

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

WYDZIAŁ LEKARSKI

LEK. ANETA SZOFER-SENDROWSKA

**„CZYNNIKI RYZYKA WYSTĄPIENIA NOWEGO NAPADU MIGOTANIA
PRZEDSIONKÓW U PACJENTÓW DOROSŁYCH PODDANYCH
OPERACJI KARDIOCHIRURGICZNEJ W KRAŻENIU
POZAUSTROJOWYM”**

PRACA NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

PROMOTOR: DR HAB. N. MED. MACIEJ M. KOWALIK

Z Katedry i Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

GDAŃSK 2022

Pragnę złożyć serdeczne podziękowania mojemu Promotorowi

Szanownemu Panu Dr hab. Maciejowi M. Kowalikowi

*Wyrażam ogromną wdzięczność za wszechstronną opiekę merytoryczną, życzliwość,
a przede wszystkim za bezcenny czas i wysiłek włożony w realizację pracy.*

Moim Najbliższym-

Rodzicom, Damiankowi, Martynce

Dziękuję za wsparcie i dedykuję im tę pracę

SPIS TREŚCI

ZESTAWIENIE SKRÓTÓW UŻYWANYCH W PRACY	6
1. WSTĘP	8
1.1. DEFINICJA MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW	8
1.2. HISTORIA BADAŃ NAD MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW	9
1.3. KLASYFIKACJA MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW	11
1.4. EPIDEMIOLOGIA MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW	13
1.5. ETIOLOGIA, CZYNNIKI RYZYKA I PATOGENEZA MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW	14
1.5.1. CZYNNIKI RYZYKA GENETYCZNE	18
1.5.2. CZYNNIKI RYZYKA KLINICZNE	21
1.5.2.1. CHOROBY WSPÓŁISTNIEJĄCE	22
1.5.2.2. WIEK, PŁEĆ, BMI	25
1.5.2.3. MEDIATORY REAKCJI ZAPALNEJ	27
1.5.2.4. FARMAKOTERAPIA	29
1.5.3. WIELKOŚĆ LEWEGO PRZEDSIONKA I FRAKCJA WYRZUTOWA	30
1.5.4. POOPERACYJNE MIGOTANIE PRZEDSIONKÓW	33
2. CEL PRACY	42
3. MATERIAŁ I METODY	42
3.1. RODZAJ BADANIA	42
3.2. GRUPA BADANA	43
3.3. MIARY OCENY	43
3.4. METODY STATYSTYCZNE	45
4. WYNIKI	46
4.1. CZYNNIKI RYZYKA NOAF PRZEDOPERACYJNE	47
4.1.1. WIEK, PŁEĆ, BMI	47
4.1.2. BADANIA LABORATORYJNE	49
4.1.3. CHOROBY WSPÓŁISTNIEJĄCE	49
4.1.4. LEKI PRZYJMOWANE PRZED OPERACJĄ	50
4.1.5. WIELKOŚĆ LEWEGO PRZEDSIONKA I LVEF	53
4.2. CZYNNIKI RYZYKA NOAF ŚRÓDOPERACYJNE	54
4.3. CZYNNIKI RYZYKA NOAF POOPERACYJNE	57
4.4. CZYNNIKI RYZYKA NOAF GENETYCZNE	58
4.5. WPŁYW NOAF NA CHOROBOWOŚĆ I UMIERALNOŚĆ POOPERACYJNĄ	61
4.6. ANALIZA ZALEŻNOŚCI KRZYŻOWYCH	63
4.7. LOGISTYCZNA REGRESJA WIELOWARIANTOWA RYZYKA NOAF	66
5. DYSKUSJA	69
5.1. PRZEDOPERACYJNE CZYNNIKI RYZYKA NOAF	70

5.2. CZYNNIKI ŚRÓDOPERACYJNE	74
5.3. CZYNNIKI RYZYKA POOPERACYJNE, CHOROBY I RYZYKO ZGONU	76
5.4. CZYNNIKI GENETYCZNE	77
5.5. OGRANICZENIA PRACY	78
5.6. PODSUMOWANIE	78
6. WNIOSKI	79
<hr/>	
7. PIŚMIENNICTWO	80
<hr/>	
8. STRESZCZENIE	91
<hr/>	
9. ABSTRACT	93
<hr/>	
10. SPIS TABEL	95
<hr/>	
11. SPIS RYCIN	96
<hr/>	

ZESTAWIENIE SKRÓTÓW UŻYWANYCH W PRACY

ACE-inh.	angiotensin-converting enzyme inhibitors
ACS	acute coronary syndrome
ARB	angiotensin II receptor blockers
AF	atrial fibrillation - migotanie przedsionków
AF- first diagnosed	pierwszy raz zdiagnozowane migotanie przedsionków
AF paroxysmal	napadowe migotanie przedsionków
AF persistent	prze trwałe migotanie przedsionków
AF long standing persistent	prze trwałe długotrwałe migotanie przedsionków
AF permanent	utrwalone migotanie przedsionków
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities
ARMYDA-3	Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery
ASA	acetylosalicylic acid- kwas acetylosalicylowy
AV	atrioventricular- przedsionkowo-komorowy
BiomarCaRE	Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in European Analyses
BLOS	beta-blocker Length of Stay
BMI	Body Mass Index
CABG	coronary artery bypass graft
CAS	coronary artery stenosis
CAV1	caveolae protein, caveolin 1
CK-MB	Kinaza kreatynowa - frakcja sercowa
COP-AF	Colchicine For The Prevention Of Perioperative Atrial Fibrillation In Patients Undergoing Thoracic Surgery
COPPS	Colchicine for Prevention of Postpericardiectomy Syndrome
CRP	C-Reactive Protein
CTGF	connective tissue growth factor
CGAS	candidate gene association study
DBP	Diastolic blood pressure
EHRA	European Heart Rhythm Association
EHRA	Evaluated Heartvalves Rheumatic or Artificial
EKG	elektrokardiogram
EORP-AF	EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation
ESC	European Society of Cardiology
FFP	fresh frozen plasma
FHS	Framingham Study
GFR	glomerular filtration rate

GWAS	genome wide association study
h	hour (godzina)
HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction
IABP	intra- aortic balloon pump
ICAM-1	intercellular adhesion molecule 1
IL-6	interleukina 6
KKCz	koncentrat krwinek czerwonych
KKP	koncentrat krwinek płytkowych
LA	left atrium- lewy przedsionek
LVEF	left ventricle ejection fraction
min	minuta
mm	milimetr
NOAF	new onset atrial fibrillation
NOMED-AF	Non-invasive Monitoring for Early Detection of Atrial Fibrillation
NYHA	New York Heart Association
PCHN	przewlekła choroba nerek
PDGF	platelet-derived growth factor
PITX2	paired-like homeodomain protein2
POAF	postoperative atrial fibrillation
POCHP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
RAF	risk allele frequency
RYC.	rycina
SBP	Systolic blood pressure
SOLVD	Studies of Left Ventricular Dysfunction
SNP	single nucleotide polymorphism
TAB.	tabela
TBX5	T-box protein 5
TEE	transesophageal echocardiography
TGF-1	transforming growth factor-1
WBC	white blood cells
WPW	Wolff-Parkinson-White
ZFHX3	Zinc finger homeobox protein 3

1. WSTĘP

1.1. DEFINICJA MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW

Migotanie przedsionków (AF; ang: atrial fibrillation) jest najczęstszą postacią arytmii wymagającą interwencji medycznej. Zwykle ma charakter nawrotowy, nierzadko samoistnie ustępujący i najczęściej, z czasem, ulega utrwaleniu. [26]

Migotanie przedsionków to tachyarytmia nadkomorowa z szybkim i nieskoordynowanym rytmem przedsionków - 350-700 uderzeń/min z następczą utratą skutecznego hemodynamicznie skurczu przedsionków. Jest to najczęstsza tachyarytmia nadkomorowa. W elektrokardiogramie stwierdzamy brak załamka P, który jest zastąpiony przez szybką i nieregularną falę f o dużej częstotliwości, oraz zazwyczaj nierówne odstępy pomiędzy zespotami QRS wynikające z właściwości węzła A-V (przedsionkowo-komorowego). [71, 72, 23] Czasami rozpoznanie wymaga użycia dodatkowych badań, np. zmodyfikowanych odprowadzeń EKG lub badania elektrofizjologicznego z użyciem elektrod wewnątrzsercowych. Obecnie nie wykonuje się standardowo badań z użyciem elektrod przezprzełykowych.

Całkowita niemiarkowość czynności serca stwierdzona w badaniu klinicznym sugeruje obecność migotania przedsionków, ale rozpoznanie stawia się na podstawie analizy 12 odprowadzeniowego elektrokardiogramu z co najmniej 30 sekundową rejestracją tej arytmii. [26, 38, 41] Częstotliwość rytmu komór zależy od elektrofizjologicznych właściwości węzła A-V (przedsionkowo-komorowego), czynności układu wegetatywnego oraz działania leków i może być prawidłowa (w spoczynku 70–90/min), przyspieszona (tachyarytmia) lub zwolniona (bradyarytmia). W przypadku całkowitego bloku przedsionkowo-komorowego, rytm komór w trakcie migotania przedsionków jest miarowy, a jego częstość i efektywność hemodynamiczna zależy od ośrodka zastępczego (zastępczy rytm węzłowy,

zastępczy rytm komorowy). U pacjentów z zespołem WPW (Wolffa-Parkinsona-White'a) akcja komór w trakcie napadu AF, przewodzonego szlakiem dodatkowym do komór, może przekraczać 300/min i prowadzić do wyzwolenia letalnych tachyarytmii komorowych, w tym migotania komór. [98] W pracy analizującej łącznie 468 epizodów arytmii u 60 pacjentów z implantowanym kardiowerterem-defibrylatorem, w 29 przypadkach stwierdzono wywołaną przez AF tachyarytmię w postaci monomorficznego częstoskurczu komorowego, w 1 przypadku był to polimorficzny częstoskurcz komorowy, a w 3 przypadkach migotanie komór. [45]

1.2. HISTORIA BADAŃ NAD MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW

Najwcześniejsze obserwacje zaburzeń rytmu serca polegały na badaniu tętna, a znacznie później przez obserwowanie bicia serca „gołym okiem”. Istnieją dwa rodzajowe terminy oznaczające zaburzenia rytmu. Najstarszym jest arytmia, a nowszym dysrytmia. Rudolph Heidenhain wprowadził pojęcie arytmii na określenie dowolnego zaburzenia rytmu serca w 1872 roku. Pojęcie dysrytmii zostało wprowadzone jako termin synonimiczny dla zmian tempa albo rytmu.

Całkowita nieregularność tętna była znana starożytnym lekarzom. Zastanawiano się jaka jest relacja tętna do bicia serca. Dopiero wynalezienie stetoskopu, dzięki synchronizacji słyszalnego rytmu serca z badanym tętnem, ułatwiło wyjaśnienie tego zagadnienia. Jako pierwszy William Harvey opisał układ krążenia i jako pierwszy opisał migotanie przedsionków u zwierząt w 1628 roku. Robert Adams w 1827 roku, prawdopodobnie jako pierwszy, klinicznie rozpoznał migotanie przedsionków. Uważał je za oznakę zwężenia zastawki mitralnej. Wkład Hope'a był podobny, gdyż podkreślał, że zwężenie zastawki mitralnej jest związane z całkowicie

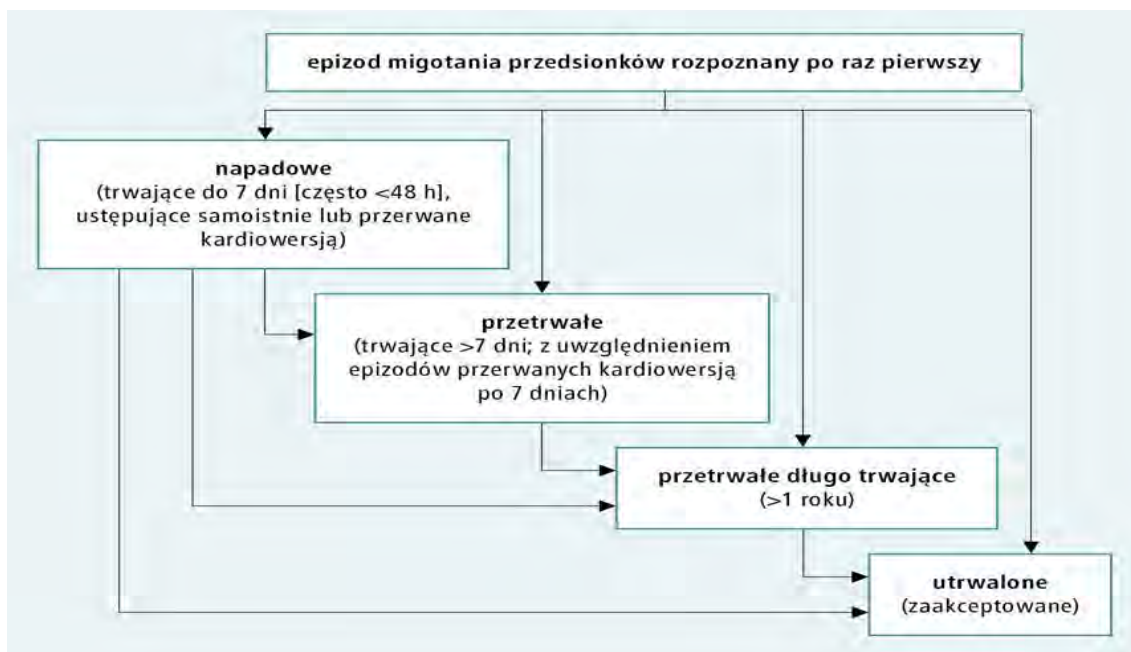
niemiarowym tętnem. Jean-Baptiste Bouillaud opisał aspekt kliniczny działania naparstnicy polegający na obniżaniu tętna, mimo że nieregularność rytmu utrzymywała się. W roku 1863 Etienne-Jules Marey opublikował zapisy tętna związanego z AF u pacjenta ze zwężeniem zastawki mitralnej. Prawdopodobnie Alfred Vulpian jako pierwszy obserwował *in vivo* migotanie przedsionków u psa. W swoim doniesieniu opublikowanym w 1874 roku zauważył chaotyczny rytm przedsionków. W 1903 roku Heinrich Ewald Hering odniósł się do migotania przedsionków wyrażeniem „*pulsus irregularis perpetuum*” - niemiarowość zupełna. W 1908 roku przedstawił 2 elektrokardiogramy, które były przykładami migotania przedsionków. Dwa lata wcześniej, w 1906 roku, William Einthoven opublikował pierwszy zapis EKG przedstawiający migotanie przedsionków. Thomas Lewis jako pierwszy opisał migotanie przedsionków u człowieka w 1909 roku i jako pierwszy użył litery f - jako oznaczenia fal trzepotania. W 1909 roku niemiecki zespół Carla Rotherbergera i Heinricha Winterberga opublikował kliniczny opis migotania przedsionków. W 1911 roku Thomas Lewis opublikował klasyczny wizualny opis migotania przedsionków u konia. Innym badaczem zasłużonym w badaniu migotania przedsionków był James Mackenzie, który zauważył, że podczas AF nie zachodzą żadne efektywne skurcze i postrzegał migotanie przedsionków jako ich paraliż czynnościowy. Thomas Lewis uważał, że powodem AF jest nieregularne pobudzenie nawrotne, za to Englemann i Scherf przyjmowali pogląd, że przyczyną są raczej wysokoczęstotliwościowe heterotropowe zjawiska, a nie impulsy nawrotne. W 1970 roku Soderstrom odkrył, że komorowa odpowiedź jest powiązana z blokiem wyjścia. Aktualne przekonanie jest takie, że migotanie przedsionków jest powodowane przez stałą aktywację przedsionków przez liczne fale, których utrwalanie wymaga określonego obszaru powierzchni. [3, 29, 81, 84]

Prawdopodobnie pierwszą publikacją w języku polskim o migotaniu przedsionków była praca z 1919 roku, Mściwoja Semerau-Siemianowskiego, który wyodrębnił pięć postaci tej niemiaryowości zupełnej: zwykłą, przewlekłą, nieutraloną, przejściową i napadową. Wraz z Klementyną Rachoń opublikował pracę na temat stosowania chinidyny w przewlekłym migotaniu przedsionków z objawami niewydolności krążenia. To również on był autorem pojęcia „ruch menażowy”, który odzwierciedla hipotezę o krążącym pobudzeniu w przedsionku, którą wcześniej wysunął Thomas Lewis. [63]

1.3. KLASYFIKACJA MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW

Najnowszą stosowaną klasyfikacją migotania przedsionków jest podział wprowadzony przez Europejskie Towarzystwo Kardiologii (ESC; European Society of Cardiology). [38] Wyróżnia się pięć rodzajów AF:

- **rozpoznane po raz pierwszy (first diagnosed AF)** - niezdiagnozowane wcześniej, bez względu na długość trwania;
- **napadowe AF (paroxysmal AF)** - trwające do 7 dni, zazwyczaj <48h;
- **przetrwale AF (persistent AF)** - o czasie trwania ponad 7 dni;
- **przetrwale długotrwałe AF (long standing persistent AF)** - gdy trwa powyżej 1 roku, ale podjęto decyzję o przywróceniu rytmu zatokowego;
- **utrwalone AF (permanent AF)** - niezależnie od czasu trwania arytmii - zaakceptowane. (Rycina 1)



RYCINA 1 KLASYFIKACJA AF WG ESC z 2020 r.

W 2017 roku opublikowano dokument ekspertów EHRA (European Heart Rhythm Association) poświęcony leczeniu przeciwkrzepliwemu chorych z migotaniem przedsionków i wadą zastawkową serca. Dla tego typu pacjentów wyróżniono 2 typy migotania: EHRA typ 1 i 2 (EHRA; Evaluated Heartvalves Rheumatic or Artificial)

EHRA 1 - chorzy z AF w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej poreumatycznej stenozы mitralnej lub z mechaniczną protezą zastawkową;

EHRA 2 - chorzy z AF i pozostałymi wadami zastawkowymi.

Zmodyfikowana skala według EHRA służy do ilościowej oceny objawów, ułatwia podejmowanie decyzji terapeutycznych oraz wykorzystywana jest do oceny skuteczności leczenia (Tabela 1). [26, 38]

TABELA 1

KLASYFIKACJA DOLEGLIWOŚCI ZWIĄZANYCH Z AF NA PODSTAWIE ZMODYFIKOWANEJ SKALI WG. EHRA.

KLASA	OPIS
1	Bez objawów podmiotowych
2a	Objawy łagodne - nie zakłócają normalnej codziennej aktywności
2b	Objawy umiarkowane - nie zakłócają normalnej aktywności, ale są uciążliwe dla chorego
3	Objawy ciężkie - normalna codzienna aktywność jest ograniczona
4	Objawy uniemożliwiające funkcjonowanie - normalna codzienna aktywność w ogóle nie jest możliwa

W klinicznym podziale migotania przedsionków wyróżnia się postać wrodzoną - może być monogenowa – np. w zespole Brugada, lub poligeniczna; ogniskową oraz wtórną do choroby strukturalnej serca, np. u chorych ze stenozą mitralną lub protezą zastawkową, u sportowców oraz **pooperacyjną**. [71]

1.4. EPIDEMIOLOGIA MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW

Badania epidemiologiczne prowadzone w krajach rozwiniętych wskazują, że na przełomie XX i XXI wieku problem migotania przedsionków dotyczył ok.1-2% populacji, a w kolejnej dekadzie uległ podwojeniu. [26, 99]

Liczba chorych z AF na świecie przekracza obecnie 30 milionów. Przewiduje się, że w Europie w 2060 roku liczba osób z AF będzie wynosić 14-18 milionów. [54]

Nowych przypadków będzie przybywać 120.000-215.000 rocznie. [99] Szacuje się, że w Polsce choruje 600.000 - 700.000 osób. Częstość występowania AF rośnie wraz z wiekiem. Zapadalność oraz częstość występowania AF jest dwukrotnie częstsza w populacji mężczyzn niż kobiet. W najnowszym badaniu epidemiologicznym przeprowadzonym w Polsce – NOMED-AF (Non-invasive Monitoring for Early Detection of Atrial Fibrillation) przeprowadzonym w populacji 3000 losowo wybranych osób w wieku co najmniej 65 lat, stwierdzono 22,6% częstość występowania AF. U ponad 40% pacjentów miało ono charakter niemy. Ostatecznie oszacowano, że w naszym kraju w populacji w wieku ≥ 65 lat dotyczy aż 1.250.000 osób. [71, 65] W badaniu kohortowym ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) w obserwacji 15 letniej, ryzyko wystąpienia migotania przedsionków wynosiło 36% u mężczyzn w porównaniu z 30% u kobiet. [92] Framingham Heart Study (FHS) było pierwszym badaniem, w którym stwierdzono, że migotanie przedsionków wiąże się ze zwiększonym ryzykiem śmierci. W 10 letniej obserwacji stwierdzono, że zmarło 61,5% mężczyzn pomiędzy 55-74 r.ż. w porównaniu z 30% w tej samej grupie wiekowej bez AF. Podobny trend zauważono u kobiet. W 10 letniej obserwacji zmarło 57,6% kobiet z AF w porównaniu z 20,9% bez AF. To zwiększone ryzyko dotyczyło kobiet w każdej dekadzie między 55-95 r.ż. Ponadto warto zaznaczyć, iż istnieje coraz więcej dowodów na to, że pacjenci z AF są w grupie zwiększonego ryzyka nagłej śmierci sercowej. [84]

1.5. ETIOLOGIA, CZYNNIKI RYZYKA I PATOGENEZA MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW

Etiologia i patogeneza migotania przedsionków jest złożona i wielokierunkowa. W powstawaniu AF zasadnicze znaczenie mają zmiany strukturalne zachodzące w ścianie przedsionka, t.zw. „atriopatia”. W nowych wytycznych ustosunkowano się do

pojęcia kardiomiopatia przedsionkowa. Stwierdzono, że rozpoznanie to, obejmujące budowę, funkcję elektryczną i mechaniczną przedsionków, powinno być ustalone na bazie ogólnie dostępnych parametrów, takich jak etiologia migotania, ocena czynników prozakrzepowych, objętości przedsionka. [66] Do zmian strukturalnych lewego przedsionka dochodzi na długo przed wystąpieniem pierwszego napadu migotania przedsionków. Za pierwotną przyczynę strukturalnej przebudowy i postępującego włóknienia przedsionków uważa się powiększenie ich objętości przez wzrost ciśnienia wewnątrzpredsionkowego i rozciąganie ścian. [26] Dzieje się tak w następstwie nadciśnienia tętniczego z upośledzeniem funkcji rozkurczowej komór serca i przewlekłym naprężeniem ścian lewego przedsionka, a także w przebiegu procesu starzenia. Powoduje to wzrost ciśnienia w przedsionkach równoległe do podwyższenia ciśnienia późnorozkurczowego w komorach. [11]

Natomiast zwężenie ujść przedsionkowo-komorowych jest bezpośrednią przyczyną wzrostu ciśnień jedynie w przedsionkach. [46] Za jeden z najważniejszych elementów przebudowy warunkujących powstanie substratu arytmicznego jest włóknienie. W przedsionkach, pomiędzy wiązkami mięśniowymi, tworzą się włókniste przegrody powiększające się z wiekiem. [95] Włóknienie macierzy ma charakter reaktywny (separacja włókien mięśniowych) lub naprawczy (zastępowanie obumarłych komórek). Mechanizmy regulujące ten proces nie są w pełni poznane. Do endogennych czynników o udokumentowanym działaniu promującym włóknienie należą: angiotensyna II, transformujący czynnik wzrostu-1, (TGF-1; transforming growth factor-1), płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF; platelet-derived growth factor) oraz czynnik wzrostu tkanki łącznej (CTGF; connective tissue growth factor). [26, 67]

Poza przebudową strukturalną w wyniku migotania przedsionków dochodzi również do przebudowy elektrofizjologicznej i czynnościowej. Przebudowę elektryczną definiuje się jako długotrwałe zmiany elektrofizjologiczne w odpowiedzi na

nieprawidłowe bodźce, będące wynikiem samego AF i towarzyszących migotaniu przedsionków chorób. Zmiany elektrofizjologiczne w przedsionkach polegają głównie na zaburzeniach refrakcji i przewodnictwa, uwarunkowanych na poziomie molekularnym zmianami ekspresji kanałów jonowych. To powoduje skrócenie czasu refrakcji i utratę zdolności przedsionka do zmiany częstości rytmu. Elementem przebudowy indukującej arytmie są również miejscowe zaburzenia przewodnictwa wynikające ze zmiany dystrybucji białek połączeń komunikacyjnych. Utrata synchronii przedsionkowo-komorowej, zaburza prawidłowe napełnianie komór serca i powoduje zmniejszenie rzutu serca o około 20%. [76]

Mechanizmem odpowiedzialnym za podwyższone ryzyko AF jest zmiana potencjału czynnościowego komórek w przedsionkach serca, ich przebudowa i zmienna penetracja defektów genetycznych. Przebudowa przedsionków serca wynikająca ze wzmożonej aktywności fibroblastów i włóknienia, występuje wcześniej niż kliniczne objawy AF. Miejscowa niejednorodność przewodzenia wynikająca z włóknienia, nacieczenia mięśnia sercowego tkanką tłuszczową oraz komórkami reakcji zapalnej, a także przerost i martwica mięśnia przedsionków sprzyjają fali re-entry i utrzymywaniu się arytmii. Remodeling mięśnia przedsionków, zwiększona ekspresja czynników protrombogenicznych na powierzchni komórek, wzmożona aktywacja płytek krwi, nieprawidłowe opróżnianie lewego przedsionka i uszka stanowią podstawę środowiska prozakrzepowego. W przedsionkach, które uległy remodelingowi, jednym z czynników leżących u podłoża ektopii i wystąpienia AF jest zwiększona fosforylacja białek, biorących udział w gospodarce jonami wapnia. Skutkuje to zwiększeniem aktywności wyzwalanej. Poza mechanizmem zwiększonej aktywności wyzwalanej istnieje zjawisko *reentry*. Oba te procesy zachodzą w ogniskach arytmogennych w żyłach płucnych. Poza wymienionymi czynnikami indukcji AF istnieje teoria

podtrzymywania arytmii przez liczne, niezależne małe fale pobudzenia rozprzestrzeniające się w mięśniu przedsionków w sposób chaotyczny.

Mimo, że migotanie przedsionków jest częstą arytmia, to wiedza na temat elektrofizjologicznych mechanizmów jest niekompletna. Migotanie przedsionków jest skutkiem złożonej interakcji między czynnikami wyzwalającymi, a podłożem potrzebnym do podtrzymywania arytmii. Dlatego wyróżnia się migotanie przedsionków ogniskowe i nawrotne (nieogniskowe) co ma znaczenie przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Ogniskowe AF jest inicjowane przez pobudzenia powstające najczęściej w komórkach mięśniowych końcowych odcinków żył płucnych. Przez istniejące przepusty szybkie wyładowania ogniskowe docierające do przedsionka są przewodzone niejednorodnie prowadząc do wystąpienia AF. Sprzyja temu niejednorodne środowisko okolicy ujścia żył płucnych i tylnej ściany lewego przedsionka, będące następstwem złożonej geometrii ułożenia włókien mięśniowych w tej okolicy. Rzadziej aktywność ogniskowa powstaje w żyłach głównej górnej lub dolnej, zatoce wieńcowej, grzebieniu granicznym lub więzadle Marshalla. Z punktu widzenia elektrofizjologicznego, aktywność ogniskowa może być efektem patologicznego automatyzmu, aktywności wyzwalanej lub mikro-reentry. Ten mechanizm dominuje w napadowym migotaniu przedsionków.

W przetrwałym lub utrwalonym migotaniu przedsionków zazwyczaj współistnieje choroba strukturalna serca, co stwarza warunki do podtrzymywania arytmii w przedsionkach. Wskazuje się na liczny udział elektrofizjologicznych mechanizmów, takich jak powstawanie licznych krążących fal pobudzenia, aktywność fali typu rotor, o zmieniającym się i skracającym obwodzie, a także powstające lokalnie w przedsionku aktywności o dużej częstotliwości. Choroba podstawowa, a także migotanie przedsionków prowadzi do elektrycznej i strukturalnej przebudowy przedsionków, co sprzyja utrwalaniu arytmii. Ponadto ważną rolę

odgrywają czynniki modulujące takie jak czynność układu wegetatywnego, zaburzenia elektrolitowe, hormonalne i inne. [65, 66, 13, 16]

1.5.1. CZYNNIKI RYZYKA GENETYCZNE

Komponentą patogenezы AF niezależną od chorób sercowo-naczyniowych jest dziedziczenie. W poszukiwaniu determinantów genetycznych migotania przedsionków wykorzystano cały arsenał genetyki - od klasycznych badań dziedziczenia rodzinnego (genetyka Mendelianowa), przez badania asocjacyjne nad kandydującymi polimorfizmami pojedynczych nukleotydów (CGAS, candidate gene association studies), po sekwencjonowanie całego genomu, t.zw. GWAS (genome wide association studies). [84 79, 5, 93] Migotanie przedsionków jest chorobą wielogenową. Prawdopodobnie większość przypadków arytmii wymaga aktywacji nieprawidłowych szlaków transkrypcji w wielu miejscach jednocześnie. Wykryto pojedyncze mutacje genów, odkryto defekty genów kodujących białka kanałów potasowych (*ABCC9*(I_{KATP}), *HCN4*(I_f), *KCNA5*(I_{Kur}), *KCND3*(I_{Ks}), *KCNE1*(I_{Ks}) *KCNE2*(I_{Ks}), *KCNE3*(I_{Ks}), *KCNE4*(I_{Ks}), *KCNE5*(I_{Ks}), *KCNH2*(I_{Kr}), *KCNJ2*(I_{K1}), *KCNJ5*(I_{KAch}), *KCNJ8*(I_{KATP}), *KCNN3*(I_{AHP}), *KCNQ1*(I_{Ks}) które powodują zaburzenia homeostazy na poziomie komórkowym. [80, 84, 49, 5] Ponadto także geny kodujące białka czynników transkrypcyjnych- *CUX2*, *GATA4*, *GATA5*, *GATA6*, *HAND2*, *NKX2-5*, *NKX2-6*, *PITX2*, *PRRX1*, *SHOX2*, *SOX5*, *TBX5*, *ZFHX3* oraz geny kodujące białka komponenty strukturalne miokardium: *CAV1*, *GJA1*, *LMNA*, *MYH6*, *MYL4*, *NEBL*, *SYNE2*, *SYNPO2L*. [27, 5]

Aspekt genetyczny nabiera istotnego znaczenia w wytłumaczeniu AF występującego u osób młodych, z tzw. przedwczesnym migotaniem przedsionków, u których migotanie przedsionków wiązane jest z dziedzicznie występującymi kanałopatiami oraz kardiomiopatiami. Obecnie szacuje się, że około 33% wszystkich

przypadków AF warunkowane jest nosicielstwem odpowiednich wariantów genetycznych. W tej grupie wiekowej, częściej niż u osób starszych, nie stwierdza się żadnego ze stanów predysponujących do arytmii i rozpoznawane jest samotne migotanie przedsionków. W ostatnich latach wykazano, że u 1/3 osób z samotnym migotaniem przedsionków arytmia ma charakter rodzinny (t.zw. familial atrial fibrillation) o słabo udokumentowanym, heterogennym podłożu genetycznym i zmiennej manifestacji klinicznej. [57, 84] Obecnie uznano, że nie należy stosować określenia: izolowane migotanie przedsionków. Z kolei obciążający wywiad rodzinny zwiększa ryzyko wystąpienia arytmii u potomstwa o 80%. [65] Zidentyfikowano mutacje w ponad 30 różnych genach, mogące być przyczyną AF albo w postaci izolowanej arytmii, albo w zespołach arytmogennych takich jak: zespół wydłużonego QT, skróconego QT, zespołu Brugadów lub rodzinne kardiomiopatie. Opisywano mutacje genów kodujących podjednostki kanałów potasowych prowadzące do wzmocnienia funkcji tych kanałów, czego efektem jest skrócenie potencjału czynnościowego i refrakcji komórek przedsionków. [84, 67] Rodzinne migotanie przedsionków wykazuje dziedziczenie autosomalnie dominujące. [55]

Polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (SNP, single nucleotide polymorphism), które modyfikują ryzyko AF nawet 7-krotnie, zlokalizowano na chromosomie 4q25 w pobliżu genu *PITX2* (*PITX2*; Paired-like homeodomain transcription factor 2). Zarówno wariant *PITX2* jak i *PRRX1* towarzyszyły migotaniu przedsionków w wielu opublikowanych badaniach. [69] W modelu mysim gen *PITX2c* bierze udział w formowaniu żył płucnych, które są miejscem, skąd inicjowane są pobudzenia wyzwalające AF. Pierwszym SNP'em dla AF zidentyfikowanym w GWAS był rs22007331 genu *PITX2* zlokalizowany również na chromosomie 4q25. Stwierdzono, że obecności wariantu ryzykownego towarzyszy 30% zwiększenie ryzyka występowania nawracających częstoskurczów przedsionkowych po ablacji. [84] Również

polimorfizm SNP'u w genie *MinK*, kodującego podjednostki kanału potasowego I_{ks} wykazuje zwiększoną ekspresję u chorych z utrwalonym migotaniem przedsionków.

Dane z piśmiennictwa wskazują, że do AF mogą również predysponować polimorfizmy genu enzymu konwertującego angiotensynę oraz genu syntazy tlenu azotu. [65] Ponadto stwierdzono sześć mutacji w genach kodujących białka kanału sodowego, co powoduje opóźnioną repolaryzację i może być triggerem AF. Polimorfizmy zidentyfikowano w następujących genach - *SCN2B*, *SCN3B*, *SCN4B*, *SCN5A* i *SCN10A*. [84] Obiecującą metodą wyłumaczenia dalszych aspektów patofizjologii AF są badania epigenetyczne poświęcone genetycznie warunkowanym zmianom konformacji chromatyny, oznaczaniem domen związanych topologicznie (TAD), typowaniem promotorów, czy ocena miejsc ilościowej ekspresji RNA. Wykorzystując te techniki zidentyfikowano dalsze 104 warianty genetyczne powiązane z AF. [90] Za badaniami dokumentującymi coraz lepiej etiologię genetyczną AF, podążają badania próbujące udokumentować związek między pooperacyjnym migotaniem przedsionków (post-operative atrial fibrillation; POAF) i genetycznymi czynnikami ryzyka. W jednych z pierwszych CGAS nad POAF stwierdzono m.in. asocjację ze SNP'em rs22007331 genu *PITX2* z chromosomu 4q25. [15, 79]

W tym badaniu analizie poddano cztery najczęściej występujące SNP-y rs2200733, rs2220427, rs2634073 i rs10033464 genu *PITX2* w regionie 4q25, które towarzyszyły migotaniu przedsionków w ambulatoryjnej populacji w Europie. Przeprowadzono badanie, w którym uczestniczyli pacjenci, u których wykonano operację CABG, aby stwierdzić czy wariant chromosomu 4q25 może przewidywać nowo wykryte pooperacyjne migotanie przedsionków. Trzy pierwsze SNP-y towarzyszyły AF nie tylko pacjentom w badaniu ambulatoryjnym, ale stwierdzono je także w grupie z pooperacyjnym migotaniem przedsionków. Natomiast SNP rs10033464 nie został odnotowany w grupie z POAF. [15, 47] Chociaż według innych

autorów tylko SNP- rs2200733 i rs10033464 są wskazywane jako towarzyszące migotaniu przedsionków i były obserwowane w populacjach w Islandii, Szwecji, USA i Chin. [48]

1.5.2. CZYNNIKI RYZYKA KLINICZNE

Czynniki ryzyka predysponujące do wystąpienia migotania przedsionków można podzielić na klasyczne, nowe i nieudokumentowane (Tabela 2). [26]

TABELA 2

PODZIAŁ CZYNNIKÓW RYZYKA WYSTĄPIENIA MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW NA KLASYCZNE, NOWE I NIEUDOKUMENTOWANE.

KLASYCZNE	NOWE	NIEUDOKUMENTOWANE
<ul style="list-style-type: none"> • Wiek • Płeć • Nadciśnienie tętnicze • Choroba niedokrwienna serca • Wady zastawkowe serca • Niewydolność serca • Zaburzenia elektrolitowe • Nadczynność tarczycy 	<ul style="list-style-type: none"> • Wady wrodzone • Kardiomiopatie • Zespoły preekscytacji • Blok A-V I stopnia • Zapalne i naciekowe choroby mięśnia sercowego • Choroby osierdzia • Otyłość • Obturacyjny bezdech senny • POCHP • Krwawienie podpajęczynówkowe • Udar mózgu • Czynniki genetyczne 	<ul style="list-style-type: none"> • Subkliniczna miażdżycy • Wysokie prawidłowe ciśnienie tętnicze krwi • Przewlekła choroba nerek • Nadmierny wysięk wytrzymałościowy • Wysoki wzrost • Wysoka masa urodzeniowa • Rasa biała

1.5.2.1. CHOROBY WSPÓLISTNIEJĄCE

Oprócz uwarunkowań genetycznych, istnieją również zewnętrzne czynniki ryzyka wystąpienia migotania przedsionków, które można podzielić na te pochodzenia sercowo-naczyniowego takie jak: niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze, wada zastawkowa serca oraz pozostałe: choroby tarczycy, przewlekła choroba nerek, cukrzyca, wiek, otyłość, palenie tytoniu, spożycie alkoholu, nadmierna aktywność fizyczna. [71]

W EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) prowadzonym w 9 krajach Unii Europejskiej, także w Polsce, stwierdzono korelację z następującymi chorobami współistniejącymi: nadciśnienie tętnicze – 71%, choroba wieńcowa – 36% (przebyty zawał mięśnia sercowego u połowy pacjentów), niewydolność serca – 47%, wada zastawkowa – 63%, kardiomiopatia rozstrzeniowa – 11%, kardiomiopatia przerostowa – 4%, inne choroby serca – 8%, przewlekła choroba nerek – 13%, przewlekła obturacyjna choroba płuc – 11%, cukrzyca – 21%, niedoczynność tarczycy – 7%, oraz nadczynność tarczycy – 3%. [65]

Związek migotania przedsionków z chorobą wieńcową, niewydolnością serca, zastawkowymi wadami serca i cukrzycą zauważono już w latach 80 i 90-tych ubiegłego wieku. Ocena wpływu każdego z tych czynników bywa trudna, ponieważ u chorego występuje najczęściej kilka z nich. Ich działanie wzajemnie się na siebie nakłada. Częstość występowania choroby wieńcowej u chorych z migotaniem przedsionków wynosi od 18 - 34%, według EORP-AF – 36%. Niedokrwienie mięśnia sercowego predysponuje do wystąpienia migotania przedsionków, czy innych zaburzeń rytmu serca, ale także AF może nasilać objawy choroby wieńcowej. W przypadku ostrego zespołu wieńcowego (ACS; acute coronary syndrome) do rozwoju migotania przedsionków dochodzi w 20% przypadków. Migotanie przedsionków powoduje utratę hemodynamicznej komponenty skurczu przedsionków, następuje

zmniejszenie wypełnienia komór w okresie późnorozkurczowym, dochodzi do spadku pojemności wyrzutowej serca o 25% i nasilenia objawów niewydolności serca. W trakcie arytmii z szybką częstością akcji komór, skróceniu ulega okres rozkurczu, zwiększa się dług tlenowy, dochodzi do poszerzania strefy niedokrwienia i martwicy mięśnia sercowego. Migotanie przedsionków wiktające ACS wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością wewnątrzszpitalną i odległą. [26,12] Dane z Framingham Heart Study (FHS) pokazały, że wystąpienie zawału mięśnia sercowego towarzyszyło występowaniu migotania przedsionków u mężczyzn, ale nie u kobiet. Późniejsze analizy z tego badania wykazały znaczący wzrost ryzyka AF związany z wiekiem i płcią.

Fakt częstego współistnienia AF z niewydolnością serca związane jest z upośledzeniem czynności skurczowej i rozkurczowej serca. Niewydolność serca zwiększa ryzyko wystąpienia AF około 5-krotnie, u co dziesiątego chorego z AF rozwija się kardiomiopatia tachyarytmiczna. [44, 76, 96] W badaniu SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) obejmującym 6517 pacjentów z HF, współwystępowanie AF wiązało się z 1,34-krotnym niezależnym od innych czynników, wzrostem ryzyka zgonu z wszystkich przyczyn. [76]

Znaczenie cukrzycy jako klasycznego czynnika usposabiającego do wywołania migotania przedsionków podważyła subanaliza projektu badawczego Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in European Analyses (BiomarCaRE) [60] Według niektórych danych cukrzyca stanowi niezależny czynnik ryzyka powikłań zakrzepowozatorowych u chorych z AF. [71] Dane z badania ARIC (ARIC; Atherosclerosis Risk in Communities) jednoznacznie wykazały, że cukrzyca i zła kontrola glikemii są niezależnymi czynnikami ryzyka AF. [18] Cukrzyca w analizie EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) występowała u 21% pacjentów z AF. FHS wykazało, że mężczyźni z cukrzycą mają o 40% większe ryzyko wystąpienia migotania przedsionków, a kobiety o 60%. Szacuje się, że u pacjentów z cukrzycą

rośnie o 3% rocznie ryzyko wystąpienia AF. U pacjentów, u których cukrzyca trwała >10 lat ryzyko AF wynosiło 64%, a u pacjentów, u których cukrzyca trwała ≤5 lat ryzyko wynosiło tylko 7%. Nietolerancja glukozy i insulinooporność pośredniczą w powstawaniu substratu do wywołania AF, powodują stres oksydacyjny i wpływają na gorszą funkcję mitochondriów, co prawdopodobnie doprowadza do zmiany elektrycznej i strukturalnej mięśnia sercowego. [84, 18]. W jednym z badań klinicznych wykazano, że leczenie metforminą znacząco redukuje nowo wykryte migotanie przedsionków u pacjentów z cukrzycą typu 2. Niemym epizodom AF sprzyja współistniejąca dysfunkcja układu autonomicznego, co sugeruje możliwość rutynowego badania przesiewowego w kierunku AF u chorych na cukrzycę. Częstość AF jest ≥2-krotnie większa u chorych na cukrzycę w porównaniu z osobami bez cukrzycy, a częstość występowania AF zwiększa się wraz ze wzrostem nasilenia powikłań mikronaczyniowych (retinopatia, choroby nerek). [38]

Nadciśnienie tętnicze jest głównym czynnikiem ryzyka migotania przedsionków, a im wyższe wartości ciśnienia, głównie skurczowego, tym zależność jest większa. [26] Każdy wzrost SBP (SBP; systolic blood pressure) o 10 mmHg powoduje wzrost ryzyka wystąpienia migotania przedsionków. FHS wykazało, że nie tylko II - IV stadium nadciśnienia (SBP >160 mmHg, DBP >95 mmHg; DBP - Diastolic blood pressure) wiąże się ze znaczącym wzrostem ryzyka wystąpienia migotania przedsionków, ale także graniczne SBP wiąże się z ryzykiem wystąpienia AF. [18] Niewłaściwie kontrolowane nadciśnienie tętnicze może istotnie przyczyniać się do nawrotów arytmii. Nadciśnienie według EORP-AF występowało u 71% chorych z AF. FHS wykazało ograniczoną wartość badania średniego ciśnienia tętniczego (MAP; mean arterial pressure). Dowiedziono za to, że ciśnienie tętna (pulse pressure) w wysokim stopniu koreluje z ryzykiem wystąpienia AF. [84] Każdy wzrost o 20 mmHg w wartości ciśnienia tętna powoduje wzrost ryzyka wystąpienia AF 1,26-krotnie. Wyższe ciśnienie tętna jest

zastępczym pomiarem świadczącym o sztywności ścian proksymalnej części aorty, które występuje częściej z wiekiem. [51] Nadciśnienie tętnicze przyczynia się do powiększenia lewego przedsionka, powoduje przerost mięśnia lewej komory i niewydolność rozkurczową. [84] Ponadto aktywuje układ renina-angiotensyna. Angiotensyna II przyczynia się do włóknienia i przerostu mięśnia przedsionka.

Kolejna grupa chorych, u których zaostrenie jak i farmakoterapia zaostrenia choroby mogą wywołać napad AF z szybką akcją komór, który może być trudny do leczenia, to pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP). POCHP według badań EORP-AF występowało u 11% chorych z AF.

Kolejnym czynnikiem ryzyka jest nieprawidłowa funkcja nerek. PCHN może występować u 40–50% chorych z AF. U pacjentów z AF czynność nerek może się z czasem pogarszać, a obniżenie klirensu kreatyniny jest lepszym niezależnym czynnikiem prognostycznym udaru niedokrwienego mózgu, zatorowości systemowej i krwawień niż zaburzenia czynności nerek same w sobie. [38] Pacjenci z AF mają wyższe ryzyko rozwoju PCHN. Chociaż w badaniu EORP- AF przewlekłą chorobę nerek (PChN) stwierdzono u 13% pacjentów, to w badaniu ARIC wykazano, że nieprawidłowa funkcja nerek i obecność albuminurii są niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia migotania przedsionków. AF współwystępuje u 15–20% pacjentów z PCHN u których, wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością.

1.5.2.2. WIEK, PŁEĆ, BMI

Wiek jest czynnikiem niemodyfikowalnym. Stanowi jeden z podstawowych elementów zwiększających ryzyko migotania przedsionków. Z danych epidemiologicznych wynika, że AF rzadko występuje u osób poniżej 60 r.ż. Wyżej tej granicy częstość zaczyna rosnąć. W populacji osób <50 r.ż. wynosi 0,1%, a >75 r.ż. jest

oceniana na 10% i zwiększa się nawet do 18% po 85 r.ż. [65] Średni wiek pacjentów z AF to 75 lat, przy czym możliwość pojawienia się arytmii u mężczyzn jest 1,5-krotnie większa niż u kobiet. Wraz z wiekiem postępuje przebudowa anatomiczna przedsionków, za którą odpowiadają procesy włóknienia i stłuszczenia oraz zmiany wewnątrzkomórkowe. Prowadzi to do powiększenia lewego przedsionka. [95] Migotanie przedsionków częściej rozpoznaje się u mężczyzn niż u kobiet w proporcji 2:1, a pierwszy epizod u kobiet występuje 10 lat później niż u mężczyzn. Analiza kanadyjskiego badania kohortowego opublikowanego w 2017 roku z populacją liczącą 148.000 pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków w 3 letnim okresie obserwacyjnym wykazała, że kobiety nie są bardziej zagrożone udarem mózgu, a śmiertelność i powikłania krwotoczne są częstsze u mężczyzn. [74, 84] O ścisłej korelacji częstości występowania AF z wiekiem świadczą takie wyniki badania populacyjnego ROTTERDAM, gdzie wykazano, że zależność od płci i zapadalność na AF, stopniowo wzrasta osiągając maksymalną wartość u osób 80-letnich. W każdej grupie wiekowej częstość AF była wyższa u mężczyzn. Podobnie jak w badaniu FRAMINGHAM stwierdzono, że rosnący odsetek chorych cierpiących na AF będzie istotnym problemem zdrowia publicznego. [44, 46] Ponadto kobiety z migotaniem przedsionków mają częściej chorobę zastawkową serca, a mężczyźni z AF częściej chorobę wieńcową. [92]

W ostatnich kilku dekadach dostrzeżono również zależność migotania przedsionków od otyłości, szczególnie u mężczyzn. [26] W przeciągu ostatnich 40 lat średni BMI u mężczyzn zwiększył się z 21,7 do 24,2 kg/m² oraz z 22,1 do 24,4 kg/m² u kobiet. Przy czym prawidłowa masa ciała to BMI <25 kg/m², nadwaga to BMI 25–30 kg/m², a otyłość to BMI ≥31 kg/m². Ponadto, zwiększyła się powszechność otyłości z 3,2% do 10,8% u mężczyzn oraz z 6,4% do 14,9% u kobiet. [51] Stwierdzono występowanie otyłości u 20-35% pacjentów z AF. [95] U pacjentów otyłych zwiększenie

ryzyka związanego z wystąpieniem AF wiąże się z powiększeniem lewego przedsionka, zwiększeniem masy lewej komory i upośledzeniem funkcji rozkurczowej lewej komory. Analiza histologiczna ujawniła, że stłuszczenie, włóknienie oraz nacieki zapalne mięśnia sercowego zwiększają się wraz ze wzrostem masy ciała. Ryzyko wzrasta o około 8%, gdy wartość wskaźnika masy ciała zwiększa się o 1 kg/m². [80] Natomiast dane z FHS pokazały, że o 4% wzrasta ryzyko AF na każdą 1 jednostkę (kg/m²) wzrostu BMI. [18, 51] Dane z badania ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) wykazały, że nadwaga i otyłość (BMI ≥ 25 kg/m²) zwiększały występowanie incydentów AF o 18%, co udowodniło, że otyłość jest silnym czynnikiem ryzyka. [18] Stwierdzono również, że tkanka tłuszczowa w osierdziu wiąże się z występowaniem, ciężkością oraz nawrotem AF u pacjentów otyłych. [84] Znaczenie problemu wzrasta z rozpowszechnianiem się otyłości. Istnieją dowody, że u osób z różnymi modyfikowalnymi czynnikami ryzyka, prozdrowotna zmiana stylu życia, w tym utrzymanie prawidłowej masy ciała, może zapobiec wystąpieniu pierwszego epizodu migotania przedsionków. [8, 39] W najnowszych badaniach stwierdzono, że u osób z nadwagą i otyłością, systematyczna redukcja masy ciała ograniczała częstość nawrotów AF i umożliwiała utrzymanie rytmu zatokowego. [95, 84]

1.5.2.3. MEDIATORY REAKCJI ZAPALNEJ

Aktywacja kaskady zapalnej rozpoczyna się od chwili mechanicznego urazu przedsionków, jakim jest kaniulacja żylna przez prawy przedsionek. W modelach zwierzęcych wykazano, że podawanie prednizolonu, czy kolchicyny, zmniejszało odczyn zapalny i wpływało na redukcję częstości występowania migotania przedsionków. [40] W badaniu COPPS (Colchicine for Prevention of

Postpericardiotomy Syndrome) kolchicina znacząco redukowała występowanie POAF w porównaniu z grupą placebo. [12, 35] Ponadto u pacjentów otrzymujących kolchicynę szybciej powracał rytm zatokowy. Znaczenie kolchicyny w profilaktyce pooperacyjnego AF jest w trakcie badania (COP-AF; Colchicine For The Prevention Of Perioperative Atrial Fibrillation In Patients Undergoing Thoracic Surgery). [38] Ponadto, zastosowanie krążenia pozaustrojowego, które w większości badań jest czynnikiem predysponującym do wystąpienia AF, związane jest z aktywacją zapalną, przejawiającą się wzrostem białek ostrej fazy. [7, 19] Aktywacja procesu zapalnego i okołoperacyjny stan hiperadrenergiczny nie są uzależnione od stosowania KPU, jednak wydaje się, że KPU jest czynnikiem wpływającym na wzmożoną ekspresję zapalną. [64, 19] Dochodzi również do aktywacji dopełniacza i przebiega ona w dwóch fazach, pierwsza rozpoczyna się w momencie krążenia pozaustrojowego i wynika z kontaktu krwi z powierzchnią układu do KPU i jest tą alternatywną drogą aktywacji. Druga faza jest inicjowana poprzez podanie siarczanu protaminy i jest klasyczną drogą aktywacji. [59] Klasyczne czynniki ryzyka rozwoju AF w dużej mierze pokrywają się z czynnikami ryzyka choroby wieńcowej. Od momentu odkrycia wpływu reakcji zapalnej na rozwój choroby wieńcowej, zaczęto rozważać udział tego procesu w etiopatogenezie migotania przedsionków. Jedno z pierwszych badań dotyczących powiązania stanu zapalnego w postaci ostrego zapalenia osierdzia z arytmia opublikowano 30 lat temu. W jednym z pierwszych badań, w którym wysunięto hipotezę zapalnej przyczyny AF, było powiązanie najwyższego stężenia CRP w 2-3 dobie pooperacyjnej z dużym ryzykiem pojawienia się napadu migotania przedsionków. [19] W 2001 roku w kolejnym badaniu, udokumentowano wyższe wartości CRP niezwiązane z operacją w grupie pacjentów z AF w stosunku do grupy kontrolnej z rytmem zatokowym. Wartości CRP były dwukrotnie wyższe u osób z AF niż u pacjentów z rytmem zatokowym. [22] Ponadto w kolejnej metaanalizie stwierdzono,

że stężenia CRP, jak i IL-6, były znacząco wyższe w okresie przedoperacyjnym. W grupie pacjentów z POAF. Obserwowano również wyższe stężenie CRP w okresie pooperacyjnym u pacjentów z POAF. [94] Proces zapalny powinno rozważać się jako przyczynę, a nie wynik migotania przedsionków. W większości badań udokumentowano, że CRP jest przydatnym predyktorem nawrotów AF po kardiowersji i pooperacyjnego migotania przedsionków. Związek między AF, a zapaleniem został przedstawiony w kilku badaniach klinicznych, które pokazały, że wysokie stężenie markerów zapalnych, takich jak IL-6 czy TNF, także różnicuje pacjentów z arytmia lub bez niej. Badanie histologiczne bioptatów mięśnia sercowego dostarczyło silnych dowodów na współwystępowanie procesu zapalnego i tachyarytmii przedsionkowej. [31] U pacjentów z izolowanym AF, których porównywano z chorymi poddanymi operacji z zespołem WPW, częściej występowały nacieki zapalne, nekroza miocytów i włóknienie między miocytami przedsionków. [80] Krążenie pozaustrojowe jak i zabieg kardiochirurgiczny niezmiennie towarzyszy występowaniu ostrej reakcji zapalnej. Zwiększa się stężenie IL-6, IL-8, CRP, TNF-alfa oraz aktywowane są neutrofile i płytki krwi. Tak jak w pracy Frustaci wykazano, że szczyt występowania AF występuje w 2-3 dniu pooperacyjnym i współistnieje ze wzrostem poziomu CRP.

Z drugiej strony, wzrost CRP wiązał się z polimorfizmem $CRP+219G>A$. W pracy pacjenci z genotypem GG mieli o około 70% wyższe wartości CRP niż posiadacze alleli A. Jednak w tym badaniu nie stwierdzono, aby wyższe wartości poziomu CRP predysponowały do wystąpienia AF po operacji kardiochirurgicznej. [25]

1.5.2.4. FARMAKOTERAPIA

Optymalna farmakoterapia niewydolności serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową (heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF) ma wpływ na

prewencję wystąpienia migotania przedsionków. Istotny wpływ ma stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny I (ACE I) lub sartanów. W retrospektywnych analizach danych z dużych randomizowanych prób klinicznych stwierdzono mniejszą częstość występowania nowego AF u pacjentów leczonych inhibitorami ACE lub ARB w porównaniu z placebo. [6] Podobny efekt, ale nieco mniejszy, wykazano w grupie chorych z HFpEF. Stosowanie beta-adrenolityków wiąże się z 30% redukcją ryzyka wystąpienia AF u chorych z rytmem zatokowym i HFrEF. Ponadto w grupie objawowych chorych z HFrEF u których LVEF wynosi 35% lub mniej, zastosowanie eplerenonu pozwalało na dalszą redukcję ryzyka wystąpienia AF *de novo*, kiedy lek ten dołączano do inhibitorów ACE/ARB i beta-adrenolityków. [71, 50]

1.5.3. WIELKOŚĆ LEWEGO PRZEDSIONKA I FRAKCJA WYRZUTOWA

Powiększenie lewego przedsionka towarzyszy występowaniu poważnych powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z rytmem zatokowym. Ponadto wśród pacjentów z migotaniem przedsionków powiększenie lewego przedsionka może sugerować występowanie powikłań zakrzepowozatorowych, niezależnie od innych klinicznych znanych czynników ryzyka. [28]

TABELA 3

WARTOŚCI REFERENCYJNE WIELKOŚCI LEWEGO PRZEDSIONKA UZYSKANE W POPULACJI BADANIA FRAMINGHAM. [53]

METODY POMIAROWE	WARTOŚCI REFERENCYJNE	ŁAGODNE POWIĘKSZENIE	UMIARKOWANE POWIĘKSZENIE	CIĘŻKIE POWIĘKSZENIE
KOBIECY				
POMIAR LINIOWY (cm)	2,7-3,8	3,9-4,2	4,3-4,6	≥4,7
MĘŻCZYŹNI				
POMIAR LINIOWY (cm)	3,0-4,0	4,1-4,6	4,7-5,2	≥5,2

Makroskopowym wykładnikiem przebudowy przedsionków jest ich powiększenie, przy czym wielkość przedsionka koreluje z nasileniem arytmii i zależy od bodźca uszkadzającego. Dochodzi do przebudowy strukturalnej, a także elektrofizjologicznej i czynnościowej. Klinicznie wielkość lewego przedsionka rzutuje na prawdopodobieństwo utrzymania rytmu zatokowego po kardiowersji. (Tabela 3). Przebudowa czynnościowa w AF polega na utracie czynności skurczowej przedsionków. Kurczliwość ulega znacznemu osłabieniu, zmiany kurczliwości spowodowane krótkotrwałą arytmia są odwracalne. Jeżeli arytmia trwa dłużej przedsionki ulegają hibernacji, a odbudowa białek miocytów może trwać tygodnie, a nawet miesiące. W analizie klinicznych czynników ryzyka wystąpienia pooperacyjnego migotania przedsionków zwraca się uwagę na wielkość lewego przedsionka. U pacjentów, u których wystąpiło POAF, stwierdzono większą średnią wielkość LA. [97, 9]

Porównując występowanie POAF w różnych typach operacji kardiochirurgicznych stwierdzono, że ważnym czynnikiem są zmiany strukturalne lewego przedsionka. Zmiany takie jak: powiększenie przedsionków, włóknienie,

przerost komórek i cechy degeneracji komórkowej, obserwowano częściej u pacjentów z chorobą zastawki mitralnej niż u pacjentów z chorobą wieńcową serca. U pacjentów, u których przeprowadzono zabieg na zastawce mitralnej w porównaniu z pacjentami, u których wykonywano przeszłowanie naczyń wieńcowych stwierdzono większe włóknienie lewego przedsionka. W badaniach zauważono również, że powiększenie lewego przedsionka jest niezależnym czynnikiem związanym z ryzykiem wystąpienia POAF u pacjentów, u których wykonuje się operacje zastawkowe. [59, 14]

Powiększenie lewego przedsionka obserwuje się również u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością rozkurczową serca. [11] W zaawansowanej niewydolności rozkurczowej serca, a także w niedomykalności zastawki mitralnej, w odpowiedzi na podwyższone ciśnienie w lewym przedsionku dochodzi do strukturalnej przebudowy przedsionka, polegającej głównie na włóknieniu. To predysponuje do wystąpienia POAF. [34] Niewydolność serca i AF, doprowadzając do niekorzystnego remodelingu mięśnia sercowego i stymulacji neurohormonalnej wzajemnie na siebie oddziałują. Niezależnie od postaci niewydolności krążenia – HFpEF (heart failure with preserved ejection fraction – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową), czy HFrEF, AF pogarsza rokowanie i zwiększa śmiertelność. Niewydolność serca według EORP-AF występowała u 47% pacjentów z AF. [71]. Niewydolność serca zarówno skurczowa jak i rozkurczowa prowadzi do przeciążenia przedsionków. W warunkach zwiększonego obciążenia objętościowego jak i ciśnieniowego, mięśniówka przedsionków podlega mechanicznemu rozciągnięciu, co wydłuża czas i zaburza jednorodność przewodzenia elektrycznego, skraca okres refrakcji i nasila aktywność ektopową. Częstość migotania przedsionków zwiększa się wraz z zaawansowaniem skurczowej HF i wynosi od mniej niż 5% u pacjentów z niewydolnością I stopnia według NYHA (New York Heart Association) do 50% u chorych z objawami IV stopnia wg. NYHA. [75]

1.5.4. POOPERACYJNE MIGOTANIE PRZEDSIONKÓW

Pooperacyjne migotanie przedsionków (POAF, post-operative atrial fibrillation) rozpoznawane jest u chorych bez wcześniejszych epizodów AF w wywiadzie, u których przed operacją stwierdzono rytm zatokowy. Pooperacyjne migotanie przedsionków jest najczęstszą arytmią występującą w okresie pooperacyjnym i związane jest z przedłużonym pobytem na oddziale pooperacyjnym, przedłużoną hospitalizacją, wzrostem kosztów opieki szpitalnej, powikłaniami i wzrostem śmiertelności. Prawdopodobna patofizjologia związana jest z ostrymi czynnikami takimi jak: zapalenie, stres oksydacyjny w przedsionkach, duże napięcie układu współczulnego, zaburzenia elektrolitowe i przeciążenie objętościowe, być może wchodzące w interakcję z już uprzednio występującym substratem arytmii. [50, 77, 82] Okres okołoperacyjny może modulować i wpływać na czynniki wyzwalające AF i istniejące wcześniej przedsionkowe podłoże arytmii, zwiększając podatność przedsionków na wystąpienie AF. W wielu epizodach pooperacyjnego AF rytm zatokowy powraca samoistnie, a niektóre epizody AF są bezobjawowe. Pooperacyjne AF wiąże się z 4–5-krotnie większym ryzykiem nawrotu AF w ciągu następnych 5 lat. Wykazano również, że pooperacyjne AF jest czynnikiem ryzyka udaru mózgu, zawału serca i zgonu w porównaniu z pacjentami, u których po operacji nie wystąpiło AF. [38] Mimo postępów w technikach operacyjnych oraz rekomendacji, które mają na celu zapobiegać POAF, liczba epizodów migotania przedsionków w okresie pooperacyjnym utrzymuje się na niezmiennym poziomie od wielu lat. [34]

Dlatego tak ważne jest zrozumienie przyczyn POAF i zmniejszenie ryzyka jego wystąpienia. POAF jest poważnym powikłaniem operacji kardiochirurgicznej, które również w tej grupie pacjentów związane jest ze zwiększoną chorobowością oraz śmiertelnością, wydłuża pobyt pacjenta w szpitalu, a co za tym idzie podnosi koszty hospitalizacji. [14, 24, 34, 20] Większość epizodów migotania przedsionków w okresie

pooperacyjnym jest klinicznie niema. Tylko u 1/3 chorych stwierdzone jest kołatanie serca, osłabienie, zawroty głowy lub duszność.

W okresie pooperacyjnym przejściowe objawy migotania przedsionków występują u 15-40% pacjentów po operacjach przestawiania naczyń wieńcowych - CABG (coronary arterial bypass grafting), u 37-60% pacjentów po wykonanych zabiegach zastawkowych, u >60% chorych w przypadku operacji łączonych, oraz u 24% pacjentów po operacji przeszczepienia serca. Według niektórych źródeł częstość może sięgać nawet do 65%. [36] Migotanie przedsionków jest najczęściej występującą arytmia u chorych po CABG, a jej częstość jest różna w opublikowanych wynikach badań. W badaniach Favolarano, w grupie 100 chorych operowanych w latach 1967-1968 arytmia wystąpiła u 12% chorych. W analizie 40 randomizowanych badań, opublikowanych w latach 1985-1996 obejmujących 2270 chorych wykazano, że częstość występowania AF wynosiła 30%. W badaniach obserwacyjnych opublikowanych w XX wieku wykazano, że AF występuje u 17-30% chorych. [64, 73, 10, 12]

POAF po zabiegach kardiochirurgicznych rozwija się w 90% przypadków w przeciągu pierwszych 4 dni po operacji. Najwięcej przypadków POAF rejestruje się w 2 dniu pooperacyjnym. Pierwszy epizod AF trwa zwykle 7-8 h, a nawrót występuje u 40% chorych w ciągu 24 h. U 80% pacjentów wraca rytm zatokowy w ciągu 24 h po pierwszym napadzie AF. U 14% chorych utrzymują się zaburzenia rytmu nawet do 2 tygodni. [10] Mimo tego, że większość przypadków POAF występuje w ciągu pierwszego tygodnia po zabiegu operacyjnym, późny początek POAF jest niedoszacowany i występuje u 4% pacjentów wypisanych ze szpitala. [12] W innej pracy monitorującej 302 pacjentów przez 14 dni po wypisie po operacji kardiochirurgicznej, stwierdzono, że u 14% wystąpił incydent migotania przedsionków. [35, 91]

Ze względu na zagrożenia związane z migotaniem przedsionków w okresie pooperacyjnym włożono wiele wysiłku w identyfikację czynników ryzyka jego wystąpienia. Należą do nich: zaawansowany wiek, zastosowanie kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej (IABP; intra-aortic balloon pump), pooperacyjne zapalenie płuc oraz stosowanie wentylacji mechanicznej dłużej niż 24 godziny. Wydłużony załamek P oraz zwężenie prawej tętnicy wieńcowej powyżej 70%, świadczą również o wyższym prawdopodobieństwie rozwoju migotania przedsionków. W analizie klinicznych czynników ryzyka wystąpienia POAF zwraca się uwagę na wielkość lewego przedsionka. U pacjentów, u których wystąpiło POAF, stwierdzono większą średnią wielkość LA. [97, 9, 14] Pacjenci po zabiegach kardiochirurgicznych są podatni na POAF z powodu łagodnego, przejściowego, niejednorodnego zaburzenia przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym. Wysznuło m.in. hipotezę, że śródoperacyjne niedokrwienie przedsionka połączone z szybkim jego ogrzewaniem po zatrzymaniu serca za pomocą zimnej kardiopleginy może zaburzać refrakcję w jego obrębie i w ten sposób indukować POAF. [98, 14] Kolejne badania sugerują, że przedsionki utrzymują aktywność elektryczną podczas KPU, pomimo adekwatnego podania kardioplegii, co predysponuje do niedokrwienia i zwiększonej podatności na arytmię. [12, 21]

Porównując występowanie POAF w różnych typach operacji kardiochirurgicznych stwierdzono, że ważnym czynnikiem są zmiany strukturalne lewego przedsionka. Powiększenie przedsionków, włóknienie, przerost komórek i cechy degeneracji komórkowej, obserwowano częściej u pacjentów z chorobą zastawki mitralnej, niż u pacjentów z chorobą wieńcową serca. U pacjentów, u których przeprowadzono zabieg na zastawce mitralnej, w porównaniu z pacjentami, u których wykonywano CABG, stwierdzono większe włóknienie lewego przedsionka. W badaniach zauważono również, że powiększenie lewego przedsionka jest

niezależnym czynnikiem związanym z ryzykiem wystąpienia POAF u pacjentów, u których wykonuje się operacje zastawkowe. [59, 14]

Czynniki ryzyka predysponujące do wystąpienia migotania przedsionków po operacji kardiochirurgicznej można podzielić na przedoperacyjne, śródoperacyjne i pooperacyjne (Tabela 4). [10]

TABELA 4

CZYNNIKI RYZYKA POOPERACYJNEGO MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW (POAF).

PRZEDOPERACYJNE	ŚRÓDOPERACYJNE	POOPERACYJNE
<ul style="list-style-type: none"> • Zaawansowany wiek • Nadciśnienie tętnicze • Powiększenie przedsionka >40mm • LVEF < 40% • Choroba wieńcowa • Choroba zastawki mitralnej lub trójdzielnej • PCHN (GFR <30 ml/min/1,72 m²) • Otyłość • Palenie papierosów • Cukrzyca • Alkoholizm 	<ul style="list-style-type: none"> • Operacja na zastawce mitralnej • Zabieg w krążeniu pozaustrojowym • Pericardiotomia 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypowolemia • Hyperwolemia • Odstawienie B-blokerów • Odstawienie ACE-inhibitorów

Celem udowodnienia korelacji wystąpienia POAF badano kilka czynników ryzyka przedoperacyjnych, biomarkerów oraz wariantów genetycznych. W badaniach nad czynnikami ryzyka stwierdzono, że starszy wiek, powiększony wymiar

lewego przedsionka i niższa frakcja wyrzutowa wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia epizodu POAF. W dużym badaniu populacyjnym stwierdzono również, że funkcja prawej komory jest silnym wskaźnikiem wystąpienia nowego epizodu migotania przedsionków w okresie pooperacyjnym. W związku z rozwojem echokardiografii, monitorowanie jej funkcji w tym okresie jest możliwe. [87] Wiek jest niezależnym czynnikiem ryzyka POAF z powodu występowania w starszym wieku przebudowy w ścianie przedsionka, zmian w funkcjonowaniu kanałów jonowych, włóknieniu, zmian w systemowej odpowiedzi zapalnej. Starzenie jest ważnym czynnikiem ryzyka wystąpienia POAF, stwierdzono, że ryzyko u pacjentów powyżej 72 r.ż. jest 5-krotnie wyższe niż u pacjentów w wieku 55 i młodszych. Związane to jest z zależnym od wieku remodelingiem przedsionka powodującym włóknienie oraz anizotropię przewodzenia bodźców. [77] Powiększony wymiar lewego przedsionka może być wynikiem starzenia, płci oraz wielkości pacjenta. Ponadto niedomykalność mitralna, przetoka tętniczo-żylna i przeciek lewo-prawy, które zwiększają ciśnienie i objętość mogą powodować zwiększony wymiar lewego przedsionka. Takie czynniki ryzyka jak niewydolność serca, POCHP, nadciśnienie tętnicze, zawał mięśnia sercowego oraz cukrzyca również wiążą się z częstszym występowaniem POAF. [97, 61]

Wśród czynników śródoperacyjnych znaczenie ma, czy zabieg odbył się w KPU oraz ilość dystalnych graftów w operacjach CABG. Niektórzy autorzy donoszą, że użycie tętnicy piersiowej wewnętrznej do pomostowania tętnic wieńcowych zwiększa ryzyko wystąpienia arytmii w okresie pooperacyjnym. [64] U pacjentów z dłuższym czasem KPU i klemu aorty, częściej rozwija się POAF. [42] Zauważa się wzrost ilości nowych pooperacyjnych migotań przedsionków, mimo postępu w technikach operacyjnych, perfuzyjnych w trakcie krążenia pozaustrojowego i postępu w opiece pooperacyjnej i nowych lekach antyarytmicznych.

Mechanizm powstania POAF jest inny niż u pacjentów nie-chirurgicznych. Patogeneza obejmuje wiele składowych, między innymi: osierdziową i systemową odpowiedź zapalną, zwiększoną produkcję katecholamin, brak równowagi wegetatywnej i mobilizację płynu śródmiąższowego, co powoduje zmiany w objętości, ciśnieniu i środowisku neurohumoralnym w okresie pooperacyjnym. [61] Ponadto jedną z przyczyn występowania POAF jest utrzymująca się krew w osierdziu, która staje się źródłem wystąpienia wewnątrz osierdzia stresu oksydacyjnego i zapalenia. [83] Uważa się, że stan zapalny jest ważnym czynnikiem w patomechanizmie występowania migotania przedsionków w okresie pooperacyjnym. Po pierwsze, pacjenci z chorobą wieńcową często prezentują przewlekły stan zapalny w okresie przedoperacyjnym wiążący się z chorobami współistniejącymi. Po drugie, odpowiedź zapalna rozwijająca się w trakcie operacji wiąże się z szeregiem czynników takich jak uraz okołoperacyjny, KPU oraz poreperfuzyjne uszkodzenie narządów. Po trzecie, niedokrwienie mięśnia sercowego, reperfuzja i ponowne natlenienie, aktywują rozwijający się proces prozapalny. Badania wskazują na udział ostrej reakcji zapalnej na rozwój migotania przedsionków, które to dowody oparte są na związku leukocytozy (white blood cells; WBC) z występowaniem AF. Pacjenci z wyższą leukocytozą są bardziej predysponowani do wystąpienia AF. [42, 77] Ponadto zbadano związek POAF z poziomem CRP i interleukin, stwierdzając wyższe wartości u pacjentów z pooperacyjnym migotaniem przedsionków w porównaniu z pacjentami, którzy utrzymali rytm zatokowy. Analiza wykazała, że związek wartości CRP z występowaniem POAF, nie zależy od typu operacji - CABG, izolowana operacja zastawkowa, czy połączenie obu. Wykazano również, że CRP było pozytywnym predyktorem nawrotu migotania przedsionków po wykonanej kardiowersji w okresie okołoperacyjnym. W jednym z badań wykazano, że stosowanie leków przeciwzapalnych nie tylko zmniejsza poziom CRP, ale również zmniejsza częstość

występowania migotania przedsionków. W literaturze uważa się, że interleukiny mogą modulować funkcję układu krążenia poprzez różne mechanizmy, takie jak wpływ na remodeling lewej komory, zapoczątkowanie dysfunkcji skurczowej i zmianę odpowiedzi receptorów beta- adrenergicznych. W badaniach pokazano, że poziom IL-6 był znacząco wyższy u pacjentów z POAF w porównaniu z pacjentami, którzy utrzymali rytm zatokowy w okresie pooperacyjnym. Natomiast poziomy IL-8 i IL-10 w obu grupach pacjentów były na podobnym poziomie. Monitorowanie poziomu markerów stanu zapalnego jako pozytywnych predyktorów POAF, może pomóc w diagnozowaniu, przewidywaniu i monitorowaniu pooperacyjnego migotania przedsionków. [32, 19] Ponadto, w kolejnej pracy, w której udowodniono, że u pacjentów z POAF występował wyższy poziom CRP, badano wpływ podawania kortykosteroidów w okresie przedoperacyjnym na wystąpienie POAF. Sterydy mają działanie przeciwzapalne i zmniejszają reakcję zapalną. Porównano więc dwie grupy pacjentów. W grupie pacjentów, którzy otrzymali deksametazon, stwierdzono, że częstość występowania pooperacyjnego migotania przedsionków była niższa (19% v. 32%). [1] W kolejnej metaanalizie wykazano, że stosowanie beta-blokerów w okresie okołoperacyjnym miało wpływ na zmniejszenie występowanie migotania przedsionków. [86]

W badaniu prowadzonym w 3 szpitalach uniwersyteckich w Europie w latach 1999-2010 analizie poddano 17.622 pacjentów. Pooperacyjne migotanie przedsionków wystąpiło u 4561 chorych, co stanowiło 26,4% pacjentów. W zależności od typu operacji POAF wystąpiło u 23% chorych po operacji izolowanego CABG, u 31% chorych po operacji zastawkowej oraz u 40% chorych, gdzie operacja była łączona-operacja zastawkowa+CABG. [62] W 2014 roku opublikowano Post-operative (POAF) index – stworzoną na podstawie analizy właśnie tych 17 tysięcy pacjentów (Tabela 5).

TABELA 5

POAF INDEX

ZMIENNE	PUNKTY
WIEK	
60-69 LAT	1
70-79 LAT	2
>80 LAT	3
POCHP	1
HD LUB GFR <15 ml/min/1,73m ²	1
Operacja w trybie nagłym	1
Kontrapulsacja wewnątrzaoortalna	1
LVEF <30%	1
Operacja zastawkowa	1

W dużej metaanalizie wykazano, że pacjenci z pooperacyjnym AF byli obciążeni o 62% większym ryzykiem wczesnego udaru mózgu i o 37% większym ryzykiem udaru mózgu w obserwacji odległej w porównaniu z osobami bez pooperacyjnego AF (częstość udarów mózgu ≥ 1 roku wynosiła odpowiednio 2,4% i 0,4%). Stwierdzono także o 44% większe prawdopodobieństwo wczesnego zgonu i o 37% większe ryzyko śmiertelności w obserwacji odległej. [38] W jednym z badań wykazano, że pooperacyjne migotanie przedsionków wiąże się z 4-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia udaru w przeciągu 3 lat oraz 3-krotnym wzrostem śmiertelności ze wszystkich przyczyn. [52] W jednej z publikacji opracowano również nowy model czynników ryzyka przewidujący pooperacyjne migotanie przedsionków po operacji kardiochirurgicznej – COM-AF (new combined risk model) w którym uwzględniono:

wiek >75 r.ż. - 2 punkty, 65-74 r.ż. - 1 punkt, niewydolność serca - 2 punkty, płeć żeńska - 1 punkt, nadciśnienie tętnicze - 1 punkt, cukrzyca - 1 punkt, wcześniejszy epizod udarowy - 1 punkt. Powstał on z połączenia kilku skal, z których wybrano czynniki ryzyka o najwyższym stopniu prawdopodobieństwa wystąpienia AF [20]

2. CEL PRACY

Celem pracy jest identyfikacja czynników ryzyka sprzyjających wystąpieniu nowego napadu migotania przedsionków u pacjentów dorosłych poddawanych operacjom kardiochirurgicznym w krążeniu pozaustrojowym z uwzględnieniem zmiennych przedoperacyjnych, śródoperacyjnych i pooperacyjnych w populacji INFLACOR z analizą wybranych współzależności między zidentyfikowanymi czynnikami ryzyka.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1. RODZAJ BADANIA

Badanie INFLACOR było prospektywnym badaniem kohortowym przeprowadzonym na populacji n=525 dorosłych pacjentów poddanych pierwszorazowej operacji kardiochirurgicznej z użyciem krążenia pozaustrojowego w okresie od XI 2009 do IV 2011 roku w ośrodku akademickim, trzeciego stopnia referencji którego celem była ocena zależności między zmiennymi klinicznymi, 10 wytypowanymi polimorfizmami genów powiązanych z pooperacyjną reakcją zapalną i ośmioma wybranymi zespołami chorobowymi: 1) krwawieniem pooperacyjnym, 2) ostrą niewydolnością oddechową, 3) zawałem okołoperacyjnym, 4) sepsą, 5) ostrą niewydolnością nerek, 6) majaczeniem pooperacyjnym, 7) udarem i 8) migotaniem przedsionków. Włączani do badania byli pacjenci, którzy wyrazili pisemną, informowaną zgodę na udział w badaniu. Kryteriami wykluczającymi były: wiek <18 lat, wcześniejsza operacja kardiochirurgiczna, operacja bez użycia KPU, brak zgody pacjenta.

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę lokalnej niezależnej komisji bioetycznej (NKEBN/358/2007), protokół zarejestrowano w bazie ClinicalTrials.gov (NCT01020409), a sfinansowano z grantu NCN (N N403 1815 34). Niniejsza analiza poświęcona jest zależnościom między pooperacyjnym migotaniem przedsionków a badanymi zmiennymi.

3.2. GRUPA BADANA

Na potrzeby obecnej analizy wyłączono 3 chorych z powodu braku wystarczających danych. Następnie z badania wykluczono pacjentów z rozpoznaniem utrwalonym migotaniem przedsionków - n=111 (21,2%) oraz n=47 (9%) z rozpoznaniem napadowego migotania przedsionków. Analizę czynników ryzyka przeprowadzono na grupie n=364 (69,33%) pacjentów kohorty INFLACOR, porównując grupę pacjentów, u których wystąpił pierwszy incydent migotania przedsionków (NOAF) z grupą, w której nie obserwowano NOAF.

3.3. MIARY OCENY

Pierwotną miarą oceny było wystąpienie NOAF w przebiegu pooperacyjnym. Wtórnymi miarami oceny były: korelacja NOAF z wczesną chorobowością pooperacyjną: udarem mózgu, zawałem okołopooperacyjnym i ostrą niewydolnością krążenia, ostrą niewydolnością nerek, ostrym zespołem niewydolności oddechowej, majaczeniem pooperacyjnym, uogólnioną reakcją zapalną, a także śmiertelnością 30-dniową, 1-roczną i 5-letnią.

W poszukiwaniu zmiennych korelujących z NOAF analizie poddano zmienne kandydujące przed-, śród- i pooperacyjne. Spośród zmiennych przedoperacyjnych analizie poddano: zmienne demograficzne (wiek, płeć, BMI), obecność chorób współistniejących (cukrzyca, przewlekłej choroby nerek, POCHP, choroby wieńcowej, wczesnego zawału mięśnia sercowego, miażdżycy tętnic obwodowych, nadciśnienia tętniczego, przebytego udaru mózgu), przyjmowanych leków (kwasu acetylosalicylowego, statyn, beta-blokerów, inhibitorów ACE/ARB i innych), oraz wybranych parametrów laboratoryjnych krwi, takich jak: poziom kreatyniny i GFR, CRP i WBC. Na potrzeby niniejszej analizy listę zmiennych przedoperacyjnych uzupełniono o przedoperacyjne zmienne echokardiograficzne: wielkość lewego przedsionka i LVEF.

Spośród zmiennych śródoperacyjnych analizie korelacji z NOAF poddano: czas operacji, czas KPU i klemu aorty, rodzaj zabiegu, ilość przetoczonych preparatów krwi.

Spośród pooperacyjnych parametrów stanu klinicznego i laboratoryjnych w pierwszej dobie, analizie poddano: stężenie IL-6, ICAM1, rozpuszczonej w osoczu E-selektyny, CRP, CK-MB, WBC oraz wybrane polimorfizmy genowe.

Na potrzeby obecnej analizy, oprócz 10 SNP'ów genotypowanych w oryginalnym badaniu INFLACOR, przeprowadzono genotypowanie czterech dalszych, wybranych SNP'ów z najwyższym ilorazem szans (odds ratio; OR) i/lub ekspresją epigenetyczną, powiązanych z występowaniem AF w populacji ogólnej. Jednocześnie jako dodatkowe kryterium wyboru, do genotypowania przyjęto częstość allelu mniejszego (MAF; minor allele frequency) $\geq 20\%$. Przyjęte kryteria spełniły cztery SNP'y: rs67249485, rs2359171, rs11773845, rs883079. [90, 84, 93]

3.4. METODY STATYSTYCZNE

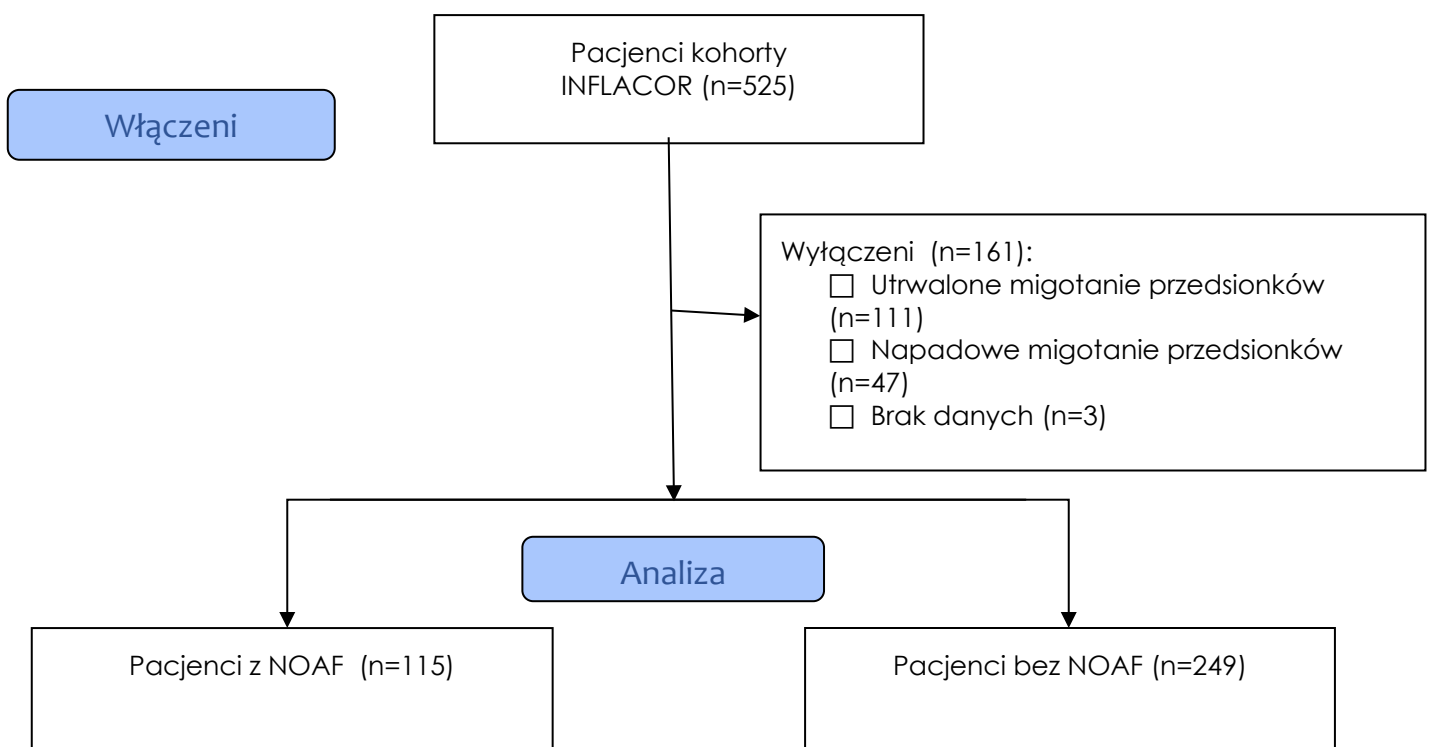
Identyfikację czynników ryzyka w analizie jednowariantowej przeprowadzono z wykorzystaniem testu t-Studenta/ANOVA dla zmiennych ciągłych o homogennym rozkładzie, zaś testu Kruskal-Wallis'a dla zmiennych ciągłych o rozkładzie niehomogennym. Rozkład zmiennych ciągłych analizowano testem Bartlett'a. Rozkłady zmiennych kategoriycznych porównywano testem chi kwadrat. Następnie, zmienne korelujące z NOAF z $p < 0,05$ poddano analizie zależności krzyżowych. Analizę zależności genetycznych przeprowadzono z porównaniem częstości allela ryzyka (risk allele frequency; RAF) oraz genotypów.

Zmienne niezależne poddano analizie metodą krokowej regresji wielowariantowej wstecznej, w poszukiwaniu modelu wielowariantowego pozwalającego na dyskryminację pacjentów w grupie ryzyka. W przypadku włączenia wariantów genotypowych korelujących z NOAF zastosowano korekcję Bonferroniego w celu uniknięcia porównań wielokrotnych.

4. WYNIKI

Spośród $n=364$ pacjentów poddanych analizie, pierwszorazowy napad migotania przedsionków (NOAF) w przebiegu pooperacyjnym odnotowano u $n=115$ (31,6%). Analizy porównawcze zmiennych kandydujących przeprowadzono pomiędzy grupami pacjentów ze stwierdzonym nowym pooperacyjnym migotaniem przedsionków (NOAF) i u których NOAF nie wystąpiło. (Rycina 2)

RYCINA 2



Legenda: Diagram CONSORT pacjentów włączonych do analizy (N=364). NOAF – new onset atrial fibrillation – nowy napad migotania przedsionków w przebiegu pooperacyjnym.

4.1. CZYNNIKI RYZYKA NOAF PRZEDOPERACYJNE

Analizie pod kątem występowania zależności z pooperacyjnym NOAF poddano łącznie 22 zmienne przedoperacyjne. Szczegółowe analizy przedstawiono w podziale na poszczególne grupy zmiennych, utrzymując numerację ciągłą pomiędzy poszczególnymi tabelami.

4.1.1. WIEK, PŁEĆ, BMI

Porównanie podstawowych danych demograficznych przedstawiono w tabeli nr 6. W porównywanych grupach N=147 (40,4%) to były kobiety, zaś N=217 (59,6%) to mężczyźni.

TABELA 6

ANALIZA JEDNOWARIANTOWA ZMIENNYCH PRZEDOPERACYJNYCH

L.P.	ZMIENNE	NOAF (+) n=115	NOAF (-) n=249	Wartość p
	DANE DEMOGRAFICZNE			
1.	PŁEĆ:			
	KOBIETY / MĘŻCZYŹNI - N, (%)	51 / 64 (44,4 / 55,6)	96 / 153 (38,6 / 61,4)	0,3000 ³
2.	WIEK - mediana (IQR) [lata]	69 (61-75)	63 (54-71)	0,0000²
	KOBIETY	73 (64-77)	68 (60-74)	0,0137²
	MĘŻCZYŹNI	66 (60-72)	60 (52-68)	0,0001²
3.	BMI (kg/m ² , średnia±SD)	28,3 ±4,7	26,8 ±4,8	0,0073⁻¹
	KOBIETY	29,1 ±4,9	27,1 ±5,3	0,0229⁻¹
	MĘŻCZYŹNI	27,6 ±4,6	26,7 ±4,7	0,1554 ⁻¹

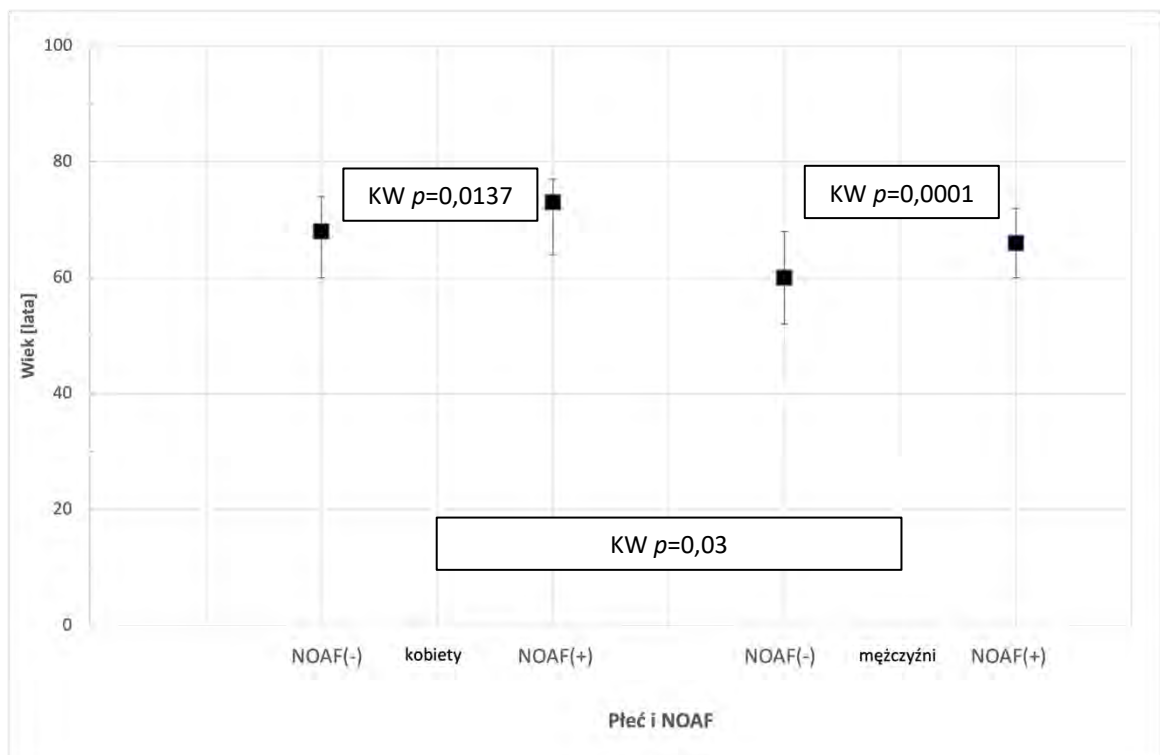
Legenda: 1 – test ANOVA; 2 – test Kruskal-Wallis'a; 3 – Mantel-Haenszel

Rozkład płci w grupie z NOAF(+) wynosił odpowiednio: kobiety N=51 (44,4%) i mężczyźni N=64 (55,6%), i nie różnił się istotnie od rozkładu w grupie z NOAF(-): kobiety

N=96 (38,6%) i mężczyźni N=153 (61,4%) - $p=0,3$. Mediana wieku w grupie pacjentów z NOAF(+) była istotnie wyższa (o 6 lat) niż w grupie NOAF(-). Przy czym mediana wieku kobiet była wyższa o 7 lat od mediany wieku mężczyzn. (Rycina 3) Ta zależność wieku od płci jest widoczna także w porównaniu grup NOAF(+)/(-) - mediana wieku mężczyzn z NOAF wynosiła 66 lat (IQR: 60-73) i była o 7 lat niższa od mediany wieku kobiet z NOAF – 73 lata (IQR: 64-77).

RYCINA 3

Wiek wg płci badanej grupy N=364 populacji INFLACOR.



Legenda: NOAF – new-onset atrial fibrillation; KW – test Kruskal-Wallis' a.

Średni BMI w grupie NOAF(+) wynosił 28,3 kg/m² i był istotnie wyższy o 1,5 kg/m² od BMI w grupie NOAF(-), gdzie wynosił 26,8 kg/m². Przy czym, w analizowanych grupach wyższe BMI stanowiło istotny czynnik ryzyka NOAF jedynie u kobiet. W analizie stratyfikowanej BMI nie stanowiło czynnika ryzyka NOAF u mężczyzn. (Tab. 6)

4.1.2. BADANIA LABORATORYJNE

Wyniki badań laboratoryjnych przedoperacyjnych pacjentów poddanych operacji kardiochirurgicznej, u których do czasu zabiegu operacyjnego nie stwierdzono nigdy zaburzeń rytmu serca podano w Tabeli 7. Nie stwierdzono istotnych różnic w badaniach przedoperacyjnych w obu badanych grupach.

TABELA 7

WYNIKI WYBRANYCH PRZEDOPERACYJNYCH PARAMETRÓW LABORATORYJNYCH WE KRWI W BADANEJ GRUPIE PACJENTÓW KOHORTY INFLACOR

L.P.	ZMIENNE	NOAF(+) n=115	NOAF(-) n=249	Wartość p
	BADANIA LABORATORYJNE			
4.	KREATYNINA [mg/dl] Mediana (IQR)	0,89 (0,78-1,12)	0,88 (0,75- 1,03)	0,2206 ²
5.	GFR [ml/kg/min] Mediana (IQR)	60 (58-60)	60 (60-60)	0,0483²
6.	WBC [G/l] średnia, ±SD	7,74 ±1,88	7,52 ±1,96	0,3301 ¹

Legenda: 1 – test ANOVA; 2 – test Kruskal-Wallis'a

Poziom kreatyniny w surowicy nie różnił się istotnie między badanymi grupami. Natomiast zakres IQR współczynnika filtracji kłębkowej był niższy w grupie z NOAF. Może to mieć związek z wiekiem, gdyż w regresji liniowej zależność eGFR od wieku była bardzo wyraźna (F=20,7; p=0,000007).

4.1.3. CHOROBY WSPÓLISTNIEJĄCE

Choroby współistniejące z NOAF, przedstawiono szczegółowo w Tabeli 8. Spośród analizowanych chorób przewlekłych największe prawdopodobieństwo

wystąpienia NOAF w okresie pooperacyjnym dotyczyło osób z rozpoznaną chorobą wieńcową. Osoby te miały ryzyko wystąpienia NOAF wyższe o blisko 10,2% od osób bez rozpoznanej choroby wieńcowej. (Tab. 8) Ta zależność była wyrażona jeszcze silniej dla mężczyzn. Spośród pozostałych chorób żadna nie korelowała istotnie z NOAF w badanej populacji.

TABELA 8

ZALEŻNOŚCI MIĘDZY CHOROBYMI WSPÓLISTNIEJĄCYMI U PACJENTÓW KOHORTY INFLACOR A POOPERACYJNYM NOWYM NAPADEM MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW (NOAF).

L.P.	ZMIENNE	NOAF(+) n=115	NOAF(-) n=249	Wartość p
	CHOROBY WSPÓLISTNIEJĄCE			
7.	PCHN [N] (%)	9 (7,8)	11 (4,4)	0,1852 ¹
8.	CAS [N] (%)	61 (53,0)	103 (41,4)	0,0376 ^{1a}
	KOBIETY n=147	22 (43,1) ²	38 (39,6) ²	0,6775 ¹
	MĘŻCZYŹNI n=217	39 (60,1) ³	65 (42,5) ³	0,0133 ^{1b}
9.	ACS <90 dni [N] (%)	7 (6,1)	5 (2,0)	0,0573 ²
10.	NT [N] (%)	92 (80,0)	183 (73,5)	0,1800 ¹
11.	POCHP [N] (%)	9 (7,8)	18 (7,2)	0,8400 ¹
12.	DM [N] (%)	29 (25,2)	47 (18,9)	0,1670 ¹

Legenda: NOAF – nowy napad migotania przedsionków w okresie pooperacyjnym; PCHN – przewlekła choroba nerek; CAS – coronary artery stenosis; ACS – acute coronary syndrome (ostry zespół wieńcowy); NT – nadciśnienie tętnicze; POCHP – przewlekła obturacyjna choroba płuc; DM – diabetes mellitus (cukrzyca); 1 – test Mantel-Henszel'a; 2 – test Fisher-Exact; a – OR=1,6; 95%CI: 1,03-2,5; 2 – procent kobiet z CAS odpowiednio w grupie NOAF(+) / NOAF (-); 3 – procent mężczyzn z CAS odpowiednio w grupie NOAF(+) / NOAF (-); b – OR=2,1; 95%CI: 1,16-3,9.

4.1.4. LEKI PRZYJMOWANE PRZED OPERACJĄ

Wyniki analiz zależności między lekami przyjmowanymi przewlekle przez pacjentów kohorty INFLACOR a NOAF przedstawiono w tabeli 9. (Tabela 9) Leki

hamujące aktywność angiotensyny, tj. inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę 2 (angiotensin 2 converting enzyme inhibitors – ACE-inhibitors) i blokery receptora angiotensyny (angiotensyn receptor blockers – ARB 's) – przeanalizowano rozdzielnie i łącznie.

TABELA 9

ZALEŻNOŚCI MIĘDZY LEKAMI PRZYJMOWANYMI PRZEZ PACJENTÓW KOHORTY INFLACOR A NOAF.

L.P.	ZMIENNE	NOAF(+) n=115	NOAF(-) n=249	Wartość p
	LEKI PRZYJMOWANE PRZED OPERACJĄ			
13.	ASA [N (%)]	65 (56,5)	106 (42,6)	0,0133 ^{1a}
14.	STATYNY [N (%)]	73 (63,5)	116 (46,6)	0,0027 ^{1b}
15.	B-BLOKERY [N (%)]	85 (73,9)	154 (61,9)	0,0244 ^{1c}
16.	ACE (n=184) [N (%)]	65 (56,5)	119 (47,8)	0,1219 ¹
	ARB (n=24) [N (%)]	7 (6,1)	17 (6,8)	0,7916 ¹
	ACE/ARB (n=208) [N (%)]	72 (62,6)	133 (53,4)	0,1006 ¹

Legenda: ASA – aspiryna (acetylosalicylic acid); ACE – angiotensin 2 converting enzyme; ARB – angiotensin receptor blocker; 1 – Mantel-Henszel; 2 – Fisher-Exact; a – OR=1,75, 95%CI: 1,12-2,75; b – OR=1,99, 95%CI: 1,27-3,15; c – OR=1,75, 95%CI: 1,08-2,87;

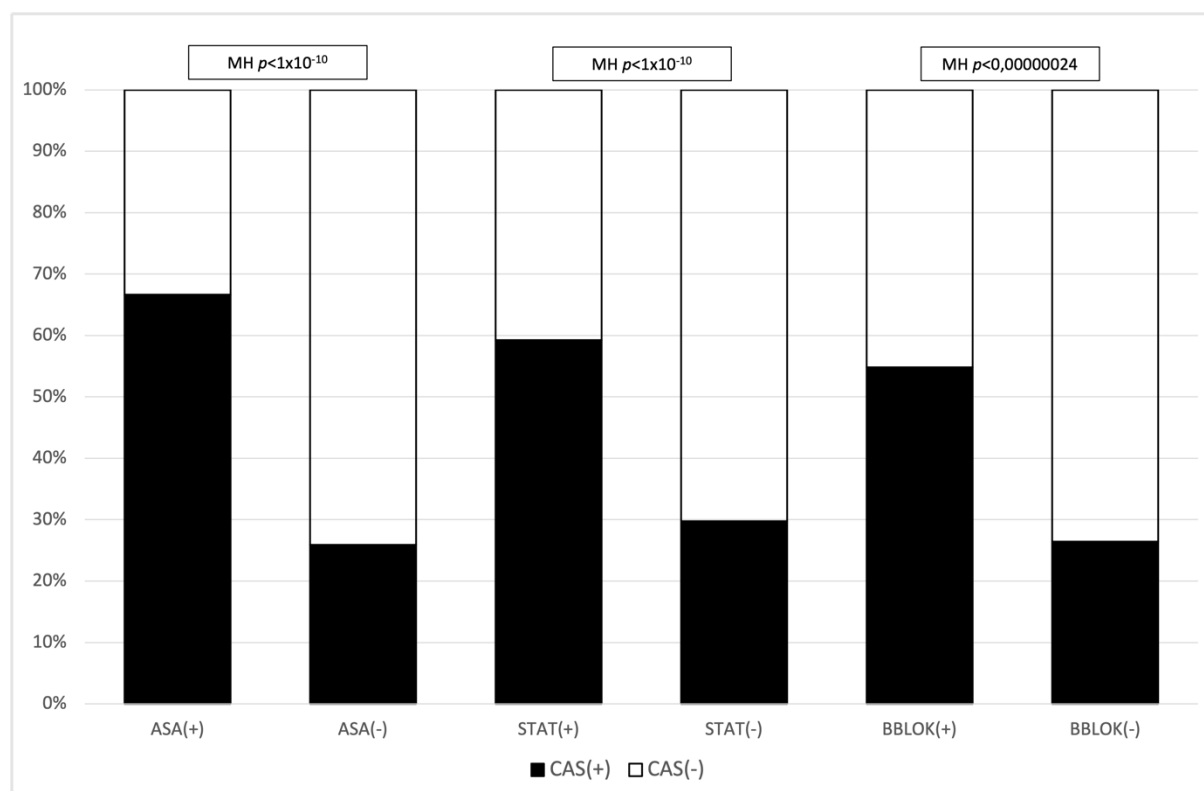
Najczęściej przyjmowaną grupą leków korelującą z NOAF w badanej grupie stanowiły leki blokujące receptor beta-adrenergiczny, t.zw. beta-blokery: n=239 (65,7%). W następnej kolejności pacjenci przyjmowali statyny i aspirynę – odpowiednio: n=189 (51,9%) i n=171 (47,0%). Zależności z przyjmowanymi lekami które korelowały z NOAF poddano wtórnej analizie z chorobą wieńcową, która jako jedyna z chorób przewlekłych okazała się istotnie korelować z pooperacyjnym NOAF. Zależności przedstawiono na Rycinie 4.

Statyny przyjmowało 68,3% pacjentów z CAS, a tylko 38,5% pacjentów bez CAS. Podobnie, aspirynę przyjmowało 69,5% chorych z CAS a tylko 28,5% pacjentów bez

rozpoznanej CAS. B-blokery przyjmowało 79,9% pacjentów z CAS, a 54% chorych bez rozpoznanej choroby wieńcowej. Chorzy z chorobą wieńcową w 62,2% przypadkach przyjmowali ACEi, chorzy bez CAS w 41% przypadkach. Nadciśnienie tętnicze w badanej grupie okazało się nie być czynnikiem ryzyka wystąpienia nowego migotania przedsionków, podobnie jak PCHN, POCHP, DM, ASO.

RYCINA 4

ZALEŻNOŚCI MIĘDZY LEKAMI WYKAZUJĄCYMI KORELACJĘ Z NOAF A CHOROBA WIEŃCOWĄ W POPULACJI INFLACOR.



Legenda: ASA – aspiryna; STAT – statyna; BBLOK – beta-blokery.

4.1.5. WIELKOŚĆ LEWEGO PRZEDSIONKA I LVEF

W analizowanej grupie pacjentów średnia wartość frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF – left ventricle ejection fraction) nie różniła się istotnie między pacjentami z NOAF – ani w analizie ogólnej, ani w stratyfikowanej według płci (Tabela 10)

TABELA 10

ZALEŻNOŚCI MIĘDZY FRAKCJĄ WYRZUTOWĄ LEWEJ KOMORY (LVEF) I WIELKOŚCIĄ LEWEGO PRZEDSIONKA (LA).

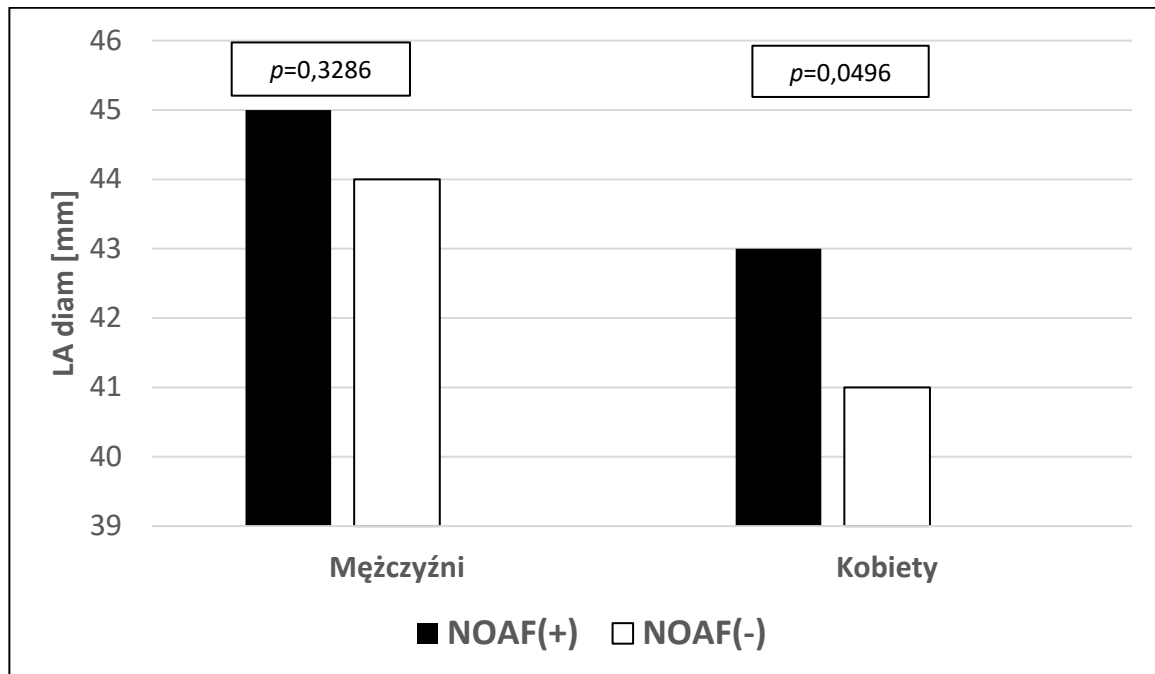
L.P.	ZMIENNE	NOAF(+) n=115	NOAF(-) n=249	Wartość p
	DANE ECHOKARDIOGRAFICZNE			
21.	LVEF [%] (średnia ±SD)	54 ±12	56 ±12	0,2158 ¹
	MĘŻCZYŹNI	52 ±12	54 ±12	0,2536 ¹
	KOBIETY	57 ±10	59 ±10	0,3336 ¹
22.	LA [mm] (średnia ±SD)	44 ±6	43 ±6	0,0972 ¹
	MĘŻCZYŹNI	45 ±7	44 ±6	0,3286 ¹
	KOBIETY	43 ±5	41 ±6	0,0496¹

Legenda: 1 – test ANOVA; 2 – test Kruskal-Wallis'a

Wynik badania echokardiograficznego wymiaru lewego przedsionka był dostępny dla n=217 pacjentów, w tym wynik badania kobiet n=86 i wynik badania dla mężczyzn n=116. Średni wymiar lewego przedsionka (LA – left atrium) był istotnie większy u kobiet z NOAF. (Rycina 5) Z kolei analiza ogólna nie wykazała istotnych różnic w wielkości LA.

RYCINA 5

PORÓWNANIE WIELKOŚCI LEWEGO PRZEDSIONKA U MĘŻCZYŹN I Kobiet W ZALEŻNOŚCI OD NOWEGO NAPADU POOPERACYJNEGO MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW (NOAF).



Legenda: LA diam – średnica lewego przedsionka; NOAF – napad nowego pooperacyjnego migotania przedsionków (new onset atrial fibrillation).

4.2. CZYNNIKI RYZYKA NOAF ŚRÓDOPERACYJNE

W poszukiwaniu zależności między pooperacyjnym NOAF a zmiennymi śródoperacyjnymi analizie poddano łącznie siedem danych śródoperacyjnych. Szczegółowe analizy przedstawiono w podziale na poszczególne grupy zmiennych utrzymując numerację ciągłą pomiędzy poszczególnymi tabelami. W analizowanej grupie wystąpienie NOAF korelowało znamienne z dłuższymi czasami: trwania operacji, krążenia pozaustrojowego (KPU), klemu poprzecznego na aorcie (czas niedokrwienia serca), oraz większą ilością przetoczonych preparatów krwi:

koncentratu krwinek czerwonych i osocza świeżo mrożonego. Zależności widoczne dla całej populacji wynikały jednak z silnych zależności dla mężczyzn. (Tabela 11)

TABELA 11

ANALIZA JEDNOWARIANTOWA ZALEŻNOŚCI MIĘDZY NOWYM NAPADEM POOPERACYJNEGO MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW A WYBRANYMI ZMIENNYMI ŚRÓDOPERACYJNYMI W WYBRANEJ GRUPIE PACJENTÓW (N=364) KOHORTY INFLACOR.

L.P.	ZMIENNE	NOAF(+) n=115	NOAF(-) n=249	Wartość p
1.	RODZAJ ZABIEGU [n] (%)			0,0251³
	1. O	2 (9,5)	19 (90,5)	
	2. V	43 (28,9)	106 (71,1)	
	3. VO	38 (34,2)	73 (65,8)	
	4. A	16 (37,2)	27 (62,8)	
	5. V2	13 (41,9)	18 (58,1)	
	6. V2O	3 (33,3)	6 (66,7)	
2.	CZAS OPERACJI [godz.] (średnia ± SD)	4,7 ±1,3	4,2 ±1,2	0,0013¹
	KOBIETY	4,3 ±1,1	4,0 ±1,1	0,2374 ¹
	MĘŻCZYŹNI	5,0 ±1,3	4,4 ±1,3	0,0007¹
3.	CZAS KRAŻENIA POZAUSTROJOWEGO [min] (średnia ± SD)	141 ±52	126 ±53	0,0097¹
	KOBIETY	123 ±41	121 ±41	0,7078
	MĘŻCZYŹNI	155 ±56	129 ±56	0,0017¹
4.	CZAS NIEDOKRWIENIA SERCA [min] (średnia ± SD)	93 ±36	81 ±36	0,0068¹
	KOBIETY	83 ±31	77 ±33	0,2672 ¹
	MĘŻCZYŹNI	100 ±38	84 ±38	0,0058¹
	PRZETOCZENIA SKŁADNIKÓW KRWI			
5.	KKCZ (j,średnia±SD)	2,70±1,75	2,09±1,97	0,0055¹
6.	FFP (j, mediana, IQR)	4(3-4)	3(2-4)	0,0034²
7.	KKP (j, średnia, ±SD)	1,70±3,01	1,25±2,70	0,1510 ¹

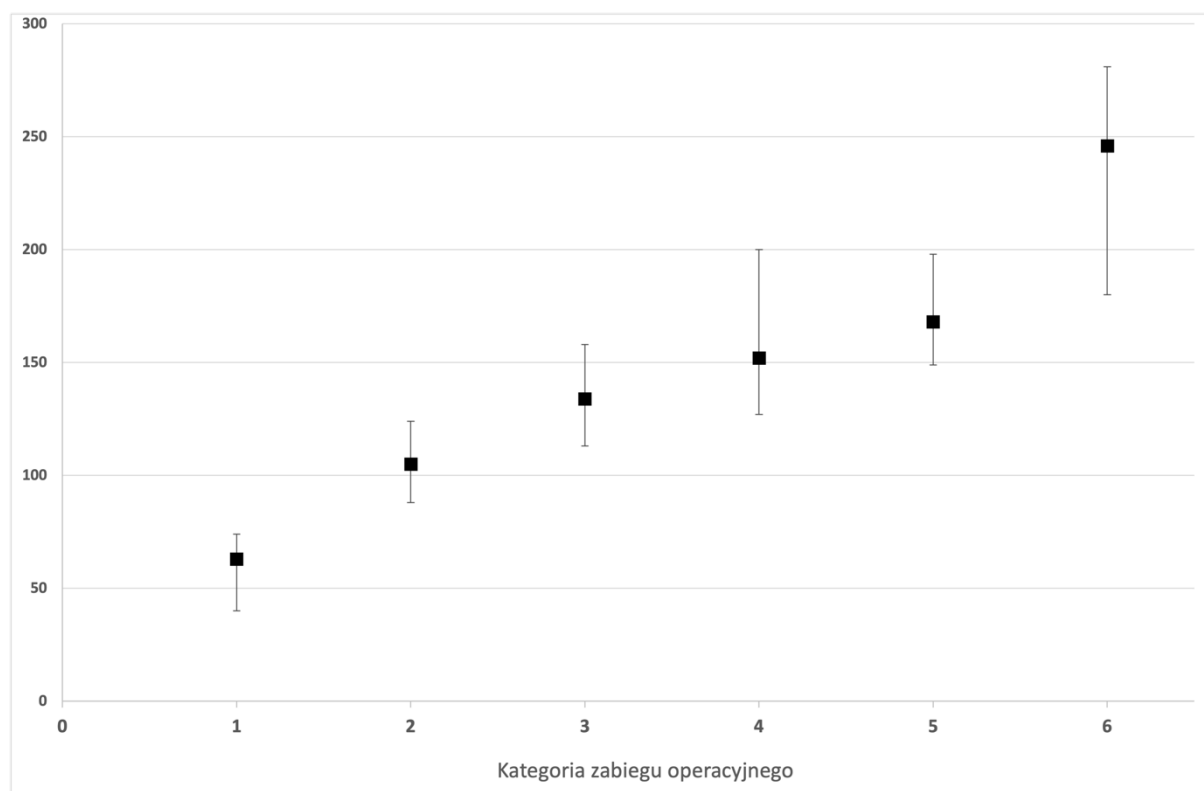
Legenda: NOAF – new onset atrial fibrillation (nowy napad migotania przedsionków);
1 – test ANOVA; 2 – test Kruskal-Wallis'a; 3 - test chi-kwadrat dla trendu.

Na potrzeby niniejszej pracy wyodrębniono sześć kategorii zabiegów chirurgicznych ponumerowanych wg. stopnia skomplikowania i wzrastającego czasu KPU: 1 – inne procedury (O – other; n=21, 5,8%), np.: wycięcie śluzaka przedsionka,

zamknięcie ASD, i in.; 2 – wymiana lub naprawa pojedynczej zastawki serca (V – valve single; n=149, 40,9%), 3 – wymiana lub naprawa pojedynczej zastawki serca połączona z dodatkową procedurą (VO – valve and other; n=111, 30,5%), np.: taką jak ablacja przedsionka, położenie pomostu do tętnicy wieńcowej, 4 – chirurgia aorty z/bez dodatkowej procedury (A – aorta; n=43, 11,8%), 5 – wymiana lub naprawa dwóch zastawek serca (V2 – two valves, n=31, 8,5%), 6 - wymiana/naprawa min. 2 zastawek serca połączona z dodatkową procedurą (V2O – two valves and other, n=9, 2,5%). Czasy operacji, KPU i klemu zależały od rodzaju operacji. (Rycina 6)

RYCINA 6

CZAS KRAŻENIA POZAUSTROJOWEGO W ZALEŻNOŚCI OD RODZAJU ZABIEGU KARDIOCHIRURGICZNEGO W BADANEJ GRUPIE (N=364) PACJENTÓW KOHORTY INFLACOR.



Legenda: 1 – inne procedury, np.: wycięcie śluzaka przedsionka, zamknięcie ASD, i in.; 2 – wymiana lub naprawa pojedynczej zastawki serca, 3 – wymiana lub naprawa pojedynczej zastawki serca połączona z dodatkową procedurą, np: ablacja przedsionka, położenie pomostu do tętnicy wieńcowej, 4 – chirurgia aorty z/bez dodatkowej procedury, 5 – wymiana lub naprawa dwóch zastawek serca, 6 - wymiana/naprawa min. 2 zastawek serca połączona z dodatkową procedurą.

Częstość pooperacyjnego NOAF wykazywała znamienne trend wraz z rosnącą złożonością zabiegu. Natomiast rozkład rodzajów zabiegów nie różnił się między płciami ($p=0,1127$).

4.3. CZYNNIKI RYZYKA NOAF POOPERACYJNE

Wyniki analizowanych badań laboratoryjnych pooperacyjnych pacjentów poddanych operacji kardiochirurgicznej, u których do czasu zabiegu operacyjnego nie stwierdzono nigdy wcześniej zaburzeń rytmu serca, podano w tabeli numer 12. Analizie poddano następujące parametry: IL-6, białko ICAM-1, formy rozpuszczalnej E-selektyny, kinazę kreatynową CK-MB, białko ostrej fazy - CRP oraz leukocytozę. Analiza nie wykazała korelacji między żadnym z parametrów a zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowego pooperacyjnego migotania przedsionków.

TABELA 12

PORÓWNANIE WYBRANYCH POOPERACYJNYCH PARAMETRÓW LABORATORYJNYCH W GRUPACH Z I BEZ NOWEGO NAPADU MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW W OKRESIE POOPERACYJNYM.

L.P.	ZMIENNE	NOAF (+) n=115	NOAF (-) n=249	p- Value, test
1	IL-6 [pg/ml] (n) mediana (IQR)	(n=113) 169 (67-316)	(n=242) 151(62-346)	0,7083 ²
2	ICAM-1 [pg/ml] (n) średnia ±SD	(n=111) 38042 ±18002	(n=243) 37232 ±18009	0,6950 ¹
3	FORMA ROZPUSZCZALNA E-SELEKTYNY [pg/ml] (n) mediana (IQR)	(n=103) 3190 (2388-4485)	(n=227) 3298 (2336-4316)	0,8057 ²
4	CK-MB [ng/ml] (n) średnia ±SD	(n=112) 32 ±28	(n=241) 29 ±24	0,3296 ¹
5	CRP [mg/dl] (n) średnia ±SD	(n=106) 55 ±27	(n=228) 57 ±30	0,6756 ¹
6	WBC [G/l] (n) mediana (IQR)	(n=114) 9,5 (7,7-11,5)	(n=248) 9,2 (7,6-11,2)	0,8631 ²

Legenda: 1 – test ANOVA; 2 – test Kruskal-Wallis'a

4.4. CZYNNIKI RYZYKA NOAF GENETYCZNE

Spośród n=364 pacjentów poddanych analizie czynników ryzyka przed-, śród-, i po-operacyjnych, DNA do genotypowania czterech polimorfizmów, opisywanych wcześniej jako korelujących z AF w populacji ogólnej, dostępne było dla n=358 (98,4%). Spośród tych czterech polimorfizmów istotną statystycznie zależność zarówno w teście allelowym jak i genotypowym stwierdzono dla polimorfizmu rs67249485 genu *PITX2* (Tabele 13 i 14, Rycina 8). Badano SNP-y następujących genów- geny kodujące czynniki transkrypcyjne- *PITX2* (paired-like homeodomain protein2), *TBX5* (T-box protein5) *ZFHX3* (Zinc finger homeobox protein 3) oraz geny kodujące strukturalne komponenty miocardium- *CAV1* (caveolae protein, caveolin1)

TABELA 13

PORÓWNANIE CZĘSTOŚCI ALLELU RYZYKOWNEGO.

Lp.	Gen Polimorfizm Allel ryzyka/dziki	RAF [%]	NOAF (+) (N=226; 31,5%)	NOAF (-) (N=490; 68,5%)	p ; RR (95% CI) RD
1.	<i>PITX2</i> rs67249485 T/A	18,2	53 / 173 (23,5% / 76,5%)	77 / 413 (15,7% / 84,3%)	0,0126; 1,38 (1,08-1,76) 11,2%
2.	<i>ZFHX3</i> rs2359171 A/T	16,3	32 / 194 (14,2% / 85,8%)	85 / 405 (17,4% / 82,6%)	0,2840; 0,84 (0,61-1,16) -5,0%
3.	<i>TBX5</i> rs883079 T/C	67,7	149 / 77 (65,9% / 34,1%)	336 / 154 (68,6% / 31,4%)	0,4824; 0,92 (0,74-1,16) -2,6%
4.	<i>CAV1</i> rs11773845 A/C	58,2	129 / 97 (57,1% / 42,9%)	288 / 202 (58,8% / 41,2%)	0,6691; 0,95 (0,77-1,19) -1,5%

Legenda: RAF – risk allele frequency (częstość allelu ryzyka); POAF – post-operative atrial fibrillation (napad pooperacyjnego migotania przedsionków); RR – risk ratio (współczynnik ryzyka); RD – risk difference (różnica ryzyka); p – wartość p testu Mantel-Henszel'a.

Ryzyko wystąpienia NOAF u nosicieli allelu ryzykownego (T) w polimorfizmie rs67249485 genu *PITX2* było wyższe o ok. 14% w porównaniu do pacjentów homozygotycznych, nie posiadających allelu ryzykownego w teście genotypowym (iloraz ryzyka RR=1,55; 95%CI: 1,1-2,1; MH p=0,0047). Ponieważ homozygotyczny genotyp zawierający obie allele ryzyka, czyli TT - nie występuje w populacji, wartości p testu genotypowego Mantel-Henszel'a i genotypowego chi-kwadrat dla trendu w dwóch grupach – dały takie same wyniki.

TABELA 14

ANALIZA GENOTYPÓW CZTERECH BADANYCH POLIMORFIZMÓW.

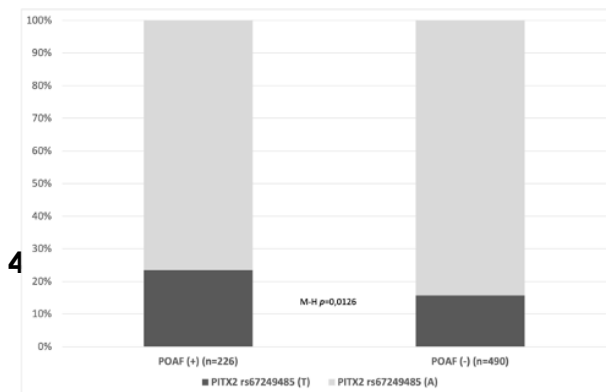
Lp.	Gen Polimorfizm Allel ryzyka/dziki ¹	NOAF (+) (N=113; 31,6%)	NOAF (-) (N=245; 68,4%)	p; OR
1.	<i>PITX2</i> rs67249485 T/A	TA / AA 53 / 60 (46,9% / 53,1%)	TA / AA 77 / 168 (31,4% / 68,6%)	0,0047; 1,0/1,9
2.	<i>ZFX3</i> rs2359171 A/T	AA / AT / TT 0 / 32 / 81 (0,0% / 28,3% / 71,7%)	AA / AT / TT 6 / 73 / 166 (2,5% / 29,8% / 67,8%)	0,2662; 1,0/2,6/2,9
3.	<i>TBX5</i> rs883079 T/C	TT / CT / CC 49 / 51 / 13 (43,4% / 45,1% / 11,5%)	TT / CT / CC 121 / 94 / 30 (49,4% / 38,4% / 12,2%)	0,4981; 1,0/1,3/1,1
4.	<i>CAV1</i> rs11773845 A/C	AA / AC / CC 38 / 53 / 22 (33,6% / 46,9% / 19,5%)	AA / AC / CC 83 / 122 / 40 (33,9% / 49,8% / 16,3%)	0,6687; 1,0/0,9/1,2

Legenda: 1 – wg. danych literaturowych [90, 93]; POAF - post-operative atrial fibrillation (napad pooperacyjnego migotania przedsionków); p – wartość p dla testu chi-kwadrat dla trendu między genotypami; OR – iloraz szans dla poszczególnych genotypów w porównaniu do genotypu homozygotycznego nie-ryzykowego.

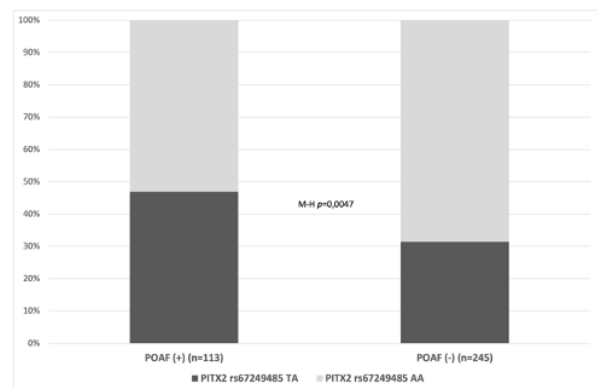
RYCINA 7

PORÓWNANIE CZĘSTOŚCI WYSTĘPOWANIA ALLELU RYZYKOWNEGO (T) – PANEL A I GENOTYPU RYZYKOWNEGO (TA) – PANEL B POLIMORFIZMU rs67249485 GENU *PITX2* MIĘDZY PACJENTAMI Z I BEZ NOAF W ANALIZOWANEJ GRUPIE PACJENTÓW KOHORTY INFLACOR (N=358)

A)



B)



4.5. WPŁYW NOAF NA CHOROBY I UMIERALNOŚĆ POOPERACYJNĄ

W analizie zależności występowania NOAF z wczesnymi innymi powikłaniami pooperacyjnymi uwzględniono: świeży udar mózgu, okołooperacyjny zawał mięśnia sercowego, ostrą niewydolność krążenia, ostrą niewydolność oddechową, ostrą niewydolność nerek, uogólnioną reakcję zapalną i majaczenie pooperacyjne. (Tab. 15) Nowy napad migotania przedsionków po operacji w KPU korelował znamienne z ostrą niewydolnością oddechową, definiowaną jako obniżenie współczynnika oddechowego $FiO_2/pO_2 < 300\text{mmHg}$ – OR=2,5 (95% CI:1,2 – 5,2). Ostrą niewydolność nerek definiowano jako AKIN powyżej 1, występowała prawie dwukrotnie częściej u pacjentów z NOAF: OR=1,98 (95% CI: 0,89 - 4,36).

TABELA 15

ZALEŻNOŚCI POMIĘDZY POWIKŁANIAMI POOPERACYJNYMI A NOAF

L.P.	ZMIENNE	NOAF (+) n=115	NOAF (-) n=249	p-Value, test
1	ŚWIEŻY UDAR MÓZGU (n=9)	3 (2,6%)	6 (2,4%)	1,0 ¹
2	OKOŁOOPERACYJNY ZAWAŁ MIĘŚNIA SERCOWEGO (n=28)	13 (11,3%)	15 (6,0%)	0,08 ²
3	OSTRA NIEWYDOLNOŚĆ KRAŻENIA	3 (2,6%)	2 (2,8%)	0,18 ¹
4	OSTRA NIEWYDOLNOŚĆ ODDECHOWA (n=35)	18 (15,7%)	17 (6,8%)	0,008²
5	OSTRA NIEWYDOLNOŚĆ NEREK (n=67)	33 (28,7%)	34 (13,7%)	0,0006²
5	UOGÓLNIONA REAKCJA ZAPALNA [N] (%)	38 (33,0%)	87 (34,9)	0,72 ²
6	MAJACZENIE POOPERACYJNE	26 (22,6)	14 (5,6)	0,000002²

Legenda: 1 – test Fisher exact; 2 – test chi-kwadrat Mantel-Haenszel

Najsilniejsza zależność między NOAF a wczesną chorobowością pooperacyjną, występowała w przypadku majaczenia, definiowanego jako ostre zaburzenia świadomości wymagające farmakoterapii: OR=4,9 (95% CI :2,5 – 10,0).

Porównując śmiertelność 30-dniową w obu grupach stwierdzono, że w grupie NOAF(+) n=3 pacjentów zmarło spośród 112 (2,67%), a w grupie NOAF(-) zmarło 9 chorych spośród 251 (3,58%) - RR=0,74 (95% CI: 0,68-1,52; p=0,9011 (test chi-kwadrat Mantel-Haenszel), co nie stanowiło różnicy znamiennej statystycznie. Porównując śmiertelność 1-roczną w obu grupach stwierdzono, że w grupie NOAF(+) n=8 pacjentów zmarło spośród 112 (7,14%), a w grupie NOAF(-) zmarło 18 chorych spośród 251 (7,17%). RR=0,98 (95CI:0,44-2,20) z p=0,9749 (test chi-kwadrat Mantel-Haenszel), co nie stanowiło różnicy znamiennej statystycznie.

Porównując śmiertelność 5-letnią w obu grupach stwierdzono, że w grupie NOAF(+) n=27 pacjentów zmarło spośród 112 (24,1%) a w grupie NOAF(-) zmarło n=59 chorych spośród 251 (23,5%) - RR=1,02 (95%CI: 0,20-2,20; p=0,6556 (test chi-kwadrat Mantel-Haenszel), co również nie stanowiło różnicy znamiennej statystycznie.

4.6. ANALIZA ZALEŻNOŚCI KRZYŻOWYCH

W analizach jednowariantowych zidentyfikowano 12 zmiennych wykazujących istotne statystycznie zależności z wystąpieniem NOAF. Przeprowadzono analizę krzyżową identyfikując szereg zależności pomiędzy tymi zmiennymi. (Tabela 16)

TABELA 16

WARTOŚĆ p TESTÓW KTÓRYMI PORÓWNANO ZALEŻNOŚCI MIĘDZY POSZCZEGÓLNYMI ZIDENTYFIKOWANYMI CZYNNIKAMI RYZYKA NOAF W GRUPIE N=364 PACJENTÓW POPULACJI INFLACOR.

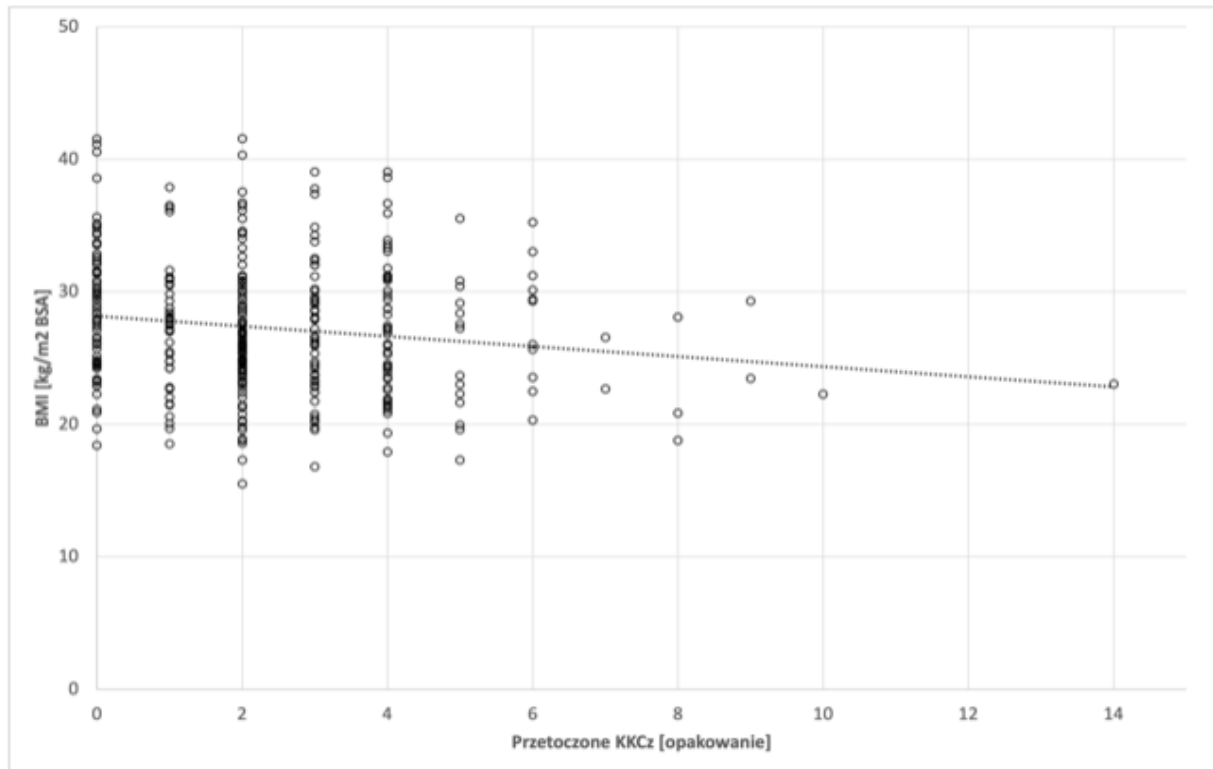
	Wiek	BMI	eGFR	CAS	ASA	Statyny	B-blokery	LA Diam	Rodz. op.	KKCz	FFP	PITX2
Wiek	X	0,0002 ¹	0,00001 ¹	<0,0000 ²	0,0005 ²	<0,0000 ²	0,0254 ³	0,4279 ¹	0,0001 ²	0,000013 ¹	0,5683 ¹	0,5546 ³
BMI	0,0002 ¹	X	0,1811 ¹	0,0253 ³	0,7734 ²	0,8063 ²	0,2666 ³	0,0004 ¹	0,6877 ³	0,0043 ¹	0,3209 ¹	0,2349 ¹
eGFR	0,00001 ¹	0,1811 ¹	X	0,0009 ²	0,1784 ²	0,6376 ²	0,1283 ²	0,0201 ¹	0,4896 ²	0,00067 ¹	0,3963 ¹	0,1133 ²
CAS	<0,0000 ²	0,0253 ³	0,0009 ²	X	0,0000 ⁴	0,0000 ⁴	0,0000 ⁴	0,2384 ³	0,0000 ⁶	0,0014 ²	0,0773 ²	0,7403 ²
ASA	0,0005 ²	0,7734 ²	0,1784 ²	0,0000 ⁴	X	0,0000 ⁴	0,0000 ⁴	0,7166 ³	0,0191 ⁶	0,0082 ³	0,7761 ²	0,3234 ²
Statyny	<0,0000 ²	0,8063 ²	0,6376 ²	0,0000 ⁴	0,0000 ⁴	X	0,0000 ⁴	0,3587 ³	0,0458 ⁶	0,0100 ³	0,1045 ²	0,8259 ²
B-blokery	0,0254 ³	0,2666 ³	0,1283 ²	0,0000 ⁴	0,0000 ⁴	0,0000 ⁴	X	0,6742 ³	0,0214 ⁶	0,0280 ²	0,0830 ²	0,6437 ²
LA Diam	0,4279 ¹	0,0004 ¹	0,0201 ¹	0,2384 ³	0,7166 ³	0,3587 ³	0,6742 ³	X	0,0000 ²	0,1505 ¹	0,7117 ¹	0,4397 ³
Rodz. op.	0,0001 ²	0,6877 ³	0,4896 ²	0,0000 ⁶	0,0191 ⁶	0,0458 ⁶	0,0214 ⁶	0,0000 ²	X	0,0000 ²	0,0000 ²	0,7799 ⁶
KKCz	0,00001 ³	0,0043 ¹	0,00067 ¹	0,0014 ²	0,0082 ³	0,0100 ³	0,0280 ²	0,1505 ¹	0,0000 ²	X	0,0000 ¹	0,0525 ²
FFP	0,5683 ¹	0,3209 ¹	0,3963 ¹	0,0773 ²	0,7761 ²	0,1045 ²	0,0830 ²	0,7117 ¹	0,0000 ²	0,0000 ¹	X	0,0525 ²
PITX2	0,5546 ³	0,2349 ¹	0,1133 ²	0,7403 ²	0,3234 ²	0,8259 ²	0,6437 ²	0,4397 ³	0,7799 ⁶	0,0525 ²	0,0525 ²	X

Legenda: 1 – regresja liniowa; 2 – Mann-Whitney U; 3 – ANOVA; 4 – Mantel-Henszel; 5 – Fischer-Exact; 6 – chi-kwadrat.

Analizy zależności krzyżowych wykazały, iż wiek pacjentów był skorelowany z BMI, eGFR, CAS, terapią ASA, statynami i beta-blokerami, ale także z rodzajem operacji i ilością przetoczeń KKCz. BMI było skorelowane z występowaniem CAS, średnicą lewego przedsionka i przetoczeniami. Klirens kreatyniny korelował z CAS, średnicą lewego przedsionka i przetoczeniami.

RYCINA 8

ILOŚĆ PRZETOCZONYCH JEDNOSTEK KKCz W ZALEŻNOŚCI OD BMI PACJENTA



Choroba wieńcowa (CAS) w badanej grupie INFLACOR stanowiła istotny czynnik ryzyka wystąpienia NOAF. Chorzy z chorobą wieńcową mieli o 38% większe ryzyko, wystąpienia nowego migotania przedsionków. Jednocześnie spośród chorych z CAS wykazano statystycznie znamienne zależności z terapiami stosowanymi w jej leczeniu, tj.: przyjmowaniem statyn, aspiryny i B-blokerów (Rycina 4), ale także z wiekiem, BMI, eGFR, rodzajem operacji i przetoczeniami. Rodzaj operacji, oprócz wspomnianych już wyżej zależności, był skorelowany jeszcze ze średnicą lewego przedsionka i przetoczeniami. Również przetoczenia KKCz i FFP wykazały zależność między sobą. Jediną zmienną niewykazującą zależności krzyżowej z żadnym innym czynnikiem ryzyka był wariant genetyczny *PITX2*. Ten brak zależności krzyżowych między badanym polimorfizmem *PITX2*, a pozostałymi czynnikami ryzyka

zidentyfikowanymi w analizie jednowariantowej był zaskakujący. Stanowiło to jednak silny argument za uznaniem tej zmiennej jako niezależnej w analizie wielowariantowej.

4.7. LOGISTYCZNA REGRESJA WIELOWARIANTOWA RYZYKA NOAF

Jak wiadomo, założeniem modeli wielowariantowych, jest niezależny wpływ poszczególnych zmiennych na występowanie obserwowanego zjawiska. Na podstawie oczywistych zależności, potwierdzonych w analizach krzyżowych między CAS, a stosowanymi lekami; wiekiem, a GFR; wiekiem, a rodzajem operacji; oraz rodzajem operacji i przetoczeniami; na wstępie zrezygnowano z włączenia ww. zmiennych do regresji wstecznej wielowariantowej. Do analizy wielowariantowej włączono następujące zmienne kandydujące: wiek, BMI, CAS, LAD diam, *PITX2*. Pomimo istotnych zależności w analizie jednowariantowej krzyżowej pomiędzy wiekiem, a BMI, a także wiekiem i CAS, włączono wszystkie 3 zmienne do analizy wielowariantowej uznając związek pomiędzy tymi zmiennymi za złożony. Do analizy wielowariantowej włączono wiek jako zmienną kategoryzowaną z przedziałem co 10 lat; BMI z kategoryzacją: prawidłowa masa ciała i niedowaga – kategoria I, nadwaga – kategoria II, oraz otyłość - kategoria III - w zależności od płci; oraz wymiar lewego przedsionka wg podziału FHS. Metodą krokowej logistycznej regresji wstecznej uzyskano końcowy model, który uwzględnił tylko dwie zmienne niezależne: wiek i genotyp mieszany polimorfizmu rs67249485 genu *PITX2*. (Tabela nr17)

TABELA 17

MODEL REGRESJI WIELOWARIANTOWEJ

ZMIENNA	ILORAZ SZANS (95% CI)	WSP. β (BS)	p^1
Wiek (co 10 lat)	1,71 (1,36-2,16)	0,54 (0,12)	0,000004
PITX2 (AT/AA)	1,91 (1,19-3,06)	0,65 (0,24)	0,0154

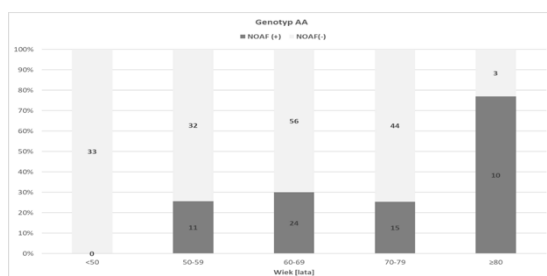
Legenda: CI- przedział ufności; BS-błąd standardowy, 1- p po korekcie Bonferroniego

Jak uwidacznia rycina 9, wpływ ryzykownego wariantu genetycznego PITX2 jest względnie jednolity we wszystkich przedziałach wiekowych. Natomiast wpływ wieku w grupie o mniejszym ryzyku genetycznym, nasila się wyraźnie po 80 r.ż. Stosując wskaźnik Youden'a ustalono wiek ryzyka dla NOAF ≥ 64 lat.

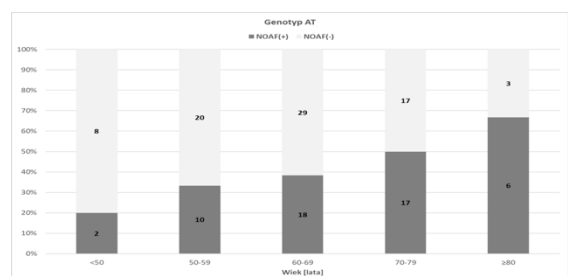
Rycina 9

PORÓWNANIE CZĘSTOŚCI NOAF W GRUPACH WIEKOWYCH W ZALEŻNOŚCI OD GENOTYPU PITX2 RS67249485

A)



B)

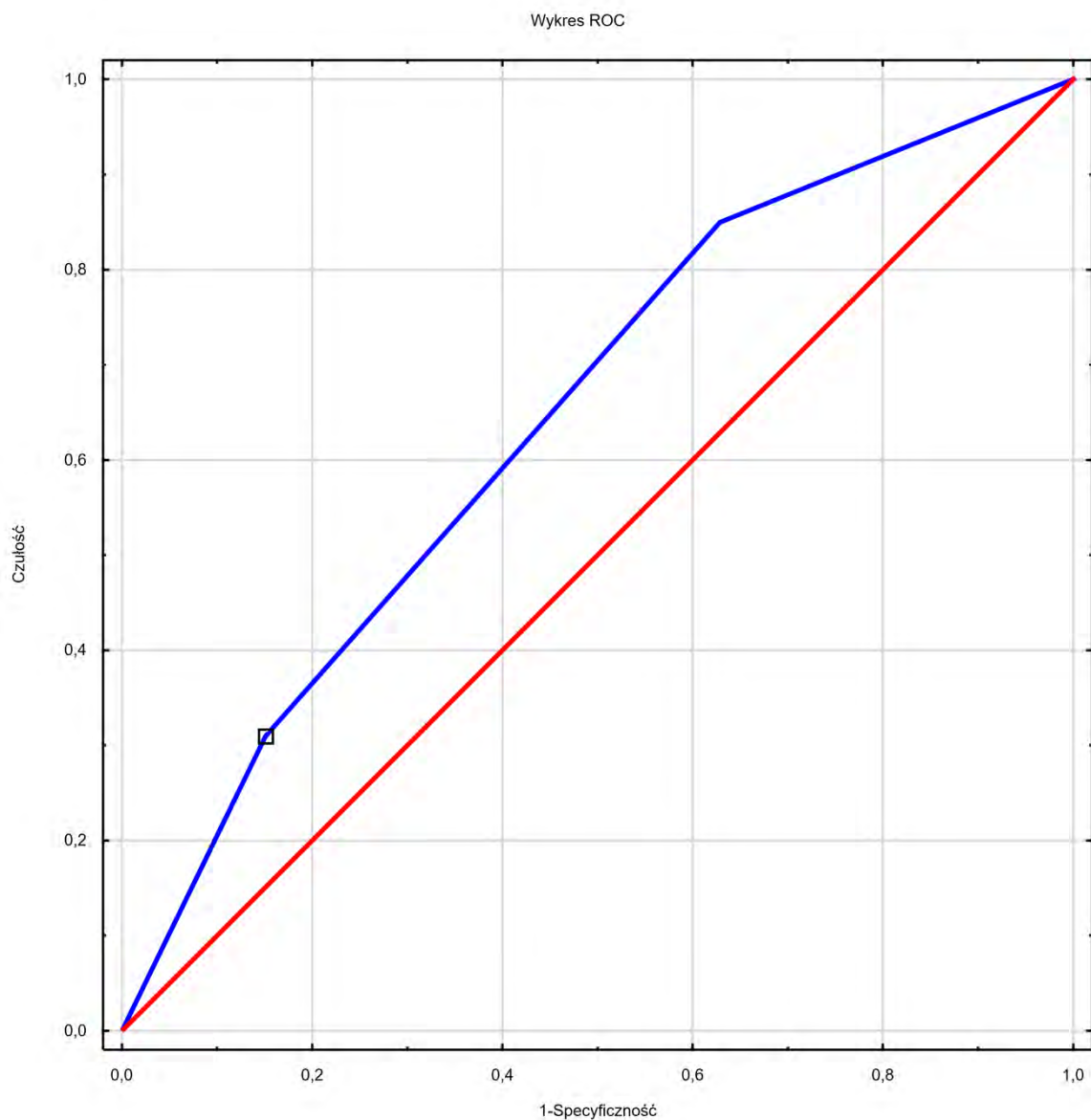


Legenda: p testu chi-kwadrat dla trendu wieku – 0,00012; ważony iloraz ryzyka (RR) dla genotypu AT – 1,44 (1,08-1,92; $p=0,0184$).

Oba dyskryminatory pogrupowano w trójskładowy model: genotyp AA *PITX2* + wiek < 64; genotyp AT *PITX2* lub wiek ≥ 64 lat; genotyp AT + wiek ≥ 64 lat dla którego obliczono ROC-AUC, które wyniosło 0,644. (Rycina 10)

Rycina 10

KRZYWA ROC DLA MODELU TRÓJSKŁADOWEGO.



5. DYSKUSJA

Z badania wykluczono zarówno pacjentów z utrwalonym, jak i napadowym migotaniem przedsionków. W oparciu o informacje z wywiadu przyjęto, że pozostali pacjenci nie mieli nigdy wcześniej epizodów migotania przedsionków. W pracy porównano grupę pacjentów, u których nie obserwowano AF w przebiegu pooperacyjnym z grupą pacjentów, u których wystąpił napad AF – NOAF (new onset atrial fibrillation). Taki dobór grup badawczych pozwolił na identyfikację tych czynników ryzyka, które sprzyjają występowaniu pierwszego napadu migotania przedsionków, gdzie domniemanym czynnikiem sprawczym jest operacja kardiochirurgiczna w krążeniu pozaustrojowym. W pracach innych autorów można często spotkać pojęcie POAF - pooperacyjny napad migotania przedsionków. Często jednak brakuje informacji czy obserwowany w przebiegu pooperacyjnym napad jest pierwszym zarejestrowanym epizodem, czy napadowe AF występowało wcześniej. Jest duża rozbieżność jak POAF jest definiowany, identyfikowany i raportowany. Pooperacyjne migotanie przedsionków wiąże się z 4-5 krotnym wzrostem ryzyka nawrotu migotania przedsionków w przeciągu 5 lat. [38].

Ponieważ, pod uwagę wzięto znaczną liczbę zmiennych kandydujących, analizy jednowariantowe przeprowadzono w podziale na 4 grupy: przed-, -śród- i pooperacyjne oraz genetyczne. Migotanie przedsionków po operacji kardiochirurgicznej obserwowano w różnych pracach z częstością występowania od 10% do 60%. Część prac, zwłaszcza tych retrospektywnych, wykazywało wyższą częstość występowania AF. [21] Częstość pooperacyjnego migotania przedsionków po operacjach kardiochirurgicznych jest wyższa niż po operacjach torakochirurgicznych, gdzie wynosi ona 10-30%, a w przypadku operacji nie-kardiochirurgicznych i nie-torakochirurgicznych wynosi 1-15%. [21]. Częstość

występowania pooperacyjnego migotania przedsionków różni się nawet dwukrotnie między różnymi krajami na świecie: USA - 33,7%, Kanada - 36,6%, Europa - 34%, Środkowy Wschód - 41,6%, Ameryka Południowa - 17,4% i Azja - 15,7%. [59] Znaczne różnice w częstości występowania między różnymi regionami świata mogą być skutkiem różnych czynników środowiskowych, różnorodności genetycznej, ale także stosowanych metod badawczych. W pracy, która opisywała nowe epizody migotania przedsionków po operacji przestawienia naczyń wieńcowych ta częstość wynosiła 29,5% [30] w polskiej pracy 21% [32], w pracach kanadyjskich naukowców 33,2% [17] i 30,5% [89], zaś w pracy z Samary 27,2%. [4] W kolejnej publikacji w populacji duńskiej stwierdzono POAF u 30,1% pacjentów. [36] W naszej populacji migotanie przedsionków obserwowano u 31,6% pacjentów, co jest częstością bardzo zbliżoną do średniej europejskiej.

5.1. PRZEDOPERACYJNE CZYNNIKI RYZYKA NOAF

W analizowanej populacji NOAF było skorelowane zarówno z wiekiem jak i BMI. Przy czym mediana wieku mężczyzn była niższa (66 lat) niż kobiet (73 lata). Takie same zależności w odniesieniu do wieku wykazali fińscy badacze, którzy stwierdzili średnią wieku pacjentów – 67 lat, co jest bliskie badanej w populacji INFLACOR – 69 lat. W tej samej pracy płeć męska była istotnym statystycznie czynnikiem ryzyka, jednak odsetek mężczyzn był istotnie wyższy – 76%. [58] Wiek >65 lat jako czynnik ryzyka POAF stwierdzano również w innych pracach. [73, 89] W innej pracy opisującej POAF po CABG wiek pacjentów wynosił odpowiednio, z AF - 67 lat, bez AF - 61 lat, bez rozróżnienia na płeć. [30] W badaniu z Bostonu średnia wieku pacjentów była bardzo podobna do wyników z populacji INFLACOR: odpowiednio w grupie z NOAF wynosiła

70 lat i 69 lat, a w grupie bez NOAF 62 lata i 63 lata. [9, 30] Warto zaznaczyć, że w pracy z Bostonu i z Dallas, podobnie jak w populacji INFLACOR płeć nie była czynnikiem ryzyka, chociaż analizy na większych populacjach wykazały, że płeć męska jest czynnikiem ryzyka POAF. [38] W innych pracach stwierdzono, że wiek > 70 lat istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia POAF. [32, 16] Również w pracy z Muenster wiek pacjentów z nowym epizodem migotania przedsionków po operacjach kardiochirurgicznych był wyższy i wynosił 74 lata w porównaniu z pacjentami bez AF, gdzie wynosił - 67 lat. Nie wykazano również, żeby płeć była czynnikiem ryzyka. [88] Podobnie jak w pracy z Ottawy, gdzie płeć nie stanowiła czynnika ryzyka. [89] W pracy z Wietnamu średni wiek pacjentów z POAF po operacji kardiochirurgicznej wynosił 55 lat, a bez POAF- 51 lat. [68] Trzeba dodać, że ryzyko napadu migotania przedsionków w okresie pooperacyjnym rośnie o 13% na każde 10 lat powyżej 50 roku życia. [10]

W pracy z Florencji wykazano, iż tylko starszy wiek i wyższy BMI są niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia POAF. W tej włoskiej pracy pacjenci z POAF byli znacząco starsi - 70,6 lat vs 60,4 lat oraz mieli wyższy BMI 26,8 kg/m² vs 24,9 kg/m². [85] Zależność BMI z NOAF w populacji INLACOR wykazano tylko u kobiet, chociaż w całej grupie badanej stwierdzono nadwagę. Autorzy pracy z Bostonu wykazali, że BMI nie korelowało z POAF, ale w swojej pracy nie przedstawili analizy stratyfikowanej wedle płci [9], podobnie jak w pracy z Dallas. [30] W badaniu populacyjnym - Gutenberg Health Study, badającym czynniki ryzyka wystąpienia migotania przedsionków ze względu na płeć, większość stanowiły kobiety z otyłością, gdzie jako czynnik ryzyka zidentyfikowano BMI ≥ 30 kg/m². [60] Należy dodać, iż stwierdzono wzrost ryzyka nowego migotania przedsionków po operacji kardiochirurgicznej w zależności od BMI. Na każdy wzrost BMI o 1 kg/m² istnieje 1% wzrostu ryzyka POAF. [16]

Oprócz czynników demograficznych analizowano również badania laboratoryjne, choroby współistniejące, przyjmowane leki, wielkość lewego

przedsionka. Spośród analizowanych badań przedoperacyjnych tylko niższe GFR korelowało z NOAF. Jednak w analizie zależności krzyżowych GFR było mocno skorelowane z wiekiem. Podobnie jak w pracy z Włoch, gdzie pacjenci z POAF byli starsi (69 lat i 65 lat) i mieli niższe GFR (63 i 66 ml/min/1,73 m²). [62]

Spośród analizowanych chorób współistniejących istotną zależność wykazano z chorobą wieńcową. Co ciekawe zależność ta była silnie wyrażona u mężczyzn, a nieistotna u kobiet. Wiele prac analizowało właśnie POAF po izolowanych operacjach CABG, gdzie większość stanowili mężczyźni. [61, 62]

Spośród analizowanych leków przyjmowanych przez pacjentów z NOAF istotne zależności stwierdzono dla ASA, statyn i B-blokerów. Wyniki analizy krzyżowej ukazujące bardzo silną zależność między stosowaniem ww. leków, a chorobą wieńcową nie jest zaskoczeniem. Z drugiej strony jednak w części prac podkreśla się, że beta-blokery mają działanie prewencyjne w występowaniu AF z powodu ich działania zmniejszającego napięcie współczulne, zmniejszają refrakcję przedsionków i zmniejszają częstość wystąpienia arytmii. Niektórzy autorzy uważają, że to odstawienie B-blokerów w okresie przedoperacyjnym może być niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia POAF. [16] Podobnie jak w przypadku B-blokerów, statyny zmniejszają znacząco ryzyko wystąpienia AF w porównaniu do placebo, ale są również prace podające, że nie było żadnych różnic w występowaniu AF w porównywanych grupach. [21] Stosowanie beta-blokerów, opisane w badaniu BLOS (beta-blocker Length of Stay) wykazało 20% redukcję ryzyka wystąpienia POAF. Podobnie jak w badaniu ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) wykazano znaczący spadek nowo rozpoznanych POAF u pacjentów przyjmujących statyny w porównaniu z grupą placebo. [56] W innej pracy stwierdzono, że przyjmowanie statyn zmniejsza występowanie POAF w porównaniu z grupą kontrolną (17,9% vs 36,1%). [78] Podobnie jak w pracy na populacji INFLACOR,

w jednej z prac włoskich autorów stwierdzono, że przedoperacyjne przyjmowanie między innymi beta-blokerów i statyn, nie wpływało na zmniejszenie ryzyka wystąpienia AF w okresie pooperacyjnym. [62]

Powiększenie lewego przedsionka jako czynnik ryzyka wystąpienia migotania przedsionków było opisywane w przeglądzie prac dotyczących POAF. [34] W pracy z Ottawy, gdzie przyjęto wielkość lewego przedsionka >41 mm w pomiarze liniowym jako punkt odcięcia, stwierdzono istotną statystycznie różnicę w częstości występowania pooperacyjnego migotania przedsionków u pacjentów z powiększeniem LP. [89] W pracy wietnamskich badaczy średnia wielkość lewego przedsionka wynosiła u pacjentów z POAF 43 mm, a bez POAF 41 mm i nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między grupami pacjentów. [68] W jednej z prac z Chorwacji, u chorych nie-operowanych, 579 pacjentów z nie-zastawkowym migotaniem przedsionków wzięło udział w badaniu, w którym zostali oni podzieleni na dwie grupy: 1) ze względu na początkowe rozpoznanie AF - nieutrwalone – napadowe i krótkotrwałe przetrwałe, oraz 2) z utrwalonym AF. W porównaniu obu grup zwracała uwagę statystycznie istotna, większa wielkość lewego przedsionka, w grupie pacjentów z utrwalonym migotaniem przedsionków (43 mm i 49 mm). Obserwowano również progresję z napadowego lub krótkotrwałego przetrwałego migotania przedsionków do utrwalonego AF u 26% pacjentów u większości w ciągu 2 lat. Jak pokazały badania porównawcze było to skorelowane z większym rozmiarem lewego przedsionka u tych pacjentów (46 mm i 42 mm). [43]

Migotanie przedsionków występujące u pacjentów w okresie pooperacyjnym i u pacjentów nie-chirurgicznych mają cechy wspólne. Między innymi istniejące wcześniej głębokie zmiany strukturalne w przedsionkach, takie jak włóknienie, wynikające z zachodzącego remodelingu oraz przewlekłe czynniki ryzyka, które nie wynikają bezpośrednio z przeprowadzonej operacji. [59]

Niepełna dostępność danych dotyczących wielkości LP, wynikająca z retrospektywnego zbierania tego parametru w populacji INFLACOR, jest prawdopodobnie najważniejszą przyczyną stwierdzenia statystycznie istotnej zależności tylko u kobiet.

5.2. CZYNNIKI ŚRÓDOPERACYJNE

Wykazano, że częstość występowania migotania przedsionków zależy od rodzaju operacji i wynosi odpowiednio 30% po operacji CABG, 40% po operacji zastawkowej oraz do 50% w przypadku łączonej procedury - operacji zastawkowej+CABG. [56, 32, 21] W innej pracy wykazano występowanie nowego epizodu migotania przedsionków po operacjach kardiochirurgicznych u 24,9% chorych, przy czym uwzględniając rodzaj operacji, AF wystąpiło u 22,6% chorych po operacji CABG, u 23,2% chorych po operacji zastawkowej oraz u 43,2% chorych po operacji zastawkowej+CABG. [88] Podobne zależności wykazano w populacji INFLACOR, w której częstość NOAF korelowała ze stopniem złożoności zabiegu, chociaż, w analizowanej populacji nie było grupy pacjentów z izolowaną operacją CABG. Natomiast porównanie podgrup pacjentów z izolowaną operacją zastawkową (V) z pacjentami z operacją łączącą wymianę zastawki z inną procedurą – najczęściej CABG – pokazuje, że obecność CAS wymagającej chirurgii wieńcowej, istotnie zwiększało odsetek pacjentów z NOAF. Ta zależność jeszcze mocniej wydaje się podkreślać związek patofizjologiczny między chorobą wieńcową a migotaniem przedsionków. Zależność występowania NOAF z czasem operacji, czasem KPU (141 i 126 min) i czasem klemu poprzecznego na aorcie (93 i 81 min) z jednej strony jest skutkiem rodzaju wykonanego zabiegu kardiochirurgicznego. Z drugiej jednak strony analiza krzyżowa wskazuje na szereg zależności związanych z wyjściowym stanem

chorobowym serca takimi jak: wiek, obecność choroby wieńcowej, przyjmowane leki i wielkość lewego przedsionka. W pracy autorów z Włoch również uzyskano dane wskazujące, że dłuższy czas krążenia pozaustrojowego (77 i 89 min), jak i dłuższy czas klemu aorty (52 i 60 min) obserwowano w grupie pacjentów, u których wystąpiło pooperacyjne migotanie przedsionków. [62]

Zależność między NOAF a większą liczbą przetoczeń KKCZ i FFP zależała od stopnia skomplikowania operacji. Odwrotnie skorelowana zależność między ilością przetoczeń KKCZ i BMI staje się zrozumiała, jeżeli weźmie się pod uwagę, że pacjenci z niższym BMI mają mniejszą objętość krwi krążącej i częściej wymagają jej uzupełnienia. Podobnie większa ilość przetoczeń u pacjentów z niższym GFR wydaje się być konsekwencją wieku, ale także większej częstości zabiegów z chirurgią wieńcową u pacjentów w starszym wieku. Ujemna korelacja GFR z wiekiem jest dobrze znanym faktem, zaś nie jest tajemnicą, że niższe GFR koreluje z wyższym ryzykiem anemii. W jednej z duńskich prac stwierdzono, że przetaczanie KKCZ u pacjentów po operacji kardiochirurgicznej wiąże się z częstszym występowaniem nowego epizodu migotania przedsionków. Może być to powiązane z tym, że przetoczenie preparatów krwi wiąże się z wyzwaniem zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej i zapaleniem, które są nadal uważane za jedną z patofizjologicznych przyczyn POAF. W pracy zauważono, że pacjenci wymagający przetoczeń byli starsi, niż pacjenci nie wymagający otrzymania preparatów KKCz. Zaobserwowano także, że ryzyko rośnie kiedy pacjenci otrzymywali 4-6 j KKCz w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali 1-3 j KKCz, co przekłada się na wniosek, że im większa ilość jednostek krwi przetoczonej, tym większe ryzyko wystąpienia POAF.[33, 2] Ponadto w kolejnej pracy w grupie pacjentów poddanych zabiegowi CABG, którzy otrzymali KKCz w porównaniu do pacjentów u których nie przetaczano preparatów krwi, byli to chorzy starsi, bardziej

obciążeni, u których obserwowano dłuższy czas krążenia pozaustrojowego, a także mieli oni wyższy poziom kreatyniny.[2]

5.3.CZYNNIKI RYZYKA POOPERACYJNE, CHOROBOWOŚĆ I RYZYKO ZGONU

W badaniu INFLACOR postawiono hipotezę, że wybrane fenotypy kliniczne powikłań pooperacyjnych mogą być skutkiem reakcji zapalnej indukowanej przez operację w krążeniu pozaustrojowym. Jednak, gdy chodzi o NOAF, żaden z sześciu parametrów laboratoryjnych reakcji zapalnej bądź uszkodzenia mięśnia sercowego nie wykazywał takiej korelacji. Jak wskazują wyniki, ryzyko wystąpienia NOAF jest w dużej mierze determinowane przez czynniki przedoperacyjne.

Pooperacyjne zaburzenia rytmu przyczyniają się do przedłużonej hospitalizacji, niestabilności hemodynamicznej, zwiększonego ryzyka udaru i zwiększonej śmiertelności. [59] W badanej populacji częstość występowania udaru mózgu była zaskakująco niska, podobnie jak słaba zależność z zawałem okołoperacyjnym i ostrą niewydolnością krążenia. Natomiast częstość NOAF była powiązana z ostrą niewydolnością oddechową, ostrą niewydolnością nerek i psychozą, z których ostatnia wykazywała najsilniejszą korelację. Obserwowany brak zależności między wystąpieniem NOAF a śmiertelnością 30 dniową, 1 roczną i 5 letnią może być skutkiem restrykcyjnego doboru porównywanych grup.

Natomiast w literaturze w przeprowadzonych analizach stwierdzono o 44% większe prawdopodobieństwo wczesnego zgonu i o 37% większe ryzyko śmiertelności w obserwacji odległej. [38] W pracy z Varese również zauważono statystycznie istotną różnicę w śmiertelności w grupie pacjentów z pooperacyjnym migotaniem przedsionków. [62] W innym źródle wykazano, że śmiertelność krótkoterminowa w okresie 30-dniowej obserwacji jest 7-krotnie większa i wynosiła 5% wśród pacjentów z

AF, a w grupie chorych bez arytmii - 0,7%. [37] Z kolei w metaanalizie wykazano, że 30-dniowa śmiertelność była znacząco wyższa w grupie pacjentów z POAF w porównaniu do pacjentów bez POAF (2,5% vs 1,5%). W innej analizie przeżycie pacjentów z POAF vs pacjentów bez POAF wynosiło: po 1 roku - 95,7 vs 98%, po 2 latach - 92,3% vs 95,4%, po 3 latach - 88,7 vs 93,9%, po 5 latach - 82,6 vs 89,4% i po 10 latach - 65,5 vs 75,3%. [70] W badaniu niemieckich naukowców stwierdzono również większą śmiertelność w grupie z nowym epizodem migotania przedsionków (4,1% vs 1,4%). [88]

5.4. CZYNNIKI GENETYCZNE

W badanej kohorcie INFLACOR, nie tylko wykazano brak zależności między laboratoryjnymi zmiennymi pooperacyjnymi, ale również 10 polimorfizmów powiązanych z reakcją zapalną nie było powiązanych z NOAF. Natomiast wariant genu *PITX2* był niezależnie skorelowany z NOAF podnosząc niemal o połowę ryzyko NOF we wszystkich przedziałach wiekowych. Niniejsza praca dostarcza kolejnego dowodu na znaczenie tego genu w patogenezie migotania przedsionków. Gen *PITX2* koduje białko enzymu odgrywającego rolę w filogenezie serca w pierwszym trymestrze życia płodowego. Jak wskazują duże badania z Islandii, Szwecji, USA i Chin, tylko SNPy rs2200733 i rs10033464 są wskazywane jako towarzyszące migotaniu przedsionków i wykazują silny związek z podwyższonym ryzykiem w populacji ogólnej. Obserwowany związek między rs67249485 genu *PITX2* a NOAF w populacji INFLACOR wskazuje na znaczenie niemodyfikowalnych czynników konstytucyjnych w patogenezie NOAF.

5.5. OGRANICZENIA PRACY

Kryteria doboru grupy badanej, będące wynikiem tezy badawczej spowodowały wyłączenie z badania 47 pacjentów z napadowym migotaniem przedsionków. Jak na badanie asocjacyjne genetyczne liczebność badanej grupy jest granicznie mała. Pozwoliła ona jednak na identyfikację 2 niezależnych parametrów w regresji wielowariantowej, w tym jednego badanego polimorfizmu. Istotnym ograniczeniem są niekompletne dane dotyczące wielkości lewego przedsionka. Najprawdopodobniej tylko z powodu braku danych, parametr ten nie wszedł do końcowego modelu regresji wielowariantowej. Ograniczona dostępność środków oraz liczebność grupy wymusiły dobór tylko tych SNP`ów, które spełniły kryteria włączenia. Należy przyjąć za pewne, że inne warianty genotypowe, zidentyfikowane w dużych badaniach populacyjnych, oraz ich haplotypy, pozwoliłyby na bardziej precyzyjną predykcję ryzyka NOAF. Nie mniej ROC-AUC o wartości 0,644 dla modelu złożonego z dwóch dyskryminatorów uważam za sukces.

5.6. PODSUMOWANIE

W pracy nie potwierdzono głównej hipotezy grantu INFLACOR o wpływie reakcji zapalnej na częstość występowania NOAF. Przeprowadzone analizy pozwoliły dojść do zupełnie nowych i nieco zaskakujących wniosków. Korelacja czasowa częstości NOAF z nasileniem reakcji zapalnej wykazywały na bezpośredni związek przyczynowo skutkowy. Przyczyn tej zależności w tej pracy nie udało się wyjaśnić. Jak wskazały wyniki, ryzyko wystąpienia NOAF jest w dużej mierze determinowane przez czynniki konstytucyjne pacjenta: wiek i wariant genetyczny rs67249485 *PITX2*.

6.WNIOSKI

1. Ryzyko nowego napadu migotania przedsionków po operacji kardiochirurgicznej wykonanej w krążeniu pozaustrojowym jest w największym stopniu determinowane przez wiek pacjenta oraz mutacje w genie *PITX2*.
2. Brak jest dowodów na to, że NOAF jest wywoływane przez przebadane pooperacyjne parametry reakcji zapalnej.
3. Wystąpienie NOAF jest skorelowane z pooperacyjną ostrą niewydolnością oddechową, ostrą niewydolnością nerek i majaczeniem.

7.PIŚMIENNICTWO

1. Abbaszadeh M, Khan ZH, Mehrani F, Jahanmehr H. Perioperative intravenous corticosteroids reduce incidence of atrial fibrillation following cardiac surgery: a randomized study. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2012;27(1):18-23.
2. Alameddine AK, Visintainer P, Alimov VK, Rousou JA. Blood transfusion and the risk of atrial fibrillation after cardiac surgery. J Card Surg. 2014;29(5):593-9.
3. Acierno Louis J Ilustrowana historia kardiologii-2013-ARW DK MEDIA POLAND Warszawa
4. Anatólevna RO, Veniaminovich FO, Mikhaylovich KS. Predictors of new-onset atrial fibrillation in elderly patients with coronary artery disease after coronary artery bypass graft. J Geriatr Cardiol. 2016;13(5):444-9.
5. Andersen JH, Andreasen L, Olesen MS. Atrial fibrillation-a complex polygenetic disease. Eur J Hum Genet. 2021;29(7):1051-1060.
6. Anis RR. Role of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in the management of atrial fibrillation. Exp Clin Cardiol. 2009;14(1): e1-7.
7. Ascione R, Caputo M, Calori G, Lloyd CT, Underwood MJ, Angelini GD. Predictors of atrial fibrillation after conventional and beating heart coronary surgery: A prospective, randomized study. Circulation. 2000;102(13):1530-5.
8. Aune D, Schlesinger S, Norat T, Riboli E. Body mass index, abdominal fatness, and the risk of sudden cardiac death: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. Eur J Epidemiol. 2018;33(8):711-722.
9. Axtell AL, Moonsamy P, Melnitchouk S, Tolis G, Jassar AS, D'Alessandro DA, Villavicencio MA, Cameron DE, Sundt TM 3rd. Preoperative predictors of new-onset prolonged atrial fibrillation after surgical aortic valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg. 2020;159(4):1407-1414.
10. Baeza-Herrera LA, Rojas-Velasco G, Márquez-Murillo MF, Portillo-Romero ADR, Medina-Paz L, Álvarez-Álvarez R, Ramos-Enríquez Á, Baranda-Tovar

- FM. Atrial fibrillation in cardiac surgery. Arch Cardiol Mex. 2019;89(4):348-359.
11. Barbara DW, Rehfeldt KH, Pulido JN, Li Z, White RD, Schaff HV, Mauermann WJ. Diastolic function and new-onset atrial fibrillation following cardiac surgery. Ann Card Anaesth. 2015;18(1):8-14.
 12. Bessissow A, Khan J, Devereaux PJ, Alvarez-Garcia J, Alonso-Coello P. Postoperative atrial fibrillation in non-cardiac and cardiac surgery: an overview. J Thromb Haemost. 2015;13 Suppl 1:S304-12.
 13. Bhatt HV, Fischer GW. Atrial Fibrillation: Pathophysiology and Therapeutic Options. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2015;29(5):1333-40.
 14. Bidar E, Brammer S, Maesen B, Maessen JG, Schotten U. Post-operative Atrial Fibrillation - Pathophysiology, Treatment and Prevention. J Atr Fibrillation. 2013;5(6):781.
 15. Body SC, Collard CD, Sherman SK, Fox AA, Liu KY, Ritchie MD, Perry TE, Muehlschlegel JD, Aranki S, Donahue BS, Pretorius M, Estrada JC, Ellinor PT, Newton-Cheh C, Seidman CE, Seidman JG, Herman DS, Lichtner P, Meitinger T, Pfeufer A, Käb S, Brown NJ, Roden DM, Darbar D. Variation in the 4q25 chromosomal locus predicts atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. Circ Cardiovasc Genet. 2009;2(5):499-506.
 16. Boons J, Van Biesen S, Fivez T, Van de Velde M, Tmimi L Mechanisms, prevention and treatment atrial fibrillation after cardiac surgery: A narrative review. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2021;35(11):3394-3403.
 17. Bourgon Labelle J, Farand P, Vincelette C, Dumont M, Le Blanc M, Rochefort CM. Validation of an algorithm based on administrative data to detect new onset of atrial fibrillation after cardiac surgery. BMC Med Res Methodol. 2020;20(1):75.
 18. 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.
 19. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, Jansen PG, van Hardevelt FW, de Beaumont EM, Wildevuur CR, Eijssman L, Trouwborst A, Hack CE. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. Circulation. 1997;96(10):3542-8.

20. Burgos LM, Ramírez AG, Seoane L, Furmento JF, Costabel JP, Diez M, Navia D. New combined risk score to predict atrial fibrillation after cardiac surgery: COM-AF. Ann Card Anaesth. 2021;24(4):458-463.
21. Burrage PS, Low YH, Campbell NG, O'Brien B. New-Onset Atrial Fibrillation in Adult Patients After Cardiac Surgery. Curr Anesthesiol Rep. 2019;9(2):174-193.
22. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, Bauer JA, Tchou PJ, Niebauer MJ, Natale A, Van Wagoner DR. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. Circulation. 2001;104(24):2886-91.
23. Camm AJ, John, Luscher Thomas F, Serruys Patrick W Choroby serca i naczyń tom 2- Podręcznik Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego Termedia 2006/2007 Poznań
24. Conte SM, Florisson DS, De Bono JA, Davies RA, Newcomb AE. Management of atrial fibrillation after cardiac surgery. Intern Med J. 2019;49(5):656-658.
25. Del Campo A, Roldán J, Verdejo HE, Zalaquett R, Becerra E, Navarro-Marquez M, Mellado R, Lavandero S, Corbalán R, García L, Chiong M. Increased C-reactive protein plasma levels are not involved in the onset of post-operative atrial fibrillation. J Cardiol. 2017;70(6):578-583.
26. Drożdż J Migotanie przedsionków-przewodnik klinicysty-2018-Medical Education wyd.1 Warszawa
27. Fatkin D, Santiago CF, Huttner IG, Lubitz SA, Ellinor PT. Genetics of Atrial Fibrillation: State of the Art in 2017. Heart Lung Circ. 2017;26(9):894-901.
28. Faustino A, Providência R, Barra S, Paiva L, Trigo J, Botelho A, Costa M, Gonçalves L. Which method of left atrium size quantification is the most accurate to recognize thromboembolic risk in patients with non-valvular atrial fibrillation?. Cardiovasc Ultrasound. 2014;12:28.
29. Fazekas T. [The concise history of atrial fibrillation]. Orvostort Kozl. 2007;53(3-4):37-68.
30. Filardo G, Damiano RJ Jr, Ailawadi G, Thourani VH, Pollock BD, Sass DM, Phan TK, Nguyen H, da Graca B. Epidemiology of new-onset atrial

fibrillation following coronary artery bypass graft surgery. Heart. 2018;104(12):985-992.

31. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. Circulation. 1997;96(4):1180-4.
32. Gorczyca I, Michta K, Pietrzyk E, Wożakowska-Kapłon B. Predictors of post-operative atrial fibrillation in patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting. Kardiol Pol. 2018;76(1):195-201.
33. Gu J, Skals RK, Torp-Pedersen C, Lundbye-Christensen S, Jakobsen CJ, Bæch J, Petersen MS, Andreasen JJ. Storage time of intraoperative transfused allogeneic red blood cells is not associated with new-onset postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery. PLoS One. 2017;12(2):e0172726.
34. Gudbjartsson T, Helgadóttir S, Sigurdsson MI, Taha A, Jeppsson A, Christensen TD, Riber LPS. New-onset postoperative atrial fibrillation after heart surgery. Acta Anaesthesiol Scand. 2020;64(2):145-155.
35. Ha AC, Mazer CD, Verma S, Yanagawa B, Verma A. Management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. Curr Opin Cardiol. 2016;31(2):183-90.
36. Kenneth R. Hassler DO , Harish Ramakrishna MD , Predicting Postoperative Atrial Fibrillation: The Search Continues, Cardiothorac Vasc Anesth. 2022;36(10):3738-3739.
37. Helgadóttir S, Sigurdsson MI, Ingvarsdóttir IL, Arnar DO, Gudbjartsson T. Atrial fibrillation following cardiac surgery: risk analysis and long-term survival. J Cardiothorac Surg. 2012;7:87.
38. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-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. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2020

39. Hong KL, Glover BM. The impact of lifestyle intervention on atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol.* 2018;33(1):14-19.
40. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Pullara A, Adler Y, Barosi A, Caforio AL, Cemin R, Chirillo F, Comoglio C, Cugola D, Cumetti D, Dyrda O, Ferrua S, Finkelstein Y, Flocco R, Gandino A, Hoit B, Innocente F, Maestroni S, Musumeci F, Oh J, Pergolini A, Polizzi V, Ristic A, Simon C, Spodick DH, Tarzia V, Trimboli S, Valenti A, Belli R, Gaita F. Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(10):1016-23.
41. Issa Ziad F, Miller John M, Zipes Douglas P Arytmologia Kliniczna i Elektrofizjologiczna tom 1-2010- Elsevier Urban&Partner Wrocław
42. Jacob KA, Buijsrogge MP, Frencken JF, Ten Berg MJ, Suyker WJ, van Dijk D, Dieleman JM. White blood cell count and new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. *Int J Cardiol.* 2017;228:971-976.
43. Jurin I, Hadžibegović I, Durlen I, Jakšić Jurinjak S, Mišković D, Ajduk M, Jerkić H, Letilović T. Left atrium size and red cell distribution width predict atrial fibrillation progression from paroxysmal or persistent to permanent. *Acta Clin Belg.* 2020;75(3):205-211.
44. Karaś-Głodek M, Styczeń A, Wysokiński A, Zapolski T. Migotanie przedsionków- najczęstsza arytmia w starszym wieku. Odrębności leczenia antykoagulacyjnego. *Gerontologia Polska* 2018; 26; 201-208
45. Kempa M, Lubiński A, Zienciuk A, Zagożdżon P, Królak T, Lewicka-Nowak E, Świątecka G Mechanizmy wyzwalające groźne arytmie komorowe- analiza elektrogramów rejestrowanych w pamięci holterowskiej implantowanych kardiowerterów-defibrylatorów serca. *Folia Cardiol.* 2002; (4): 349-359
46. Khan MA, Neyses L, Mamas MA. Atrial fibrillation in heart failure: an innocent bystander? *Curr Cardiol Rev.* 2012;8(4):273-80.
47. Khan MS, Yamashita K, Sharma V, Ranjan R, Dossdall DJ. RNAs and Gene Expression Predicting Postoperative Atrial Fibrillation in Cardiac Surgery Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *J Clin Med.* 2020;9(4).
48. Kiliszek M, Franaszczyk M, Koźluk E, Łodziński P, Piątkowska A, Broda G, Płoski R, Opolski G Association between Variants on Chromosome 4q25,

16q22 and 1q21 and Atrial Fibrillation in the Polish Population PLoS ONE 6(7):e21790.

49. Kiliszek M, Małek Ł, Koźluk E, Łodziński P, Opolski G Genetyczne uwarunkowania najczęstszych arytmii Kardiologia Polska 2006;64:10 (supl.6)
50. Kirchhof Paulus przewodniczący (Wielka Brytania/Niemcy), Stefano Benussi, współprzewodniczący (Szwajcaria), Dipak Kotecha (Wielka Brytania), Anders Ahlsson¹ (Szwecja), Dan Atar (Norwegia), Barbara Casadei (Wielka Brytania), Manuel Castella¹ (Hiszpania), Hans-Christoph Diener² (Niemcy), Hein Heidbuchel (Belgia), Jeroen Hendriks (Holandia), Gerhard Hindricks (Niemcy), Antonis S. Manolis (Grecja), Jonas Oldgren (Szwecja), Bogdan Alexandru Popescu (Rumunia), Ulrich Schotten (Holandia), Bart Van Putte¹ (Holandia), Panagiotis Vardas (Grecja) "Wytyczne ESC dotyczące leczenia migotania przedsionków w 2016 roku, opracowane we współpracy z EACTS Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw leczenia migotania przedsionków Dokument opracowano przy szczególnym udziale European Heart Rhythm Association (EHRA)
51. Kokubo Y, Matsumoto C. Traditional Cardiovascular Risk Factors for Incident Atrial Fibrillation. Circ J. 2016;80(12):2415-2422.
52. Kosmidou I, Chen S, Kappetein AP, Serruys PW, Gersh BJ, Puskas JD, Kandzari DE, Taggart DP, Morice MC, Buszman PE, Bochenek A, Schampaert E, Pagé P, Sabik JF 3rd, McAndrew T, Redfors B, Ben-Yehuda O, Stone GW. New-Onset Atrial Fibrillation After PCI or CABG for Left Main Disease: The EXCEL Trial. J Am Coll Cardiol. 2018;71(7):739-748.
53. Koprowski P, Kostkiewicz M Echokardiograficzne metody oceny lewego przedsionka, Kardiologia po Dyplomie Tom 10 Nr 3 2011
54. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, Witteman JC, Stricker BH, Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. Eur Heart J. 2013;34(35):2746-51.
55. Krupa W, Kozłowski D Genetyczne podstawy zaburzeń rytmu serca Folia Cardiol. 2000, tom 7, nr 4, 273-279
56. Lomivorotov VV, Efremov SM, Pokushalov EA, Karaskov AM. New-Onset Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: Pathophysiology, Prophylaxis, and Treatment. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2016;30(1):200-16.

57. Lubitz SA, Yin X, Lin HJ, Kolek M, Smith JG, Trompet S, Rienstra M, Rost NS, Teixeira PL, Almgren P, Anderson CD, Chen LY, Engström G, Ford I, Furie KL, Guo X, Larson MG, Lunetta KL, Macfarlane PW, Psaty BM, Soliman EZ, Sotoodehnia N, Stott DJ, Taylor KD, Weng LC, Yao J, Geelhoed B, Verweij N, Siland JE, Kathiresan S, Roselli C, Roden DM, van der Harst P, Darbar D, Jukema JW, Melander O, Rosand J, Rotter JI, Heckbert SR, Ellinor PT, Alonso A, Benjamin EJ. Genetic Risk Prediction of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2017;135(14):1311-1320.
58. Maarros M, Pohjantähti-Maaroos H, Halonen J, Vähämetsä J, Turtiainen J, Rantonen J, Hakala T, Mennander AA, Hartikainen J. New onset postoperative atrial fibrillation and early anticoagulation after cardiac surgery. *Scand Cardiovasc J*. 2017;51(6):323-326.
59. Maesen B, Nijs J, Maessen J, Allesie M, Schotten U. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace*. 2012;14(2):159-74.
60. Magnussen C, Ojeda FM, Wild PS, Sörensen N, Rostock T, Hoffmann BA, Prochaska J, Lackner KJ, Beutel ME, Blettner M, Pfeiffer N, Rzayeva N, Sinning CR, Blankenberg S, Münzel T, Zeller T, Schnabel RB. Atrial Fibrillation Manifestations Risk Factors and Sex Differences in a Population-Based Cohort (From the Gutenberg Health Study). *Am J Cardiol*. 2018;122(1):76-82.
61. Mangi AR, Zia K, Ali TA, Karim M, Fatimi SH. Postoperative Atrial Fibrillation Among Patients Undergoing Isolated Coronary Artery Bypass Grafting. *Cureus*. 2019;11(3):e4333.
62. Mariscalco G, Biancari F, Zanobini M, Cottini M, Piffaretti G, Saccocci M, Banach M, Beghi C, Angelini GD. Bedside tool for predicting the risk of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: the POAF score. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):e000752.
63. Mazurak M W labiryntcie migotania przedsionków. *GL*; 06/2022 ,64-67
64. Michta K, Pietrzyk E, Wożakowska-Kapłon B Migotanie przedsionków po pomostowaniu aortalno-wieńcowym. *Kardiologia Polska* 2013;71(10):1082-1086
65. Mizia-Stec K., Trusz-Gluza M Zaburzenia rytmu serca wyd II uzupełnione *Medical Tribune Polska* 2019 Warszawa

66. Mizia-Stec K., Trusz-Gluza M Zaburzenia rytmu serca wyd III zaktualizowane Medical Tribune Polska 2022 Warszawa
67. Nattel S, Heijman J, Zhou L, Dobrev D. Molecular Basis of Atrial Fibrillation Pathophysiology and Therapy: A Translational Perspective. *Circ Res.* 2020;127(1):51-72.
68. Ngo L, Duc T, Van BV, Hoang K, Tien Le D, Nguyen HC, Nguyen TT, Freedman B, Lowres N. Incidence of New Onset Atrial Fibrillation After Cardiovascular Surgery in Vietnam: Results From A Novel Screening Strategy. *J Atr Fibrillation.* 2021;14(2):20200503.
69. Nielsen JB, Thorolfsdottir RB, Fritsche LG, Zhou W, Skov MW, Graham SE, Herron TJ, McCarthy S, Schmidt EM, Sveinbjornsson G, Surakka I, Mathis MR, Yamazaki M, Crawford RD, Gabrielsen ME, Skogholt AH, Holmen OL, Lin M, Wolford BN, Dey R, Dalen H, Sulem P, Chung JH, Backman JD, Arnar DO, Thorsteinsdottir U, Baras A, O'Dushlaine C, Holst AG, Wen X, Hornsby W, Dewey FE, Boehnke M, Kheterpal S, Mukherjee B, Lee S, Kang HM, Holm H, Kitzman J, Shavit JA, Jalife J, Brummett CM, Teslovich TM, Carey DJ, Gudbjartsson DF, Stefansson K, Abecasis GR, Hveem K, Willer CJ. Biobank-driven genomic discovery yields new insight into atrial fibrillation biology. *Nat Genet.* 2018 ;50(9):1234-1239.
70. Phan K, Ha HS, Phan S, Medi C, Thomas SP, Yan TD. New-onset atrial fibrillation following coronary bypass surgery predicts long-term mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;48(6):817-24.
71. Ponikowski P, Hoffman P, Witkowski A, Lipiec P Kardiologia- podręcznik Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego-2019-VIAMEDICA wyd.1 Gdańsk
72. Pruszczyk P, Hryniewiecki T, Drożdż J Wielka Interna-Kardiologia z elementami angiologii cz.II Medical Tribune Polska Warszawa
73. Raiten JM, Ghadimi K, Augoustides JG, Ramakrishna H, Patel PA, Weiss SJ, Gutsche JT. Atrial fibrillation after cardiac surgery: clinical update on mechanisms and prophylactic strategies. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29(3):806-16.
74. Renoux C, Coulombe J, Suissa S. Revisiting sex differences in outcomes in non-valvular atrial fibrillation: a population-based cohort study. *Eur Heart J.* 2017;38(19):1473-1479. doi: 10.1093/eurheartj/ehw613.

75. Rewiuk K, Wizner B, Fedyk-Łukasik M, Zdrojewski T, Opolski G, Dubiel J, Gąsowski J, Grodzicki T. Epidemiology and management of coexisting heart failure and atrial fibrillation in an outpatient setting. Pol Arch Med Wewn. 2011;121(11):392-9.
76. Rewiuk K, Niewydolność serca i migotanie przedsionków-gdy nieszczęścia chodzą parami, Choroby serca i naczyń 2009, tom6, nr2, 49-57
77. Rezaei Y, Peighambari MM, Naghshbandi S, Samiei N, Ghavidel AA, Dehghani MR, Haghjoo M, Hosseini S. Postoperative Atrial Fibrillation Following Cardiac Surgery: From Pathogenesis to Potential Therapies. Am J Cardiovasc Drugs. 2020;20(1):19-49.
78. Rezaei Y, Gholami-Fesharaki M, Dehghani MR, Arya A, Haghjoo M, Arjmand N. Statin Antiarrhythmic Effect on Atrial Fibrillation in Statin-Naive Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2016;21(2):167-76.
79. Roselli C, Rienstra M, Ellinor PT. Genetics of Atrial Fibrillation in 2020: GWAS, Genome Sequencing, Polygenic Risk, and Beyond. Circ Res. 2020;127(1):21-33.
80. Rosiak M, Dziuba M, Chudzik M, Cygankiewicz I, Bartczak K, Drożdż J, Wrancik JK Czynniki ryzyka rozwoju migotania przedsionków, nie zawsze ciężkiej i nie zawsze izolowanej choroby serca. Folia Cardiologica Excerpta 2010, tom5, nr5, 285-291
81. Schweitzer P, Keller S. A history of atrial fibrillation. Vnitr Lek. 2002 Dec;48 Suppl 1:24-6.
82. Shingu Y, Yokota T, Takada S, Niwano H, Ooka T, Katoh H, Tachibana T, Kubota S, Matsui Y. Decreased gene expression of fatty acid binding protein 3 in the atrium of patients with new onset of atrial fibrillation in cardiac perioperative phase. J Cardiol. 2018;71(1):65-70.
83. St-Onge S, Perrault LP, Demers P, Boyle EM, Gillinov AM, Cox J, Melby S. Pericardial Blood as a Trigger for Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. Ann Thorac Surg. 2018;105(1):321-328.
84. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. Circ Res. 2017;120(9):1501-1517.

85. Stefano PL, Bugezzi M, Del Monaco G, Popescu G, Pieragnoli P, Ricciardi G, Perrotta L, Checchi L, Rondine R, Bevilacqua S, Fumagalli C, Marchionni N, Michelucci A. Overweight and aging increase the risk of atrial fibrillation after cardiac surgery independently of left atrial size and left ventricular ejection fraction. J Cardiothorac Surg. 2020;15(1):316.
86. Thein PM, White K, Banker K, Lunny C, Mirzaee S, Nasis A. Preoperative Use of Oral Beta-Adrenergic Blocking Agents and the Incidence of New-Onset Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. A Systematic Review and Meta-Analysis. Heart Lung Circ. 2018;27(3):310-321.
87. Ting PC, Chou AH, Chien-Chia Wu V, Tsai FC, Chu JJ, Chen CY, Lan TY, Chen SW. Relationship Between Right Ventricular Function and Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2017;31(5):1663-1671.
88. Todorov H, Janssen I, Honndorf S, Bause D, Gottschalk A, Baasner S, Volkert T, Faerber V, Stover JF, Westphal M, Ellger B. Clinical significance and risk factors for new onset and recurring atrial fibrillation following cardiac surgery - a retrospective data analysis. BMC Anesthesiol. 2017;17(1):163.
89. Tran DT, Perry JJ, Dupuis JY, Elmetekawy E, Wells GA. Predicting New-Onset Postoperative Atrial Fibrillation in Cardiac Surgery Patients. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2015;29(5):1117-26.
90. van Ouwerkerk AF, Bosada FM, van Duijvenboden K, Hill MC, Montefiori LE, Scholman KT, Liu J, de Vries AAF, Boukens BJ, Ellinor PT, Goumans MJTH, Efimov IR, Nobrega MA, Barnett P, Martin JF, Christoffels VM. Identification of atrial fibrillation associated genes and functional non-coding variants. Nat Commun. 2019;10(1):4755.
91. Verma A, Bhatt DL, Verma S. Long-Term Outcomes of Post-Operative Atrial Fibrillation: Guilty as Charged. J Am Coll Cardiol. 2018;71(7):749-751.
92. Westerman S, Wenger N. Gender Differences in Atrial Fibrillation: A Review of Epidemiology, Management, and Outcomes. Curr Cardiol Rev. 2019;15(2):136-144.
93. Westphal S, Stoppe C, Gruenewald M, Bein B, Renner J, Cremer J, Coburn M, Schaelte G, Boening A, Niemann B, Kletzin F, Roesner J, Strouhal U, Reyher C, Laufenberg-Feldmann R, Ferner M, Brandes IF, Bauer M, Kortgen A, Stehr SN, Wittmann M, Baumgarten G, Struck R, Meyer-Treschan T, Kienbaum P, Heringlake M, Schoen J, Sander M, Treskatsch S, Smul T, Wolwender E, Schilling T, Degenhardt F, Franke A, Mucha S, Tittmann L, Kohlhaas M, Fuernau G, Brosteanu O, Hasenclever D, Zacharowski K,

Meybohm P. Genome-wide association study of myocardial infarction, atrial fibrillation, acute stroke, acute kidney injury and delirium after cardiac surgery - a sub-analysis of the RIPHeart-Study. BMC Cardiovasc Disord. 2019;19(1):26.

94. Weymann A, Popov AF, Sabashnikov A, Ali-Hasan-Al-Saegh S, Ryazanov M, Tse G, Mirhosseini SJ, Liu T, Lotfaliani M, Sedaghat M, Baker WL, Ghanei A, Yavuz S, Zerious M, Izadpanah P, Dehghan H, Testa L, Nikfard M, Sá MPBO, Mashhour A, Nombela-Franco L, Rezaeisadrabadi M, D'Ascenzo F, Zhigalov K, Benedetto U, Aminolsharieh Najafi S, Szczechowicz M, Roever L, Meng L, Gong M, Deshmukh AJ, Palmerini T, Linde C, Filipiak KJ, Stone GW, Biondi-Zoccai G, Calkins H. Baseline and postoperative levels of C-reactive protein and interleukins as inflammatory predictors of atrial fibrillation following cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. Kardiol Pol. 2018;76(2):440-451.
95. Wożakowska-Kapłon B red. Migotanie przedsionków wyd.2 2020 Via-Medica Gdańsk
96. Wysokiński A, Zapolski T. Tachykardiomiopatia- migotanie przedsionków a czynność skurczowa lewej komory serca. Folia Cardiol.2004, tom 11, nr3, 189-198
97. Yamashita K, Hu N, Ranjan R, Selzman CH, Dossdall DJ. Clinical Risk Factors for Postoperative Atrial Fibrillation among Patients after Cardiac Surgery. Thorac Cardiovasc Surg. 2019;67(2):107-116.
98. Zipes Douglas P, Libby Peter, Bonow Robert O, Braunwald Eugene BRAUNWALD CHOROBY SERCA tom 4-2007- Elsevier Urban&Partner Wrocław
99. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. Clin Epidemiol. 2014; 6:213-20.

8.STRESZCZENIE

CZYNNIKI RYZYKA WYSTĄPIENIA NOWEGO NAPADU MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW U PACJENTÓW DOROSŁYCH PODDANYCH OPERACJI KARDIOCHIRURGICZNEJ W KRĄŻENIU POZAUSTROJOWYM

Migotanie przedsionków to najczęstsza tachyarytmia nadkomorowa z szybkim i nieskoordynowanym rytmem przedsionków - 350-700 uderzeń/min. Wyróżnia się pięć rodzajów AF: rozpoznane po raz pierwszy, napadowe, przetrwałe, przetrwałe długotrwałe oraz utrwalone. Liczba chorych na świecie przekracza obecnie 30 milionów. Szacuje się, że w Polsce choruje 600.000 - 700.000 osób. Czynniki ryzyka predysponujące do wystąpienia migotania przedsionków można podzielić na klasyczne, nowe i nieudokumentowane. Do klasycznych czynników ryzyka zalicza się między innymi: wiek, płeć, nadciśnienie tętnicze, chorobę niedokrwienną serca, wady zastawkowe serca, niewydolność serca. Do nowych czynników ryzyka zalicza się: otyłość, POCHP, czynniki genetyczne. Do nieudokumentowanych czynników ryzyka: przewlekłą chorobę nerek. Pooperacyjne migotanie przedsionków (POAF, post-operative atrial fibrillation) rozpoznawane jest u chorych bez wcześniejszych epizodów AF w wywiadzie. Pooperacyjne migotanie przedsionków jest najczęstszą arytmia występującą w okresie pooperacyjnym i związane jest z przedłużonym pobytem na oddziale pooperacyjnym, przedłużoną hospitalizacją, wzrostem kosztów opieki szpitalnej, powikłaniami i wzrostem śmiertelności. W okresie pooperacyjnym przejściowe objawy migotania przedsionków występują u 15-60% pacjentów w zależności od rodzaju operacji kardiochirurgicznej.

Celem tej pracy było zidentyfikowanie czynników ryzyka sprzyjających wystąpieniu nowego napadu migotania przedsionków u pacjentów dorosłych poddawanych operacjom kardiochirurgicznym w krążeniu pozaustrojowym z

uwzględnieniem zmiennych przedoperacyjnych, śródoperacyjnych i pooperacyjnych w populacji INFLACOR z analizą wybranych współzależności między zidentyfikowanymi czynnikami ryzyka.

Badanie INFLACOR było prospektywnym badaniem kohortowym przeprowadzonym na populacji $n=525$ dorosłych pacjentów poddanych pierwszorazowej operacji kardiologicznej z użyciem krążenia pozaustrojowego. W analizach jednowariantowych zidentyfikowano 12 zmiennych wykazujących istotne statystycznie zależności z wystąpieniem NOAF- między innymi: wiek, BMI, eGFR, chorobę wieńcową, rodzaj operacji, ilość przetoczeń KKCZ i FFP, terapię ASA, statynami i B-blokerami, wielkość LA oraz wariant genu *PITX2* - rs67249485. Przeprowadzono analizę krzyżową identyfikując szereg zależności pomiędzy tymi zmiennymi. Choroba wieńcowa (CAS) w badanej grupie INFLACOR stanowiła istotny czynnik ryzyka wystąpienia NOAF. Jednocześnie spośród chorych z CAS wykazano statystycznie znamienne zależności z terapiami stosowanymi w jej leczeniu, tj.: przyjmowaniem statyn, aspiryny i B-blokerów, ale także z wiekiem, BMI, eGFR, rodzajem operacji i przetoczeniami. Jediną zmienną nie wykazującą zależności krzyżowej z żadnym innym czynnikiem ryzyka był wariant genetyczny *PITX2*. Zaskakujący był brak zależności krzyżowych między badanym polimorfizmem *PITX2*, a pozostałymi czynnikami ryzyka zidentyfikowanymi w analizie jednowariantowej. Był to jednak silny argument za przeprowadzeniem logistycznej analizy wielowariantowej. Włączono trzy zmienne kliniczne: wiek, BMI i CAS i SNP *PITX2*. Uzyskany końcowy model zawierał dwie zmienne niezależne: wiek i genotyp mieszany analizowanego polimorfizmu genu *PITX2*. ROC-AUC tego modelu wynosiło 0,644. Jak wskazują wyniki, ryzyko wystąpienia NOAF było w dużej mierze determinowane przez czynniki konstytucyjne pacjenta - wiek i warianty genetyczne. W pracy nie potwierdzono wpływu reakcji zapalnej na częstość występowania NOAF.

9.ABSTRACT

RISK FACTORS OF OCCURRING OF THE NEW-ONSET ATRIAL FIBRILLATION IN ADULT PATIENTS UNDERGOING CARDIAC SURGERY ON CARDIOPULMONARY BYPASS

Atrial fibrillation is the most frequent supraventricular tachyarrhythmia. It is characterized by rapid and uncoordinated atrial electrical activation of 350-700 beats/min. There are 5 subtypes of AF: first diagnosed, paroxysmal, persistent, long-standing persistent and permanent. Human number suffering from atrial fibrillation all over the world is estimated over 30 million. In Poland there are approximately 600.000 - 700.000 human with AF. The complex pathogenesis of atrial fibrillation includes classic, new, and undocumented risk factors. Classic risk factors include advanced age, gender, arterial hypertension, coronary arterial disease, valvular heart disease and heart failure. New risk factors are obesity, chronic obstructive pulmonary disease, and genetic factors. Undocumented risk factor is chronic kidney disease. Postoperative atrial fibrillation (POAF) is diagnosed in patients with no history of previous episodes of AF before the operation. POAF is the most common arrhythmia observed after cardiac surgery and it is associated with prolonged ICU stay, prolonged hospitalization, increased cost of therapy, complication rate, and mortality. The incidence of transient atrial fibrillation during postoperative period ranges from 15 to 60%, depending on the cardiac surgical procedure.

The aim of this study was to identify the risk factors associated with the development of new-onset atrial fibrillation (NOAF) in adult patients, who underwent cardiac surgery on cardiopulmonary bypass. The INFLACOR trial was a prospective cohort study in a population of n=525 adult patients, who underwent first-time open-chest surgery on cardiopulmonary bypass. The univariate analysis identified 12 variables which were associated with the occurrence of NOAF: age, BMI, eGFR,

coronary arterial disease, type of cardiac procedure, RBC and FFP transfused units, treatment of ASA, statins and B-blockers drugs, the diameter of LA and rs67249485 of the *PITX2* gene. Consecutive cross-analyzes revealed multiple associations between the risk variables, i.e.: coronary arterial disease (CAD) was a significant risk factor for NOAF. However, therapy with statins, ASA, and B-blockers were also associated with CAD, as well as age, BMI, eGFR, type of surgery, and transfusion of blood products. The only identified independent variable was the genetic variant of *PITX2*. With use of multivariate logistic regression a predictive model was constructed. Age and the heterozygotic genotype of rs67249485 *PITX2* remained the only two variables associated independently with NOAF. The ROC-AUC for this model was 0,644.

This study revealed that the risk of NOAF after cardiac surgery with use of CPB was determined by unmodifiable factors: age and genetic variant. Influence of inflammatory reaction on prevalence of postoperative NOAF could not be confirmed in this study.

10.SPIS TABEL

TABELA 1.	KLASYFIKACJA DOLEGLIWOŚCI ZWIĄZANYCH Z AF NA PODSTAWIE ZMODYFIKOWANEJ SKALI WG. EHRA	13
TABELA 2.	PODZIAŁ CZYNNIKÓW RYZYKA WYSTĄPIENIA MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW NA KLASYCZNE, NOWE I NIEUDOKUMENTOWANE	21
TABELA 3.	WARTOŚCI REFERENCYJNE WIELKOŚCI LEWEGO PRZEDSIONKA UZYSKANE W POPULACJI BADANIA FRAMINGHAM	31
TABELA 4.	CZYNNIKI RYZYKA POOPERACYJNEGO MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW (POAF).	36-37
TABELA 5.	POAF INDEX	40
TABELA 6.	ANALIZA JEDNOWARIANTOWA ZMIENNYCH PRZEDOPERACYJNYCH	47
TABELA 7.	WYNIKI WYBRANYCH PRZEDOPERACYJNYCH PARAMETRÓW LABORATORYJNYCH WE KRWI W BADANEJ GRUPIE PACJENTÓW KOHORTY INFLACOR	49
TABELA 8.	ZALEŻNOŚCI MIĘDZY CHOROBAМИ WSPÓŁISTNIEJĄCYMI U PACJENTÓW KOHORTY INFLACOR A POOPERACYJNYM NOWYM NAPADEM MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW (NOAF).	50
TABELA 9.	ZALEŻNOŚCI MIĘDZY LEKAMI PRZYJMOWANYMI PRZEZ PACJENTÓW KOHORTY INFLACOR A NOAF.	51
TABELA 10.	ZALEŻNOŚCI MIĘDZY FRAKCJĄ WYRZUTOWĄ LEWEJ KOMORY (LVEF) I WIELKOŚCIĄ LEWEGO PRZEDSIONKA (LA).	53
TABELA 11.	ANALIZA JEDNOWARIANTOWA ZALEŻNOŚCI MIĘDZY NOWYM NAPADEM POOPERACYJNEGO MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW A WYBRANYMI ZMIENNYMI ŚRÓDOPERACYJNYMI W WYBRANEJ GRUPIE PACJENTÓW (N=364) KOHORTY INFLACOR	55
TABELA 12.	PORÓWNANIE WYBRANYCH POOPERACYJNYCH PARAMETRÓW LABORATORYJNYCH W GRUPACH Z I BEZ NOWEGO NAPADU MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW W OKRESIE POOPERACYJNYM	58
TABELA 13.	PORÓWNANIE CZĘSTOŚCI ALLELU RYZYKOWNEGO	59
TABELA 14.	ANALIZA GENOTYPÓW CZTERECH BADANYCH POLIMORFIZMÓW.	60
TABELA 15.	ZALEŻNOŚCI POMIĘDZY POWIKŁANIAMI POOPERACYJNYMI A NOAF	62
TABELA 16.	WARTOŚĆ p TESTÓW KTÓRYMI PORÓWNANO ZALEŻNOŚCI MIĘDZY POSZCZEGÓLNYMI ZIDENTYFIKOWANYMI CZYNNIKAMI RYZYKA NOAF W GRUPIE N=364 PACJENTÓW POPULACJI INFLACOR.	64-65
TABELA 17.	MODEL REGRESJI WIELOWARIANTOWEJ	67

11.SPIS RYCIN

RYCINA 1.	KLASYFIKACJA AF WG ESC [2020].	12
RYCINA 2.	DIAGRAM CONSORT PACJENTÓW WŁĄCZONYCH DO ANALIZY (N=364). NOAF – NEW ONSET ATRIAL FIBRILLATION – NOWY NAPAD MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW W PRZEBIEGU POOPERACYJNYM	46
RYCINA 3.	WIEK WG PŁCI BADANEJ GRUPY N=364 POPULACJI INFLACOR.	48
RYCINA 4.	ZALEŻNOŚCI MIĘDZY LEKAMI WYKAZUJĄCYMI KORELACJĘ Z NOAF A CHOROBAŁ WIEŃCOWĄ W POPULACJI INFLACOR.	52
RYCINA 5.	PORÓWNANIE WIELKOŚCI LEWEGO PRZEDSIONKA U MĘŻCZYZN I KOBIET W ZALEŻNOŚCI OD NOWEGO NAPADU POOPERACYJNEGO MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW (NOAF)	54
RYCINA 6.	CZAS KRAŻENIA POZAUSTROJOWEGO W ZALEŻNOŚCI OD RODZAJU ZABIEGU KARDIOCHIRURGICZNEGO W BADANEJ GRUPIE (N=364) PACJENTÓW KOHORTY INFLACOR	56
RYCINA 7.	PORÓWNANIE CZĘSTOŚCI WYSTĘPOWANIA ALLELU RYZYKOWNEGO (T) – PANEL A I GENOTYPU RYZYKOWNEGO (TA) – PANEL B POLIMORFIZMU rs67249485 GENU PITX2 MIĘDZY PACJENTAMI Z I BEZ POAF W ANALIZOWANEJ GRUPIE PACJENTÓW KOHORTY INFLACOR (N=358)	61
RYCINA 8.	ILOŚĆ PRZETOCZONYCH JEDNOSTEK KKCZ W ZALEŻNOŚCI OD BMI PACJENTA.	65
RYCINA 9.	PORÓWNANIE CZĘSTOŚCI NOAF W GRUPACH WIEKOWYCH W ZALEŻNOŚCI OD GENOTYPU PITX2 RS67249485.	67
RYCINA 10.	KRZYWA ROC DLA MODELU TRÓJSKŁADOWEGO.	68