

# **UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU**

Anna Smukowska-Gorynia

## **Ocena wybranych czynników wpływających na wystąpienie pooperacyjnego migotania przedsionków u pacjentów poddanych pomostowaniu aortalno-wieńcowemu ze szczególnym uwzględnieniem poziomu neopteryny**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych  
z I Kliniki Kardiologii Uniwersytetu Medycznego  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Tatiana Mularek-Kubzdela.

Poznań 2018

## SPIS TREŚCI

Wykaz skrótów występujących w pracy.....	4
1. WSTĘP.....	7
1.1. Pooperacyjne migotanie przedsionków.....	7
1.1.1. Pooperacyjne migotanie przedsionków: częstość występowania.....	7
1.1.2. Pooperacyjne migotanie przedsionków: patomechanizm.....	8
1.1.3. Rola zapalenia w pooperacyjnym migotaniu przedsionków.....	8
1.1.4. Pooperacyjne migotanie przedsionków: leczenie i prewencja.....	12
1.2. Neopteryna.....	12
1.2.1. Znaczenie neopteryny.....	13
1.2.2. Neopteryna a operacja pomostowania aortalno-wieńcowego.....	14
2. CEL PRACY.....	15
3. MATERIAŁ.....	16
4. METODA.....	17
4.1. Okres przedoperacyjny.....	17
4.2. Operacja.....	21
4.3. Okres pooperacyjny.....	22
4.4. Oznaczanie neopteryny i hs-CRP.....	22
4.5. Kontrola po jednym roku.....	23
4.6. Analiza czynników przed-, śród- i pooperacyjnych.....	23
4.7. Analiza statystyczna.....	24

5. WYNIKI.....	25
5.1. Pooperacyjne migotanie przedsionków.....	25
5.2. Czynniki przedoperacyjne.....	25
5.3. Czynniki śródoperacyjne.....	32
5.4. Stężenie neopteryny a pooperacyjne migotanie przedsionków.....	33
5.5. Analiza wieloczynnikowa.....	37
5.6. Wartości odcięcia dla czynników przedoperacyjnych.....	37
5.7. Ocena histopatologiczna.....	42
5.8. Czynniki pooperacyjne.....	42
5.9. Kontrola po jednym roku.....	45
6. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA.....	47
7. WNIOSKI.....	54
8. STRESZCZENIE.....	55
9. SUMMARY.....	58
10. PIŚMIENNICTWO.....	61
11. ZAŁĄCZNIK	

## WYKAZ SKRÓTÓW WYSTĘPUJĄCYCH W PRACY

ACEI: inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting-enzyme inhibitor),

AF: migotanie przedsionków (ang. atrial fibrillation),

AFL: trzepotanie przedsionków (ang. atrial flutter),

ALAT: aminotransferaza alaninowa,

Ao: wymiar opuszki aorty w osi długiej w projekcji przymostkowej,

AR: niedomykalność zastawki aortalnej (ang. aortic regurgitation) ,

ASA: kwas acetylosalicylowy (ang. acetylsalicylic acid),

ASPAT: aminotransferaza asparginowa,

BH4: tetrahydrobiopteryna,

BMI: indeks masy ciała (ang. body mass index),

CABG: operacja pomostowania aortalno-wieńcowego (ang. coronary artery bypass grafting),

Ca-bloker: bloker kanału wapniowego,

CPB: krążenie pozaustrojowe (ang. cardiopulmonary bypass),

Cx: tętnica okalająca (ang. circumflex coronary artery),

Dg1: tętnica diagonalna 1,

EF: frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. ejection fraction),

EKG: elektrokardiogram,

GFR: współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. glomerular filtration rate),

GGN: górna granica normy,

Hb: hemoglobina,

HDL-cholesterol : cholesterol o dużej gęstości (ang. high density lipoprotein cholesterol) ,

Hs-CRP: białko C-reaktywne wysokiej czułości (ang. high sensitivity C-reactive protein),

IABP: kontrapulsacja wewnątrzaoortalna (ang. intraaortic balloon pump),

IM: tętnica wieńcowa pośrednia (ang. intermediate coronary artery),

INF-  $\gamma$ :  $\gamma$ -interferon,

KKCz: koncentrat krwinek czerwonych,

LAD: tętnica wieńcowa zstępująca przednia (ang. left anterior descending coronary artery),

LBBB: blok lewej odnogi pęczka Hisa (ang. left bundle branch block),

LDL-cholesterol: cholesterol o małej gęstości (ang. low density lipoprotein cholesterol),

LIMA: tętnica piersiowa wewnętrzna lewa (ang. left internal mammary artery),

LK: wymiar końcoworozkurczowy lewej komory w osi długiej w projekcji przymostkowej,

LM: pień lewej tętnicy wieńcowej (ang. left main),

LP: wymiar przednio-tylny lewego przedsionka w osi długiej w projekcji przymostkowej,

LRA: tętnica promieniowa lewa (ang. left radial artery),

Mg1: gałąź marginalna 1,

MR: niedomykalność zastawki mitralnej (ang. mitral regurgitation),

NADPH: fosforan dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (ang. nicotinamide adenine dinucleotide phosphate),

NF- $\kappa\beta$ : czynnik transkrypcyjny  $\kappa\beta$  (ang. nuclear factor  $\kappa\beta$ ),

NO: tlenek azotu,

NOS: syntaza tlenu azotu,

OB: odczyn Biernackiego,

O<sub>2</sub><sup>-</sup>: wolny rodnik tlenowy,

Off-pump: operacja bez użycia krążenia pozaustrojowego,

On-pump: operacja z użyciem krążenia pozaustrojowego,

ONOO<sup>-</sup>: peroksynitrat,

PCI: przezskórna interwencja wieńcowa (ang. percutaneous coronary intervention),

PK: wymiar drogi odpływu prawej komory w osi długiej w projekcji przymostkowej,

PMK: grubość przegrody międzykomorowej w rozkurczu w osi długiej w projekcji przymostkowej,

POAF: pooperacyjne migotanie przedsionków (ang. postoperative atrial fibrillation),

RBBB: blok prawej odnogi pęczka Hisa (ang. right bundle branch block),

RCA: prawa tętnica wieńcowa ( ang. right coronary artery),

RDW: rozpiętość rozkładu objętości erytrocytów (ang. red blood cell distribution width),

RIMA: tętnica piersiowa wewnętrzna prawa (ang. right internal mammary artery) ,

ROS: formy wolnych rodników tlenowych (ang. reactive oxygen species),

Ściana tylna LK: grubość ściany tylnej lewej komory w rozkurczu w osi długiej w projekcji przymostkowej,

TIA: przemijające niedokrwienie mózgu (ang. transient ischemic attack),

TNF  $\alpha$ : czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (ang. tumor necrotic factor),

WBC: leukocyty (ang. white blood cell).

# 1. WSTĘP

## 1.1. Pooperacyjne migotanie przedsionków

Migotanie przedsionków jest najczęstszą arytmią komplikującą okres po operacjach kardiologicznych. Uwagę zwraca fakt częstego występowania migotania przedsionków w pierwszych dobach po operacji nawet u chorych, u których wcześniej migotanie przedsionków nie występowało. Większość epizodów migotania przedsionków po operacji pojawia się w pierwszych sześciu dobach, z maksymalną ilością w drugiej i trzeciej dobie pooperacyjnej, a jego częstość spada do 2% przy wypisie pacjenta ze szpitala [1]. Mimo iż zaburzenia te mają przeważnie charakter przejściowy i samo ograniczający się, jednak mogą one prowadzić do niestabilności hemodynamicznej, niewydolności serca, udaru mózgu, niewydolności nerek, co więcej istotnie zwiększają śmiertelność odległą [2] oraz ryzyko nawrotu migotania przedsionków [3], a także są związane z wyższymi kosztami hospitalizacji, m.in. z powodu wydłużenia czasu hospitalizacji [4]. Wystąpienie migotania przedsionków w okresie pooperacyjnym związane jest z różnymi czynnikami i) przedoperacyjnymi, np. wiek, choroba płuc, ii) śródoperacyjnymi, np. czas trwania operacji, iii) pooperacyjnymi, np. zakażenie.

### 1.1.1. Pooperacyjne migotanie przedsionków: częstość występowania

Prawdopodobieństwo wystąpienia pooperacyjnego migotania przedsionków różni się w zależności od rodzaju operacji oraz metody detekcji arytmii. I tak prawdopodobieństwo to jest niższe w przypadku izolowanej operacji pomostowania aortalno-wieńcowego i chorych po transplantacji serca (odpowiednio 10%-32% i 11 %) [3, 5-9], a najwyższe (25-64%) u chorych poddanych łączonej operacji na zastawce i CABG [4, 6, 9-11] oraz u pacjentów poddanych izolowanej operacji wymiany zastawki (ok. 25-49%) [4, 6, 9-12]. Wyższy odsetek epizodów pooperacyjnego migotania przedsionków jest opisywany w przypadku 24-godzinnej telemetrii prowadzonej przez dłuższy okres hospitalizacji, w porównaniu z ciągłym monitoringiem prowadzonym tylko przez pierwsze 48h i wykonywanym pojedynczym zapisem EKG w przypadku objawowej arytmii w okresie późniejszym [9, 13-14]. Wpływ na różny odsetek występowania pooperacyjnego migotania przedsionków w badaniach ma również fakt, że do badań włączano pacjentów według różnych kryteriów arytmii, np. tylko pacjentów z migotaniem przedsionków wymagającym zastosowania leczenia, migotaniem przedsionków trwającym więcej niż 5 min lub więcej niż 10 min, czy też każdym migotaniem przedsionków wykrytym w EKG.

### 1.1.2. Pooperacyjne migotanie przedsionków: patomechanizm

Patomechanizm pooperacyjnego migotania przedsionków jest złożony. Do czynników wywołujących POAF należą przewlekłe czynniki występujące już u pacjenta przed operacją: przebudowa lewego przedsionka, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, choroba płuc, otyłość czy niedomykalność zastawki mitralnej oraz ostre czynniki związane z operacją takie jak: sam uraz operacyjny i zapalenie, niedokrwienie i następujące po nim uszkodzenie poreperfuzyjne związane z krążeniem pozaustrojowym, zmiany ciśnień w przedsionkach, przeciążenie objętościowe, aktywacja układu współczulnego w czasie operacji oraz stres oksydacyjny [15-16]. Charakterystyczny czas występowania POAF, głównie w drugiej i trzeciej dobie pooperacyjnej, który koreluje z wyrzutem cytokin prozapalnych oraz aktywacją komplementu wskazuje na kluczową rolę procesu zapalnego w etiologii POAF [17-19]. W chorobach układu sercowo-naczyniowego stwierdza się bowiem zwiększoną liczbę krążących leukocytów (WBC), szczególnie monocytów i makrofagów oraz ich wzmożoną aktywność. Wraz ze wzrostem aktywności monocytów wzrasta także stężenie neopteryny: markera komórkowej odpowiedzi zapalnej. Istnieje dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem neopteryny, a stopniem nasilenia chorób sercowo-naczyniowych.

Badania eksperymentalne i kliniczne wykazały związek pomiędzy przebudową strukturalną przedsionków, tzw. remodelingiem, a występowaniem migotania przedsionków. Opisano duże nasilenie miocytolizy w uszku prawego przedsionka w grupie chorych, u których wystąpiło POAF poddanych CABG, jak i operowanych z powodu wady mitralnej, niezależnie od rytmu przed zabiegiem [20]. Wykazano również, związek między stopniem nasilenia włóknienia uszka prawego przedsionka, a wystąpieniem POAF po operacji pomostowania aortalno-wieńcowego u pacjentów operowanych zarówno w krążeniu pozaustrojowym jak i bez jego użycia [21].

### 1.1.3. Rola zapalenia w pooperacyjnym migotaniu przedsionków

Zaobserwowano, że we wczesnym okresie pooperacyjnym (najczęściej w 2 i 3 dobie pooperacyjnej) równocześnie z największą częstością epizodów POAF maksymalnie wzrasta stężenie CRP [17], interleukiny-2 [22] i interleukiny-6 [18]. Ponadto u pacjentów z POAF stwierdza się wyższy poziom monocytów oraz ich zwiększoną aktywację, jak również wyższy poziom neutrofilii [23-24]. Kolejnym czynnikiem związanym z zapaleniem będącym potencjalnym predyktorem POAF jest zwiększona przedoperacyjnie i pooperacyjnie liczba



WBC, jednak nie we wszystkich badaniach potwierdzono tę zależność [25-27]. Udowodniono, że białko C-reaktywne (CRP) jest czynnikiem predykcyjnym AF niezwiązanego z operacją [19, 28]. CRP to białko ostrej fazy pełniące wiele funkcji w procesie zapalnym: wiąże i aktywuje komplement, indukuje ekspresję wielu molekuł adhezyjnych oraz czynnika tkankowego, pośredniczy w pobieraniu cząstek LDL przez makrofagi w endotelium, indukuje infiltrację monocytów do ścian tętnic [29-32]. Mechanizm działania CRP w AF pozostaje jednak niejasny; jedną z opisywanych hipotez łączących CRP z AF jest jego bezpośrednie wiązanie się z błonami kardiomiocytów przedsionka w efekcie doprowadzające do nasilenia lokalnego procesu zapalnego i uszkodzenia tkankowego. W przeciwieństwie do AF niezwiązanego z operacją, wyniki badań oceniające CRP jako czynnik predykcyjny POAF są jednak sprzeczne: w części potwierdzono tę zależność [1, 33], w innych badaniach nie wykazano związku przedoperacyjnego CRP z wystąpieniem POAF [34-35].

Ciekawym, do tej pory niewyjaśnionym zagadnieniem, jest związek użycia CPB z wystąpieniem POAF. Uważa się, że za aktywację procesu zapalnego, w tym aktywację komplementu w okresie pooperacyjnym, w dużej mierze odpowiedzialne jest krążenie pozaustrojowe (CPB). I tak, aktywacja komplementu odbywa się w dwóch etapach: w pierwszym, związanym z bezpośrednim kontaktem krwi z powierzchnią urządzenia do krążenia pozaustrojowego, główną rolę odgrywa alternatywna droga aktywacji komplementu poprzez czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), w drugim natomiast, związanym z zastosowaniem protaminy po CPB, komplement jest aktywowany drogą klasyczną. W niektórych badaniach nie wykazano istotnie mniejszej ilości epizodów POAF u chorych operowanych bez CPB, w porównaniu z chorymi operowanymi z użyciem CPB [9, 36-41]. W innych pracach z kolei stwierdzono, że CPB było głównym predyktorem wystąpienia POAF, szczególnie w grupie starszych pacjentów z wysokim ryzykiem operacyjnym [42-46]. Zastosowanie CPB jest związane z ogólnoustrojowym zapaleniem, jednak wydaje się, że równie istotną rolę w etiologii POAF odgrywa miejscowe zapalenie spowodowane samą ingerencją chirurgiczną, która prowadzi do przejściowego jałowego zapalenia osierdzia w czasie gojenia rany pooperacyjnej. Uważa się bowiem, że proces zapalny w samej tkance przedsionków stwarza warunki do powstania i propagacji AF. I tak w pracy autorstwa Frustaciego zostały opisane istotne nacieki zapalne w przedsionkach u 66% pacjentów z samoistnym migotaniem przedsionków [47]. W kolejnym badaniu Chen i wsp. wykazali wyższy poziom komórek CD45+ w uszkach prawego przedsionka u pacjentów z AF w porównaniu z preparatami pacjentów z rytmem zatokowym [48]. W psim modelu jałowego

zapalenia osierdzia, uzyskanym poprzez nasierdziowe podanie talku, największa liczba epizodów AF/AFL wystąpiła między 2 a 4 dobą, podobnie jak ma to miejsce w pooperacyjnym AF [49-50]. Co więcej, w takim modelu AF opisano aktywację i proliferację podnasierdziowych fibroblastów, czemu towarzyszyło zmniejszenie liczby podnasierdziowych miocytów i nieprawidłowości w rozmieszczeniu koneksyny 40 i 43 [51]. Opisane zmiany są związane z zaburzeniami przewodnictwa w tkance przedsionków, co promuje powstawanie migotania przedsionków. Również w psim modelu, ale z zastosowaniem operacji kardiochirurgicznej Ishii i wsp. wykazali, że wyższy stopień nasilenia procesu zapalnego w tkance przedsionków (mierzonego poprzez aktywność mieloperoksydazy i wielkość nacieczenia przez neutrofile) wiąże się ze zwiększonymi zaburzeniami przewodnictwa, jak i częstszym występowaniem AF [52]. W kolejnej pracy stwierdzono, że wprowadzony *in vitro* do tkanki przedsionka pochodzącego od psów, kwas arachidonowy, powodował zaburzenia przewodnictwa wewnątrzpredsionkowego [53]. Uważa się także, że przewlekłe zapalenie może powodować strukturalną przebudowę przedsionków, jak również komórek, co ma związek z występowaniem migotania przedsionków. W tkankach pobranych pośmiertnie z przedsionków [54] i komórek [55] serca stwierdzono bowiem istotnie wyższy stopień zwłóknienia oraz nacieków zapalnych u pacjentów, u których występowało migotanie przedsionków w dokumentacji medycznej w porównaniu z pacjentami bez migotania przedsionków.

Kolejnym patomechanizmem odpowiedzialnym za powstawanie POAF jest stres oksydacyjny. Fizjologicznie wolne rodniki tlenowe (reactive oxygen species: ROS) służą do wewnątrz- i międzykomórkowej komunikacji. Jednak w przypadku nadmiernej, niekontrolowanej produkcji ROS, niezrównoważonej przez endogenne czynniki antyoksydacyjne dochodzi do patologicznego stresu oksydacyjnego. I tak, główną rolą badanej neopteryny jest zwiększanie potencjału cytotoksycznego makrofagów poprzez promowanie właśnie stresu oksydacyjnego. Wykazano, że stosowanie CPB w czasie operacji powoduje kontrolowane niedokrwienie i w następstwie reperfuzję, w wyniku której powstaje zwiększona ilość ROS, które przyczyniają się do ogłuszenia, a nawet śmierci komórek miokardialnych [56-57]. W trakcie CPB dochodzi również do kontaktu erytrocytów ze sztucznymi powierzchniami, co powoduje, że stają się one podatne na uszkodzenia i w efekcie w krążeniu pojawia się więcej wolnej hemoglobiny [58-60]. Ponadto, na modelach zwierzęcych badano wpływ stresu oksydacyjnego na remodeling elektryczny przedsionków. Opisano, że w czasie szybkiej stymulacji przedsionków (rapid atrial pacing: RAP) kwas askorbinowy (witamina C,

antyoksydant) podany w ciągu 24-48 godzin zmniejszał powstawanie reaktywnych form tlenu azotu, stopień elektrycznego remodelingu oraz częstość występowania POAF [61]. W badaniach klinicznych natomiast, u pacjentów z przetrwałym AF wykazano niekorzystny efekt stresu oksydacyjnego na kardiomiocyty przedsionków: stwierdzono, m.in. powstawanie reaktywnych form tlenu azotu, które prowadzą do utleniania lipidów komórkowych, DNA i w efekcie powodują śmierć komórek oraz zaburzenia funkcji skurczowej przedsionków [62]. Co więcej, udokumentowano również zwiększoną aktywność oksydacyjną oksydazy NADPH (ang. atrial nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, enzymu odpowiedzialnego za tworzenie ROS) w uszku prawego przedsionka u pacjentów z AF niezwiązanym z operacją w porównaniu z pacjentami bez AF [63]. Podobnie Kim i wsp. wykazał wyższą aktywność oksydazy NADPH mierzonej w uszku prawego przedsionka u pacjentów, u których wystąpiło POAF po operacji CABG z użyciem CPB w porównaniu z pacjentami bez POAF [64]. W tym badaniu aktywność oksydazy NADPH była najważniejszym niezależnym predyktorem POAF. Co ciekawe, nie było istotnych różnic w aktywności oksydazy NADPH przed użyciem CPB i po reperfuzji. Stąd autorzy konkludują, że zapalenie spowodowane samą operacją jest ważniejszym czynnikiem odpowiedzialnym za zwiększenie aktywności oksydazy NADPH i w efekcie stresu oksydacyjnego w przedsionkach, w porównaniu z niedokrwieniem i reperfuzją związaną z CPB. W kolejnym badaniu wykazano większy wzrost ogólnoustrojowego, jak i lokalnego stresu oksydacyjnego w kardiomiocytach u pacjentów, u których wystąpiło POAF w porównaniu z pacjentami bez POAF [65].

Coraz więcej dowodów wskazuje, że rolę w powstawaniu migotania przedsionków odgrywa także tkanka tłuszczowa, a w szczególności tkanka tłuszczowa okołosercowa, znajdująca się przy lewym przedsionku, która posiada funkcję endokrynną. Włóknienie i zapalenie, które ściśle wiąże się z migotaniem przedsionków, jest bowiem stymulowane poprzez wydzielanie przez okołosercową tkankę tłuszczową substancji takich jak: adipokiny, cytokiny zapalne i ROS [66-67]. Opisano badania, w którym stwierdzono, że zwiększona wielkość okołosercowej tkanki tłuszczowej mierzonej w tomografii komputerowej jest silnym predyktorem wystąpienia POAF w populacji pacjentów poddanych operacji pomostowania aortalno-wieńcowego [68-69].

### 1.1.4. Pooperacyjne migotanie przedsionków: leczenie i prewencja

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego bezobjawowe epizody pooperacyjnego migotania przedsionków można pozostawić bez leczenia i wykonać planową kardiowersję arytmii [70]. Jeśli jednak POAF jest objawowe (np. powoduje niestabilność hemodynamiczną lub duszność) to należy od razu wykonać kardiowersję elektryczną lub farmakologiczną za pomocą dożylnego wlewu amiodaronu. Lekami zalecanymi w prewencji POAF natomiast, są beta-blokery oraz amiodaron; nie potwierdzono skutecznego działania innych substancji takich jak: magnez [71], wielonienasycone kwasy tłuszczowe z grupy omega-3 [72-76], kolchicina [77] i glikokortykosteroidy [78-79], nie potwierdzono również skuteczności wycięcia tylnej części osierdzia [80] w prewencji POAF. Jedyną metodą potwierdzoną w zapobieganiu POAF wydaje się być pooperacyjna stymulacja dwuprzedSIONKOWA narzuconym szybkim rytmem (overdrive), ale ze względu na jej inwazyjny charakter nie jest ona powszechnie stosowana [81]. W przypadku migotania przedsionków trwającego >48h zaleca się wdrożenie leczenia przeciwkrzepliowego celem prewencji udaru mózgu i zatorowości obwodowej, brak danych natomiast o stosowaniu leczenia przeciwkrzepliowego w przypadku krótszych epizodów arytmii.

## 1.2. Neopteryna

Neopteryna to biomarker immunologicznej odpowiedzi komórkowej, należący do klasy pterydyn, wydzielana jest przez pobudzone makrofagi i komórki dendrytyczne. Najważniejszym stymulantem do produkcji neopteryny jest  $\gamma$ -interferon (INF-  $\gamma$ ) uwalniany głównie przez limfocyty T, który bezpośrednio działa na enzym cyklohydrolazę I trifosforanu guanozyny, tworząc neopterynę [82]. Główną rolą neopteryny jest zwiększanie cytotoksycznego działania aktywowanych makrofagów i komórek dendrytycznych [83]. Dzieje się to poprzez zdolność neopteryny do zwiększania stresu oksydacyjnego i przyczyniania się do powstawania różnych form wolnych rodników [84-85]. Mechanizm ten można wyjaśnić przede wszystkim faktem, że produkcja neopteryny odbywa się kosztem produkcji tetrahydrobiopteryny (BH4), kofaktora syntazy tlenku azotu (NOS). W efekcie, niedobór kofaktora NOS prowadzi do rozpadu NOS i powstania wolnych rodników tlenowych ( $O_2^-$ ). Następnie  $O_2^-$  wchodzi w reakcję z tlenkiem azotu (NO), tworząc peroksynitrat ( $ONOO^-$ ). Ta reaktywna forma tlenku azotu ( $ONOO^-$ ), dalej inaktywuje BH4 poprzez jego utlenianie [83,86].

### 1.2.1. Znaczenie neopteryny

Podwyższone stężenie neopteryny zostało opisane w różnych stanach klinicznych, których wspólną cechą jest zapalenie i zwiększona odpowiedź układu immunologicznego. I tak, wiele badań wykazało zwiększone stężenie neopteryny w chorobach sercowo-naczyniowych [87-88]. Udowodniono podwyższone stężenie neopteryny u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca [89-95], u pacjentów z nasilonymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach szyjnych [96], z przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną [97], jak i zachowaną frakcją wyrzutową [98]. Co więcej, neopteryna była opisana w większości tych badań jako marker predykcyjny zgonu i niekorzystnych zdarzeń. Podobnie, w badaniach własnych, w populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym oraz nieoperacyjnym przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym wykazano podwyższone stężenie neopteryny w surowicy względem grupy kontrolnej. W tym badaniu neopteryna była również predyktorem zgonu oraz pogorszenia klinicznego [99]. Caruso i wsp. wykazali natomiast, że podwyższone stężenie neopteryny jest niezależnie związane z przebudową lewej komory u chorych z przewlekłą niewydolnością serca [100]. Ta niekorzystna przebudowa może być związana z rolą neopteryny w zależnej od stresu oksydacyjnego apoptozie mięśni gładkich łożyska naczyniowego i promowaniu powstawania blaszek miażdżycowych [101]. W ciekawym badaniu Balogh i wsp. udokumentowali, że infuzja neopteryny do izolowanych serc szczurów powodowała ich dysfunkcję, a podanie N-acetylocysteiny niwelowało jej negatywny wpływ na badane serca [102]. Ponadto, wykazano istotnie wyższą ilość makrofagów wydzielających neopterynę (neopterin-positive macrophages) w preparatach blaszek miażdżycowych pobranych od pacjentów z niestabilną dławicą piersiową w porównaniu z pacjentami ze stabilną dławicą piersiową, co może świadczyć o udziale neopteryny w destabilizacji blaszki miażdżycowej [103].

Co więcej, udokumentowano, że neopteryna bierze udział w promowaniu aterogennego fenotypu w ludzkich komórkach endotelium naczyń wieńcowych *in vitro* poprzez indukowanie czynnika transkrypcyjnego NF- $\kappa$ B i wolnych rodników tlenowych, co zwiększa ekspresję molekuł adhezyjnych i czynnika tkankowego [104].

Podwyższone wartości neopteryny wykazano również w wielu chorobach infekcyjnych (wyższe wartości pozwalają odróżnić infekcję wirusową od bakteryjnej) [105], chorobach nowotworowych [106], autoimmunologicznych, jak również jako marker wczesnego odrzucania allograftu u pacjentów poddanych przeszczepom narządów [107].

## 1.2.2. Neopteryna a operacja pomostowania aortalno-wieńcowego

Neopteryna była również badana w populacji pacjentów poddanych operacji kardiochirurgicznej, w tym pomostowaniu aortalno-wieńcowemu (CABG). I tak stężenie neopteryny  $\geq 14.5$  nmol/l było czynnikiem predykcyjnym powikłań pooperacyjnych po operacjach kardiochirurgicznych, takich jak: i) niewydolność krążenia definiowana jako konieczność użycia katecholamin lub IABP do utrzymania skurczowego ciśnienia tętniczego  $> 80$  mmHg, ii) niewydolność oddechowa: pooperacyjna mechaniczna wentylacja dłuższa niż 24h i/lub  $FiO_2$  (frakcja wdychanego tlenu)  $> 0,4$ , iii) niewydolność nerek: stężenie kreatyniny  $> 3,0$  mg/dl i/lub terapia nerkozastępcza, iv) niewydolność wątroby: stężenie bilirubiny  $> 2,0$  mg/dl i co najmniej dwukrotny wzrost stężenia ALAT i/lub ASPAT, v) zaburzenia koagulacyjne takie jak trombocytopenia  $< 50 \times 10^6/l$  i INR  $> 1,5$  [108]. W innym badaniu wyższe przedoperacyjne stężenie neopteryny wiązało się z wystąpieniem zaburzeń poznawczych w grupie starszych pacjentów ( $> 70$  roku życia) po operacji CABG lub CABG łącznie z wymianą zastawki serca [109]. W norweskiej pracy natomiast, badano przedoperacyjne stężenie biomarkerów takich jak: CRP, laktoferyna, neopteryna oraz końcowy kompleks dopełniacza u pacjentów poddanych operacjom kardiochirurgicznym w przewidywaniu pooperacyjnej niewydolności serca definiowanej jako użycie więcej niż jednego leku działającego inotropowo dodatnio lub konieczność zastosowania kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej, po uwzględnieniu uznanych parametrów klinicznych takich jak: nagła operacja, rodzaj operacji, operacja kardiochirurgiczna w wywiadzie, przewlekła niewydolność serca, nadciśnienie płucne, przebyty zawał serca i poziom hemoglobiny [110]. W pracy tej badacze udowodnili, że przedoperacyjne wyższe stężenie neopteryny wiązało się z wystąpieniem niewydolności serca, w przeciwieństwie do pozostałych badanych substancji (OR 2.73, 95%CI 1.65-4.51). Dotychczas jednak nie przeprowadzono badań oceniających związek stężenia neopteryny z wystąpieniem POAF.

## 2. CEL PRACY

Pooperacyjne migotanie przedsionków (POAF) jest najczęstszą tachyarytmią nadkomorową komplikującą okres po operacjach kardiochirurgicznych. Wystąpienie migotania przedsionków w okresie pooperacyjnym związane jest z wieloma czynnikami i) przedoperacyjnymi, ii) śródoperacyjnymi oraz iii) pooperacyjnymi. Istotnym patomechanizmem powstawania POAF jest proces zapalny i zwiększony stres oksydacyjny. Neopteryna to biomarker immunologicznej odpowiedzi komórkowej, która zwiększa cytotoksyczne działanie aktywowanych makrofagów i komórek dendrytycznych poprzez nasilenie stresu oksydacyjnego. Dotychczas nie przeprowadzono badań oceniających związek stężenia neopteryny z wystąpieniem POAF.

Celem pracy było:

1. Sprawdzenie hipotezy czy stężenie neopteryny jest związane z wystąpieniem pooperacyjnego migotania przedsionków u chorych poddanych pomostowaniu aortalno-wieńcowemu.
2. Określenie innych czynników laboratoryjnych i klinicznych wpływających na wystąpienie pooperacyjnego migotania przedsionków.
3. Zbadanie związku między wystąpieniem pooperacyjnego migotania przedsionków a powikłaniami pooperacyjnymi.
4. Zbadanie wpływu wystąpienia pooperacyjnego migotania przedsionków na wystąpienie jawnego klinicznie migotania przedsionków, konieczność hospitalizacji oraz śmiertelność całkowitą w obserwacji rocznej.
5. Ocena związku obecności istotnego włóknienia prawego przedsionka z wystąpieniem pooperacyjnego migotania przedsionków u pacjentów operowanych w krążeniu pozaustrojowym.

### 3. MATERIAŁ

Do prospektywnego badania włączono 101 pacjentów (80,2% mężczyzn) z zaawansowaną chorobą niedokrwinną serca, zakwalifikowanych do elektywnej operacji bezpośredniej rewaskularyzacji mięśnia sercowego w Klinice Kardiologii i Transplantologii Katedry Kardio-Torakochirurgii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, operowanych od września 2013 do czerwca 2016. Średnia wieku wynosiła  $62,6 \pm 7,3$  lata.

Do kryteriów wyłączenia z badania należały: pilna operacja, operacja inna niż samo CABG, migotanie przedsionków w wywiadzie, stan po wszczepieniu stymulatora serca, kliniczne objawy infekcji (temperatura  $> 38^{\circ}\text{C}$ , leukocytoza  $> 12\ 000/\mu\text{L}$ ), stosowanie antybiotykoterapii lub sterydoterapii ogólnoustrojowej, ostra lub przewlekła choroba nerek wymagająca hemodializoterapii, niewyrównana nadczynność tarczycy. Od każdego pacjenta uzyskano pisemną zgodę na udział w badaniu. Badanie otrzymało zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu numer 546/13, aneks do zgody numer 205/17.



## 4. METODA

### 4.1. Okres przedoperacyjny

U każdego pacjenta przed operacją przeprowadzono dokładne badanie podmiotowe, przedmiotowe, standardowy 12-odprowadzeniowy elektrokardiogram oraz przezklatkowe badanie echokardiograficzne.

Badanie echokardiograficzne było wykonywane przez specjalistę kardiologa doświadczonego w badaniach echokardiograficznych. W badaniu tym mierzono:

- w projekcji przymostkowej w osi długiej: wymiar końcoworozkurczowy lewej komory, wymiar drogi odpływu prawej komory, grubość przegrody międzykomorowej w rozkurczu, grubość ściany tylnej w rozkurczu, wymiar lewego przedsionka w rozkurczu, opuszkę aorty,
- frakcję wyrzutową lewej komory obliczoną za pomocą dwupłaszczyznowej metody Simpsona w projekcji koniuszkowej czterojamowej i dwujamowej,
- gradient maksymalny i średni przez zastawkę aortalną,
- obecność lub brak niedomykalności zastawki aortalnej i mitralnej; niedomykalność oceniano jako śladową, łagodną, umiarkowaną lub ciężką.

Analizowane dane z badania elektrokardiograficznego:

- rytm serca,
- częstość uderzeń/minutę,
- czas trwania załamka P w odprowadzeniu II,
- występowanie patologicznych załamków Q lub zespołów QS,
- występowanie całkowitego bloku prawej (RBBB) lub lewej (LBBB) odnogi pęczka Hisa.

Analizowane dane kliniczne przedoperacyjne: wiek, płeć, wzrost, waga, indeks masy ciała (BMI), przewlekła niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, cukrzyca typu 2, przebyty udar mózgu lub TIA, przebyty zawał mięśnia sercowego, przebyta angioplastyka wieńcowa (PCI), nadciśnienie tętnicze, choroba płuc (przewlekła obturacyjna choroba płuc i/lub astma oskrzelowa), niedoczynność tarczycy, istotne zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej (LM) definiowane jako zwężenie >50%, istotne zwężenie lewej tętnicy zstępującej przedniej (LAD), istotne zwężenie prawej tętnicy wieńcowej (RCA) oraz istotne

zwężenie gałęzi okalającej (Cx) definiowane jako zwężenie >70 %, istotne zwężenie tętnic obwodowych definiowane jako zwężenie > 50%, obecność blaszek miażdżycowych w aorcie stwierdzone w badaniu obrazowym, palenie tytoniu ( w ciągu ostatniego roku, w ciągu ostatnich 10 lat, w okresie powyżej 10 lat), stosowane leki ( ACEI lub sartan, ASA, beta-bloker, Ca-bloker, spironol lub eplerenon, statyna, diuretyki, leki wziewne: pulmonologiczne).

Analizowane parametry laboratoryjne: wielkość filtracji kłębuszkowej wyliczanej z wzoru Cocrofta-Gaulta, stężenie hemoglobiny, ilość leukocytów, RDW, OB, LDL- cholesterol, HDL-cholesterol, trójglicerydy.

Stopień zaawansowania choroby niedokrwiennej serca określono na podstawie koronarografii. Dokładną charakterystykę pacjentów zawierającą badane czynniki przedoperacyjne przedstawiono w Tabelach 1 i 2.

Tabela 1. Analizowane czynniki przedoperacyjne (1)

	n=101
Wiek (lata)	62,6 ±7,3
Płeć (n, %)	
Mężczyźni	81 (82)
Kobiety	19 (18)
Waga (kg)	83,3±13
Wzrost (cm)	169,9±9
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28,8 (26,8-30,9)
Niewydolność serca z obniżoną EF n (%)	17 (17)
Cukrzyca t.2 (n, %)	38 (38)
Przebyty udar mózgu lub TIA n (%)	10 (10)
Przebyty zawał mięśnia sercowego n (%)	68 (68)
Przebyte PCI n (%)	33 (33)
Nadciśnienie tętnicze n (%)	88 (87)
Choroba płuc n (%)	11 (11)
Niedoczynność tarczycy n (%)	10 (10)
Zwężenie LM ≥50% n (%)	35 (35)
Zwężenie LAD ≥70% n (%)	82 (81)
Zwężenie Cx ≥70% n (%)	67 (66)
Zwężenie RCA ≥ 70% n (%)	78 (77)
Zwężenie Dg1 ≥ 70% n (%)	20 (20)
Zwężenie Mg1 ≥ 70% n (%)	31 (31)
Zwężenie IM ≥ 70% n (%)	3 (3)
Zwężenie tętnic obwodowych n (%)	22 (22)
Tętnic szyjnych n (%)	8 (8)
Tętnic kończyn dolnych n (%)	14 (14)
Błazki miażdżycowe w aorcie n (%)	14 (14)
Palenie tytoniu	
W ciągu ostatniego roku n (%)	35 (35)
W ciągu ostatnich 10 lat n (%)	6 (6)
W okresie powyżej 10 lat n (%)	35 (35)
Leki	
ACEI/sartan n (%)	85 (84)
ASA n (%)	97 (96)
Beta-bloker n (%)	83 (82)
Ca-bloker n (%)	23 (23)
Spironol/eplerenon n (%)	14 (14)
Statyna n (%)	100 (99)
Diuretyki n (%)	28 (28)
Leki wziewne (pulmonologiczne) n (%)	7 (7)

Tabela 2 Analizowane czynniki przedoperacyjne (2).

n=101	
Echokardiografia przezklatkowa	
EF (%)	55 (50-60)
LK (mm)	48 (43-52)
Ściana tylna LK (mm)	12±3
PMK (mm)	13 (11-14)
LP (mm)	38±5
PK (mm)	29±4
Ao (mm)	33±6
MR	
Śladowa n (%)	17 (17)
Łagodna n (%)	20 (20)
Umiarkowana n (%)	1 (1)
AR	
Śladowa n (%)	9 (9)
Łagodna n (%)	20 (20)
Umiarkowana n (%)	1 (1)
Elektrokardiografia	
Częstość/min	62 (58-73)
Załamek P w odpr.II (ms)	100 (80-110)
Patologiczne załamki Q lub QS n (%)	55 (54)
LBBB lub RBBB n (%)	5 (5)
Parametry laboratoryjne	
eGFR (ml/kg/m <sup>2</sup> )	90,8±24,5
OB (mm/h)	11 (5-18)
Hb (mmol/l)	8,9±0,7
WBC (tys./ul)	7,8±1,9
RDW (%)	13,8 (13,4-14,2)
Cholesterol całkowity (mmol/l)	3,8 (3,2-4,5)
LDL-cholesterol (mmol/l)	2 (1,6-2,6)
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,13 (0,9-1,3)
Trójglicerydy (mmol/l)	1,2 (0,9-1,7)

## 4.2. Operacja

Pacjenci operowani w krążeniu pozaustrojowym (ang. cardiopulmonary bypass: CPB, on-pump): chorzy zakwalifikowani do badania byli operowani z dojścia przez sternotomię pośrodkową w krążeniu pozaustrojowym i w umiarkowanej hipotermii (27-29°C). Krążenie pozaustrojowe było prowadzone przez kaniulę tętniczą umieszczoną w aorcie wstępującej i dwustopniową kaniulę żylną wprowadzoną do prawego przedsionka przez jego uszko. Zespolenia obwodowe były wykonywane na zatrzymanym sercu, a proksymalne na bijącym, z częściowo zaklemowaną aortą.

Pacjenci operowani bez krążenia pozaustrojowego (off-pump): chorzy zakwalifikowani do badania byli operowani z dojścia przez sternotomię pośrodkową, w normotermii. Zabieg był wykonywany na bijącym sercu, bez jego zatrzymywania. Podczas wykonywania zespoleń na sercu były wykorzystane stabilizatory typu Octopus oraz szanty wewnątrznaczyniowe, a zespolenia proksymalne były wykonywane na częściowo zaklemowanej aorcie.

O metodzie operacji (z użyciem krążenia pozaustrojowego vs. bez użycia krążenia pozaustrojowego) decydował operator.

Dodatkowo u wybranych pacjentów operowanych w krążeniu pozaustrojowym pobrano fragment uszka prawego przedsionka. Fragmenty uszka prawego przedsionka zostały utrwalone w formalinie i zatopione w kostki parafinowe. Wykonano z nich preparaty histologiczne (barwienie metodą Azan). Obecność włóknienia oceniono za pomocą cyfrowego analizatora obrazu.

Analizowane czynniki śródoperacyjne: metoda operacji (w krążeniu pozaustrojowym lub bez użycia krążenia pozaustrojowego), czas trwania operacji, łączna liczba graftów, konieczność użycia kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej.

### 4.3. Okres pooperacyjny

Od momentu operacji do wypisu pacjenta ze szpitala prowadzono ciągły monitoring rytmu serca za pomocą telementrii celem wykrycia migotania przedsionków.

Każdy pacjent otrzymywał profilaktycznie okołozabiegowo cefalosporynę I generacji iv. do 48h po operacji.

Ponadto oceniano czas trwania migotania przedsionków, obecność nawrotów migotania przedsionków, jak i sposób jego leczenia oraz wystąpienie powikłań pooperacyjnych, takich jak: gorączka  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , przedłużona antybiotykoterapia, infekcja i cechy zapalenia rany pooperacyjnej, krwiak przed prawą komorą serca lub w miejscu pobrania tętnicy piersiowej wewnętrznej stwierdzony w echokardiografii przezklatkowej, niewydolność nerek wymagająca hemofiltracji, istotna ilość płynu w worku osierdziowym wymagająca leczenia zabiegowego, istotna ilość płynu w opłucnej (określona jako umiarkowana lub duża) lub odma opłucnowa, zaburzenia poznawcze, ostra niewydolność serca w tym konieczność użycia kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej, ostre niedokrwienie kończyny dolnej oraz wzrost enzymów wątrobowych co najmniej osiem razy powyżej górnej granicy normy. Analizowano również długość hospitalizacji po operacji oraz ilość przetoczonych koncentratów krwinek czerwonych (KKCz).

### 4.4. Oznaczanie neopteryny i hs-CRP

U każdego pacjenta pobrano próbki żyłnej krwi obwodowej w trzech punktach czasowych: i) przedoperacyjnie, ii) w pierwszej dobie po operacji oraz iii) między 5 a 8 dobą po operacji celem oznaczenia stężenia neopteryny i hs-CRP. Oznaczeń dokonano w Zakładzie Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu pod kierownictwem prof. dr hab. Anny Jabłeckiej. Każda próbka krwi została odwirowana (10000 g) przez 10 min i zamrożona w temperaturze  $-80^{\circ}\text{C}$ . Do oznaczenia neopteryny użyto zestawu odczynników Neopterin ELISA DRG International, Inc. USA, a do oznaczenia hs-CRP zestawu Hs C-Reactive Protein ELISA DRG International, Inc.USA.

## 4.5. Kontrola po roku

Wszyscy pacjenci zostali wezwani telefonicznie na wizytę ambulatoryjną. W przypadku braku kontaktu z pacjentem, kontaktowano się z rodziną pacjentów, które udzielały informacji na temat losów pacjentów.

W czasie kontroli ambulatoryjnej oceniano standardowe 12-odprowadzeniowe EKG. Poza tym w czasie kontroli przeprowadzono dokładny wywiad i ocenę dokumentacji medycznej celem odpowiedzi na pytania czy występowało jawne klinicznie migotanie przedsionków, hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych lub z innych przyczyn.

## 4.6. Analiza czynników przed-, śród- i pooperacyjnych

Zbadano związek wszystkich czynników przed-, śród- i pooperacyjnych z wystąpieniem POAF. Zbadano stężenia neopteryny i hs-CRP w grupie operowanej w krążeniu pozaustrojowym vs. bez krążenia pozaustrojowego. Zbadano związek wystąpienia POAF z i) wystąpieniem jawnego klinicznie migotania przedsionków, ii) śmiertelnością całkowitą oraz iii) hospitalizacjami z przyczyn sercowo-naczyniowych i z innych przyczyn w obserwacji rocznej. Ponadto zbadano związek stężenia neopteryny z i) wystąpieniem jawnego klinicznie migotania przedsionków, ii) śmiertelnością całkowitą oraz iii) hospitalizacjami z przyczyn sercowo-naczyniowych i z innych przyczyn w obserwacji rocznej.

## 4.7. Analiza statystyczna

Zmienne nominalne przedstawiono jako procenty (%), zmienne ciągłe przedstawiono jako średnie  $\pm$  SD. Zmienne ciągłe, których rozkład nie był zgodny z rozkładem normalnym przedstawiono jako mediany (pierwszy do trzeciej kwartyli). Zgodność z rozkładem normalnym zmiennych ciągłych sprawdzono za pomocą testu Shapiro-Wilka. Zmienne nominalne w grupie z pooperacyjnym migotaniem przedsionków i bez pooperacyjnego migotania przedsionków porównano za pomocą dokładnego testu Fishera. Do porównania zmiennych ciągłych, których rozkład był zgodny z rozkładem normalnym użyto testu *t* Studenta, natomiast dla zmiennych, których rozkład był niezgodny z rozkładem normalnym testu Manna-Whitneya U. Punkty odcięcia dla zmiennych ciągłych różnicujących pacjentów pod względem wystąpienia POAF wyznaczono na podstawie krzywych ROC. Stosując wieloczynnikową analizę regresji logistycznej badano wpływ wielu czynników jednocześnie na występowanie POAF. Do modeli włączono czynniki predykcyjne istotne statystycznie w analizie jednoczynnikowej i oceniano jakość powstałego klasyfikatora. Wartość *p* istotna statystycznie wynosiła  $<0,05$ . Do obliczeń użyto programu Statistica 12 oraz PQStat 1.6.6.



## 5. WYNIKI

### 5.1. Pooperacyjne migotanie przedsionków

Pooperacyjne migotanie przedsionków wystąpiło u 30 (30%) pacjentów. Początek arytmii u większości pacjentów wystąpił w drugiej (n=13, 43 % POAF) oraz trzeciej (n=9, 30% POAF) dobie pooperacyjnej, u dwóch pacjentów (7% POAF) arytmia wystąpiła w czwartej dobie, u jednego pacjenta już w 1 dobie pooperacyjnej (3% POAF), a u pozostałych 17% pacjentów POAF wystąpiło w dalszych dobach hospitalizacji (szósta doba: jeden pacjent, siódma doba: jeden pacjent, dziewiąta doba: jeden pacjent, 10 doba: jeden pacjent i 13 doba: jeden pacjent). Nawrót POAF po ustąpieniu pierwszego epizodu wystąpił u dziesięciu pacjentów (33,3%). Średni łączny czas trwania POAF wyniósł  $15,6h \pm 21,9h$ . U czterech pacjentów (13,3%) POAF trwało powyżej 48h. 27 (90%) pacjentów, u których wystąpiło POAF otrzymało amiodaron iv. celem kardiowersji farmakologicznej. U trzech (10%) pacjentów natomiast, POAF nie wymagało leczenia, a u jednego (3%) pacjenta poza amiodaronem iv. zastosowano kardiowersję elektryczną.

### 5.2. Czynniki przedoperacyjne

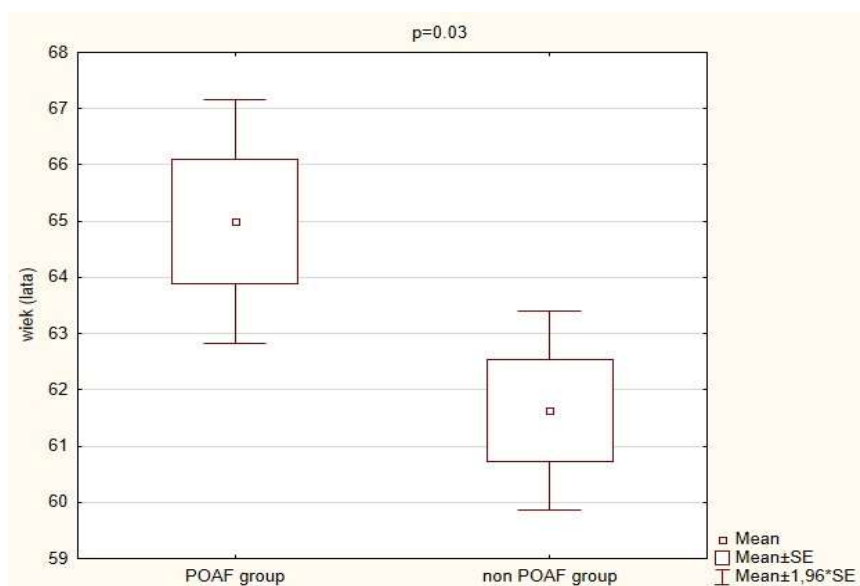
W analizie jednoczynnikowej grupa z POAF różniła się istotnie od grupy bez POAF w zakresie następujących czynników przedoperacyjnych: wieku ( $p=0,03$ , ryc.1), indeksu masy ciała (BMI,  $p=0,03$ , ryc.2), grubości przegrody międzykomorowej mierzonej w osi długiej w projekcji przymostkowej (PMK,  $p=0,0008$ , ryc.3), choroby płuc ( $p=0,01$ , OR 5,3, 95%CI 1,4-19,9, ryc.4) i związanej z nią koniecznością stosowania leków wziewnych ( $p=0,02$ , ryc.5), czasu trwania załamka P w II odprowadzeniu w EKG ( $p=0,0004$ , ryc.6), oraz obecności bloku lewej (LBBB) lub prawej odnogi pęczka Hisa (RBBB) w EKG ( $p=0,02$ , OR 11,3, 95%CI 1,2-106,5, ryc.7). Istotności statystycznej nie osiągnęły pozostałe badane czynniki. Wyniki analizy jednoczynnikowej w przewidywaniu POAF przedstawiono w Tabelach 3 i 4.

Tabela 3. Wyniki analizy czynników przedoperacyjnych w przewidywaniu POAF (1).

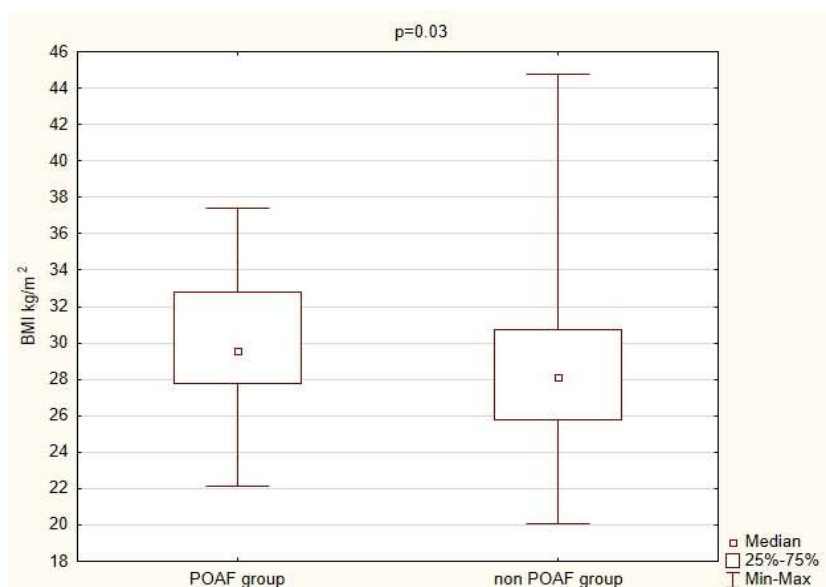
	<b>Grupa z POAF (n=30)</b>	<b>Grupa bez POAF (n=71)</b>	<b>Wartość p</b>
<b>Wiek (lata)</b>	<b>65±6</b>	<b>62±8</b>	<b>0,03</b>
Płeć			0,59
Kobiety n (%)	7 (23)	13 (18)	
Mężczyźni n (%)	13 (77)	58 (82)	
Waga (kg)	86±10	82±14	0,15
Wzrost (cm)	169±8	170±9	0,68
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>29,6 (27,8-32,8)</b>	<b>28,1 (25,8-30,7)</b>	<b>0,03</b>
Niewydolność serca z obniżoną EF n (%)	7 (23)	10 (14)	0,26
Cukrzyca t.2 n (%)	15 (50)	23 (32)	0,12
Przebyty udar mózgu lub TIA n (%)	5 (17)	5 (7)	0,15
Przebyty zawał mięśnia sercowego n (%)	22 (73)	46 (65)	0,49
Przebyte PCI n (%)	11 (37)	22 (31)	0,64
Nadciśnienie tętnicze n (%)	29 (97)	59 (83)	0,1
<b>Choroba płuc n (%)</b>	<b>7 (23)</b>	<b>4 (6)</b>	<b>0,01</b>
Niedoczynność tarczycy n (%)	3 (10)	7 (10)	1,0
Zwężenie LM n (%)	13 (43)	19 (27)	0,11
Zwężenie LAD n (%)	80 (60-90)	80 (70-95)	0,73
Zwężenie Cx n (%)	80 (70-90)	75 (20-90)	0,28
Zwężenie RCA n (%)	90 (80-100)	85 (60-100)	0,25
Zwężenie tętnic obwodowych n (%)	8 (27)	14 (20)	0,29
Tętnic szyjnych n (%)	3 (10)	5 (7)	0,69
Tętnic kończyn dolnych n (%)	5 (17)	9 (13)	0,75
Blaszki miażdżycowe w aorcie n (%)	4 (13)	10 (14)	1,0
Palenie tytoniu			
W ciągu ostatniego roku n (%)	11 (37)	24 (34)	0,65
W ciągu ostatnich 10 lat n (%)	1 (3)	5 (7)	0,67
W okresie powyżej 10 lat n (%)	10 (33)	25 (35)	1,0
Leki			
ACEI n (%)	23 (76)	50 (70)	0,63
Sartan n (%)	3 (10)	9 (13)	1,0
ASA n (%)	27 (90)	70 (100)	0,08
Beta-bloker n (%)	24 (80)	59 (83)	0,78
Ca-bloker n (%)	6 (20)	17 (24)	0,80
Spironol/eplerenon n (%)	7 (23)	7 (10)	0,11
Statyna n (%)	30 (100)	70 (100)	1,0
Diuretyki n (%)	12 (40)	16 (23)	0,09
<b>Leki wziewne (pulmonologiczne) n (%)</b>	<b>5 (17)</b>	<b>2 (3)</b>	<b>0,02</b>

Tabela 4. Wyniki analizy czynników przedoperacyjnych w przewidywaniu POAF (2).

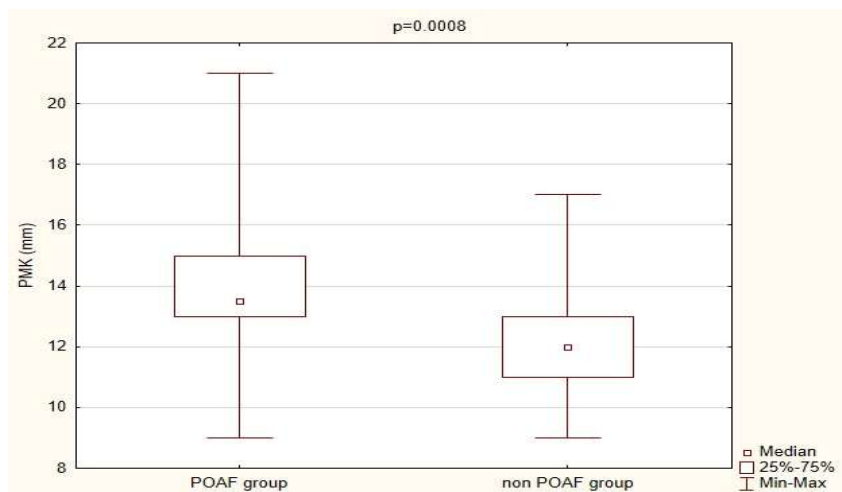
	<b>Grupa z POAF (n=30)</b>	<b>Grupa bez POAF (n=71)</b>	<b>Wartość p</b>
<b>Echokardiografia przezklatkowa</b>			
EF (%)	55 (50-60)	57 (50-80)	0,42
LK (mm)	51 (43-55)	47 (43-51)	0,07
Ściana tylna LK (mm)	12,5±2,3	12±2,5	0,35
<b>PMK (mm)</b>	<b>13,5 (13-15)</b>	<b>12 (11-13)</b>	<b>0,0008</b>
LP (mm)	39±5	37± 5	0,057
PK (mm)	30±4	29± 4	0,54
Ao (mm)	34±7,5	32± 6	0,18
<b>Elektrokardiografia</b>			
Częstość/min	63 (57-73)	62 (58-72)	0,95
<b>Załamek P w odpr. II (ms)</b>	<b>110 (100-120)</b>	<b>90 (80-100)</b>	<b>0,0004</b>
Patologiczne załamki Q lub QS n (%)	18 (60)	37 (52)	0,51
<b>LBBB lub RBBB n (%)</b>	<b>4 (13)</b>	<b>1 (1,4)</b>	<b>0,02</b>
<b>Parametry laboratoryjne</b>			
OB (mm/h)	10 (5-13)	12 (5-18)	0,29
Hb (mmol/l)	9,0±0,7	8,9±0,8	0,54
WBC (tys./ul)	8,1±2,2	7,6±1,7	0,3
RDW (%)	14 ±0,8	13,7 ±1,0	0,29
LDL-cholesterol (mmol/l)	1,8 (1,5-2,4)	2,0 (1,6-2,7)	0,1
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,1 (0,9-1,2)	1,2 (0,9-1,4)	0,25
Trójglicerydy (mmol/l)	1,3 (0,9-1,6)	1,2 (0,9-1,8)	0,85
eGFR (ml/kg/m <sup>2</sup> )	86±23	93±25	0,24



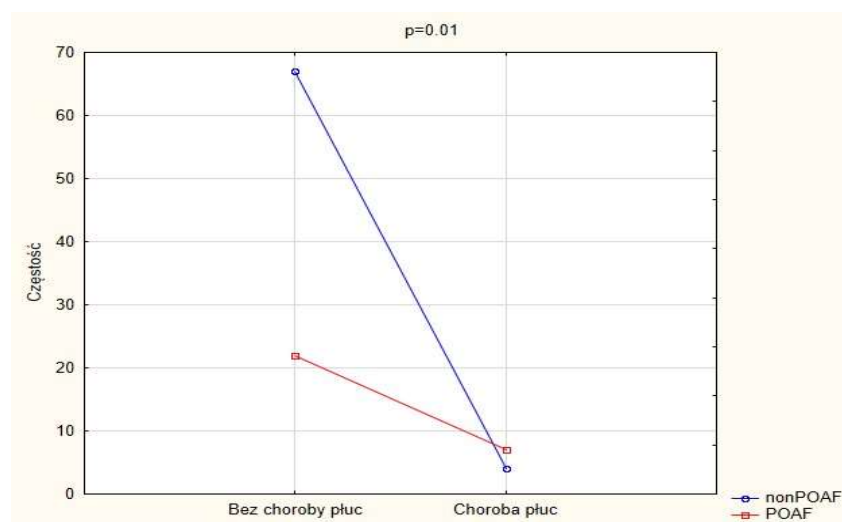
Ryc. 1. Wiek pacjentów, u których wystąpiło pooperacyjne migotanie przedsionków (POAF group) w porównaniu z pacjentami bez migotania przedsionków (non POAF group), wartość p z testu t-Studenta.



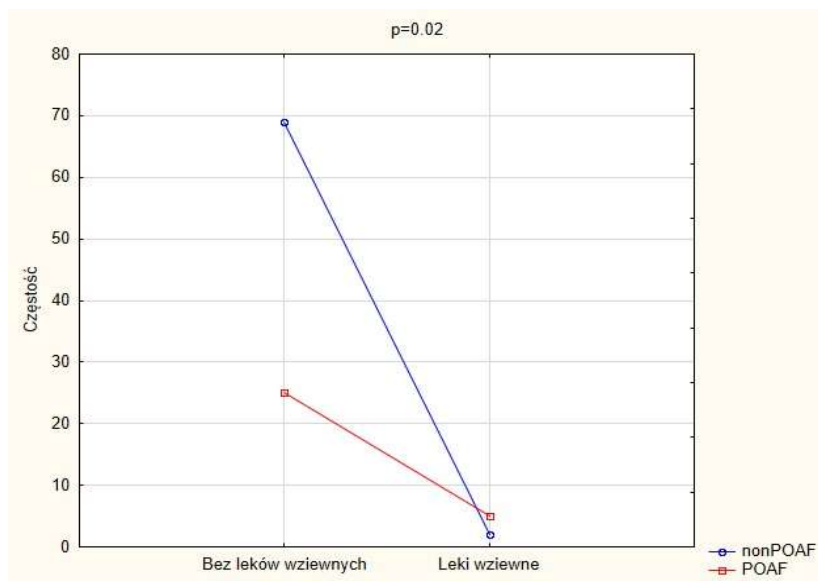
Ryc. 2. Indeks masy ciała (BMI) w grupie pacjentów, u których wystąpiło pooperacyjne migotanie przedsionków (POAF group) w porównaniu z grupą bez migotania przedsionków (non POAF group), wartość p z testu Manna-Whitneya.



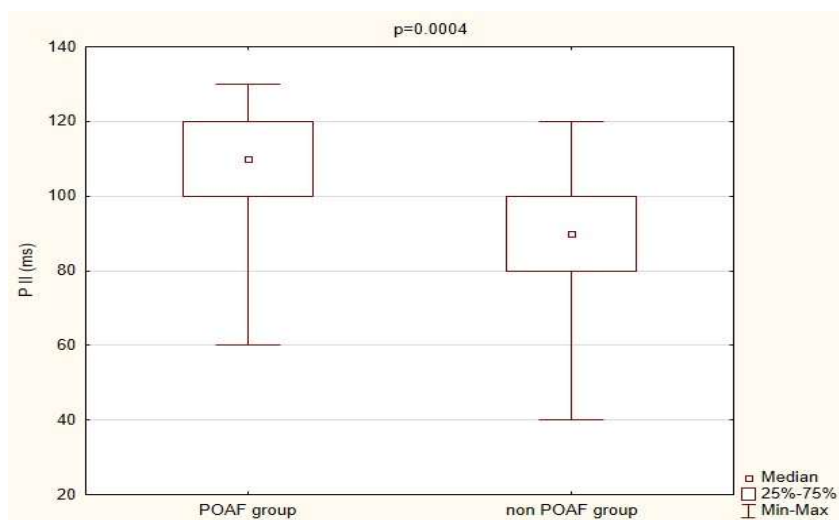
Ryc. 3. Grubość przegrody międzykomorowej w grupie pacjentów, u których wystąpiło pooperacyjne migotanie przedsionków (POAF group) w porównaniu z grupą bez migotania przedsionków (non POAF group), wartość p z testu Manna Whitneya.



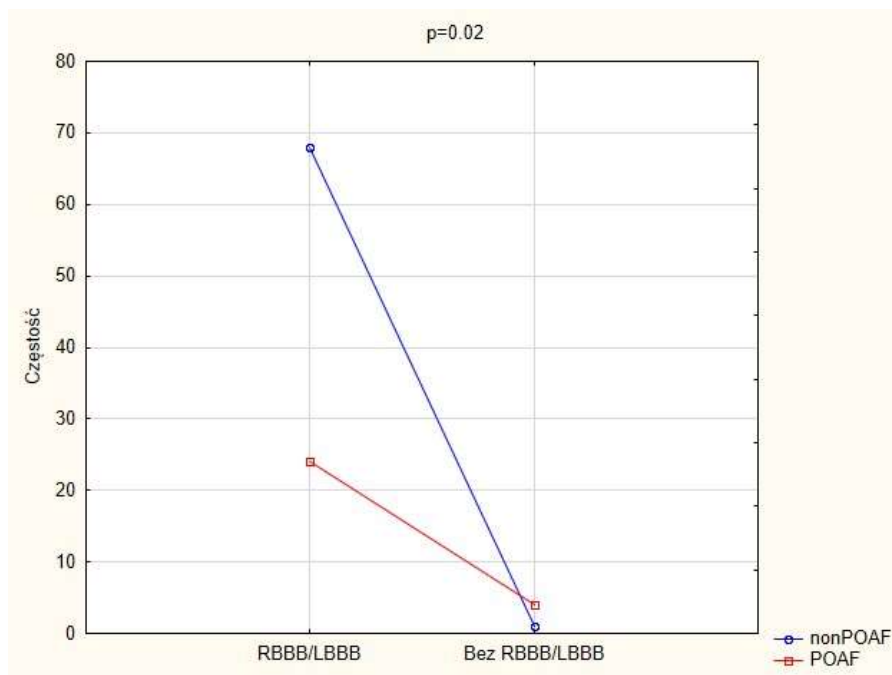
Ryc. 4. Częstość występowania choroby płuc w grupie pacjentów z pooperacyjnym migotaniem przedsionków (POAF) vs. bez migotania (nonPOAF), wartość p z dokładnego testu Fishera.



Ryc. 5. Częstość stosowania leków wziewnych przez pacjentów, u których wystąpiło pooperacyjne migotanie przedsionków (POAF) w porównaniu z pacjentami, u których nie wystąpiło migotanie (nonPOAF), wartość p z dokładnego testu Fishera.



Ryc. 6. Czas trwania załamka P w II odprowadzeniu w EKG (P II) w grupie pacjentów, u których wystąpiło pooperacyjne migotanie przedsionków (POAF group) w porównaniu z grupą bez migotania przedsionków (non POAF group), wartość p z testu Manna-Whitneya.



Ryc. 7. Częstość występowania bloku jednej z odnóg pęczka Hisa w grupie pacjentów z pooperacyjnym migotaniem przedsionków (POAF) vs. bez migotania (nonPOAF), wartość p z dokładnego testu Fishera.

### 5.3. Czynniki śródoperacyjne

Pomostowanie aortalno-wieńcowe wykonano u 101 pacjentów, w tym u 86 (85%) bez użycia krążenia pozaustrojowego (off-pump) i u 15 (15%) z użyciem krążenia pozaustrojowego (on-pump). Średni czas operacji wyniósł  $176 \pm 54$  minuty. U 48 (47%) pacjentów wszczepiono dwa grafty, u 46 (46) pacjentów trzy grafty, u sześciu pacjentów (6%) jeden graft oraz u jednego (1%) pacjenta cztery grafty. 99 (98%) pacjentów otrzymało bypassy tętnicze: 98 (97%) chorych z tętnicy piersiowej wewnętrznej lewej (LIMA), 11 (11%) pacjentów z tętnicy piersiowej wewnętrznej prawej (RIMA) oraz dziewięciu (9%) chorych z tętnicy promieniowej lewej. 85 (84%) pacjentom wszczepiono grafty żyłne. U dwóch pacjentów (2%) konieczne było zastosowanie kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej z powodu ostrej niewydolności serca. Tabela 5 przedstawia analizowane czynniki związane z operacją. Żaden z analizowanych czynników śródoperacyjnych nie osiągnął istotności statystycznej w grupie pacjentów, u których wystąpiło POAF w porównaniu z grupą pacjentów, u których nie wystąpiło POAF (Tabela 6).

Tabela 5. Czynniki śródoperacyjne

	n=101
Off-pump n (%)	86 (85)
On-pump (z CPB) n (%)	15 (15)
Liczba graftów n (%)	
4	1 (1)
3	46 (46)
2	48 (47)
1	6 (6)
Tętnicze	99 (98)
2	19 (19)
1	80 (79)
LIMA	98 (97)
RIMA	11 (11)
LRA	9 (9)
Żyłne	85 (84)
3	2 (2)
2	38 (38)
1	45 (44)
Czas operacji (min)	$176 \pm 54$
IABP n (%)	2 (2)



Tabela 6. Wyniki analizy czynników śródoperacyjnych w grupie pacjentów, u których wystąpiło POAF w porównaniu z grupą pacjentów, u których nie wystąpiło POAF

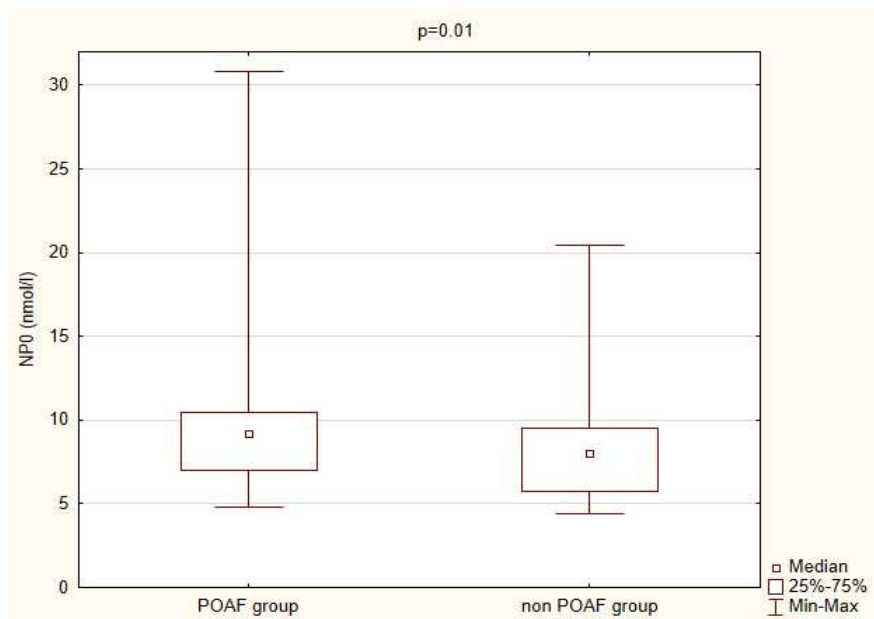
	<b>Grupa z POAF (n=30)</b>	<b>Grupa bez POAF (n=71)</b>	<b>Wartość p</b>
Off-pump n (%)	26 (30)	60 (70)	1,0
On-pump n (%)	4 (27)	11 (73)	
Liczba graftów	60 (85)	2 (2-3)	0,24
Czas operacji (min)	191 ±42	165 ± 80	0,08
IABP n (%)	0 (0)	2(3)	1,0

#### 5.4. Stężenie neopteryny a pooperacyjne migotanie przedsionków

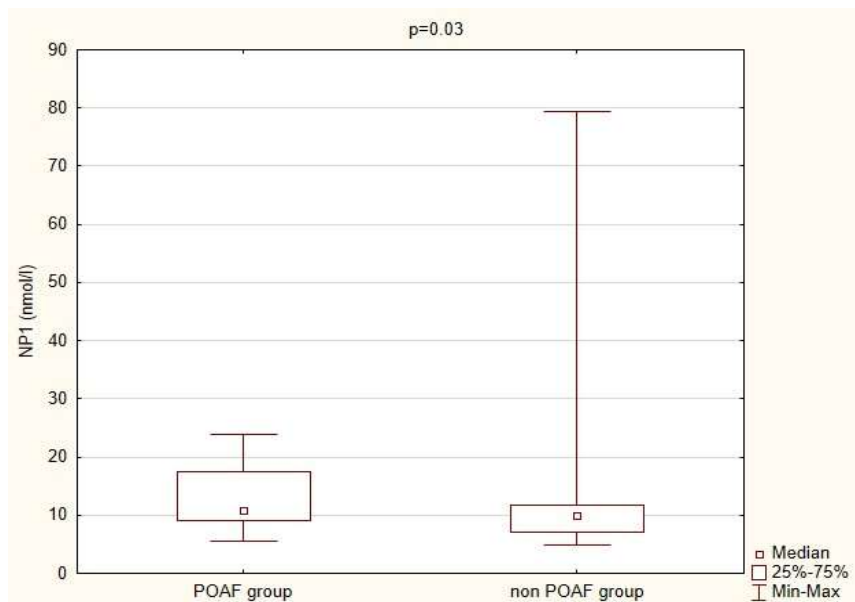
W analizie jednoczynnikowej stwierdzono wyższe stężenia neopteryny mierzonej przed operacją (NP0,  $p=0,01$ , ryc.8), stężenia neopteryny mierzonego w pierwszej dobie pooperacyjnej (NP1,  $p=0,03$ , ryc.9), jak i stężenia neopteryny mierzonego między piątą a ósmą dobą pooperacyjną (NP5-8,  $p=0,03$ , ryc.10) w grupie pacjentów z POAF w porównaniu z grupą bez POAF. Nie wykazano związku między stężeniem hs-CRP w żadnym punkcie czasowym z wystąpieniem POAF. Nie wykazano różnicy w stężeniach neopteryny i hs-CRP w zależności od metody operacji: w grupie operowanej w krążeniu pozaustrojowym (on-pump) vs. bez krążenia pozaustrojowego (off-pump):  $p=0,84$  dla NP1 oraz  $p=0,22$  dla NP5-8,  $p=0,48$  dla CRP1 oraz  $p=0,92$  dla CRP5-8. Stężenia neopteryny i hs-CRP u pacjentów z POAF vs. bez POAF oraz u pacjentów operowanych z użyciem krążenia pozaustrojowego vs. bez użycia krążenia pozaustrojowego podsumowano w Tabeli 7.

Tabela 7. Porównanie stężeń neopteryny i hs-CRP przed operacją (NP0, hs-CRP0), w pierwszej dobie po operacji (NP1, hs-CRP1) oraz między piątą a ósmą dobą pooperacyjną (NP5-8, hs-CRP5-8) u pacjentów z pooperacyjnym migotaniem przedsionków (POAF) i w grupie bez pooperacyjnego migotania przedsionków oraz w grupie pacjentów operowanej z użyciem krążenia pozaustrojowego (on-pump) vs. bez krążenia pozaustrojowego (on-pump)

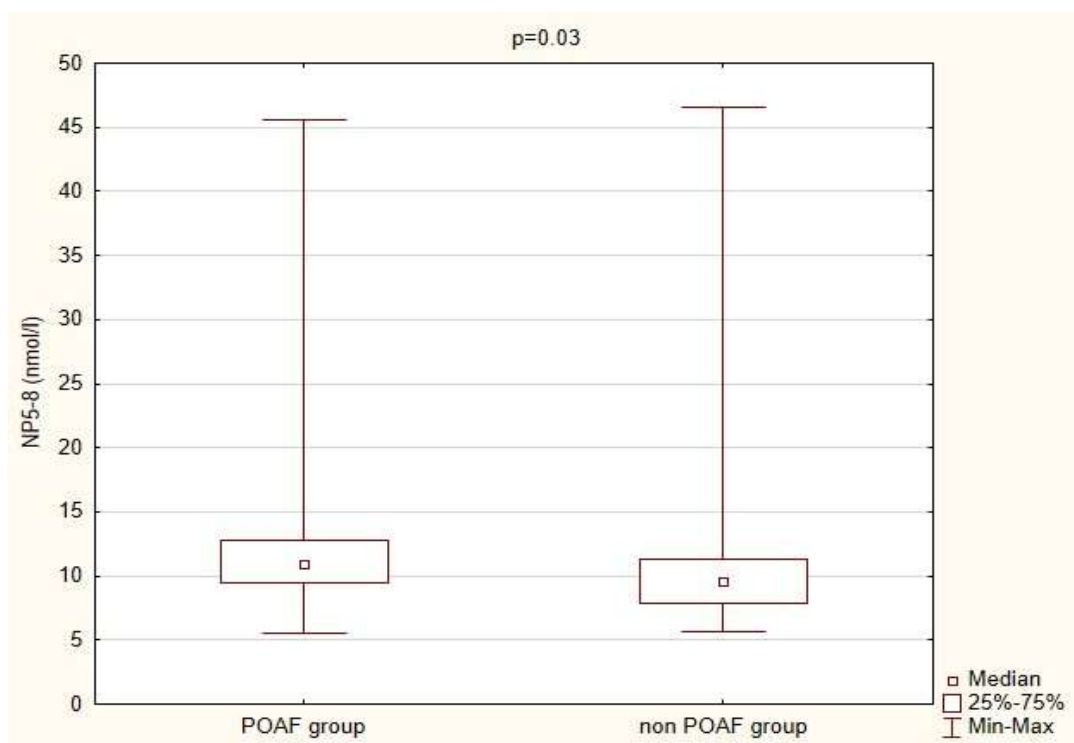
	<b>Grupa z POAF (n=30)</b>	<b>Grupa bez POAF (n=71)</b>	<b>Wartość p Grupa z POAF vs. bez POAF</b>	<b>Grupa on-pump (n=15)</b>	<b>Grupa off-pump (n=86)</b>	<b>Wartość p Grupa off-pump vs. on-pump</b>
<b>NP0</b>	<b>9,2</b> (7,0-10,4)	<b>8,0</b> (5,8-9,5)	<b>0,01</b>	6,5 (5,3-9,6)	8,5 (6,0-10,0)	0,18
<b>NP1</b>	<b>10,9</b> (9-17,5)	<b>10,0</b> (7,1-11,7)	<b>0,03</b>	10,3 (7,2-15,0)	10,2 (8,2-15,2)	0,84
<b>NP5-8</b>	<b>11,0</b> (9,5-12,8)	<b>9,6</b> (7,9-11,3)	<b>0,03</b>	9,3 (7,1-14,0)	10,5 (8,3-11,5)	0,22
hs-CRP0	1,4 (0,06-5,0)	1,4 (0,2-3,1)	0,69	1,1 (0,06-5,0)	1,5 (0,1-3,3)	0,32
hs-CRP1	19,5 (15,6-33,2)	19,0 (15,1-26,0)	0,70	21,2 (17,1-41,1)	19,1 (15,1-26,0)	0,48
hs-CRP5-8	17,1 (8,5-21,0)	15,5 (12,0-19,6)	0,79	14,6 (9,5-23,0)	15,8 (11,8-19,6)	0,92



Ryc. 8. Stężenie neopteryny oznaczanej przed operacją (NP0) w grupie pacjentów z pooperacyjnym migotaniem przedsionków (POAF group) vs. bez POAF (non POAF group), wartość p z testu Manna-Whitneya.



Ryc. 9. Stężenie neopteryny oznaczanej w pierwszej dobie po operacji (NP1) w grupie pacjentów z pooperacyjnym migotaniem przedsionków (POAF group) vs. bez POAF (non POAF group), wartość p z testu Manna-Whitneya.



Ryc. 10. Stężenie neopteryny oznaczanej między piątą a ósmą dobą po operacji (NP5-8) w grupie pacjentów z pooperacyjnym migotaniem przedsionków (POAF group) vs. bez POAF (non POAF group), wartość p z testu Manna-Whitneya.

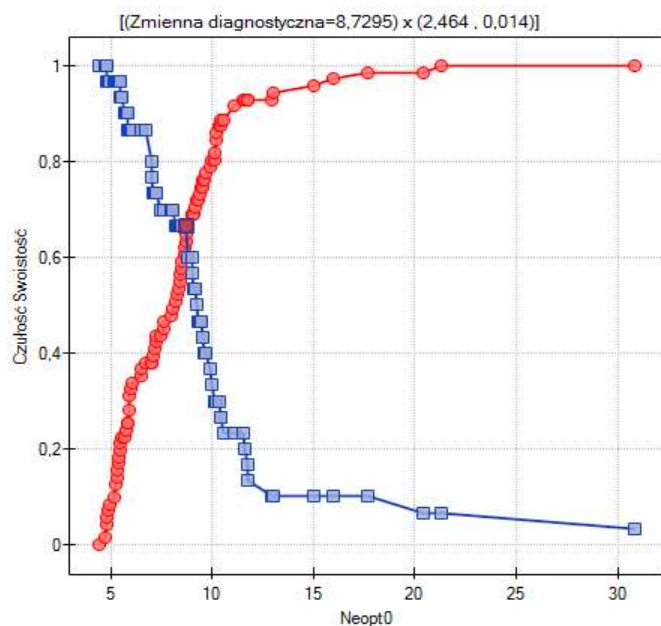
## 5.5. Analiza wieloczynnikowa

W modelach wieloczynnikowych regresji logistycznej, w której analizowano NP0 i NP1 oraz pozostałe czynniki istotne statystycznie w analizie jednoczynnikowej (wiek, BMI, grubość PMK, blok odnogi pęczka Hisa, choroba płuc, czas trwania załamka P w II odprowadzeniu w EKG) istotność statystyczną w przewidywaniu wystąpienia POAF osiągnęły następujące czynniki: obecność choroby płuc ( $p=0,016$ , 95%CI 1,64-115,88 dla modelu z NP0 oraz  $p=0,006$ , 95%CI 2,72-349,19 dla modelu z NP1) oraz czas trwania załamka P w II odprowadzeniu w EKG ( $p=0,001$ , 95% CI 1,03-1,13 dla modelu z NP0 oraz  $p=0,0003$  95%CI 1,05-1,16 dla modelu z NP1).

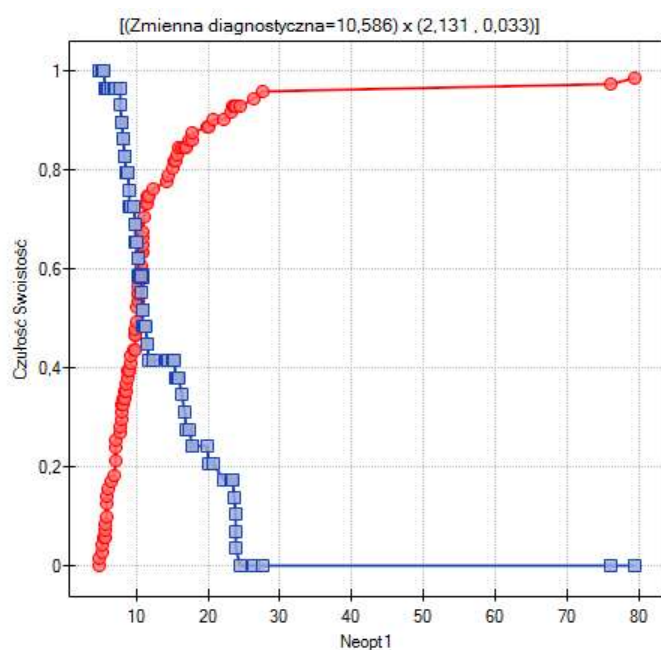
Jednak zarówno model ze zmienną NP0 oraz pozostałymi istotnymi czynnikami przedoperacyjnymi był istotny statystycznie ( $p=0,000001$ ),  $R^2$  Coxa-Snella: 0,35, AUC: 0,87 ( $p<0,000001$ , 95%CI 0,80-0,95), jak i model z analizą NP1 i pozostałymi istotnymi czynnikami przedoperacyjnymi ( $p<0,000001$ ),  $R^2$  Coxa-Snella: 0,37, AUC: 0,90 ( $p<0,000001$ , 95%CI 0,82-0,97).

## 5.6. Wartości odcięcia dla czynników przedoperacyjnych oraz stężeń neopteryny

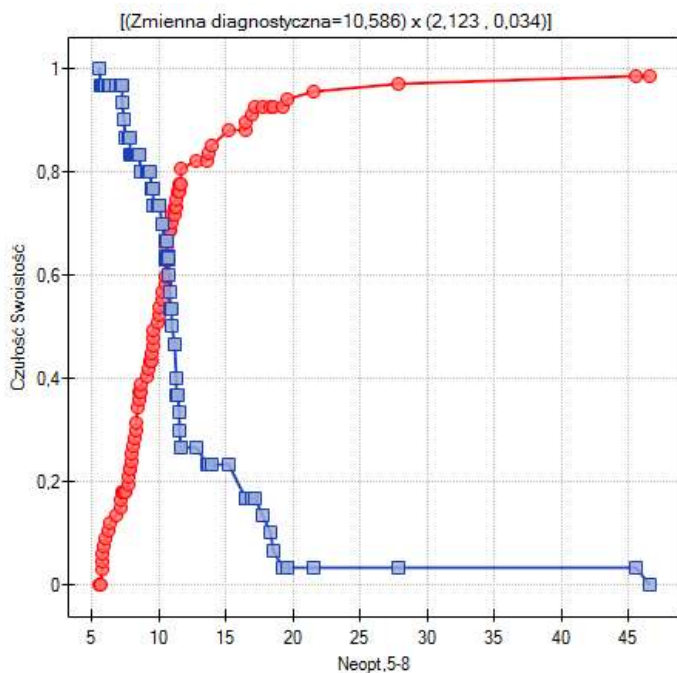
Punkty odcięcia wyznaczone za pomocą krzywych ROC wynosiły 8,7 nmol/l (AUC 0,66, 95%CI 0,54-0,77,  $p=0,01$  ryc.11) dla NP0, 10,6 nmol/l (AUC 0,64, 95%CI 0,52-0,75,  $p=0,03$ , ryc.12) dla NP1 oraz 10,6 (AUC 0,64, 95%CI 0,52-0,75,  $p=0,03$  ryc.13) dla NP5-8, 64 lata (AUC 0,66 95%CI 0,54-0,77,  $p=0,01$ , ryc.14) dla wieku, 29,2 kg/m<sup>2</sup> (AUC 0,64, 95%CI 0,52-0,75,  $p=0,03$ , ryc.15) dla BMI, 13 mm (AUC 0,71, 95%CI 0,21-0,4,  $p=0,0009$ , ryc.16) dla PMK oraz 110 ms (AUC 0,73, 95%CI 0,61-0,85,  $p=0,0004$ , ryc.17) dla czasu trwania załamka P w EKG.



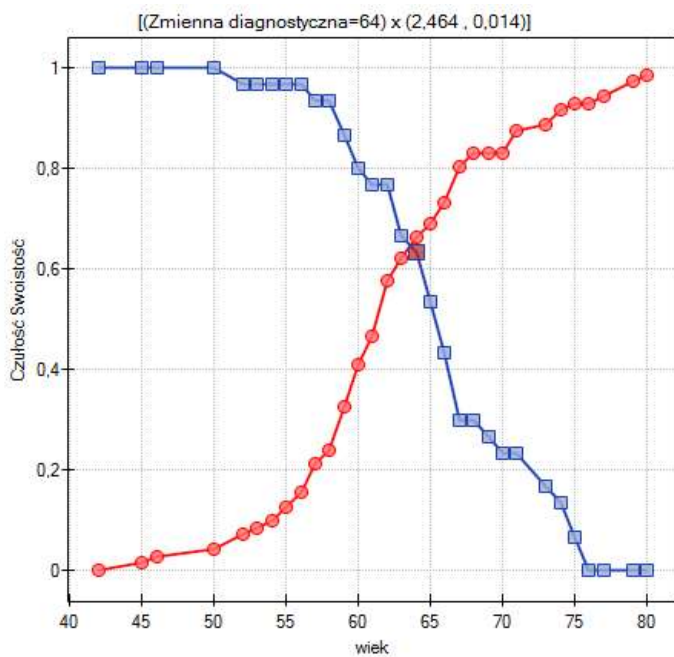
Ryc.11. Wartość odcięcia: 8,7 nmol/l dla neopteryny oznaczonej przed operacją (Neopt0) w przewidywaniu wystąpienia POAF wyznaczony na podstawie krzywej ROC. AUC 0,66, 95%CI 0,54-0,77,  $p=0,01$ .



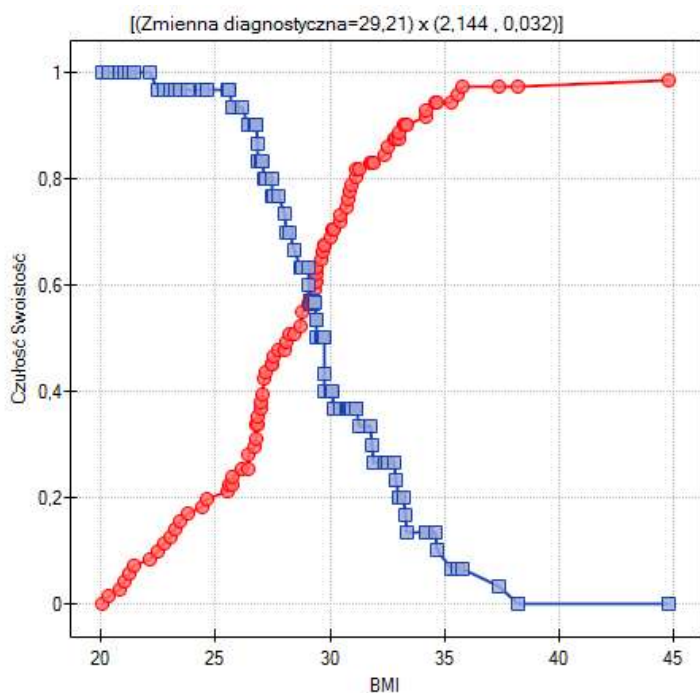
Ryc.12. Wartość odcięcia: 10,6 nmol/l dla neopteryny oznaczonej w pierwszej dobie pooperacyjnej (Neopt1) w przewidywaniu wystąpienia POAF wyznaczony na podstawie krzywej ROC. AUC 0,64, 95%CI 0,52-0,75,  $p=0,03$ .



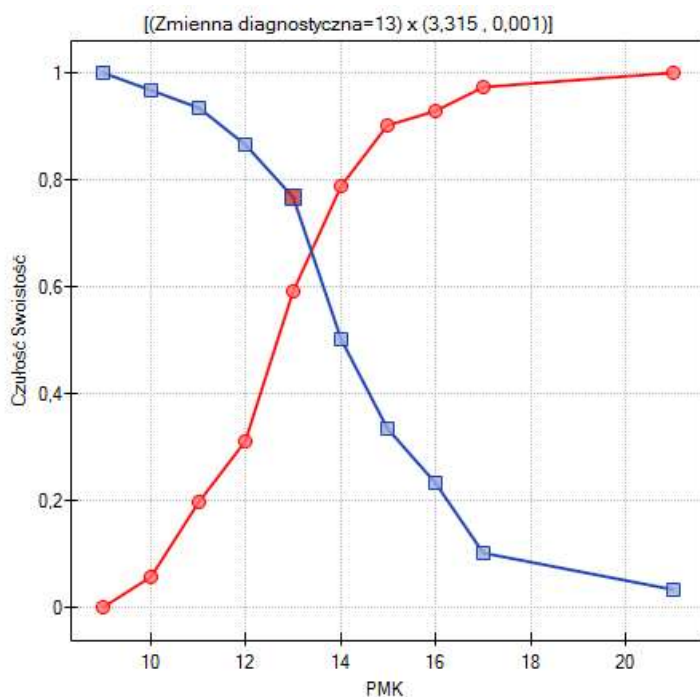
Ryc.13. Wartość odcięcia: 10,6 nmol/l dla neopteryny oznaczonej między piątą a ósmą dołą pooperacyjną (Neopt5-8) w przewidywaniu wystąpienia POAF wyznaczony na podstawie krzywej ROC. AUC 0,64, 95%CI 0,52-0,75, p=0,03.



Ryc.14. Wartość odcięcia: 64 lata dla wieku w przewidywaniu wystąpienia POAF wyznaczony na podstawie krzywej ROC. AUC 0,66, 95%CI 0,54-0,77.

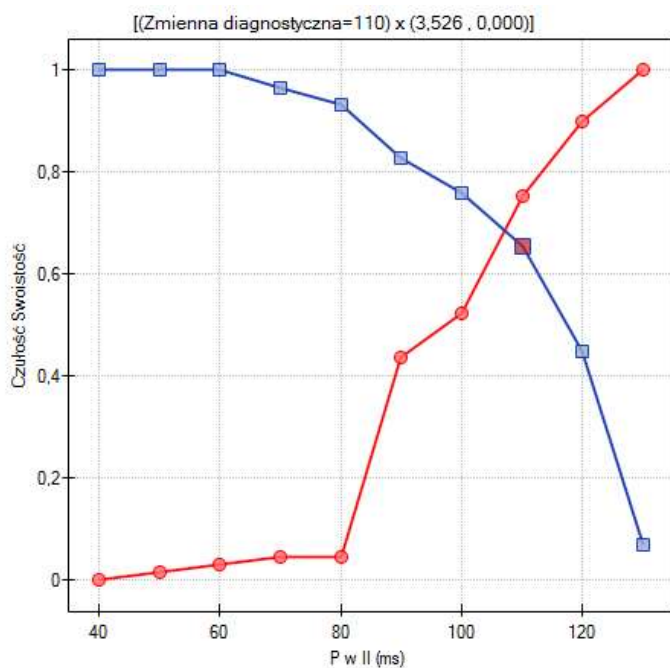


Ryc.15. Wartość odcięcia: 29,2 kg/m<sup>2</sup> dla indeksu masy ciała (BMI) w przewidywaniu wystąpienia POAF wyznaczony na podstawie krzywej ROC. AUC 0,64, 95%CI 0,52-0,75, p=0,03.



Ryc.16. Wartość odcięcia: 13 mm dla grubości przegrody międzykomorowej w przewidywaniu wystąpienia POAF wyznaczony na podstawie krzywej ROC. AUC 0,71, 95%CI 0,21-0,4, p=0,0009.

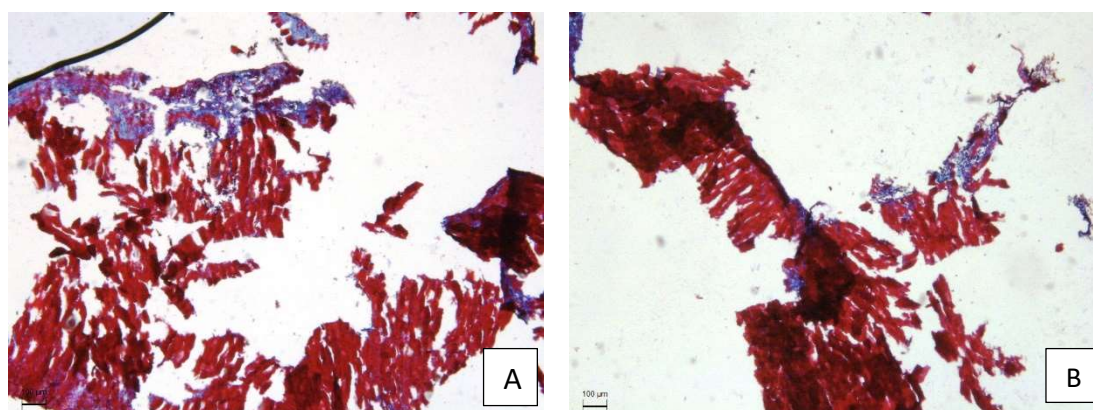




Ryc.17. Wartość odcięcia: 110 ms dla czasu trwania załamka P mierzonym w odprowadzeniu II w EKG w przewidywaniu wystąpienia POAF wyznaczony na podstawie krzywej ROC. AUC 0,73, 95%CI 0,61-0,85, p=0,0004.

## 5.7. Ocena histopatologiczna

Spośród 15 pacjentów operowanych z użyciem CPB u siedmiu pacjentów (47%) pobrano fragment uszka prawego przedsionka. U dwóch pacjentów (29%) wystąpiło POAF. Ze względu na ograniczoną ilość preparatów przeprowadzono tylko analizę jakościową. W preparatach barwionych metodą Azan stwierdzono istotne włóknienie w uszku prawego przedsionka pobranych od pacjentów, u których wystąpiło POAF (Ryc. 18 A, 18 B), natomiast w preparatach pobranych od pacjentów, u których nie wystąpiło POAF nie stwierdzono istotnego włóknienia.



Ryc.18. Na rycinach A i B pokazano preparaty barwione metodą Azan uzyskane z fragmentów uszka prawego przedsionka pacjentów, u których wystąpiło pooperacyjne migotanie przedsionków. Zwraca uwagę nasilone włóknienie (kolor niebieski) wokół pęczków kardiomiocytów.

## 5.8. Czynniki pooperacyjne

Śmiertelność wewnątrzszpitalna wyniosła 0%. Powikłania pooperacyjne wystąpiły u 38 (38%) pacjentów. Średni czas hospitalizacji po operacji wyniósł  $9,2 \pm 3,5$  dnia, mediana 8 dni. Najczęstszym powikłaniem było zakażenie rany pooperacyjnej, które wystąpiło u 14 (14%) pacjentów; zakażenie układu moczowego wystąpiło u dwóch (2%) pacjentów, a zakażenie *C. difficile*, jak i ropień opłucnej wystąpiły u jednego (1%) pacjenta. U czterech (4%) pacjentów wystąpiła temperatura  $\geq 38$  st. C, a przedłużoną antybiotykoterapię stosowano u 13 (13%) pacjentów. Istotna ilość płynu w opłucnej (umiarkowana lub duża) wystąpiła u ośmiu (8%) pacjentów, a odma opłucnowa u dwóch (2%) pacjentów. Istotna ilość płynu w worku

osierdziowym wymagająca leczenia zabiegowego wystąpiła u pięciu (5%) pacjentów, a ostra niewydolność serca (w tym stosowanie IABP) u czterech (4%) pacjentów. Zaburzenia poznawcze, krwiak przed prawą komorą lub w miejscu pobrania LIMA, ostra niewydolność nerek wymagająca zastosowania hemofiltracji, wzrost ALAT i ASPAT osiem razy powyżej górnej granicy normy oraz ostre niedokrwienie kończyny dolnej wystąpiły odpowiednio u siedmiu (7%), trzech (3%), dwóch (2%) oraz jednego (1%) pacjenta.

Stwierdzono wyższą częstość występowania wszystkich powikłań łącznie w grupie z POAF w porównaniu z grupą bez POAF ( $p < 0,000001$ , OR 9,5, 95%CI 3,5-25,2). W grupie POAF vs. bez POAF istotnie częściej występowały następujące powikłania: zakażenia rany pooperacyjnej ( $p = 0,0006$ , OR 8,4, 95%CI 2,4-29,6), wszystkie zakażenia łącznie ( $p = 0,0004$ , OR 7,2, 95%CI 2,38-21,9), zaburzenia poznawcze ( $p = 0,02$ , OR 6,9, 95%CI 1,3-37,9), krwiak przed prawą komorą lub w miejscu pobrania LIMA ( $p = 0,02$ ).

Nie wykazano istotnego związku wystąpienia POAF z powikłaniami takimi jak: temperatura  $\geq 38$  st. C ( $p = 0,58$ ), istotna ilość płynu w opłucnej ( $p = 0,23$ ), istotna ilość płynu w worku osierdziowym ( $p = 0,15$ ), ostra niewydolność serca (w tym stosowanie IABP,  $p = 0,08$ ) i zastosowanie hemofiltracji ( $p = 0,51$ ). Nie wykazano również istotnego związku wystąpienia POAF z ilością przetoczonych KKCz ( $p = 0,45$ ), przedłużoną antybiotykoterapią (0,054) oraz innymi powikłaniami analizowanymi łącznie (odma opłucnowa, wzrost ALAT i ASPAT osiem razy powyżej górnej granicy normy oraz ostre niedokrwienie kończyny dolnej,  $p = 0,58$ ) w grupie pacjentów z POAF vs. bez POAF.

Czas trwania hospitalizacji po operacji był istotnie dłuższy ( $p = 0,002$ ) w grupie pacjentów z POAF w porównaniu z pacjentami bez POAF. Wyniki analizy przebiegu pooperacyjnego (czynniki pooperacyjnych) w grupie pacjentów z POAF vs. bez POAF przedstawiono w Tabeli 8.

Tabela 8. Wyniki analizy przebiegu pooperacyjnego (czynniki pooperacyjne) w grupie pacjentów z POAF vs. bez POAF

	<b>Grupa z POAF (n=30)</b>	<b>Grupa bez POAF (n=71)</b>	<b>Wartość p</b>
<b>Wszystkie powikłania pooperacyjne n (%)</b>	<b>22 (73)</b>	<b>16 (23)</b>	<b>&lt;0,000001</b>
<b>Czas trwania hospitalizacji po operacji (dni)</b>	<b>10 (7-13)</b>	<b>8 (7-9)</b>	<b>0,002</b>
Przetoczenie KKCz (liczba jednostek)	2 (0-2)	1 (0-2)	0,45
Temperatura $\geq$ 38 st. C, n (%)	2 (7)	2 (3)	0,58
<b>Wszystkie powikłania infekcyjne n (%)</b>	<b>12 (40)</b>	<b>6 (8)</b>	<b>0,0004</b>
<b>Zakażenie rany pooperacyjnej n (%)</b>	<b>10 (33)</b>	<b>4 (6)</b>	<b>0,0006</b>
Inne zakażenie (C. difficile, układu moczowego, ropień opłucnej) n (%)	2 (7)	2 (3)	0,58
Przedłużona antybiotykoterapia n (%)	7 (23)	6 (8)	0,054
<b>Zaburzenia poznawcze n (%)</b>	<b>5 (17)</b>	<b>2 (3)</b>	<b>0,02</b>
Płyn w osierdziu n (%)	3 (10)	2 (3)	0,15
Hemofiltracja n (%)	1 (3)	1 (1)	0,51
Płyn w opłucnej n (%)	4 (13)	4 (6)	0,23
<b>Krwiak przed PK lub w miejscu pobrania LIMA n (%)</b>	<b>3 (10)</b>	<b>2 (3)</b>	<b>0,02</b>
Ostra niewydolność serca n (%)	3 (10)	1 (1)	0,08
Inne powikłania: wzrost ALAT i ASPAT $>$ 8 x GGN, ostre niedokrwienie kończyny dolnej, odma opłucnowa n (%)	2 (7)	2 (3)	0,58

## 5.9. Kontrola po roku

Kontrolę po roku przeprowadzono u wszystkich 101 pacjentów. W ciągu pierwszego roku po operacji wystąpiły dwa zgony (2%). U jednego pacjenta przyczyną zgonu było nagłe zatrzymanie krążenia, a u drugiego pacjenta przyczyną zgonu był nowotwór jelita grubego. U trzech (3%) pacjentów zaobserwowano jawne klinicznie migotanie przedsionków. Hospitalizacje z powodów sercowo-naczyniowych odnotowano u 20 (20%) pacjentów, a z powodu innych przyczyn u 3 pacjentów (3%).

Częstość hospitalizacji z powodów sercowo-naczyniowych i zgonu ocenianych łącznie była istotnie wyższa w grupie pacjentów z POAF ( $p=0,03$ ) w porównaniu z grupą bez POAF. Częstość występowania jawnego klinicznie migotania przedsionków w ciągu roku po operacji była również istotnie wyższa w grupie z POAF ( $p=0,02$ ) w porównaniu z grupą bez POAF. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości hospitalizacji z powodu innych przyczyn niż sercowo-naczyniowe w grupie z POAF vs. bez POAF ( $p=1,0$ ) oraz w częstości hospitalizacji z powodów sercowo-naczyniowych i zgonów analizowanych oddzielnie w grupie z POAF vs. bez POAF (odpowiednio  $p=0,1$ ,  $p=0,09$ ). Wyniki kontroli po jednym roku podsumowano w Tabeli 9.

Tabela 9. Wyniki kontroli po roku od operacji

	<b>Grupa z POAF n =30</b>	<b>Grupa bez POAF n =71</b>	<b>Wartość p</b>
Zgony n (%)	2 (7)	0 (0)	0,09
Hospitalizacje z powodów sercowo-naczyniowych n (%)	9 (30)	11 (15)	0,1
Hospitalizacje z powodów sercowo-naczyniowych i zgony łącznie n (%)	11 (37)	11 (15)	<b>0,03</b>
Hospitalizacje z innych przyczyn n (%)	2 (7)	1 (1,4)	1,0
Jawne klinicznie migotanie przedsionków n (%)	3 (10)	0 (0)	<b>0,02</b>

W analizie związku okołooperacyjnego stężenia neopteryny z koniecznością hospitalizacji, wystąpieniem jawnego klinicznie migotania przedsionków oraz śmiertelnością całkowitą w ciągu roku od operacji tylko stężenie NP5-8 było istotnie wyższe w grupie pacjentów, u których wystąpiła konieczność hospitalizacji z powodów sercowo-naczyniowych lub zgon analizowany łącznie ( $p=0,03$ ). Nie wykazano natomiast związku stężenia NP5-8 z koniecznością hospitalizacji z przyczyn poza sercowo-naczyniowych, jawnym klinicznie migotaniem przedsionków oraz koniecznością hospitalizacji z powodów sercowo-naczyniowych lub zgonu analizowanych oddzielnie. Wyniki analizy związku stężeń neopteryny oznaczanej przedoperacyjnie (NP0) oraz pooperacyjnie (NP1 i NP5-8) z koniecznością hospitalizacji, wystąpieniem jawnego klinicznie migotania przedsionków oraz śmiertelnością całkowitą w ciągu roku od operacji podsumowano w Tabeli 10.

Tabela 10. Wyniki analizy związku stężeń neopteryny oznaczanej przedoperacyjnie (NP0) oraz pooperacyjnie (NP1 i NP5-8) z koniecznością hospitalizacji, wystąpieniem jawnego klinicznie migotania przedsionków oraz śmiertelnością całkowitą w ciągu roku od operacji

n=101	NP0 Wartość p	NP1 Wartość p	NP5-8 Wartość p
Zgony	0,99	0,72	0,31
Hospitalizacje z powodów sercowo-naczyniowych	0,46	0,15	0,06
Hospitalizacje z powodów sercowo-naczyniowych i zgony łącznie	0,47	0,21	<b>0,03</b>
Hospitalizacje z innych przyczyn	0,76	0,39	0,49
Jawne klinicznie migotanie przedsionków	0,15	0,44	0,55

## 6. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Pooperacyjne migotanie przedsionków wystąpiło u 30 (30%) pacjentów, podobnie jak w pracach cytowanych we wstępie z użyciem ciągłego monitoringu do detekcji POAF w grupie chorych poddanych izolowanej operacji CABG [3, 6,8]. Częstość POAF nie różniła się istotnie w zależności od metody operacji z użyciem CPB lub bez użycia CPB, co potwierdza tezę, że zapalenie związane z samym urazem operacyjnym, niedokrwienie, zmiany ciśnień w przedsionkach, przewodnienie, jak i aktywacja układu współczulnego w czasie operacji, a także występujące wcześniej choroby pacjenta i przebudowa przedsionków, mają zdecydowanie większy wpływ na wystąpienie POAF niż metoda operacji. Potwierdza to badanie Li i wsp., w którym badano ekspresję czynnika jądrowego  $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ , ang. nuclear factor  $\kappa\beta$ , czynnika odgrywającego istotną stymulującą rolę w reakcji zapalnej) oraz włóknienie w preparatach pobranych z uszka prawego przedsionka u pacjentów poddanych operacji CABG zarówno z zatrzymaniem krążenia, jak i na bijącym sercu. Autorzy wykazali, że zwiększona ekspresja NF- $\kappa\beta$ , a także nasilone włóknienie wokół kardiomiocytów mają istotny wpływ na wystąpienie POAF zarówno w grupie pacjentów operowanych z użyciem CPB, jak i bez jego użycia [111]. Należy podkreślić, że w cytowanym badaniu marker zapalenia jakim jest NF- $\kappa\beta$  podobnie jak badana przeze mnie neopteryna okazał się być istotnym predyktorem POAF. Użyteczność kliniczna neopteryny jednak jest większa, gdyż jej stężenie oceniano z próbek krwi żyłnej, a nie w preparacie tkankowym. W badanej grupie przedoperacyjne stężenie neopteryny wynoszące  $\geq 8,7$  nmol/l oraz pooperacyjne  $\geq 10,6$  nmol/l pozwalało zróżnicować pacjentów na tych, u których wystąpiło POAF od tych bez POAF (Ryc.11-13, str.37-38).

Przebudowa strukturalna przedsionków, której najważniejszym wykładnikiem jest włóknienie powstałe w wyniku pobudzenia fibroblastów i produkcji przez nich tkanki łącznej [112-113] prowadzi do dyspersji przewodzenia między pęczkami włókien mięśniowych, co promuje pobudzenia nawrotne i w efekcie migotanie przedsionków [114]. Obecność istotnego włóknienia wokół kardiomiocytów uszka prawego przedsionka u pacjentów, u których wystąpiło POAF, stwierdziłam również w mojej pracy, jednak mała ilość preparatów powoduje, że obserwacja ta ma ograniczone zastosowanie i nie pozwala na wysunięcie daleko idących wniosków.

W literaturze opisywano różne stężenia neopteryny w zależności od zastosowanej metody operacji. I tak, wyższe stężenia neopteryny wykazano po elektrycznej operacji CABG w krążeniu pozaustrojowym vs. bez zastosowania krążenia pozaustrojowego [115-116]. Jednak

w mojej grupie badanej nie było istotnych różnic w pooperacyjnym stężeniu neopteryny w zależności od metody operacji, co wskazuje, że samo użycie CPB ma niewielki wpływ na pooperacyjne stężenie neopteryny i związane z nią zapalenie.

Dotychczas opublikowano cztery badania opisujące związek podwyższonego stężenia neopteryny z wystąpieniem migotania przedsionków niezwiązanego z operacją. W pracy Zuo i wsp. w dwóch dużych kohortach pacjentów (n=6891 i n=2022) wyższe stężenia neopteryny były związane z wyższym ryzykiem wystąpienia migotania przedsionków niezależnie od wieku, płci, BMI, aktualnego palenia, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, funkcji nerek i CRP [117]. W pracy natomiast Sazonovej i wsp. stężenie neopteryny u pacjentów z przetrwałym migotaniem przedsionków było istotnie wyższe niż w grupie zdrowych ochotników [118]. W kolejnej pracy autorzy wykazali w populacji pacjentów z krytycznym niedokrwieniem kończyny wyższe stężenie neopteryny w grupie chorych, u których wystąpiło migotanie lub trzepotanie przedsionków oraz w grupie chorych, którzy mieli zmiany niedokrwienne w badaniu elektrokardiograficznym [119]. W kolejnym badaniu wykazano wyższe wartości neopteryny u pacjentów z dwujamowym stymulatorem serca i przetrwałym migotaniem przedsionków, niż w grupie pacjentów bez migotania przedsionków [120]. W literaturze dotychczas, nie opisano jednak związku neopteryny z wystąpieniem pooperacyjnego migotania przedsionków u pacjentów poddanych operacji CABG z użyciem CPB, jak i bez jego użycia. W niniejszej pracy po raz pierwszy wykazałam istotnie wyższe stężenia neopteryny, zarówno przedoperacyjnie, jak i pooperacyjnie (w pierwszej oraz między piątą a ósmą dobą pooperacyjną) u pacjentów, u których wystąpiło POAF w porównaniu z pacjentami bez POAF, co wskazuje na istotną rolę zapalenia w etiologii POAF.

Jak wspomniano we wstępie w przeciwieństwie do AF niezwiązanego z operacją, w których potwierdzono związek wystąpienia AF z podwyższonym hs-CRP, nie wykazano jednoznacznie, że podwyższone stężenie hs-CRP może pełnić rolę biomarkera w przewidywaniu POAF po operacjach kardiochirurgicznych. W moim materiale stężenie hs-CRP (mierzone również pooperacyjnie) nie było istotnym statystycznie czynnikiem predykcyjnym POAF. Wskazuje to na większą rolę innych ostrych czynników związanych z operacją w powstawaniu POAF. Wydaje się jednak, że obok wymienionych ostrych czynników najprawdopodobniej do powstania POAF przyczynia się już wcześniej występujący substrat w postaci przebudowy strukturalnej przedsionków.

W metaanalizie analizującej parametry hematologiczne oceniane w standardowej morfologii krwi przedoperacyjna liczba WBC była istotna statystycznie w przewidywaniu



POAF [121]. W mojej pracy jednak przedoperacyjna liczba WBC nie osiągnęła istotności statystycznej w różnicowaniu pacjentów, u których wystąpiło POAF vs. bez POAF ( $p=0,3$ ). Brak istotności statystycznej dla przedoperacyjnej liczby WBC w moim badaniu, może wynikać ze zbyt małej liczby pacjentów oraz włączania tylko chorych poddanych izolowanej operacji pomostowania aortalno-wieńcowego, w przeciwieństwie do grupy badanej w cytowanej metaanalizie, w której włączano również pacjentów poddanych operacji wymiany zastawki oraz operacji łączonej (CABG i wymiana zastawki).

Podsumowując, stężenie neopteryny oznaczanej w surowicy pacjentów może być potencjalnym biomarkerem wystąpienia POAF po operacji pomostowania aortalno-wieńcowego, przy czym największą użyteczność kliniczną ma pomiar przedoperacyjny oraz w pierwszej dobie po operacji. Należy podkreślić jednak, że dopiero model wieloczynnikowy uwzględniający stężenie neopteryny i pozostałe istotne czynniki okołoperacyjne charakteryzował się dobrą predykcją w przewidywaniu wystąpienia POAF (str. 36).

### **Pozostałe czynniki okołoperacyjne**

W wielośrodkowym badaniu z dużą populacją pacjentów (ponad 4000) wykazano wiek chorych oraz obecność choroby płuc (przewlekłej obturacyjnej choroby płuc) jako czynniki predykcyjne POAF [122]. Ponadto, wiek pacjentów był mocnym predyktorem POAF w wielu badaniach [6-8,12,14]. W mojej pracy uzyskałam podobne wyniki: wiek pacjentów oraz obecność choroby płuc (przewlekłej obturacyjnej choroby płuc lub astmy oskrzelowej) były istotnymi statystycznie czynnikami w przewidywaniu POAF. Obecność choroby płuc osiągnęła istotność statystyczną również w analizie wieloczynnikowej, co wskazuje, że choroba płuc taka jak przewlekła obturacyjna choroba płuc czy astma oskrzelowa, w której nierozzerwalnie występuje proces zapalny, jest mocnym predyktorem POAF. Kolejnym istotnym czynnikiem w przewidywaniu POAF było BMI (im wyższe tym wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia POAF). Indeks masy ciała jest dobrze udokumentowanym czynnikiem predykcyjnym POAF [123]. BMI i obwód w pasie korelują bowiem z objętością okołosercowej tkanki tłuszczowej [124]. Zwiększona objętość okołosercowej tkanki tłuszczowej umiejscowionej pomiędzy lewym przedsionkiem a przełykiem i związane z nią nacieczenie tkanką tłuszczową miokardium przedsionków, nasilają zapalenie i włóknienie oraz powodują miejscowy blok przewodzenia, co promuje powstawanie migotania przedsionków [125-127].

Z parametrów elektrokardiograficznych czas trwania załamka P w odprowadzeniu II standardowego EKG wykonanym przed operacją (im dłuższy tym wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia POAF) był istotnie dłuższy w grupie pacjentów z POAF vs. bez POAF. Ten prosty parametr elektrokardiograficzny był już opisywany jako predyktor POAF [128]. Co więcej czynnik ten, obok choroby płuc okazał się być niezależnym predyktorem POAF w analizie wieloczynnikowej. W literaturze jednak, przeważnie opisywano dłuższy czas trwania załamka P w EKG w przewidywaniu POAF wykonanym z oprogramowaniem mierzącym uśredniony sygnał (signal- averaged ECG) [129]. Dłuższy czas trwania załamka P w II odprowadzeniu w EKG wskazuje na powiększenie lewego przedsionka, którego wielkość i związana z nią przebudowa elektryczna jest uznanym czynnikiem wpływającym na powstanie AF oraz jego nawroty. Jednak w grupie przeze mnie badanej, standardowy parametr echokardiograficzny jakim jest wymiar przednio-tylny lewego przedsionka mierzony w projekcji przymostkowej w osi długiej był zbliżony do istotności statystycznej, ale jej nie osiągnął ( $p=0,057$ ). Może wynikać to z faktu, że lepszym parametrem echokardiograficznym świadczącym o przebudowie lewego przedsionka jest jego objętość. W pracy Osranka i wsp., do której prospektywnie włączono 205 pacjentów, bez wywiadu AF, poddanych operacji zarówno CABG, jak i wymiany zastawki, właśnie objętość lewego przedsionka indeksowana na powierzchnię ciała pacjenta była obok wieku niezależnym predyktorem wystąpienia POAF [130]. Do pozostałych czynników predykcyjnych przedoperacyjnych w cytowanej pracy należała przewlekła obturacyjna choroba płuc w wywiadzie, wyższe ciśnienie skurczowe krwi oraz zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej, natomiast do czynników śródoperacyjnych wyższe ciśnienie w tętnicy płucnej oraz liczba wszczepionych graftów. Powszechnie wiadomo, że czynnikiem przyczyniającym się do powstania AF jest również nadciśnienie tętnicze, które w mojej grupie badanej występowało u aż 88% pacjentów. Nadciśnienie tętnicze najprawdopodobniej w mechanizmie nadmiernego pobudzenia współczulnego może przyczyniać się do niestabilności gospodarki jonów wapniowych i w efekcie prowadzić do powstania migotania przedsionków [131-132]. Nadciśnienie tętnicze, szczególnie źle kontrolowane prowadzi do powikłań narządowych, do których m.in. należy przerost lewej komory, którego wyrazem jest większa grubość przegrody międzykomorowej (PMK) mierzonej w osi długiej w projekcji przymostkowej w echokardiografii przezklatkowej. I właśnie nie sama obecność nadciśnienia tętniczego, tylko grubość przegrody międzykomorowej świadcząca o długości jego trwania oraz jego nieoptymalnej kontroli okazała się być czynnikiem istotnym statystycznie wpływającym na wystąpienie POAF. Co ciekawe, grubość ściany tylnej lewej komory nie była istotna

statystycznie w przewidywaniu POAF, co można tłumaczyć gorszą wizualizacją ściany tylnej od PMK w standardowym badaniu echokardiograficznym. Całkowity blok LBBB lub RBBB w EKG również istotnie częściej występował w grupie chorych z POAF, co może świadczyć, że dyssynchronia skurczu związana z blokiem odnóg również przyczynia się do promowania wystąpienia POAF. Jednak mała grupa pacjentów z blokiem jednej z odnóg pęczka Hisa oraz wysoki przedział ufności nie pozwalają uznać go za najważniejszy czynnik wystąpienia POAF. Podsumowując optymalizacja leczenia choroby płuc, jak i nadciśnienia tętniczego wydaje się być kluczowa w zapobieganiu POAF.

### **Leczenie pooperacyjnego migotania przedsionków**

Jak zaznaczono we wstępie, jedyne leki o potwierdzonej skuteczności w prewencji wystąpienia POAF są beta-blokery oraz amiodaron. I tak, w grupie badanej 82% pacjentów było leczonych lekiem z grupy beta-blokerów. Leczenie beta-blokerem kontynuowano w okresie pooperacyjnym. Udowodniono bowiem, że zaprzestanie leczenia beta-blokerem po operacji przyczynia się do wystąpienia POAF [120, 133]. Większość objawowych epizodów POAF była skutecznie leczona dożylnym wlewem amiodaronu, tylko jeden pacjent wymagał kardiowersji elektrycznej, a u trzech pacjentów POAF miało charakter samoograniczający się i chorzy ci nie wymagali leczenia arytmii, co jest zgodne z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczącymi leczenia migotania przedsionków w 2016 roku, które dopuszczają kontrolę częstości rytmu serca u chorych bezobjawowych i ewentualną planową kardiowersję po zastosowaniu leczenia przeciwkrzepliwego [70]. Jeśli natomiast POAF trwa powyżej 48 h to zgodnie z wytycznymi należy wdrożyć leczenie lekami przeciwkrzepliwymi w celu prewencji udaru mózgu i zatorowości obwodowej. W mojej grupie badanej POAF trwające >48h wystąpiło u czterech pacjentów, spośród których u dwóch zastosowano leki z grupy antagonistów witaminy K (VKA); ponadto jeden pacjent otrzymał VKA ze względu na ostre niedokrwienie kończyny dolnej.

### **Powikłania pooperacyjne**

Udowodniono, że wystąpienie POAF wiąże się ze zwiększoną chorobowością oraz dłuższym okresem hospitalizacji po operacji [8]. W mojej grupie badanej u pacjentów, u których wystąpiło POAF było również istotnie więcej powikłań pooperacyjnych ( $p < 0,000001$ ) w porównaniu z pacjentami bez POAF. Analizując poszczególne powikłania stwierdziłam najwięcej powikłań związanych z zakażeniem rany pooperacyjnej (Tabela 8, str. 42), które

istotnie częściej występowało w grupie z POAF vs. bez POAF. Podobnie wszystkich zakażeń łącznie (dodatkowo zakażenie układu moczowego, ropień opłucnej, zakażenie *C. difficile*) było istotnie więcej w grupie z POAF, co świadczy o istotnej roli procesu zapalnego w etiologii POAF, szczególnie gdy POAF wystąpiło później niż w trzeciej dobie pooperacyjnej. W związku z powyższym faktem, że POAF wiąże się z obecnością zakażenia i zapalenia, skrupulatna antyseptyka ran pooperacyjnych i skuteczna antybiotykoterapia w przypadku zakażenia wydają się mieć istotną rolę w prewencji POAF. Wystąpienie POAF wiązało się także z obecnością zaburzeń poznawczych oraz krwaka przed prawą komorą lub w miejscu pobrania LIMA, co potwierdza, że wystąpienie POAF jest ważnym czynnikiem przyczyniającym się do powstania różnego rodzaju niekorzystnych zdarzeń pooperacyjnych. W mojej pracy stwierdziłam, że wystąpienie POAF wiązało się również z dłuższym czasem hospitalizacji po operacji, co oczywiście wiąże się z większymi kosztami leczenia pacjentów.

### **Kontrola po roku**

Dwa zgony, które miały miejsce w ciągu roku po operacji dotyczyły pacjentów, u których wystąpiło POAF. Ponadto, hospitalizacji z powodów sercowo-naczyniowych analizowanych łącznie ze zgonami, było istotnie więcej w grupie pacjentów z POAF vs. bez POAF ( $p=0,03$ ), co potwierdza tezę, że wystąpienie POAF wiąże się ze zwiększoną chorobowością z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelnością również w obserwacji odległej [3,10]. Częstość występowania jawnego klinicznie migotania przedsionków w ciągu roku po operacji była również istotnie wyższa w grupie z POAF vs. bez POAF ( $p=0,02$ ). Nowo powstałe pooperacyjne migotanie przedsionków można uznać za marker niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji odległej, dlatego wskazane jest, żeby pacjentów, u których wystąpiło POAF zalecić regularne wizyty kontrolne i szczególnie wnikliwie poszukiwać migotania przedsionków, jak i innych objawów chorób sercowo-naczyniowych. Analizując związek stężenia badanej neopteryny z późnymi powikłaniami tylko stężenie neopteryny oznaczane przed wypisem ze szpitala między piątą a ósmą dobą pooperacyjną było istotnie wyższe w grupie pacjentów, u których wystąpiła konieczność hospitalizacji z powodów sercowo-naczyniowych i/lub zgon w porównaniu z pacjentami bez tych powikłań ( $p=0,03$ ), co może świadczyć o tym, że utrzymujące się podwyższone stężenie neopteryny odzwierciedlające utrzymujący się proces zapalny, może wskazywać pacjentów z grupy najwyższego ryzyka sercowo-naczyniowego w obserwacji długoterminowej. Mimo że związek stanu zapalnego z patogenezą miażdżycy nie budzi wątpliwości to dotychczas nie

udowodniono, podobnie jak w POAF, że leczenie uogólnionego zapalenia przekłada się na zmniejszenie zdarzeń sercowo-naczyniowych. Jednak, w badaniu CANTOS [134], w którym w grupie chorych po zawale serca i  $hsCRP > 2\text{mg/l}$  zastosowano kanakinumab (monoklonalne przeciwciało przeciw interleukinie  $1\beta$ , biorącej udział w szlaku interleukiny 6) stwierdzono po 3,7 roku (mediana) o 15% mniejsze ryzyko wystąpienia głównego złożonego punktu końcowego (zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; HR 0,85; 95% CI: 0,74-0,98), co świadczy o istotnym wpływie leczenia przeciwzapalnego na protekcję łożyska naczyniowego. Leczenie to jednak zwiększało ilość powikłań septycznych, nie można go stosować w przypadku nowotworu w wywiadzie czy zaburzeń odporności, jak również czynnego zakażenia, a więc także nie będzie zalecany we wczesnym okresie okołoperacyjnym.

Podsumowując należy wskazać, że przeprowadzone badanie ma potencjalne znaczenie praktyczne. Stwierdzenie bowiem podwyższonego przedoperacyjnego i/lub w pierwszej dobie pooperacyjnej stężenia neopteryny, choroby płuc, przerostu PMK, czasu trwania załamka P  $> 110$  ms w EKG lub obecności bloku jednej z odnóg pęczka Hisa, w szczególności u starszych i otyłych chorych, pozwala na zidentyfikowanie pacjentów, u których z dużym prawdopodobieństwem rozwinie się POAF i związane z nim powikłania pooperacyjne. Zastosowanie w tej grupie pacjentów środków zapobiegawczych w postaci amiodaronu łącznie z rutynowo zalecanymi beta-blokerami, wczesnego leczenia zakażeń, optymalizacji leczenia choroby płuc i nadciśnienia tętniczego oraz wzmożonego nadzoru personelu medycznego mogłoby potencjalnie zmniejszyć częstość występowania POAF, powikłań pooperacyjnych oraz czas trwania hospitalizacji.

## 7. WNIOSKI

1. Wyższe stężenie neopteryny jest potencjalnym predyktorem wystąpienia migotania przedsionków po operacji pomostowania aortalno-wieńcowego zarówno u pacjentów operowanych bez użycia krążenia pozaustrojowego, jak i w krążeniu pozaustrojowym.
2. Klinicznymi czynnikami predykcyjnymi wystąpienia pooperacyjnego migotania przedsionków są: obecność choroby płuc, stosowanie pulmonologicznych leków wziewnych, czas trwania załamka P w II odprowadzeniu i obecność bloku odnogi pęczka Hisa w EKG, wiek, BMI oraz grubość przegrody międzykomorowej w echokardiografii.
3. Wystąpienie pooperacyjnego migotania przedsionków jest związane z większą liczbą powikłań pooperacyjnych oraz z przedłużeniem hospitalizacji.
4. Pooperacyjne migotanie przedsionków jest związane z większą liczbą hospitalizacji z powodów sercowo-naczyniowych i wszystkich zgonów oraz wystąpieniem jawnego klinicznie migotania przedsionków w obserwacji rocznej.

## 8. STRESZCZENIE

Pooperacyjne migotanie przedsionków (POAF) jest najczęstszą arytmią komplikującą okres po operacjach kardiochirurgicznych. Wystąpienie migotania przedsionków w okresie pooperacyjnym związane jest z wieloma czynnikami i) przedoperacyjnymi, ii) śródoperacyjnymi oraz iii) pooperacyjnymi. Istotnym patomechanizmem powstawania POAF jest proces zapalny i zwiększony stres oksydacyjny. Neopteryna to biomarker immunologicznej odpowiedzi komórkowej, która zwiększa cytotoksyczne działanie aktywowanych makrofagów i komórek dendrytycznych poprzez nasilanie stresu oksydacyjnego.

Celem pracy było: 1. sprawdzenie hipotezy czy stężenie neopteryny jest związane z wystąpieniem pooperacyjnego migotania przedsionków u chorych poddanych pomostowaniu aortalno-wieńcowemu, 2. określenie innych czynników laboratoryjnych i klinicznych wpływających na wystąpienie pooperacyjnego migotania przedsionków, 3. zbadanie związku między wystąpieniem pooperacyjnego migotania przedsionków a powikłaniami pooperacyjnymi, 4. zbadanie wpływu wystąpienia pooperacyjnego migotania przedsionków na wystąpienie jawnego klinicznie migotania przedsionków, konieczność hospitalizacji oraz śmiertelność całkowitą w obserwacji rocznej, 5. ocena związku obecności istotnego włóknienia prawego przedsionka z wystąpieniem pooperacyjnego migotania przedsionków u pacjentów operowanych w krążeniu pozaustrojowym.

Do prospektywnego badania włączono 101 pacjentów (80,2% mężczyzn) poddanych elektrycznej operacji pomostowania aortalno-wieńcowego. Średnia wieku wynosiła  $62,6 \pm 7,3$  lata. U każdego pacjenta przeanalizowano czynniki przedoperacyjne, śródoperacyjne oraz pooperacyjne, a także obecność powikłań pooperacyjnych. Ponadto pobrano próbki żyłnej krwi obwodowej w trzech punktach czasowych: i) przedoperacyjnie, ii) w pierwszej dobie po operacji oraz iii) między 5 a 8 dobą po operacji celem oznaczenia stężenia neopteryny i hs-CRP. Dodatkowo u wybranych pacjentów operowanych z użyciem krążenia pozaustrojowego pobrano fragment uszka prawego przedsionka w celu oceny włóknienia. U wszystkich pacjentów po jednym roku przeprowadzono kontrolę ambulatoryjną.

Pooperacyjne migotanie przedsionków wystąpiło u 30 (30%) pacjentów. Stwierdzono wyższe stężenia neopteryny mierzonej przed operacją (NP0,  $p=0,01$ ), stężenia neopteryny mierzonego w pierwszej dobie pooperacyjnej (NP1,  $p=0,03$ ), jak i stężenia neopteryny mierzonego między piątą a ósmą dobą pooperacyjną (NP5-8,  $p=0,03$ ) w grupie pacjentów z

POAF vs bez POAF. W analizie jednoczynnikowej grupa z POAF różniła się istotnie od grupy bez POAF w zakresie następujących czynników przedoperacyjnych: wieku ( $p=0,03$ ), indeksu masy ciała (BMI,  $p=0,03$ ), grubości przegrody międzykomorowej mierzonej w osi długiej w projekcji przymostkowej (PMK,  $p=0,0008$ ), choroby płuc ( $p=0,01$ , OR 5,3, 95%CI 1,4-19,9) i związanej z nią koniecznością stosowania leków wziewnych ( $p=0,02$ ), czasu trwania załamka P w II odprowadzeniu ( $p=0,0004$ ) oraz obecności bloku lewej (LBBB) lub prawej odnogi pęczka Hisa (RBBB) w EKG ( $p=0,02$ , OR 11,3, 95%CI 1,2-106,5). Nie wykazano związku stężenia hs-CRP w żadnym punkcie czasowym z wystąpieniem POAF. Nie wykazano różnicy w stężeniach neopteryny i hs-CRP w zależności od metody operacji: w grupie operowanej w krążeniu pozaustrojowym (on-pump) vs. bez krążenia pozaustrojowego (off-pump):  $p=0,84$  dla NP1 oraz  $p=0,22$  dla NP5-8,  $p=0,48$  dla CRP1 oraz  $p=0,92$  dla CRP5-8. W modelach wieloczynnikowych regresji logistycznej, w której analizowano NP0 i NP1 oraz pozostałe czynniki istotne statystycznie w analizie jednoczynnikowej istotność statystyczną w przewidywaniu wystąpienia POAF osiągnęły następujące czynniki: obecność choroby płuc ( $p=0,016$ , 95%CI 1,64-115,88 dla modelu z NP0 oraz  $p=0,006$ , 95%CI 2,72-349,19 dla modelu z NP1) oraz czas trwania załamka P w II odprowadzeniu w EKG ( $p=0,001$ , 95% CI 1,03-1,13 dla modelu z NP0 oraz  $p=0,0003$  95%CI 1,05-1,16 dla modelu z NP1). Jednak zarówno model ze zmienną NP0 oraz pozostałymi istotnymi czynnikami przedoperacyjnymi, jak i model z analizą NP1 i pozostałymi istotnymi czynnikami przedoperacyjnymi były istotne statystycznie w przewidywaniu wystąpienia POAF (odpowiednio  $p=0,000001$ ,  $p<0,000001$ ), Punkty odcięcia wyznaczone za pomocą krzywych ROC wynosiły 8,7 nmol/l (AUC 0,66, 95%CI 0,54-0,77) dla NP0, 10,6 nmol/l (AUC 0,64, 95%CI 0,52-0,75) dla NP1 oraz 10,6 (AUC 0,64, 95%CI 0,52-0,75) dla NP5-8, 64 lata (AUC 0,66 95%CI 0,54-0,77) dla wieku, 29,2 kg/m<sup>2</sup> (AUC 0,64, 95%CI 0,52-0,75) dla BMI, 13 mm (AUC 0,71, 95%CI 0,21-0,4) dla PMK oraz 110 ms (AUC 0,73, 95%CI 0,61-0,85, ryc.17) dla czasu trwania załamka P. W analizie histopatologicznej stwierdzono istotne włóknienie w uszku prawego przedsionka pobranych od pacjentów, u których wystąpiło POAF, natomiast w preparatach pobranych od pacjentów, u których nie wystąpiło POAF, nie stwierdzono istotnego włóknienia. Po operacji stwierdzono wyższą częstość występowania wszystkich powikłań pooperacyjnych łącznie w grupie z POAF w porównaniu z grupą bez POAF ( $p<0,000001$ , OR 9,5, 95%CI 3,5-25,2). W grupie POAF vs. bez POAF istotnie częściej występowały następujące powikłania: zakażenie rany pooperacyjnej ( $p=0,0006$ , OR 8,4, 95%CI 2,4-29,6), wszystkie zakażenia łącznie ( $p=0,0004$ , OR 7,2, 95%CI 2,38-21,9), zaburzenia poznawcze ( $p=0,02$ , OR 6,9, 95%CI 1,3-37,9), obecność krwiaka przed prawą komorą lub w miejscu pobrania LIMA ( $p=0,02$ ). W grupie POAF vs. bez POAF czas



trwania hospitalizacji był istotnie dłuższy ( $p=0,002$ ). W czasie rocznej obserwacji dwóch pacjentów zmarło. Po jednym roku od operacji stwierdzono w grupie z POAF vs. bez POAF: większą częstość hospitalizacji z powodów sercowo-naczyniowych i zgonu ocenianych łącznie ( $p=0,03$ ) oraz większą częstość występowania jawnego klinicznie AF ( $p=0,02$ ). W analizie związku okołoperacyjnego stężenia neopteryny z koniecznością hospitalizacji, wystąpieniem jawnego klinicznie migotania przedsionków oraz śmiertelnością całkowitą w ciągu roku od operacji tylko stężenie NP5-8 było istotnie wyższe w grupie pacjentów, u których wystąpiła konieczność hospitalizacji z powodów sercowo-naczyniowych lub zgon analizowany łącznie ( $p=0,03$ ).

Wnioski: 1. Wyższe stężenie neopteryny jest potencjalnym predyktorem wystąpienia migotania przedsionków po operacji pomostowania aortalno-wieńcowego zarówno u pacjentów operowanych bez użycia krążenia pozaustrojowego, jak i w krążeniu pozaustrojowym. 2. Kliniknymi czynnikami predykcyjnymi wystąpienia pooperacyjnego migotania przedsionków są: obecność choroby płuc, stosowanie pulmonologicznych leków wziewnych, czas trwania załamka P w II odprowadzeniu i obecność bloku odnogi pęczka Hisa w EKG, wiek, BMI oraz grubość przegrody międzykomorowej w echokardiografii. 3. Wystąpienie pooperacyjnego migotania przedsionków jest związane z większą liczbą powikłań pooperacyjnych oraz z przedłużeniem hospitalizacji. 4. Pooperacyjne migotanie przedsionków jest związane z większą liczbą hospitalizacji z powodów sercowo-naczyniowych i wszystkich zgonów łącznie oraz wystąpieniem jawnego klinicznie migotania przedsionków w obserwacji rocznej.

## 9. SUMMARY

Postoperative atrial fibrillation (POAF) is the most frequent arrhythmia after cardiac surgery. The occurrence of POAF is associated with variable factors: i) preoperative, ii) intraoperative and iii) postoperative. Inflammation and increased oxidative stress play a crucial role in pathobiology of POAF. Neopterin as a biomarker of cellular immune response enhances oxidative stress and increases the cytotoxic potential of activated macrophages and dendritic cells.

The aim of the study was: 1. to assess hypothesis whether neopterin concentration is related to the occurrence of postoperative atrial fibrillation in patients who underwent coronary artery bypass grafting, 2. to assess other predictive laboratory and clinical factors of postoperative atrial fibrillation, 3. to determine whether the occurrence of postoperative atrial fibrillation is associated with complications after operation, 4. to determine if the occurrence of postoperative atrial fibrillation affects symptomatic atrial fibrillation, hospitalisations and mortality during 1-year follow-up, 5. to determine if significant fibrosis of the right atrium is associated with the occurrence of postoperative atrial fibrillation.

101 (80,2% males) patients who underwent elective coronary artery bypass grafting were included in the prospective study. Mean age was  $62,6 \pm 7,3$  years. Variables analysed were: preoperative, intraoperative and postoperative factors, as well as complications after operation. Peripheral venous blood samples were taken from patients at three time points: i) before operation, ii) on the 1st day after operation and iii) between 5th and 8th day after operation for analysis of neopterin and hs-CRP concentration. Additionally, samples of the right atrial appendages were obtained from selected patients who underwent operation with cardiopulmonary bypass. 1-year follow-up was performed in all patients.

Postoperative atrial fibrillation occurred in 30 patients (30%). Neopterin concentration before operation (NP0,  $p=0,01$ ), on the 1st day after operation (NP1,  $p=0,03$ ), as well as between 5th and 8th day after operation (NP5-8,  $p=0,03$ ) were significantly higher in POAF group vs. non POAF group. In univariate analysis statistically significant predictive factors of POAF were: advanced age ( $p=0,03$ ), body mass index (BMI,  $p=0,03$ ), diastolic diameter of intraventricular septum evaluated in parasternal long-axis view (IVS,  $p=0,0008$ ), duration of P wave in II lead ( $p=0,0004$ ) and left bundle branch block (LBBB) or right bundle branch block (RBBB) in ECG ( $p=0,02$ , OR 11,3, 95%CI 1,2-106,5), history of pulmonary disease ( $p=0,01$ ,

OR 5,3, 95%CI 1,4-19,9) and usage of inhaled pulmonary drugs ( $p=0,02$ ). Neither hs-CRP concentration before operation nor hs-CRP concentration after operation showed association with the occurrence of POAF. There was no significant difference in neopterin and hs-CRP concentration with respect to the method of operation: with cardiopulmonary bypass (on-pump) vs. without cardiopulmonary bypass (off-pump):  $p=0,84$  for NP1 and  $p=0,22$  for NP5-8,  $p=0,48$  for CRP1 and  $p=0,92$  for CRP5-8. Significant variables derived from univariate analysis including NP0 and NP1 were then included into a stepwise logistic regression model to ascertain their independent influence on the occurrence of POAF. Stepwise multivariate regression analysis identified history of pulmonary disease ( $p=0,016$ , 95%CI 1,64-115,88: model with NP0 and  $p=0,006$ , 95%CI 2,72-349,19: model with NP1) and duration of P wave in II lead in ECG ( $p=0,001$ , 95% CI 1,03-1,13: model with NP0 and  $p=0,0003$  95%CI 1,05-1,16: model with NP1) as the predictors of POAF. However, both predictive models including NP0 and other significant variables as well as NP1 and other significant variables were significant in prediction of the occurrence of POAF ( $p=0,000001$ ,  $p<0,000001$ , respectively). The cut-off value derived from ROC curve analysis was 8,7 nmol/l (AUC 0,66, 95%CI 0,54-0,77) for NP0, 10,6 nmol/l (AUC 0,64, 95%CI 0,52-0,75) for NP1 and 10,6 (AUC 0,64, 95%CI 0,52-0,75) for NP5-8, 64 years (AUC 0,66 95%CI 0,54-0,77) for age, 29,2 kg/m<sup>2</sup> (AUC 0,64, 95%CI 0,52-0,75) for BMI, 13 mm (AUC 0,71, 95%CI 0,21-0,4) for IVS and 110 ms (AUC 0,73, 95%CI 0,61-0,85) for P wave duration in ECG. Significant fibrosis in the right atrial appendage was found in samples obtained from patients with POAF, while there were no significant fibrosis in samples obtained from patients without POAF. Incidence of postoperative complications in POAF group vs. non- POAF group was significantly higher ( $p<0,000001$ , OR 9,5, 95%CI 3,5-25,2). Patients with POAF were at increased risk of postoperative complications including: post-operative wound infection ( $p=0,0006$ , OR 8,4, 95%CI 2,4-29,6), all infections ( $p=0,0004$ , OR 7,2, 95%CI 2,38-21,9), cognitive changes ( $p=0,02$ , OR 6,9, 95%CI 1,3-37,9), pericardial hematoma nearby the right ventricle or at the LIMA site ( $p=0,02$ ). The POAF patients had longer postoperative length of stay ( $p=0,002$ ). During 1-year follow-up two patients died. The incidence of hospitalisations due to cardiovascular events and all-cause mortality ( $p=0,03$ ) as well as occurrence of symptomatic AF ( $p=0,02$ ) were significantly higher in POAF patients vs. non-POAF patients during 1-year follow-up. Only NP5-8 concentration was significantly higher in patients who were hospitalised due to cardiovascular events or died ( $p=0,03$ ).

Conclusions: 1. Higher neopterin concentration is a potential predictive factor of the occurrence of postoperative atrial fibrillation in patients who underwent coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass 2. Clinical predictive factors of postoperative atrial fibrillation are: history of pulmonary disease, duration of P wave in II lead and left bundle branch block (LBBB) or right bundle branch block (RBBB) in ECG, usage of inhaled pulmonary drugs, advanced age, body mass index, diastolic diameter of intraventricular septum evaluated in echocardiography. 3. The occurrence of postoperative atrial fibrillation is associated with higher incidence of postoperative complications and longer postoperative length of stay. 4. Postoperative atrial fibrillation is related to higher incidence of hospitalisations due to cardiovascular events and all-cause mortality, as well as occurrence of symptomatic atrial fibrillation during 1-year follow-up.

## 10. PIŚMIENNICTWO

1. Lo B, Fijnheer R, Nierich AP, Bruins P i wsp. C-reactive protein is a risk indicator for atrial fibrillation after myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg.* 2005 May; 79(5):1530-5.
2. Saxena A, Dinh DT, Smith JA, Shardey GC i wsp. Usefulness of postoperative atrial fibrillation as an independent predictor for worse early and late outcomes after isolated coronary artery bypass grafting (multicenter Australian study of 19,497 patients). *Am J Cardiol.* 2012; 109: 219–225.
3. Ahlsson A, Fengsrud E, Bodin L, Englund A. Postoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortocoronary bypass surgery carries an eightfold risk of future atrial fibrillation and a doubled cardiovascular mortality. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010; 37: 1353–1359.
4. LaPar DJ, Speir AM, Crosby IK, Fonner E Jr i wsp. Investigators for the Virginia Cardiac Surgery Quality Initiative. Postoperative atrial fibrillation significantly increases mortality, hospital readmission, and hospital costs. *Ann Thorac Surg.* 2014; 98: 527–533; discussion 533.
5. Villareal RP., Hariharan R, Liu BC, Kar B i wsp. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43:742-748.
6. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 539-549.
7. Banach M, Rysz J, Drozd JA, Okonski P i wsp. Risk factors of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting: a preliminary report. *Circ J* 2006; 70: 438-441.
8. Steinberg BA, Zhao Y, He X, Hernandez AF i wsp. Management of postoperative atrial fibrillation and subsequent outcomes in contemporary patients undergoing cardiac surgery: insights from the Society of Thoracic Surgeons CAPS-Care Atrial Fibrillation Registry. *Clin Cardiol.* 2014; 37: 7–13.
9. Siebert J, Anisimowicz L, Lango R, Rogowski J i wsp. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: does the type of procedure influence the early postoperative incidence? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001 Apr; 19(4):455-9.
10. Mariscalco G and Engström KG. Postoperative atrial fibrillation is associated with late mortality after coronary surgery, but not after valvular surgery. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 1871-1876.

11. Mahoney EM, Thompson TD, Veledar E, Williams J i wsp. Cost-effectiveness of targeting patients undergoing cardiac surgery for therapy with intravenous amiodarone to prevent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40: 737–45.
12. Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, Aggarwal A i wsp. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? *Ann Surg* 1997; 226: 501-511.
13. Shen J, Lall S, Zheng V, Buckley P i wsp. The persistent problem of new-onset postoperative atrial fibrillation: A single-institution experience over two decades. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:559–70.
14. Leitch JW, Thomson D, Baird DK, Harris PJ. The importance of age as a predictor of atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990; 100(3):338-42
15. Maisel WH, Rawn JD, and Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med* 2001; 135:1061-1073
16. Maesen B., J. Nijs, J. Maessen, M. Allessie M, i wsp. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms *Europace*, 2012; 14: 159-174
17. Bruins P, Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, Jansen PG i wsp. 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;96:3542–8.
18. Gaudino M, Andreotti F, Zamparelli R, Di Castelnuovo A i wsp. The -174G/C interleukin-6 polymorphism influences postoperative interleukin-6 levels and postoperative atrial fibrillation. Is atrial fibrillation an inflammatory complication? *Circulation.* 2003;108(Suppl 1):III195–9.
19. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL i wsp. Inflammation as a Risk Factor for Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2003;108:3006–10.
20. Ad N, Snir E, Vidne BA, Golomb E. Histologic atrial myolysis is associated with atrial fibrillation after cardiac operation. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:688-93.
21. Mariscalco G, Engström KG, Ferrarese S, Cozzi G i wsp. Relationship between atrial histopathology and atrial fibrillation after coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131:1364-72.

22. Hak Ł, Myśliwska J, Wickiewicz J, Szyndler K i wsp. Interleukin-2 as a predictor of early postoperative atrial fibrillation after cardiopulmonary bypass graft (CABG) J Interferon Cytokine Res. 2009;29:327–32.
23. Fontes ML, Mathew JP, Rinder HM, Zelterman D i wsp. Atrial fibrillation after cardiac surgery/cardiopulmonary bypass is associated with monocyte activation. Anesth Analg. 2005;101:17–23.
24. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D i wsp. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol. 2010;105:186–91.
25. Abdelhadi RH, Gurm HS, Van Wagoner DR, Chung MK. Relation of an exaggerated rise in white blood cells after coronary bypass or cardiac valve surgery to development of atrial fibrillation postoperatively. Am J Cardiol. 2004;93:1176–8.
26. Lamm G, Auer J, Weber T, Berent R i wsp. Postoperative white blood cell count predicts atrial fibrillation after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2006;20:51–56.
27. Fontes ML, Amar D, Kulak A, Koval K i wsp. Increased preoperative white blood cell count predicts postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2009;23:484-7.
28. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O i wsp. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. Circulation. 2001;104:2886–91.
29. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP i wsp. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000; 20: 2094–2099.
30. Bhakdiz S, Torzewski M, Klouche M, Hemmes M. Complement and atherogenesis: binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999; 19: 2348–2354.
31. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. Circulation. 2000; 102: 2165–2168.

32. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation*. 2001; 103: 1194–1197.
33. Kaireviciute D, Blann AD, Balakrishnan B, Lane DA i wsp. Characterisation and validity of inflammatory biomarkers in the prediction of post-operative atrial fibrillation in coronary artery disease patients. *Thromb Haemost*. 2010;104:122–7.
34. Ahlsson AJ, Bodin L, Lundblad OH, Englund AG. Postoperative Atrial Fibrillation is Not Correlated to C-Reactive Protein. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:1332–37.
35. Gaudino M, Nasso G, Andreotti F, Minniti G i wsp. Preoperative C-reactive protein level and outcome following coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;22:521–6.
36. Enc Y, Ketenci B, Ozsoy D, Camur G i wsp. Atrial fibrillation after surgical revascularization: is there any difference between on-pump and off-pump? *Eur J Cardio-Thorac Surg*. 2004;26:1129–33.
37. Siebert J, Lewicki L, Mlodnicki M, Rogowski J i wsp. Atrial fibrillation after conventional and off-pump coronary artery bypass grafting: two opposite trends in timing of atrial fibrillation occurrence? *Med Sci Monit*. 2003;9:CR137–41.
38. van Dijk D, Nierich AP, Jansen EWL, Nathoe HM i wsp. Early outcome after off-pump versus on-pump coronary bypass surgery: results from a randomized study. *Circulation*. 2001;104:1761–66.
39. Legare JF, Buth KJ, King S i wsp. Coronary bypass surgery performed off pump does not result in lower in-hospital morbidity than coronary artery bypass grafting performed on pump. *Circulation*. 2004;109:887–92.
40. Zamvar V, Williams D, Hall J, Payne N i wsp. Assessment of neurocognitive impairment after off-pump and on-pump techniques for coronary artery bypass graft surgery: prospective randomised controlled trial. *BMJ*. 2002;325:1268.
41. Czerny M, Baumer H, Kilo J, Zuckermann A i wsp. Complete revascularization in coronary artery bypass grafting with and without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2001;71:165–69.



42. Ascione R, Caputo M, Calori G, Lloyd CT i wsp. Predictors of atrial fibrillation after conventional and beating heart coronary surgery : a prospective, randomized study. *Circulation*. 2000;102:1530–35.
43. Murphy GJ, Ascione R, Caputo M, Angelini GD. Operative factors that contribute to postoperative atrial fibrillation: insights from a prospective randomized trial. *Card Electrophysiol Rev*. 2003;7:136–9.
44. Boyd WD, Desai ND, Del Rizzo DF, Novick RJ i wsp. Off-pump surgery decreases postoperative complications and resource utilization in the elderly. *Ann Thorac Surg*. 1999;68:1490–93.
45. Van Belleghem Y, Caes F, Maene L, Van Overbeke H i wsp. Off-pump coronary surgery: surgical strategy for the high-risk patient. *Cardiovasc Surg*. 2003;11:75–79.
46. Panesar SS, Athanasiou T, Nair S, Rao C i wsp. Early outcomes in the elderly: a meta-analysis of 4921 patients undergoing coronary artery bypass grafting—comparison between off-pump and on-pump techniques. *Heart*. 2006;92:1808–16.
47. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E i wsp. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997;96:1180–84.
48. Chen M-C, Chang J-P, Liu W-H, Yang CH i wsp. Increased inflammatory cell infiltration in the atrial myocardium of patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2008;102:861–65.
49. Page PL, Plumb VJ, Okumura K, Waldo AL. A new animal model of atrial flutter. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8:872–9.
50. Kumagai K, Khrestian C, Waldo AL. Simultaneous multisite mapping studies during induced atrial fibrillation in the sterile pericarditis model: insights into the mechanism of its maintenance. *Circulation*. 1997;95:511–21.
51. Ryu K, Li L, Khrestian CM, Matsumoto N, Sahadevan J i wsp. Effects of sterile pericarditis on connexins 40 and 43 in the atria: correlation with abnormal conduction and atrial arrhythmias. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293:H1231–41.
52. Ishii Y, Schuessler RB, Gaynor SL, Yamada K i wsp. Inflammation of atrium after cardiac surgery is associated with inhomogeneity of atrial conduction and atrial fibrillation. *Circulation*. 2005;111:2881–8.

53. Tselentakis EV, Woodford E, Chandy J, Gaudette GR i wsp. Inflammation effects on the electrical properties of atrial tissue and inducibility of postoperative atrial fibrillation. *J Surg Res.* 2006;135:68–75.
54. Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY. Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:2225-32.
55. Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY, Platonov PG. Histological evidence of inflammatory reaction associated with fibrosis in the atrial and ventricular walls in a case-control study of patients with history of atrial fibrillation. *Europace.* 2016;18(suppl 4):iv156-iv162.
56. Epstein FH, McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *New Engl J Med.* 1985;312:159–63.
57. Carmeliet E. Cardiac ionic currents and acute ischemia: from channels to arrhythmias. *Physiol Rev.* 1999;79:917–1017.
58. Morariu AM, Gu YJ, Huet RC, Siemons WA i wsp. Red blood cell aggregation during cardiopulmonary bypass: a pathogenic cofactor in endothelial cell activation? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26: 939-946.
59. Baskurt OK, Meiselman HJ. Blood rheology and hemodynamics. *Semin Thromb Hemost.* 2003; 29: 435-450.
60. Zakkar M, Guida G, Suleiman MS, Angelini GD. Cardiopulmonary bypass and oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2015; 2015: 189863.
61. Carnes CA, Chung MK, Nakayama T, Nakayama H i wsp. Ascorbate attenuates atrial pacing-induced peroxynitrite formation and electrical remodeling and decreases the incidence of postoperative atrial fibrillation. *Circ Res.* 2001;89:E32-8.
62. Mihm MJ, Yu F, Carnes CA, Reiser PJ i wsp. Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation. *Circulation.* 2001;104:174–80. 63. Kim YM, Guzik TJ, Zhang YH i wsp. A myocardial Nox2 containing NAD(P)H oxidase contributes to oxidative stress in human atrial fibrillation. *Circ Res.* 2005;97:629–36.

64. Kim YM, Kattach H, Ratnatunga C, Zhang MH i wsp. Association of atrial nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activity with the development of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:68–74.
65. Ramlawi B, Otu H, Mieno S, Boodhwani M i wsp. Oxidative stress and atrial fibrillation after cardiac surgery: a case-control study. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:1166–73.
66. Hatem SN, Redheuil A, Gandjbakhch E. Cardiac adipose tissue and atrial fibrillation: the perils of adiposity. *Cardiovasc Res.* 2016;109:502-9.
67. Wong CX, Ganesan AN, Selvanayagam JB. Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future directions. *Eur Heart J.* 2017; 38:1294-1302.
68. Drossos G, Koutsogiannidis CP, Ananiadou O, Kapsas G i wsp. Pericardial fat is strongly associated with atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46:1014-20; discussion 1020.
69. Opolski MP, Staruch AD, Kusmierczyk M, Witkowski A i wsp. Computed tomography angiography for prediction of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: proof of concept. *J Cardiol.* 2015;65:285-92.
70. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A i wsp. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS *Eur Heart J.* 2016;37: 2893–2962.
71. Cook RC, Yamashita MH, Kearns M, Ramanathan K, i wsp. Prophylactic magnesium does not prevent atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg.* 2013; 95: 533–541.
72. Costanzo S, di Niro V, Di Castelnuovo A, Gianfagna F i wsp. Prevention of postoperative atrial fibrillation in open heart surgery patients by preoperative supplementation of n-3 polyunsaturated fatty acids an updated meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 146: 906–911.
73. Farquharson AL, Metcalf RG, Sanders P, Stuklis R i wsp. Effect of dietary fish oil on atrial fibrillation after cardiac surgery. *Am J Cardiol,* 2011; 108: 851–856.

74. Heidarsdottir R, Arnar DO, Skuladottir GV, Torfason B i wsp. Does treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids prevent atrial fibrillation after open heart surgery? *Europace*. 2010; 12: 356–363.
75. Mariani J, Doval HC, Nul D, Varini S i wsp. N-3 polyunsaturated fatty acids to prevent atrial fibrillation: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*, 2013; 2: e005033.
76. Rodrigo R, Korantzopoulos P, Cereceda M, Asenjo R i wsp. A randomized controlled trial to prevent post-operative atrial fibrillation by antioxidant reinforcement. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62: 1457–1465.
77. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Pullara A i wsp. COPPS-2 Investigators. Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial. *JAMA*, 2014; 312: 1016–1023.
78. Cappabianca G, Rotunno C, de Luca Tupputi Schinosa L, Ranieri VM i wsp. Protective effects of steroids in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized double-blind trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2011; 25: 156–165.
79. Viviano A, Kanagasabay R, Zakkar M. Is perioperative corticosteroid administration associated with a reduced incidence of postoperative atrial fibrillation in adult cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2014; 18: 225–229.
80. Kaleda VI, McCormack DJ, Shipolini AR. Does posterior pericardiotomy reduce the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2012; 14: 384–389.
81. Dunning J, Treasure T, Versteegh M, Nashef SA i wsp. Guidelines on the prevention and management of de novo atrial fibrillation after cardiac and thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006; 30: 852–872.
82. Nathan CF. Peroxide and pteridine: a hypothesis on the regulation of macrophage antimicrobial activity by interferon gamma. *Interferon*. 1986;7:125-143.
83. Weiss G, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G i wsp. Neopterin modulates toxicity mediated by reactive oxygen and chloride species. *FEBS Lett*. 1993;321:89-92.
84. Murr C, Widner B, Wirleitner, Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation. *Curr Drug Metab*. 2002;3:175-187.

85. Hoffmann G, Wirleitner B, Fuchs D. Potential role of immune system activation-associated production of neopterin derivatives in humans. *Inflamm Res*. 2003;52:313-321.
86. Widner B, Baier-Bitterlich G, Wede I, Wirleitner B i wsp. Neopterin derivatives modulate the nitration of tyrosine by peroxynitrite. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;248:341-346.
87. Schroecksnadel K, Frick B, Winkler C, Fuchs D. Crucial role of interferon-gamma and stimulated macrophages in cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2006;4:205-213.
88. Mangge H, Becker K, Fuchs D, Gostner JM. Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease. *World J Cardiol*. 2014;6:462-77.
89. Ray KK, Morrow DA, Sabatine MS, Shui A i wsp. Long-term prognostic value of neopterin: a novel marker of monocyte activation in patients with acute coronary syndrome. *Circulation*. 2007;115:3071-3078.
90. Schumacher M, Halwachs G, Tatzber F, Fruhwald FM i wsp. Increased neopterin in patients with chronic and acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:703-707.
91. Gurfinkel EP, Scirica BM, Bozovich G, Macchia A i wsp. Serum neopterin levels and the angiographic extent of coronary arterial narrowing in unstable angina pectoris and in non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1999;83:515-518.
92. Zouridakis E, Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Fredericks S i wsp. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. *Circulation*. 2004;110:1747-1753.
93. Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Quiles J, Roy D i wsp. Elevated serum neopterin predicts future adverse cardiac events in patients with chronic stable angina pectoris. *Eur Heart J*. 2005;26:457-463.
94. Kaski JC, Consuegra-Sanchez L, Fernandez-Berges DJ, Cruz-Fernandez JM i wsp. Elevated serum neopterin levels and adverse cardiac events at 6 months follow-up in Mediterranean patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2008;201:176-183.
95. Johnston DT, Gagos M, Raio N, Ragolia L i wsp. Alterations in serum neopterin correlate with thrombolysis in myocardial infarction risk scores in acute coronary syndromes. *Coron Artery Dis*. 2006;17:511-516.
96. Weiss G, Willeit J, Kiechl S, Fuchs D i wsp. Increased concentrations of neopterin in carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1994;106:263-271.

97. Wietlicka-Kokoszaneck I, Jablecka A, Smolarek I, Bogdanski P i wsp. Neopterin as a prognostic marker in patients with chronic heart failure. *Med Sci Monit.* 2010;16:CR232-7.
98. Yamamoto E, Hirata Y, Tokitsu T, Kusaka H i wsp. The clinical significance of plasma neopterin in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2016 ;3:53-59.
99. Smukowska-Gorynia A, Marcinkowska J, Chmara E, Malaczynska-Rajpold K i wsp. Neopterin as a Biomarker in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Respiration.* 2018 Jun 15:1-9. doi: 10.1159/000488908 (epub, ahead of print).
100. Caruso R, De Chiara B, Campolo J, Verde A i wsp. Neopterin levels are independently associated with cardiac remodeling in patients with chronic heart failure. *Clin Biochem.* 2013 ;46:94-8.
101. Giese SP, Crone EM, Flavall EA, Amit Z. Potential to inhibit growth of atherosclerotic plaque development through modulation of macrophage neopterin/7,8-dihydroneopterin synthesis. *Br J Pharmacol.* 2008;153:627-35.
102. Balogh A, Mittermayr M, Schlager A, Balogh D i wsp. Mechanism of neopterin-induced myocardial dysfunction in the isolated perfused rat heart. *Biochim Biophys Acta.* 2005;1724:17-22.
103. Adachi T, Naruko T, Itoh A, Komatsu R i wsp. Neopterin is associated with plaque inflammation and destabilisation in human coronary atherosclerotic lesions. *Heart.* 2007;93:1537–1541.
104. Cirillo P, Pacileo M, DE Rosa S, Calabro P i wsp. Neopterin induces pro-atherothrombotic phenotype in human coronary endothelial cells. *J Thromb Haemost.* 2006;4:2248–2255.
105. Eisenhut M. Neopterin in Diagnosis and Monitoring of Infectious Diseases. *J Biomark.* 2013;2013:196432.
106. Sucher R, Schroecksnadel K, Weiss G, Margreiter R i wsp. Neopterin, a prognostic marker in human malignancies. *Cancer Lett.* 2010;287:13-22.
107. Reibnegger G, Aichberger C, Fuchs D, Hausen A i wsp. Posttransplant neopterin excretion in renal allograft recipients--a reliable diagnostic aid for acute rejection and a predictive marker of long-term graft survival. *Transplantation.* 1991;52:58-63.

108. Adamik B, Kübler-Kielb J, Golebiowska B, Gamian A i wsp. Effect of sepsis and cardiac surgery with cardiopulmonary bypass on plasma level of nitric oxide metabolites, neopterin, and procalcitonin: correlation with mortality and postoperative complications. *Intensive Care Med.* 2000;26:1259-67.
109. Osse RJ, Fekkes D, Tulen JH, Wirdsma AI i wsp. High preoperative plasma neopterin predicts delirium after cardiac surgery in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:661-8.
110. Berg KS, Stenseth R, Pleym H, Wahba A i wsp. Neopterin predicts cardiac dysfunction following cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;21:598-603.
111. Li JY, Lai YJ, Yeh HI, Chen CL i wsp. Atrial gap junctions, NF-kappaB and fibrosis in patients undergoing coronary artery bypass surgery: the relationship with postoperative atrial fibrillation. *Cardiology.* 2009;112:81-8.
112. Anne W, Willems R, Roskams T, Sergeant P i wsp. Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2005; 67: 655–666.
113. Chimenti C, Russo MA, Carpi A, Frustaci A. Histological substrate of human atrial fibrillation. *Biomed Pharmacother.* 2010; 64: 177–183.
114. Allessie MA, de Groot NM, Houben RP, Shotten U i wsp. Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: longitudinal dissociation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010; 3: 606–615.
115. Ayaz L, Unlu A, Sucu N, Tamer L i wsp. Role of neopterin, C-reactive protein and myeloperoxidase in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Med Princ Pract.* 2010;19:479-84.
116. Johansson-Synnergren M, Nilsson F, Bengtsson A, Jeppsson A i wsp. Off-pump CABG reduces complement activation but does not significantly affect peripheral endothelial function: a prospective randomized study. *Scand Cardiovasc J.* 2004;38:53-8.
117. Zuo H, Nygård O, Ueland PM, Vollset SE i wsp. Association of plasma neopterin with risk of an inpatient hospital diagnosis of atrial fibrillation: results from two prospective cohort studies. *J Intern Med.* 2018;283:578-587.
118. Sazonova SI, Ilushenkova JN, Batalov RE, Gusakova AM i wsp. Plasma markers of myocardial inflammation at isolated atrial fibrillation. *J Arrhythm.* 2018;34:493-500.

119. Barani J, Mattiasson I, Lindblad B, Gottsäter A i wsp. Cardiac function, inflammatory mediators and mortality in critical limb ischemia. *Angiology*. 2006;57:437–444.
120. Lewicka E, Dudzinska-Gehrmann J, Dabrowska-Kugacka A, Zagozdzon P i wsp. Neopterin and interleukin-6 as predictors of recurrent atrial fibrillation. *Anatol J Cardiol*. 2016;16:563-571.
121. Weymann A, Ali-Hasan-Al-Saegh S, Popov AF, Sabashnikov A i wsp. Haematological indices as predictors of atrial fibrillation following isolated coronary artery bypass grafting, valvular surgery, or combined procedures: a systematic review with meta-analysis. *Kardiol Pol*. 2018;76:107-118.
122. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J i wsp. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. Investigators of the Ischemia Research and Education Foundation; Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *JAMA*. 2004;291:1720-9.
123. Bramer S, van Straten AH, Soliman Hamad MA, Berreklouw E i wsp. Body mass index predicts new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 ;40:1185-90.
124. Nakazato R, Rajani R, Cheng VY, Shmilovich H i wsp. Weight change modulates epicardial fat burden: a 4-year serial study with non-contrast computed tomography. *Atherosclerosis*. 2012;220:139-44.
125. Hatem SN, Sanders P. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*, 2014; 102: 205–213.
126. Batal O, Schoenhagen P, Shao M, Ayyad AE i wsp. Left atrial epicardial adiposity and atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:230-6.
127. Wong CX, Abed HS, Molaei P, Nelson AJ i wsp. Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1745-51.
128. Frost L, Lund B, Pilegaard H, Christiansen EH. Re-evaluation of the role of P-wave duration and morphology as predictors of atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass surgery. *Eur Heart Journal*. 1996;17:1065-71.



129. Caravelli P, De Carlo M, Musumeci G, Tartarini G i wsp. P-wave signal-averaged electrocardiogram predicts atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2002;7:198-203.
130. Osranek M, Fatema K, Qaddoura F, Al-Saileek A i wsp. Left atrial volume predicts the risk of atrial fibrillation after cardiac surgery: a prospective study. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48:779-86.
131. Voigt N, Heijman J, Wang Q, Chiang DY i wsp. Cellular and molecular mechanisms of atrial arrhythmogenesis in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation.* 2014; 129: 145–156.
132. Voigt N, Li N, Wang Q, Wang W i wsp. Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> leak and increased Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*, 2012; 125: 2059–2070.
133. Ali IM, Sanalla AA, Clark V. Beta-blocker effects on postoperative atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;11:1154-7.
134. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG i wsp. CANTOS Trial Group: Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017; 377:1119-1131.





KOMISJA BIOETYCZNA PRZY UNIWERSYTECIE MEDYCZNYM  
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

Collegium Maius  
ul. Fredry 10  
61-701Poznań

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

**Uchwała nr 546/13**

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentyisty (Dz. U. 2011, Nr 277, poz. 1634 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz.480); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004r. Nr 53, poz. 533 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 listopada 2010 r. w sprawie wzorów wniosków przedkładanych w związku z badaniem klinicznym, wysokości opłat za złożenie wniosków oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. 2010r. nr 222 poz. 1453, z późn. zm.); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. 2010r. nr 107 poz. 679, z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobów (Dz. U. 2010, Nr 194 poz. 1290); Ustawa z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. 2011 nr 82 poz. 451); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, Nr 0 poz. 489); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 0 poz. 491); w oparciu o Deklarację Helsińską - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznym z Udziałem Ludzi.

**Komisja, na posiedzeniu w dniu: 13 czerwca 2013 r.**

**rozpatrzyła wniosek, dotyczący badania, którego Kierownikiem jest:**  
**dr hab. Tatiana Mularek- Kubzdela prof. UM**  
**w sprawie prowadzenia badań w**  
**I Klinice Kardiologii, Klinice Kardiochirurgii i Transplantologii**  
**i Zakładzie Farmakologii Klinicznej UM w Poznaniu**

**Główny badacz: lek. Anna Smukowska- Gorynia**

**Członkowie zespołu  
badawczego:**

**dr hab. Tatiana Mularek- Kubzdela prof. UM**  
**prof. dr hab. Marek Jemielity**  
**dr Anna Ołasińska- Wiśniewska**  
**dr Jadwiga Kowal**  
**dr Bartłomiej Perek**  
**dr Izabela Katyńska**  
**lek. Magdalena Pawłowska**

**Temat badań: „Ocena czynników wpływających na wystąpienie pooperacyjnego migotania przedsionków u chorych poddanych pomostowaniu aortalno- wieńcowemu z szczególnym uwzględnieniem poziomu neopteryny i remodelingu przedsionków”. (wg. protokołu złożonego dn. 28.05.2013r.)**

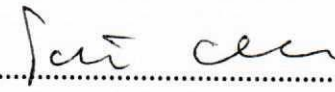
**Komisja wydała uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu tego wniosku pod warunkiem, że u pacjentów poddawanych zabiegowi bez użycia krążenia pozaustrojowego nie będzie pobierany wycinek ze ściany przedsionka**

Przewodniczący Komisji

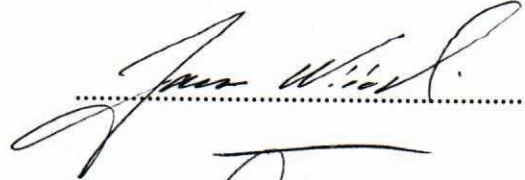
prof. dr hab. med. Paweł Chęciński

546/13


prof. dr hab. PAWEŁ CHĘCIŃSKI




prof. dr hab. JANUSZ WIŚNIEWSKI



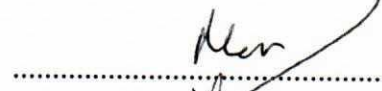
prof. dr hab. ZYGMUNT ADAMSKI



dr KRYSZYNA BABIAK




dr hab. MACIEJ KRAWCZYŃSKI prof. UM




mgr JOLANTA ŁOJKO-KOŁODZIEJCZAK



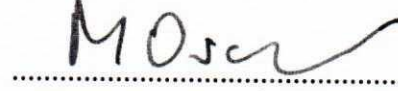
mgr KRYSZYNA MALINGER



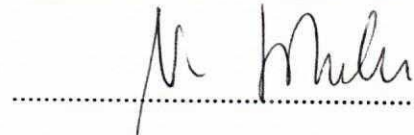
prof. dr hab. ANDRZEJ MARSZAŁEK



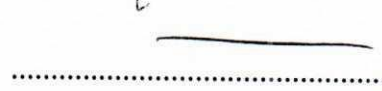
dr hab. MACIEJ OWECKI



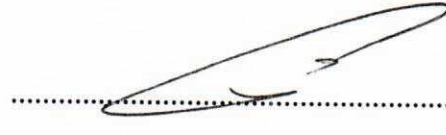
prof. dr hab. WOJCIECH SŁUŻEWSKI



dr hab. ROBERT SPACZYŃSKI prof. UM




dr med. PIOTR TOMCZAK



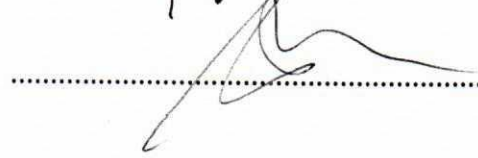
prof. dr hab. JOANNA TWAROWSKA-HAUSER



ks. prof. dr hab. JERZY TROSKA



prof. dr hab. HENRYK WYSOCKI



**KOMISJA BIOETYCZNA**

przy

**UNIWERSYTECIE MEDYCZNYM**

im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

61-701 Poznań, ul. Fredry 10

tel. (+48 61) 854 62 51, 854 60 60

fax (+48 61) 854 61 07

**SKŁAD OSOBOWY KOMISJI BIOETYCZNEJ**

z dnia .....13.06.2013r. ....

Lp.	Imię i Nazwisko	Specjalność	Miejsce Pracy
1.	Przewodniczący Komisji <b>prof. dr hab. Paweł Chęciński</b>	chirurgia ogólna, naczyniowa i angiologia	Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej oraz Angiologii UM, ZOZ MSWiA ul. Dojazd 34, Poznań
2.	Z-ca Przewodniczącego Komisji <b>prof. dr hab. Janusz Wiśniewski</b>	filozof	Wydział Nauk Politycznych i Dziennikarstwa UAM, ul. Umultowska 89A, Poznań
3.	<b>prof. dr hab. Zygmunt Adamski</b>	dermatologia i wenerologia	Katedra i Klinika Dermatologii UM ul. Przybyszewskiego 49, Poznań
4.	<b>dr Krystyna Babiak</b>	prawnik	Okręgowa Izba Radców Prawnych w Poznaniu, ul. Chwaliszewo 69, Poznań
5.	<b>dr hab. Maciej Krawczyński prof. UM</b>	genetyka kliniczna, okulistyka	Katedra i Zakład Genetyki Medycznej UM ul. Grunwaldzka 55, Poznań
6.	<b>mgr Jolanta Łojko-Kołodziejczak</b>	pielęgniarka	Pielęgniarka Oddziałowa Izby Przyjęć Pediatrii Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera UM w Poznaniu, ul. Szpitalna 27/33, Poznań
7.	<b>mgr Krystyna Malinger</b>	farmaceuta	Apteka Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego UM, ul. Polna 33, Poznań
8.	<b>prof. dr hab. Andrzej Marszałek</b>	patomorfologia	Zakład Patologii Nowotworów UM ul. Garbary 15, Poznań
9.	<b>dr hab. n. med. Maciej Owecki</b>	choroby wewnętrzne, endokrynologia	Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych UM, ul. Przybyszewskiego 49, Poznań
10.	<b>prof. dr hab. Wojciech Służewski</b>	pediatria, neurologia dziecięca, choroby zakaźne	Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej UM ul. Szpitalna 27/33, Poznań
11.	<b>dr hab. Robert Spaczyński prof. UM</b>	ginekologia i położnictwo	Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu UM, ul. Polna 33, 60-535 Poznań
12.	<b>dr med. Piotr Tomczak</b>	onkologia kliniczna, radioterapia	Klinika Onkologii UM, ul. Szamarzewskiego 82/84, Poznań
13.	<b>prof. dr hab. Joanna Twarowska- Hauser</b>	psychiatria	Klinika Psychiatrii Dorosłych, Zakład Genetyki w Psychiatrii UM, ul. Szpitalna 27/33, Poznań
14.	<b>ks. prof. dr hab. Jerzy Troska</b>	teologia, etyka	Wydział Teologiczny UAM, ul. Wieżowa 2/4, Poznań
15.	<b>prof. dr hab. Henryk Wysocki</b>	choroby wewnętrzne, kardiologia	Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób Wewnętrznych UM ul. Przybyszewskiego 49, Poznań



UNIwersytet Medyczny Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym  
Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Collegium Maius  
ul. Fredry 10  
61-701 Poznań

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

### Uchwała nr 205/17

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry (Dz. U. 2011, Nr 277, poz. 1634 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 480); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. 2008 Nr 45, poz. 271 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 listopada 2010 r. w sprawie wzorów wniosków przedkładanych w związku z badaniem klinicznym, wysokości opłat za złożenie wniosków oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. 2010r. nr 222 poz. 1453, z późn. zm.); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. 2010r. nr 107 poz. 679, z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobów (Dz. U. 2010, Nr 194 poz. 1290); Ustawa z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. 2011 nr 82 poz. 451); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, poz. 489); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 0 poz. 491); w oparciu o Deklarację Helsińską - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznym z Udziałem Ludzi oraz przepisy ICH GCP.

*Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu*

**02 lutego 2017 r.**

*rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.*

*Kierownik projektu:*

**prof. dr hab. Tatiana Mularek- Kubzdela**

*Miejsce prowadzenia badań:*

**I Klinika Kardiologii, Klinika Kardiochirurgii i Transplantologii  
i Zakład Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu**

*Główny badacz:*

**lek. Anna Smukowska- Gorynia**

*Członkowie zespołu*

*badawczego:*

**dr hab. Tatiana Mularek- Kubzdela prof. UM; prof. dr hab. Marek Jemielity; dr Anna Ołasińska- Wiśniewska; dr Jadwiga Kowal; dr Bartłomiej Perek; dr Izabela Katyńska; lek. Magdalena Pawłowska**













*Temat badań: „Ocena wybranych czynników wpływających na wystąpienie pooperacyjnego migotania przedsionków u pacjentów poddanych pomostowaniu aortalno-wieńcowemu ze szczególnym uwzględnieniem poziomu neopteryny”*

*Komisja podjęła Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu zmian wprowadzonych do protokołu powyższego badania, polegających na zmianie tematu badawczego z „Ocena czynników wpływających na wystąpienie pooperacyjnego migotania przedsionków u chorych poddanych pomostowaniu aortalno- wieńcowemu z szczególnym uwzględnieniem poziomu neopteryny i remodelingu przedsionków”. na powyższy oraz rezygnacji z oznaczania naczyń przeciwciałami anti-CD 34 w preparacie histopatologicznym uszka prawego przedsionka , zgodnie z Anekssem nr 1 z dnia 02.02.2017r. do Uchwały Komisji Bioetycznej nr 546/13 z dnia 13.06.2013r.*

Przewodniczący Komisji

prof. zw. dr hab. med. Paweł Chęciński

**Podpisy członków Komisji Bioetycznej podejmujących Uchwałę nr ..... z dnia 02.02.2017r.**

Lp.	Imię i Nazwisko	Specjalność	Miejsce Pracy	Podpis
1.	Przewodniczący Komisji <b>prof. dr hab. Paweł Chęciński</b> Z-ca Przewodniczącego Komisji	chirurgia ogólna, naczyniowa i angiologia	Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej oraz Angiologii UMP, ZOZ MSWiA, ul. Dojazd 34, 60-631 Poznań.	
2.	<b>prof. dr hab. Janusz Wiśniewski</b>	filozof	Wydział Nauk Politycznych i Dziennikarstwa UAM, ul. Umultowska 89A, 61-614 Poznań.	
3.	prof. dr hab. Zygmunt Adamski	dermatologia i wenerologia	Katedra i Klinika Dermatologii UMP, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań	
4.	dr Krystyna Babiak	prawnik	Kancelaria Rady Prawnego, dr Krystyna Babiak, ul. Czartoria 1/2, 61-102 Poznań.	
5.	prof. dr hab. Maciej Krawczyński	genetyka kliniczna, okulistyka	Katedra i Zakład Genetyki Medycznej UMP, ul. Rokietnicka 8, 60-806 Poznań.	
6.	mgr Jolanta Łojko-Kołodziejczak	pielęgniarka	Pielęgniarka Oddziałowa Izby Przyjęć Pediatrii Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera UMP, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań.	
7.	mgr Krystyna Malinger	farmaceuta	Apteka Ginekologiczno-Polożniczego Szpitala Klinicznego UMP, ul. Polna 33, 60-535 Poznań.	
8.	prof. dr hab. Andrzej Marszałek	patomorfologia	Katedra i Zakład Patologii i Profilaktyki Nowotworów UMP, ul. Garbary 15, 61-866 Poznań.	-----
9.	prof. dr hab. Maciej Owecki	choroby wewnętrzne, endokrynologia	Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych UMP, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań.	
10.	prof. dr hab. Wojciech Szłuzewski	pediatria, neurologia dziecięca, choroby zakaźne	Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej UMP, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań.	
11.	prof. dr hab. Robert Spaczyński	ginekologia i położnictwo	Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu UMP, ul. Polna 33, 60-535 Poznań.	-----
12.	dr med. Piotr Tomczak	onkologia kliniczna, radioterapia	Klinika Onkologii UMP, ul. Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznań.	
13.	prof. dr hab. Joanna Twarowska- Hauser	psychiatria	Klinika Psychiatrii Dorosłych, Zakład Genetyki w Psychiatrii UMP, ul. Rokietnicka 8, 60-806 Poznań.	
14.	ks. prof. dr hab. Jerzy Troska	teologia, etyka	Wydział Teologiczny UAM, ul. Wieżowa 2/4, 61-111 Poznań.	
15.	prof. dr hab. Henryk Wysocki	choroby wewnętrzne, kardiologia	Wyższa Szkoła Pedagogiki i Administracji im. Mieszka I w Poznaniu, ul. Bułgarska 55, 60-320 Poznań.	