD), structural heart disease, history of ischemic stroke or transient ischemic attack (TIA), estimated glomerular filtration rate (eGFR), serum potassium concentration, transcatheter pulmonary vein isolation (PVI) in anamnesis, persistent AF, IV potassium supplementation, β -blocker administration, heart rate, and CHA₂DS₂-VASc score.

RESULTS Baseline characteristics and study end points Following detailed revision of all exclusion criteria, a total of 1365 patients with short-duration AF were included in the final analysis (FIGURE 1). Data on the demographic and clinical characteristics are summarized in TABLE 1. The study population was characterized by the median (IQR) age of 69.0 (61.0–76.0) years and a slight overrepresentation of men (53.1%). The majority of patients had paroxysmal AF and only 103 patients (7.5%) had persistent AF. Tachyarrhythmia was reported in 23.4% of patients and the median (IQR) CHA₂DS₂-VASc score was 3 (2–4) points. Nearly half of the population was on chronic oral anticoagulants, while 8.9% of patients had a history of PVI. Adjuvant therapy in the form of β -blocker or IV potassium administration was used in 40.9% and 43.4% of the patients, respectively.

General information about the antiarrhythmic therapy is presented in FIGURE 1. Antazoline alone or in combination was administered in 897 patients (65.7%). Antazoline alone was utilized in 600 patients (44.0%), amiodarone alone in 287 (21.0%), propafenone alone in 150 (11.0%), antazoline and amiodarone in 184 (13.5%), antazoline and propafenone in 97 (7.1%), amiodarone and propafenone in 22 (1.6%), antazoline, amiodarone and propafenone in 14 (1.0%), propafenone and sotalol in 8 (0.6%), amiodarone and sotalol in 1 (0.1%), and antazoline and sotalol in 2 (0.2%). In summary, 328 patients (24.0%) received 2 or more AADs (overlapping therapy).

TABLE 1 Baseline characteristics of the overall study population

Variable	Overall population (n = 1365)
Demographic characteristics	
Male sex	725 (53.1)
Age, y	69.0 (61.0–76.0)
Weight, kg	79.99 (14.99)
BMI, kg/m ²	28.05 (4.32)
Comorbidities	
Arterial hypertension	947 (69.4)
Diabetes mellitus	262 (19.2)
CAD/PAD	443 (32.5)
Ischemic stroke/TIA	64 (4.7)
Structural heart disease	505 (37.0)
Echocardiographic parameters	
LVEF, %	56.0 (50.0–60.0)
LVEF <50%	128 (9.4)
LAd, mm	43.82 (5.81)
Laboratory tests	
Serum creatinine concentration, mg/dl	0.99 (0.82–1.16)
eGFR, ml/min/1.73 m ²	72.3 (56.0–86.0)
eGFR <60 ml/min/1.73 m ²	233 (17.1)
Potassium level, mEq/l, mean (SD)	4.24 (0.45)
WBC, × 1000/μl	7.55 (6.30–9.04)
Hemoglobin, g/dl	14.3 (13.1–15.3)
AF characteristics	
Persistent AF	103 (7.5)
AF episode duration, h	24 (7–32)
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	3 (2–4)
EHRA class	3 (2–3)
History of PVI	121 (8.9)
Chronic anticoagulation	653 (47.8)
Heart rate ≥130 bpm	319 (23.4)
Time of admission to the ED	1 pm (10 am–6 pm)
Adjuvant treatment	
β-Blocker use	558 (40.9)
IV potassium	593 (43.4)
Antiarrhythmic therapy	
Amiodarone ^a	508 (37.2)
Propafenone ^a	291 (21.3)
Antazoline ^a	897 (65.7)
Dose of antiarrhythmic drugs	
Antazoline, mg	200 (100–200)
Amiodarone, mg	450 (300–600)
Propafenone, mg	150 (70–370)

Data are presented as number (percentage) of patients or median (interquartile range) unless indicated otherwise.

a Drugs used also alone or in combination

Abbreviations: AF, atrial fibrillation; BMI, body mass index; CAD, coronary artery disease; ED, emergency department; EHRA, European Heart Rhythm Association classification; eGFR, estimated glomerular filtration rate, IV, intravenous; LAd, left atrial diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; PAD, peripheral artery disease; PVI, pulmonary vein isolation; TIA, transient ischemic attack, WBC, white blood cell count

The median (IQR) dose of antazoline was 200 (100–200) mg. The number of patients receiving

specific doses of antazoline was as follows: 50 mg, n = 14 (1.6%); 100 mg, n = 200 (22.3%); 150 mg, n = 36 (3.6%); 200 mg, n = 446 (49.7%); 250 mg, n = 11 (1.2%); 300 mg, n = 180 (20.1%); 400 mg, n = 7 (0.7%); 500 mg, n = 2 (0.2%); 600 mg, n = 1 (0.1%). The median (IQR) dose of amiodarone was 450 (300–600) mg, and of propafenone, 150 (70–370) mg. Due to PC failure, 190 patients (13.9%) were further subjected to EC.

Successful PC was achieved in 965 patients (70.7%). The composite safety end point was reported in 66 patients (4.8%). In detail, 56 patients (4.1%) exhibited bradycardia, 1 patient (0.1%) had syncope, and 14 patients (1.0%) had hypotension, whereas no in-hospital death was recorded.

Successful vs unsuccessful cardioversion Stratification of different clinical variables depending on the success of PC is presented in Supplementary material, *Table S1*.

Comparison of antazoline vs other antiarrhythmic drugs

The comparison between different forms of PC in terms of particular clinical variables and study end points is presented in **TABLE 2**. Full analysis comprising the overlapping therapy is shown in Supplementary material, *Table S2*. The rate of successful PC per treatment allocation is shown in **FIGURE 2**, while the forest plot of RR of successful PC with antazoline vs other AADs is presented in **FIGURE 3**.

The groups of patients stratified by AADs differed substantially in terms of baseline characteristics. The group treated with antazoline alone had a higher prevalence of CAD ($P < 0.001$) and a lower prevalence of chronic kidney disease ($P < 0.001$), greater left atrial diameter ($P = 0.002$), a lower rate of IV potassium supplementation ($P = 0.001$), and a higher rate of pericardioversion β-blocker administration ($P < 0.001$) than the amiodarone cohort. Conversely, the group of patients who received antazoline alone had a higher prevalence of arterial hypertension ($P < 0.001$), DM ($P = 0.02$), CAD ($P < 0.001$), structural heart disease ($P < 0.001$), and persistent AF ($P = 0.02$), greater left atrial diameter ($P < 0.001$), and more frequently received adjuvant therapy in the form of IV potassium ($P < 0.001$) or β-blockers ($P < 0.001$) than the propafenone group.

The efficacy of antazoline alone was superior to that of amiodarone alone (78.3% vs 66.9%; RR, 1.17; 95% CI, 1.07–1.28; $P < 0.001$) and overlapping antiarrhythmic therapy (78.3% vs 59.2%; RR, 1.32; 95% CI, 1.20–1.46; $P < 0.001$), whereas the rhythm conversion rate associated with antazoline monotherapy was comparable with that of propafenone (78.3% vs 72.7%; RR, 1.08; 95% CI, 0.97–1.20; $P = 0.14$) (**FIGURES 2 and 3**).

The rate of composite safety end point was higher in the group treated with antazoline alone than in the amiodarone cohort (5.2% vs 2.1%; RR, 2.47; 95% CI, 1.04–5.86; $P = 0.03$), but comparable for the antazoline alone and the propafenone group (5.2% vs 7.3%; RR, 0.70; 95% CI, 0.36–1.37;

TABLE 2 Clinical characteristics and cardioversion outcome per antiarrhythmic drug used for pharmacological cardioversion

Variable	Amiodarone ¹ (n = 287)	Propafenone ² (n = 150)	Antazoline ³ (n = 600)	P value ^{a,c} 1 vs 2	P value ^{a,c} 1 vs 3	P value ^{a,c} 2 vs 3	P value ^{b,c}
Male sex	123 (42.9)	68 (45.3)	350 (58.3)	0.57	<0.001	0.004	<0.001
Age, y	69.0 (61.0–76.0)	70.0 (60.0–77.0)	68.0 (61.0–76.0)	0.96	0.17	0.30	0.31
Weight, kg	86.0 (72.0–99.0)	65.0 (62.0–90.0)	80.0 (71.0–91.5)	0.21	0.33	0.29	0.28
BMI, kg/m ² , mean (SD)	28.74 (4.79)	26.41 (3.35)	28.06 (4.24)	0.59	0.80	0.57	0.94
Arterial hypertension	210 (73.2)	80 (53.3)	401 (66.8)	<0.001	0.14	<0.001	<0.001
Diabetes mellitus	50 (17.4)	17 (11.3)	111 (18.5)	0.002	0.35	0.02	<0.001
CAD/PAD	82 (28.6)	35 (23.3)	231 (38.5)	0.03	<0.001	<0.001	<0.001
Ischemic stroke/TIA	14 (4.9)	3 (2.0)	19 (3.2)	0.46	0.14	0.67	0.07
Structural heart disease	102 (35.5)	38 (25.3)	247 (41.2)	0.03	0.11	<0.001	0.003
LVEF, %	55.0 (50.0–60.0)	60.0 (55.0–60.0)	57.0 (51.0–60.0)	0.003	0.44	0.01	0.02
LA _d , mm, mean (SD)	42.62 (4.95)	39.57 (5.93)	44.34 (6.27)	0.002	0.002	<0.001	<0.001
SCr, mg/dl	0.92 (0.79–1.12)	0.94 (0.75–1.10)	0.98 (0.82–1.15)	0.58	0.20	0.19	<0.001
eGFR, ml/min/1.73 m ²	74.0 (57.0–86.0)	75.0 (56.0–90.0)	73.7 (57.8–86.0)	0.77	0.42	0.80	0.23
eGFR <60 ml/min/1.73 m ²	68 (23.7)	16 (10.7)	69 (11.5)	<0.001	<0.001	0.87	<0.001
Potassium level, mEq/l, mean (SD)	4.28 (0.48)	4.27 (0.41)	4.20 (0.45)	0.68	0.03	0.24	0.13
WBC, × 1000/μl	7.80 (6.54–9.40)	7.40 (6.48–8.91)	7.30 (6.10–8.77)	0.49	0.04	0.50	0.16
Hemoglobin, g/dl	14.2 (13.1–15.1)	14.6 (13.7–15.6)	14.5 (13.4–15.3)	0.02	0.01	0.36	0.01
Persistent AF	14 (4.9)	3 (2.0)	44 (7.33)	0.14	0.22	0.02	<0.001
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	3 (2–4)	3 (1–3)	3 (2–4)	0.01	0.16	0.12	0.03
EHRA class	3 (2–3)	2 (2–3)	3 (2–3)	0.59	0.20	0.19	<0.001
History of PVI	12 (4.2)	13 (8.7)	71 (11.8)	0.001	<0.001	0.31	<0.001
Chronic anticoagulation	191 (66.6)	47 (31.3)	199 (33.2)	<0.001	<0.001	0.69	<0.001
HR ≥130 bpm	94 (32.8)	30 (20.0)	109 (18.2)	<0.001	<0.001	0.56	0.02
β-Blocker use	77 (26.8)	37 (24.7)	333 (55.5)	0.51	<0.001	<0.001	<0.001
IV potassium	160 (55.7)	33 (22.0)	225 (37.5)	<0.001	0.001	<0.001	<0.001
Successful PC	192 (66.9)	109 (72.7)	470 (78.3)	0.22	<0.001	0.14	<0.001
Composite safety end point	6 (2.09)	11 (7.33)	31 (5.17)	0.007	0.03	0.30	0.07
Death	0	0	0	–	–	–	–
Bradycardia ≤45 bpm	5 (1.7)	8 (5.3)	29 (4.8)	0.04	0.03	0.80	0.14
Syncope	0	1 (0.7)	0	0.17	–	0.045	0.04
Hypotension	2 (0.7)	3 (2.0)	5 (0.8)	0.23	0.83	0.21	0.56

Data are presented as number (percentage) of patients or median (interquartile range) unless indicated otherwise.

- a χ^2 test, Mann–Whitney test, or *t* test
- b χ^2 test for multiple comparisons, Kruskal–Wallis test, or analysis of variance (ANOVA)
- c The Bonferroni adjustment for multiple testing was performed and the *P* value threshold was set for 0.017.

Abbreviations: HR, heart rate; SCr, serum creatinine concentration; others, see **FIGURE 1** and **TABLE 1**

P = 0.30). Bradycardia up to 45 bpm was reported in 29 (4.8%), while hypotension in 5 patients (0.8%) treated with antazoline. No incidents of syncope or in-hospital death were reported in the antazoline group (**TABLE 2**).

Antazoline alone vs combined nonantazoline cohort: crude data and propensity score analysis The comparison between the patients treated with antazoline alone and the truly nonantazoline cohort (amiodarone and propafenone and a combination

of these agents without overlapping antazoline), both in unmatched and matched cohorts, is presented in **TABLE 3**. The PSM analysis employed a set of core variables listed in the *Statistical analysis* section.

The pre-PSM analysis revealed that the antazoline alone group had a higher success rate (78.3% vs 68.8%; RR, 1.14; 95% CI, 1.06–1.23; *P* < 0.001) (**FIGURE 3**) and a comparable composite end point rate (5.2% vs 4.1%; *P* = 0.40), as compared with the nonantazoline group (**TABLE 3**). The post-PSM

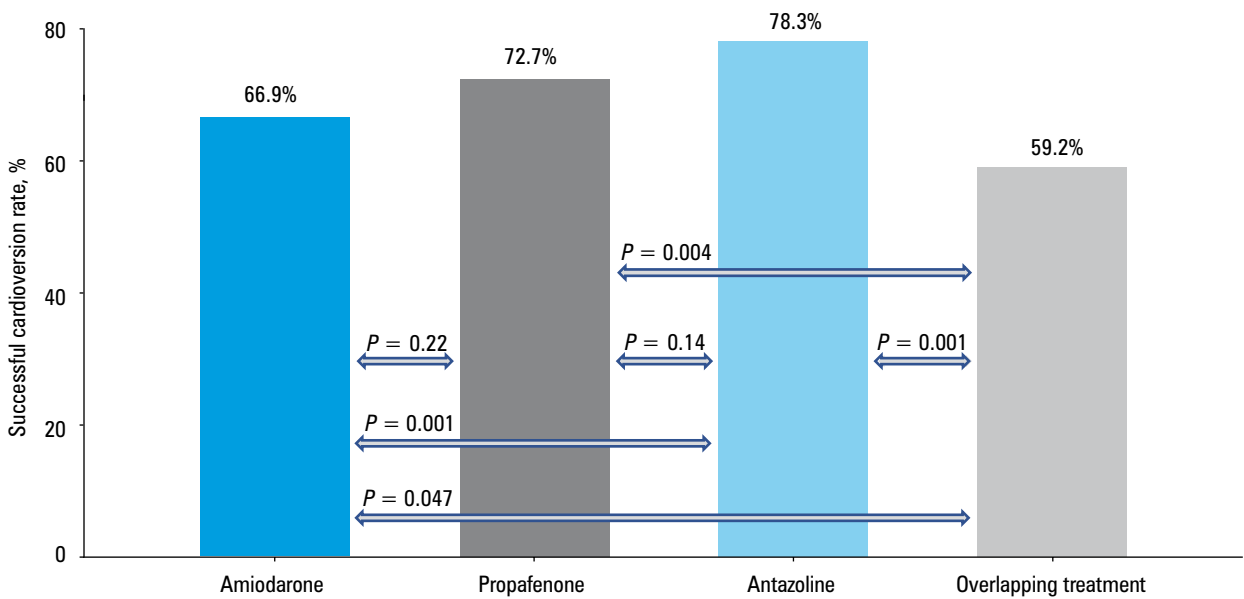


FIGURE 2 Efficacy of different pharmacological agents in terms of successful pharmacological cardioversion

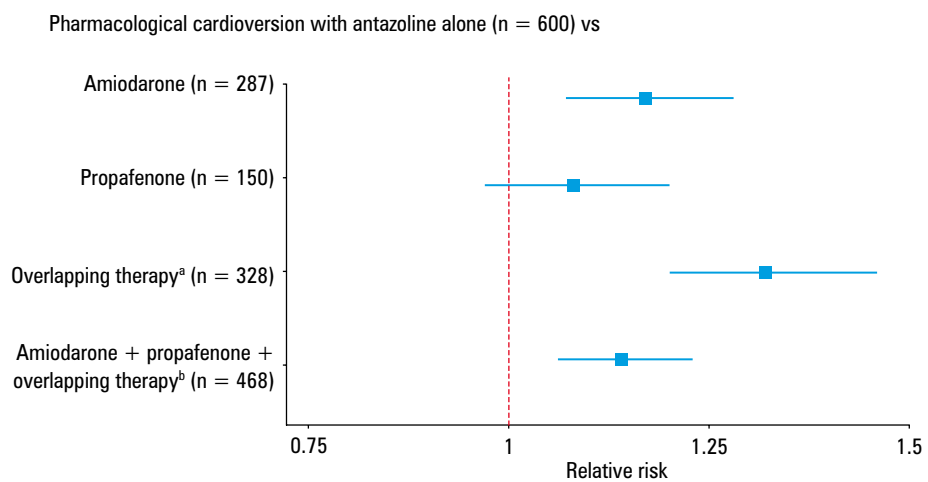


FIGURE 3 Efficacy of antazoline vs other pharmacological agents in an unmatched population: forest plot of relative risk of successful pharmacological cardioversion

a ≥ 2 antiarrhythmic drugs including antazoline in combination with other agents

b ≥ 2 antiarrhythmic drugs except for antazoline used in combination with other agents

analysis confirmed that antazoline alone was superior to nonantazoline treatment in terms of AF termination (84.2% vs 66.7%; RR, 1.26; 95% CI, 1.11–1.43; number needed to treat, 5.7; $P < 0.001$) (FIGURE 3) and comparable in terms of the risk of composite safety end point occurrence (0.0% vs 1.8%; RR, 0.14; 95% CI, 0.01–2.74; $P = 0.2$).

A separate PSM analysis revealed that antazoline used in monotherapy was more successful in terms of rhythm conversion than amiodarone alone (84.1% vs 65.5%; RR, 1.24; 95% CI, 1.06–1.44; $P = 0.001$) and comparable with propafenone alone (80.9% vs 76.6%; RR, 1.05; 95% CI, 0.86–1.30; $P = 0.61$) (TABLE 4). The rates of adverse events in both PSM analyses

were comparable between the treatment arms (TABLE 4).

DISCUSSION This multicenter registry provided evidence that intravenous antazoline represents a highly efficacious AAD in a population of patients with recent-onset AF, as it was superior to combined amiodarone and propafenone groups matched in terms of baseline parameters (84.2% vs 66.7%; $P < 0.001$). Furthermore, in the post-PSM analysis, antazoline administered as a single AAD was associated with a comparable risk of safety end point occurrence to that observed in the nonantazoline group (0.0% vs 1.8%; $P = 0.2$). In the unmatched pre-PSM

TABLE 3 Clinical characteristics and cardioversion outcome in the antazoline and nonantazoline cohorts before and after propensity score matching

Variable	Crude analysis			Propensity score matching with nearest neighbor algorithm 1:1		
	Antazoline alone (n = 600)	Nonantazoline (n = 468)	P value	Antazoline alone (n = 165)	Nonantazoline (n = 165)	P value
Male sex	350 (58.3)	203 (43.4)	<0.001 ^a	75 (45.5)	70 (42.4)	0.58 ^a
Age, y	68.0 (61.0–76.0)	69.0 (60.0–76.0)	0.29 ^b	67.0 (60.0–74.0)	66.0 (58.0–76.0)	0.90 ^b
Age ≥65 y	367 (61.2)	293 (62.6)	0.63 ^a	100 (60.6)	94 (57.0)	0.50 ^a
Arterial hypertension	401 (66.8)	306 (65.4)	0.63 ^a	130 (78.8)	124 (75.2)	0.43 ^a
Diabetes mellitus	111 (18.5)	70 (15.0)	0.28 ^a	33 (20.0)	33 (20.0)	1.00 ^a
CAD/PAD	231 (38.5)	124 (26.5)	<0.001 ^a	49 (29.7)	45 (27.3)	0.63 ^a
Ischemic stroke/TIA	19 (3.2)	17 (3.6)	0.90 ^a	13 (7.9)	10 (6.1)	0.52 ^a
Structural heart disease	247 (41.2)	148 (31.6)	<0.001 ^a	57 (34.6)	55 (33.3)	0.82 ^a
LVEF, %	57.0 (51.0–60.0)	55.0 (50.0–60.0)	>0.99 ^b	56.0 (52.0–60.0)	55 (50.0–60.0)	0.25 ^b
eGFR, ml/min/1.73 m ²	73.7 (57.8–86.0)	74.0 (57.0–87.0)	0.62 ^b	75.0 (58.0–88.9)	77.0 (58.0–90.0)	0.91 ^b
eGFR <60 ml/min/1.73 m ²	69 (11.5)	89 (19.0)	<0.001 ^a	44 (26.7)	42 (25.5)	0.80 ^a
Potassium level, mEq/l	4.20 (0.45)	4.28 (0.46)	0.02 ^c	4.25 (0.46)	4.25 (0.43)	0.83 ^c
Potassium level ≤3.5 mEq/l	20 (3.3)	16 (3.4)	0.97 ^a	9 (5.5)	6 (3.6)	0.43 ^a
WBC, × 1000/μl	7.3 (6.1–8.8)	7.8 (6.5–9.2)	0.06 ^b	7.2 (5.9–8.8)	8.0 (6.7–9.3)	0.34 ^b
Hemoglobin, g/dl	14.5 (13.4–15.3)	14.2 (13.2–15.2)	0.08 ^b	14.6 (13.4–15.3)	14.3 (13.2–15.3)	0.26 ^b
Persistent AF	44 (7.33)	19 (4.1)	<0.001 ^a	10 (6.1)	12 (7.3)	0.66 ^a
AF episode duration, h	18 (5–28)	28 (6–36)	<0.001 ^b	16 (5–20)	18 (6–26)	0.23 ^b
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	3 (2–3)	3 (2–4)	0.80 ^b	3 (2–4)	3 (2–4)	0.88 ^b
History of PVI	71 (11.8)	26 (5.6)	<0.03 ^a	12 (7.27)	12 (7.27)	1.00 ^a
Heart rate ≥130 bpm	109 (18.2)	141 (30.1)	<0.001 ^a	60 (36.4)	58 (35.2)	0.82 ^a
β-Blocker use	333 (55.5)	126 (26.9)	<0.001 ^a	64 (38.8)	69 (41.8)	0.58 ^a
IV potassium	225 (37.5)	206 (44.0)	0.02 ^a	67 (40.6)	74 (44.9)	0.44 ^a
End points						
Successful PC	470 (78.3)	322 (68.8)	<0.001 ^a	139 (84.2)	110 (66.7)	<0.001 ^a
Composite safety end point	31 (5.2)	19 (4.1)	0.40 ^a	0	3 (1.8)	0.2 ^a
Death	0	0	–	0	0	–
Bradycardia ≤45 bpm	29 (4.8)	14 (3.0)	0.13 ^a	0	2 (1.2)	0.16 ^a
Syncope	0	1 (0.2)	0.26 ^a	0	0	–
Hypotension	5 (0.8)	6 (1.3)	0.47 ^a	0	1 (0.6)	0.32 ^a

Data are presented as number (percentage) of patients or median (interquartile range).

a χ^2 test

b Mann–Whitney test

c *t* test

Abbreviations: see [FIGURE 1](#) and [TABLES 1](#) and [2](#)

population, antazoline alone more frequently restored SR (78.3%) than amiodarone alone or overlapping therapy. The rhythm conversion for antazoline alone was also comparable with that for propafenone-based cardioversion. In the separately matched cohorts following PSM, antazoline alone was also more efficacious than amiodarone and comparable with propafenone in terms of rhythm conversion. The crude analysis showed that the use of antazoline alone was associated with a higher rate of complications than the use of amiodarone but the rate was comparable with that observed in patients using propafenone. In the overall population, the use of antazoline as a single AAD was linked

to 31 safety end points (5.2%), which was similar to 19 incidents in the nonantazoline cohort (4.1%, *P* = 0.40). No cases of in-hospital death or syncope were documented.

The present study constitutes by far the largest analysis of PC and the largest study focused on the assessment of efficacy and safety of antazoline mesylate in a broad population of patients with short-duration AF. The current findings mostly recapitulate data from the formerly reported single-center study,¹⁹ which showed that antazoline alone (AF conversion rate of 85.3%) was superior to amiodarone (66.7%), and comparable with propafenone-based strategy (78.6%). The present study provides

TABLE 4 Propensity score matching analysis comparing antazoline vs amiodarone and antazoline vs propafenone

Variable	PSM with nearest neighbor algorithm 1:1 antazoline vs amiodarone			PSM with nearest neighbor algorithm 1:1 antazoline vs propafenone		
	Antazoline (n = 113)	Amiodarone (n = 113)	P value	Antazoline (n = 47)	Propafenone (n = 47)	P value
Male sex	52 (46.0)	47 (41.6)	0.50 ^a	17 (36.2)	13 (27.7)	0.38 ^a
Age, y	67.0 (60.0–73.0)	68.0 (62.0–75.0)	0.27 ^b	68.0 (62.0–74.0)	69.0 (53.0–76.0)	0.89 ^b
Arterial hypertension	87 (77.0)	87 (77.0)	1.00 ^a	32 (68.1)	32 (68.1)	1.00 ^a
Diabetes mellitus	24 (21.2)	21 (18.6)	0.62 ^a	6 (12.8)	5 (10.6)	0.75 ^a
CAD/PAD	33 (29.2)	32 (28.3)	0.88 ^a	8 (17.0)	6 (12.8)	0.56 ^a
Ischemic stroke/TIA	7 (6.2)	7 (6.2)	1.00 ^a	2 (4.3)	3 (6.4)	0.65 ^a
Structural heart disease	30 (26.5)	32 (28.3)	0.68 ^a	13 (27.7)	9 (19.2)	0.33 ^a
LVEF, %	58.0 (54.0–60.0)	56.0 (50.0–60.0)	0.97 ^b	55.0 (50.0–60.0)	55 (50.0–60.0)	0.86 ^b
eGFR, ml/min/1.73 m ²	76.0 (57.4–88.6)	76.0 (61.0–86.0)	0.88 ^b	75.0 (57.0–85.0)	75.0 (61.0–90.0)	0.75 ^b
eGFR <60 ml/min/1.73 m ²	34 (30.1)	25 (22.1)	0.17 ^a	13 (27.7)	11 (23.4)	0.64 ^a
Potassium level, mEq/l, mean (SD)	4.21 (0.43)	4.27 (0.47)	0.17 ^b	4.22 (0.45)	4.17 (0.30)	0.47 ^b
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	3 (1–4)	3 (2–4)	0.64 ^b	3 (2–4)	3 (1–4)	0.92 ^b
Persistent AF	6 (5.3)	7 (6.2)	0.87 ^a	3 (6.4)	2 (4.3)	0.65 ^a
AF episode duration, h	18 (7–24)	19 (7–32)	0.53 ^b	14 (6–16)	12 (4–18)	0.29 ^b
Heart rate > 130 bpm	42 (37.2)	43 (38.1)	0.89 ^a	25 (53.2)	19 (40.4)	0.22 ^a
β-Blocker use	40 (35.4)	38 (33.6)	0.78 ^a	24 (51.1)	25 (53.2)	0.84 ^a
IV potassium	61 (54.0)	67 (59.3)	0.20 ^a	23 (48.9)	24 (51.1)	0.84 ^a
Successful PC	95 (84.1)	74 (65.5)	0.001 ^a	38 (80.9)	36 (76.6)	0.61 ^a
Composite safety end point	0	1 (0.9)	0.16 ^a	0	1 (2.1)	0.32 ^a
Death	0	0	–	0	0	–
Bradycardia ≤45 bpm	0	0	–	0	0	–
Syncope	0	0	–	0	1 (2.1)	0.32 ^a
Hypotension	0	1 (0.9)	0.16 ^a	0	0	–

Data are presented as number (percentage) of patients or median (interquartile range) unless indicated otherwise.

a χ^2 test

b Mann–Whitney test

Abbreviations: PSM, propensity score matching; others, see **FIGURE 1** and **TABLES 1** and **2**

high-volume confirmation of the formerly acquired results. More importantly, the PSM analysis allowed compensation for the uneven distribution of variables, which could otherwise alter the success and complication rates of each of the AADs.

The acquired results should be compared with those of the AnPAF study,¹⁴ the only randomized placebo-controlled trial evaluating antazoline vs placebo for PC of AF, which covered 74 patients and showed that intravenous antazoline terminated AF in 72.2% of patients in a median time of 16 minutes (vs 10.5% in placebo). The study reported only mild symptoms secondary to antazoline use, most commonly hot flush (19.4%) and drowsiness (8.3%), while no serious adverse events (only a single episode of hypotension and a single episode of mild dyspnea) were documented.¹⁵ On account of the abovementioned report, a recent meta-analysis by deSouza et al²¹ evaluating the efficacy of different AADs for PC in the ED indicated that antazoline was characterized by

the highest efficacy among all AADs (odds ratio, 24.9; 95% credible interval, 7.4–107.8).

In a study by Farkowski et al¹⁸ performed on 432 patients with AF admitted to the ED, antazoline was demonstrated to be superior to propafenone in terms of cardioversion success rate (71.6% vs 55.1%). The safety analysis was consistent with the current research, as adverse actions of antazoline were uncommon and benign, including 6 episodes of hypotension below 100 mm Hg (1.8%) and 32 cases of bradycardia (9.6%).¹⁸

The application of antazoline for cardioversion of AF in the setting of electrophysiology laboratory was validated by Balsam et al¹³ on 141 consecutive patients with AF submitted to PVI. The efficacy of antazoline in terms of AF termination reached 83.6% in patients with paroxysmal and 31.1% in patients with persistent AF.¹³

The properties of antazoline resemble those of quinidine and other Vaughan-Williams class Ia agents.²² Following infusion, antazoline triggers an increase of atrial postrepolarization

refractoriness, translating into more organized electrical activity of atria in the form of supra-ventricular tachycardia and, eventually, return to SR.²² Antazoline modifies the electrophysiologic properties of the myocardium by increasing the duration of the QRS complex and corrected QT interval, and exerts an anticholinergic action resulting in improved atrio-ventricular conduction.¹⁵⁻¹⁷

It is vital to note that in crude analysis, the patients treated with antazoline exhibited a higher rate of composite safety end point occurrence than the amiodarone group, predominantly driven by a higher rate of bradycardia, which was consistent with the results of the study by Farkowski et al.¹⁸ This phenomenon might be explained by the propensity of antazoline for transient increase of heart rate, which is routinely prevented by administration of β -blockers. In the postcardioversion period, this may lead to transient sinus bradycardia. Indeed, the antazoline group had a higher rate of β -blocker use than the amiodarone cohort (55.5% vs 26.8%; $P < 0.001$). PSM led to an even distribution of β -blocker utilization, which translated into a similar rate of bradycardia between the antazoline and nonantazoline cohorts ($P = 0.13$). The low rate of adverse actions and a considerable representation of patients with structural heart disease in the present registry (37% in the overall population; 41.2% in the antazoline group) speak in favor of antazoline's cardiovascular safety.

The present findings underscore the safety and efficacy of antazoline use, which leads to rapid rhythm conversion,¹⁴ translating into shorter stay in the ED and presumably lower costs of hospitalization. This should be contrasted with vernakalant, which is now recommended by the European guidelines⁵ for rapid and effective PC (median time to rhythm conversion, 11 min), yet its applicability is limited in certain regions due to economic issues.^{9,10} Antazoline is routinely used in EDs throughout Poland and it was registered for termination of supraventricular arrhythmias. Although randomized controlled trials with an active comparator are warranted, the role of antazoline in the treatment of AF in the real-world scenario should not be neglected. The unique story of antazoline, a drug once designed for treating allergic reactions, is an example of reverse evidence-based medicine, in which the undeniable clinical efficacy is now being confirmed by scientific research.

Furthermore, the real-world nature of the present registry highlights the need for revision of the current practice, as the utilization of antiarrhythmic drugs for PC was highly nonadherent to contemporary guidelines.^{5,7} In the current registry, 64.5% of patients treated with amiodarone did not have structural heart disease, while 25.3% of patients who received propafenone had some form of structural heart disease. This merits urgent attention of scientific societies to implement

guidelines on daily clinical management of patients with AF.

Study limitations The current study is subject to limitations inherent to its retrospective design; however, the PSM analysis aimed to minimize the impact of heterogeneity of the population on the study results. The exact number of screened patients who were excluded is unknown as the study represented a registry; however, the exclusion criteria of this registry were solely used to identify consecutive patients diagnosed with an ICD-10 I48 code subjected to PC of AF who were not using antiarrhythmic agents, and who were eligible for PC in terms of the anticoagulation status. The study results might have been altered by the exclusion criterion of EC prior to the end of the 12-hour follow-up. Still, this criterion was designed to compensate for the possible underestimation of the efficacy of amiodaron, which is characterized by a delayed onset of action. Due to the study design, some episodes of mild adverse effects of AADs might have been underreported, such as rash and other skin reactions, nausea, vomiting, and others. For this reason, the present study did not consider these phenomena as safety end points. A considerable proportion of patients treated with antazoline (41.2%) and propafenone (25.3%) had structural heart disease and the treatment did not comply with current guidelines; however, it did not lead to a higher rate of complications in these subgroups of patients. All patients underwent PC under strict electrocardiographic and hemodynamic monitoring and all arrhythmic events were recorded. Episodes of high-rate supraventricular tachycardia were not regarded as a complication since antazoline frequently converts AF to transient supraventricular tachycardia prior to eventual restoration of SR. The study did not cover other AADs, such as vernakalant, ibutilide, or flecainide, which are currently unavailable in Poland. This registry did not include data on time to successful rhythm conversion.

Conclusions Antazoline mesylate represents an efficacious antiarrhythmic agent with a relatively safe clinical profile, which is noninferior to other available AADs in terms of adverse effects. Given its regional widespread utilization, randomized controlled trials comparing antazoline with other AADs are of crucial importance in order to unequivocally confirm its safety profile and verify its applicability in specific patient populations, including patients with structural heart disease.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary material is available at www.mp.pl/paim.

ARTICLE INFORMATION

ACKNOWLEDGMENTS Enrollment to the CANT Study was carried out using the Scientific Platform of the "Club 30" of the Polish Cardiac Society.

FUNDING The study was financed from the institutional resources of the participating centers. There were no external sources of funding.

CONTRIBUTION STATEMENT MTW conceived the concept of the study, collected data, performed statistical analysis, and drafted the manuscript; AM, DM, BC-S, PB, MW, and W. Wańha collected data, drafted the manuscript, and verified the final version of the manuscript; W. Wróbel, MF, EĆ-R, MS, KO, RB, KB, TD, MP, and BK collected data and drafted the manuscript; MK, JDk, and HS collected data, drafted the manuscript, and supervised the project; KM-S drafted the manuscript and supervised the project.

CONFLICT OF INTEREST None declared.

OPEN ACCESS This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License (CC BY-NC-SA 4.0), allowing third parties to copy and redistribute the material in any medium or format and to remix, transform, and build upon the material, provided the original work is properly cited, distributed under the same license, and used for noncommercial purposes only. For commercial use, please contact the journal office at pamw@mp.pl.

HOW TO CITE Wybraniec MT, Maciąg A, Miśkowiec D, et al. Efficacy and safety of antazoline for cardioversion of atrial fibrillation: propensity score matching analysis of a multicenter registry (CANT II Study). *Pol Arch Intern Med.* 2022; 132: 16234. doi:10.20452/pamw.16234

REFERENCES

- 1 Camen S, Ojeda FM, Niranen T, et al. Temporal relations between atrial fibrillation and ischaemic stroke and their prognostic impact on mortality. *Europace.* 2020; 22: 522-529. [↗](#)
- 2 Lip GY, Laroche C, Ioachim PM, et al. 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.* 2014; 35: 3365-3376. [↗](#)
- 3 Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002; 347: 1825-1833. [↗](#)
- 4 Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al; EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2020; 383: 1305-1316.
- 5 Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016; 37: 2893-2962.
- 6 Crijns HJ, Weijs B, Fairley AM, et al. Contemporary real life cardioversion of atrial fibrillation: results from the multinational RHYTHM-AF study. *Int J Cardiol.* 2014; 172: 588-594. [↗](#)
- 7 Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021; 42: 373-498. [↗](#)
- 8 Hohnloser SH, van de Loo A, Baedeker F. Efficacy and proarrhythmic hazards of pharmacologic cardioversion of atrial fibrillation: prospective comparison of sotalol versus quinidine. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26: 852-858. [↗](#)
- 9 McIntyre WF, Healey JS, Bhatnagar AK, et al. Vernakalant for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2019; 21: 1159-1166. [↗](#)
- 10 Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, et al; AVRO Investigators. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57: 313-321. [↗](#)
- 11 Reynolds EW Jr, Baird WM, Clifford ME. A clinical trial of antazoline in the treatment of arrhythmias. *Am J Cardiol.* 1964; 14: 513-521. [↗](#)
- 12 Szrednicki M, Sadowski Z, Kulikowski A. Evaluation of the anti-arrhythmia effectiveness of Phenazolinum Polfa in paroxysmal atrial fibrillation. *Pol Tyg Lek.* 1990; 45: 924-927.
- 13 Balsam P, Koźluk E, Peller M, et al. Antazoline for termination of atrial fibrillation during the procedure of pulmonary veins isolation. *Adv Med Sci.* 2015; 60: 231-235. [↗](#)
- 14 Maciąg A, Farkowski MM, Chwyczo T, et al. Efficacy and safety of antazoline in the rapid cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation (the AnPAF Study). *Europace.* 2017; 19: 1637-1642. [↗](#)
- 15 Piotrowski R, Giebultowicz J, Baran J, et al. Antazoline-insights into drug-induced electrocardiographic and hemodynamic effects: results of the ELEPHANT II substudy. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2017; 22: e12441. [↗](#)
- 16 Bińkowski BJ, Makowski M, Kubiński P, Lubiński A. Effect of antazoline on electrophysiological properties of atrial muscle and conduction system of the heart. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2018; 32: 169-173. [↗](#)
- 17 Farkowski MM, Maciąg A, Kowalik I, et al. Intravenous antazoline, a first-generation antihistaminic drug with antiarrhythmic properties, is a suitable agent for pharmacological cardioversion of atrial fibrillation induced during pulmonary vein isolation due to the lack of influence on

atrio-venous conduction and high clinical effectiveness (AntaEP Study). *Br J Clin Pharmacol.* 2019; 85: 1552-1558. [↗](#)

18 Farkowski MM, Maciąg A, Żurawska M, et al. Comparative effectiveness and safety of antazoline-based and propafenone-based strategies for pharmacological cardioversion of short-duration atrial fibrillation in the emergency department. *Pol Arch Med Wewn.* 2016; 126: 381-387. [↗](#)

19 Wybraniec MT, Wróbel W, Wilkosz K, et al. Pharmacological cardioversion with antazoline in atrial fibrillation: the results of the CANT study. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7: e010153. [↗](#)

20 Farkowski MM, Maciąg A, Żurawska M, et al. Rapid pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation using antazoline in elderly patients. *Pol Arch Intern Med.* 2022; 132: 16120. [↗](#)

21 deSouza IS, Tadrous M, Sexton T, et al. Pharmacologic cardioversion of recent-onset atrial fibrillation and flutter in the emergency department: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2020; 76: 14-30. [↗](#)

22 Frommeyer G, Sterneberg M, Decherer DG, et al. Effective suppression of atrial fibrillation by the antihistaminic agent antazoline: First experimental insights into a novel antiarrhythmic agent. *Cardiovasc Ther.* 2017; 35: e12244. [↗](#)

Pacjent z migotaniem przedsionków i przewlekłą chorobą nerek

- Postępowanie z pacjentami z migotaniem przedsionków i przewlekłą chorobą nerek powinno obejmować modyfikację czynników ryzyka, redukcję objawów klinicznych i profilaktykę powikłań zakrzepowo-zatorowych, a stosowane metody, w tym farmakoterapia, u chorych z łagodnie lub umiarkowanie upośledzoną funkcją nerek nie odbiegają od stosowanych w populacji ogólnej
- Największy problem stanowią przypadki pacjentów ze schyłkowym stadium przewlekłej choroby nerek i chorych dializowanych, u których strategia kontroli rytmu często zawodzi, proces kontroli częstości rytmu wymaga modyfikacji farmakoterapii, a profilaktyka przeciwkrzepliwa jest nieskuteczna



**lek.
Beata Ceynowa-Sielawko**



**dr hab. n. med.
Marek Szólkiewicz**

Oddział Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej, Kaszubskie Centrum Chorób Serca i Naczyń, Szpitale Pomorskie Sp. z o.o., Szpital Specjalistyczny im. F. Ceynowy w Wejherowie

kontakt@medical-tribune.pl

Migotanie przedsionków jest arytmia występującą powszechnie. Po raz pierwszy arytmia ta została opisana w XIX wieku, a zaprezentowana elektrokardiograficznie na początku XX wieku. Bezspornie jest jednym z wyzwań medycyny XXI wieku. Istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia udaru mózgu, rozwoju niewydolności serca i zgonu, a skala jej rozpowszechnienia, liczba związanych z nią hospitalizacji, koszty terapii, w tym koszty leczenia jej powikłań, nakazują myśleć o niej w kategoriach pandemii.

Częstość występowania migotania przedsionków w populacji ogólnej szacuje się na 1-2%, ale o ile w 4 dekadzie życia jest to około 0,5%, to w 8 dekadzie odsetek osób dotkniętych tą arytmia sięga nawet 15%. Klasyfikację migotania przedsionków według wytycznych European Society of Cardiology (ESC) dotyczących leczenia migotania przedsionków z 2016 r. przedstawiono w tabeli 1¹.

Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (PChN) to bardzo specyficzna populacja. Są to osoby, u których obserwuje się zaburzenia strukturalne i funkcjonalne w obrębie praktycznie wszystkich tkanek i narządów. W efekcie w tej grupie pacjentów migotanie przedsionków i jego powikłania występują znacznie częściej niż w populacji ogólnej, a leczenie jest bardziej skomplikowane. Nie ma ustalonych twardych wytycznych postępowania, zwłaszcza w przypadku migotania przedsionków u pacjentów z zaawansowaną PChN, a szczególnie u przewlekle dializowanych².

Podstawy patofizjologiczne

Istnieje wiele czynników sprzyjających powstawaniu i nawracaniu arytmii przedsionkowej, z których predyspozycje genetyczne, podeszły wiek, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, nikotynizm, otyłość i choroby strukturalne serca należą do najważniejszych. Bardzo często współwystępują. Ich efekt synergistyczny jest szczególnie niebezpieczny, ponieważ znacząco zwiększa zarówno ryzyko wystąpienia arytmii, jak i jej powikłań. Wszystkie te czynniki, ale także sama utrzymująca się arytmia, prowadzą do strukturalnej i funkcjonalnej przebudowy przedsionków. Istotnymi jej częściami są aktywacja fibroblastów, rozrost tkanki łącznej i włóknienie. Tak postrzegana przebudowa skutkuje niejednorodnością elektryczną mięśnia, różnorodnością przewodzenia, zmiennością okresów refrakcji, co staje się doskonałym podłożem do powstawania pobudzeń nawrotnych, podtrzymujących arytmia. Takie podłoże jest wysoce podatne na czynnik

elektrofizjologiczny, impuls, który mógłby wyzwolić arytmia. Ten impuls, czyli tzw. trigger, najczęściej pochodzi z żył płucnych (dlatego skuteczna jest izolacja żył płucnych), ale może pochodzić także z innych źródeł. Z punktu widzenia dalszego postępowania nie ma znaczenia, czy powstaje on w mechanizmie ogniskowego automatyzmu, czy pobudzeń nawrotnych. Często zresztą oba te mechanizmy występują jednocześnie³.

Bardzo ważnym czynnikiem ryzyka wystąpienia migotania przedsionków jest także PChN. Stopnie zaawansowania przewlekłej choroby nerek na podstawie wielkości filtracji kłębuszkowej (GFR – glomerular filtration rate) przedstawiono w tabeli 2. Chorobie towarzyszy między innymi wyjątkowa aktywacja układu renina–angiotensyna–aldosteron, prowadząca do zwiększonej aktywności fibroblastów i odkładania się tkanki łącznej, co w efekcie skutkuje przebudową macierzy pozakomórkowej i włóknieniem mięśnia przedsionków. Podobne efekty wywołują towarzyszący PChN przewlekły stan zapalny, odkładanie się amyloidu, nasilone procesy apoptozy i martwicy. Wszystkie te procesy skutkują przebudową strukturalną przedsionka, która sprzyja rozkojarzeniu elektrycznemu między włóknami oraz pęczkami mięśniowymi i wywołuje wspomnianą wcześniej niejednorodność elektryczną mięśnia i różnorodność przewodzenia².

Założenia ogólne leczenia migotania przedsionków

Migotanie przedsionków istotnie wpływa na chorobowość i śmiertelność, wobec czego nasze postępowanie powinno być nie tylko skuteczne, ale przede wszystkim bezpieczne. To nie może być tylko postępowanie lecznicze, terapia musi uwzględniać modyfikację istniejących czynników ryzyka. Istnieje wiele zdefiniowanych czynników ryzyka wystąpienia arytmii, które podlegają modyfikacji, i tak jak trudno sobie dzisiaj wyobrazić leczenie przewlekłej choroby wieńcowej bez modyfikacji jej czynników ryzyka, tak też bez podobnej modyfikacji nie powinniśmy prowadzić przewlekłego leczenia migotania przedsionków. Skuteczne leczenie hipotensyjne i przeciw cukrzycowe, zaprzestanie palenia, redukcja masy ciała to zatem podstawowe elementy postępowania z chorym z migotaniem przedsionków. Takie postępowanie potrafi zredukować napady arytmii nawet o 30%.

Równoległe z modyfikacją czynników ryzyka niezbędne jest jednak wdrożenie postępowania leczniczego. Lekarz praktyk

Tabela 1. Klasyfikacja migotania przedsionków według wytycznych ESC dotyczących leczenia migotania przedsionków z 2016 roku¹

Postać	Definicja
Migotanie przedsionków rozpoznane po raz pierwszy	Arytmia nie była rozpoznawana wcześniej, niezależnie od czasu jej trwania
Napadowe migotanie przedsionków	Napady arytmii utrzymują się <7 dni (ustąpiły samoistnie bądź przerwane kardiowersją)
Przetrwałe migotanie przedsionków	Arytmia utrzymywała się >7 dni, niezależnie od sposobu przerwania (samoistnie, kardiowersja)
Długotrwałe przetrwałe migotanie przedsionków	Arytmia utrzymywała się >2 miesiące, nadal planuje się strategię kontroli rytmu serca
Utrwalone migotanie przedsionków	Arytmia została uznana za utrwaloną, nie podejmuje się próby kontroli rytmu serca

Tabela 2. Stopnie zaawansowania przewlekłej choroby nerek na podstawie wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR)

Stadium GFR	GFR (ml/min/1,73 m ²)	Nazwa opisowa
G1	≥90	Prawidłowy lub zwiększony GFR
G2	60-89	Niewielkie zmniejszenie GFR
G3a	45-59	Zmniejszenie GFR między niewielkim a umiarkowanym
G3b	30-44	Zmniejszenie GFR między umiarkowanym a bardzo istotnym
G4	15-29	Bardzo istotne zmniejszenie GFR
G5	<15	Schyłkowa niewydolność nerek

dostrzega dwa podstawowe aspekty kliniczne migotania przedsionków, wobec których świadome i umiejętne postępowanie staje się celem prowadzonego leczenia. Pierwszym są objawy arytmii. Migotanie przedsionków wyzwała różnego stopnia dyskomfort w klatce piersiowej spowodowany utratą miarowego rytmu serca, przebiegającego najczęściej z tachykardią. Takie nieprawidłowości prowadzą zwykle do zmniejszenia objętości wyrzutowej lewej komory i powodują upośledzenie perfuzji obwodowych tkanek i narządów, w tym ośrodkowego układu nerwowego. W efekcie jakość życia pacjentów znacznie się pogarsza. Drugim ważnym aspektem klinicznym migotania przedsionków są towarzyszące powikłania zakrzepowo-zatorowe. Materiałem zatorowym są skrzepliny powstające przede wszystkim w uszku lewego przedsionka, których uwolnienie może prowadzić do dramatycznych następstw klinicznych, w tym do udaru niedokrwiennego mózgu.

Wymienione dwa aspekty kliniczne migotania przedsionków stanowią główne cele naszego postępowania, które powinno zniwelować objawy (przez kontrolę rytmu serca [rhythm control] lub kontrolę częstości rytmu serca [rate control]) oraz radykalnie zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. Mimo że pacjenci z PChN są specyficzni, to cele naszego postępowania w tych przypadkach się nie zmieniają. Niemniej towarzysząca PChN upośledzona filtracja kłębuszkowa, zmiana farmakokinetyki stosowanych leków, zaburzenia metaboliczne i hemostatyczne czy też powszechna w tych przypadkach wielochorobowość w istotnym stopniu wpływają na efektywność prowadzonego leczenia, a przez to wymuszają jego modyfikację.

Postępowanie przeciwaritmiczne: kontrola rytmu/kontrola częstości rytmu serca

Liczne badania (RACE, AFFIRM, STAF, HOT CAFE) dowiodły, że strategia kontroli częstości rytmu serca nie jest gorsza od strategii kontroli rytmu serca w kontekście śmiertelności, powikłań, a zwłaszcza jakości życia pacjentów z migotaniem przedsionków. Dlatego jej wybór jest sprawą indywidualną. Jest logiczne, że u osób młodych, bez strukturalnej choroby serca próbujemy jednak przywrócić i utrzymać rytm zatokowy, a u osób w wieku podeszłym, z licznymi czynnikami ryzyka, ze znacznym powiększonym lewym przedsionkiem czy też uszkodzonym mięśniem sercowym łatwiej nam podjąć decyzję o utrwaleniu arytmii. Jednak i w takich przypadkach decyzje nie zawsze są bezsporne. Pacjenta łatwiej przekonać do zaakceptowania określonej strategii, gdy nie

ma objawów klinicznych i czuje się komfortowo. Dlatego naszym nadrzędnym celem powinno być ograniczenie objawów wynikających z utraty miarowego rytmu serca i utrzymującej się tachykardii⁴.

Wytyczne ESC dotyczące leczenia migotania przedsionków z 2016 r. podpowiadają, jak powinniśmy przywracać i próbować utrzymywać rytm zatokowy oraz kontrolować częstość rytmu komór u chorych z arytmia przetrwała lub utrwalała¹. Jest to postępowanie dozwolone i obowiązujące także w przypadku pacjentów z łagodnie lub umiarkowanie zaawansowaną PChN. Jednak w dalece niewystarczającym stopniu wytyczne te informują, jak postępować z pacjentami z ciężką lub schyłkową PChN, a także chorymi przewlekle dializowanymi. Pacjenci z zaawansowaną PChN rzadko biorą udział w badaniach klinicznych. Nie ma wiarygodnych badań dotyczących skuteczności prowadzonego leczenia przeciwaritmicznego ani efektywności poszczególnych jego form. A przecież tym chorym często towarzyszą nadmierna retencja płynów, zaburzenia wchłaniania, niedobialczenie, różnego rodzaju zaburzenia metaboliczne, a przede wszystkim upośledzone wydalanie przez nerki, co skutkuje zaburzoną farmakokinetyką i farmakodynamiką leków.

Farmakoterapia przeciwaritmiczna w zaawansowanych stadiach przewlekłej choroby nerek

Najbezpieczniejsze są oczywiście β-adrenolityki, które powszechnie stosuje się jako leki pierwszego rzutu zarówno dla podtrzymania rytmu zatokowego, jak i w celu kontroli częstości rytmu serca. W zaawansowanych stadiach PChN mogą one jednak wywoływać przejściowy wzrost stężenia kreatyniny spowodowany obniżeniem ciśnienia tętniczego (podobnie zresztą jak ACEI), dlatego leczenie rozpoczynamy od mniejszych dawek, stopniowo je zwiększając. U pacjentów przewlekle dializowanych karwedylol i bisoprolol wydają się bezpieczniejsze niż atenolol i metoprolol, ponieważ oba te leki łatwo poddają się dializie. Ich stężenie podczas hemodializy gwałtownie się obniża, co może prowadzić do napadów arytmii.

Amiodaron jest nadal lekiem wyjątkowym i to mimo licznych wad, a jego przewlekle podawanie nie jest istotnie ograniczone stopniem upośledzenia funkcji nerek (np. dronedarону nie podajemy przewlekle, gdy szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej [eGFR – estimated glomerular filtration rate] wynosi <30 ml/min). Na pewno należy do najlepszych

leków stosowanych w celu przywrócenia, a zwłaszcza utrzymania rytmu zatokowego. Warto też pamiętać, że amiodaron można stosować także w celu kontroli częstości rytmu serca – również przewlekłe – w arytmii utrwalonej. Ma to olbrzymie znaczenie właśnie u pacjentów ze schyłkową fazą PChN, u których podawanie wielu leków jest dyskusyjne, a czasem wręcz przeciwwskazane. Podawanie amiodaronu zawsze wiąże się z ryzykiem wystąpienia dobrze wszystkim znanych działań niepożądanych, jednak w przypadkach skrajnych, gdy alternatywą pozostaje ablacja łącza przedsionkowo-komorowego, taką próbę leczenia warto podjąć.

Sotalol, który jest lekiem w części łączącym cechy β -adrenolityka i leków klasy III, ma swoje zalety, ale według wspomnianych wytycznych ESC nie powinien być podawany przewlekłe u pacjentów z eGFR <50 ml/min (charakterystyka produktu leczniczego dopuszcza jego podawanie w dawce zredukowanej, także u pacjentów w zaawansowanych stadiach PChN).

Chorym ze schyłkową PChN, a także przewlekłe dializowanym, można teoretycznie podawać też leki przeciwaritmiczne klasy I. Nie podaje ich się w celu kontroli częstości rytmu serca, a jedynie dla przywrócenia – a w niektórych przypadkach także utrzymania – rytmu zatokowego. Jednak gdy przyjrzymy się rzeczywistości polskiego rynku, to jedynym lekiem powszechnie dostępnym jest propafenon. Jest to lek praktycznie w całości metabolizowany i wydalany przez wątrobę, a to oznacza, że po uwzględnieniu klasycznych przeciwwskazań do stosowania leków przeciwaritmicznych klasy I lek ten może być podawany pacjentom w zaawansowanych stadiach PChN. Warto pamiętać, że po uprzednim potwierdzeniu jego skuteczności i bezpieczeństwa w warunkach szpitalnych może być przez pacjentów stosowany ambulatoryjnie jako tzw. tabletkę w kieszeni (pill in the pocket).

Flekainid jest dostępny w Polsce wyłącznie w ramach indywidualnego importu docelowego, ale i tak nie powinien być przewlekłe podawany pacjentom z eGFR <50 ml/min (charakterystyka produktu leczniczego jest w tym przypadku bardziej liberalna).

Omawiając leki stosowane u pacjentów z migotaniem przedsionków w celu kontroli częstości rytmu serca, nie można zapomnieć o digoksynie. Lek ten jest bardzo często i skutecznie stosowany u pacjentów z prawidłową lub łagodnie upośledzoną funkcją nerek. Jednak ponieważ jego indeks terapeutyczny jest bardzo niski, a kumulacja w surowicy u chorych z upośledzoną funkcją nerek jest bezsporna, przewlekłe podawanie digoksyny u osób z zaawansowanym stadium PChN jest wysoce dyskusyjne. W praktyce klinicznej często spotyka się pacjentów z PChN, którym podaje się zredukowane dawki digoksyny lub lek stosuje się przez 5 bądź 6 dni w tygodniu. Takie postępowanie bez monitorowania stężenia leku w surowicy jest jednak swoistą loterią, a ewentualne uzyskanie efektu klinicznego rzadkie i przypadkowe. W rzeczywistości większość tak obarczonych pacjentów nie osiąga stężenia terapeutycznego leku w organizmie. Wydaje się, że u chorych w zaawansowanych stadiach PChN, u których podawanie β -adrenolityków jest niewystarczające, skuteczniejszą kontrolę częstości rytmu serca uzyskamy,

dodając amiodaron niż digoksynę. Jeżeli i takie postępowanie zawodzi, znajdziemy się w sytuacji skrajnej i będziemy zmuszeni rozważyć nawet ablację łącza przedsionkowo-komorowego, która mimo wszystko jest formą postępowania okaleczającego, dodatkowo wiążącą się z implantacją układu stymulującego. Pamiętajmy, że to objawowość arytmii w istotnym stopniu decyduje o charakterze i agresywności prowadzonego leczenia.

Ablacja/izolacja żył płucnych

Ablacja w migotaniu przedsionków, polegająca głównie na izolacji żył płucnych, zajmuje uznane miejsce w leczeniu arytmii. Obecnie zabiegi ablacji przeprowadzane są przezskórnie, prądem o częstotliwości radiowej (RF) lub przez mrożenie (krioablacja balonowa). Obie metody wykazują podobną skuteczność w zapobieganiu nawrotom migotania przedsionków, istotnie większą niż jakiegokolwiek dostępne leczenie farmakologiczne. Ablacja jest jednak procedurą inwazyjną, z realizacją której mogą się wiązać powikłania, dlatego jest ona postępowaniem drugiego rzutu u pacjentów z objawowym, napadowym migotaniem przedsionków w przypadku niepowodzenia bądź nietolerancji leków przeciwaritmicznych.

Efektywność izolacji żył płucnych jest zróżnicowana, na pewno zależy od doświadczenia operatora. Teunissen i wsp.⁵ przedstawili wyniki 5-letniej obserwacji pacjentów z migotaniem przedsionków, którzy zostali poddani ablacji RF. Z opublikowanych danych wynika, że skuteczność pojedynczego zabiegu ablacji w utrzymaniu rytmu zatokowego wyniosła 41,3%, a po uwzględnieniu zabiegów powtórnych (średnio 1,5 zabiegu na pacjenta) efektywność wzrosła do 58,3%.

PChN jest czynnikiem ryzyka wystąpienia migotania przedsionków, a tym samym czynnikiem nawrotu arytmii po izolacji żył płucnych. Zabieg wykonany u pacjentów z tą chorobą jest względnie bezpieczny. Ullal i wsp.⁶ przeprowadzili metaanalizę, w której oceniali bezpieczeństwo procedury i wyniki rocznej obserwacji u chorych z PChN (n = 1593) w porównaniu z populacją ogólną (n = 19 498). Pacjenci z PChN byli starsi, mieli wyższy współczynnik ryzyka zakrzepowo-zatorowego, a mimo to w czasie 30 dni od ablacji nie zaobserwowano między grupami istotnych różnic w liczbie udarów/przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA), perforacji/tamponady i powikłań naczyniowych (pacjenci z PChN częściej wymagali jedynie hospitalizacji z powodu niewydolności serca). Przedstawione dane pozwalają z optymizmem patrzeć na bezpieczeństwo leczenia inwazyjnego migotania przedsionków u chorych z PChN. Efektywność izolacji żył płucnych zależy jednak od stopnia upośledzenia funkcji nerek. Już w 2011 r. Chao i wsp.⁷ opublikowali wyniki swoich badań (n = 232), z których wynika, że skuteczność ablacji RF w migotaniu przedsionków zależy od wartości eGFR, a obniżony współczynnik jest niezależnym czynnikiem ryzyka nawrotu arytmii, co według autorów może być spowodowane nasilającym się wraz z progresją choroby przewlekłym procesem zapalnym. Podobne wnioski płyną z badania Yanagisawy i wsp.⁸, którzy u chorych po krioablacji balonowej także zaobserwowali zależność między

Tabela 3. Skala ATRIA oceniająca ryzyko wystąpienia udaru mózgu u osób z migotaniem przedsionków*

Czynniki ryzyka	Liczba punktów przed udarem	Liczba punktów po przebyłym udarze
Wiek (lata)		
>85	6	9
75-84	5	7
74-65	3	7
<65	0	8
Płeć żeńska	1	1
Cukrzyca	1	1
Niewydolność serca	1	1
Nadciśnienie tętnicze	1	1
Proteinuria	1	1
eGFR <45 ml/min	1	1

* Roczne ryzyko wystąpienia udaru mózgu przy liczbie punktów <5 wynosi <1%; dla liczby punktów 5-7 wynosi 1-2%; dla liczby >7 – >2%

częstością nawrotów migotania przedsionków a wartością eGFR. Wyniki powyższych badań wskazują, że zabieg izolacji żył płucnych u pacjenta z PChN nie jest tak efektywny jak w populacji ogólnej, jest jednak procedurą względnie bezpieczną i pozostaje alternatywą dla pacjentów, u których leczenie farmakologiczne zawodzi.

Profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych

U pacjentów z PChN występują istotne zaburzenia hemostazy. Zwiększa się aktywność niektórych czynników krzepnięcia (II, VII-XII), zmniejsza aktywność białek C i S, antytrombiny III, plazminogenu. Wyraźny jest defekt adhezji i agregacji płytek krwi. Ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu u pacjentów z PChN jest znacznie większe niż w populacji ogólnej i rośnie wraz ze spadkiem filtracji kłębuszkowej, a wyniki badań, zwłaszcza z zastosowaniem nowych doustnych antykoagulantów (NOAC – novel oral anticoagulant), wskazują, że efekt ten jest niezależny od stosowanego leczenia przeciwkrzepliwego. Wyższa jest także w tej grupie okołoudarowa śmiertelność^{9,10}. Mimo to klasyczna skala szacowania ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych (CHA₂DS₂-VASc) nie uwzględnia stopnia uszkodzenia nerek. Proponowano skale uwzględniające ten parametr jako czynnik ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, ale nie zyskały one powszechnego uznania, ponieważ mimo wszystko nie wykazywały wyższej wartości predykcyjnej niż skala CHA₂DS₂-VASc. Godna polecenia jest skala ATRIA, która uwzględnia zarówno filtrację kłębuszkową, jak i białkomocz. Nie znajduje się ona wprawdzie w wytycznych ECS, ale w przypadku dużych wątpliwości przed włączeniem leków przeciwkrzepliwych może być dużym wsparciem dla klinicysty (tab. 3)¹¹.

Podstawą profilaktyki zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z migotaniem przedsionków i PChN jest, podobnie jak w populacji ogólnej, stosowanie leków przeciwkrzepliwych. Z posiadanych danych wynika, że można je względnie bezpiecznie stosować u pacjentów z PChN w stadiach G1-G4

(eGFR ≥15 ml/min). Zastosowanie znajdują tutaj zarówno pochodne kumaryny, jak i NOAC, chociaż badania dowodzą, że u chorych z łagodnym lub umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek stosowanie nowych doustnych antykoagulantów skutkuje mniejszą liczbą udarów mózgu, epizodów zatorowości obwodowej oraz incydentów poważnych krwawień niż podawanie warfaryny^{12,13}. Problemem są przede wszystkim pacjenci z zaawansowaną niewydolnością nerek oraz poddawani przewlekłemu leczeniu nerkozastępczemu, którzy bardzo rzadko biorą udział w badaniach randomizowanych. Stosowanie NOAC nie jest w tych grupach chorych zalecane (brak wiarygodnych danych), a wyniki badań nad skutecznością i bezpieczeństwem warfaryny są sprzeczne. Niemniej nie można nie dostrzec, że w większości dostępnych badań nie wykazano istotnych korzyści wynikających z przewlekłego jej stosowania, a dostrzeżono liczne powikłania krwotoczne^{14,15}. Być może dobrą alternatywą dla tej grupy chorych okaże się przezskórne zamknięcie uszka lewego przedsionka.

Pochodne kumaryny, czyli antagoniści witaminy K

Leki z grupy antagonistów witaminy K (VKA – vitamin K antagonists) są stosowane już od ponad 60 lat. W grupie tej znajduje się przede wszystkim acenokumarol i warfaryna. Blokują one aktywność reduktazy epoksydu witaminy K, prowadząc do zahamowania aktywacji czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K, czyli czynnika II, VII, IX, X, a także białek C i S. Istnieją praktyczne różnice między acenokumarolem i warfaryną. Podczas stosowania acenokumarolu szybciej uzyskuje się terapeutyczne wartości INR, szybsza jest też jego normalizacja po zaprzestaniu terapii. Natomiast warfaryna cechuje się dłuższym od acenokumarolu okresem półtrwania, przez co wykazuje bardziej stabilny efekt przeciwzakrzepowy.

Leki z grupy VKA mogą być stosowane u pacjentów z migotaniem przedsionków niemal we wszystkich stadiach PChN (stadia G1-G4). Jest to postępowanie efektywne

i względnie bezpieczne¹⁶. Warto jednak pamiętać, że wraz z progresją choroby i spadkiem filtracji kłębuszkowej zwiększa się w osoczu stężenie wolnej frakcji leku, co w zależności od chorób współistniejących i interakcji lekowych może generować zmiany efektywności jej działania. Dlatego powinno się zachować szczególną ostrożność podczas rozpoczynania leczenia przeciwkrzepliwego. Według niektórych autorów w pierwszym miesiącu leczenia INR należy kontrolować nawet 3 razy w tygodniu, a podczas leczenia przewlekłego kontrola ta powinna być prowadzona co 14 dni¹⁷. Natomiast skuteczność leczenia VKA pacjentów z zaawansowaną PChN, a tym bardziej osób dializowanych, nie została potwierdzona. Jak już wspomniano wcześniej, w dostępnych badaniach i analizach nie obserwuje się istotnej redukcji występowania powikłań zatorowych, w tym udarów mózgu, nawet w porównaniu z pacjentami bez jakiegokolwiek leczenia przeciwkrzepliwego^{14,15}. Co więcej, znacznie zwiększa się ryzyko powikłań krwotocznych, co praktycznie dyskwalifikuje tę formę leczenia u chorych w stadium G5 PChN.

Nowe doustne leki przeciwkrzepliwie

Pochodne kumaryny, czyli VKA, odegrały olbrzymią rolę w historii leczenia przeciwkrzepliwego, ale nadeszła era NOAC, które w wytycznych ESC dotyczących leczenia migotania przedsionków i profilaktyki powikłań zakrzepowo-zatorowych z 2016 r. zajmują bardzo ważną pozycję. Ich skuteczność i bezpieczeństwo w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z migotaniem przedsionków są dobrze udokumentowane i bezsporne. Co więcej, efekt ten jest obecny także u pacjentów z migotaniem przedsionków oraz łagodną lub umiarkowaną PChN, u których obserwuje się nawet mniejszą częstość występowania udarów mózgu, incydentów zatorowości obwodowej, a nawet poważnych krwawień w porównaniu z leczeniem warfaryną¹⁸.

Na polskim rynku dostępne są obecnie 3 leki z tej grupy, czyli rywaroksaban, apiksaban i dabigatran. Rywaroksaban jest bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa w 30% wydalany przez nerki. Jego skuteczność i bezpieczeństwo zostały dobrze ocenione w badaniu ROCKET-AF, do którego jednak nie włączono chorych z eGFR <30 ml/min. U chorych z migotaniem przedsionków i prawidłową lub umiarkowanie upośledzoną funkcją nerek (eGFR ≥50 ml/min) lek podaje się w pełnej dawce (20 mg/24 h), natomiast u chorych z eGFR 15-49 ml/min dawka leku powinna zostać zredukowana (15 mg/24 h). U chorych w stadium G5 (eGFR <15 ml/min), a także u pacjentów dializowanych podawanie leku nie jest zalecane (brak danych).

Apiksaban również jest bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa wydalany przez nerki w 25%. Leczenie nim zostało dobrze ocenione na podstawie badania ARISTOTLE, do którego nie włączono pacjentów z eGFR <25 ml/min. Wyniki badania pozwoliły przyjąć, że pacjentom z migotaniem przedsionków i eGFR ≥30 ml/min lek podaje się w dawce 2 razy 5 mg na dobę, a u chorych z eGFR 15-29 ml/min dawka wymaga redukcji do 2 razy 2,5 mg na dobę. Podobnie jak w przypadku rywaroksabanu podawanie leku chorym w stadium G5 (eGFR <15 ml/min) i pacjentom dializowanym nie jest zalecane (brak danych).

Dabigatran jest bezpośrednim inhibitorem trombiny wydalany przez nerki aż w 80%. Jego skuteczność potwierdzono w badaniu RE-LY, do którego nie kwalifikowano pacjentów z eGFR <30 ml/min. Na podstawie uzyskanych wyników ustalono, że pacjenci z migotaniem przedsionków i eGFR ≥50 ml/min powinni otrzymywać lek w pełnej dawce (2 razy 150 mg na dobę), natomiast pacjenci z eGFR 30-49 ml/min, zwłaszcza w wieku ≥80 lat, powinni otrzymywać lek w dawce zredukowanej (2 razy 110 mg na dobę). Dabigatranu nie zaleca się podawać pacjentom, u których eGFR wynosi <30 ml/min. Dawkowanie NOAC u pacjentów z migotaniem przedsionków i PChN zostało przedstawione w tabeli 4.

Podawanie nowych doustnych antykoagulantów jest obecnie złotym standardem profilaktyki powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków, w tym także u osób z towarzyszącą łagodną i umiarkowaną, a nawet – po zredukowaniu dobowej dawki leku – ciężką postacią PChN. Teza ta jednak nie ma zastosowania w przypadku jej postaci schyłkowej (G5; eGFR ≤15 ml/min), a także u pacjentów przewlekle dializowanych. Pojawiają się wprawdzie badania dotyczące podawania NOAC także w tych stadiach PChN, ale podobnie jak w przypadku VKA jak dotąd nie wykazano, aby były one w tych grupach pacjentów skuteczne, a tym bardziej bezpiecznie¹⁹.

Przeszkórne zamknięcie uszka lewego przedsionka

Alternatywą dla farmakologicznej profilaktyki powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków i schyłkowym stadium PChN lub chorych przewlekle dializowanych może okazać się przeszkórne zamknięcie uszka lewego przedsionka (LAAC – left atrial appendage closure). Uszko lewego przedsionka to miejsce, w którym u chorych z migotaniem przedsionków powstaje 90% skrzepin, racjonalne było zatem założenie, że jego zamknięcie

Tabela 4. Dobowe dawkowanie nowych doustnych antykoagulantów u chorych z przewlekłą chorobą nerek

eGFR (ml/min)	Apiksaban	Dabigatran	Rywaroksaban
≥50	2 × 5 mg	2 × 150 mg	1 × 20 mg
30-49	2 × 5 mg	2 × 150 mg lub 2 × 110 mg*	1 × 15 mg
15-29	2 × 2,5 mg	Niezalecany	1 × 15 mg
<15	Niezalecany	Niezalecany	Niezalecany

* Należy rozważyć indywidualnie na podstawie ryzyka krwawienia

powinno skutecznie zredukować częstość powikłań zatorowych. Badania kliniczne dowiodły, że LAAC nie ustępuje w tym względzie ani warfarynie²⁰, ani NOAC (dane jeszcze nieopublikowane; przedstawiono na kongresie ESC 2019), nawet mimo że po LAAC prowadzi się tylko podwójną terapię przeciwkrzepliwą i to jedynie przez 3-6 miesięcy (po tym czasie powierzchnia okludera z reguły pokrywa się warstwą śródbłonna, co powinno zapobiec tworzeniu się na jego powierzchni skrzepilin).

Dzisiaj jeszcze brakuje danych, aby zdecydowanie uznać, że LAAC jest postępowaniem skutecznym i bezpiecznym także u tych chorych, u których dostępne postępowanie farmakologiczne jest nieskuteczne, u osób ze schyłkowym stadium PChN lub u przewlekle dializowanych. Takie badania są już jednak prowadzone, a uzyskane dotąd wyniki są bardzo optymistyczne.

Xue i wsp. opublikowali w 2018 r. wyniki badania, w którym porównali skuteczność i bezpieczeństwo LAAC u pacjentów z umiarkowaną i ciężką PChN (n = 151, w tym 7 pacjentów przewlekle dializowanych; średni eGFR 44,3 ml/min) i osób z prawidłową lub łagodnie upośledzoną funkcją nerek (n = 149; średni eGFR 86,7 ml/min). Chociaż pacjenci z umiarkowaną i ciężką PChN byli starsi oraz obciążeni większym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwawień, to skuteczność LAAC i ciężkie powikłania okołozabiegowe (do 7 dni), a także liczba zgonów, udarów i krwawień w obserwacji długoterminowej były w obu grupach podobne²¹.

Podobnie optymistyczne wnioski płyną z badania Genovesi i wsp., którzy prowadzą badanie z udziałem 50 pacjentów przewlekle dializowanych (średni czas dializoterapii wynosił 4,5 roku), u których metodą przeszskórną wykonano LAAC. U wszystkich pacjentów włączonych do badania procedura

była skuteczna i w obserwacji 30-dniowej nie zarejestrowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych²². Wyniki tych badań wskazują, że w populacji pacjentów z zaawansowaną PChN zabieg przeszskórnego zamknięcia uszka lewego przedsionka jest względnie bezpieczny i rzeczywiście może stać się alternatywą dla niestety nieskutecznego w tej grupie chorych leczenia przeciwkrzepliwego. Nie można wykluczyć, że LAAC okaże się jedyną dostępną metodą skutecznej profilaktyki zakrzepowo-zatorowej u chorych ze schyłkową PChN i pacjentów przewlekle dializowanych, ale do tego niewątpliwie potrzeba dalszych badań klinicznych.

Podsumowanie

Migotanie przedsionków jest arytmia występującą powszechnie, a u pacjentów z PChN jego częstość wzrasta, przy czym rokowanie jest gorsze. Nasze postępowanie wobec tej grupy pacjentów powinno obejmować modyfikację czynników ryzyka, redukcję objawów klinicznych i profilaktykę powikłań zakrzepowo-zatorowych, a stosowane metody, w tym farmakoterapia, u chorych z łagodnie lub umiarkowanie upośledzoną funkcją nerek nie odbiegają od stosowanych w populacji ogólnej. Największy problem stanowią pacjenci ze schyłkowym stadium PChN i chorzy przewlekle dializowani, u których sposoby kontroli rytmu często zawodzą, strategia kontroli częstości rytmu wymaga modyfikacji farmakoterapii, a profilaktyka przeciwkrzepliwą jest nieskuteczna. Pomocne mogą się okazać przeszskórne procedury inwazyjne, w tym izolacja żył płucnych i LAAC.

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Marek Szolkiewicz
Oddział Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej,
Kaszubskie Centrum Chorób Serca i Naczyń, Szpital Pomorskie Sp. z o.o.,
Szpital Specjalistyczny im. F. Ceynowy w Wejherowie
ul. Jagalskiego 10A, 84-200 Wejherowo
e-mail: e.mars@wp.pl

© 2020 Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

ABSTRACT

Patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease

Atrial fibrillation is a common arrhythmia, characterized by an increased incidence rate and worse prognosis in patients with chronic kidney disease. The management of this patient group should include modification of risk factors, reduction in clinical symptoms and prevention of thromboembolic complications. Methods of treatment, including pharmacotherapy, used in patients with mildly or moderately impaired renal function are no different from those used in the general population. The greatest challenge are patients with end-stage kidney disease and patients on maintenance dialysis treatment, in whom a rhythm control strategy commonly fails and a rate control strategy usually requires modification of pharmacotherapy, and preventive anticoagulation is not effective. In these cases, percutaneous invasive procedures, e.g. pulmonary vein isolation and left atrium appendage closure, may be helpful.

Piśmiennictwo

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016;18(11):1609-78
- Lau YC, Proietti M, Guiducci E, et al. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(13):1452-64
- Staerk L, Sherer JA, Ko D, et al. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res* 2017;120(9):1501-17
- Prystowsky EN, Padanilam BJ, Fogel RI. Treatment of atrial fibrillation. *JAMA* 2015;314(3):278-88
- Teunissen C, Kassenberg W, Van der Heijden JF, et al. Five-year efficacy of pulmonary vein antrum isolation as a primary ablation strategy for atrial fibrillation: a single-centre cohort study. *Europace* 2016;18(9):1335-42
- Ullal AJ, Kaiser D, Fan J, et al. Safety and Clinical Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in Patients With Chronic Kidney Disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017;28(1):39-48
- Chao TF, Lin YJ, Chang SL, et al. Associations between renal function, atrial substrate properties and outcome of catheter ablation in the patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circ J* 2011;75:2326-32
- Yanagisawa S, Inden Y, Kato H, et al. Impaired renal function is associated with recurrence after cryoballoon catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a potential effect of non-pulmonary vein foci. *J Cardiol* 2017;69(1):3-10
- Providencia R, Marjion E, Boveda S, et al. Meta-analysis of the influence of chronic kidney disease on the risk of thromboembolism among patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014;114(4):646-53
- Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2013;127(2):224-32
- Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, et al. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: The ATRIA Study Stroke Risk Score. *J Am Heart Assoc* 2013;2(3):e000250
- Del-Carpio Munoz F, Gharacholou SM, Munger TM, et al. Meta-analysis of renal function on the safety and efficacy of novel oral anticoagulants for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2016;117(1):69-75
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383(9921):955-62
- Wong CX, Odutayo A, Emdin CA, et al. Meta-analysis of anticoagulation use, stroke, thromboembolism, bleeding, and mortality in patients with atrial fibrillation on dialysis. *Am J Cardiol* 2016;117(12):1934-41

Ciąg dalszy piśmiennictwa na str. 60

a patient is admitted to the rehabilitation ward. Both medical and organizational issues need to be taken into account. Access to exercise equipment, suitably customized as necessary, should be ensured. Rehabilitation is based on aerobic endurance training in the heart rate range calculated using preferably CPET results and indirect calorimetry method. Elements of resistance training should also be included in order to provide protection against loss of muscle mass due to a diet with a negative energy balance. Simpler training plans based on recommendations to increase daily physical activity may also prove effective. To achieve a lasting effect in the form of weight reduction, the initiation of dietary treatment and psychological intervention should also be considered. Pharmacological treatment of obesity seems to provide promising perspectives, however, it has not been adequately clinically examined in the group of patients with cardiovascular diseases yet. Physically active people, both obese and with normal body weight, have a lower risk of all-cause death as compared to sedentary people. Among obese patients, there is a higher percentage of persons who cease to participate in cardiac rehabilitation programs without completing the full process.

Piśmiennictwo

- Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA* 2018;320(19):2020-8
- WHO Committee. Rehabilitation after cardiovascular diseases, with special emphasis on developing countries: a report of a WHO Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1993;831:1-122
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. Europejskie wytyczne dotyczące zapobiegania chorobom serca i naczyń w praktyce klinicznej na 2012 rok. Piąta Wspólna Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Innych Towarzystw Naukowych ds. Zapobiegania Chorobom Serca i Naczyń w Praktyce Klinicznej (Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice) utworzona przez przedstawicieli dziewięciu towarzystw oraz zaproszonych ekspertów. *Kardiologia* 2012;70(suppl. I):S1-S100
- Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r. GUS, Warszawa 2016
- EUROSTAT: https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/sdg_02_10/default/table?lang=en Dostęp: 22.07.2019
- Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. *WHO Technical Report Series*. World Health Organisation, Genewa 2000
- Bjorntorp P. Etiology of the metabolic syndrome. In: Bray GA, Bouchard C, James WPT (eds.). *Handbook of obesity*. Marcel Dekker, New York 1998:573-600
- Haslacher H, Fallmann H, Waldhäusl C, et al. Obesity: outcome of standardized life-style change in a rehabilitation clinic. An observational study. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2019;12:813-20. doi: 10.2147/DMSO.S197495. eCollection 2019
- American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. AACVPR Cardiac Rehabilitation Resource Manual. *Human Kinetics* 2006
- Piotrowicz R, Jegier A, Szalewska D i wsp. Rekomendacje w zakresie realizacji kompleksowej rehabilitacji kardiologicznej: stanowisko ekspertów Sekcji Rehabilitacji Kardiologicznej i Fizjologii Wysiłku Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Wydawnictwo AsteriaMed, Warszawa* 2017
- Brandt KD, Dieppe P, Radin E. Etiopathogenesis of osteoarthritis. *Med Clin N Am* 2009;93:1-24
- Gruhała-Niedoszytko M, Niedoszytko P, Kaczkzan M, et al. Cardiopulmonary exercise test and bioimpedance as prediction tools to predict the outcomes of obesity treatment. *Pol Arch Med Wewn* 2019;129(4):225-33
- Smarż K, Jaxa-Chamiec T, Chwyczo T, et al. Cardiopulmonary exercise testing in adult cardiology – expert opinion of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the Polish Cardiac Society. *Kardiologia*. doi: 10.33963/KP.14889
- Mertens DJ, Kavanagh T, Campbell RB, Shephard RJ. Exercise without dietary restriction as a means to long-term fat loss in the obese cardiac patient. *J Sports Med Phys Fitness* 1998;38:310-6
- Ades PA, Savage PD, Harvey-Berino J. The treatment of obesity in cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2010;30(5):289-98
- Yang F, Munoz J, Han LZ, Yang F. Effects of vibration training in reducing risk of slip-related falls among young adults with obesity. *J Biomech* 2017;57:87-93
- Mashanskaya AV, Pogodina AV, Astakhova TA, et al. The modern methods for the rehabilitation of adolescents suffering obesity. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult* 2018;95(4):24-30
- Forhan M, Zagorski BM, Marzolini S, et al. Predicting exercise adherence for patients with obesity and diabetes referred to a cardiac rehabilitation and secondary prevention program. *Can J Diabetes* 2013;37(3):189-94
- Katz DL. Pandemic obesity and the contagion of nutritional nonsense. *Public Health Rev* 2003;31(1):33-44
- Hunter GR, Byrne NM, Sirikul B, et al. Resistance training con-serves fat-free mass and resting energy expenditure following weight loss. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16:1045-51
- Mehta A, Marso SP, Neeland IJ. Tiraglutide for weight management: a critical review of the evidence. *Obes Sci Pract* 2017;3(1):3-14

Ciąg dalszy piśmiennictwa ze str. 43

- Van Der Meersch H, De Bacquer D, De Vriese AS. Vitamin K antagonists for stroke prevention in hemodialysis patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2017;184:37-46
- Dahal K, Kunwar S, Rijal J, et al. Stroke, Major Bleeding, and Mortality Outcomes in Warfarin Users With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Chest* 2016;149(4):951-9
- Gorczyca-Michota I, Kluk M, Wożakowska-Kapłon B. Profilaktyka udaru mózgu u chorych z migotaniem przedsionków i przewlekłą chorobą nerek: trudne wybory i decyzje kliniczne. *Kardiologia* 2012;70:948-52
- Ha JT, Neuen BL, Cheng LP, et al. Benefits and Harms of Oral Anticoagulant Therapy in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2019;171(3):181-9
- Chang SH, Wu CV, Yeh YH, et al. Efficacy and Safety of Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Stages 4 or 5 Chronic Kidney Disease. *Am J Med* 2019; S0002-9343(19):30541-8
- Reddy VY, Sievert H, Halperin J, et al. PROTECT AF Steering Committee and Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312(19):1988-98
- Xue X, Jiang L, Duenninger E, et al. Impact of chronic kidney disease on Watchman implantation: experience with 300 consecutive left atrial appendage closures at a single center. *Heart Vessels* 2018;33(9):1068-75
- Genovesi S, Slaviero G, Porcu L, et al. Implant success and safety of left atrial appendage occlusion in end stage renal disease patients: Peri-procedural outcomes from an Italian dialysis population. *Int J Cardiol* 2018;262:38-42



1 Article

2 **Pharmacological cardioversion in patients with recent-onset**
3 **atrial fibrillation and chronic kidney disease. Subanalysis of**
4 **the CANT II Study.**

5 **Beata Ceynowa-Sielawko** ¹, **Maciej T. Wybraniec** ^{2,10}, **Aleksandra Topp-Zielińska** ¹, **Aleksander**
6 **Maciąg** ³ and **Dawid Miśkowiec** ^{4,10}, **Paweł Balsam** ^{5,10}, **Maciej Wójcik** ^{6,10}, **Wojciech Wróbel** ²,
7 **Michał M Farkowski** ^{3,10}, **Edyta Ćwiek-Rębowska** ⁴, **Krzysztof Ozierański** ^{5,10}, **Robert Błaszczyk**
8 ^{6,10}, **Karolina Bula** ², **Tomasz Dembowski** ⁴, **Michał Peller** ⁵, **Bartosz Krzowski** ⁵, **Wojciech Wańha**
9 ^{7,10}, **Marek Koziński** ^{8,10}, **Jarosław D. Kasprzak** ^{4,10}, **Hanna Szwed** ⁹, **Katarzyna Mizia-Stec** ^{2,10} and
10 **Marek Szólkiewicz** ^{1,*}

11 ¹ Department of Cardiology and Interventional Angiology, Kashubian Center for Heart and Vascular Diseases;
12 Pomeranian Hospitals, Wejherowo, Poland; beataceynowa@interia.pl (B.C.-S.); oleanderka@wp.pl (A.T.-Z.);
13 e.mars@wp.pl (M.S.)

14 ² First Department of Cardiology, School of Medicine in Katowice, Medical University of Silesia, Katowice,
15 Poland; Upper Silesia Medical Centre, Katowice, Poland; maciejwybraniec@gmail.com (M.T.W.); wojtek-
16 wrobel@poczta.onet.pl (W.W.); karolina.bula@yahoo.pl (K.B.); kmizastec@gmail.com (K.M.-S.)

17 ³ 2nd Department of Heart Arrhythmia, National Institute of Cardiology, Warsaw, Poland;
18 maciąg_o@poczta.onet.pl (A.M.); mfarkowski@gmail.com (M.F.)

19 ⁴ Department of Cardiology, Medical University of Lodz, Lodz, Poland; dawid.miskowiec@gmail.com (D.M.);
20 edyta.cwiek.rebowska@gmail.com (E.C.-D.); tomaszdembowski@gmail.com (T.D.); kasprzak@ptkardio.pl
21 (J.D.K.);

22 ⁵ 1st Chair and Department of Cardiology, Medical University of Warsaw; Warsaw; Poland;
23 pawel@balsam.com.pl (P.B.); michalpeller@gmail.com (M.P.); bartekkrzowski@gmail.com (B.K.)

24 ⁶ Chair and Department of Cardiology; Medical University of Lublin; Poland; robertblaszczyk1@wp.pl
25 (R.B.)

26 ⁷ Division of Cardiology and Structural Heart Diseases, Medical University of Silesia, Katowice Poland;
Upper Silesia Medical Center, Katowice, Poland; wojciech.wanha@gamil.com (W.W.)

⁸ Department of Cardiology and Internal Medicine, Medical University of Gdansk, Gdynia, Poland;
marekkoziński@wp.pl (M.K.)

⁹ Department of Coronary Artery Disease and Cardiac Rehabilitation; National Institute of Cardiology,
Warsaw, Poland; hszwed@ikard.waw.pl (H.S.)

¹⁰ 'Club 30' of the Polish Cardiac Society

Correspondence: e.mars@wp.pl

Citation: Lastname, F.; Lastname, F. 27
Lastname, F. Title. *Int. J. Environ.* 28
Res. Public Health **2022**, *19*, x. 29
<https://doi.org/10.3390/xxxxx> 30
Academic Editor: Firstname 31
Lastname 32
33
34

Received: date

Accepted: date

Published: date

Publisher's Note: MDPI stays 37
neutral with regard to jurisdictional 38
claims in published maps and 39
institutional affiliations. 40



Copyright: © 2022 by the authors. 43
Submitted for possible open access 44
publication under the terms and 45
conditions of the Creative Commons 46
Attribution (CC BY) license 47
(<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). 48

Abstract: Pharmacological cardioversion (PCV) is commonly a primary option for termination of recent-onset atrial fibrillation (AF) at the emergency departments (ED). This is subanalysis of the CANT II study, evaluating the effectiveness and safety of antazoline in patients (n=777) at 3 stages of chronic kidney disease (CKD): Group I >60 mL/min (n=531), Group II 45-59 mL/min (n=149), and Group III <45 mL/min (n=97). Patients of group III were older and with higher prevalence of comorbidities, however we have not found statistically significant differences in overall effectiveness of PCV in comparison with the other groups. In patients receiving amiodarone, the PCV success rate was similar in all the studied groups, but along with a renal function decline, it decreased in patients receiving antazoline (79.1 vs. 35%; p<0.001), and it increased close to a significant manner in patients receiving propafenone (69.9 vs. 100%; p=0.067). In patients of Group I, antazoline restored a sinus rhythm as effectively as propafenone and amiodarone, however in patients of Group III, both antazoline and amiodarone became less effective in restoring a sinus rhythm than propafenone (p=0.002 and p=0.034, respectively). The rate of safety endpoint was highest in patients of Group III (eGFR<45 mL/min), and it was significantly higher than in patients of Group I

and II ($p=0.008$ and $p=0.036$, respectively). We have not observed antazoline-related adverse events in any of studied groups of patients. This real-world registry analysis revealed a different influence of CKD on individual drugs effectiveness, and while propafenone and amiodarone maintained their AF termination efficacy, antazoline became significantly less effective in restoring sinus rhythm.

Keywords: atrial fibrillation; pharmacological cardioversion; chronic kidney disease; antazoline; propafenone; amiodarone

1. Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most common supraventricular arrhythmia. The rate of its spreading is enormous, thus it became a crucial problem for all healthcare systems and socio-economic burden all over the world [1]. It is influential enough to reduce the prognostic power of cardiovascular event predictors, but above all, it significantly increases the risk of death [2,3]. Management of AF with the rate control strategy offers no survival advantage over a rhythm control one, but the latter is still more desired by most of the patients [4]. This is one of the reasons why the number of admissions to all emergency departments for AF termination is so exceptionally high.

Electrical (ECV) or pharmacological (PCV) cardioversion are common methods used world-wide to terminate an atrial fibrillation and to restore a physiological sinus rhythm. ECV requires short-term general anaesthesia and should be preceded by at least 6 hours fasting, thus a pharmacological approach is usually a primary option in most of the cases. Anti-arrhythmic drugs (AAD) variously modify ion channel function and/or intracellular mechanisms regulated by adrenergic activity. They are classified according to the Vaughan-Williams classification. Administration of class IA AAD (eg quinidine, disopyramide) or class IC AAD (eg propafenone, flecainide), with a dominant sodium channel blocking activity, is often successful, although pro-arrhythmia is a noted phenomenon, particularly in heart failure patients [5]. Amiodarone, class III AAD affecting a broad range of channels including potassium, sodium, calcium ones, as well as blocking α - and β -receptors, has a delayed onset of action [6]. New agent vernakalant, with an atrial-selective potassium channel blocking activity, does not actually fit in the Vaughan-Williams classification. It is perceived as a highly effective, but it is not widely available [7]. Antazoline seems to be a reasonable alternative. Its antiarrhythmic quinidine-like and anticholinergic properties were discovered in the middle of the last century, however the lack of randomized trials confirming its efficacy and safety has not allowed the drug to be listed in official guidelines yet. Nevertheless, it is registered and widely used to terminate supraventricular arrhythmias in some countries since the observational studies showed its almost immediate onset of action, efficacy up to

92 80% with successful cardioversion within several minutes, excellent tol-
93 erance and safety [8]. Maciag *et al.* reported the results of the first ran-
94 domized study proving that intravenous antazoline was safe and signifi-
95 cantly superior over placebo for termination of a recent-onset AF [9],
96 while Farkowski *et al.* demonstrated that antazoline is more effective in
97 restoring sinus rhythm than propafenone [10]. Recently, we presented
98 probably the largest analysis of multicentre retrospective real-world reg-
99 istry for pharmacological cardioversion (PCV) in patients with re-
100 cent-onset AF (CANT II Study). Intravenous antazoline had the highest
101 PCV success rate of the studied drugs, superior to amiodarone and com-
102 parable with propafenone [11].

103 Patients with chronic kidney disease (CKD) are a highly specific
104 population, with structural and functional disorders in all organs and
105 tissues, and CKD itself is one of the well-defined factors promoting de-
106 velopment and recurrence of AF. Statistical data show that AF can be
107 found in 20% of CKD patients [12]. CKD is characterized by a high mor-
108 bidity and overall mortality. Its prevalence increases along with the aging
109 of population. All CKD-related natural pathologies, all biological and
110 hemodynamic consequences of the disease, including in particular the
111 enhanced activity of RAA system, permanent inflammatory state, in-
112 creased tissues and organs fibrosis, excessively accumulated amyloid, or
113 induced cells necrosis and apoptosis, strongly contribute to a multi-level
114 structural, functional, metabolic, neurohormonal and electric atrial re-
115 modelling, and this results in a high prevalence of AF recurrence and a
116 high rate of its progression to a permanent type [13]. The efficacy of many
117 drugs, including antiarrhythmic ones, has not been extensively studied in
118 CKD and thus, one may question if they present the same degree of effi-
119 ciency and safety in patients with this disease.

120 In clinical trials, CKD is usually analysed as one of many variables
121 impacting on the final results. There are no published reports relating to
122 the efficiency of PCV in patients with paroxysmal AF (lasting up to 7 days)
123 at different stages of CKD. Thus, the objective of this study was to evalu-
124 ate safety and effectiveness of PCV (primary aim), in particular with in-
125 travenous antazoline in comparison to amiodarone, propafenone and/or
126 overlapping therapy (secondary aim), administered in patients with CKD
127 admitted to the emergency department for termination of AF.
128

129 2. Materials and Methods

130 We analysed the pooled data of the Cardioversion with intravenous
131 ANTazoline mesylate (CANT II) study, which evaluated the safety and
132 effectiveness of intravenous antazoline in patients with recent onset AF
133 based on the multicentre retrospective real-world registry [11]. This reg-
134 istry included data of patients (n=1365) with paroxysmal/persistent AF,
135 admitted to the emergency department for an urgent restoration of sinus

136 rhythm. The present analysis covered $n=777$ patients with available data
137 on serum creatinine concentration and estimated glomerular filtration rate
138 (eGFR).

139 The study protocol was accepted by the local Ethics Committee and
140 the informed consents were provided by all the subjects participated in the
141 registry. The fundamental inclusion criterion was a pharmacologically
142 approached recent-onset AF to restore a sinus rhythm. The exclusion cri-
143 teria were permanent AF, paroxysmal arrhythmia lasting more than 48
144 hours, not effectively covered by chronic anticoagulation, symptomatic
145 arrhythmia urgently requiring electrical cardioversion or pacemaker im-
146 plantation, chronic antiarrhythmic therapy (except β -blockers), or any
147 other which in the opinion of the attending physician might had affected
148 negatively on patients safety.

149 The description of data acquisition and the used definitions were
150 previously published [11]. We used CKD-EPI (chronic kidney disease
151 epidemiology collaboration) equation to estimate eGFR expressed in
152 mL/min/1.73m² and thus, the stage of the disease. We analysed and
153 compared the results concerning safety and effectiveness of intravenous
154 antazoline in population of patients at 3 stages of CKD defined on a basis
155 of eGFR: >60 mL/min ($n=531$), 45-59 mL/min ($n=149$), and <45 mL/min
156 ($n=97$). Too little number of patients did not allow us to create a separate
157 group for ones with extremely advanced CKD (<30 mL/min), and there-
158 fore all these patients were included into Group III. Otherwise, it might
159 have affected the reliability of the results.

160 Primary endpoint was termination of AF and restoration of a sinus
161 rhythm persisting until discharge. PCV was found as ineffective, if a sinus
162 rhythm had not been restored during 12 hours or if an electrical cardio-
163 version had been performed. Safety endpoint was any adverse event re-
164 ported after starting PCV with antiarrhythmic drug, including bradycar-
165 dia <45 bpm, hypotension (SBP drop >40 mmHg), syncope or death.

166 The allocation to antiarrhythmic drug, its dose and concomitant
167 medications were left to discretion of attending physician, however the
168 latest European Society of Cardiology (ESC) guidelines for the diagnosis
169 and management of AF had to be taken into account. According to the
170 registry data, the patients received intravenous antazoline mesylate
171 (Phenazolinum, Polfa), or intravenous amiodarone (Cordarone, San-
172 ofi-Aventis), or intravenous/oral propafenone hydrochloride (Ryt-
173 monorm, Mylan), or combination of these agents (overlapping therapy).
174 Antazoline was administered as a single or repeated intravenous bolus of
175 100-200 mg, commonly diluted in 100 ml of 0.9% NaCl. Amiodarone was
176 administered in 5% glucose solution, usually preceded by intravenous
177 bolus of 150 mg. Propafenone was given orally in 150 mg pills or as a slow
178 intravenous bolus of 70 mg, diluted in 100 ml of 0.9% NaCl.

179 Statistical analysis was performed using SPSS v.25.0 software (IBM
180 Corp, Armonk, NY) and MedCalc v.14.8.1 software (MedCalc Software,

Ostend, Belgium). In case of normal distribution, student's t test or analysis of variance (ANOVA) tests were applied, while in non-normally distributed variables two-tailed Mann–Whitney U or Kruskal–Wallis tests were utilized. The significance of proportions in contingency tables was calculated using Chi-square test with Bonferroni adjustment. All the variables with $p < 0.1$ in univariate analysis were incorporated into logistic regression model so as to establish independent predictors of successful PCV. The $p < 0.05$ was regarded as statistically significant level throughout the analyses.

3. Results

Total $n = 1365$ patients were included into the CANT II study. Of those, $n = 777$ had a determined eGFR and they were enrolled into a present analysis. The patients were divided into 3 groups according to the stage of CKD: Group I - eGFR > 60 mL/min ($n = 531$), Group II - eGFR 45–59 mL/min ($n = 149$), and Group III - eGFR < 45 mL/min ($n = 97$). Patients with the most advanced CKD (Group III) were older than patients of Group I and II (mean age: 74.04 ± 10.5 vs. 64.3 ± 12.2 and 71.0 ± 9.7 years, respectively), and they had a greater prevalence of arterial hypertension (91.7% vs. 74.8% and 83.8%), diabetes (34.4% vs. 20.6% and 20.9%), coronary and/or peripheral vascular disease (42.3% vs. 26.9% and 35.1%), history of ischemic stroke/TIA (18.6% vs. 6.4% and 6.8%), as well as a higher CHA₂DS₂-VASc score (4.4 ± 1.4 vs. 2.7 ± 1.6 and 3.6 ± 1.6 , respectively).

We found also a greater percentage of women in Group III. This phenomenon is difficult to explain since epidemiological data indicate that male patients show a higher incidence of advanced CKD and atrial fibrillation. Presumably, this is specificity of our cohort. Baseline characteristics of all study patients depending on CKD stage are presented on Table 1.

The analysis of different predictors of successful pharmacological cardioversion is presented in Table 2. The univariate analysis revealed that eGFR, administration of intravenous potassium, left atrial diameter, left ventricular ejection fraction, EHRA score, heart rate, serum potassium concentration, presence of coronary artery disease and AF episode duration predicted successful termination of AF (Table 2). The logistic regression analysis indicated that shorter AF episode duration, greater heart rate and LVEF independently predicted return of sinus rhythm (AUC for the model: 0.709; 95% CI-0.65-0.76; Hosmer-Lemeshow test $p = 0.0378$).

Table 1. Clinical characteristics of studied patients depending on the stage of chronic kidney disease (CAD- coronary artery disease; PAD- peripheral artery disease; TIA- transient ischemic attack; eGFR- estimated glomerular filtration rate; BMI- body mass index; CHA₂DS₂-VASc- scoring system estimating a risk of stroke in patients with AF; EHRA- European Heart Rhythm Association)

Variable	Group I	Group II	Group III	Statistical analysis			
	eGFR ≥60 (n=531)	eGFR 45-59 (n=149)	eGFR <45 (n=97)	p			
	n (%)	n (%)	n (%)	I-III	I vs. II	I vs. III	II vs. III
Male sex	282 (53,7)	58 (39,5)	23 (23,7)	<0,001	<0,001	<0,001	0,013
Age >65 [years]	278 (52,3)	123 (82,5)	80 (82,5)	<0,001	<0,001	<0,001	0,988
Age >75 [years]	90 (16,9)	57 (38,3)	51 (52,6)	<0,001	<0,001	<0,001	0,027
Hypertension	397 (74,8)	124 (83,8)	89 (91,7)	<0,001	0,022	<0,001	0,070
Diabetes	109 (20,6)	31 (20,9)	33 (34,4)	0,010	0,920	0,003	0,020
CAD/PAD	143 (26,9)	52 (35,1)	41 (42,3)	0,004	0,051	0,002	0,261
History of stroke/TIA	34 (6,4)	10 (6,8)	18 (18,6)	<0,001	0,877	<0,001	0,005
Oral anticoagulants	357 (69,0)	109 (75,2)	77 (85,6)	0,004	0,154	<0,001	0,057
Beta-blocker use	184 (34,9)	57 (38,3)	30 (31,2)	0,526	0,452	0,487	0,263
Amiodarone	173 (32,6)	39 (26,2)	31 (32,0)	0,325	0,136	0,904	0,326
Propafenone	42 (7,9)	9 (6,0)	8 (8,2)	0,724	0,444	0,910	0,505
Antazoline	172 (32,4)	53 (35,6)	20 (20,6)	0,036	0,466	0,021	0,012
Overlap	144 (27,1)	48 (32,2)	38 (39,2)	0,042	0,222	0,016	0,263
Successful PCV	368 (69,3)	92 (61,7)	59 (60,8)	0,092	0,081	0,100	0,885
Safety endpoint	9 (1,7)	2 (1,34)	6 (6,2)	0,015	0,763	0,008	0,036
Death	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	-
Bradycardia <45 bpm	6 (1,13)	1 (0,7)	4 (4,1)	0,050	0,624	0,030	0,061
Syncope	1 (0,19)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,793	0,596	0,669	-
Hypotension	2 (0,4)	1 (0,7)	1 (1,0)	0,680	0,633	0,391	0,759

Variable	Group I	Group II	Group III	Statistical analysis (p)			
	mean±SD	mean±SD	mean±SD	I-III	I vs. II	I vs. III	II vs. III
Age [years]	64,3±12,2	71,0±9,7	74,0±10,5	<0,001	<0,001	<0,001	0,013
eGFR [mL/min]	80,7±12,3	53,6±4,2	36,9±7,1	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
BMI	27,8±4,4	28,7±3,9	28,5±5,3	0,477	0,212	0,776	0,814
CHA ₂ DS ₂ -VASc	2,7±1,6	3,6±1,6	4,4±1,4	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
EHRA score	2,5±0,7	2,6±0,8	2,2±0,9	0,005	0,043	0,021	0,003
Drug(total dose):							
Amiodarone [mg]	509,0±258,2	489,2±257,6	422,4±251,5	0,045	0,494	0,014	0,110
Propafenone [mg]	265,0±210,9	288,1±247,1	289,4±227,6	0,937	0,726	0,909	0,823
Antazoline [mg]	214,3±78,8	231,0±81,3	209,4±71,4	0,283	0,167	0,653	0,151

222
223
224
225
226
227228
229

Table 2. Parameters of logistic regression analysis: AUC-0.709; 95% CI-0.65-0.76; Hosmer-Lemeshow test p=0.0378 (BMI- body mass index; CAD- coronary artery disease; PAD- peripheral artery disease; eGFR- estimated glomerular filtration rate; CHA₂DS₂-VASc- scoring system estimating a risk of stroke in patients with AF; EHRA-European Heart Rhythm Association; LAd-PLAX- left atrium dimension-parasternal long-axis echocardiogram view; LVEF- left ventricular ejection fraction; PVI- pulmonary veins isolation; TIA- transient ischemic attack)

Variable	Univariate analysis			Logistic regression analysis		
	OR	95% CI	p value	OR	95%CI	p value
Male sex	0.94	0.74-1.19	0.598	-	-	-
Age [per 1 year]	0.99	0.98-1.00	0.286	-	-	-
BMI [per 1 kg/m ²]	0.98	0.92-1.04	0.511	-	-	-
Diabetes	0.93	0.69-1.26	0.646	-	-	-
CAD/PAD	1.55	1.18-2.04	0.002	-	-	-
Hypertension	0.81	0.58-1.12	0.209	-	-	-
eGFR [per 1 ml/min]	1.01	1.00-1.02	0.023	-	-	-
CHA ₂ DS ₂ -VASc [per 1 point]	0.96	0.89-1.05	0.403	-	-	-
AF episode duration [per 1 h]	0.99	0.98-1.00	0.001	0.99	0.98-1.00	0.008
EHRA score	0.66	0.55-0.80	<0.001	-	-	-
WBC [per 1000/mm ³]	0.99	0.94-1.05	0.862	-	-	-
Hemoglobin [per 1 g/dl]	0.92	0.84-1.01	0.075	-	-	-
Heart rate [per 1 bpm]	1.01	1.00-1.01	0.003	1.01	1.00-1.02	0.036
Potassium concentration [per 1 mEq/l]	0.66	0.49-0.88	0.005	-	-	-
LAd PLAX [per 1 mm]	0.94	0.91-0.97	<0.001	-	-	-
LVEF [per 1 %]	1.03	1.02-1.05	<0.001	1.06	1.02-1.10	0.001
History of PVI	1.36	0.88-2.10	0.166	-	-	-
Structural heart disease	1.18	0.93-1.51	0.176	-	-	-
Troponine concentration [per 1 ng/ml]	1.29	0.34-4.86	0.709	-	-	-
History of stroke/TIA	1.67	0.91-3.07	0.099	-	-	-
Beta-blocker use	1.01	0.80-1.29	0.919	-	-	-

We have not found statistically significant differences in overall effectiveness of PCV between the studied groups. We have observed a tendency toward a less effective PCV in patients with more advanced CKD, however, the acquired differences did not reach a threshold for statistical significance (Figure 1).

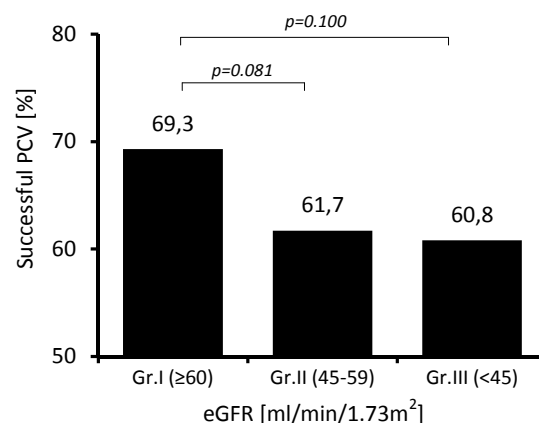


Figure 1. Effectiveness of pharmacological cardioversion (PCV) at different stages of chronic kidney disease. One may see a tendency towards a worse PCV effectiveness along with eGFR decrease, but the differences between groups are not statistically significant (Patients: Group I n=531; Group II n=149; Group III n=97).

Instead, we have found significant differences, in terms of effectiveness of individual drugs. In patients receiving amiodarone, the success rate of cardioversion was similar in all the studied groups, however, along with a renal function decline, it decreased in patients receiving antazoline (79.1 vs. 35%; $p < 0.001$), and it increased close to a significant manner in patients receiving propafenone (69.9 vs. 100%; $p = 0.067$). The results are presented on Figure 2.

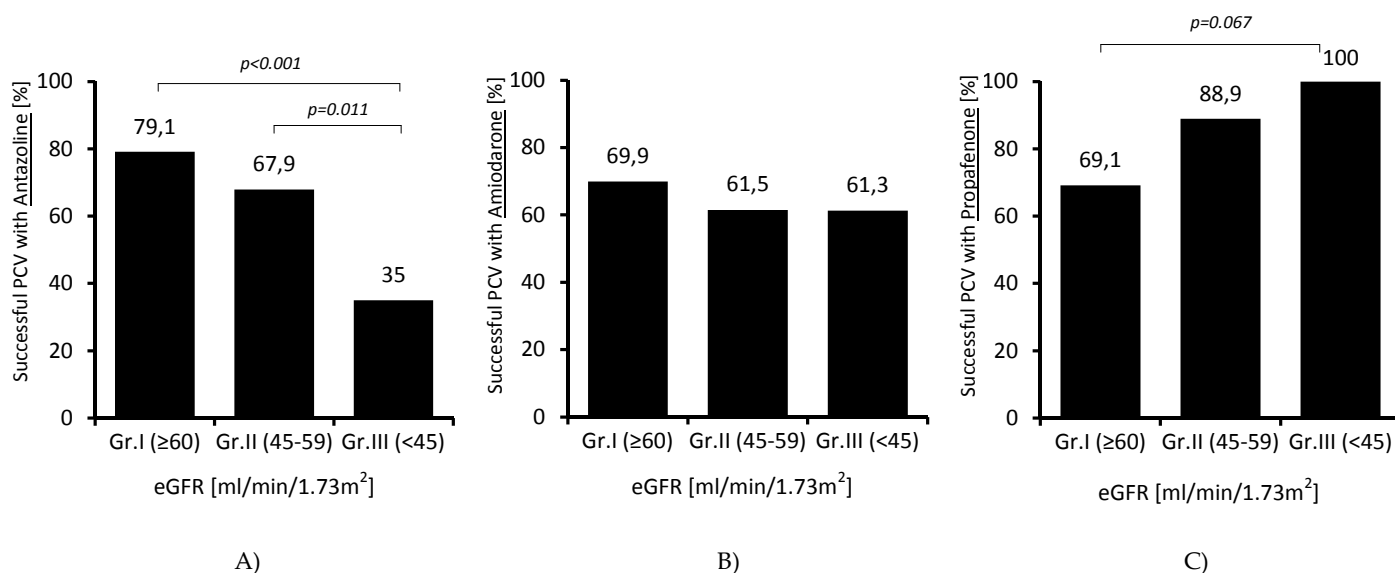


Figure 2. Effectiveness of pharmacological cardioversion (PCV) with antazoline (A), amiodarone (B) and propafenone (C) at different stages of chronic kidney disease (Patients: Group I n=531; Group II n=149; Group III n=97).

Comparing the effectiveness of antazoline with the other studied drugs in different stages of CKD (Figure 3), we found that in patients of Group I (eGFR \geq 60 mL/min), antazoline restored a sinus rhythm as effectively as propafenone and amiodarone. Actually, there was noted a difference suggesting superiority of antazoline over amiodarone, but at the borderline of statistical significance ($p=0.052$). When the patients of the Group III (eGFR $<$ 45 mL/min) were considered, both antazoline and amiodarone became less effective in restoring a sinus rhythm than propafenone ($p=0.002$ and $p=0.034$, respectively).

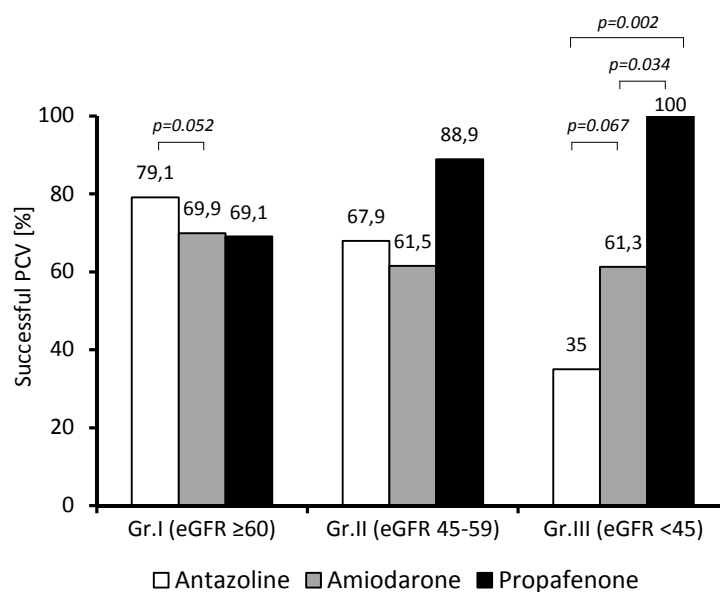


Figure 3. Comparison of pharmacological effectiveness (PCV) between the drugs at different stages of chronic kidney disease (Patients: Group I n=531; Group II n=149; Group III n=97).

We also compared the PCV success rate for antazoline and overlapping therapy (Figure 4). In patients of Group I (eGFR \geq 60 mL/min), antazoline was significantly more effective in termination of recent-onset AF than overlapping therapy ($p<0.001$), but it became inferior ($p<0.03$) in patients of Group III (eGFR $<$ 45 mL/min).

The composite safety endpoint was reported in 17 patients (2.19%). The most frequent was bradycardia, which occurred in 12 of 17 patients (70.6%). There was not reported any in-hospital death. The rate of safety endpoint was highest in patients of Group III (eGFR $<$ 45 mL/min), and it was statistically significantly higher than in patients of Group I and II ($p=0.008$ and $p=0.036$, respectively; Table 1). We have not observed the antazoline-related adverse events in any of the studied patients with determined eGFR.

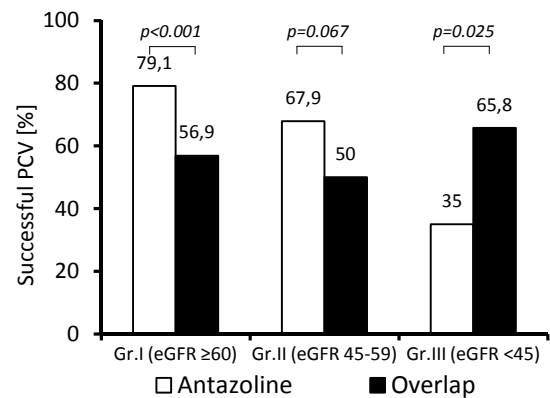


Figure 4. Comparison of pharmacological cardioversion (PCV) effectiveness between antazoline and overlapping therapy at different stages of chronic kidney disease (Patients: Group I n=531; Group II n=149; Group III n=97).

4. Discussion

Our analysis showed that PCV used to terminate AF might be less effective in patients with the advanced CKD. The noted difference did not quite reach a threshold for statistical significance, although it indicated a tendency toward significance. This is rather not surprising if one takes into account that in the setting of CKD many various pathological processes accelerate and a remodeling of tissues and organs is more pronounced, what impairs or sometimes even stops an effective treatment. For instance, it is worth to note a higher prevalence of left atrium low-voltage zones among patients with CKD [14]. These zones represent structural remodeling and are known as a strong predictor for an AF recurrence [15]. Published reports prove that in patients with CKD, AF recurrence rate after pulmonary vein isolation performed either with cryoballoon or radiofrequency energy is higher and AF-free survival rate is shorter than in patients without the disease [16,17]. Thus, CKD appears not to be a desired environment for AF, since it promotes its recurrence rate, resistance to cardioversion and accelerates its progression to a sustained/permanent form.

Antazoline proves to be a surprisingly efficacious and safe agent for termination of recent-onset AF. Previously published reports demonstrated its impact on ECG parameters (prolongation of P-wave, PR and QRS duration, QTc interval) without any significant influence on cardiac output, total peripheral resistance, or blood pressure [18]. Moreover, the other clinical and experimental studies indicated that it led to the increase of atrial postrepolarization refractoriness or an interatrial conduction time and thus, it reduced AF inducibility [19]. Admittedly, antazoline is currently not listed in official guidelines, but it is worth to note its high effectiveness in restoring a sinus rhythm. These properties of antazoline were

327 also validated in the CANT II study, in which antazoline proved to be the
328 most successful drug to terminate short-term AF and to restore a sinus
329 rhythm in the entire spectrum of the study-participating patients, better
330 than amiodarone and comparable with propafenone [11]. However, in the
331 present subanalysis of the CANT II study, we observed similar effective-
332 ness of antazoline only in patients with eGFR >60 mL/min. Its effective-
333 ness significantly decreased along with a renal function decline and
334 eventually, in patients with more advanced kidney disease (eGFR <45
335 mL/min), antazoline had become significantly inferior to both
336 propafenone (p=0.002) and overlapping therapy (p=0.025), while it was
337 non-significantly inferior to amiodarone (p=0.067). We do not know the
338 precise reasons of the impaired antazoline efficiency found in patients
339 with the advanced CKD, however this phenomenon cannot be over-
340 looked. Apparently, it loses its quite unique abilities in CKD environment,
341 and this should be taken into consideration while taking treatment deci-
342 sions. This was rather not surprising that patients with the advanced CKD
343 were older and had more comorbidities; all these elements are biologically
344 and medically closely related to each other. And indeed, this could have
345 had an impact on the treatment results. It is worth noting, however, that
346 antazoline was the only drug with a worsening efficacy profile. Thus, one
347 may not exclude that aging and comorbidities affect the efficiency of an-
348 tazoline more than they do on other AAD. The drug has not yet been well
349 investigated; in some countries it still has not been registered for ar-
350 rhythmia termination. The overall number of published reports is limited,
351 and there is none for patients with CKD. Napoli *et al.* indicated that
352 propafenone might be truly effective in restoring a sinus rhythm in pa-
353 tients with AF and CKD, including patients on maintenance hemodialysis
354 treatment (87%; 21/24 pts) [20]. The results of this small observational
355 study are consistent with our analysis, which revealed that propafenone
356 was highly effective in termination of recent-onset AF in both, a whole
357 population of the CANT study and in varied stages of CKD. Therefore,
358 one may conclude that propafenone, and not antazoline, should be con-
359 sidered first, if we decide to pharmacologically terminate recent-onset AF
360 in patients with advanced CKD.

361 It needs to be emphasized, that the overall number of the reported
362 adverse events was limited, and therefore the results concerning all anta-
363 zoline and the other drugs safety profiles should be interpreted with cau-
364 tion. Though, the highest rate of safety endpoints was observed in the pa-
365 tients with the most advanced CKD. Antazoline was truly safe; we have
366 not observed any antazoline-related adverse events in any of the studied
367 groups of patients. This data confirmed its highly favourable safety profile
368 reported previously [9,10].

327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370

5. Study limitations

There are differences between the groups in terms of baseline cardiovascular risk. It is noticeable that the patients of group III, with the most advanced CKD, are older and with higher prevalence of comorbidities, what definitely may affect any treatment outcome. However, this is the analysis of retrospective real-world registry data, and therefore population of included patients could not be truly homogenous.

In spite of the fact that this is the largest analysis of the effectiveness and the safety of antazoline in termination of recent-onset AF in patients with different stages of CKD, the study sample of patients with the most advanced CKD was highly limited and not representative enough. Therefore, we were not able to provide a reliable statistical data for this specific subpopulation.

6. Conclusions

In summary, we conclude that our real-world registry analysis demonstrates a high effectiveness of PCV in patients with recent-onset AF, however it seems to decline along with the decrease of glomerular filtration rate. The detailed analysis revealed a different influence of CKD on individual drug effectiveness, and while propafenone and amiodarone preserved their well-known AF termination efficacy, antazoline seemed to be less effective among patients with eGFR <45 ml/min/1.73 m². Nevertheless, its excellent safety profile remained unchanged. Further studies are needed to confirm these findings.

Author Contributions: Conceptualization, B.C.-S., MT.W., K.M.-S. and M.S.; Methodology, B.C.-S., MT.W. and M.S.; Formal Analysis, B.C.-S., MT.W., A.T.-Z., A.M., D.M., P.B., M.W., W.W., M.F., E.Ć.-R., K.O., R.B., K.B., T.D., M.P., B.K., W.W., M.K., J.D.K., H.S., K.M.-S. and M.S.; Investigation, B.C.-S., MT.W., A.T.-Z., A.M., D.M., P.B., M.W., W.W., M.F., E.Ć.-R., K.O., R.B., K.B., T.D., M.P., B.K., W.W., M.K., J.D.K., H.S., K.M.-S. and M.S.; Writing – Original Draft Preparation, B.C.-S.; Writing – Review&Editing, MT.W. and M.S.; Visualization, B.C.-S.; Supervision, MT.W. and M.S.; Project Administration, MT.W. and M.S.; All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of Medical University of Silesia in Katowice (KNW/022/KB1/9/18)

Informed Consent Statement: All patients signed a written informed consent for treatment and registry participation.

Data Availability Statement: The data supporting the findings of the study are available from Maciej T.Wybraniec (maciejwybraniec@gmail.com) on reasonable request.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Kirchhof, P.; Benussi, S.; Kotecha, D.; Ahlsson, A.; Atar, D.; Casadei, B.; Castella, M.; Diener, H.C.; Heidbuchel, H.; Hendriks, J.; Hindricks, G.; Manolis, A.S.; Oldgren, J.; Popescu, B.A.; Schotten, U.; Van Putte, B.; Vardas, P. ESC Scientific Document Group:

- 415 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016, 37:
416 2893-2962.
- 417 2. Lip, G.Y.H.; Merino, J.L.; Banach, M.; Al-Saady, N.; Jin, J.; Melino, M.; Winters, S.M.; Koziel, M.; Goette, A. Clinical factors related
418 to successful or unsuccessful cardioversion in the Edoxaban versus warfarin in subjects Undergoing cardioversion of Atrial
419 Fibrillation (ENSURE-AF) randomized trial. *J Arrhythm* 2020, 36: 430-438.
- 420 3. Odutayo, A.; Wong, C.X.; Hsiao, A.J.; Hopewell, S.; Altman, D.G.; Emdin, C.A. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular
421 disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016, 354: i4482.
- 422 4. Wyse, D.G.; Waldo, A.L.; DiMarco, J.P.; Domanski, M.J.; Rosenberg, Y.; Schron, E.B.; Kellen, J.C.; Greene, H.L.; Mickel, M.C.;
423 Dalquist, J.E.; Corley, S.D. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A com-
424 parison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002, 347:1825-1833.
- 425 5. Kochiadakis, G.E.; Igoumenidis, N.E.; Hamilos, M.E.; Marketou, M.E.; Chlouverakis, G.I.; Vardas, P.E. A comparative study of
426 the efficacy and safety of procainamide versus propafenone versus amiodarone for the conversion of recent-onset atrial fibrilla-
427 tion. *Am J Cardiol* 2007, 99:1721-1725.
- 428 6. Bonora, A.; Turcato, G.; Franchi, E.; Taioli, G.; Dilda, A.; Zerman, G.; Maccagnani, A.; Pistorelli, C.; Olivieri, O. Efficacy and
429 safety in pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a propensity score matching to compare amiodarone
430 vs. class IC antiarrhythmic drugs. *Intern Emerg Med* 2017, 12: 853-859.
- 431 7. McIntyre, W.F.; Healey, J.S.; Bhatnagar, A.K.; Wang, P.; Gordon, J.A.; Baranchuk, A.; Deif, B.; Whitlock, R.P.; Belley-Cote, E.P.
432 Vernakalant for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2019, 21:
433 1159-1166.
- 434 8. Wybraniec, M.T.; Wróbel, W.; Wilkosz, K.; Wrona, K.; Bula, K.; Mizia-Stec, K. Pharmacological Cardioversion With Antazoline in
435 Atrial Fibrillation: The Results of the CANT Study. *J Am Heart Assoc* 2018, 7: e010153.
- 436 9. Maciąg, A.; Farkowski, M.M.; Chwyczko, T.; Beckowski, M.; Syska, P.; Kowalik, I.; Pytkowski, M.; Woźniak, J.; Dąbrowski, R.;
437 Szwed, H. Efficacy and safety of antazoline in the rapid cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation (the AnPAF Study). *Eu-
438 ropace* 2017, 19:1637-1642.
- 439 10. Farkowski, M.M.; Maciąg, A.; Żurawska, M.; Pytkowski, M.; Kowalik, I.; Woźniak, J.; Sterliński, M.; Szwed, H. Comparative
440 effectiveness and safety of antazoline-based and propafenone-based strategies for pharmacological cardioversion of
441 short-duration atrial fibrillation in the emergency department. *Pol Arch Med Wewn* 2016, 126: 381-387.
- 442 11. Wybraniec, M.T.; Maciąg, A.; Miśkowiec, D.; Ceynowa-Sielawko, B.; Balsam, P.; Wójcik, M.; Wróbel, W.; Farkowski, M.;
443 Ćwiek-Rebowska, E.; Szólkiewicz, M.; Ozierański, K.; Błaszczuk, R.; Bula, K.; Dembowski, T.; Peller, M.; Krzowski, B.; Wanha,
444 W.; Koziński, M.; Kasprzak, J.D.; Szwed, H.; Mizia-Stec, K. Efficacy and Safety of Antazoline for Cardioversion of Atrial Fibril-
445 lation: a Propensity Score Matching Analysis of Multicentre Registry (CANT II Study). *Pol Arch Med Wewn* 2022: 16234 (DOI:
446 10.20452/pamw.16234)
- 447 12. Soliman, E.Z.; Prineas, R.J.; Go, A.S.; Xie, D.; Lash, J.P.; Rahman, M.; Ojo, A.; Teal, V.L.; Jensvold, N.G.; Robinson, N.L.; Dries,
448 D.L.; Bazzano, L.; Mohler, E.R.; Wright, J.T.; Feldman, H.I. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group: Chronic
449 kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J* 2010, 159: 1102-1107.
- 450 13. Kulkarni, N.; Gukathasan, N.; Sartori, S.; Baber, U. Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation: A Contemporary Overview. *J
451 Atr Fibrillation* 2012, 5: 448.
- 452 14. Takahashi, Y.; Yamaguchi, T.; Fukui, A.; Otsubo, T.; Hirota, K.; Kawano, Y.; Nakashima, K.; Tahara, M.; Kitai, T.; Kawaguchi, A.;
453 Takahashi, N.; Node K. Impact of renal dysfunction on left atrial structural remodeling and recurrence after catheter ablation for
454 atrial fibrillation - a propensity score matching analysis. *Circ J* 2020, 84: 1254-1260.

- 455 15. Verma, A.; Wazni, O.M.; Marrouche, N.F.; Martin, D.O.; Kilicaslan, F.; Minor, S.; Schweikert R.A.; Saliba, W.; Cummings, J.;
456 Burkhardt, J.D.; Bhargava, M.; Belden W.A.; Abdul-Karim, A.; Natale A. Pre-existent left atrial scarring in patients undergoing
457 pulmonary vein antrum isolation: An independent predictor of procedural failure. *J Am Coll Cardiol* 2005, 45: 285-292.
- 458 16. Yanagisawa, S.; Inden, Y.; Kato, H.; Fujii, A.; Mizutani, Y.; Ito, T.; Kamikubo, Y.; Kanzaki, Y.; Ando, M.; Hirai, M.; Shibata, R.;
459 Murohara, T. Impaired renal function is associated with recurrence after cryoballoon catheter ablation for paroxysmal atrial fib-
460 rillation: A potential effect of non-pulmonary vein foci. *J Cardiol* 2017, 69: 3-10.
- 461 17. Li, M.; Liu, T.; Luo, D.; Li G. Systematic review and meta-analysis of chronic kidney disease as predictor of atrial fibrillation
462 recurrence following catheter ablation. *Cardiol J* 2014, 21: 89-95.
- 463 18. Piotrowski, R.; Giebultowicz, J.; Baran, J.; Sikorska, A.; Gralak-Lachowska, D.; Soszyńska, M.; Wroczyński, P.; Kułakowski, P.
464 Antazoline-insights into drug-induced electrocardiographic and hemodynamic effects: Results of the ELEPHANT II substudy.
465 *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2017, 22: e12441.
- 466 19. Frommeyer, G.; Sterneberg, M.; Dechering, D.G.; Kaese, S.; Bogeholz, N.; Pott, C.; Fehr, M.; Bogossian, H.; Milberg, P.; Eckardt L.
467 Effective suppression of atrial fibrillation by the antihistaminic agent antazoline: First experimental insights into a novel an-
468 tiarrhythmic agent. *Cardiovasc Ther* 2017, 35: e12244.
- 469 20. Napoli, C.; Sorice, P.; Di Benedetto, A.; Di Ieso, N.; Liguori A. Propafenone in the conversion of atrial fibrillation in patients
470 suffering from chronic renal failure. *Am J Ther* 1997, 4: 130-133.