

Lek. Jan Budzianowski
Katedra Kardiologii Interwencyjnej i Kardiochirurgii
Collegium Medicum Uniwersytetu Zielonogórskiego

„Wpływ wybranych czynników na przebieg kliniczny chorych z nieprawidłową masą ciała leczonych zabiegiem ablacji z powodu migotania przedsionków”

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor
Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Korybalska

Katedra i Zakład Patofizjologii
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Andrzej Bręborowicz

Poznań 2020

Podziękowania

Składam podziękowania

Pani Prof. dr hab. n. med. Katarzynie Korybalskiej za poświęcony czas, życzliwość oraz cenne wskazówki, dzięki którym powstała ta praca.

Panu prof. dr hab. n. med. Andrzejowi Bręborowiczowi oraz Panu dr. hab. n. med. Jarosławowi Hiczkiewiczowi dziękuję za umożliwienie zrealizowania pracy doktorskiej.

Pani dr n.med. Edycie Kawce oraz Panu dr n. biol. Rafałowi Rutkowskiemu z Katedry i Zakładu Patofizjologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu bardzo dziękuję za pomoc w wykonaniu oznaczeń wielu markerów w badanych próbkach surowicy.

Zagadnienia zawarte w pracy doktorskiej zostały częściowo opublikowane w poniższych pracach:

- **Budzianowski J.**, Korybalska K., Bręborowicz A. The role of inflammation in cardiac arrhythmias pathophysiology. *Journal of Medical Science* 2016; 85, 197-204. (MNiSW - 10)
- **Budzianowski J.**, Hiczkiewicz J., Burchardt P., Pieszko K., Rzeźniczak J., Budzianowski P., Korybalska K. Predictors of atrial fibrillation early recurrence following cryoballoon ablation of pulmonary veins using statistical assessment and machine learning algorithms. *Heart and vessels* 2019; 34: 352-359. (IF – 1.620, MNiSW – 70)

Spis treści

Wykaz stosowanych skrótów	7
Spis tabel	10
Spis rycin	11
1. Wstęp	14
1.1. Migotanie przedsionków (AF)	14
1.1.1. Patofizjologia migotania przedsionków	14
1.2. Otyłość, a migotanie przedsionków	15
1.3. Migotanie przedsionków – różnice wynikające z płci	16
1.4. Zabiegi izolacji ujść żył płucnych	17
1.4.1. Krioablacja balonowa ujść żył płucnych	18
1.4.2. Ablacja prądem o częstotliwości radiowej (RF) ujść żył płucnych z zastosowaniem systemu elektroanatomicznego CARTO	19
1.5. Nawroty migotania przedsionków po zabiegu ablacji	21
2. Cel pracy	23
3. Materiał i metodyka	25
3.1. Grupa badana	25
3.2. Schemat badania	25
3.2.1. Badanie podmiotowe i przedmiotowe	25
3.2.2. Ocena echokardiograficzna	26
3.2.3. Pobieranie krwi do badań	27
3.2.4. Protokół zabiegu krioablacji	28
3.2.5. Protokół zabiegu ablacji prądem o częstotliwości radiowej z zastosowaniem systemu CARTO	29
3.2.6. Postępowanie po zabiegu ablacji	30
3.2.7. Kontrola w Poradni Kardiologicznej – ocena Holter EKG	31
3.3. Badania biochemiczne – Katedra Patofizjologii	32
3.4. Analiza jednoparametryczna, analiza wieloparametryczna oraz ocena korelacji	34
3.5. Potencjalne czynniki modyfikujące stężenia ocenianych biomarkerów podczas zabiegu ablacji	38
Niefrakcjonowana heparyna	38
Procedura zabiegu	40

3.6. Analiza statystyczna.....	40
4. Wyniki.....	41
4.1. Charakterystyka badanej populacji leczonej zabiegiem ablacji	41
4.2. Charakterystyka zabiegu krioablacji oraz ablacji RF u leczonych pacjentów.	45
4.3. Badanie Holter-EKG – analiza wczesnych nawrotów migotania przedsionków	46
4.4. Ocena parametrów stanu zapalnego.....	47
4.5. Ocena parametrów uszkodzenia kardiomiocytów	52
4.6. Ocena parametrów dysfunkcji śródbłonka.....	56
4.7. Ocena parametrów hemostazy.....	60
4.8. Ocena parametru chakteryzującego przeciążenie mięśnia sercowego – białka ST2.....	68
4.9. Analiza jednoparametryczna. Predyktory wczesnych nawrotów migotania przedsionków	69
4.9.1. Predyktory wczesnych nawrotów migotania przedsionków analizowane w grupie wszystkich pacjentów (n=114).....	69
4.9.2 Predyktory wczesnych nawrotów AF u kobiet (n=54).....	71
4.9.3. Predyktory wczesnych nawrotów AF u mężczyzn (n=60)	74
4.10. Analiza wieloparametryczna.....	76
4.10.1 Model regresji logistycznej - predyktory wczesnych nawrotów AF u mężczyzn	76
4.10.2. Analiza skupień w ocenie wczesnych nawrotów migotania przedsionków	77
4.11. Korelacje pomiędzy uzyskanymi parametrami	79
5. Dyskusja	83
5.1. Analiza porównawcza badanej grupy poddanej zabiegom krioablacji oraz ablacji RF	83
5.2. Wpływ zabiegów ablacji na wczesne nawroty AF, stan zapalny, uszkodzenie kardiomiocytów, śródbłonka naczyniowego, parametry hemostazy oraz przeciążenie mięśnia sercowego.....	88
Zabieg ablacji oraz wczesne nawroty AF	88
Stan zapalny	89
Uszkodzenie kardiomiocytów	90

Uszkodzenie śródbłonna	91
Hemostaza	93
Marker przeciążenia mięśnia sercowego –ST2	96
5.3. Czynniki, które potencjalnie wpływają na częstość wczesnych nawrotów migotania przedsionków.....	97
Analiza jednoparametryczna	97
Wszyscy pacjenci	97
Kobiety	99
Mężczyźni	99
Analiza wieloparametryczna - regresja logistyczna i analiza skupień.....	99
5.4. Podsumowanie.....	102
6. Wnioski	104
7. Streszczenie w języku polskim	105
8. Streszczenie w języku angielskim	107
9. Literatura	109
Załącznik nr 1	130
Załącznik nr 2	131
Załącznik nr 3	132
Załącznik nr 4	133

Wykaz stosowanych skrótów

Ablacja RF – ablacja za pomocą prądu o częstotliwości radiowej

ACEI - inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę (ang. *angiotensin converting enzyme inhibitor*)

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

AlAT - aminotransferaza alaninowa

AspAT - aminotransferaza asparaginowa

AF – migotanie przedsionków (ang. *atrial fibrillation*)

AT – częstoskurcz przedsionkowy (ang. *atrial tachycardia*)

B-TG/CXCL7 – ludzka beta tromboglobulina (chemokina o motywie C-X-C)

BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*)

BNP - peptyd natriuretyczny typu B (ang. *B-type natriuretic peptide*)

BSA – powierzchnia ciała (BSA, ang. *body surface area*)

CARTO – system elektroanatomiczny trójwymiarowego mapowania serca

CHA₂DS₂-VASC – skala oceny ryzyka zakrzepowo-zatorowego u pacjentów z migotaniem przedsionków (ang. *Congestive Heart failure, hypertension, Age≥75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65–74, and Sex – female*) (niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥75, cukrzyca, udar, choroba naczyniowa, wiek 65-74, płeć (żeńską))

CK-MB – izoenzym sercowy kinazy kreatynowej

CPK – kinaza kreatynowa

CRP – białko C-reaktywne (ang. *C-reactive protein*)

EDV – objętość końcoworozkurczowa (ang. *end-diastolic volume*)

EF - frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *ejection fraction of left ventricle*)

EHRA – skala do oceny objawów w migotaniu przedsionków (ang. *European Heart Rhythm Association*)

EKG – badanie elektrokardiograficzne

ELISA – test immunoenzymatyczny (ang. *enzyme-linked immunoabsorbent assay*)

ERAF – wczesne nawroty migotania przedsionków (ang. *early recurrence of atrial fibrillation*)

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

ESV – Objętość końcowoskurczowa (ang. *end-systolic volume*)

GDF-15 - różnicujący czynnik wzrostu 15 (ang. *growth differentiation factor 15*)

GFR - wielkość przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate*)

HAS-BLED – skala oceny ryzyka krwawienia u pacjentów z migotaniem przedsionków (ang. *hypertension, abnormal renal/liver function (1 point each), stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly (65 years), drugs/alcohol concomitantly (1 point each)*) (nadciśnienie tętnicze, nieprawidłowa czynność nerek/wątroby, udar mózgu, krwawienie, niestabilne wartości INR, podeszły wiek > 65 lat, leki, alkohol)

HDL - lipoproteina o wysokiej gęstości (ang. *high density lipoprotein*)

Holter-EKG – 24 godzinne monitorowanie rytmu serca

ICAM-1 - międzykomórkowa molekula adhezyjna (ang. *intercellular adhesion molecule*)

INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. *International Normalized Ratio*)

ILR – wszczepialny rejestrator zdarzeń (ang. *implantable loop recorder*)

Krioablacja balonowa – ablacja powodująca mrożenie tkanki

LA – lewy przedsionek

LAR – wskaźnik leptyna-adiponektyna (ang. *leptin to adiponectin ratio*)

LAVI – wskaźnik objętości lewego przedsionka (ang. *left atrial volume index*)

LDL – lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein*)

MDRD – wzór do obliczenia eGFR (ang. *Modification of Diet in Renal Disease*)

NOAC – doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K (ang. *Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant*)

NT-proBNP - N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B (ang. *N-terminal (NT)-pro hormone BNP*)

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

PAI-1- inhibitor tkankowego aktywatora plazminogenu-1 (ang. *plasminogen activator inhibitor-1*)

PTX – pentraksyna (ang. *pentraxin*)

PVP – potencjał żył płucnych (ang. *pulmonary vein potential*)

RF- częstotliwość radiowa (ang. *radiofrequency*)

sCD40L – rozpuszczalny ligand dla CD40 (uwalniany z ziarnistości płytek)

ST2 – marker przeciążenia mięśnia sercowego związany z włóknieniem; białko z rodziny receptora IL-1 (nazwa alternatywna: Il-1RL-1 - ligand receptora dla IL-1)

typu pierwszego)

TC – cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*)

TF – czynnik tkankowy (ang. *tissue factor*)

TFPI – inhibitor szlaku czynnika tkankowego (ang. *tissue factor pathway inhibitor*)

TM – trombomodulina (ang. *thrombomodulin*)

t-PA - tkankowy aktywator plazminogenu (ang. *tissue plasminogen activator*)

VCAM-1 – naczyniowa molekula adhezyjna (ang. *vascular cell adhesion molecule*)

VKA- antagoniści witaminy K (ang. *vitamin K antagonist*)

vWF – czynnik von Willebranda (ang. *von Willebrand factor*)

WHR – proporcja obwodu pasa do obwodu bioder (ang. *Waist to Hip Ratio*)

Spis tabel

Tab. 1 Wskazania do zabiegu ablacji przezcewnikowej wg ESC (Kirchhof i wsp., 2016)	18
Tab. 2 Czułość metod ELISA oraz procentowa zmienność uzyskiwanych wyników pomiędzy oznaczeniami (%CV).....	33
Tab. 3 Parametry wykorzystane do oceny korelacji, analizy jedno i wieloparametrycznej.....	35
Tab. 4 Charakterystyka badanej populacji kobiet i mężczyzn przed zabiegiem ablacji.	41
Tab. 5 Charakterystyka zabiegów ablacji u kobiet i mężczyzn.....	45
Tab. 6 Charakterystyka wczesnych nawrotów oraz postaci AF u kobiet i mężczyzn w zależności od zastosowanego zabiegu.....	47
Tab. 7 Porównanie wszystkich pacjentów leczonych ablacją z wczesnymi nawrotami AF oraz bez wczesnych nawrotów AF (n=114).	69
Tab. 8 Porównanie populacji kobiet z wczesnymi nawrotami AF oraz bez wczesnych nawrotów AF (n=54).	71
Tab. 9 Porównanie populacji mężczyzn z wczesnymi nawrotami AF oraz bez wczesnych nawrotów AF (n=60).....	74
Tab. 10 Model regresji logistycznej czynników ryzyka wczesnych nawrotów AF w grupie mężczyzn.....	77
Tab. 11 Wyniki klasyfikacji analizy skupień.....	79

Spis rycin

Ryc. 1 Mechanizmy migotania przedsionków związane z otyłością (Nalliah i wsp., 2015)	16
Ryc. 2 Schemat ukazujący dwie podstawowe techniki izolacji ujść żył płucnych (Calkins i wsp., 2017).	19
Ryc. 3 Histologiczne uszkodzenie tkanki przez krioablację (A) oraz prąd o częstotliwości radiowej (B) w pierwszym tygodniu po zabiegu. Strzałka ukazuje skrzeplinę na powierzchni endokardium (Khairy i wsp., 2003).	20
Ryc. 4 Schemat badania.....	34
Ryc. 5 Ocena liczby WBC przed i po zabiegu krioablacji oraz ablacji RF. Panel A – liczba WBC (przed/po), panel B – różnica w odpowiedzi na zabieg (delta).	48
Ryc. 6 Ocena stężenia CRP przed i po zabiegu krioablacji oraz ablacji RF. Panel A – stężenie CRP (przed/po), panel B – różnica w odpowiedzi na zabieg (delta).....	49
Ryc. 7 Ocena stężenia pentraksyny przed i po zabiegu krioablacji oraz ablacji RF. Panel A – stężenie pentraksyny (przed/po), panel B – różnica w odpowiedzi na zabieg (delta).....	50
Ryc. 8 Ocena stężenia hslL-6 przed i po zabiegu krioablacji oraz ablacji RF. Panel A – stężenie hslL-6 (przed/po), panel B – różnica w odpowiedzi na zabieg (delta). ...	51
Ryc. 9 Ocena stężenia hs TnT przed i po zabiegu krioablacji oraz ablacji RF. Panel A – stężenie hs TnT (przed/po), panel B – różnica w odpowiedzi na zabieg (delta).	53
Ryc. 10 Ocena aktywności CPK przed i po zabiegu krioablacji oraz ablacji RF. Panel A – aktywność CPK (przed/po), panel B – różnica w odpowiedzi na zabieg (delta).	54
Ryc. 11 Ocena aktywności CK-MB przed i po zabiegu krioablacji oraz ablacji RF. Panel A – aktywność CK-MB (przed/po), panel B – różnica w odpowiedzi na zabieg (delta)..	55
Ryc. 12 Ocena stężenia czynnika von Willebranda (vWF) przed i po zabiegu krioablacji oraz ablacji RF. Panel A – stężenie vWF (przed/po), panel B – różnica w odpowiedzi na zabieg (delta)..	56
Ryc. 13 Ocena stężenia trombomoduliny (TM) przed i po zabiegu krioablacji oraz ablacji RF. Panel A – stężenie TM (przed/po), panel B – różnica w odpowiedzi na zabieg (delta).	57

Ryc. 14 Ocena stężenia molekuly adhezyjnej sICAM-1 przed i po zabiegu krioablacji oraz ablacji RF. Panel A – stężenie sICAM-1 (przed/po), panel B – różnica w odpowiedzi na zabieg (delta).	58
Ryc. 15 Ocena stężenia molekuly adhezyjnej sVCAM-1 przed i po zabiegu krioablacji oraz ablacji RF. Panel A – stężenie sVCAM-1 (przed/po), panel B – różnica w odpowiedzi na zabieg (delta).	59
Ryc. 16 Ocena liczby płytek (PLT) przed i po zabiegu krioablacji oraz ablacji RF. Panel A – liczba PLT (przed/po), panel B – różnica w odpowiedzi na zabieg (delta).	61
Ryc. 17 Ocena stężenia rozpuszczalnego ligandu CD40 (sCD40L) przed i po zabiegu krioablacji oraz ablacji RF. Panel A – stężenie sCD40L (przed/po), panel B – różnica w odpowiedzi na zabieg (delta).	62
Ryc. 18 Ocena stężenia tromboglobuliny (B-TG/CXCL7) przed i po zabiegu krioablacji oraz ablacji RF. Panel A – stężenie B-TG/CXCL7 (przed/po), panel B – różnica w odpowiedzi na zabieg (delta).	63
Ryc. 19 Ocena stężenia fibrynogenu przed i po zabiegu krioablacji oraz ablacji RF. Panel A – stężenie fibrynogenu (przed/po), panel B – różnica w odpowiedzi na zabieg (delta).	64
Ryc. 20 Ocena stężenia D-dimerów przed i po zabiegu krioablacji oraz ablacji RF. Panel A – stężenie D-dimerów (przed/po), panel B – różnica w odpowiedzi na zabieg (delta).	65
Ryc. 21 Ocena stężenia tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) przed i po zabiegu krioablacji oraz ablacji RF. Panel A – stężenie t-PA (przed/po), panel B – różnica w odpowiedzi na zabieg (delta).	66
Ryc. 22 Ocena stężenia PAI-1 przed i po zabiegu krioablacji oraz ablacji RF. Panel A – stężenie PAI-1 (przed/po), panel B – różnica w odpowiedzi na zabieg (delta).	67
Ryc. 23 Ocena stężenia markera przeciążenia serca - ST2 przed i po zabiegu krioablacji oraz ablacji RF. Panel A – stężenie ST2 (przed/po), panel B – różnica w odpowiedzi na zabieg (delta).	68
Ryc. 24 Wartości średnie zmiennych według skupień za pomocą metody k-średnich, przedstawiająca skupienie 1 (grupa bez wczesnego nawrotu AF) oraz skupienie 2 (z wczesnym nawrotem AF).	78
Ryc. 25 Korelacja pomiędzy długością zabiegu ablacji, a stanem zapalnym.	80

Ryc. 26 Korelacja pomiędzy stopniem uwalniania troponiny z uszkodzonych kardiomiocytów, a intensywnością stanu zapalnego.	80
Ryc. 27 Korelacja pomiędzy stopniem uwalniania troponiny z uszkodzonych kardiomiocytów, a czasem zabiegu.....	81
Ryc. 28 Korelacja pomiędzy stopniem uwalniania troponiny z uszkodzonych kardiomiocytów, a czasem aplikacji.....	81
Ryc. 29 Korelacja pomiędzy stężeniem markera uszkodzenia śródbłonna - czynnikiem vWF, a stanem zapalnym (CRP).....	82

1. Wstęp

1.1. Migotanie przedsionków (AF)

Migotanie przedsionków (ang. *atrial fibrillation* AF) jest istotnym problemem w codziennej praktyce klinicznej, występującym u 1-2 % populacji ogólnej, stanowiąc najczęstsze utrwalone zaburzenie rytmu serca (Miyasaka i wsp., 2006). AF prowadzi do zwiększonej chorobowości i śmiertelności, a jego występowanie stale wzrasta na całym świecie. Arytmia koreluje ze zwiększonym ryzykiem udaru mózgu, niewydolnością serca oraz pogarsza jakość życia (Calkins i wsp., 2017). Szybki wzrost częstości występowania AF związanej z wiekiem, będzie dalej postępował z powodu starzejącej się struktury populacji. (Wong i wsp., 2012).

Patogeneza AF jest bardzo złożona. Głównymi czynnikami ryzyka arytmii są podwyższone BMI, nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, wady zastawkowe serca oraz niewydolność serca. Udowodniono, że ektopia żył płucnych odgrywa kluczową rolę w patofizjologii migotania przedsionków i stanowi główny cel podczas zabiegów ablacji (Hassiguerre i wsp., 1998). Pomimo dużego postępu jaki dokonał się w dziedzinie leczenia AF, jego nawrót oraz następcze leczenie po zabiegu ablacji, pozostają istotnym problemem klinicznym. Określenie czynników odpowiedzialnych za nawrót migotania przedsionków po zabiegu ablacji stanowi obecnie jedno z największych wyzwań współczesnej elektrofizjologii.

1.1.1. Patofizjologia migotania przedsionków

Patofizjologia migotania przedsionków jest bardzo złożona i obejmuje wiele czynników, do których należą „wyzwalacze“, czyli potencjały żył płucnych (ang. *trigger*), które są odpowiedzialne za powstawanie arytmii, oraz substrat, niezbędny do podtrzymania migotania przedsionków (Jalife i wsp., 1998; Kottkamp i wsp., 2016). Do mechanizmów wyzwalających należy zaliczyć ogniskowy automatyzm, albo aktywność wyzwalaną. Powstawanie AF może być wyzwalane przez aktywację przywspółczulną i współczulną, które również biorą udział w podtrzymywaniu arytmii (Nattel i wsp., 2005). Skłonność do aktywności wyzwalanej w pochewkach mięśniowych żył płucnych może być związana z krótszym czasem trwania potencjału czynnościowego, niższym potencjałem spoczynkowym, brakiem jednorodności w rozmieszczeniu włókien mięśniowych (Franz i wsp., 1997; Chen i wsp., 2009).

Arytmia poprzez wyzwalanie stanu zapalnego powoduje zarówno elektryczny, jak i strukturalny remodeling, który następnie sprzyja jej dalszemu utrzymywaniu (ang.

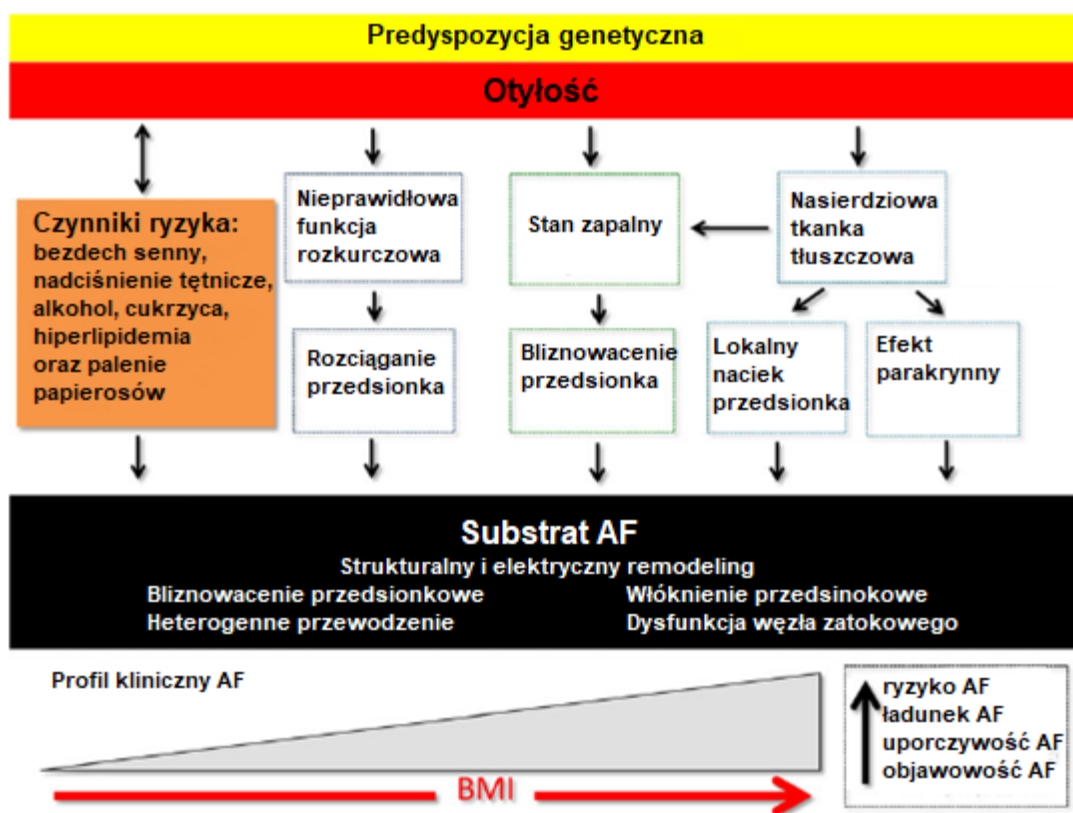
„*AF begets AF*“) (Wijffels i wsp., 1995). Wśród czynników patofizjologicznych przyczyniających się do powstawania arytmii należy wymienić: stan zapalny, stres oksydacyjny, przeładowanie komórek wapniem, powiększenie przedsionków, microRNA, oraz aktywację miofibroblastów (Jalife & Kaur, 2015).

1.2. Otyłość, a migotanie przedsionków

Otyłość stanowi czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych o rosnącym znaczeniu w krajach rozwiniętych oraz rozwijających się przechodzących przemianę epidemiologiczną (Gaziano i wsp., 2010). Najbardziej powszechnym parametrem określającym kategorie nadwagi i otyłości jest wskaźnik masy ciała BMI. Nadwaga i otyłość są definiowane odpowiednio, jako BMI 25-30 i > 30. Otyłość i AF stanowią globalne epidemie w krajach rozwiniętych. Szacuje się, że otyłość jest związana z 20% ryzykiem wszystkich przypadków AF (Huxley i wsp., 2011). Oszacowano, że otyłość może być przyczyną ok. 60% przypadków występowania AF po uwzględnieniu wzrastającego wieku i płci pacjentów (Miyasaka et al. 2006). Istnieją dowody na 4-5% wzrost ryzyka incydentów AF wraz ze wzrostem o jedną jednostkę BMI (Wang i wsp., 2004; Wong i wsp. 2015). Ponadto spadek masy ciała wiąże się ze zmniejszeniem czasu trwania oraz ładunku AF (ang. *AF burden*) (Wong i wsp., 2015).

Istnieje kilka mechanizmów tłumaczących związek pomiędzy otyłością (ryc.1), a migotaniem przedsionków, do których zalicza się upośledzoną funkcję rozkurczową, stan zapalny oraz tkankę tłuszczową osierdzia (Thanassoulis i wsp., 2010; Hu i wsp., 2015). Otyli pacjenci mają elektrofizjologiczne i strukturalne zmiany w obrębie przedsionka, tzw. remodeling przedsionkowy (Munger i wsp., 2012). Dane epidemiologiczne wskazują na silny związek pomiędzy otyłością, upośledzoną funkcją rozkurczową lewej komory, a występowaniem migotania przedsionków. W tym przypadku arytmia jest bardziej objawowa, przetrwała, a ponadto wyniki ablacji są gorsze (Kosiuk i wsp., 2012). U pacjentów otyłych stwierdzono zwiększone ciśnienie oraz rozmiary lewego przedsionka, w powiązaniu z dłuższymi czasami refrakcji lewego przedsionka oraz żył płucnych. W badaniach klinicznych wykazano, że spadek masy ciała wiązał się z poprawą funkcji rozkurczowej lewej komory (Jais i wsp., 2000; Nalliah i wsp., 2015). Infiltracja mięśniówki przedsionków przez adipocyty oraz jej następcze włóknienie stanowi ryzyko AF. Związany z otyłością stan zapalny indukuje napływ komórek układu immunologicznego, szczególnie

makrofagów M1 (makrofagi o fenotypie prozapalnym). Sama tkanka tłuszczowa jest również potężnym źródłem mediatorów stanu zapalnego generowanych z rozrastających się adipocytów (adipocytokiny o działaniu prozapalnym) (Hu i wsp., 2015). Powyższe procesy mogą być zaangażowane w proces remodelingu przedsionkowego (Haemers i wsp., 2015). U pacjentów otyłych stwierdzono obszary niskonapięciowe, zwolnione przewodzenie oraz większe frakcjonowane elektrogramy (ang. *electrograms*). Zmiany te są bardziej nasilone w regionach przylegających do nasierdziowej tkanki tłuszczowej (Mahajan i wsp., 2018). Ponadto stwierdzono, że otyłość może być związana ze zwiększonym ryzykiem udaru niedokrwiennego, powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz zgonów (Overvad i wsp., 2013).



Ryc. 1 Mechanizmy migotania przedsionków związane z otyłością (Nalliah i wsp., 2015)

1.3. Migotanie przedsionków – różnice wynikające z płci

Szacuje się, że arytmia występuje częściej u mężczyzn, niż u kobiet. Może to wynikać z faktu różnej częstości występowania głównych czynników ryzyka pomiędzy kobietami i mężczyznami. U kobiet pojawia się więcej objawów klinicznych, są gorzej przez nie tolerowane, poza tym kobiety mają więcej współistniejących chorób (m.in. chorób tarczycy) oraz większe ryzyko powikłań takich jak udar mózgu,

czy zgon (Ko i wsp., 2016). Obecność atypowych objawów u kobiet (osłabienie, męczliwość) może przyczyniać się do gorszych wyników leczenia z powodu późnej diagnozy i leczenia (Ball i wsp., 2013). U kobiet częściej występuje nadciśnienie tętnicze, zastawkowe wady serca, a rzadziej choroba niedokrwienna serca niż u mężczyzn (Schnabel i wsp., 2015). Płeć żeńska jest również czynnikiem ryzyka zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST u pacjentów z AF. Patomechanizmem tego zjawiska jest między innymi zwiększoną grubość mięśnia lewej komory prowadząca do podśierdziowego niedokrwienia oraz słabo kontrolowana częstość rytmu serca (Soliman i wsp., 2015). Ponadto płeć żeńska jest uznanym czynnikiem ryzyka niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową, prawdopodobnie z powodu remodelingu sercowo-naczyniowego po menopauzie (Udelson, 2011).

Dotychczas powstało niewiele prac porównujących skuteczność zabiegów ablacji u kobiet jak i u mężczyzn. W jednej z prac (Forleo i wsp., 2007) wykazano, że skuteczność ablacji jest podobna u obu płci, pomimo większej ilości chorób współistniejących u kobiet kwalifikowanych do zabiegu. W literaturze brakuje prac, które porównywałyby skuteczność ablacji przezskórnej u otyłych kobiet i mężczyzn. Patofizjologia AF u kobiet jest mniej przebadana i towarzyszy jej: większe przedsionkowe włóknienie, występowanie większej liczby ognisk poza żyłami płucnymi, różnice w spoczynkowym potencjale błonowym oraz czasie trwania potencjału czynnościowego, estrogenozależna różnica w czynności elektrycznej przedsionków (Ko i wsp., 2016). U mężczyzn niższy poziom testosteronu był związany z większym ryzykiem AF. W modelu eksperymentalnym, myszy poddane gonadektomii charakteryzowały się zwiększoną arytmogennością przedsionkową, która była łagodzona przez zastępcze przyjmowanie testosteronu (Tsuneda i wsp., 2009).

1.4. Zabiegi izolacji ujść żył płucnych

Podstawą zabiegów ablacji jest wytworzenie uszkodzenia tkanki, które blokuje przewodzenie wyzwalaczy (triggerów) z żył płucnych, albo powoduje modyfikację arytmogennego substratu odpowiedzialnego za pobudzenia nawrotne (reentry). Kluczową strategię stanowi elektryczna izolacja ujść żył płucnych poprzez okrężne uszkodzenie tkanki dookoła prawych i lewych żył płucnych (Haissaguerre i wsp., 1998; Pappone i wsp., 2000).

Dokumentem regulującym wskazania do zabiegu ablacji są wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC – ang. *European Society of Cardiology*) dotyczące leczenia AF z 2016 roku. Zalecenia te przedstawiono w tabeli 1. Ponadto u pacjentów bezobjawowych wzięto pod uwagę zalecenia zawarte w Konsensusie Ekspertów HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE dotyczącego ablacji przezcewnikowej oraz chirurgicznej migotania przedsionków z 2017 roku (Calkins i wsp., 2017).

Tab. 1 Wskazania do zabiegu ablacji przezcewnikowej wg ESC (Kirchhof i wsp., 2016)

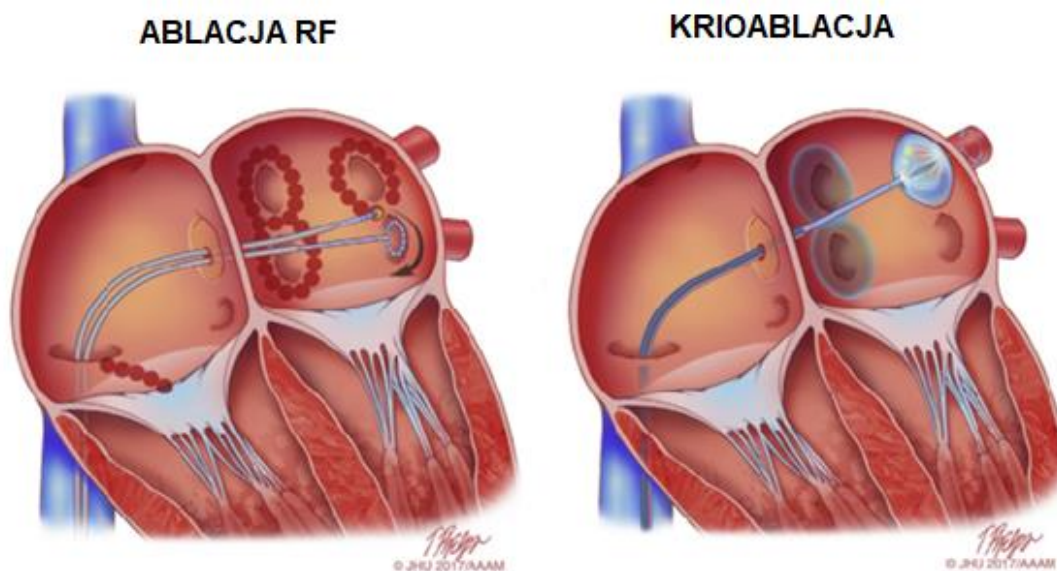
Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Ablację przezcewnikową objawowego napadowego AF zaleca się w celu zmniejszenia objawów AF u pacjentów z objawowymi nawrotami AF podczas stosowania farmakoterapii antyarytmicznej (amiodaron, dronedaron, flekainid, propafenon, sotalol), którzy preferują dalsze leczenie w celu kontroli rytmu serca, jeżeli zabiegi te są wykonywane w doświadczonym ośrodku przez odpowiednio wyszkolonego elektrofizjologa	I	A
Ablację przezcewnikową AF należy rozważyć jako leczenie pierwszego rzutu w celu zapobiegania nawrotom AF oraz w celu zmniejszenia objawów u wybranych pacjentów z objawowym napadowym AF jako postępowanie alternatywne w stosunku do farmakoterapii antyarytmicznej, biorąc pod uwagę wybór dokonany przez pacjenta, korzyści i ryzyko	IIa	B
Celem ablacji przezcewnikowej powinna być izolacja żył płucnych za pomocą ablacji prądem o wysokiej częstotliwości lub krioablacji	IIa	B
Należy rozważyć ablację AF u objawowych pacjentów z AF i niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową w celu redukcji objawów i poprawy czynności serca, jeżeli podejrzewa się kardiomiopatię tachyarytmiczną	IIa	C
Należy rozważyć ablację AF jako strategię pozwalającą uniknąć wszczepienia stymulatora u pacjentów z bradykardią związaną z AF	IIa	C
Należy rozważyć ablację przezcewnikową lub chirurgiczną u pacjentów z objawowym przetrwałym lub długotrwałe przetrwałym AF opornym na farmakoterapię antyarytmiczną w celu zmniejszenia objawów, biorąc pod uwagę wybór dokonany przez pacjenta, korzyści i ryzyko, a także uzyskując poparcie kardiogrupy (<i>Heart Team</i>) ds. leczenia AF	IIa	C

1.4.1. Krioablacja balonowa ujść żył płucnych

Metoda powyższa została zaprojektowana w celu skrócenia i uproszczenia izolacji ujść żył płucnych. W wielu badaniach wykazano, że technika krioablacji stanowi wartościową alternatywę dla zabiegu ablacji RF (ang. *radiofrequency*) „punkt po punkcie“ (ryc.1.). W wieloośrodkowym badaniu STOP-AF skuteczność roczna po zabiegu krioablacji z użyciem balonów pierwszej generacji wynosiła 69,9% w porównaniu do leczenia antyarytmicznego o skuteczności 7,3% (Packer i wsp., 2013). W randomizowanym badaniu porównującym zabieg krioablacji (gdzie w 75%

użyto kriobalonów drugiej generacji) i ablacji RF, u pacjentów z opornym na leczenie napadowym AF wykazano, że krioablacja balonowa była nie gorsza od ablacji RF, poza tym obydwie metody były równie bezpieczne (Kuck i wsp., 2016).

W naszym ośrodku zabieg krioablacji był stosowany jako terapia pierwszego wyboru u pacjentów z odpowiednią anatomią żył płucnych, szczególnie z napadową formą arytmii, z niewielką ilością chorób współistniejących (Namdar i wsp., 2012). Histologicznie kriotermia powoduje gęste, homogenne włóknienie, które jest wyraźnie odgraniczone od prawidłowego miokardium (ryc.2). Poza tym krioablacja powoduje mniejsze przerwanie powierzchni śródbłonka oraz mniejszego stopnia aktywację płytek krwi oraz kaskady krzepnięcia niż ablacja RF (Andrade i wsp.,2013).



Ryc. 2 Schemat ukazujący dwie podstawowe techniki izolacji ujść żył płucnych (Calkins i wsp., 2017).

1.4.2. Ablacja prądem o częstotliwości radiowej (RF) ujść żył płucnych z zastosowaniem systemu elektroanatomicznego CARTO

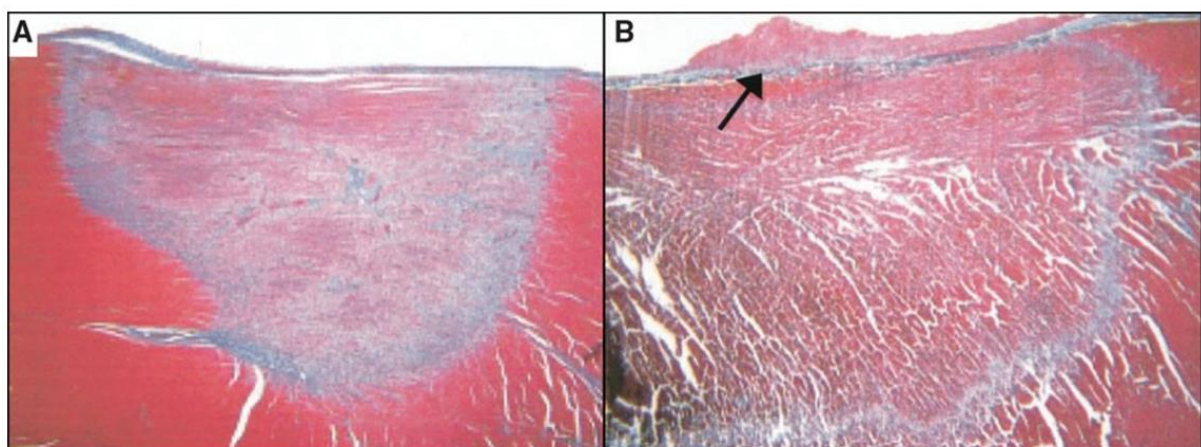
W przeciwieństwie do krioablacji, hipertermia powoduje rozsianą destrukcję komórek charakteryzującą się wewnątrztkankowymi krwotokami i postrzępionymi brzegami, które są słabiej odgraniczone od prawidłowego miokardium (ryc.2). Wkrótce po zabiegu w uszkodzonej tkance obecna jest martwica skrzepowa, krwotok i obrzęk. Uszkodzenie podostre stwierdzone w ciągu 2 do 7 dni po zabiegu wykazuje infiltrację komórek stanu zapalnego, oraz zastąpienie tkanki mięśniowej,

tkanką ziarninową w 4 tygodniu (Tanno i wsp., 1994). Ablacja RF powoduje termiczne uszkodzenie w 2 kolejnych fazach: oporności i przewodzenia. Podczas standardowej aplikacji prądem RF maksymalna szerokość uszkodzenia tkanki znajduje się w warstwie podwsierdziowej, a nie na powierzchni wsierdzia (ang. *endocardial sparing*). Powyższy fakt, można wytłumaczyć chłodzeniem strefy kontaktu pomiędzy cewnikiem, a tkanką wsierdzia przedsionka (Leshem i wsp., 2018). Odmienny kształt uszkodzenia tkanki w obserwuje się w przypadku nowej generacji cewników o wysokiej mocy (90W) i krótkim czasie aplikacji (4 sekund) (QDOT Micro, Biosense Webster, Inc., USA). W powyższej metodzie maksymalna szerokość uszkodzenia miokardium znajduje się zarówno w warstwie wsierdziowej jak i podwsierdziowej. Z kolei głębokość uszkodzenia tkanki jest porównywalna do standarowej ablacji RF (Leshem i wsp., 2018). Udowodniono, że powyższe cewniki umożliwiają szersze uszkodzenie tkanki, redukcję częstości przerw pomiędzy liniami, zwiększoną ciągłość i trwałość aplikacji (Leshem i wsp., 2018).

W naszym ośrodku zabieg ablacji RF z użyciem systemu CARTO (system elektroanatomiczny trójwymiarowego mapowania serca) był stosowany u pacjentów, (i) u których stwierdzono złożoną anatomie żył płucnych w tomografii komputerowej (np. wspólny pień), która stanowiła przeszkodę w kwalifikacji do krioablacji, (ii) częściej u pacjentów z dłużej przetrwałymi oraz długotrwałe przetrwałymi formami arytmii, (iii) ponadto ablacja RF była stosowana zawsze jako ponowny zabieg w przypadku nawrotu arytmii po pierwszej ablacji (ang. *redo procedure*).

KRIOABLACJA

ABLACJA RF



Ryc. 3 Histologiczne uszkodzenie tkanki przez krioabłację (A) oraz prąd o częstotliwości radiowej (B) w pierwszym tygodniu po zabiegu. Strzałka ukazuje skrzeplinę na powierzchni endokardium (Khairy i wsp., 2003).

1.5. Nawroty migotania przedsionków po zabiegu ablacji

Nawroty AF można podzielić, w zależności od czasu w którym się pojawiają po zabiegu ablacji, na: wczesne nawroty – w ciągu 3 miesięcy, późne nawroty – od 3 miesięcy do 1 roku, oraz bardzo późne nawroty – powyżej roku od zabiegu. Wczesny nawrót AF (ERAF) definiuje się jako wystąpienie przynajmniej 30 sekundowego objawowego lub bezobjawowego epizodu tachyarytmii przedsionkowej (migotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy albo trzepotanie przedsionków), który wystąpił w ciągu 3 miesięcy po zabiegu ablacji (Calkins i wsp., 2017). W literaturze nie do końca wyjaśniono mechanizm wczesnych nawrotów. Mechanizm tego zaburzenia może być wyjaśniony poprzez: (i) przejściowy stan zapalny wywołany aplikacją krioenergii i prądu RF, (ii) przejściowy brak równowagi w funkcjonowaniu autonomicznego układu nerwowego, (iii) opóźniony efekt aplikacji prądu RF z powodu dojrzewania blizny wkrótce po zabiegu (Calkins i wsp., 2017). Ponadto bierze się pod uwagę wyjściowo niepełną izolację żył płucnych (Reddy i wsp., 2008). Szacuje się, że wczesne nawroty są obserwowane nawet u około 50% pacjentów po zabiegach ablacji i są uznawane za silny predyktor późnego nawrotu arytmii. Spośród pacjentów, którzy doświadczą wczesnego nawrotu, 55,6% dozna również późnego nawrotu arytmii (STOP AF) (Andrade i wsp., 2014).

Patofizjologia wczesnych nawrotów arytmii jest trudna i zależy od procesów gojenia się tkanki po zabiegu. Poza tym wczesne nawroty mogą samoistnie ustąpić w ciągu 3 miesięcy od zabiegu. Dlatego uznanym celem zabiegu jest ocena późnych nawrotów AF, które ocenia się po 3 miesiącach do 12 miesięcy po zabiegu ablacji. Kluczowym aspektem w ocenie skuteczności zabiegów jest definicja migotania przedsionków, która została przyjęta przez konsensus ekspertów w 2007 roku i uwzględnia udokumentowane elektrokardiograficznie nieregularne interwały między odstępami RR i brak dostrzegalnych wyraźnych fal p, których czas trwania wynosi co najmniej 30 sekund (Calkins i wsp., 2007). Powyższy punkt odcięcia pod postacią 30 sekundowego nawrotu arytmii jest restrykcyjny i może nie odzwierciedlać bardziej istotnych klinicznych punktów końcowych, takich jak zmniejszenie całkowitego ładunku migotania przedsionków (ang. *AF burden*), złagodzenia objawów i poprawy jakości życia (Calkins i wsp., 2017). Sam ładunek migotania przedsionków definiuje się jako całkowity czas trwania epizodów migotania przedsionków (w minutach) podzielony przez określony czas jego monitorowania u danego chorego (Chen i wsp., 2018). Istotnym problemem pozostaje również sposób rejestracji nawrotów po

zabiegach ablacji. W monitorowaniu za pomocą Holter EKG brakuje czułości do wykrywania sporadycznie występujących epizodów arytmii, co prowadzi do niedostatecznego wykrywania nawrotów, zawyżonego oszacowywania czasu wolnego od arytmii, oraz może prowadzić do błędów, które mogą wpłynąć na dokładność i precyzję ryzyka (Andrade i wsp., 2019). Z kolei metody długotrwałego, ciągłego monitorowania rytmu serca, jak wszczepialne rejestratory zdarzeń (ang. *implantable loop recorder, ILR*), umożliwiają przełamanie wielu ograniczeń standardowego badania 24 godzinnego Holter EKG określając prawdziwy wpływ ablacji na wyniki leczenia migotania przedsionków (Andrade i wsp., 2019). Poza tym techniki długotrwałego monitorowania rytmu umożliwiają ocenę bezobjawowych nawrotów AF po ablacji, których odsetek po zabiegu może być nawet większy niż przed zabiegiem (Hindricks i wsp., 2005). Wszczepialne rejestratory zdarzeń (ILR) są jednak inwazyjną, drogą oraz mało dostępną metodą rejestracji EKG. W literaturze ocena nawrotów AF opiera się głównie o klasyczny holterowski zapis EKG. W tym przypadku czas rejestracji standardowo wynosi 24 h, ale może być wydłużony do 7-14 dni. Jest to metoda powszechna i tańsza od inwazyjnych i drogich metod rejestracji zapisu EKG (ILR).

Otyłość jest dominującym powodem nawrotu AF po zabiegu ablacji. Dotychczasowe badania wskazują na dodatkowy 13% wzrost ryzyka nawrotu AF po zabiegu ablacji przy wzroście BMI o 5 jednostek (Wong i wsp., 2015). W badaniu ARREST-AF zaobserwowano 5 – krotnie większe prawdopodobieństwo powodzenia zabiegu ablacji po skutecznej kontroli czynników ryzyka i masy ciała (Pathak i wsp., 2014). Istotnym czynnikiem powiązanim z otyłością oraz wpływającym na nawroty arytmii jest obturacyjny bezdech senny (Bitter i wsp., 2015). Wśród potencjalnych patomechanizmów wymienia się: (i) powiększenie lewego przedsionka, (ii) zmiany autonomicznego układu nerwowego oraz (iii) zmiany elektrofizjologiczne (wydłużony czas przewodzenia przedsionkowego oraz bardziej rozległe złożone elektrogramy w obu przedsionkach) (Dimitri i wsp., 2012). Ponadto z otyłością wiąże się większa dawka promieniowania oraz ryzyko powikłań podczas zabiegu ablacji (Kirchhoff i wsp., 2016). Wzrastające BMI jest związane z większą ilością chorób towarzyszących i bardziej przetrwałym i długotrwałym AF. Udowodniono, że BMI ≥ 35 kg/m² negatywnie wpływa na wyniki ablacji, a BMI ≥ 40 kg/m² zwiększa liczbę mniejszych powikłań (Winkle i wsp., 2017).

2. Cel pracy

Pomimo istotnego postępu wiedzy w aspekcie patofizjologii oraz leczenia zabiegowego AF, wciąż niewyjaśnione są mechanizmy odpowiedzialne za nawroty arytmii po zabiegach ablacji. Izolacja elektryczna ujść żył płucnych stanowi kamień milowy w leczeniu pacjentów z migotaniem przedsionków, ale nadal nie do końca poznany jest wpływ samego zabiegu (stan zapalny, martwica miokardium, uszkodzenie śródbłonna, aktywacja hemostazy) na nawroty arytmii, a przez to na skuteczność zabiegu.

Jako punkt końcowy klinicznej oceny chorych po zabiegu ablacji wybrano wczesny nawrót migotania przedsionków pomimo trudności w ich precyzyjnym zdiagnozowaniu zależnym od procesów gojenia się tkanki po zabiegu. Uznany celem zabiegu jest ocena późnych nawrotów AF, które ocenia się po 3 miesiącach do 12 miesięcy po zabiegu ablacji. Jednak jak podają dane literaturowe wczesne nawroty są w 56%-75% zapowiedzią późnych nawrotów (Andrade i wsp., 2014; von Olshausen i wsp., 2020) co pozwala wytypować pacjentów do dalszego wnikliwego monitorowania. Diagnostyka wczesnych nawrotów przy użyciu powszechnej metody jaką jest 24 godzinne badanie Holter EKG też nie jest bardzo precyzyjna, chociaż bardzo powszechnie stosowana. Decyzja oceny wczesnych nawrotów AF była podyktowana analizą bardzo wielu czynników wpływających na proces gojenia się tkanki po zabiegu ablacji oraz remodelingu strukturalnego lewego przedsionka, co ma wpływ na rejestrowanie wczesnych nawrotów AF i u sporej grupy pacjentów również nawrotów późnych AF. W związku z tym sformułowano poniższy cel pracy.

Celem pracy jest wytypowanie czynnika/czynników, które wpływają na częstość wczesnych nawrotów migotania przedsionków (do 3 miesięcy) po zabiegu ablacji u kobiet i mężczyzn z nieprawidłową masą ciała.

Cel zostanie zrealizowany dzięki następującym badaniom:

1. Uwzględnieniu w analizie wczesnych nawrotów wpływu:

- (i) stanu klinicznego pacjenta (choroby współistniejące, parametry sercowo-naczyniowe, stosowane leki, skala oceny ryzyka zakrzepowo-zatorowego – CHA₂DS₂-VASC, krwawień - HAS-BLED oraz oceny nasilenia objawów AF – skala EHRA),
- (ii) parametrów charakteryzujących zabieg ablacji (czas zabiegu, fluoroskopia, czas i liczba aplikacji),

- (iii) parametrów antropometrycznych (masa ciała, BMI, obwód pasa, leptyna, adiponektyna, LAR)
 - (iv) czynników stylu życia
 - (v) parametrów metabolicznych, hormonalnych oraz oceniających funkcję narządów
2. Porównaniu biomarkerów (przed i po zabiegu krioabłacji oraz abłacji RF):
 - (i) stanu zapalnego (WBC, CRP, PTX, hsII-6)
 - (ii) uszkodzenia miokardium (TnT, CPK, CK-MB)
 - (iii) funkcji śródbłonna naczyniowego (vWF, TM, sICAM-1, sVCAM-1)
 - (iv) hemostazy (PLT, sCD40L, B-TG, fibrynogenu, t-PA, PAI-1)
 - (v) markera przeciążenia serca (ST2)
 3. Ocena wpływu wymienionych powyżej czynników (punkt 1 i 2) na wczesne nawroty AF wykorzystując statystyczną analizę jedno i wieloparametryczną.
 4. Ocena wzajemnych korelacji pomiędzy uzyskanymi wynikami (danymi ilościowymi).

3. Materiał i metodyka

Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną zgodę na wykonanie zabiegu ablacji zgodnie z protokołem przyjętym w Oddziale Kardiologii WS SP ZOZ w Nowej Soli. Wszyscy pacjenci wyrazili zgodę na udział w badaniu. Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (uchwała nr 44/16 z dnia 14.01.2016 oraz aneks nr 1 z 05.01.2017 r., aneks nr 2 z 06.04.2017, aneks nr 3 z 17.06.2020 r.)

3.1. Grupa badana

Grupę badaną stanowiły osoby z nieprawidłową masą ciała (porównywalne BMI - $>25 < 40 \text{ kg/m}^2$; $31 \pm 3 \text{ kg/m}^2$), w porównywalnym wieku (>18 oraz < 80 roku życia; 62 ± 7 lat), z udokumentowanym napadowym (72 chorych), przetrwałym (32 chorych) oraz długotrwałym przetrwałym AF (10 chorych), zakwalifikowanych do zabiegu ablacji ujść żył płucnych w Oddziale Kardiologii Wielospecjalistycznego Szpitala SP ZOZ w Nowej Soli. Kryterium wykluczenia stanowiły: brak pisemnej zgody na badanie, skrzeplina w uszku lewego przedsionka, ostre lub przewlekłe stany zapalne, cukrzyca, stosowanie antybiotykoterapii, czynna choroba nowotworowa, operacja kardiochirurgiczna w ciągu ostatnich 3 miesięcy, przebyty w ciągu 3 miesięcy udar mózgu oraz zawał mięśnia sercowego, niewyrównana niewydolność serca.

Do badania przystąpiły 54 kobiety oraz 60 mężczyzn. Wszystkim badanym pacjentom pobrano krew do badań przed i 24 h po zabiegu ablacji. Wykonano badanie podmiotowe i przedmiotowe.

3.2. Schemat badania

ETAP 1. Oddział Kardiologii Wielospecjalistycznego Szpitala SP ZOZ w Nowej Soli.

3.2.1. Badanie podmiotowe i przedmiotowe

U osób zakwalifikowanych do badania przeprowadzono wywiad lekarski zbierający informację dotyczące objawów arytmii, chorób towarzyszących, stosowanych leków, przebytych operacji, występowania chorób sercowo-naczyniowych w rodzinie. Wykorzystując zmodyfikowaną skalę EHRA (ang. *European Heart Rhythm Association*), chorych zakwalifikowano do jednej z 4 klas opisujących szczegółowe objawy towarzyszących arytmii (Wynn i wsp., 2014):

Klasa 1 – brak objawów

Klasa 2a – objawy niewielkie

Klasa 2b – objawy umiarkowane

Klasa 3 – objawy ciężkie

Klasa 4 – objawy inwalidyzujące (codzienna aktywność zostaje przerwana)

Przeprowadzono również szczegółowe badanie przedmiotowe (wzrost, masa ciała, temperatura ciała, ciśnienie tętnicze). Pacjentom oceniono (i) wskaźnik BMI ($\text{waga(kg)/wzrost(m)}^2$), (ii) obwód talii (w połowie odległości pomiędzy ostatnim żebrem, a grzebieniem kości biodrowej). Ponadto u wszystkich osób wykonano badanie EKG, badanie echokardiograficzne przezklatkowe (rozdział 3.2.2), badanie echokardiograficzne przezprzełykowe, celem (1) wykluczenia skrzepliny w uszku lewego przedsionka (2) oceny anatomii przegrody międzyprzedsionkowej przed punkcją transseptalną. Ponadto u wszystkich pacjentów wykonano tomografię komputerową celem oceny anatomii żył płucnych oraz lewego przedsionka. Wykonano badania laboratoryjne w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej w WS SP ZOZ w Nowej Soli (rozdział 3.2.3). Przed zabiegiem pacjenci kontynuowali przyjmowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych jak Acenokumarol i Warfaryna pod kontrolą wskaźnika INR (utrzymywanie wskaźnika INR w przedziale 2,0-3,0) przez ponad 3 tygodnie przed zabiegiem ablacji. Preparaty Riwaroksabanu oraz Dabigatranu były odstawiane, na co najmniej 12 godzin przed zabiegiem, w zależności od funkcji nerek. Pacjenci, którzy przyjmowali leki antyarytmiczne nie mieli ich rutynowo odstawianych przed zabiegiem.

3.2.2. Ocena echokardiograficzna

Przed zabiegiem w pierwszej dobie hospitalizacji wykonywano przezklatkowe badanie echokardiograficzne (iE 33, Philips Medical Systems, MA, USA) w projekcji dwuwymiarowej (2D) z oceną doplerowską w typowych projekcjach wg zaleceń Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiograficznego oraz Europejskiej Asocjacji Obrazowania Sercowo-Naczyniowego (Lang i wsp., 2015).

Badania obejmowało ocenę: (1) wymiarów wielkości jam serca oraz grubości ścian serca, (2) funkcję i morfologię zastawek serca z uwzględnieniem oceny doplerowskiej, (3) frakcję wyrzutową lewej komory (EF, ang. *ejection fraction*), (4) funkcję rozkurczową lewej komory, (5) ocenę objętości lewego przedsionka. Wymiary jam serca oceniano w projekcji przymostkowej w osi długiej w prezentacji 2D w fazie rozkurczu. Frakcję wyrzutową lewej komory oceniono metodą

dwupłaszczyznowego sumowania dysków przy pomocy zmodyfikowanej reguły Simpsona w projekcjach koniuszkowych czterojamowej oraz dwujamowej. Metoda powyższa polega na obrysowaniu wsierdzia lewej komory zarówno w projekcji czterojamowej jak i dwujamowej w fazie końcoworozkurczowej oraz końcowoskurczowej, celem oceny odpowiednio objętości końcoworozkurczowej (EDV, ang. *end-diastolic volume*) i końcowoskurczowej (ESV, ang. *end-systolic volume*).

$$EF = (EDV-ESV) / EDV \times 100 \%$$

Pomiaru objętości lewego przedsionka dokonywano za pomocą algorytmu sumowania dysków w projekcji koniuszkowej czterojamowej i dwujamowej. Obrysowywano wsierdzie lewego przedsionka z wyłączeniem ujść żył płucnych oraz wyznaczano linię łączącą brzegi pierścienia mitralnego. Do oceny indeksowanej powierzchnią ciała objętości lewego przedsionka (LAVI) użyto wzoru : LAVI= LAV (ml)/ BSA (m²). Powierzchnię ciała (BSA, ang. *body surface area*) wyliczono ze wzoru Mosteller: $S = 0.01666667 \times \text{wzrost}^{0.5} \times \text{masa ciała}^{0.5}$.

3.2.3. Pobieranie krwi do badań

Krew została pobrana od pacjentów przed i 24-godziny po zabiegu ablacji. W próbkach surowicy na bieżąco oceniono parametry w szpitalnym laboratorium. Dodatkową próbkę surowicy zamrożono w temperaturze -80°C, aż do czasu oznaczenia wybranych biomarkerów w Katedrze i Zakładzie Patofizjologii Poznańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Badania biochemiczne wykonane w Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej Szpitala w Nowej Soli

Morfologia – metoda cytometrii przepływowej połączonej z metodą rozproszenia światła laserowego MAPSS wykorzystując analizator biochemiczny CELL-DYN Ruby (Abbott Diagnostics, USA)

D-dimery – metoda turbidymetryczna (LIATEST D-Di Plus STAGO, Francja)

Fibrynogen, międzynarodowy współczynnik znormalizowany (wskaźnik protrombinowy) - (INR), czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) - metoda mechaniczna z wykorzystaniem analizatora STA - Compact Max (Stago, USA)

Troponina wysokiej czułości (hs-TnT), hormon tyreotropowy (TSH) – metoda elektrochemiluminescencji z wykorzystaniem analizatora Cobas c601 (Roche)

Diagnostics GmbH, Niemcy)

Kreatynina – metoda kinetyczna (CREJ2, Roche, Niemcy)

Sód, potas – metoda potencjometryczna bezpośrednia (COBAS C501, Roche, Niemcy)

Transaminazy (aminotransferaza alaninowa - AIAT, aminotransferaza asparaginowa - AspAT) - metoda kinetyczna z NADH i buforem TRIS wg IFCC (ASTL, ALTL Roche, Niemcy)

Białko C-reaktywne (CRP) - metoda immunoturbidymetryczna wzmocniona (CRPLX, Roche, Niemcy)

Kinaza kreatynowa (CPK) - metoda kinetyczna z fosfokreatyną i ADP (CK, Roche, Niemcy)

Izoenzym sercowy kinazy kreatynowej (CK-MB) - metoda immunologiczna testem UV, (CK, Roche, Niemcy)

Cholesterol całkowity i trójglicerydy – metoda enzymatyczno-kolorymetryczna (CHOL2, TRIGL, Roche, Niemcy)

Lipoproteina niskiej gęstości (LDL), lipoproteina wysokiej gęstości (HDL) – metoda enzymatyczna homogenna wzmocniona z wykorzystaniem analizatora Cobas c501 (Roche Diagnostics GmbH).

3.2.4. Protokół zabiegu krioablacji

Zabieg ablacji zapisywano i analizowano wykorzystując zestaw elektrofizjologiczny Barda z oprogramowaniem LabSystem PRO (C.R. Bard Inc, Lowell, MA, USA). Badanie wykonano z użyciem angiografu jednopłaszczyznowego ze wzmacniaczem obrazu firmy Simens (AXIOM ARTIS). W dniu zabiegu każdy pacjent otrzymał, jako premedykację midazolam dożylnie. Zabiegi odbywały się w znieczuleniu miejscowym, stosowana była sedacja z zachowaniem świadomości. Elektrody diagnostyczne zostały wprowadzone metodą Seldingera. Po znieczuleniu miejsca wkłucia nakłuwano prawą żyłę udową, a następnie wprowadzano koszulki naczyniowe 6F i 7F. Przez koszulki wprowadzono 2 elektrody diagnostyczne – 6 F elektrodę do prawej komory oraz 7 F elektrodę do zatoki wieńcowej. Następnie wprowadzano przewodnik 0,32“, a następnie koszulkę transseptalną SL1 8,5F (St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN, USA) do wysokości żyły głównej górnej. Następnie usuwano przewodnik, w którego miejsce wprowadzano igłę transseptalną Brockenbrough (St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN, USA). Wysuwano zestaw do

przedsionka. Następnie po potwierdzeniu prawidłowej lokalizacji końcówki cewnika (RAO 30°, LAO 30°) przekłuwano przegrodę przedsionkową, aspirując krew, oceniano ciśnienie wewnątrzsercowe. W dalszym etapie wprowadzano kontrast upewniając się o prawidłowej pozycji cewnika. Bezpośrednio po punkcji podawano dożylny bolus heparyny (100U/kg), następnie dawka heparyny była ustalana w celu utrzymania docelowego wskaźnika ACT na poziomie 300 - 350 sekund. W kolejnym etapie wprowadzano koszulkę sterowalną 12 F (FlexCath Advance, Medtronic), przez którą wprowadzano cewnik balonowy drugiej generacji o średnicy 28mm (Arctic Front Advance®; Medtronic) dostarczający energię związaną z zamrożeniem tkanki za pomocą ciekłego tlenu azotu (N₂O), przy użyciu kriokonsoli (CryoConsole, Cryocath, Medtronic). Ponadto używano cewnika diagnostycznego do mapowania potencjałów żył płucnych Achieve (CMC, Achieve™; Medtronic). Prawidłowe położenie cewnika balonowego przed rozpoczęciem mrożenia i okluzję żył płucnych oceniano za pomocą iniekcji kontrastu. Następnie wykonywano krioablację 4 lub 5 żył płucnych. Proces mrożenia (krioaplikacji) trwał od 180 do 240 sekund na każdą żyłę i był weryfikowany przez elektrodę Achieve. Skuteczna izolacja była definiowana, jako eliminacja potencjałów żył płucnych zarejestrowanych na elektrodzie mapującej. W czasie krioaplikacji w ujściach żył prawych prowadzono stałą stymulację nerwu przeponowego 30/min, w celu uniknięcia jego porażenia.

3.2.5. Protokół zabiegu ablacji prądem o częstotliwości radiowej z zastosowaniem systemu CARTO

Ablacja z użyciem prądu o częstotliwości radiowej (RF) była wykorzystana do wykonania izolacji żył płucnych metodą punkt po punkcie. Do nawigacji cewnika użyto systemu elektroanatomicznego CARTO 3D (Biosense Webster, Bar Diamond, USA). Pod kontrolą ciśnienia wewnątrzsercowego wykonywano 2 nakłucia transseptalne zgodnie z wcześniej opisaną metodą, przez które wprowadzono dwie koszulki transseptalne z elektrodami LassoNav i NaviStar STSF (Biosense Webster, Bar Diamond, USA). Podczas ablacji RF wykonywano komputerową rekonstrukcję oraz mapowanie lewego przedsionka i żył płucnych z użyciem systemu mapującego CARTO. Poszukiwano potencjałów żył płucnych we wszystkich żyłach płucnych. Przy użyciu chłodzonej elektrody 7F NaviStar ThermoCool (Biosense Webster, Diamond Bar, USA) wykonywano izolację żył płucnych tworząc ogniskowe uszkodzenia tkanki metodą punkt po punkcie. U 5 osób wykonano ablację RF przy użyciu algorytmu

„ablation index” elektrodą chłodzoną 8F ThermoCool SmartTouch SF® (Biosense Webster, Diamond Bar, USA). Aplikacje wykonywano podczas przepływu przez elektrodę heparynizowanej soli fizjologicznej. Następnie elektrodą Lasso weryfikowano trwałość izolacji żył płucnych. Do zabiegów z użyciem elektrod chłodzonych używano pompy infuzyjnej CoolFlow (Biosense Webster, Diamond Bar, USA). Zabieg ablacji energią o częstotliwości radiowej wykonywano przy ustawieniach: moc pomiędzy 25 - 35 w i temperatura 40°C. Przy aplikacjach na ścianie tylnej z powodu bliskości przetyku ograniczano moc do 20 W. Ocena potencjałów żył płucnych (ang. *pulmonary vein potencial, PVP*) we wszystkich żyłach płucnych była wykonywana przed oraz po zabiegu ablacji RF. Punktem końcowym zabiegu była izolacja żył płucnych rejestrowana elektrodą mapującą Lasso. Oceniano blok wejścia (ang. *entrance block*), który definiowano jako brak potencjałów żył płucnych, lub jeśli były obecne, ich dysocjacje wewnątrz żył płucnych. U części pacjentów, u których wykonywano zabieg redo, oprócz reizolacji żył płucnych poszerzano zabieg o izolację żyły głównej górnej (VCS), izolację uszka lewego przedsionka, izolację segmentu tylnego, linie w dachu lewego przedsionka, ablację cieśni mitralnej, pofragmentowane potencjały, które były wykonywane zgodnie z decyzją lekarza wykonującego zabieg w oparciu o dane uzyskane z mapy potencjałowej. Izolacja cieśni trójdzielno-żylniej była wykonywana, gdy wyzwolono trzepotanie przedsionków przed albo podczas zabiegu.

3.2.6. Postępowanie po zabiegu ablacji

U pacjentów, u których przed zabiegiem ablacji występowało migotanie przedsionków, a którzy nie umiarowili się w czasie zabiegu, wykonywano kardiowersję farmakologiczną (Antazolina i.v.) bezpośrednio po zabiegu ablacji, a w przypadku braku skuteczności powyższej metody, wykonywano kardiowersję elektryczną. Pacjenci byli monitorowani przez pierwsze 24 godziny po zabiegu ablacji na salach Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego (INK). Podczas monitorowania oceniano wczesne nawroty arytmii (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy) (>30 sekund) (Calkins i wsp., 2017). Wykonywano rutynowo USG serca przezklatkowe (TTE), celem wykluczenia płynu w worku osierdziowym przed podaniem leków przeciwkrzepliwych.

3.2.7. Kontrola w Poradni Kardiologicznej – ocena Holter EKG

Pacjenci byli poddani kontroli klinicznej w Poradni Kardiologicznej celem oceny wczesnych nawrotów migotania przedsionków w ciągu 3 miesięcy po zabiegu ablacji za pomocą 24 godzinnego badania Holter EKG. Pracownia Holterowska wyposażona jest w analizatory H-Scribe i 3- oraz 12- kanałowe rejestratory (Mortara Instrument, Inc.). Dodatkowo zalecono pacjentom wykonywanie ambulatoryjne 12-odprowadzeniowego EKG w momencie występowania objawów sugerujących nawrót arytmii. Dodatkowe dane zbierano z wywiadu telefonicznego. U pacjentów z implantowanymi stymulatorami serca oceniano nawroty AF dodatkowo podczas wizyt w Poradni Stymulatorowej. Wczesne nawroty AF były definiowane jako wystąpienie tachyarytmii przedsionkowej (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy) trwającej conajmniej 30 sekund w czasie pierwszych 3 miesięcy po zabiegu ablacji (Calkins i wsp., 2017). Napadowe AF było definiowane jako epizody arytmii samoistnie ustępujące lub przerywane kardiowersją i trwające maksymalnie 7 dni w okresie 3 miesięcy po ablacji. Przetrwale AF rozpoznawano, gdy ustalono, że arytmia trwała ponad 7 dni w czasie pierwszych 3 miesięcy po ablacji. Ponadto u chorych z rozpoznanym wczesnym nawrotem AF wykonywano kardiowersję farmakologiczną lub elektryczną. Nawroty AF które były rozpoznawane po 3 miesiącach od zabiegu ablacji definiowano jako późne nawroty AF. Jednak wyniki dotyczące późnych nawrotów AF są obserwacją własną i z powodu oceny jedynie parametrów związanych z zabiegiem nie analizowano ich w niniejszej pracy.

Decyzja odnośnie włączenia leczenia antyarytmicznego w czasie pierwszych 3 miesięcy po zabiegu była podejmowana indywidualnie u każdego pacjenta z przetrwałym AF. Pacjenci z napadowym AF byli wypisywani bez leków antyarytmicznych, chyba że wystąpił u nich wczesny nawrót AF. Zgodnie z wytycznymi ESC z 2016 roku oraz konsensusem ekspertów HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE z 2017 roku, doustne leki przeciwkrzepliwe były kontynuowane przez co najmniej 2 miesiące po zabiegu ablacji (Kirchhof i wsp., 2016, Calkins i wsp., 2017). Decyzja odnośnie kontynuacji leczenia przeciwkrzepliwego była podejmowana na podstawie indywidualnej oceny pacjenta w skali CHA₂DS₂-VASc (skala oceny ryzyka zakrzepowo-zatorowego u pacjentów z migotaniem przedsionków)(Lip i wsp., 2010; Kirchhof i wsp., 2016).

ETAP 2. Katedra i Zakład Patofizjologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

3.3. Badania biochemiczne – Katedra Patofizjologii

W Katedrze i Zakładzie Patofizjologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu: dokonano oceny stężeń:

- markerów stanu zapalnego – wysokiej czułości Il-6 (hsIl-6), pentraksyna (PTX)
- markerów funkcji śródbłonna - czynnik von Willebranda (vWF), rozpuszczalna forma międzykomórkowej molekuly adhezyjnej (sICAM-1), rozpuszczalna forma naczyniowej molekuly adhezyjnej (sVCAM-1), trombomodulina (TM)
- markerów hemostazy – tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA), inhibitor tkankowego aktywatora plazminogenu (PAI-1), rozpuszczalna forma receptora CD40L (sCD40L), tromboglobulina (B-TG/CXCL7)
- markera przeciążenia serca (ST2 = Il-1RL-1 - ligand receptora dla IL-1 typu pierwszego; nazwa alternatywna)
- adipokin uwalnianych z tkanki tłuszczowej – leptyna, adiponektyna

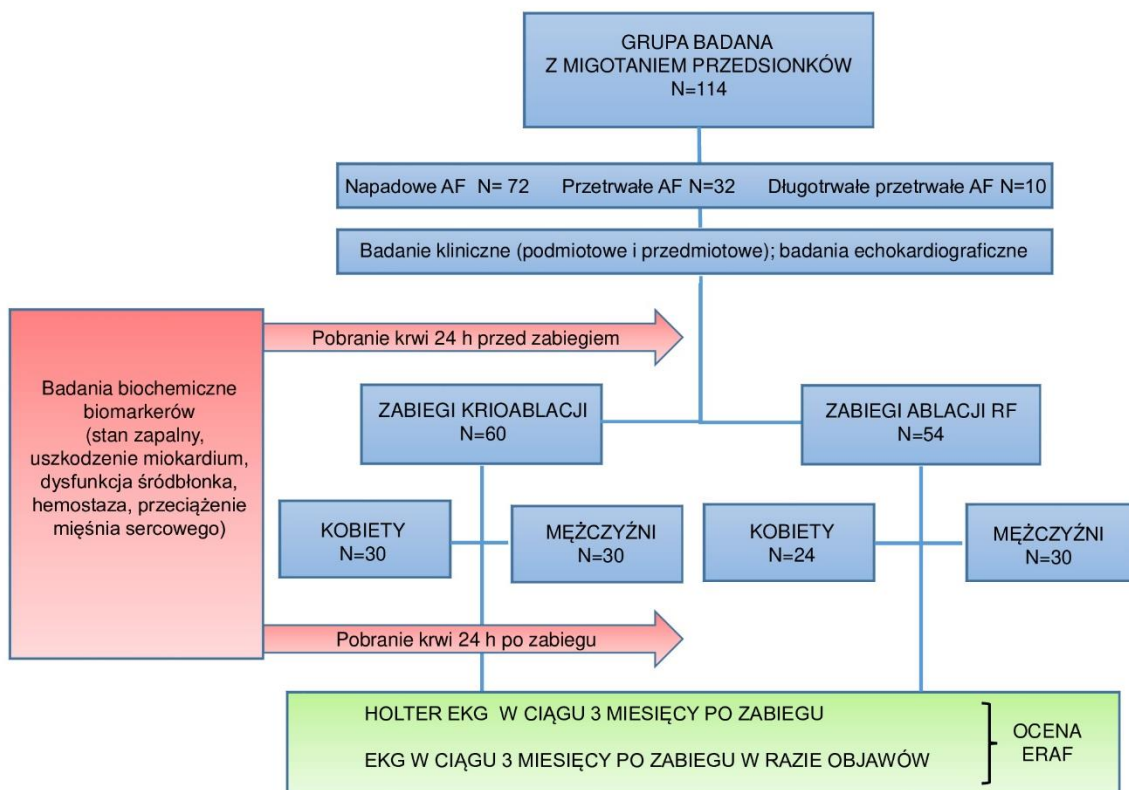
Stężenia wszystkich markerów oceniono metodą immunoenzymatyczną ELISA (ang. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) wykorzystując zestawy DuoSet firmy R&D (Minneapolis, USA). Oznaczenia wykonano według instrukcji producenta. W skrócie procedura testu immunoenzymatycznego polegała na opłaszczeniu przeciwciałem monoklonalnym płytki 96 dołkowej (Nunc, Dania) przez okres 24 h w temperaturze pokojowej. Po upływie doby płytkę trzykrotnie płukano buforem płuczającym (PBS z dodatkiem 0,5% Tween 20, pH 7.3; (Sigma, USA). W celu uniemożliwienia nieselektywnego wiązania się ocenianych białek, podczas kolejnych etapów testu, płytkę blokowano buforem (10% Roti-Block; Carl-Roth, Niemcy) przez 2 h w temperaturze pokojowej. Ponownie płukano trzykrotnie. Do tak przygotowanej płytki podawano próbki badane oraz krzywą wzorcową i ponownie inkubowana 24 h w temperaturze 4° C. Po wypłukaniu płytki, podawano drugi rodzaj przeciwciała, wiążącego się z opłaszczonym na powierzchni płytki kompleksem przeciwciała monoklonalnego z badanym antygenem (inkubacja 2 h w temperaturze pokojowej). Ponownie, po uprzednim wypłukaniu płytki, podawano roztwór enzymu znakowanego

peroksydazą chrzanową. Po 20 minutach i kolejnym płukaniu dozowano roztwór nadtlenu wodoru (Pharmingen, USA), substratu dla związanego z powierzchnią płytki enzymu. Płytkę inkubowano w temperaturze pokojowej, bez dostępu światła, do czasu rozwinięcia się koloru. Reakcję hamowano roztworem 2N kwasu siarkowego. Pomiaru intensywności zabarwienia dokonywano przy użyciu czytnika płytek VersaMax (Molecular Device, USA), przy dwóch długościach fali: 450 nm i 540 nm. Odczyt wyników uzyskiwano z krzywej wzorcowej.

Czułość metod oraz procent zmienności uzyskiwanych wyników pomiędzy oznaczeniami - %CV (ang. *Coefficient of Variation*) przedstawiono w tabeli 2.

Tab. 2 Czułość metod ELISA oraz procentowa zmienność uzyskiwanych wyników pomiędzy oznaczeniami (%CV).

Parametr	% CV pomiędzy oznaczeniami	Czułość
hs Il-6 pg/ml	7,8	0,04 pg/ml
Pentraksyna (PTX) ng/ml	8,2	0,06 ng/ml
vWF ng/ml	5,7	0,10 ng/ml
sICAM-1 ng/ml	11,1	0,02 ng/ml
sVCAM-1 ng/ml	8,2	0,01 ng/ml
Trombomodulina (TM) ng/ml	9,1	0,03 ng/ml
t-PA ng/ml	8,8	0,10 ng/ml
PAI-1 ng/ml	9,4	0,14 ng/ml
sCD40L pg/ml	7,7	9,8 pg/ml
B-TG/CXCL7 µg/ml	7,3	0,05 µg/ml
ST2 ng/ml	8,4	0,04 ng/ml
Leptyna ng/ml	7,0	0,03 ng/ml
Adiponektyna µg/ml	9,2	0,93 µg/ml



ERAF – wczesne nawroty AF (ang. *early recurrence of atrial fibrillation*)

Ryc. 4 Schemat badania.

3.4. Analiza jednoparametryczna, analiza wieloparametryczna oraz ocena korelacji

Do analizy jednoparametrycznej i wieloparametrycznej wykorzystano dane ilościowe i jakościowe z tabeli 3 (liczba przebadanych parametrów $n=71$). Obydwie analizy wykonano w kilku wariantach dla całej grupy pacjentów ($n=114$) oraz osobno dla grupy kobiet ($n=54$) i mężczyzn ($n=60$).

W przypadku analizy jednoparametrycznej podzielono pacjentów na osoby z nawrotem AF i bez nawrotu AF i porównano jakimi parametrami różnią się między sobą.

Analiza wieloparametryczna miała na celu wytypowanie parametru/parametrów, które charakteryzują pacjentów z wczesnymi nawrotami AF.

Do oceny korelacji wykorzystano dane ilościowe wyszczególnione w tabeli 3 (kolor niebieski; liczba analizowanych parametrów $n=48$). Dane przeanalizowano w następujących grupach: (i) dla wszystkich badanych pacjentów ($n=114$), (ii) grupy

kobiet niezależnie, jakim rodzajem zabiegu ablacji były leczone (n=54), (iii) grupy mężczyzn niezależnie, jakim rodzajem zabiegu ablacji byli leczeni (n=60), (iv) grupy pacjentów leczonych zabiegiem krioablacji (n=60; K=30, M=30), oraz (v) grupy pacjentów leczonych zabiegiem ablacji RF (n=54; K=24, M=30).

Tab. 3 Parametry wykorzystane do oceny korelacji, analizy jedno i wieloparametrycznej.

Lp.	BADANE PARAMETRY
1	Wczesny nawrót AF > 30 sekund
2	Napadowe AF
3	Przetrwałe AF
4	Choroba niedokrwienna serca
5	Nadciśnienie tętnicze
6	Choroby tarczycy
7	Dyslipidemia
8	Niewydolność serca
9	Leki antyarytmiczne
10	Leki przeciwkrzepliwe
11	Beta-blokery
12	Statyny
13	Inhibitory konwertazy (ACEI)
14	Sartany
15	Blokery kanału wapniowego - dihydropirydyny
16	Diuretyki
17	Palenie papierosów
18	Skala HAS-BLED
19	Skala CHA2DS2-VASC
20	Skala EHRA
21	Płeć
22	Ablacja RF
23	Krioablacja
24	Wiek
25	Masa ciała
26	BMI

Tab. 3 - kontynuacja

27	WC
28	Adiponektyna
29	Leptyna
30	LAR
31	Na
32	K
33	Glukoza
34	Cholesterol
35	HDL
36	LDL
37	TG
38	TSH
39	Mocznik
40	Kreatynina
41	GFR
42	AIAT
43	AspAT
44	RR Syst po RR Syst delta
45	RR Diast po RR Diast delta
46	Czas zabiegu
47	Czas skopii RTG
48	Czas aplikacji (min)
49	Liczba aplikacji
50	LA objętość
51	LAVI
52	EF
53	hs IL-6 po hs IL-6 delta

Tab. 3 - kontynuacja

54	CRP po CRP delta
55	Pentraksyna po Pentraksyna delta
56	WBC po WBC delta
57	Troponina po Troponina delta
58	CPK po CPK delta
59	CK-MB po CK-MB delta
60	vWF po vWF delta
61	TM po TM delta
62	sVCAM-1 po sVCAM-1 delta
63	sICAM-1 po sICAM-1 delta
64	t-PA –po t-PA-delta
65	PAI-1 po PAI-1 delta
66	sCD40L po sCD40L delta
67	B-TG/CXCL7 po B-TG/CXCL7 delta
68	PLT po PLT delta
69	Fibrynogen po Fibrynogen delta

Tab. 3 - kontynuacja

70	D-dimery po D-dimery delta
71	ST2 po ST2 delta

Parametry uwzględnione w analizie jednoparametrycznej oraz wieloparametrycznej

Parametry uwzględnione w ocenie korelacji oraz w analizie jedno i wieloparametrycznej

3.5. Potencjalne czynniki modyfikujące stężenia ocenianych biomarkerów podczas zabiegu ablacji

Niefrakcjonowana heparyna

W trakcie zabiegów krioablacji i ablacji RF podawana jest heparyna niefrakcjonowana. Dawka nasycająca heparyny podawana bezpośrednio po nakłuciu transseptalnym wynosiła 100U/kg. Następnie dawkowanie heparyny było ustalane na podstawie wartości wskaźnika ACT, który był mierzony co 20 min i utrzymywany na poziomie 300-350 s przez całą procedurę, poprzez ewentualne dodatkowe dożylnie bolusy heparyny. Heparyna jest glikozaminoglikanem (Bentolila i wsp., 2000), który wiąże się z naczyniem krwionośnym z powierzchnią śródbłonka i może również wiązać niektóre białka np. VEGF, co potencjalnie ma prawo zmieniać stężenia ocenianych parametrów we krwi. Pyda i wsp., stwierdziła gwałtowny spadek stężenia VEGF po wlewie heparyny podczas zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI – *percutaneous coronary intervention*) u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (OZW) (Pyda i wsp., 2006). Publikacje pokazują jak różnorodny i nieprzewidywalny dla badaczy może być wpływ zastosowanej heparyny, co utrudnia interpretację wyników. Heparyna hamuje ekspresję czynnika tkankowego (TF) oraz zwiększa uwalnianie inhibitora czynnika tkankowego (TFPI ang. *tissue factor pathway inhibitor*) (Vignoli i wsp., 2006), co zmniejsza generowanie trombiny. Udowodniono, że w komórkach śródbłonka mikrokrążenia płucnego heparyna zmniejszała produkcję IL-1 β , IL-6, E-selektyny oraz ICAM-1 (Li i wsp., 2012). Również spadek stężenia PAI-1 może być uzasadniony obecnością heparyny, która zwiększa jego inaktywację (Patston i wsp., 1994). Ponadto opisywany jest

mechanizm wiązania fibrynogenu przez aktywowane płytki krwi w obecności heparyny (Sobel i wsp., 2001). Heparyna jest heterogenną mieszaniną liniowych polisacharydów, które różnią się długością i sekwencją łańcucha. Główny efekt antykoagulacyjny heparyny jest związany z wiązaniem i aktywacją antytrombiny III i kofaktora heparynowego II. Efektem jest zahamowanie czynników Xa (czynnik Stuarta-Prowera) i IIa (protrombiny). Farmakokinetyka i farmakodynamika heparyny niefrakcjonowanej (UFH – ang. *unfractionated heparin*) jest trudna do przedstawienia z uwagi na fakt, że jest mieszaniną cząsteczek o różnych właściwościach farmakodynamicznych. Odpowiedź osobnicza na UFH jest bardzo zmienna (Gabus i wsp., 2015). Biologiczny czas półtrwania dawki nasycającej heparyny to ok. 60 min (Kim i wsp. 2016). Okres półtrwania UFH jest zależny od dawki i w przypadku dawek 25, 100 oraz 400 jednostek/kg UFH wynosi odpowiednio 30 min, 60 min oraz 150 min. W przypadku małych dawek UFH czas półtrwania jest bardzo krótki, ponieważ większość cząsteczek UFH wiąże się z makrofagami i komórkami śródbłonna, gdzie są depolimeryzowane (Kim i wsp., 2016). Zatrzymanie dożylnego wlewu UFH prowadzi do eliminacji leku z krwioobiegu już w ciągu kilkudziesięciu minut, najpóźniej 2 – 3 godzin (Windyga, 2010). Próbkę krwi były pobierane 24 h po zabiegu, co może wskazywać na brak aktywności UFH w tym czasie. Teoretycznie więc UFH jest nieobecna w momencie pobierania krwi 24 godziny po zabiegach ablacji, jednak może się ujawnić jej wcześniejsze działanie i może to zmieniać stężenia niektórych ocenianych parametrów. Poza tym stosowany podczas zabiegu roztwór heparynizowanej soli fizjologicznej (0,9% NaCl) może mieć wpływ na rozcieńczenie niektórych biomarkerów badanych po zabiegu ablacji, a przez to również na ocenę ich stężenia 24 h po zabiegu (Liebrecht i wsp, 2019). Dotyczyć to może stężenia parametrów, których wzrost po zabiegu był nieduży np. biomarkerów funkcji śródbłonna (sICAM-1, sVCAM-1, TM, PAI-1), czy markerów aktywacji płytek (CD40L, B-TG), gdzie można by się spodziewać ich wzrostu, ale potencjalny wpływ heparyny i rozcieńczenie zatępiło ten efekt. Wybór czasu pomiaru stężeń biomarkerów 24 godzin po zabiegu ablacji był zainspirowany obserwacjami innych badaczy, którzy wykazali wzrost stanu zapalnego (WBC, neutrofile, hs-CRP) w okresie 1-3 dni po zabiegu, który normalizował się w ciągu tygodnia (Lim i wsp., 2014). Wpływ stanu zapalnego ma istotne znaczenie dla pojawienia się nawrotów AF, dlatego zdecydowaliśmy się na pobranie próbki krwi 24h po zabiegu, kiedy stan zapalny implikowany zabiegiem jest najintensywniejszy.

Procedura zabiegu

Możliwy wpływ na zwiększone stężenie biomarkerów, oprócz samego zabiegu ablacji, mają takie czynniki jak nakłucia naczyń oraz przegrody międzyprzedsionkowej, wpływ czasu oraz samo migotanie przedsionków (Malmborg i wsp., 2013). Dodatkowym elementem budzącym wątpliwości, jest wpływ kontrastu na aktywację płytek krwi. Jednakże badania *in vitro*, wykazały, że stosowany podczas krioablacji środek loxaglate nie powoduje wzrostu ekspresji selektyny P na powierzchni płytek albo agregacji płytek (Heptinstall i wsp., 1998). Na mniejszą aktywność CPK i CK-MB przy zabiegu ablacji RF może mieć wpływ denaturacja powyższych biomarkerów w zakresie temperatur pomiędzy 45°C, a 60°C (Wójcik i wsp., 2011).

3.6. Analiza statystyczna

Obliczenia wykonano przy użyciu programu Statistica 12 firmy StatSoft (Polska) oraz programu statystycznego GraphPad 6 (USA). W celu zbadania istotności ocenionych parametrów przed i po zabiegu wykorzystano test t-Studenta. Dla prób powiązanych, w przypadku rozkładu normalnego (krzywa Gaussa) wykorzystano *paired test* natomiast dla zmiennych niezgodnych z rozkładem normalnym test Wilcoxon. Dla prób niepowiązanych, w przypadku rozkładu normalnego (krzywa Gaussa) wykorzystano *unpaired test* natomiast dla zmiennych niezgodnych z rozkładem normalnym test Mann Whitney. Do oceny rozkładu normalnego wykorzystywano testy statystyczne: D'Agostino&Pearson oraz Shapiro-Wilk. Korelacje pomiędzy uzyskanymi wynikami oceniano wykorzystując test Pearsona lub Spearmana w zależności od rozkładu danych. Przypadkowość zaistniałych zdarzeń (ang. *contingency*) analizowano z wykorzystaniem testu Chi kwadrat. Jako poziom istotności przyjęto $p < 0,05$. Dane w tabelach przedstawiano w postaci średniej \pm SD (rozkład danych parametryczny).

Analizę wieloparametryczną wykonano w oparciu o modele regresji logistycznej przy użyciu programu Statistica 12 firmy StatSoft. Zastosowano analizę skupień metodą k-średnich, w której wykorzystano parametry istotne w analizach jednowymiarowych.

4. Wyniki

4.1. Charakterystyka badanej populacji leczonej zabiegiem ablacji

W badaniu wzięło udział 114 pacjentów (średni wiek $61,9 \pm 7,3$) z nieprawidłową masą ciała (średnie BMI $31,1 \pm 3,5$ kg/m²) z objawowym, opornym na leczenie migotaniem przedsionków poddanych zabiegom krioablacji (60 pacjentów) oraz ablacji RF (54 pacjentów). U 30 kobiet i 30 mężczyzn wykonano zabieg krioablacji, natomiast u 24 kobiet i 30 mężczyzn wykonano zabieg ablacji RF.

U 77 pacjentów był to pierwszy zabieg, u 34 pacjentów drugi, natomiast u 3 pacjentów był to trzeci zabieg izolacji ujść żył płucnych. U 32 (59%) pacjentów poddanych zabiegowi ablacji RF był to kolejny zabieg ablacji (redo). Dane charakteryzujące wszystkie kobiety i mężczyzn, przed przystąpieniem do zabiegu ablacji przedstawia tabela 4.

Tab. 4 Charakterystyka badanej populacji kobiet i mężczyzn przed zabiegiem ablacji.

Parametr	Kobiety n=54	Mężczyźni n=60	Istotność statystyczna
liczebność, n	54	60	
wiek, lata	$63,8 \pm 6,3$	$60,7 \pm 6,7$	p=0,066
osoby palące, n(%)	2 (4)	3 (5)	p=0,7358
napadowe AF, n (%)	39 (72)	33 (55)	p=0,0854
przetrwale AF, n (%)	10 (19)	22 (37)	p=0,0313
długotrwałe przetrwale AF, n (%)	5 (9)	5 (8)	p=0,8615
EHRA klasa 1, n(%)	0 (0)	2 (3)	p=0,1759
EHRA klasa 2a, n(%)	8 (15)	18 (30)	p=0,0537
EHRA klasa 2b, n(%)	24 (44)	19 (32)	p=0,1599
EHRA klasa 3, n(%)	20 (37)	20 (33)	p=0,6791
EHRA klasa 4, n(%)	2 (4)	1 (2)	p=0,4975
PARAMETRY CHARAKTERYZUJĄCE OTYŁOŚĆ			
Masa ciała, kg	$84,2 \pm 12,4$	$96,4 \pm 10,8$	p<0,0001
BMI, kg/m ²	$31,4 \pm 4,3$	$30,9 \pm 2,7$	p=0,3827
obwód pasa, cm	$97,9 \pm 12,8$	$104,8 \pm 10,8$	p=0,0017
leptyna, ng/ml	$30,7 \pm 20,6$	$6,2 \pm 6,0$	p<0,0001
adiponektyna, µg/ml	$12,5 \pm 9,0$	$10,8 \pm 8,2$	p=0,2228
LAR (leptin to adiponectin ratio)	$3,8 \pm 3,7$	$1,1 \pm 2,3$	p<0,0001
PARAMETRY SERCOWO-NACZYNIOWE			
RR skurczowe, mmHg	129 ± 14	126 ± 11	p=0,1997
RR rozkurczowe, mmHg	77 ± 10	81 ± 11	p=0,0619
objętość LA, ml	$93,9 \pm 25,2$	$96,4 \pm 34,4$	p=0,6258
indeksowana objętość LA(LAVI), ml/m ²	$47,8 \pm 11,8$	$44,1 \pm 14,5$	p=0,1464

Tab. 4 - kontynuacja

Parametr	Kobiety n=54	Mężczyźni n=60	Istotność statystyczna
EF, %	58,1 ± 3,1	56,7 ± 6,9	p=0,7078
średni wynik CHA2DS2-VASC	2,4 ± 1	1,5 ± 0,89	p<0,0001
średni wynik HAS-BLED	1,3 ± 0,80	1,1 ± 0,68	p=0,0957
WSPÓLISTNIEJĄCE CHOROBY			
nadciśnienie, n(%)	39 (72)	42 (70)	p=0,7939
choroba niedokrwienna serca, n(%)	3 (6)	11 (18)	p=0,0379
dyslipidemia, n(%)	25 (46)	15 (25)	p=0,0174
choroby tarczycy, n(%)	19 (35)	11 (18)	p=0,0966
niewydolność serca, n(%)	1 (2)	4 (7)	p=0,1431
STOSOWANE LEKI			
B-blokery, n(%)	47 (87)	47 (78)	p=0,2225
Ca-blokery (dihydropirydyny), n(%)	11 (20)	13 (22)	p=0,8654
NOAC, n(%)	33 (61)	47 (78)	p=0,0448
VKA n (%)	21 (39)	13 (22)	p=0,0264
statyny, n(%)	23 (43)	25 (42)	p=0,9204
diuretyki, n(%)	16 (30)	19 (32)	p=0,8139
ACEI, n(%)	18 (33)	18 (30)	p=0,7022
sartany, n(%)	15 (28)	19 (32)	p=0,6504
Leki antyarytmiczne, n (%)	30 (56)	28 (47)	p=0,3432
WYNIKI BADAŃ LABORATORYJNYCH PRZED ZABIEGIEM			
Morfologia			
Hb, g/dl	14,1 ± 1,1	15,5 ± 1,4	p<0,0001
RBC, T/l	4,7 ± 0,6	4,9 ± 0,5	p=0,0018
Stan zapalny			
WBC, G/l	6,98 ± 1,97	6,97 ± 1,76	p=0,9578
CRP, µg/ml	0,25 ± 0,24	0,24 ± 0,19	p=0,7764
hsIL-6, pg/ml	4,1 ± 1,8	9,6 ± 20,1	p=0,6560
pentraksyna, pg/ml	1,77 ± 3,11	1,71 ± 3,27	p=0,0435
Hemostaza			
PLT, 10 ³ /ml	235 ± 67	197 ± 48	p=0,0008
sCD40L, pg/ml	539 ± 175	489 ± 197	p=0,1586
B-TG/CXCL7, µg/ml	5,1 ± 2,6	4,5 ± 2,6	p=0,2083
fibrynogen, mg/dl	399 ± 86	367 ± 74	p=0,0308
D-Dimery, mg/dl	0,26 ± 0,21	0,28 ± 0,42	p=0,1309
t-PA, ng/ml	1,5 ± 0,52	1,5 ± 0,65	p=0,6419
PAI-1, ng/ml	19,52 ± 7,81	20,65 ± 8,5	p=0,1856
INR	1,83 ± 0,77	1,53 ± 0,66	p=0,0253
Elektrolity			
Na, mM	142,1 ± 2,54	142,1 ± 1,95	p=0,2685
K, mM	4,5 ± 0,4	4,5 ± 0,3	p=0,9777
Parametry metaboliczne			
glukoza, mg/dl	100,8 ± 9,9	102,3 ± 11,1	p=0,3615
cholesterol, mg/dl	197,0 ± 37,3	173,9 ± 38,4	p=0,0005
LDL, mg/dl	124,7 ± 35,6	111,2 ± 33,9	p=0,0406

Tab. 4 - kontynuacja

Parametr	Kobiety n=54	Mężczyźni n=60	Istotność statystyczna
HDL, mg/dl	65,5 ± 14,15	54,0 ± 9,8	p<0,0001
TG, mg/dl	119,0 ± 52,5	122,0 ± 51,1	p=0,2512
AIAT, U/l	23,3 ± 9,9	29,9 ± 15,0	p=0,0032
AspAT, U/l	23,2 ± 6,7	24,3 ± 6,5	p=0,3096
Ocena funkcji nerek			
GFR, ml/min	67,9 ± 14,7	80,5 ± 14,9	p<0,0001
kreatynina, mg/dl	0,93 ± 0,18	1,04 ± 0,16	p=0,0001
Hormony			
TSH μU/ml	2,6 ± 2,4	1,6 ± 1,6	p=0,0081
Uszkodzenie kardiomiocytów			
Troponina hs, ng/l	9,1 ± 10,0	9,3 ± 5,0	p=0,0422
CPK, U/l	125,1 ± 83,6	153,3 ± 116,0	p=0,1126
CK-MB, U/l	16,17 ± 5,27	15,73 ± 4,34	p=0,8816
Ocena funkcji śródbłonna naczyniowego			
vWF, ng/ml	1,81 ± 0,66	2,24 ± 1,01	p=0,0083
TM, ng/ml	3,44 ± 0,85	3,07 ± 1,26	p=0,0532
sICAM-1, ng/ml	58,6 ± 58,2	33,5 ± 25,2	p=0,0006
sVCAM-1, ng/ml	285,9 ± 134,3	239,0 ± 160,4	p=0,0195
Niewydolność serca			
ST2, ng/ml	1,5 ± 1,4	1,8 ± 1,9	p=0,0314

W grupie mężczyzn obserwowano dwukrotnie częstszy odsetek przetrwałego migotania przedsionków w porównaniu z kobietami (22 osoby vs. 10 osób; 19% vs. 37%) (Tab.4). Natomiast wśród osób poddanych zabiegowi ablacji RF, przetrwałe AF wykazano prawie cztery razy częściej u mężczyzn niż u kobiet (12 osób vs. 3 osoby; 40% vs. 12% p =0,0250)(obserwacja własna autora, nie zamieszczona w tabeli nr 4).

Mężczyźni charakteryzowali się istotnie wyższą masą ciała oraz obwodem pasa. Obie grupy miały porównywalny wskaźnik BMI (Tab. 4).

Stężenie leptyny było pięciokrotnie wyższe u kobiet. Natomiast wskaźnik leptyna/adiponektyna (LAR) był ponad trzykrotnie wyższy u kobiet, co jest konsekwencją wyższego procentowego udziału tkanki tłuszczowej i większej ilości wydzielanej leptyny na jednostkę masy tkanki tłuszczowej u kobiet. Nie było istotnej różnicy w stężeniu adiponektyny pomiędzy grupami.

W grupie kobiet wykazano istotnie wyższe stężenia HDL, co jest zgodne z dotychczasowymi obserwacjami wskazującymi na fizjologicznie większe stężenia subklasy dużych cząsteczek HDL u kobiet (Lew i wsp., 2017).

W grupie mężczyzn obserwowano istotnie częstszy odsetek choroby

niedokrwiennej serca. Obydwie grupy charakteryzowały się podobną częstością występowania nadciśnienia tętniczego. U kobiet zaobserwowano wyższą punktację w skali CHA₂DS₂-VASC, wyższe stężenie fibrynogenu oraz wyższą liczbę płytek krwi. Natomiast nie odnotowano różnic w zakresie średniej punktacji w skali HAS-BLED (skala oceny ryzyka krwawienia u pacjentów z migotaniem przedsionków), co wskazuje na podobne ryzyko krwawień.

W obydwu grupach pacjentów zaobserwowano podobny odsetek stosowania leków nadciśnieniowych, antyarytmicznych, oraz obniżających stężenie cholesterolu. Jedynie w grupie mężczyzn stwierdzono częstsze stosowanie leków przeciwkrzepliwych niebędącymi antagonistami witaminy K (NOAC). Natomiast w grupie kobiet istotnie częściej były stosowane leki z grupy antagonistów wit. K.

Większą dyslipidemię zaobserwowano w populacji kobiet w porównaniu z mężczyznami (46% vs. 25%). Statystycznie wyższe stężenia cholesterolu oraz frakcji LDL u kobiet są z pewnością (i) konsekwencją nieprawidłowej masy ciała, (ii) większej częstości występowania niedoczynności tarczycy (istotnie statystyczny wzrost TSH u kobiet) oraz (iii) menopauzy.

Obydwie grupy nie różniły się w zakresie podstawowych parametrów echokardiograficznych, takich jak objętość lewego przedsionka, indeksowana objętość lewego przedsionka (LAVI), frakcja wyrzutowa lewej komory. Wyjściowe stężenie hsTnT było istotnie wyższe u mężczyzn, co może być związane z większą częstością choroby niedokrwiennej serca. Ponadto mężczyźni charakteryzowali się wyższym stężeniem białka ST2, który jest markerem przeciążenia oraz włóknienia mięśnia sercowego.

U mężczyzn odnotowano wyższą aktywność enzymu AIAT. Mężczyźni stanowili grupę, która charakteryzowała się wyjściowo wyższymi wartościami wskaźnika przesączania kłębuszkowego GFR obliczonego za pomocą wzoru MDRD (ang. *Modification of Diet in Renal Disease*). Wartość GFR u mężczyzn była o + 16% wyższa niż u kobiet. Obydwie wartości GFR dla kobiet i mężczyzn mieściły się w granicach normy. Trzeba pamiętać, że wartość GFR obniża się z wiekiem począwszy od 40 roku życia i spada średnio o 0,75 ml/min/rok (Lindeman i wsp., 1985). Grupa mężczyzn była nieco młodsza od kobiet stąd może wynikać uzyskana różnica.

U kobiet stwierdzono nieznacznie wyższe stężenia molekuł adhezyjnych sICAM-1 oraz sVCAM-1 charakteryzujących aktywację zapalną śródbłonna w otyłości i chorobach sercowo-naczyniowych. Markery charakteryzujące stan zapalny (WBC,

CRP, hs-IL6) w obu grupach otyłych kobiet i mężczyzn są porównywalne, ale u kobiet zaobserwowano nieznaczny wzrost charakterystycznej dla stanu zapalnego pentraksyny. To białko z rodziny białek C-reaktywnych, charakterystyczne zwłaszcza dla procesu zapalnego toczącego się w naczyniach krwionośnych (Mantovani i wsp., 2008). Wzrost sICAM-1 i sVCAM-1 to wynik aktywacji zapalnej śródbłonna spowodowanej generowanym przez tkankę tłuszczową subklinicznym stanem zapalnym (Marchesi i wsp., 2007). U mężczyzn natomiast stwierdzono wyższe stężenia czynnika von Willebranda (vWF), który stanowi uznany marker uszkodzenia śródbłonna (Blann i wsp., 1993).

4.2. Charakterystyka zabiegu krioablacji oraz ablacji RF u leczonych pacjentów.

Dane przedstawiające charakterystykę zabiegów ablacji RF i krioablacji u kobiet i mężczyzn przedstawiono w tabeli 5. Kobiety leczone ablacją RF były starsze od mężczyzn leczonych tą samą metodą (64 vs. 58). Natomiast mężczyźni poddani krioablacji byli starsi od mężczyzn leczonych zabiegiem ablacji RF (62 vs. 58).

Wśród pacjentów leczonych krioablacją to kobiety miały wyższy wskaźnik BMI w porównaniu z mężczyznami (32,8 vs. 31,0) oraz z kobietami leczonymi ablacją RF (32,8 vs. 29,8).

Zarówno w grupie kobiet i mężczyzn wykonanie zabiegu ablacji RF wiązało się z istotnie dłuższym czasem zabiegu, czasem aplikacji oraz liczbą aplikacji, ale krótszym czasem skopii RTG.

Tab. 5 Charakterystyka zabiegów ablacji u kobiet i mężczyzn.

Rodzaj zabiegu	Kobiety (n = 54)		Mężczyźni (n = 60)	
	Krioablacja (n=30)	RF (n=24)	Krioablacja (n=30)	RF n=30)
Wiek, lata	63 ± 5,8	# # 64 ± 6,9	62 ± 5,5	58 ± 9,0 *
BMI, kg/m ²	# 32,8 ± 3,5	29,8 ± 4,6 **	31,0 ± 2,1	30,5 ± 3,0
ERAF %	17	21	17	27
czas zabiegu, min	105,2 ± 30,2	196,9 ± 52,1 ****	98,6 ± 25,0	199,7 ± 37,7 ****
czas skopii rtg, min	15,5 ± 5,9	8,3 ± 3,3 ****	14,3 ± 5,4	9,2 ± 4,5 ***
czas aplikacji, min	30,5 ± 8,7	54,9 ± 16,2 ****	28,2 ± 8,2	58,4 ± 17,5****
liczba aplikacji	8,2 ± 2,4	47,2 ± 50,9 ****	7,8 ± 2,3	25,2 ± 10,1****

* - istotność statystyczna krioablacja vs. RF *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001,****p<0,0001;

istotność statystyczna K vs. M: #p<0,05, # #p<0,01.

4.3. Badanie Holter-EKG – analiza wczesnych nawrotów migotania przedsionków

Wczesne nawroty arytmii wystąpiły u 18% kobiet oraz u 22 % mężczyzn w okresie do 3 miesięcy po zabiegu ablacji (Tab.6). U wszystkich pacjentów uzyskano dane odnośnie wczesnych nawrotów migotania przedsionków.

Odsetek wczesnych nawrotów AF (razem dla kobiet i mężczyzn) był podobny po zabiegu krioablacji i ablacji RF (17% vs. 24 % $p = 0,3251$) (Tab.6).

Nie stwierdzono różnic we wczesnych nawrotach AF u kobiet i mężczyzn leczonych zabiegiem krioablacji. Ponadto odsetek wczesnych nawrotów AF o charakterze napadowym był podobny do odsetka nawrotów o charakterze przetrwałym po zabiegu krioablacji i ablacji RF (Tab. 6).

W okresie 3 miesięcy po zabiegu ablacji wykonano łącznie 3 kardiowersje elektryczne oraz 3 kardiowersje farmakologiczne w grupie kobiet (11% wszystkich pacjentek). Natomiast w grupie mężczyzn wykonano 5 kardiowersji elektrycznych oraz 4 kardiowersje farmakologiczne (15% wszystkich pacjentów). W pozostałych przypadkach wczesnych nawrotów AF obserwowaliśmy samoistny powrót rytmu zatokowego.

Po zabiegu ablacji 32 (28 %) pacjentów spośród 114 doświadczyło również późnych nawrotów AF ocenionych metodą 24 godzinnego badania Holter w okresie 6, 9 i 12 miesięcy po zabiegu ablacji. Liczba osób u której rozpoznano wczesny nawrót AF była porównywalna do liczby osób z późnym nawrotem AF (wczesny 20% vs. późny 28%, $p=0,1636$). Spośród 23 osób z wczesnym nawrotem, aż 16 (70%) chorych miało również późny nawrót AF, natomiast 7 (30%) osób miało tylko wczesny nawrót (70% vs. 30%, $p=0,0080$). Powyższe wyniki dotyczące późnych nawrotów AF są obserwacją własną i nie były analizowane w pracy.

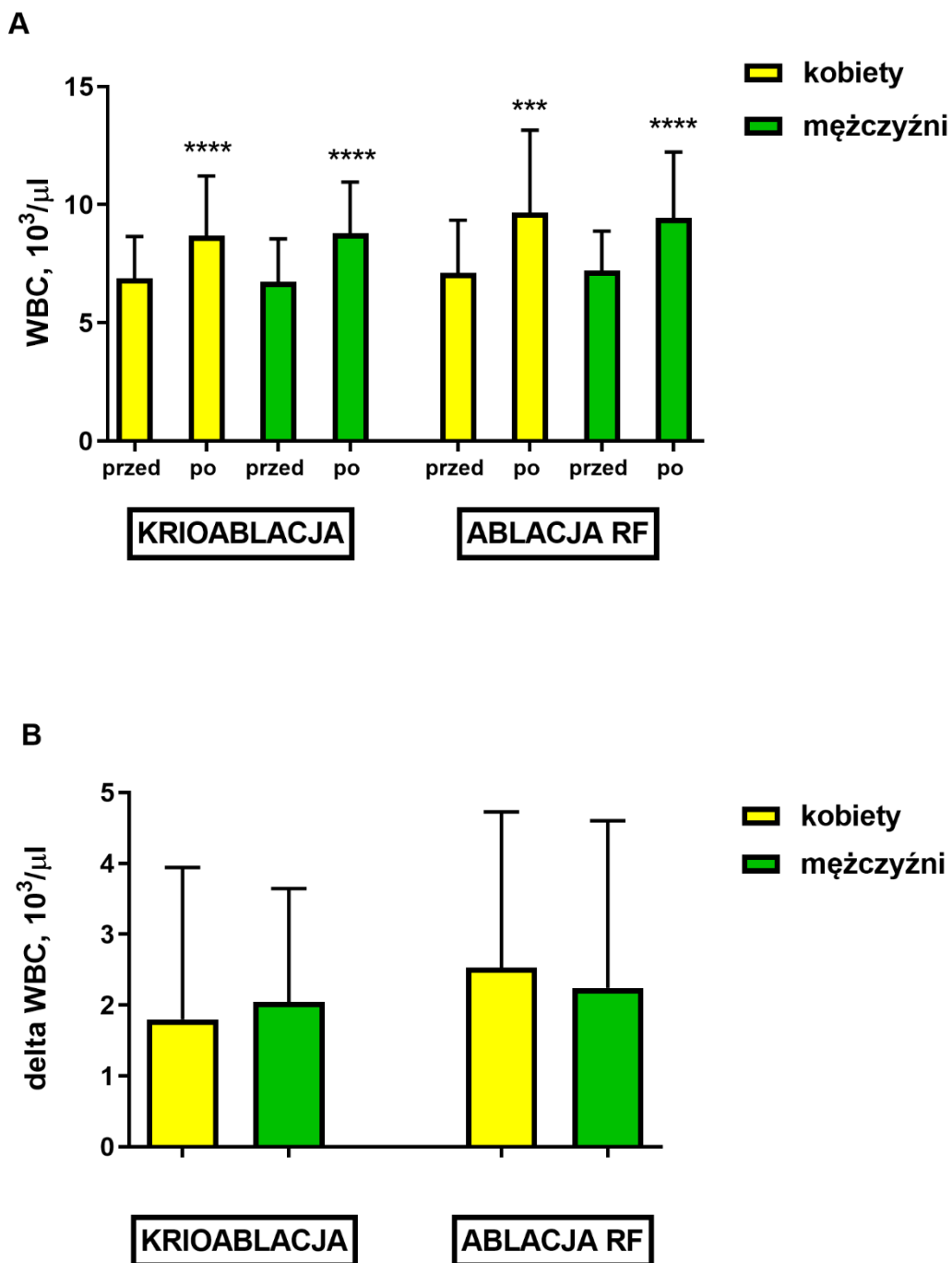
Tab. 6 Charakterystyka wczesnych nawrotów AF u kobiet i mężczyzn po zabiegu ablacji.

Rodzaj zabiegu	Kobiety (n = 54)		Mężczyźni (n = 60)	
	Krioablacja (n=30)	RF (n=24)	Krioablacja (n=30)	RF n=30)
wczesne nawroty AF, n (%)	5 (17)	5 (21)	5 (17)	8 (27)
napadowe AF, n (%)	4 (13)	3 (12,5)	3 (10)	4 (13)
przetrwały AF, n (%)	1 (3)	2 (8)	2 (7)	4 (13)
Rodzaj zabiegu	Wszyscy pacjenci (n=114)			
	Krioablacja (n=60)		RF (n=54)	
wczesne nawroty AF, n (%)	10 (17)		13 (24)	
napadowe AF, n (%)	7 (12)		7 (13)	
przetrwały AF, n (%)	3 (5)		6 (11)	
Rodzaj zabiegu	Kobiety (n=54)		Mężczyźni (n=60)	
	Krioablacja (n=30)		RF (n=24)	
wczesne nawroty AF, n (%)	10 (18)		13 (22)	
napadowe AF, n (%)	7(13)		7(12)	
przetrwały AF, n (%)	3 (5,5)		6 (10)	

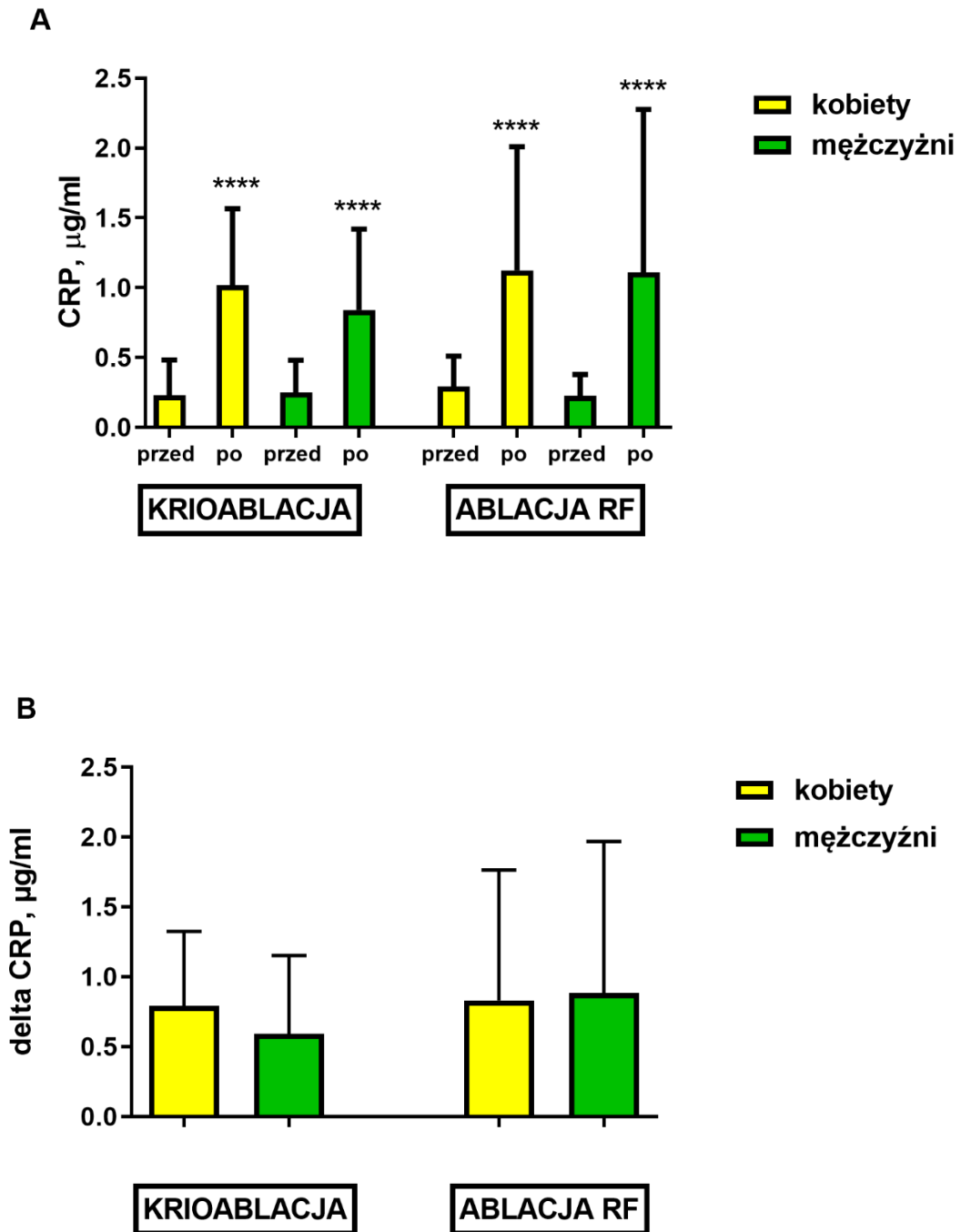
Dane analizowano testem Chi kwadrat. Porównywano nawroty AF po krioablacji i ablacji RF oraz nawroty AF u kobiet w porównaniu z mężczyznami.

4.4. Ocena parametrów stanu zapalnego

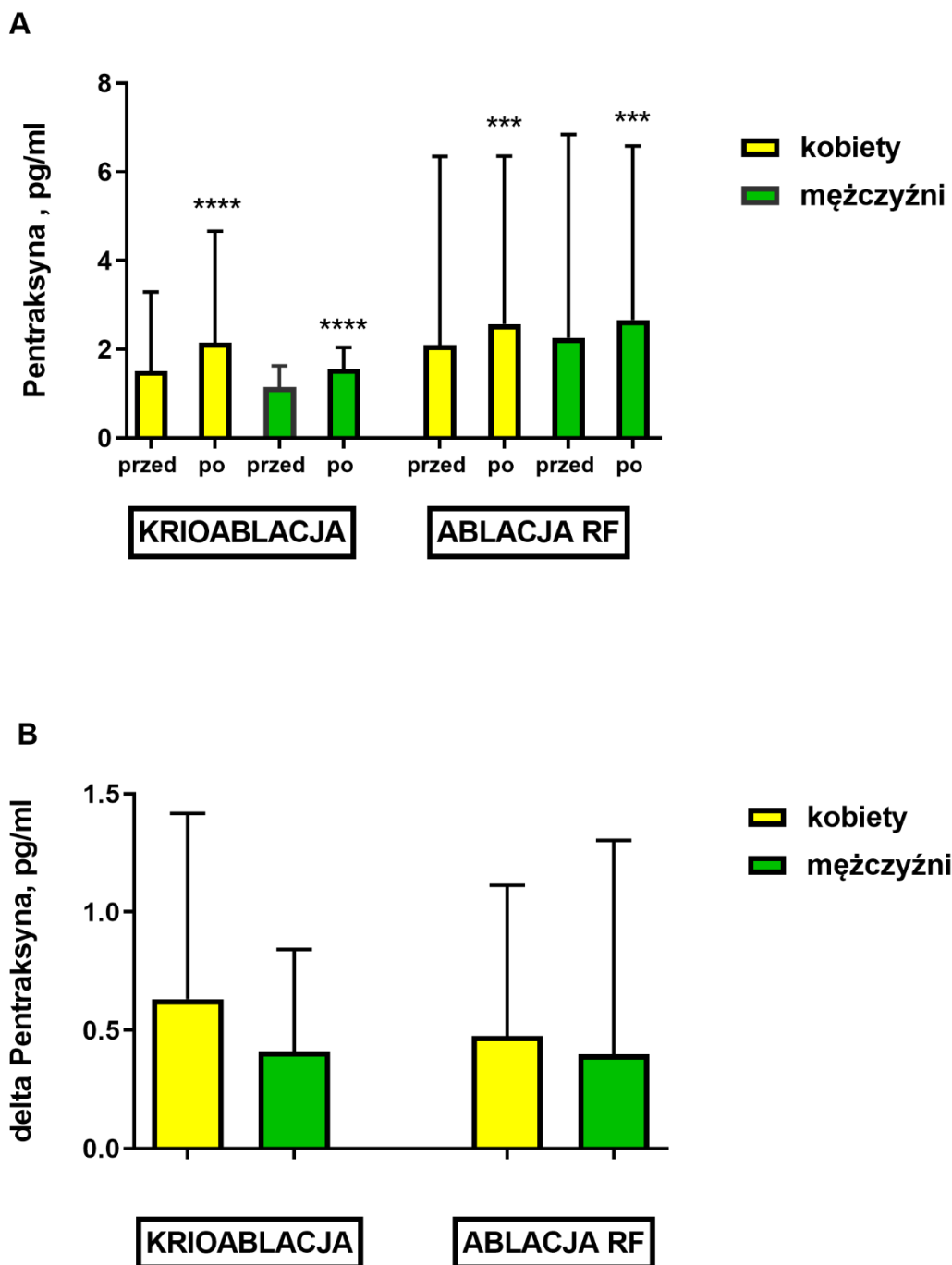
Obydwa zabiegi generują stan zapalny, co potwierdzają podwyższone wartości markerów stanu zapalnego: WBC (Ryc.5), CRP (Ryc.6), pentraksyny (Ryc.7) oraz hslL-6 (Ryc.8). Deltę (różnica przed vs. po) ocenianych parametrów takich jak WBC, CRP oraz pentraksyny nie wykazywały zróżnicowania w natężeniu stanu zapalnego pomiędzy zabiegami (Ryc 5B, 6B, 7B). Jedynie ocena parametru wysokiej czułości jakim była hslL-6 uwidoczniła, że zabieg ablacji RF generuje większy stan zapalny w porównaniu do krioablacji (Ryc. 8B). Wykazano również, że kobiety leczone krioablacją charakteryzują się większym natężeniem produkcji hslL-6 po zabiegu (delta) w porównaniu z mężczyznami (Ryc. 8B).



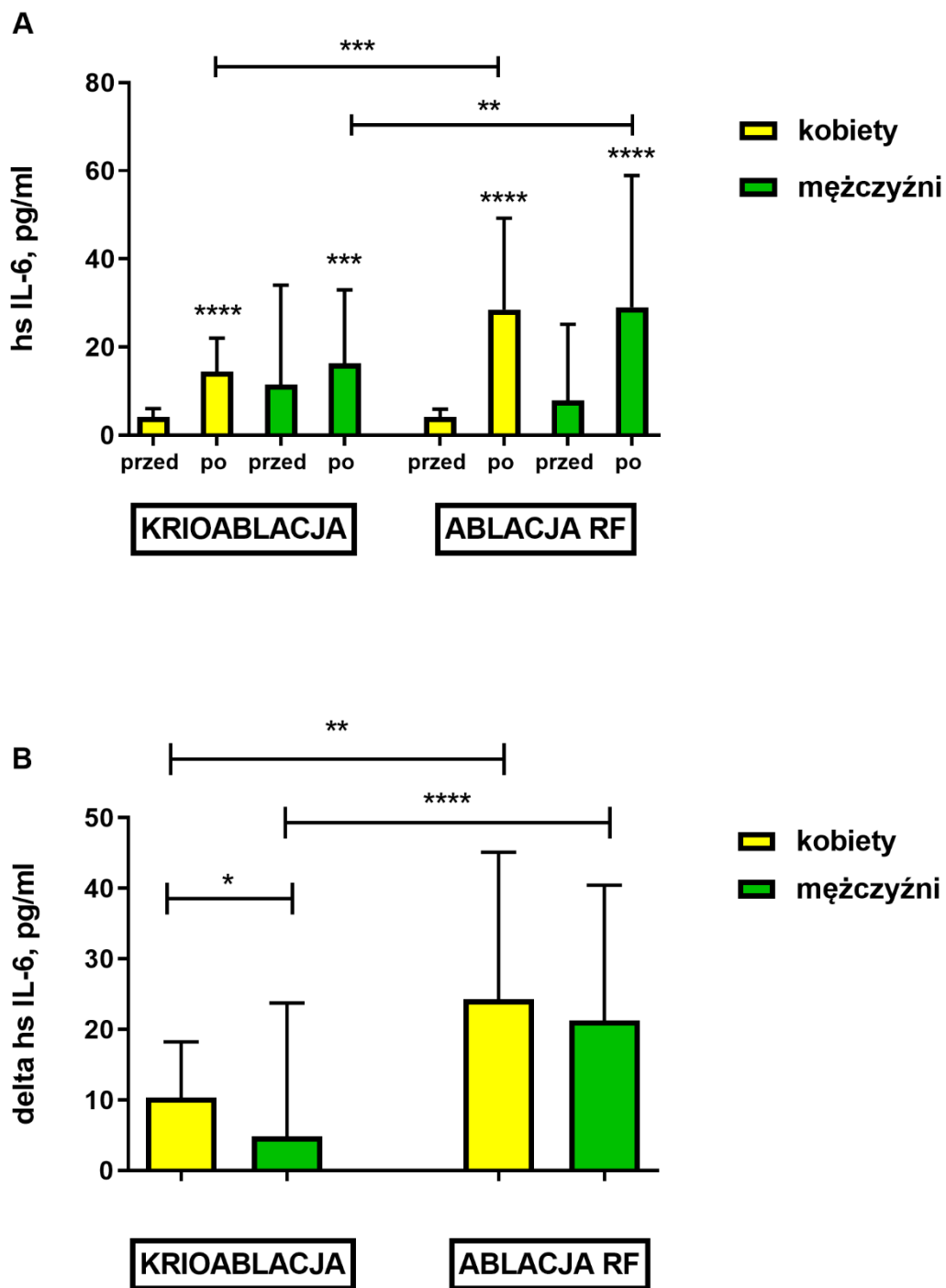
Ryc. 5 Ocena liczby WBC przed i po zabiegu krioablacji oraz ablacji RF. Panel A – liczba WBC (przed/po), panel B – różnica w odpowiedzi na zabieg (delta). Istotność przed vs.po: *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$.



Ryc. 6 Ocena stężenia CRP przed i po zabiegu krioabłacji oraz abłacji RF. Panel A – stężenie CRP (przed/po), panel B – różnica w odpowiedzi na zabieg (delta). Istotność przed vs.po: **** $p < 0,0001$.



Ryc. 7 Ocena stężenia pentraksyny przed i po zabiegu krioablacji oraz ablacji RF. Panel A – stężenie pentraksyny (przed/po), panel B – różnica w odpowiedzi na zabieg (delta). Istotność przed vs.po: *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$.

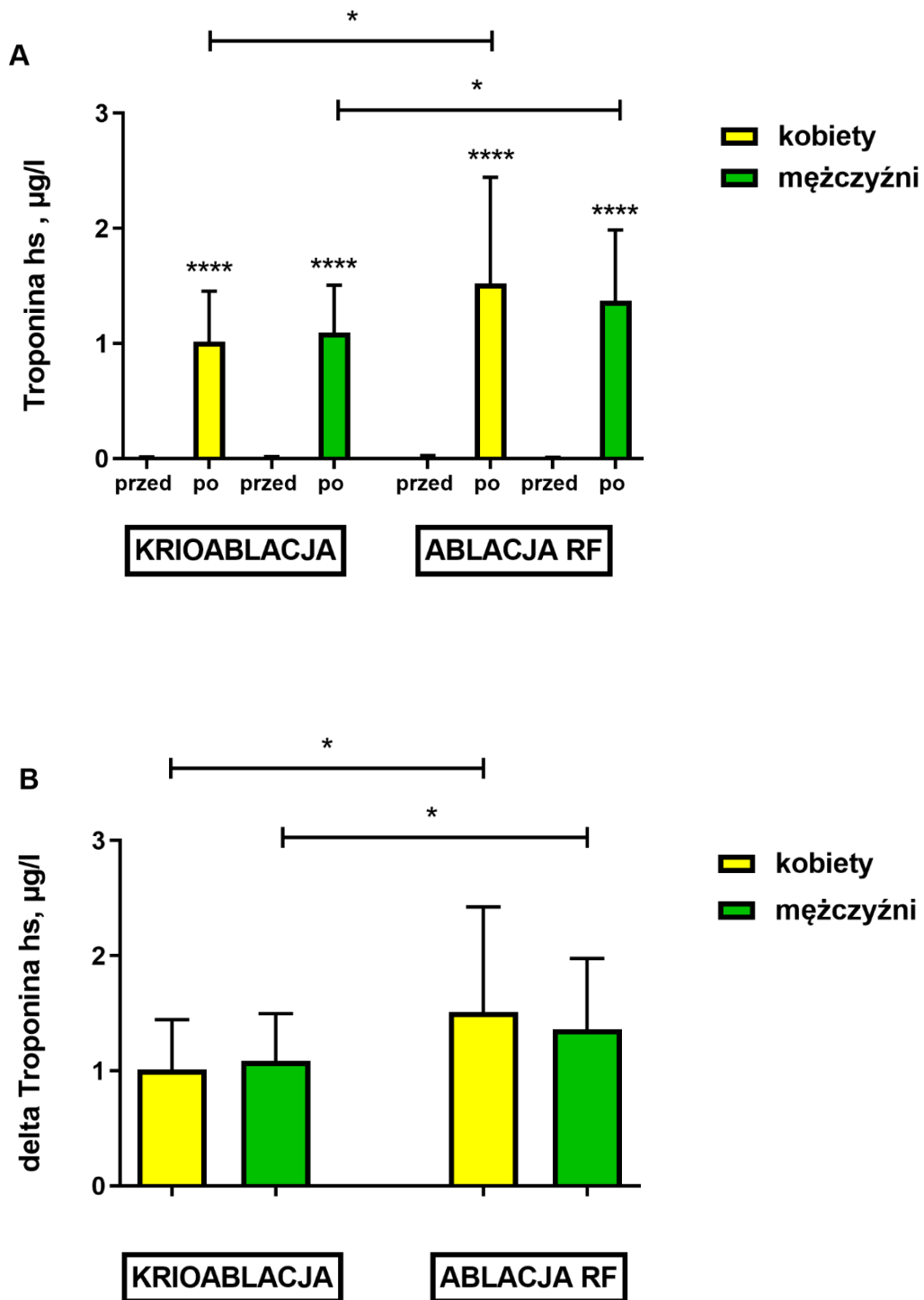


Ryc. 8 Ocena stężenia hsIL-6 przed i po zabiegu krioablacji oraz ablacji RF. Panel A – stężenie hsIL-6 (przed/po), panel B – różnica w odpowiedzi na zabieg (delta). Istotność przed vs.po: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$.

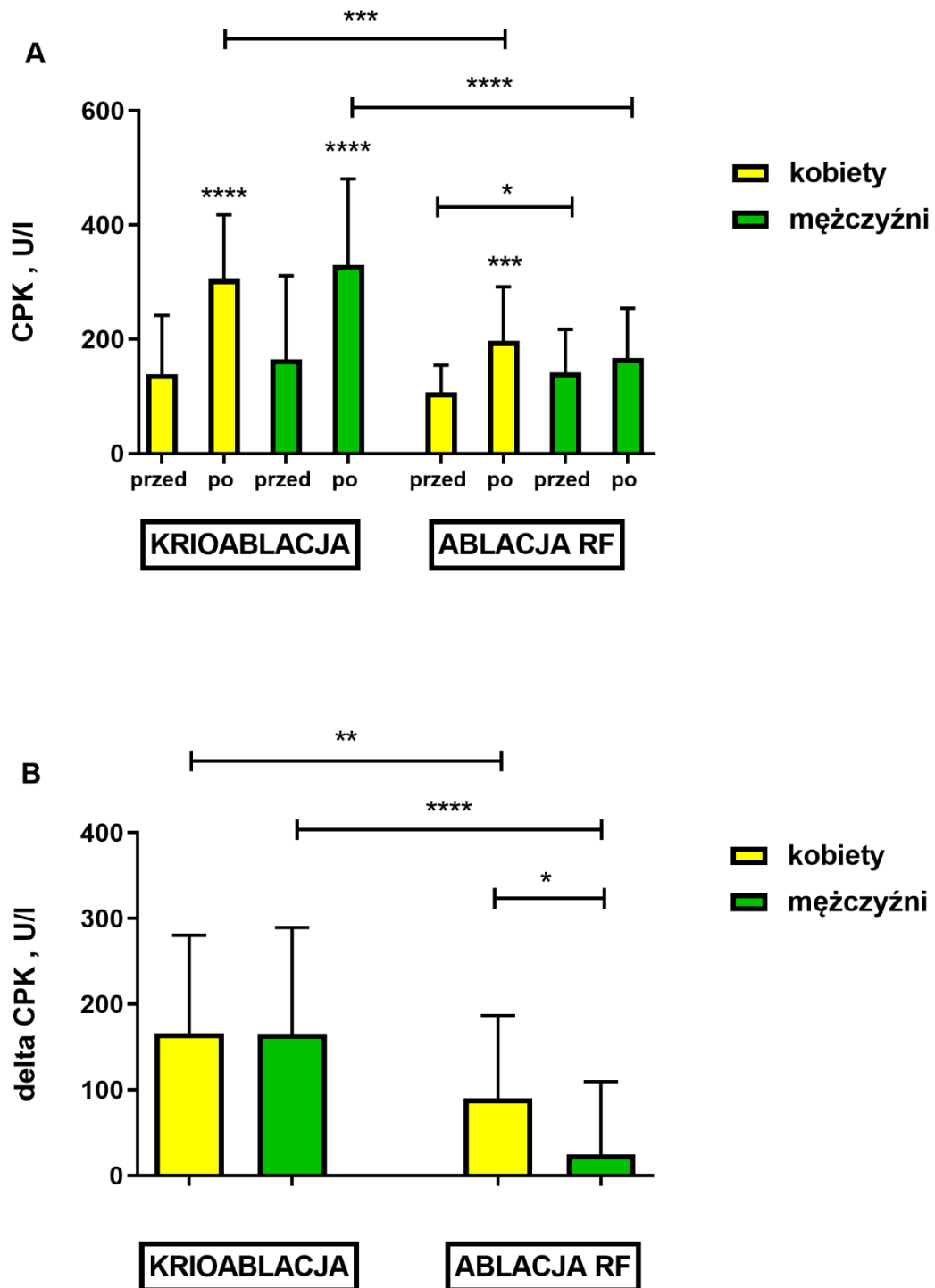
4.5. Ocena parametrów uszkodzenia kardiomiocytów

Zarówno krioablacja jak i ablacja RF nieodłącznie wiążą się z uszkodzeniem kardiomiocytów i uwolnieniem charakterystycznych dla tych komórek markerów: troponiny (Ryc. 9), CPK (Ryc. 10) oraz CK-MB (Ryc. 11). Jedyny zaobserwowany wyjątek stanowiła grupa mężczyzn leczonych ablacją RF, gdzie po zabiegu nie zaobserwowano istotnie statystycznego wzrostu aktywności CPK. Grupa ta przed zabiegiem charakteryzowała się istotnie wyższą aktywnością CPK w porównaniu z kobietami leczonymi tym samym rodzajem ablacji RF (Ryc. 10A, B). Dynamika uwalniania tych parametrów różni się w zależności od zastosowanego zabiegu ablacji. W przypadku ablacji RF stwierdza się wyższe stężenia troponiny oraz niższe aktywności CPK i CK-MB po zabiegu w porównaniu z krioablacją (Ryc. 9, 10, 11). Ta różnica pomiędzy zabiegami w stężeniu troponiny oraz aktywności enzymów z pewnością wynika z trzech faktów (i) innej kinetyki ich uwalniania podczas zabiegu (ii) innej ich lokalizacji w obrębie komórki oraz (iii) termicznej deaktywacji CK i CK-MB w trakcie zabiegów ablacji RF (Wójcik i wsp., 2011). Troponina TnT jest markerem ilościowym, związanym z aparatem kurczliwym mięśnia sercowego i w znacznie mniejszym stopniu jest rozpuszczona w cytoplazmie (Li i wsp., 2004). Jej wykrycie nie zależy od uszkodzenia komórek mięśni szkieletowych i oznacza swoiste uszkodzenie komórek serca. CPK oraz CK-MB to formy enzymów charakterystyczne dla komórek o wysokim zapotrzebowaniu na energię. Są to enzymy wykrywane w cytoplazmie komórek mięśniowych, a forma CK-MB jest charakterystyczna dla mięśnia sercowego (Aldous, 2013).

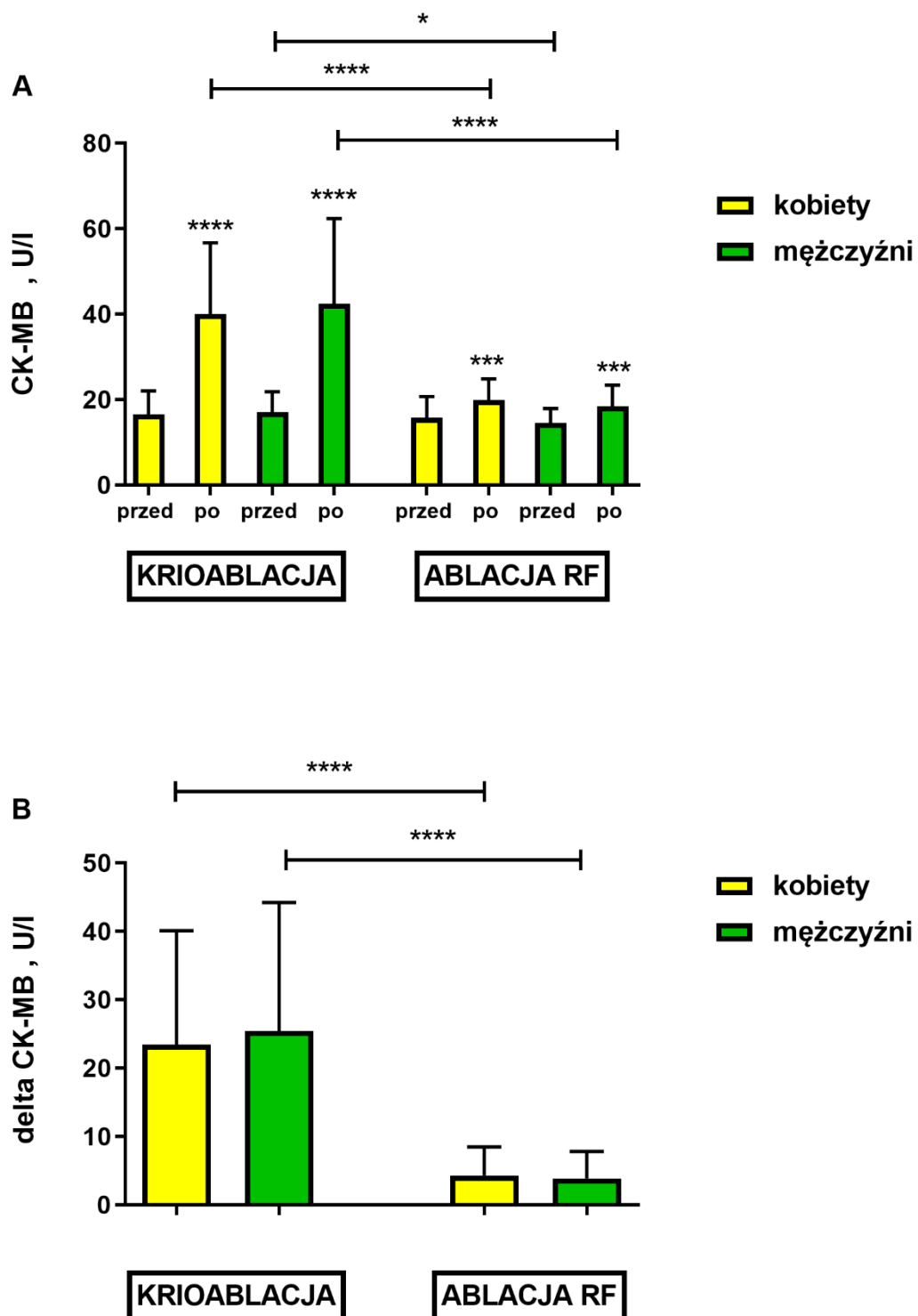
Zaobserwowano również różnice w aktywności CPK i CK-MB u pacjentów zakwalifikowanych do dwóch różnych zabiegów ablacji (Ryc. 10, 11) o czym wspomniano powyżej.



Ryc. 9 Ocena stężenia hs TnT przed i po zabiegu krioablacji oraz ablacji RF. Panel A – stężenie hs TnT (przed/po), panel B – różnica w odpowiedzi na zabieg (delta). Istotność przed vs.po: * $p < 0,05$, **** $p < 0,0001$.



Ryc. 10 Ocena aktywności CPK przed i po zabiegu krioablacji oraz ablacji RF. Panel A – aktywność CPK (przed/po), panel B – różnica w odpowiedzi na zabieg (delta). Istotność przed vs.po: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$.

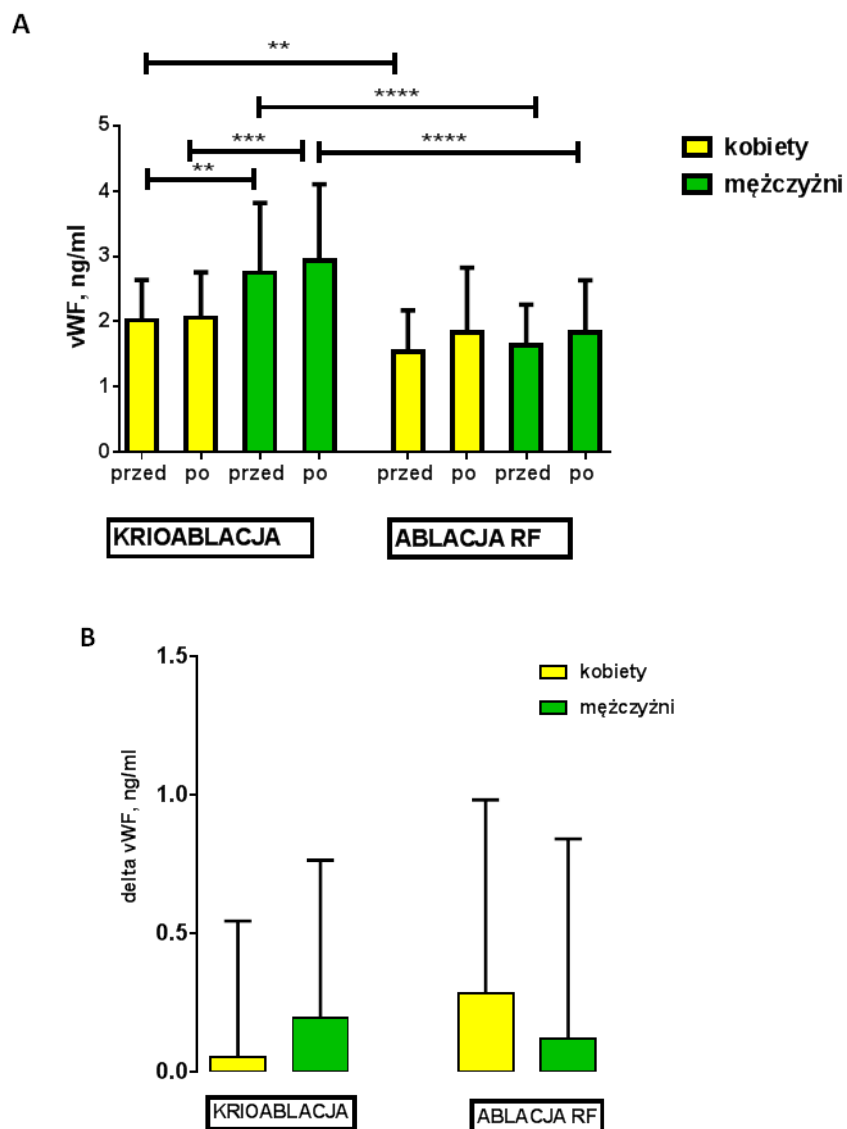


Ryc. 11 Ocena aktywności CK-MB przed i po zabiegu krioablacji oraz ablacji RF. Panel A – aktywność CK-MB (przed/po), panel B – różnica w odpowiedzi na zabieg (delta). Istotność przed vs.po: * $p < 0,05$, **** $p < 0,0001$.

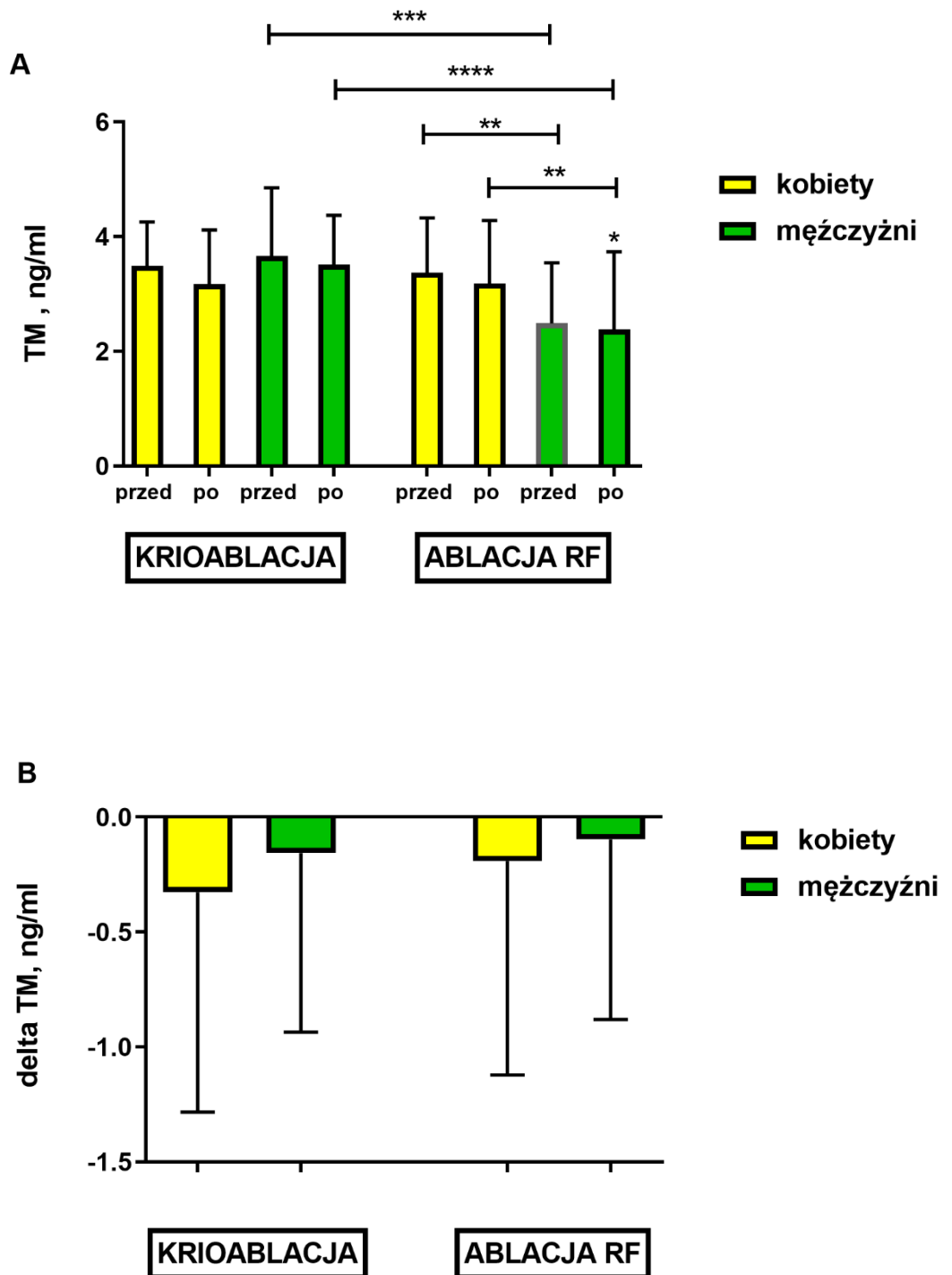
4.6. Ocena parametrów dysfunkcji śródbłonna

Obydwa zabiegi nie powodują istotnego uszkodzenia komórek śródbłonna. Jest to zauważalne oceniając typowe dla śródbłonna markery jak vWF i TM (Ryc.12A,B , Ryc.13A,B). Zabieg ablacji zmniejsza stężenie rozpuszczalnych form molekuł adhezyjnych jak sICAM-1 i sVCAM-1, co jest bardziej zaznaczone w grupie kobiet (Ryc.14B, Ryc.15B).

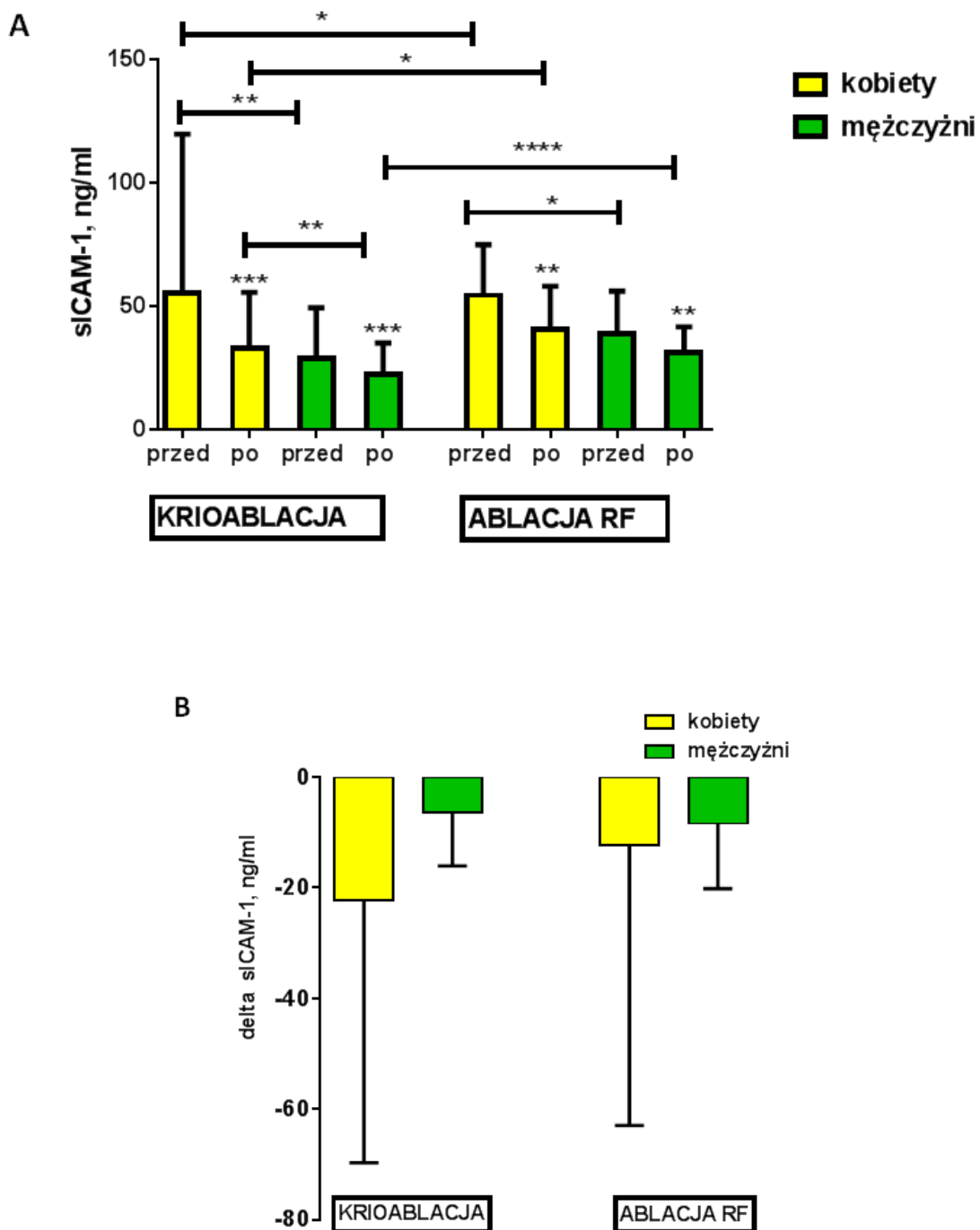
Stężenia markerów funkcji śródbłonna w aspekcie zabiegów ablacji wydają się być bardzo zróżnicowane. Brakuje jednego wyraźnego trendu, co utrudnia interpretację. Z pewnością uwidaczniają się tutaj różnice w zależności od płci, a pacjenci wykazują również duże zróżnicowanie zarówno przed jak i po zabiegu (Ryc.12A, Ryc.13A, Ryc.14A, Ryc.15A).



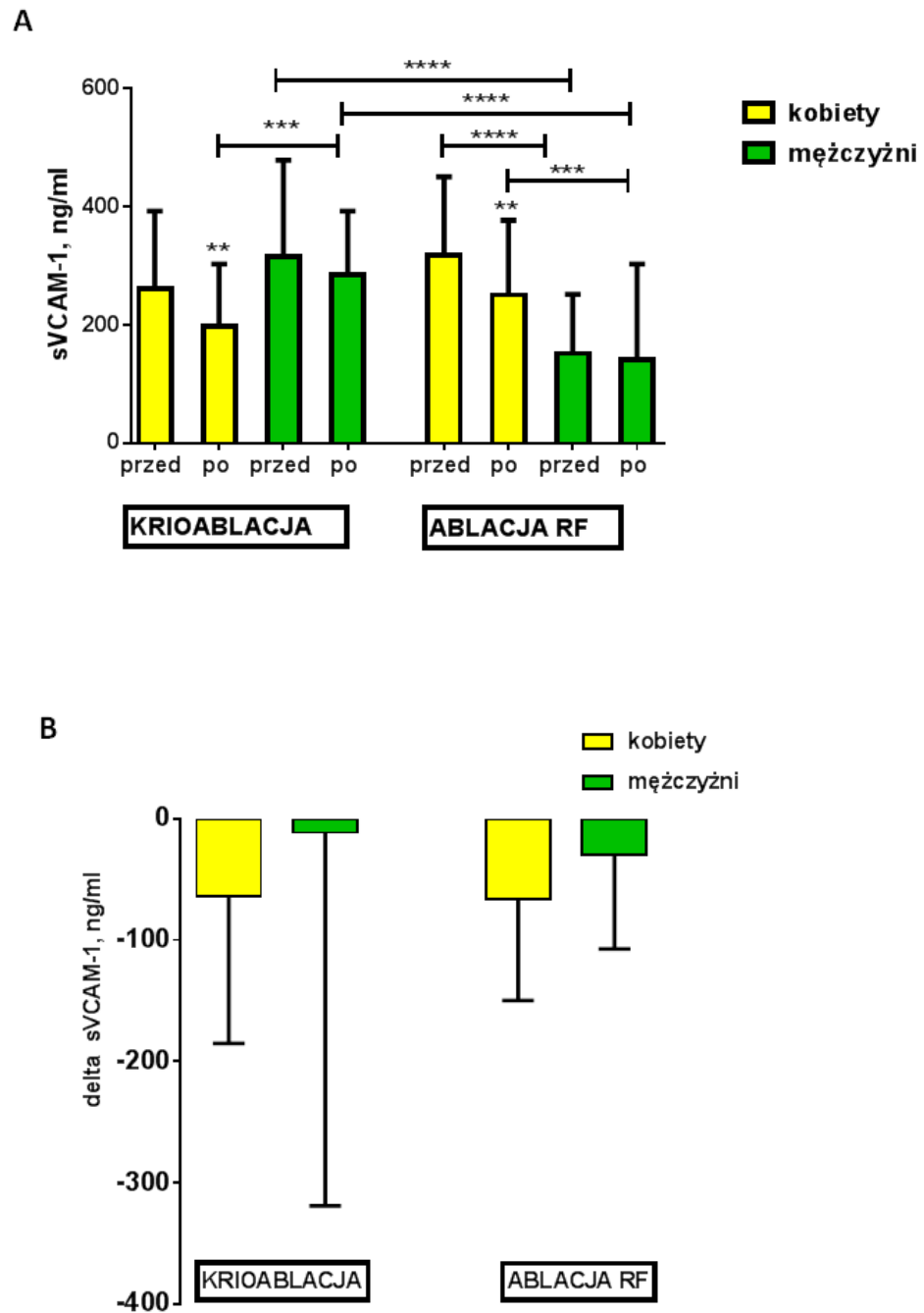
Ryc. 12 Ocena stężenia czynnika von Willebranda (vWF) przed i po zabiegu krioablacji oraz ablacji RF. Panel A – stężenie vWF (przed/po), panel B – różnica w odpowiedzi na zabieg (delta). Istotność przed vs.po: ** p<0,01, *** p<0,001, ****p<0,0001.



Ryc. 13 Ocena stężenia trombomoduliny (TM) przed i po zabiegu krioablacji oraz ablacji RF. Panel A – stężenie TM (przed/po), panel B – różnica w odpowiedzi na zabieg (delta). Istotność przed vs.po: ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$.



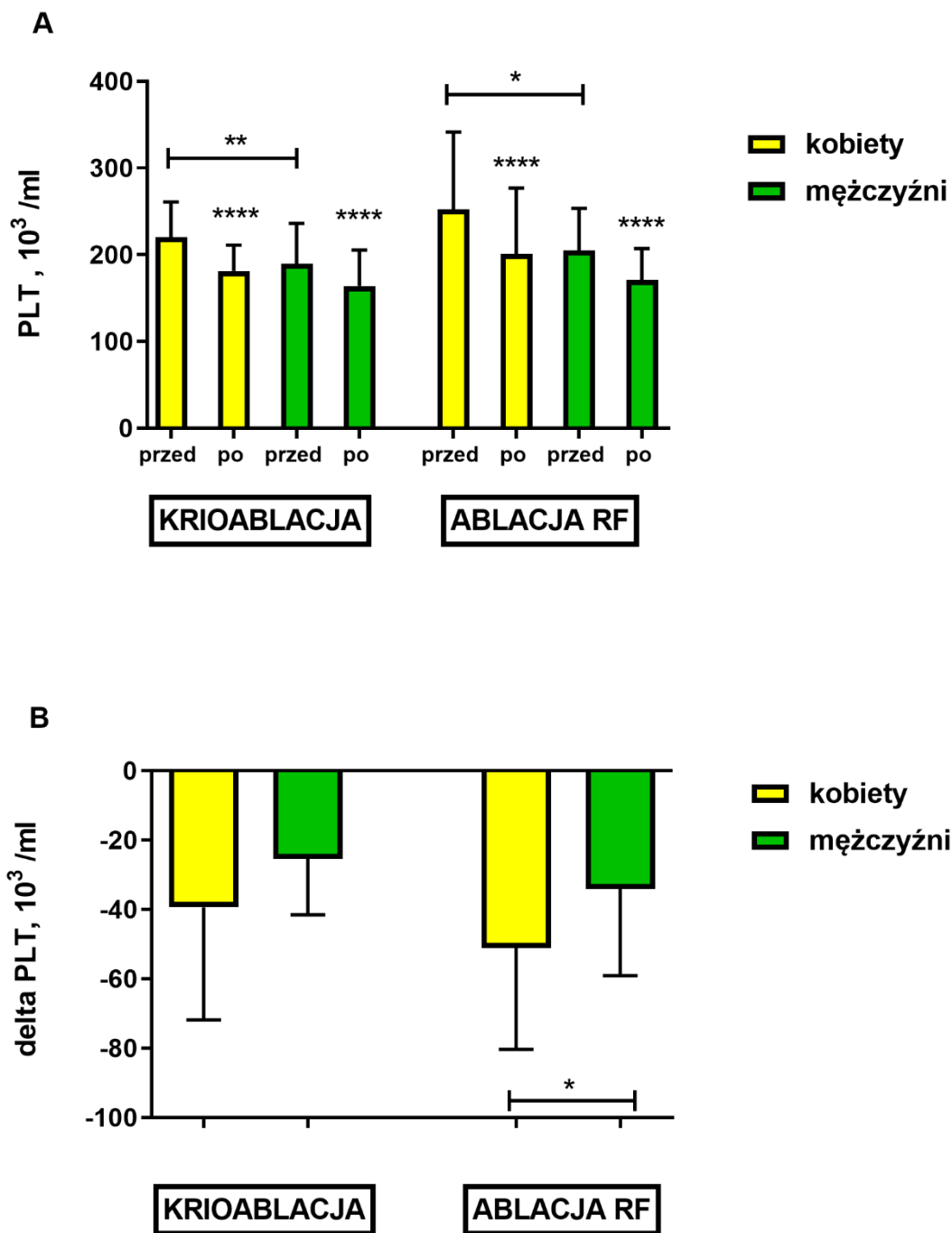
Ryc. 14 Ocena stężenia molekuly adhezyjnej sICAM-1 przed i po zabiegu krioablacji oraz ablacji RF. Panel A – stężenie sICAM-1 (przed/po), panel B – różnica w odpowiedzi na zabieg (delta). Istotność przed vs.po: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$.



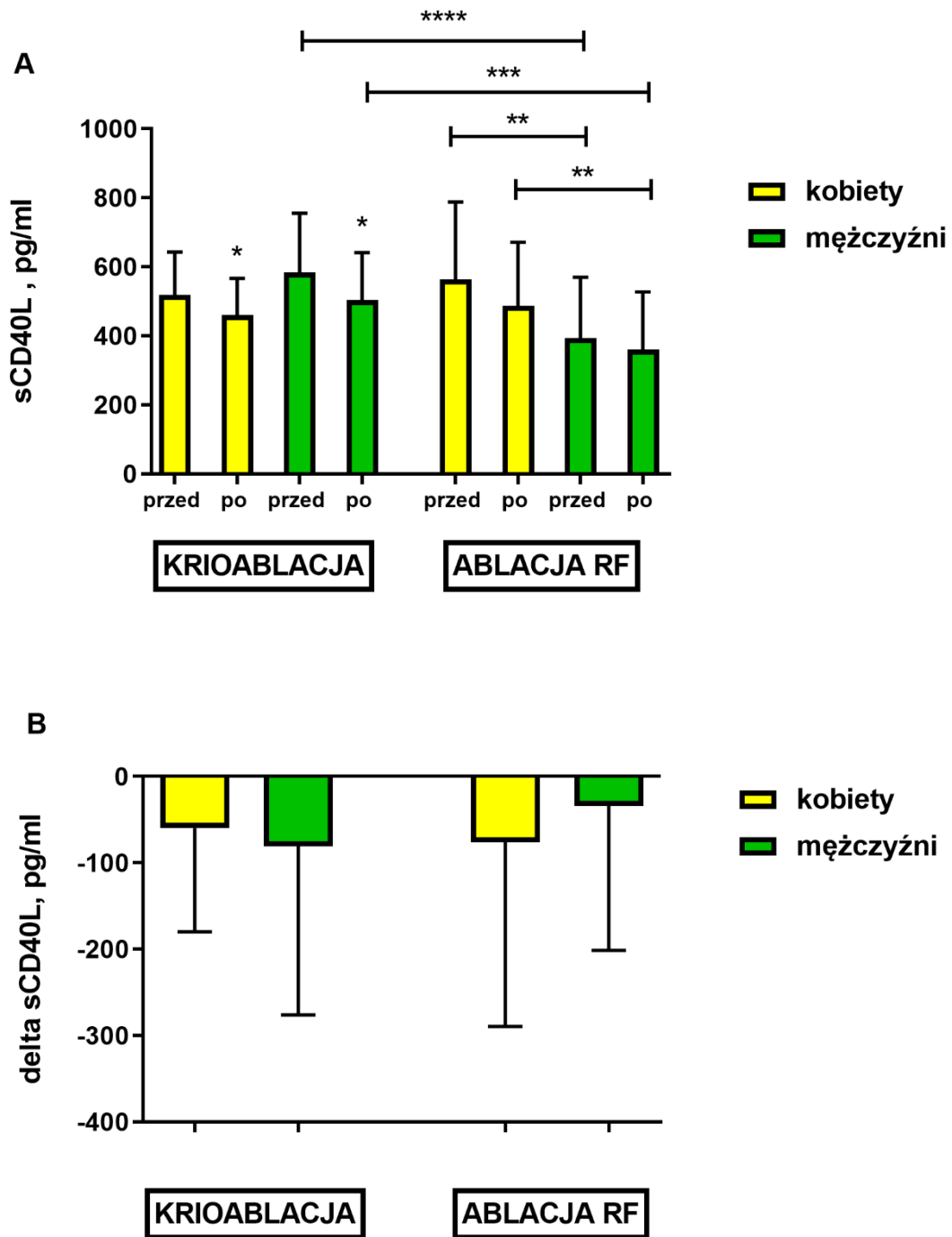
Ryc. 15 Ocena stężenia molekuly adhezyjnej sVCAM-1 przed i po zabiegu krioablacji oraz ablacji RF. Panel A – stężenie sVCAM-1 (przed/po), panel B – różnica w odpowiedzi na zabieg (delta). Istotność przed vs.po: ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$.

4.7. Ocena parametrów hemostazy

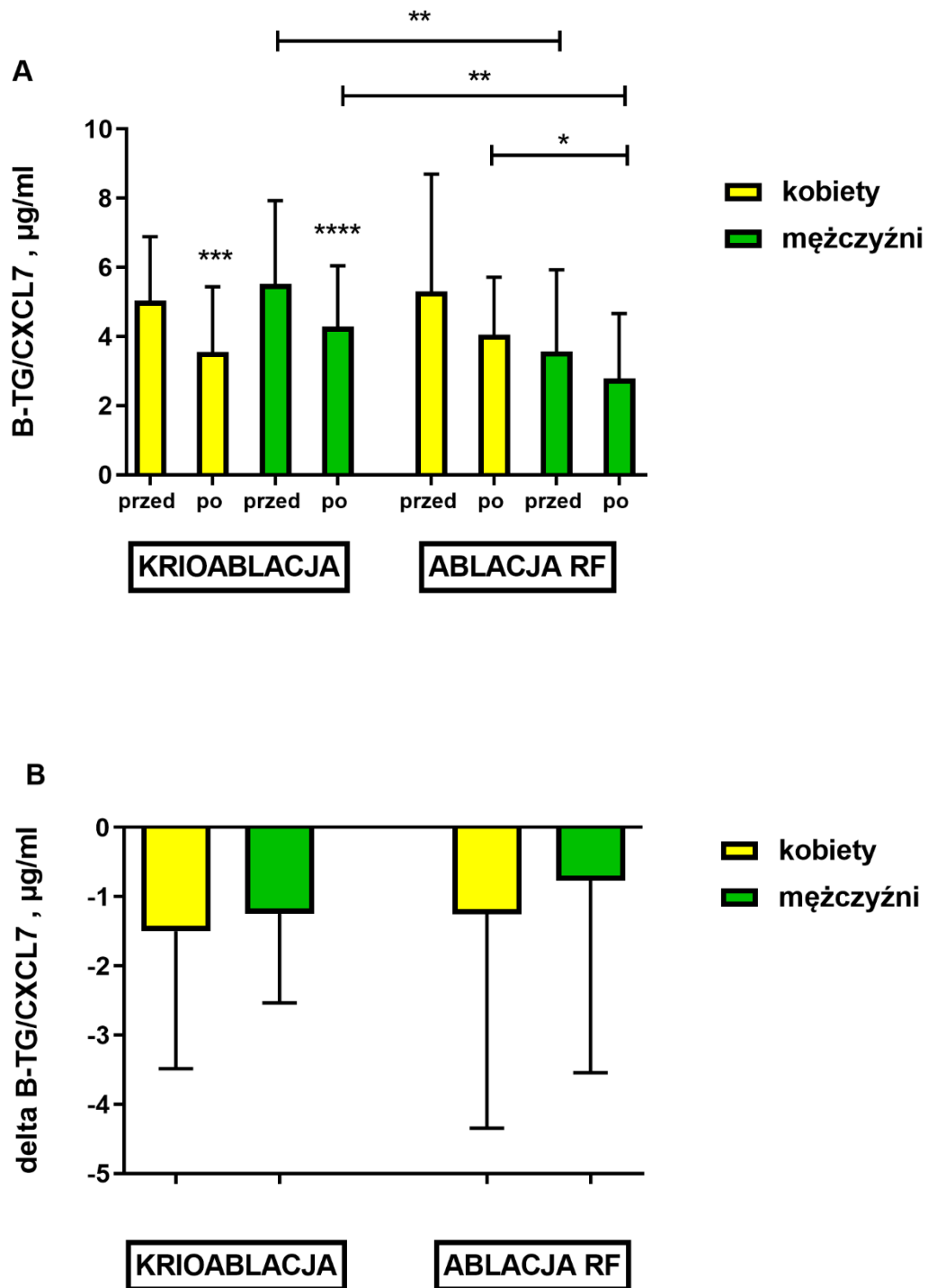
Każdy zabieg ingeruje w proces hemostazy i narusza równowagę pomiędzy procesem krzepnięcia i fibrynolizy. Po zabiegu dochodzi do aktywacji krzepnięcia. Obserwujemy spadek liczby płytek (Ryc.16) oraz charakterystycznych dla nich markerów, jak rozpuszczalny ligand sCD40L (Ryc.17) i tromboglobulina (B-TG/CXCL7) (Ryc.18). Powyższy trend jest szczególnie widoczny w przypadku zabiegu krioablacji (Ryc.17,18). Kolejnym markerem, używanym podczas procesu wykrzepiania jest fibrynogen. Zmiany są szczególnie widoczne u kobiet w obydwu rodzajach ablacji, a nie obserwuje się ich u mężczyzn (Ryc.19). Równocześnie z aktywacją krzepnięcia uaktywnia się proces fibrynolizy, co można zaobserwować poprzez wzrost stężenia D-dimerów po zabiegu (Ryc.20). Kompensacyjna aktywacja fibrynolizy jest sterowana miejscowo przez dwa przeciwstawnie działające białka t-PA oraz PAI, enzymy produkowane głównie przez śródbłonek, ale również przez inne komórki nabłonkowe. Proces fibrynolizy jest również aktywowany systemowo poprzez szybszy metabolizm, produkowanego przez wątrobę plazminogenu do plazminy. Tkankowy aktywator plazminogenu t-PA, prowadzi do degradacji fibryny (włóknika). Inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1) jest jego antagonistą. Wzrost t-PA po zabiegu nie jest wyraźnie zaznaczony (Ryc.21), jedynie obserwuje się tą zmianę u kobiet po ablacji RF (Ryc.21). Zmiany antyfibrynolitycznego PAI-1 są zdecydowanie lepiej zaznaczone po zabiegach ablacji i pokazują spadek jego stężenia (Ryc.22), wskazując na aktywację procesu fibrynolizy uruchamianą zabiegiem.



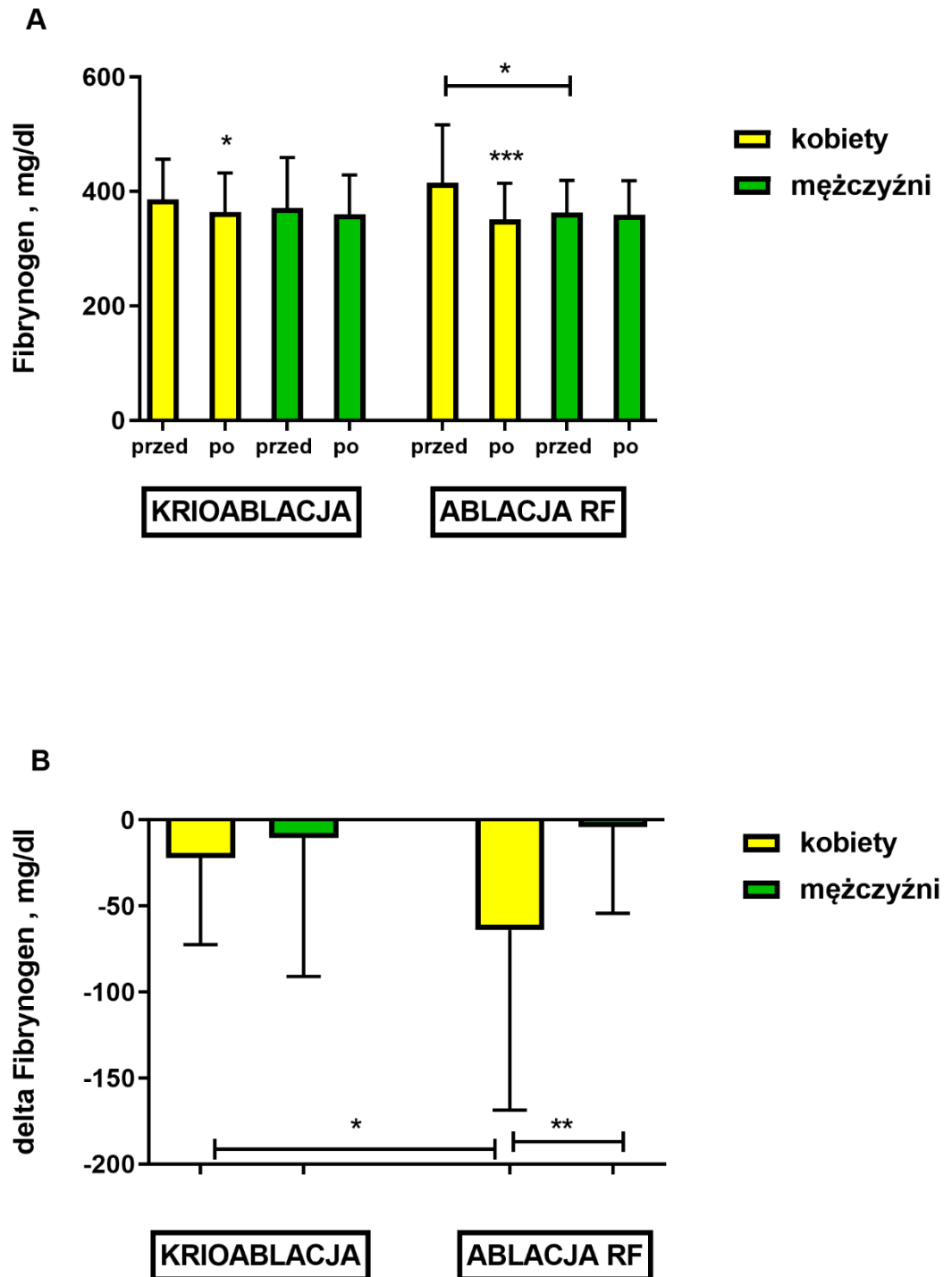
Ryc. 16 Ocena liczby płytek (PLT) przed i po zabiegu krioablacji oraz ablacji RF. Panel A – liczba PLT (przed/po), panel B – różnica w odpowiedzi na zabieg (delta). Istotność przed vs.po: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, **** $p < 0,0001$.



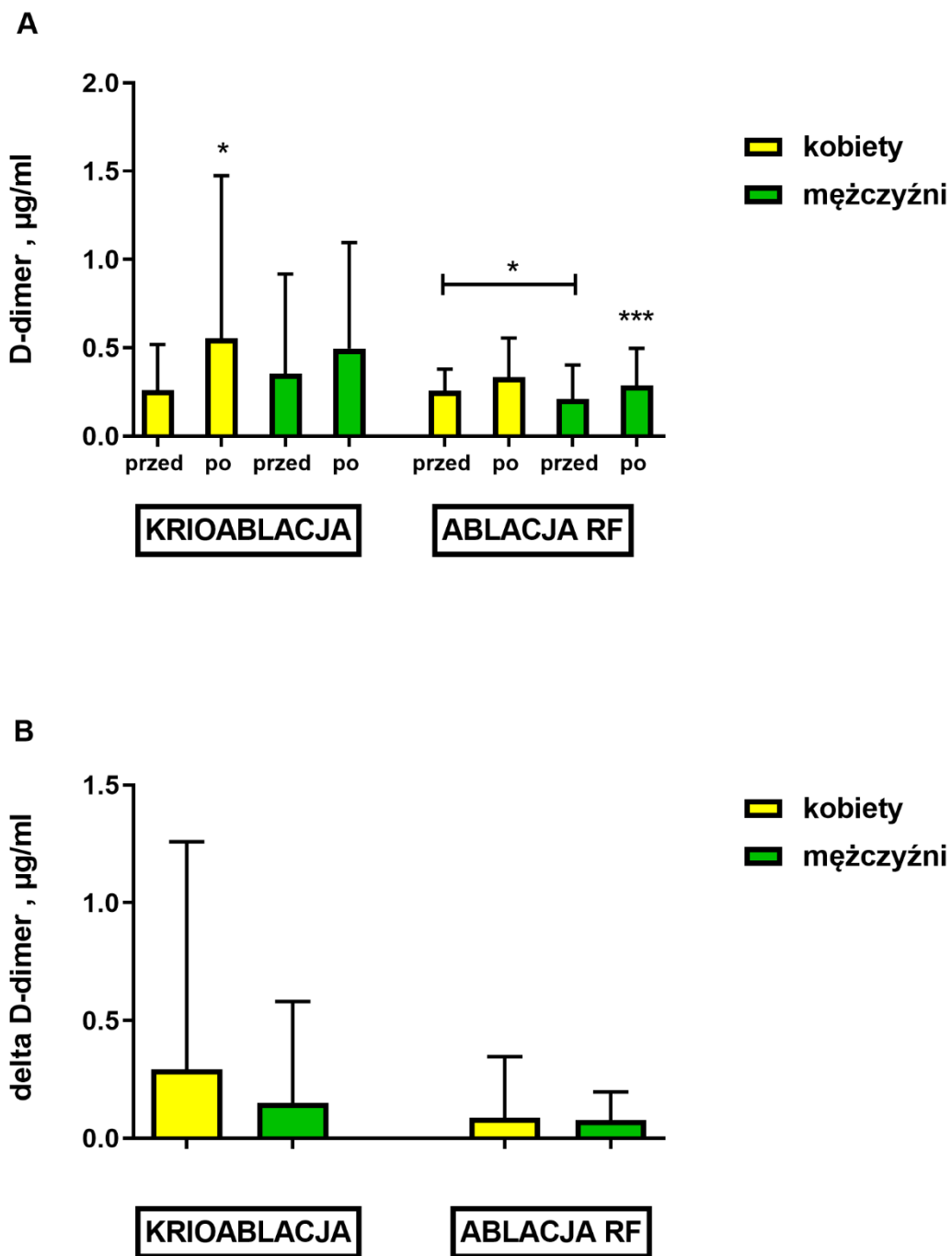
Ryc. 17 Ocena stężenia rozpuszczalnego ligandu CD40 (sCD40L) przed i po zabiegu krioablacji oraz ablacji RF. Panel A – stężenie sCD40L (przed/po), panel B – różnica w odpowiedzi na zabieg (delta). Istotność przed vs.po: * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001, **** p<0,0001.



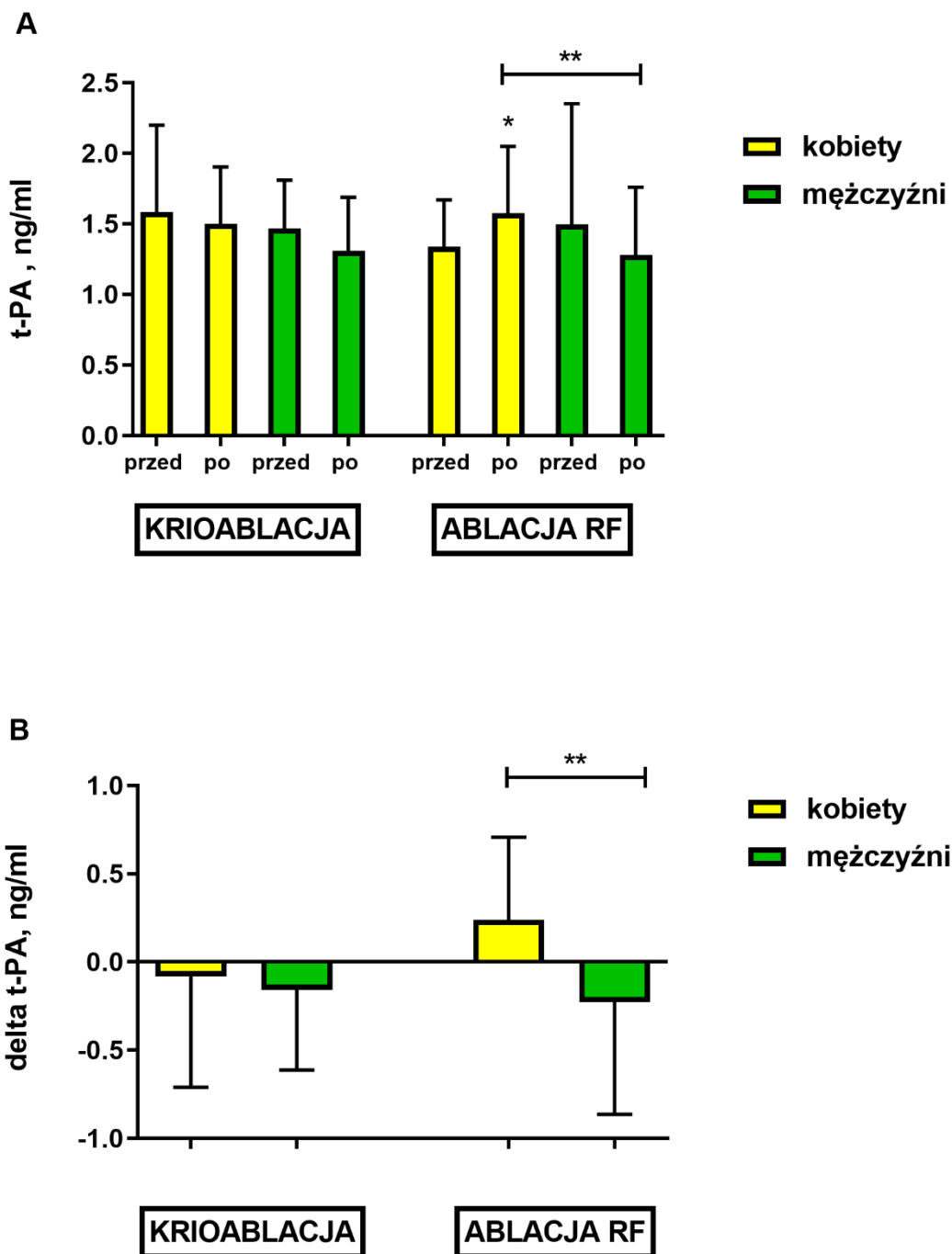
Ryc. 18 Ocena stężenia tromboglobuliny (B-TG/CXCL7) przed i po zabiegu krioablacji oraz ablacji RF. Panel A – stężenie B-TG/CXCL7 (przed/po), panel B – różnica w odpowiedzi na zabieg (delta). Istotność przed vs.po: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$.



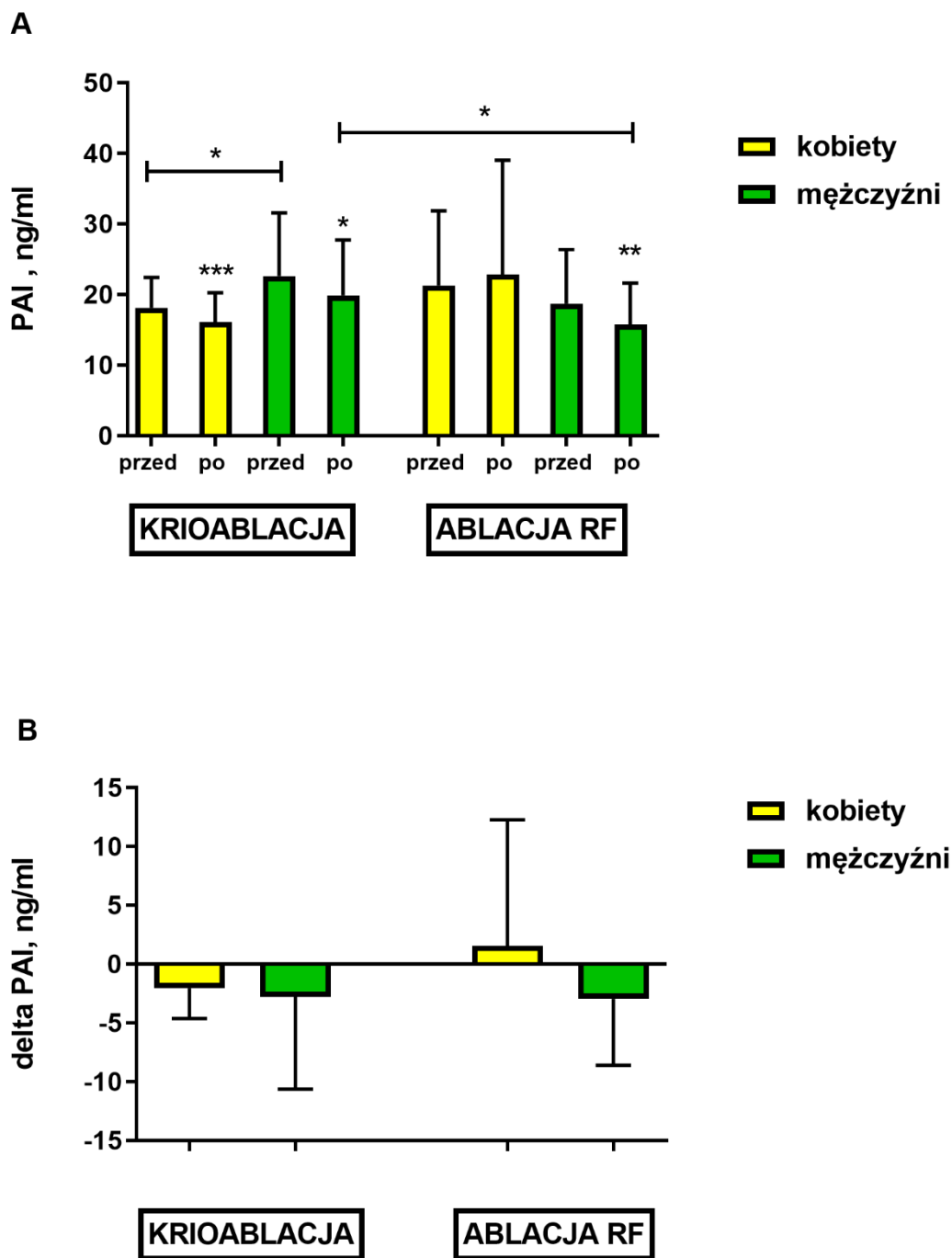
Ryc. 19 Ocena stężenia fibrynogenu przed i po zabiegu krioablacji oraz ablacji RF. Panel A – stężenie fibrynogenu (przed/po), panel B – różnica w odpowiedzi na zabieg (delta). Istotność przed vs.po: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.



Ryc. 20 Ocena stężenia D-dimerów przed i po zabiegu krioablacji oraz ablacji RF. Panel A – stężenie D-dimerów (przed/po), panel B – różnica w odpowiedzi na zabieg (delta). Istotność przed vs.po: * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$.



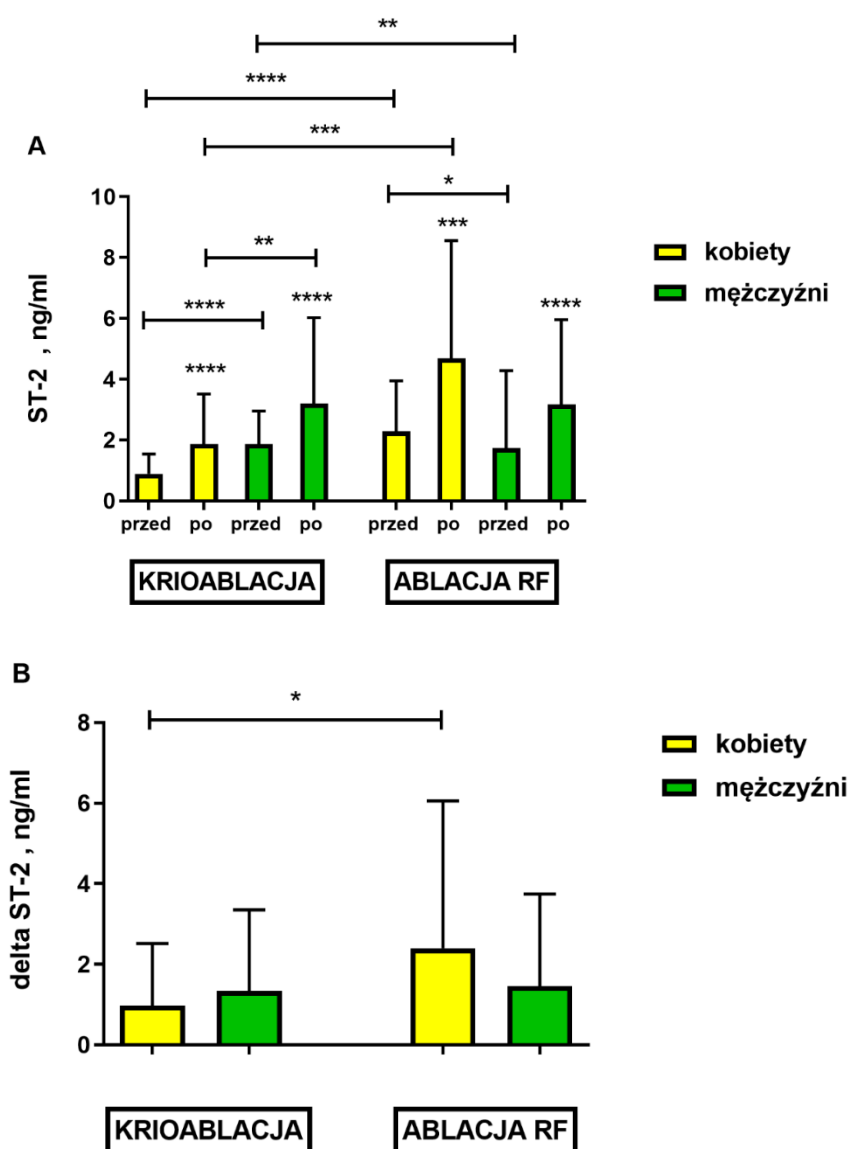
Ryc. 21 Ocena stężenia tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) przed i po zabiegu krioablacji oraz ablacji RF. Panel A – stężenie t-PA (przed/po), panel B – różnica w odpowiedzi na zabieg (delta). Istotność przed vs.po: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.



Ryc. 22 Ocena stężenia PAI-1 przed i po zabiegu krioablacji oraz ablacji RF. Panel A – stężenie PAI-1 (przed/po), panel B – różnica w odpowiedzi na zabieg (delta). Istotność przed vs.po: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

4.8. Ocena parametru chakteryzującego przeciążenie mięśnia sercowego – białka ST2

Jak pokazano w Tab. 4 zrekrutowani do zabiegu ablacji mężczyźni charakteryzowali się wyższym stężeniem białka ST2 (Tab. 4, Ryc. 23A), który jest markerem przeciążenia oraz włóknienia mięśnia sercowego. Wyższe stężenie ST2 charakteryzowało szczególnie mężczyzn zakwalifikowanych do zabiegu krioablacji (Ryc. 23A). Zarówno zabieg krioablacji jak i ablacji RF podwyższa stężenie ST2 (Ryc. 23). Wykazano również, że zabieg ablacji RF u kobiet przyczynia się do większej produkcji białka ST2 w porównaniu do krioablacji (Ryc. 23 A, 23B).



Ryc. 23 Ocena stężenia markera przeciążenia serca - ST2 przed i po zabiegu krioablacji oraz ablacji RF. Panel A – stężenie ST2 (przed/po), panel B – różnica w odpowiedzi na zabieg (delta). Istotność przed vs.po: * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001, **** p<0,0001

4.9. Analiza jednoparametryczna. Predyktory wczesnych nawrotów migotania przedsionków

Do analizy jednoparametrycznej wykorzystano dane ilościowe i jakościowe z tabeli 3. Analizę jednoparametryczną wykonano w kilku wariantach dla całej grupy pacjentów (n=114) oraz osobno dla grupy kobiet (n=54) i mężczyzn (n=60). Podzielono pacjentów na osoby z nawrotem AF i bez nawrotu AF i porównano jakimi parametrami różnią się między sobą. Ten prosty podział wynika z faktu, że obydwie zabiegi ablacji generowały porównywalny odsetek wczesnych nawrotów AF (Tab.6).

4.9.1. Predyktory wczesnych nawrotów migotania przedsionków analizowane w grupie wszystkich pacjentów (n=114)

Spośród 114 pacjentów poddanych zabiegowi ablacji u 23 osób (20%) zaobserwowano wczesne nawroty migotania przedsionków. Procent nawrotów AF był porównywalny w obydwu zabiegach ablacji (Tab. 6, Tab 7). Osoby z wczesnymi nawrotami AF charakteryzowało: (i) niższe stężenie adiponektyny, (ii) mniejsze uszkodzenie kardiomiocytów oceniane, jako indywidualna odpowiedź każdego pacjenta, będąca różnicą wartości przed vs. po zabiegu (delta) dla aktywności enzymu CPK oraz (iii) rzadsze stosowanie leków nadciśnieniowych z grupy blokerów kanału wapniowego (dihydropirydyny) (Tab. 7).

Tab. 7 Porównanie wszystkich pacjentów leczonych ablacją z wczesnymi nawrotami AF oraz bez wczesnych nawrotów AF (n=114).

Parametr	Wczesne nawroty AF	Bez wczesnych nawrotów AF
liczebność, n (%)	23 (20)	91 (80)
kobiety, n (%)	10 (19)	44 (81)
wiek, lata	61,4±9,2	62±6,8
osoby palące, n(%)	2 (9%)	3 (3%)
PARAMETRY CHARAKTERYZUJĄCE OTYŁOŚĆ		
masa ciała, kg	90,9±14,1	90,5±12,8
BMI, kg/m ²	30,9±3,6	31,1±3,5
obwód pasa, cm	102,4±11,6	101,6±12
leptyna, ng/ml	16,8±16,7	18,1±19,9
adiponektyna, µg/ml	8,4±5,7	12,4±9,0*
LAR	2,5±2,8	2,4±3,5
ZABIEG ABLACJI		
ERAF, n (%)	23 (20)	91 (80)
czas zabiegu, min	148±61	147±61
czas zabiegu krioablacji, min	96,4±25,6	103,0±28,2
czas zabiegu ablacji RF, min	188,1±48,6	201,7±42,8

Tab. 7 – kontynuacja

Parametr	Wczesne nawroty AF	Bez wczesnych nawrotów AF
czas skopii rtg, min	11,4±5,4	12,2±5,9
czas aplikacji, min	40,9±17,7	42,2±19,3
liczba aplikacji	19,8±24,1	20,4±28,4
Krioablacja, n (%)	10 (43)	50 (55)
Ablacja RF, n (%)	13 (56)	41 (45)
PARAMETRY SERCOWO-NACZYNIOWE		
objętość LA, ml	100,5±29,4	94,1±30,7
indeksowana objętość LV (LAVI), ml/m ²	48,6±13,4	45,5±13,7
EF, %	57,6±7,2	57,3±5
średni wynik CHA2DS2-VASC	1,96±1,15	1,93±1,03
średni wynik HAS-BLED	1,22±0,9	1,21±0,71
RR skurczowe, mmHg	127±13	128±12,4
RR rozkurczowe, mmHg	81±13,8	78±9,5
WSPÓLISTNIEJĄCE CHOROBY		
nadciśnienie, n (%)	16 (70)	65 (71)
choroba niedokrwienna serca, n (%)	2 (9)	12 (13)
dyslipidemia, n (%)	6 (26)	34 (37)
choroby tarczycy, n (%)	8 (35)	22 (24)
niewydolność serca, n (%)	1 (4)	4 (4)
STOSOWANE LEKI		
B-blokery, n (%)	20 (87)	74 (81)
Ca-blokery (dihydropirydyny), n(%)	1 (4)	23 (25)*
NOAC, n (%)	19 (83)	61 (67)
VKA, n (%)	4 (17)	30 (33)
statyny, n (%)	10 (43)	38 (42)
diuretyki, n (%)	6 (26)	29 (32)
ACEI, n (%)	7 (30)	29 (32)
sartany, n (%)	6 (26)	28 (31)
Leki antyarytmiczne, n (%)	10 (43)	48 (53)
BADANIA LABORATORYJNE		
Hb, g/dl	14,9±1,6	14,9±1,4
RBC, T/l	4,7±0,5	4,8±0,6
Na, mM	142,7±1,3	141,9±2,4
K, mM	4,5±0,4	4,5±0,4
glukoza, mg/dl	105±10,8	100,8±10,4
cholesterol, mg/dl	175,1±31,6	187,3±41,0
LDL, mg/dl	110,8±27,5	119,3±36,8
HDL, mg/dl	56,5±13,6	60,2±13,2
TG, mg/dl	113,3±40,5	122,5±54,0
AIAT, U/l	26,7±9,1	26,8±14,1
AspAT, U/l	23,0±3,4	24,0±7,2
GFR, ml/min	77,4±21,4	73,8±14,4
kreatynina, mg/dl	1,0±0,2	1,0±0,2
TSH, µIU/ml	1,8±1,3	2,2±2,2

Tab. 7 – kontynuacja

Parametr	Wczesne nawroty AF		Bez wczesnych nawrotów AF	
BADANIA WYKONANE PRZED I PO ZABIEGU				
Parametry	Wczesny nawrót AF		Bez nawrotu AF	
	po zabiegu	delta	po zabiegu	Delta
WBC, G/l	9,4±3,5	2,3±2,8	9,0±2,6	2,1±1,9
CRP, µg/ml	1,2±1,3	1,0±1,2	1,0±0,7	0,7±0,6
hsIL-6, pg/ml	26,1±22,6	16,7±30,0	20,6±20,8	14,2±15,1
pentraksyna, pg/ml	3,13±4,70	0,68±1,02	1,99±2,31	0,43±0,61
PLT, 10 ³ /ml	172,2±41,8	-34,6±32,6	179,3±49,9	-37,2±26,1
sCD40L, pg/ml	452,7±173,1	-70,1±163,1	450,0±155,8	-58,9±177,4
B-TG/CXCL7, µg/ml	3,1±1,8	-1,5±1,9	3,8±1,9	-1,1±2,4
fibrynogen, mg/dl	381,4±88,2	-3,8±59,7	353,2±56,0	-28,0±78,4
D-Dimery, mg/dl	0,5±0,7	0,2±0,8	0,4±0,5	0,1±0,5
t-PA, ng/ml	1,5±0,5	-0,1±0,8	1,4±0,4	-0,06±0,5
PAI-1, ng/ml	19,3±7,8	-1,51±7,2	18,1±9,9	-1,8±7,3
Troponina hs, ng/l	1,1±0,6	1,1±0,6	1,3±0,6	1,2±0,6
CPK, U/l	214,2±97,3	63,9±95,5	262,1±140,1	124,7±124,7*
CK-MB, U/l	25,0±9,1	9,6±10,3	32,1±18,9	16,1±17,6
vWF, ng/ml	2,2±1,0	0,3±0,5	2,1±1,0	0,08±0,7
TM, ng/ml	3,21±0,94	-0,03±0,52	3,01±1,20	-0,24±0,92
sICAM-1, ng/ml	44,6±52,0	8,0±55,5	36,9±32,3	-10,7±40,8
sVCAM-1, ng/ml	224,6±176,2	-28,3±114,6	239,1±189,6	-24,3±187,8
ST-2, ng/ml	4,0±3,6	2,2±3,3	2,9±2,7	1,3±2,2

* - istotność statystyczna *p<0,05

4.9.2 Predyktory wczesnych nawrotów AF u kobiet (n=54)

Spośród 54 kobiet poddanych zabiegowi ablacji u 10 osób (19%) zaobserwowano wczesne nawroty migotania przedsionków. Procent nawrotów AF był porównywalny w obydwu zabiegach ablacji (Tab. 8).

Kobiety z wczesnymi nawrotami AF charakteryzował: (i) większy stan zapalny oceniony stężeniem pentraksyny po zabiegu oraz (ii) wyższa wartość sICAM-1 oceniana, jako indywidualna odpowiedź każdego pacjenta, będąca różnicą stężenia przed vs. po zabiegu (delta) (Tab. 8).

Tab. 8 Porównanie populacji kobiet z wczesnymi nawrotami AF oraz bez wczesnych nawrotów AF (n=54).

Parametr	Wczesne nawroty AF	Bez wczesnych nawrotów AF
liczebność, n (%)	10 (19)	44 (82)
wiek, lata	64,3±7,7	63,7±6,1
osoby palące, n(%)	0 (0)	2 (2)
PARAMETRY CHARAKTERYZUJĄCE OTYŁOŚĆ		
masa ciała, kg	83,2±10,6	84,4±12,9

Tab. 8 - kontynuacja

Parametr	Wczesne nawroty AF	Bez wczesnych nawrotów AF
BMI, kg/m ²	30,4±3,7	31,7±4,4
obwód pasa, cm	96,1±7,5	98,7±13,3
leptyna, ng/ml	29,9±17,9	30,9±21,4
adiponektyna, µg/ml	9,8±6,6	13,2±9,4
LAR	4,3±3,5	3,7±3,8
ZABIEG ABLACJI		
ERAF n (% wszystkich pacjentów)	10 (19)	0 (0)
czas zabiegu, min	139,0±64,4	147,5±61,6
czas zabiegu krioablacji, min	97,0±32,1	106,8±30,2
czas zabiegu ablacji RF, min	181,0±62,5	201,1±50,1
czas skopii rtg, min	11,4±5,7	12,5±6,2
czas aplikacji, min	35,1±10,8	42,0±18,2
liczba aplikacji	23,0±33,3	25,1±39,5
Krioablacja, n (%)	5 (50)	25 (57)
Ablacja RF, n (%)	5 (50)	19 (43)
PARAMETRY SERCOWO-NACZYNIOWE		
objętość LA, ml	91,8±27,2	94,3±25,1
indeksowana objętość LA(LAVI), ml/m ²	46,7±11,4	48,7±12,0
EF, %	58,1±2,8	58,1±3,2
średni wynik CHA ₂ DS ₂ -VASC	2,4±1,3	2,4±1,0
średni wynik HAS-BLED	1,3±1,1	1,3±0,7
RR skurczowe, mmHg	130±14,6	129±13,6
RR rozkurczowe, mmHg	78±12,4	77±9,3
WSPÓLISTNIEJĄCE CHOROBY		
nadciśnienie, n (%)	7 (70)	32 (59)
choroba niedokrwienna serca, n (%)	1 (10)	2 (4)
dyslipidemia, n (%)	4 (40)	21 (48)
choroby tarczycy, n (%)	5 (50)	14 (32)
niewydolność serca, n (%)	0 (0)	1 (2)
STOSOWANE LEKI		
B-blokery, n (%)	9 (90)	38 (86)
Ca-blokery (dihydropirydyny), n(%)	0 (0)	11 (25)
NOAC, n (%)	7 (70)	26 (59)
VKA, n (%)	3 (30)	18 (41)
statyny, n (%)	5 (50)	18 (41)
diuretyki, n (%)	3 (30)	13 (29)
ACEI, n (%)	3 (30)	15 (34)
sartany, n (%)	4 (40)	11 (25)
Leki antyarytmiczne, n (%)	5 (50)	25 (57)
BADANIA WYKONANE PRZED ZABIEGIEM		
Hb, g/dl	13,7±1,4	14,2±1,0

Tab. 8 - kontynuacja

Parametr	Wczesne nawroty AF		Bez wczesnych nawrotów AF	
RBC, T/l	4,4±0,4		4,7±0,6	
Na, Mm	143±1,6		142,0±2,7	
K, Mm	4,6±0,2		4,5±0,4	
glukoza, mg/dl	104,3±8,2		100,0±10,2	
cholesterol, mg/dl	187,1±27,9		199,3±39,1	
LDL, mg/dl	118,5±27,4		126,1±37,3	
HDL, mg/dl	60,4±16,6		66,7±13,5	
TG, mg/dl	118,7±49,9		119,1±53,7	
AIAT, U/l	24,2±5,3		23,1±10,7	
AspAT, U/l	22,8±3,0		23,3±7,3	
GFR, ml/min	72,3±18,5		66,9±13,7	
kreatynina, mg/dl	0,9±0,2		0,9±0,2	
TSH, µU/ml	2,2±1,5		2,7±2,6	
INR	1,6±0,7		1,9±0,8	
ST2, ng/ml	2,3±2,4		1,3±1,0	
BADANIA WYKONANE PRZED I PO ZABIEGU				
Parametry	Wczesny nawrót AF		Bez nawrotu AF	
	po zabiegu	delta	po zabiegu	delta
WBC, G/l	8,6±2,9	1,6±2,1	9,3±3,1	2,3±2,2
CRP, µg/ml	1,0±0,6	0,7±0,5	1,1±0,7	0,8±0,8
hsIL-6, pg/ml	23,6±19,9	20,0±19,9	20,0±15,7	15,7±15,8
pentaksyna, pg/ml	5,1±6,8	0,8±1,5	1,7±0,4*	0,5±0,4
PLT, 10 ³ /ml	177,7±40,5	-40,7±36,6	192,6±58,0	-45,3±30,5
sCD40L, pg/ml	410,0±164,1	-139,5±139,7	485,9±139,0	-50,5±169,1
B-TG/CXCL7, µg/ml	3,2±1,9	-1,2±1,5	3,9±1,8	-1,4±2,7
fibrynogen, mg/dl	381,5±102,1	-34,4±47,9	352,6±54,8	-42,2±87,2
D-Dimery, mg/dl	0,5±1,2	0,5±1,2	0,2±0,6	0,2±0,6
t-PA, ng/ml	1,7±0,5	0,1±0,7	1,5±0,4	0,05±0,6
PAI-1, ng/ml	1,8±8,2	0,06±7,1	19,3±12,3	-0,6±7,7
Troponina hs, ng/l	1,1±0,5	1,1±0,5	1,3±0,8	1,3±0,8
CPK, U/l	222,4±115,8	100,6±85,3	264,5±117,9	139,1±117,9
CK-MB, U/l	26,4±8,0	10,3±10,2	32,1±17,5	15,9±16,8
vWF, ng/ml	2,3±0,9	0,37±0,65	1,9±0,8	0,11±0,58
TM, ng/ml	3,0±0,6	-0,01±0,3	3,2±1,1	-0,3±1,0
sICAM-1, ng/ml	39,3±25,9	0,8±14,1	41,0±33,7	-22,2±52,6*
sVCAM-1, ng/ml	195,7±112,1	-72,9±97,3	226,5±119,5	-63,3±107,9
ST-2, ng/ml	4,2±4,6	1,9±4,2	2,9±2,8	1,5±2,4

* - istotność statystyczna *p<0,05

4.9.3. Predyktory wczesnych nawrotów AF u mężczyzn (n=60)

Spośród 60 mężczyzn poddanych zabiegowi ablacji u 13 osób (22%) zaobserwowano wczesne nawroty migotania przedsionków. Procent nawrotów AF był porównywalny w obydwu zabiegach ablacji (Tab. 9).

W grupie mężczyzn z wczesnymi nawrotami AF obserwowano wyższe wartości ST2 ocenianego, jako indywidualna odpowiedź każdego pacjenta, wyrażona, jako różnica stężeń przed vs. po zabiegu (delta) (Tab. 9).

Tab. 9 Porównanie populacji mężczyzn z wczesnymi nawrotami AF oraz bez wczesnych nawrotów AF (n=60).

Parametr	Wczesne nawroty AF	Bez wczesnych nawrotów AF
liczebność, n (%)	13 (22)	47 (78)
wiek, lata	59,1±9,9	60,5±7,1
osoby palące, n(%)	2 (15)	1 (2)
PARAMETRY CHARAKTERYZUJĄCE OTYŁOŚĆ		
masa ciała, kg	96,8±13,9	96,2±9,9
BMI, kg/m ²	31,3±3,5	30,6±2,3
obwód pasa, cm	107,3±12,1	104,4±10,0
leptyna, ng/ml	6,8±4,3	6,1±6,4
adiponektyna, µg/ml	7,2±4,9	11,7±8,7
LAR	1,14±0,786	1,13±2,557
ZABIEG ABLACJI		
ERAF %	13 (22)	
czas zabiegu, min	155,3±59,8	147,4±60,6
czas zabiegu krioablacji, min	95,8±21,1	99,2±26,0
czas zabiegu ablacji RF, min	192,5±42,0	202,3±36,7
czas skopii rtg, min	11,3±5,4	11,9±5,6
czas aplikacji, min	45,2±20,9	42,5±20,4
liczba aplikacji	17,1±13,7	16,2±10,9
Krioablacja, n (%)	5 (38)	25 (53)
Ablacja RF, n (%)	8 (62)	22 (47)
PARAMETRY SERCOWO-NACZYNIOWE		
objętość LA, ml	106,8±30,	93,9±35,1
indeksowana objętość LV(LAVI), ml/m ²	49,9±15,0	42,8±14,6
EF, %	57,2±9,7	56,6±6,2
średni wynik CHA2DS2-VASC	1,6±1,0	1,5±0,9
średni wynik HAS-BLED	1,1±0,8	1,1±0,6
RR skurczowe, mmHg	125±11,9	127±11,2
RR rozkurczowe, mmHg	83±15,0	80±9,5
WSPÓLISTNIEJĄCE CHOROBY		
nadciśnienie, n(%)	9 (69)	33 (70)
choroba niedokrwienności serca, n(%)	1 (8)	10 (21)
dyslipidemia, n(%)	2 (15)	13 (28)

Tab. 9 - kontynuacja

Parametr	Wczesne nawroty AF		Bez wczesnych nawrotów AF	
choroby tarczycy, n(%)	3 (23)		8 (17)	
niewydolność serca, n(%)	1 (8)		3 (6)	
STOSOWANE LEKI				
B-blokery, n(%)	11(85)		36 (77)	
Ca-blokery (dihydropirydyny), n(%)	1 (8)		12 (26)	
NOAC, n(%)	12 (92)		35 (74)	
VKA, n(%)	1 (8)		12 (26)	
statyny, n(%)	5 (38)		20 (43)	
diuretyki, n(%)	3 (23)		16 (34)	
ACEI, n(%)	4 (31)		14 (30)	
sartany, n(%)	2 (15)		17 (36)	
Leki antyarytmiczne, n (%)	6 (46)		23 (49)	
BADANIA WYKONANE PRZED ZABIEGIEM				
Hb, g/dl	15,8±0,9		15,4±1,5	
RBC, T/l	4,9±0,4		4,9±0,5	
Na, Mm	142,5±1,0		141,9±2,1	
K, mM	4,5±0,4		4,5±0,3	
glukoza, mg/dl	105,5±12,7		101,4±10,6	
cholesterol, mg/dl	165,9±32,2		176,1±39,9	
LDL, mg/dl	104,8±27,1		113,0±35,6	
HDL, mg/dl	53,5±10,5		54,1±9,7	
TG, mg/dl	109,2±33,2		125,6±54,8	
AIAT, U/l	28,5±11,1		30,3±16,0	
AspAT, U/l	23,1±3,8		24,7±7,1	
GFR, ml/min	81,2±23,4		80,3±11,9	
kreatynina, mg/dl	1,1±0,2		1,0±0,1	
TSH, µU/ml	1,5±1,1		1,7±1,8	
INR	1,4±0,5		1,6±0,7	
ST2, ng/ml	1,3±0,6		1,9±2,2	
BADANIA WYKONANE PRZED I PO ZABIEGU				
Parametry	Wczesny nawrót AF		Bez nawrotu AF	
	po zabiegu	delta	po zabiegu	delta
WBC, G/l	9,9±3,8	2,9±3,3	8,9±2,0	1,9±1,5
CRP, µg/ml	1,4±1,6	1,2±1,6	0,8±0,6	0,6±0,5
hsIL-6, pg/ml	28,6±24,3	14,6±34,5	21,0±25,0	12,4±14,3
pentraksyna, pg/ml	1,6±0,5	0,6±0,3	2,3±3,2	0,4±0,8
PLT, 10 ³ /ml	168,0±43,9	-29,9±29,8	167,1±38,0	-29,8±18,7
sCD40L, pg/ml	485,7±179,0	-23,8±166,8	416,4±164,4	-66,8±186,4
B-TG/CXCL7, µg/ml	3,0±1,8	-1,7±2,3	3,7±2,0	-0,8±2,1
fibrynogen, mg/dl	381,3±80,4	19,7±58,6	353,7±57,8	-14,7±67,3
D-Dimery, mg/dl	0,3±0,2	0,07±0,1	0,4±0,5	0,1±0,3
t-PA, ng/ml	1,4±0,6	-0,3±0,8	1,3±0,4	-0,16±0,5
PAI-1, ng/ml	20,6±7,6	-2,7±7,3	17,0±7,0	-2,9±6,7
Troponina hs, ng/l	1,2±0,6	1,2±0,6	1,2±0,5	1,2±0,5

Tab. 9 - kontynuacja

Parametr	Wczesne nawroty AF		Bez wczesnych nawrotów AF	
BADANIA WYKONANE PRZED I PO ZABIEGU				
Parametry	Wczesny nawrót AF		Bez nawrotu AF	
	po zabiegu	delta	po zabiegu	delta
CPK, U/l	206,4±84,5	35,7±96,4	259,7±159,4	111,2±130,6
CK-MB, U/l	23,8±10,1	9,0±10,8	32,1±20,4	16,2±18,5
vWF, ng/ml	2,2±1,0	0,2±0,5	2,4±1,2	0,06±0,7
TM, ng/ml	3,4±1,1	-0,04±0,7	2,8±1,3	-0,15±0,8
sICAM-1, ng/ml	48,6±66,5	13,4±73,7	33,1±30,7	0,03±20,6
sVCAM-1, ng/ml	246,9±215,1	6,0±118,5	250,8±238,0	12,3±235,2
ST-2, ng/ml	3,8±2,8	2,5±2,6	3,0±2,8	1,1±1,9*

* - istotność statystyczna *p<0,05

4.10. Analiza wieloparametryczna

Analiza wieloparametryczna podobnie jak jednoparametryczna została wykonana u wszystkich pacjentów oraz osobno u kobiet i mężczyzn. Miała na celu wytypowanie kilku parametrów, które charakteryzują pacjenta z wczesnymi nawrotami AF. W przypadku naszych danych udało się zbudować trzy modele regresji logistycznej tylko w przypadku grupy mężczyzn (Tab. 10).

4.10.1 Model regresji logistycznej - predyktory wczesnych nawrotów AF u mężczyzn

Model regresji logistycznej jest modelem matematycznym, w celu opisanego wpływu kilku zmiennych $x_1, x_2 \dots x_k$ (zarówno ilościowych, jak i jakościowych) na dychotomiczną (dwudzielną) zmienną y , jak wczesny nawrót migotania przedsionków, bądź jego brak. Model może opisywać wartości prawdopodobieństwa, które określają ryzyko wczesnego nawrotu arytmii. W przypadku konkretnego modelu, im większa jest jego wiarygodność, tym większe prawdopodobieństwo, że wartości zmiennej zależnej pojawią się w próbie.

Jedynie w grupie mężczyzn udało się zbudować trzy modele regresji logistycznej. Poniżej w tabeli 10 przedstawiam model o najlepszej klasyfikacji.

Model powstał w oparciu o trzy zmienne. Parametrami istotnymi statystycznie okazały się w grupie z wczesnym nawrotem migotania przedsionków: ST2 delta (p=0,011), leki nadciśnieniowe z grupy blokerów kanału wapniowego (dihydropirydyny) (p<0,05), papierosy (p=0,042). Jednostkowy iloraz szans dla ST2 delta (różnica przed/po zabiegu) wynosił 1,68. 95% przedziały ufności wyznaczone dla odpowiednich ilorazów szans nie zawierają 1, zatem można wysnuć

przypuszczenie, że wraz ze wzrostem ST2 delta, rośnie szansa na wystąpienie wczesnego nawrotu migotania przedsionków. Drugim parametrem, który uzyskał istotność statystyczną było stosowanie leków nadciśnieniowych z grupy dihydropirydynowych blokerów kanału wapniowego (dihydropirydyny) ($p=0,049$). Jednostkowy iloraz szans dla blokerów kanału wapniowego wynosił 0,042. 95% przedziały ufności wyznaczone dla odpowiednich ilorazów szans zawierają 1, zatem można wysnuć przypuszczenie, że wraz ze wzrostem stosowania blokerów kanału wapniowego maleje szansa na wystąpienie wczesnego nawrotu migotania przedsionków. Trzecim istotnym parametrem jest palenie papierosów ($p=0,042$). Jednostkowy iloraz szans dla palenia papierosów wynosił 39,25. 95% przedziały ufności wyznaczone dla odpowiednich ilorazów szans nie zawierają 1, zatem można wysnuć przypuszczenie, że wraz ze wzrostem częstości palenia papierosów wzrasta szansa na wystąpienie wczesnego nawrotu migotania przedsionków. Zaproponowany model dość dobrze klasyfikuje osoby do grupy bez wczesnych nawrotów AF, gdyż jego swoistość wynosi 95,74%, co wskazuje na to, że osoby bez nawrotów arytmii w ponad 90% są prawidłowo klasyfikowane jako osoby, których zabieg ablacji był skuteczny. Niestety, model ma niską czułość, która wynosi 30,77%. Model zbudowany w oparciu o metody regresji logistycznej jest odpowiedni dla klasyfikacji osób bez nawrotów (wysoka swoistość), natomiast czułość poniżej 31% nie jest zadowalająca, gdyż wykrywalność osób z wczesnym nawrotem AF jest niska.

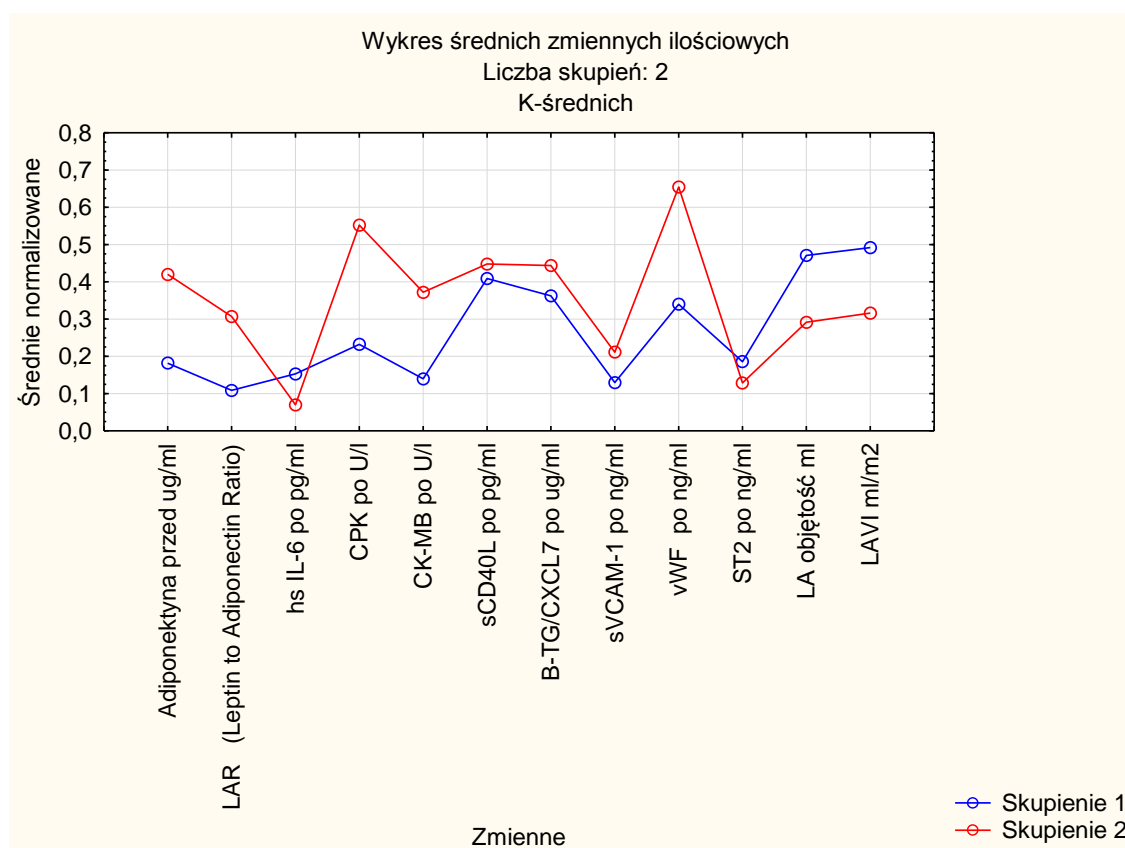
Tab. 10 Model regresji logistycznej czynników ryzyka wczesnych nawrotów AF w grupie mężczyzn.

p	Iloraz szans (OR)	Zmienne istotne	Iloraz szans	95 % CL	Klasyfikacja przypadków
$p=0,0021$	10	ST2 delta ($p=0,011$), Ca bloker (dihydropirydyny) ($p<0,05$), papierosy ($p=0,042$)	1,68 0,042 39,25	1,115 – 2,536 0,002 - 1,071 1,050– 1467,8	% poprawnych 81,7 czułość: 30,8% swoistość: 95,7%

4.10.2. Analiza skupień w ocenie wczesnych nawrotów migotania przedsionków

Analiza skupień została wykonana u wszystkich pacjentów. Analiza skupień (klasteryzacja) jest narzędziem analizy danych, której celem jest ułożenie, klasyfikacja elementów we względnie jednorodnie klasy (grupy) w taki sposób, aby

stopień powiązania elementów z pozostałymi elementami należącymi do tej samej klasy (grupy) był jak największy, a z obiektami z pozostałych klas jak najmniejszy. Jedną z kategorii analizy skupień jest grupa metod k-średnich (ang. *k-means*), w której grupowanie polega na wstępnym podzieleniu populacji na z góry założoną liczbę klas (tzw. skupień). Analizę skupień wykonano w oparciu o zmienne przedstawione w tabeli 3. Na podstawie powyższych zmiennych stworzono model dwóch skupień za pomocą metody k - średnich, kwalifikujących pacjentów bez nawrotu (skupienie 1, niebieska linia na rycinie 24) i z nawrotem migotania przedsionków (skupienie 2, czerwona linia na rycinie 24) (Ryc. 24).



Ryc. 24 Wartości średnie zmiennych według skupień za pomocą metody k-średnich, przedstawiająca skupienie 1 (grupa bez wczesnego nawrotu AF) oraz skupienie 2 (z wczesnym nawrotem AF).

Wynikami naszej analizy są 2 skupienia powstałe w oparciu o 12 zmiennych (Ryc. 24). Prezentowane wyniki klasyfikacji wskazują na niską swoistość oraz wartość predykcyjną dodatnią na poziomie 24%, co wskazuje że prezentowany model skupień słabo klasyfikuje osoby, które nie mają wczesnego nawrotu migotania przedsionków (Tab. 11).

Tab. 11 Wyniki klasyfikacji analizy skupień.

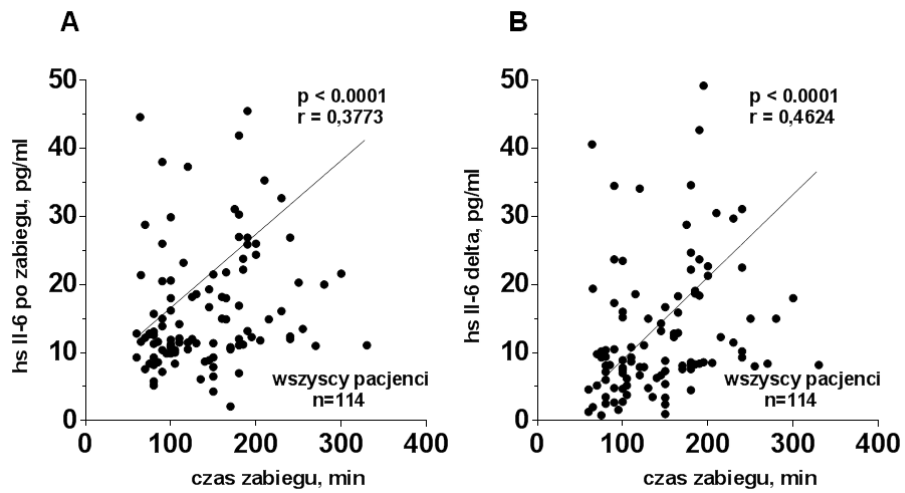
Etykiety wierszy	1-nawrót	2-bez nawrotu	Suma końcowa
0-bez nawrotu	69	22	91
1-nawrót	22	1	23
Suma końcowa	91	23	114
czułość	0,956521739		
swoistość	0,241758242		
WP(+)	0,241758242		
WP(-)	0,956521739		

WP – wartość predykcyjna

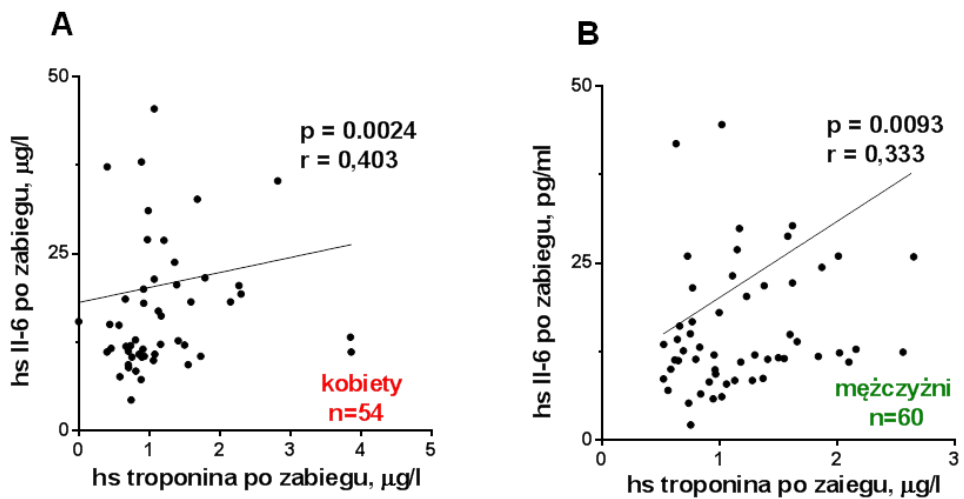
4.11. Korelacje pomiędzy uzyskanymi parametrami

Do oceny korelacji wykorzystano parametry wyszczególnione w tabeli 3 (kolor niebieski n=48 parametrów). Dane przeanalizowano w następujących grupach: (i) dla wszystkich badanych pacjentów (n=114), (ii) grupy kobiet niezależnie jakim rodzajem zabiegu ablacji były leczone (n=54), (iii) grupy mężczyzn niezależnie jakim rodzajem zabiegu ablacji byli leczeni (n=60), (iv) grupy pacjentów leczonych zabiegiem krioablacji (n=60; K=30, M=30), oraz (v) grupy pacjentów leczonych zabiegiem ablacji RF (n=54; K=24, M=30). Ze względu na mnogość uzyskanych danych, nie przedstawiono ich wszystkich, ale ograniczono się tylko do przedstawienia najciekawszych na rycinach 25-29, pomimo że współczynnik regresji r nie był za wysoki (siła korelacji: $0,1 \leq r < 0,3$ – słaba, $0,3 \leq r < 0,5$ – przeciętna, $0,7 \leq r < 0,9$ – bardzo wysoka).

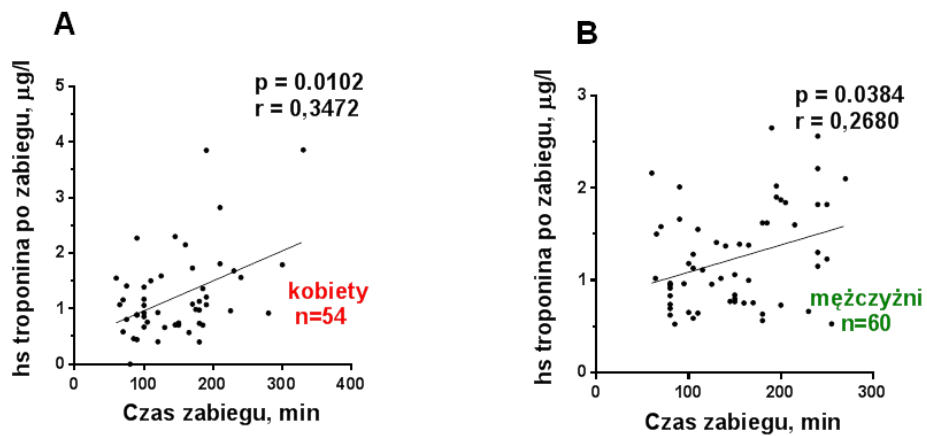
Na rycinie 25 pokazano, że indukcja stanu zapalnego jest nieodłącznie powiązana z długością zabiegu ablacji. Im dłużej trwa zabieg ablacji, tym bardziej nasilony jest stan zapalny. Ponadto wykazano, że uszkodzenie mięśniówki przedsionków i uwolnienie troponiny jest proporcjonalne do stanu zapalnego (hs IL-6) (Ryc. 26), czasu zabiegu (Ryc. 27) oraz czasu aplikacji (Ryc. 28). Zależność ta jest bardziej zaznaczona w grupie kobiet (Ryc. 26A, 27A, 28A). Rycina 29 pokazuje dodatnią korelację pomiędzy stężeniem markera uszkodzenia śródbłonna - czynnika vWF, a stanem zapalnym (CRP). Korelacja ta pojawia się tylko w grupie kobiet (ryc. 29A).



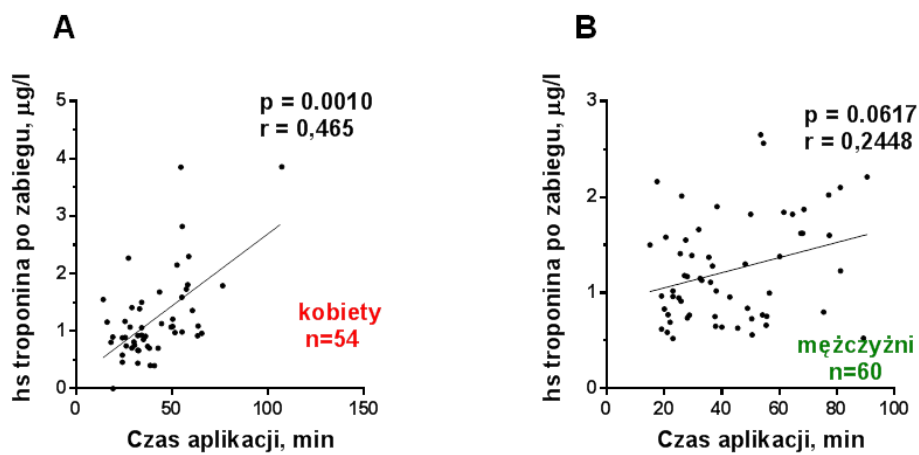
Ryc. 25 Korelacja pomiędzy długością zabiegu ablacji, a stanem zapalnym.



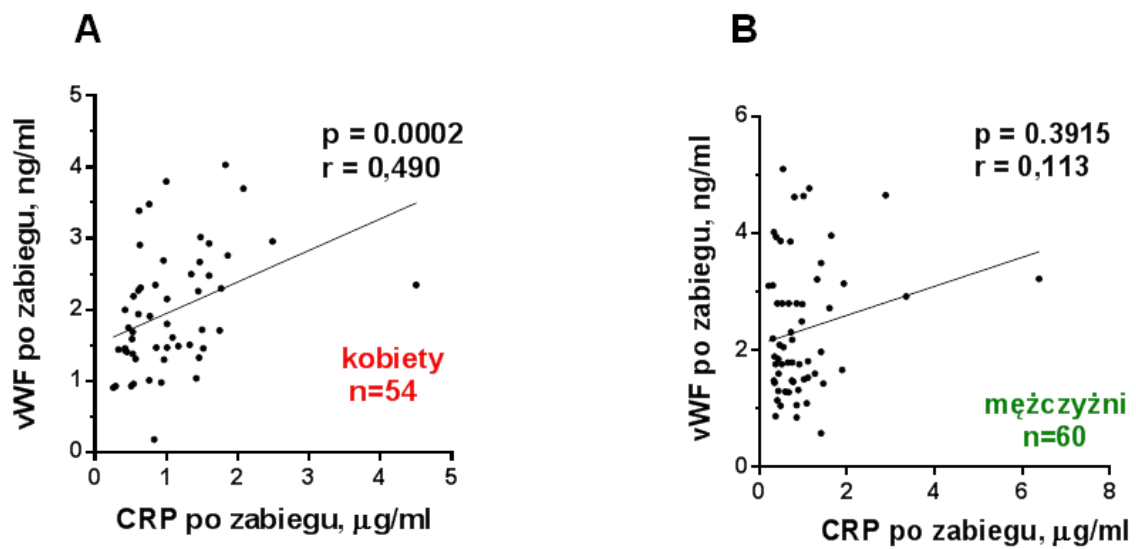
Ryc. 26 Korelacja pomiędzy stopniem uwalniania troponiny z uszkodzonych kardiomiocytów, a intensywnością stanu zapalnego.



Ryc. 27 Korelacja pomiędzy stopniem uwalniania troponiny z uszkodzonych kardiomiocytów, a czasem zabiegu.



Ryc. 28 Korelacja pomiędzy stopniem uwalniania troponiny z uszkodzonych kardiomiocytów, a czasem aplikacji.



Ryc. 29 Korelacja pomiędzy stężeniem markera uszkodzenia śródbłonna - czynnikiem vWF, a stanem zapalnym (CRP).

5. Dyskusja

5.1. Analiza porównawcza badanej grupy poddanej zabiegom krioablacji oraz ablacji RF

W grupie mężczyzn (leczonych krioablacją oraz ablacją RF) obserwowano dwukrotnie częstszy odsetek przetrwałego migotania przedsionków w porównaniu z kobietami (Tab.4). U mężczyzn leczonych ablacją RF odnotowano ponad 3-krotnie częstsze występowanie przetrwałego AF w porównaniu do kobiet leczonych tą samą techniką zabiegu (obserwacja własna autora, nie umieszczona w tabeli 4).

W przedstawionych przez nas wynikach wykazaliśmy wyższe o blisko 80% stężenia leptyny oraz wyższy o 70% wskaźnik LAR w grupie kobiet (Tab.4). Zaobserwowaliśmy podobne stężenia adiponektyny w obu grupach (Tab.4). Dotychczas udowodniono, że stężenia leptyny i adiponektyny są wyższe u kobiet w porównaniu do mężczyzn (Staiger i wsp., 2003, Andreasson i wsp., 2012). Wyższe stężenia leptyny u kobiet wynikają z wyższego procentowego udziału tkanki tłuszczowej i większej ilości wydzielanej leptyny na jednostkę masy tkanki tłuszczowej. Różnice w stężeniu leptyny i adiponektyny mogą być związane z różnicą stężenia testosteronu u obu płci, natomiast nie udowodniono takiej zależności dla estradiolu (Andreasson i wsp., 2012). Leptyna może mieć wpływ na układ sercowo-naczyniowy zarówno systemowy (poprzez tkankę tłuszczową trzewną), albo lokalny poprzez parakryny mechanizm związany z tłuszczem osierdziowym (Lin i wsp., 2010). W literaturze opisywane są przeciwwstawne efekty leptyny na układ sercowo-naczyniowy, zarówno pozytywne jak i negatywne (Schafer i wsp., 2004). Leptyna bezpośrednio moduluje elektrofizjologiczne podłoże miocytów przedsionkowych poprzez wpływ na włóknienie przedsionkowe i wywołane angiotensyną II migotanie przedsionków (Fukui i wsp., 2013). Ponadto leptyna reguluje homeostazę wapniową w miocytach przedsionkowych. W komórkach poddanych na działanie leptyny obserwowano mniejszy przejściowy prąd wapniowy oraz mniejszą zawartość retikulum sarkoplazmatycznego, niż w grupie kontrolnej. Powyższy efekt może być związany z hamującym działaniem leptyny na wymiennik sodowo-potasowy (Lin i wsp., 2013).

Niskie stężenie adiponektyny u mężczyzn, jest związane z hamującym efektem androgenów (Nishizawa i wsp., 2002). Ponadto stężenia adiponektyny są niższe u osób otyłych w porównaniu do osób z prawidłową masą ciała (Arita i wsp.,

1999). W naszych badaniach stężenia adiponektyny u kobiet i mężczyzn nie różniły się, co może wynikać z faktu, że badana grupa osób była powyżej 60 roku życia (menopauza, andropauza), a jej stężenie jest powiązane ze stężeniem hormonów płciowych, ponadto Rabin i wsp. wykazali zmienioną sekrecję adiponektyny i zaburzoną jej multimeryzację, która postępuje wraz z wiekiem (Rabin i wsp. 2005). Jeszcze jednym wytłumaczeniem tego faktu może być zmieniony metabolizm adiponektyny u osób z chorobami układu krążenia (Hui i wsp., 2012). Generalnie stężenie adiponektyny jest związane z otyłością brzuszną, wrażliwością na insulinę oraz profilem lipidowym (szczególnie z niskim stężeniem cholesterolu HDL) (Andreasson i wsp., 2012).

W grupie badanych mężczyzn stwierdzono większą masę ciała oraz obwód pasa (Tab. 4). Wynika to z faktu odmiennego rozkładu tkanki tłuszczowej u obu płci. U mężczyzn tkanka tłuszczowa trzewna gromadzi się głównie w okolicy brzusznej, natomiast u kobiet gromadzi się w dolnych częściach ciała (biodra i pośladki) (Przybylska i wsp., 2012). Ponadto u mężczyzn jest większa średnia powierzchnia ciała niż u kobiet, co wpływa na większą masę ciała. Odkładanie się tkanki tłuszczowej trzewnej jest charakterystyczne dla otyłości, a zwiększony obwód pasa jest tego dobrym wykładnikiem (Janssen i wsp., 2002).

W prezentowanym badaniu wykazaliśmy istotnie wyższe stężenie hs-TnT przed zabiegiem u mężczyzn, które może być związane z większą częstością choroby niedokrwiennej serca (Tab. 4). U pacjentów z dusznicą stabilną wykazano, że wyjściowo podwyższone stężenie TnI jest niezależnym czynnikiem prognostycznym zgonu sercowo-naczyniowego, czy niewydolności serca (Omland i wsp., 2013, Rosjo i wsp., 2018). Wykazano, że u pacjentów z migotaniem przedsionków wyższa hs-TnT wiązała się z większym ryzykiem udaru mózgu, nagłą śmiercią sercową oraz znacznymi powikłaniami krwotocznymi. Pozwalała również uszeregować poziom ryzyka zakrzepowo-zatorowego u pacjentów poza klasyfikację CHA₂DS₂-VASC (Hijazi i wsp. 2014).

Dotychczas wykazano związek patofizjologiczny podwyższonego stężenia białka ST2, ze zwiększonym włóknieniem przedsionkowym (Okar i wsp., 2018). Analizując całą grupę pacjentów przed zabiegiem, uwzględniając podział na kobiety i mężczyzn, to właśnie u mężczyzn wykazaliśmy nieznacznie wyższe stężenie białka ST2 przed zabiegiem (Tab. 4). Wyjątkiem była grupa kobiet leczona ablacją RF (n=24), które w tym przypadku charakteryzowały się nieco wyższym stężeniem tego

markera w porównaniu do kobiet leczonych krioablacją (Ryc.23B). W badaniach Chen i wsp., udowodniono, że ST2 występuje w wyższych stężeniach u pacjentów z AF, niż u pacjentów z prawidłowym rytmem zatokowym. ST2 koreluje z wymiarem lewego przedsionka i jest niezależnym predyktorem niewydolności serca (Chen i wsp. 2018) oraz nawrotu AF po zabiegu krioablacji (Okar i wsp., 2018). Podwyższone stężenie ST2 oraz hs-TnT przewidywały nawrót arytmii po zabiegu ablacji RF (See i wsp., 2016). W analizie Lew i wsp., zaobserwowano różnicę ST2 przed i po menopauzie (Lew i wsp., 2017). W grupie kobiet po menopauzie, bez chorób sercowo-naczyniowych, stężenie ST2 było istotnie niższe w porównaniu do mężczyzn w porównywalnym wieku (Lew i wsp., 2017). W przypadku naszych pacjentów zaobserwowaliśmy podobny trend (Tab. 4). Wpływ zabiegu na podwyższenie stężenia ST2 pojawia się jedynie u mężczyzn z wczesnymi nawrotami AF (Tab. 9).

Zrekrutowani do badania mężczyźni wykazywali o 22% wyższą aktywność ALAT (Tab. 4). W pracy Ruhl i wsp., w analizie wieloczynnikowej, wykazano, że płeć męska jest istotnie związana z podwyższoną aktywnością ALAT. Udowodniono silny związek nieprawidłowego stężenia ALAT z parametrami antropometrycznymi charakteryzującymi otyłość jak BMI i WHR. WHR koreluje z trzewną tkanką tłuszczową, która dostarcza większej ilości potencjalnie hepatotoksycznych wolnych kwasów tłuszczowych (WKT). Niewrażliwość tkanki tłuszczowej na insulinę powoduje nadmierną lipolizę i uwalnianie WKT do żyły wrotnej, które trafiają do wątroby działając hepatotoksycznie prowadząc do jej stłuszczenia (Ruhl i wsp. 2003). W naszym badaniu mężczyźni mieli większą masę ciała i większy obwód pasa (Tab. 4).

Kobiety poddane zabiegowi ablacji charakteryzowały się wyższym o 18% stężeniem cholesterolu HDL, co potwierdzają zalecane normy stężeń dla tej frakcji lipoprotein (Carlson i wsp., 1975) (Tab. 4). Dokładny mechanizm odpowiedzialny za wyższe stężenie HDL u kobiet nie jest znany. Postulowano, że mogą to być hormony płciowe, ale obserwowano, że hormony płciowe nie wyjaśniają w całości i w prosty sposób różnic w stężeniu HDL pomiędzy kobietami i mężczyznami (Wang X. i wsp., 2011). Lew i wsp., wykazali, że najwyższe stężenia HDL zaobserwowano u kobiet po menopauzie (Lew i wsp. 2017). Niewątpliwie wysokie stężenie HDL we krwi to jeden z czynników, które chronią przed chorobami sercowo-naczyniowymi. U pacjentów z migotaniem przedsionków, podwyższone stężenie ApoA1, która jest główną apolipoproteiną HDL, było skorelowane z mniejszą częstością udarów mózgu

i zatorowością systemową (Pol i wsp. 2018). Natomiast niskie stężenie HDL u kobiet niesie ze sobą wyższe ryzyko AF, czego nie obserwuje się u mężczyzn (Watanabe i wsp., 2011). Ponadto nasze pacjentki charakteryzowały się wyższym stężeniem LDL oraz cholesterolu całkowitego co z pewnością jest konsekwencją: (i) nieprawidłowej masy ciała, (ii) większej częstości występowania niedoczynności tarczycy (istotnie statystyczny wzrost TSH u kobiet) oraz (iii) menopauzy (Tab. 4). Udowodniono, że w wieloczynnikowej patofizjologii dyslipidemii u pacjentów z otyłością należy brać pod uwagę m.in. nadmierną wątrobową produkcję VLDL, zmniejszoną lipolizę trójglicerydów i upośledzony obwodowy wychwyt WKT (Klop i wsp., 2013). W niedoczynności tarczycy zwiększone stężenia cholesterolu są wynikiem zmniejszonego klirensu cząsteczek LDL, zredukowanej liczby oraz aktywności receptorów LDL w wątrobie (Klein i wsp., 2007). Z kolei menopauza indukuje wiele metabolicznych zmian niezależnych od wieku, prowadzących do aterogennego profilu lipidowego, takich jak zwiększone stężenie cząsteczek VLDL, IDL, LDL oraz remnantów chylomikronów (Wang Q. i wsp., 2018).

W grupie mężczyzn przed zabiegiem wykazaliśmy wyższy o 16 % wskaźnik GFR w porównaniu do kobiet (Tab. 4). Powyższy wynik ma związek z zastosowaniem wzoru MDRD, który wykazuje dość słabą korelację z rzeczywistym GFR w zakresie powyżej 60 ml/min/ 1,73 m², oraz nie uwzględnia masy ciała, co ma istotny wpływ na wartość GFR (Błazucka i wsp. 2019). Ponadto udowodniono, że wartość GFR obniża się z wiekiem począwszy od 40 roku życia i spada średnio o 0,75 ml/min/rok (Lindeman i wsp., 1985). W naszym badaniu średni wiek mężczyzn był nieco niższy niż wiek kobiet (61 vs 64 lata; brak istotności statystycznej) (Tab. 4), co mogło mieć również wpływ na nieco większe GFR w badanej grupie mężczyzn.

Parametry hemostazy różnicują kobiety i mężczyzn. Większa liczba płytek krwi oraz wyższe stężenie fibrynogenu u kobiet jest wynikiem obecności estrogenów, które są uznanym czynnikiem ryzyka trombofili u kobiet (Nagata i wsp., 2003). Ponadto stężenia fibrynogenu u kobiet po menopauzie wzrastają z wiekiem oraz wzrostem BMI (Kamath i wsp., 2003). Doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K (NOAC) zdecydowanie częściej były stosowane przez mężczyzn (Tab. 4), co potwierdzają dane literaturowe (Kassim i wsp., 2017). Kobiety natomiast częściej stosowały antykoagulanty z grupy antagonistów witaminy K (Tab.4). Ostatnie dane również podkreślają, że kobiety odnoszą większe korzyści z NOAC w porównaniu do terapii warfaryną (Thompson i wsp., 2017).

W subanalizie badania ARISTOTLE wykazano mniejszą śmiertelność oraz mniej istotnych krwawień w grupie kobiet w porównaniu do mężczyzn leczonych apiksabanem (Apostolakis i wsp. 2014). Z kolei stosowane przez kobiety antagoniści witaminy K niosą większe ryzyko udarów i krwawień w porównaniu do antykoagulantów z grupy NOAC (Pancholy i wsp., 2014).

Możliwym wyjaśnieniem mniej częstego stosowania NOAC u kobiet jest niedostateczne rozpoznanie ich wyższego ryzyka zakrzepowo—zatorowego. Ponadto wskazuje się na wprowadzanie wytycznych w mniejszym stopniu u kobiet niż u mężczyzn, sugerując możliwą stronniczość w sposobie świadczenia opieki medycznej (Thompson i wsp., 2017).

Poza tym pacjentki zakwalifikowane do zabiegu ablacji charakteryzowały się wyższymi wartościami punktacji skali ryzyka zakrzepowo-zatorowego - CHA₂DS₂-VASC (Tab. 4). Na ten fakt z pewnością miał wpływ: wiek (wyższy w grupie kobiet leczonych ablacją RF) oraz płeć żeńska, jako uznany czynnik ryzyka udarów mózgu w przebiegu AF (Andersson i wsp., 2014). Zaprezentowane powyżej czynniki powinny wskazywać na konieczność częstszego stosowania NOAC w tej grupie chorych. Jednak zgodnie z literaturą, płeć żeńska jest niedocenionym czynnikiem ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, co wskazuje na utrzymywanie się swego rodzaju paradoksu rzadszego stosowania leków przeciwkrzepliwych u kwalifikujących się do tego leczenia kobiet z AF (Thompson i wsp., 2017).

W grupie kobiet przed zabiegiem zaobserwowaliśmy wyższe stężenia rozpuszczalnych form molekuł adhezyjnych jak sICAM-1 i sVCAM-1 (Tab.4). Podobny trend w stężeniu sICAM-1 u kobiet zaobserwował Kim i wsp. (Kim i wsp., 2010). Demerath i wsp., wykazali związek pomiędzy sICAM-1 i sVCAM-1, a stężeniem cholesterolu całkowitego i cholesterolu HDL. Efekt ten może być pewnym wytłumaczeniem obserwowanego przez nas efektu wyższego stężenia tych molekuł u kobiet w związku z obserwowaną dyslipidemią i fizjologicznie wyższym stężeniem HDL w kobiet w porównaniu do mężczyzn (Tab.4) (Demerath i wsp., 2001).

Natomiast mężczyźni charakteryzowali się wyższym stężeniem vWF (Tab. 4). Istnieje związek pomiędzy vWF, a ilością trzewnej tkanki tłuszczowej, która produkuje adipokiny odpowiedzialne za dysfunkcję śródbłonka (Mertens i wsp., 2006). Ponadto badani mężczyźni częściej chorowali na chorobę niedokrwinną serca (18%) niż kobiety, co z pewnością sugeruje częstszą miażdżycę, w której dominuje

uszkodzenie śródbłonna. Uznany markerem jego dysfunkcji jest vWF (Blann i wsp., 1993).

Analiza parametrów stanu zapalnego takich jak liczba leukocytów, stężenie CRP oraz hsIL-6 nie wykazała różnic pomiędzy płciami (Tab.4). Tylko jeden z markerów stanu zapalnego różnicował kobiety i mężczyzn. Była to pentraksyna (PTX), której stężenie było nieco wyższe u kobiet (Tab.4). Japońscy badacze przebadali dużą populację 1700 zdrowych osób i stwierdzili również wyższe stężenia pentraksyny u kobiet (Yamasaki i wsp., 2009).

U zakwalifikowanych do zabiegu ablacji mężczyzn obserwowano większy odsetek choroby niedokrwiennej serca. Z kolei u kobiet częściej występowała dyslipidemia powiązana w dużej mierze z nieprawidłową masą ciała, ale również większą skłonnością do niedoczynności tarczycy (wyższe TSH w porównaniu do mężczyzn) (Tab.4).

5.2. Wpływ zabiegów ablacji na wczesne nawroty AF, stan zapalny, uszkodzenie kardiomiocytów, śródbłonna naczyniowego, parametry hemostazy oraz przeciążenie mięśnia sercowego.

Zabieg ablacji oraz wczesne nawroty AF

Częstość występowania wczesnych nawrotów AF u kobiet i mężczyzn była podobna i wynosiła ok. 20% (K-18% vs. M-22% Tab. 6). Wyniki ablacji u kobiet i mężczyzn są niejednoznaczne. W badaniu Forleo i wsp. częstość nawrotów AF była taka sama u obu płci (Forleo i wsp., 2007). Natomiast w badaniu Patel i wsp., odsetek osób wolnych od migotania przedsionków był mniejszy w grupie kobiet, co było związane ze znacznie częstszym występowaniem ognisk AF poza żyłami płucnymi oraz dłuższym wywiadem arytmii w tej grupie pacjentów (Patel i wsp., 2010).

W naszym badaniu kobiety leczone ablacją RF były starsze niż mężczyźni leczeni tą samą techniką (Tab.5). Wg kanadyjskich badaczy (Tadros i wsp., 2014) mężczyźni chorują na AF ok. 1,5 razy częściej niż kobiety. Natomiast z uwagi na dłuższą długość życia u kobiet, oraz silny związek AF z wiekiem, to kobiety stanowią połowę populacji pacjentów z AF (Tadros i wsp., 2014). Dotychczas udowodniono, że kobiety chorujące na AF zgłaszają bardziej nasilone dolegliwości, mają gorszą jakość

życia, większe ryzyko udaru mózgu oraz więcej chorób współistniejących (Dagres i wsp., 2007).

Zabiegi ablacji RF charakteryzowały się dłuższym czasem trwania zabiegu, liczbą oraz czasem aplikacji w porównaniu do zabiegów krioablacji. Generowały również większy stan zapalny. Wskazuje to na znaczną złożoność zabiegu ablacji RF, konieczność wykonania precyzyjnej mapy lewego przedsionka i żył płucnych z zastosowaniem systemu elektroanatomicznego CARTO. Z kolei możliwość zastosowania systemu CARTO praktycznie ogranicza użycie skopii.

Stan zapalny

Stan zapalny jest jednym z czynników prowadzących do AF, a sam zabieg ablacji jest nieodłącznie związany z uszkodzeniem struktur serca prowadzącym do indukcji stanu zapalnego. Przykładem może być podwyższone stężenie IL-6, które prowadzi do aktywacji płytek i w konsekwencji do niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z AF (Roldan i wsp., 2012). Opisywana intensywność stanu zapalnego, mierzona stężeniem hs-CRP jest największa w drugiej i trzeciej dobie po zabiegu ablacji RF i utrzymuje się na podwyższonym poziomie przez tydzień (Lim i wsp., 2014). Od 1 do 3 dni po zabiegu utrzymuje się również podwyższona liczba leukocytów i neutrofilii (Lim i wsp., 2014). Zaobserwowany przez Lim i wsp., wzrost markerów stanu zapalnego oraz temperatury ciała wskazuje nie tylko na lokalny, ale również na systemowy stan zapalny po zabiegu ablacji. Jak pokazują dane literaturowe wzrost stężenia markerów stanu zapalnego (np. hs-CRP) w pierwszych trzech dobach po zabiegu to predyktor wczesnych nawrotów AF (Lim i wsp., 2014). Soeki i wsp., przebadali wpływ wielu parametrów stanu zapalnego jak PTX, CRP, IL-6 oraz TNF- α na nawroty AF po zabiegu ablacji. Wykazali oni jedynie wyższe stężenie PTX u pacjentów z AF w porównaniu z grupą kontrolną (Soeki i wsp., 2014). Ponadto wykazano również, że pacjenci z AF mają wyższe stężenia PTX niż osoby z prawidłowym rytmem zatokowym. W analizie wariancji, wyjściowe stężenia PTX były pozytywnie związane z objętością lewego przedsionka (Masson i wsp., 2010). W naszym badaniu liczba WBC, stężenie CRP i PTX były podwyższone po zabiegu, ale nie różniły się istotnie pomiędzy zabiegami (Ryc. 5, 6, 7). Jedynym markerem różnicującym intensywność stanu zapalnego pomiędzy zabiegami było stężenie hsIL-6 (Ryc. 8B). Zaobserwowaliśmy zdecydowanie wyższe stężenie hsIL-6 po zabiegu ablacji RF, które korelowało z czasem trwania zabiegu

(Ryc. 24). Jak wykazali inni badacze, nie zawsze parametry wysokiej czułości (hsCRP) są pomocne w wykazaniu różnicy pomiędzy zabiegami (Schmidt i wsp., 2012; Siklódy i wsp., 2012; Malmberg i wsp., 2013; Miyazaki i wsp., 2015; Waleed i wsp., 2019).

Uszkodzenie kardiomiocytów

Większe uszkodzenie kardiomiocytów, oceniane stężeniem hsTnT, obserwuje się w zabiegu ablacji RF (Ryc.9). Ta obserwacja może wynikać z użycia systemu elektroanatomicznego w czasie zabiegu ablacji RF. System elektroanatomiczny umożliwia tworzenie dłuższych, ciągłych linii ablacyjnych w antrum lewego przedsionka, dodatkowych aplikacji w obrębie ścian lewego przedsionka oraz żyły głównej górnej. Dane dotyczące stężeń biomarkerów po zabiegach krioablacji i ablacji RF są sprzeczne. Podobnie, wyższe stężenia hsTnT po zabiegu ablacji RF wykazał Kühne i wsp, co nie wpłynęło na większą skuteczność zabiegów w okresie 1 roku (Kühne i wsp., 2010). Odmienne wnioski wyciągnięto przy wyższych stężeniach troponiny I i T po zabiegu krioablacji (Schmidt i wsp., 2012; Malmberg i wsp., 2013; Casella i wsp., 2014; Miyazaki i wsp., 2015; Hisazaki i wsp., 2019). Natomiast Siklódy i wsp. nie stwierdzili różnic w stężeniu hsTnT pomiędzy zabiegami (Siklódy i wsp., 2012). Istotną kwestią w kontekście analizy biomarkerów martwicy miokardium są różnice w stabilności termicznej i przydatności białek uwalnianych przez uszkodzone kardiomiocyty przy zastosowaniu różnych źródeł energii. Dotychczas udowodniono, że z uwagi na istotny spadek stężenia CK-MB i CPK odpowiednio w temperaturze 50°C oraz 40°C, powyższe biomarkery były istotnie podwyższone po zabiegu krioablacji w porównaniu do zabiegu ablacji RF (Wójcik i wsp., 2011). Autorzy powyższego badania podkreślają fakt, że CK-MB nie jest wartościowym parametrem do oceny uszkodzenia mięśnia sercowego w przypadku zabiegów ablacji RF. Uzyskane przez nas wyniki aktywności CPK i CK-MB potwierdzają te informacje, wskazując na wyższe ich wartości po zabiegu krioablacji (Ryc.10, 11).

Powyższe obserwacje wynikają z faktu, że Troponina T jest markerem ilościowym, związanym z aparatem kurczliwym mięśnia sercowego i w znacznie mniejszym stopniu jest rozpuszczona w cytoplazmie (Li i wsp., 2004). Jej wykrycie nie zależy od uszkodzenia komórek mięśni szkieletowych i oznacza swoiste uszkodzenie komórek serca. CPK oraz CK-MB to formy enzymów wykrywane

w cytoplazmie komórek mięśniowych, a izoforma CK-MB jest charakterystyczna dla mięśnia sercowego (Aldous, 2013). Wynik aktywności enzymów jest wypadkową uwalniania z różnych przedziałów w komórce oraz temperatury emitowanej podczas zabiegu. Obniżone stężenie biomarkerów martwicy miokardium (TnT), wskazuje na większą częstość nawrotów arytmii po zabiegu krioabłacji (Aksu i wsp., 2015; Kizilirmak i wsp., 2017; Budzianowski i wsp., 2019). Jak udało nam się zaobserwować uwalnianie troponiny jest wprost proporcjonalne do nasilenia stanu zapalnego (Ryc.26), czasu trwania zabiegu (Ryc. 27) oraz czasu aplikacji (Ryc.28). Lim i wsp. udokumentowali podobne współzależności pomiędzy stężeniem CRP, czasem zabiegu abłacji, a hsTnT (Lim i wsp., 2014), a inni badacze potwierdzili korelację pomiędzy troponiną, a czasem aplikacji w obydwu rodzajach abłacji (Casella i wsp., 2014; Kizilirmak i wsp., 2017). Kizilirmak i wsp. wykazali, że w przypadku krioabłacji tylko wiek i temperatura w czasie zabiegu były związane ze wzrostem hsTnT (Kizilirmak i wsp., 2017).

Uszkodzenie śródbłónka

W prezentowanej pracy nie zaobserwowaliśmy, aby zabiegi krioabłacji oraz abłacji RF uszkadzały w znacznym stopniu komórki śródbłónka naczyniowego (Ryc. 12, Ryc. 13), pomimo tego, że dane literaturowe sugerują, że taki rodzaj uszkodzenia pojawia się (Bulava i wsp., 2004; Malmberg i wsp., 2013; Kornej i wsp., 2014; Hajas i wsp., 2020) a jego nasilenie nie jest uzależnione od rodzaju zabiegu abłacji (Malmberg i wsp., 2013; Hajas i wsp., 2020). Rozbieżności pomiędzy wynikami prezentowanymi w publikacjach wynikają w dużej mierze z tego, że ocena uszkodzenia śródbłónka jest wykonywana we krwi pobranej miejscowo (krew z przedsionka, z zatoki wieńcowej) lub systemowo (tętnica udowa, żyła łokciowa) (Malmberg i wsp., 2013; Kornej i wsp., 2014; Hajas i wsp., 2020). Badacze wykazali uszkodzenie śródbłónka wzrostem stężenia czynnika von Willebranda (vWF) po zabiegu abłacji RF oraz krioabłacji (Bulava i wsp., 2004; Hajas i wsp., 2020). Ponadto, wykazano istotny wzrost stężenia VCAM-1 zarówno po zabiegu krioabłacji jak i abłacji RF, z krwi pobranej z lewego przedsionka bezpośrednio po zabiegu (Hajas i wsp., 2020). U naszych pacjentów zaobserwowaliśmy również nieznaczny trend do wzrostu stężenia vWF, ale nie potwierdzony statystycznie (Ryc. 12A,12B). Hipotetycznie można założyć, że zabieg w nieznacznym stopniu uszkadza komórki śródbłónka, ale sama procedura zabiegu, wcześniejsze zastosowanie heparyny

i rozcieńczenie krwi heparynizowaną solą fizjologiczną obniżają stężenie tego bardzo ważnego markera uszkodzenia śródbłonna nie pozwalając na dobrą jego interpretację 24h po zabiegu. Uwolnienie vWF z ciałek Weibel Pallade'a ze śródbłonna niesie ze sobą ryzyko większej adhezji i agregacji płytek krwi i w konsekwencji zwiększa ryzyko zakrzepicy (Conway i wsp., 2003; Bulava i wsp., 2004). Czynniki vWF koreluje z gorszym rokowaniem u pacjentów z AF, głównie z wyższym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym (Roldan i wsp., 2011). Ponadto vWF jest niezależnym predyktorem udarów mózgu i epizodów naczyniowych (Conway i wsp., 2003). Analizując nasze dane zaobserwowaliśmy, że uwalnianie vWF jest uzależnione od nasilenia stanu zapalnego (ryc. 29). Korelacja ta jest silniejsza u kobiet w porównaniu z mężczyznami (Ryc.29A, 29B). Inni badacze zaobserwowali podobną korelację pomiędzy vWF, a stanem zapalnym tylko we krwi pobranej miejscowo (w lewym przedsionku) zaraz po zabiegu ablacji (Kornej i wsp., 2014). Malmberg i wsp. podobnie zaprezentowali istotny wzrost vWF po zabiegu krioablacji oraz ablacji RF tylko we krwi pobranej miejscowo, z lewego przedsionka, natomiast nie zaobserwowali zmiany w stężeniu tego parametru we krwi pobranej z krążenia systemowego (Malmberg i wsp., 2013). Natomiast Kornej i wsp. wykazali istotny wzrost stężenia vWF bezpośrednio po zabiegu i 24h po ablacji RF we krwi obwodowej oraz pobranej z lewego przedsionka (Kornej i wsp., 2014). Stężenie vWF osiągnęło maksimum po 24h od zabiegu niezmieniając się przez kolejny dzień po zabiegu (Kornej i wsp., 2014)

Trombomodulina (TM) jest glikoproteiną przezbłonową, która ma działanie naczynioprotekcyjne, ponieważ zmniejsza generację trombiny. Jej ekspresja wzrasta pod wpływem markerów stanu zapalnego, co szczególnie można zaobserwować u osób otyłych. Jej rozpuszczalna forma, podobnie jak vWF, jest traktowana, jako marker uszkodzenia śródbłonna. Wykazuje korelację z BMI, obwodem pasa i stężeniem leptyny (Porreca i wsp., 2004). W naszym badaniu nie zaobserwowaliśmy istotnego uszkodzenia śródbłonna, stężenia trombomoduliny nie zmieniały się istotnie podczas zabiegu. W badaniu Namino i wsp., wykazano, że stężenie TM u pacjentów z AF wzrastają po zabiegu ablacji RF, zarówno pacjentów z utrzymującym się po zabiegu rytmem zatokowym, jak i u tych z nawrotem AF (Namino i wsp., 2019).

Zabiegi ablacji zmniejszyły stężenie rozpuszczalnych form molekuł adhezyjnych we krwi (Ryc. 14, Ryc. 15). Efekt ten był bardziej zaznaczony w grupie

kobiet (Ryc. 14B,15B). Może to wynikać z faktu, iż kobiety przed zabiegiem miały wyższe stężenie molekuł adhezyjnych (Tab.4), a spadek był u nich bardziej zauważalny. W literaturze mało jest publikacji, które analizują zmianę stężenia molekuł adhezyjnych po zabiegu ablacji. Pojawienie się molekuł adhezyjnych na powierzchni śródbłonna jest wynikiem stymulacji zapalnej (Osborn i wsp., 1989). Zrekrutowane przez nas osoby z otyłością, jak pokazują dane literaturowe, mają podwyższone stężenie molekuł adhezyjnych w porównaniu do osób z prawidłową masą ciała. Wynika to z subklinicznego stanu zapalnego towarzyszącego otyłości (Korybalska i wsp., 2017). Rozpuszczalna forma molekuł adhezyjnych oceniana we krwi jest w równowadze z ekspresją tego białka na powierzchni śródbłonna (Gearing i wsp., 1993). Pojawienie się formy rozpuszczalnej we krwi jest wynikiem odcięcia tego białka z powierzchni błony komórkowej śródbłonna (Rothlein i wsp., 1991). Hipotetycznie można założyć, że zabieg indukuje niewielkie uszkodzenie śródbłonna i w związku z tym w krążeniu obserwujemy niższe stężenie rozpuszczalnej formy ICAM-1 i VCAM-1 po zastosowanej procedurze lub podobnie do enzymatycznych markerów uszkodzenia kardiomiocytów białka te podlegają modulacji przez temperaturę lub przez stosowane podczas procedury leki. UFH pomimo dość krótkiego okresu półtrwania może jednak w sposób znaczny wpływać na stężenie ocenianych parametrów śródbłonna. Dotychczas udowodniono, że w komórkach śródbłonna mikrokrażenia płucnego (HPMEC) heparyna zmniejszała produkcję ICAM-1 (Li i wsp., 2012). Podobny efekt UFH wykazali autorzy, którzy po zabiegu PCI zaobserwowali gwałtowny spadek stężenia VEGF (Pyda i wsp., 2006). Jeszcze innym mechanizmem spadku stężenia biomarkerów uszkodzenia śródbłonna może być efekt ich rozcieńczenia przez roztwór heparynizowanej soli fizjologicznej (Liebrecht i wsp., 2019). Brak danych literaturowych na ten temat skłania nas do dywagacji na ten temat.

Hemostaza

Aktywacja płytek krwi odgrywa kluczową rolę w patofizjologii procesów zakrzepowo-zatorowych i jest wyższa u pacjentów z migotaniem przedsionków, niż u osób z prawidłowym rytmem zatokowym (Akar i wsp., 2008). U pacjentów z migotaniem przedsionków obserwuje się większą generację trombiny, z następczym tworzeniem fibryny, której siatka jest bardziej gęsta i względnie oporna na lizę zależną od plazminy (Undas, 2020). W naszym badaniu zaobserwowaliśmy

spadek liczby płytek krwi oraz płytkowych markerów: rozpuszczalnego ligandu sCD40L, oraz tromboglobuliny (B-TG). Należy zwrócić uwagę, iż spadek płytek krwi spowodowany zabiegiem nie prowadzi do spadku liczby komórek poza zakres referencyjny (krioablacja spadek do 172 ± 37 tys/ μ l vs. ablacja RF 183 ± 58 tys/ μ l). Rozpuszczalny ligand sCD40L, oraz tromboglobulina (B-TG) są markerami aktywacji płytek (Kaplan i wsp., 1981; André i wsp., 2002). Należy również podkreślić, że sCD40L jest nie tylko markerem aktywacji płytek, ale występuje również na powierzchni limfocytów i innych komórek immunokompetentnych i bierze udział w rozprzestrzenianiu się reakcji immunologicznej (Schoenberger i wsp., 1998). W przypadku migotania przedsionków obserwuje się wzrost stężenia markerów aktywacji płytek (Wu i wsp., 2015; Cohoon i wsp., 2016). Nasi pacjenci po zabiegach wykazywali różnice stężeń sCD40L i B-TG pomiędzy zabiegami (Ryc. 17, 18). Zabieg krioablacji charakteryzował się spadkiem stężenia obydwu markerów, czego nie zauważono po zabiegu ablacji RF (Ryc.17, 18). Interpretacja tego faktu jest trudna zważywszy na fakt aktywacji płytek krwi wywołanych zabiegiem ablacji i obserwowany w literaturze wzrost markerów aktywacji płytek, szczególnie selektyny P (Waleed i wsp., 2019). Selektyna P jest molekułą adhezyjną obecną na powierzchni nie tylko trombocytów, ale również aktywowanych komórek śródbłonna naczyniowego i odpowiada za wzajemne interakcje pomiędzy tymi komórkami. W śródbłonku, podobnie jak czynnik vWF, selektyna P jest zmagazynowana w ciałkach Weibel-Palade'a, a w płytkach w ziarnistościach α (Ruggeri, 2003).

Pewnym nawiązaniem do naszych spostrzeżeń jest praca chińskich badaczy, w której stwierdzono, że zabieg krioablacji charakteryzuje się mniejszym stężeniem płytkowej selektyny P w porównaniu do ablacji RF. Wskazuje to na mniejszą aktywację płytek krwi oraz mniejsze ryzyko zakrzepowo-zatorowe w tym zabiegu (Waleed i wsp., 2019). Lim i wsp. w długotrwałej obserwacji pacjentów po skutecznym zabiegu ablacji RF zaobserwowali zmniejszenie się liczby płytek krwi i poprawę funkcji śródbłonna (Lim i wsp., 2014). Z kolei oceniane przez Malmborg i wsp. stężenia selektyny P wykazywały względnie stałe stężenia zarówno w trakcie zabiegów krioablacji oraz ablacji RF (Malmborg i wsp., 2013). Brak spodziewanego wzrostu stężenia selektyny P ma związek z obserwowaną jej redukcją pod wpływem heparyny UFH (Pernerstorfer i wsp., 2001).

Spadek ocenianych przez nas parametrów aktywacji płytek sCD40L i B-TG może wynikać z niewielkiej aktywacji płytek (spadek puli krążących płytek o ok.17%),

co potwierdzają dane literaturowe (Aksoy i wsp., 2019). Może też wynikać z faktu ich związania/rozcieńczenia przez heparynizowaną sól fizjologiczną. Opisywany jest w literaturze mechanizm wiązania fibrynogenu przez aktywowane płytki krwi w obecności heparyny (Sobel i wsp., 2001). Może podobny mechanizm zachodzi w tym przypadku. Niespialowska-Steuden i wsp. nie wykazała istotnych zmian w aktywności płytek, mierzonej czasem okluzji 4 h po zabiegu ablacji RF. Stwierdziła natomiast, że w grupie pacjentów z AF leczonych heparyną obserwowano wydłużenie tego parametru, co sugeruje większy wpływ heparyny na hemostazę niż samego zabiegu ablacji (Niespialowska-Steuden i wsp., 2017).

W zabiegach ablacji oprócz spadku liczby płytek (Ryc. 16), obserwuje się spadek stężenia fibrynogenu (Ryc. 19) co wskazuje na aktywację procesów krzepnięcia, ale jednocześnie obserwuje się wzrost charakterystycznych dla procesu fibrylizacji produktów rozkładu włókniaka - D-dimerów (Ryc. 20). Nasze obserwacje dotyczące wzrostu stężenia D-dimerów potwierdzają również inni badacze (Malmborg i wsp., 2013, Lim i wsp., 2014, Antolič i wsp., 2016). Natomiast spadek stężenia fibrynogenu, zaobserwowany był szczególnie w grupie kobiet, które mają fizjologicznie wyższe stężenie fibrynogenu niż mężczyźni (Kamath i wsp., 2003).

Nie udało nam się wykazać aktywacji miejscowej fibrylizacji (ocena t-PA) (Ryc. 21). Jedynie w grupie kobiet po zabiegu ablacji RF stwierdzono istotny statystycznie wzrost stężenia t-PA (Ryc.21A). Czynnikiem hamującym tkankowy aktywator plazminogenu jest jego inhibitor PAI-1, który jest wytwarzany miejscowo przez różne komórki jak śródbłonek, miocyty, makrofagi, adipocyty i wiele innych (Bogdański i wsp., 2012). Zabiegi ablacji zmniejszają stężenie PAI-1 (Ryc.22), co przyspiesza z pewnością proces fibrylizacji, ale PAI-1 jest kolejnym parametrem, który ulega inaktywacji przez heparynę (Patston i wsp., 1994). Wzrost stężenia t-PA u kobiet może sugerować większe uszkodzenie po ablacji RF, wykrzepianie i pobudzenie fibrylizacji, tym bardziej, że kobiety mają większą tendencję do zakrzepicy (więcej fibrynogenu).

Warto wspomnieć też o innych markerach hemostazy, które są opisywane w literaturze po zabiegach ablacji. W pracy Malmborg i wsp., oceniano markery generacji trombiny - fragmenty protrombiny (1+2). Zauważono zwiększone ich stężenie po punkcji transseptalnej, natomiast spadek podczas krioablacji oraz ablacji RF, co również jest możliwym efektem działania heparyny (Malmborg i wsp., 2013; Antolič i wsp., 2016). W badaniu Hisazaki i wsp., parametry fibrylizacji

(rozpuszczalny monomer kompleksu fibryny) jak i parametry krzepnięcia (kompleks trombina-protrombina) wzrosły w podobnym stopniu zarówno po zabiegach ablacji RF jak i krioablacji (Hisazaki i wsp., 2019).

Marker przeciążenia mięśnia sercowego –ST2

ST2 jest prognostycznym markerem niewydolności serca, niezależnym od innych, często używanych biomarkerów sercowo-naczyniowych, takich jak BNP (peptyd natriuretyczny typu B), NT-proBNP (N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B), hsTnT, GDF-15 (różnicujący czynnik wzrostu 15), czy galektyna 3 (Braunwald, 2013). Stężenie ST2 jest niezależne od wieku, płci wskaźnika BMI, morfologii, czy funkcji nerek (Kim i wsp., 2015).

W prezentowanej pracy wykazaliśmy istotny statystycznie wzrost stężenia ST2 po zabiegach krioablacji oraz ablacji RF. Podobnie See i wsp., wykazali wzrost ST2 po zabiegu ablacji RF (See i wsp., 2014). Zrekrutowani przez nas do badania mężczyźni charakteryzowali się wyższymi wartościami ST2 niż kobiety. Podobne obserwacje wykazano w dużej populacji pacjentów z badania Framingham Heart Study, w którym udowodniono wyższe stężenia ST2 u mężczyzn. Powyższy trend może mieć związek z wpływem hormonów płciowych. U kobiet przyjmujących estrogeny obserwowano najniższe stężenia ST2 (Coglianese i wsp., 2012). Przeciążenie oraz włóknienie lewego przedsionka jest istotnym elementem patofizjologii migotania przedsionków. Udowodniono związek podwyższonych stężeń ST-2 z niewydolnością serca, zapaleniem płuc, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (Dieplinger i wsp., 2009). Marker ST2 może być wykorzystany do wyselekcjonowania pacjentów, którzy mają bardziej nasilone włóknienie i przeciążenie lewego przedsionka i przez to większe ryzyko nawrotu arytmii po zabiegu (Okar i wsp., 2018). W grupie mężczyzn w modelu regresji logistycznej białko ST2 było predyktorem wczesnych nawrotów AF po zabiegach ablacji (Tab.10).

W grupie kobiet, zabieg ablacji RF powodował większą produkcję ST2 niż zabieg krioablacji (ryc. 23). Powyższe zjawisko może wynikać z faktu, że zabieg ablacji RF wiązał się z dłuższym czasem zabiegu, czasem aplikacji, a przez to generował większe uszkodzenie oraz przeciążenie miokardium w porównaniu do zabiegu krioablacji.

5.3. Czynniki, które potencjalnie wpływają na częstość wczesnych nawrotów migotania przedsionków.

Analiza jednoparametryczna

Wszyscy pacjenci

Wczesne nawroty AF po zabiegach krioabblacji i abblacji RF stanowią istotny problem kliniczny. Szacuje się, że około połowy pacjentów po zabiegu abblacji doświadczy wczesnych nawrotów arytmii w okresie 3 miesięcy (Andrade i wsp., 2014). W prezentowanej pracy wczesne nawroty arytmii wystąpiły u ok. 20 % pacjentów (Tab.6). Wczesne nawroty AF są jednym z głównych czynników decydującym o odległej skuteczności zabiegów abblacji. W badaniu STOP-AF spośród pacjentów z wczesnymi nawrotami AF, grupa 55,6% osób doświadczyła również późnych nawrotów AF po zabiegu krioabblacji (Andrade i wsp., 2014). Zidentyfikowanie czynników odpowiedzialnych za wczesne nawroty AF pozwoli stworzyć lepszy system zapobiegawczy oraz umożliwi wyselekcjonowanie pacjentów najbardziej podatnych na późne nawroty migotania przedsionków. W obserwacji własnej dotyczącej późnych nawrotów AF, okazało się, że aż 69,6% pacjentów z wczesnym nawrotem AF doświadczy również późnego nawrotu AF. Ponadto rozpoznanie wczesnych nawrotów AF pozwoli wytypować osoby, które mają większe ryzyko potrzeby następnej abblacji lub wymagają stosowania leków antyarytmicznych. Wśród najbardziej znanych czynników odpowiedzialnych za nawroty migotania przedsionków po zabiegach abblacji należy wymienić: powiększony lewy przedsionek, przetrwałe migotanie przedsionków, obturacyjny bezdech senny, zaawansowany wiek, otyłość (Wokhlu i wsp., 2010). W naszym badaniu, spośród powyższych czynników należy wymienić częstsze występowanie przetrwałego migotania przedsionków w grupie mężczyzn w porównaniu z kobietami (37% vs.19%) (Tab. 4), a szczególnie u mężczyzn poddanych zabiegowi abblacji RF (40% vs. 12%) (obserwacja własna autora nie zamieszczona w tabeli nr 4). Ponadto udowodniono wpływ stanu zapalnego, stresu oksydacyjnego, na częstość wczesnych nawrotów AF poprzez wpływ tych procesów na strukturalny i elektryczny remodeling (Richter i wsp., 2012).

W dużym badaniu porównującym zabiegi krioabblacji z abblacją RF u pacjentów z napadowym AF, nie znaleziono czynników klinicznych, które byłyby predyktorami nawrotów AF (Mugnai i wsp., 2014). W przebadanej przez nas grupie pacjentów

wczesny nawrót AF wystąpił u ok. 20% pacjentów i był podobny po zabiegu krioabblacji i abblacji RF (17% vs. 24%) (Tab. 6). Procent pojawiających się wczesnych nawrotów nie różnił się istotnie pomiędzy kobietami i mężczyznami (18% vs. 22%) (Tab.6). W badaniu Miyazaki i wsp., odstek wczesnych nawrotów AF również nie różnił się pomiędzy krioabblacją i abblacją RF i wynosił 41% (Miyazaki i wsp., 2015). W badaniu STOP AF, aż 51 % pacjentów leczonych krioabblacją doświadczyła nawrotów AF, a tylko płeć męska była jedynym czynnikiem istotnie związanym z nawrotami arytmii. Jednak w powyższym badaniu mężczyźni stanowili aż 77% badanej populacji (Andrade i wsp., 2014).

U wszystkich analizowanych pacjentów po podzieleniu ich na osoby z wczesnymi nawrotami AF (20%) i bez nawrotów (80%), wykazano, że obniżone stężenia adiponektyny, rzadsze stosowanie leków nadciśnieniowych z grupy blokerów kanału wapniowego (dihydropirydyny), mniejszy wzrost CPK były istotnie częściej stwierdzone u osób z wczesnymi nawrotami arytmii w porównaniu do osób bez nawrotów. Mniejszy wzrost CPK, która jest markerem martwicy miokardium, może świadczyć o mniejszym wytworzeniu blizny wokół ujść żył płucnych, czyli słabszej izolacji elektrycznej, a przez to słabszym wyniku zabiegu. Jednak ze względu na labilność termiczną CPK, nie jest ona dobrym predyktorem nawrotu arytmii zwłaszcza przy zabiegach abblacji RF (Wójcik i wsp., 2011). Niższe stężenia adiponektyny towarzyszą otyłości, cukrzycy i chorobom sercowo-naczyniowym (Giannessi i wsp., 2007). Adiponektyna poza wpływem na metabolizm glukozy i kwasów tłuszczowych chroni przed chorobami sercowo-naczyniowymi działając przeciwmiażdżycowo, przeciwzapalnie oraz ochronnie na śródbłonek naczyniowy (Yamaguchi i wsp., 2017). W pracy Hernandez-Romero i wsp. niższe stężenia adiponektyny obserwowano u pacjentów z AF, niż w grupie z prawidłowym rytmem zatokowym. Autorzy wykazali również, że obniżone stężenie adiponektyn prowadziło do większej częstości niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych u kobiet z AF (Hernandez-Romero i wsp., 2013). Z kolei częstsze stosowanie leków nadciśnieniowych z grupy blokerów kanału wapniowego (dihydropirydyny) u osób bez nawrotów AF wynika z charakterystyki grupy badanej - otyłych chorych po 60 roku życia, z nadciśnieniem tętniczym (71%), chorobą niedokrwienną serca (12%) oraz dyslipidemią (35%), u których to ten rodzaj leków nadciśnieniowych jest stosowany powszechnie. Ta grupa blokerów kanału wapniowego nie działa antyarytmicznie, ponieważ wpływa tylko na mięśnie gładkie ściany naczyniowej.

Kobiety

Grupę kobiet z wczesnym nawrotem AF (18%) charakteryzował wzrost parametrów stanu zapalnego (Tab.8). Pacjentki z wczesnym nawrotem AF charakteryzowały się wyższym stężeniem PTX po zabiegu oraz silniejszą odpowiedzią zapalną śródbłonna (wzrost delty sICAM-1). W badaniu Soeki i wsp., pacjenci z wysokimi stężeniami PTX mieli większe ryzyko nawrotu AF po zabiegu ablacji (Soeki i wsp., 2013). W dużym badaniu dotyczącym kobiet bez chorób sercowo-naczyniowych wykazano, że sICAM-1 był istotnie związany z ryzykiem incydentów AF (Conen i wsp., 2010). Powyższe obserwacje są zgodne z histopatologicznymi zmianami w tkance przedsionka u pacjentów z AF, w której wykazano infiltrację komórek stanu zapalnego (Frustaci i wsp., 1997). Natomiast stan zapalny, powstający podczas zabiegu ablacji powoduje modulacje funkcji kanałów jonowych i homeostazy jonów wapnia, które są kluczowe w powstawaniu migotania przedsionków i przedsionkowego elektrycznego remodelingu (Hu i wsp., 2015).

Mężczyźni

W grupie mężczyzn z wczesnymi nawrotami AF (22%) czynnikiem odpowiedzialnym za wczesne nawroty był marker przeciążenia mięśnia sercowego - białko ST2. Białko ST-2 należy do rodziny Toll receptorów wiążących IL-1 (Kakkar i wsp., 2008). Posiada dwie istotne klinicznie formy – przezbłonową (ST-2L) oraz rozpuszczalną (sST-2). Uwalnianie formy sST-2 jest regulowane przez fibroblasty, które są stymulowane do wzrostu przez prozapalne cytokiny: TNF- α oraz IL-6 (Shimpo i wsp., 2002). Nadmierne stężenie sST-2 zapobiega wiązaniu IL-33 do białka ST-2L, przyczyniając się do występowania niekorzystnych zmian strukturalnych serca (Shimpo i wsp., 2002). W badaniu Okar i wsp., białko ST2 było niezależnym czynnikiem związanym z nawrotami AF u pacjentów poddanych zabiegowi krioablacji (Okar i wsp., 2018).

Analiza wieloparametryczna - regresja logistyczna i analiza skupień

W całej grupie pacjentów oraz w grupie kobiet nie udało się stworzyć modelu regresji logistycznej wczesnych nawrotów AF. Jedynie w grupie mężczyzn udało się stworzyć trzy modele regresji logistycznej wczesnych nawrotów AF, z których jeden, najbardziej dokładny opisano w tabeli 10. W powyższym modelu regresji logistycznej

wytypowaliśmy trzy czynniki odpowiedzialne za wczesne nawroty AF po zabiegu ablacji u mężczyzn. Do tych czynników należy wymienić większy wzrost ST2 (delta) w odpowiedzi na zabieg, rzadsze stosowanie leków nadciśnieniowych z grupy blokerów kanału wapniowego (dihydropirydyny), oraz nikotynizm. Białko ST2 jest związane z stanem zapalnym, włóknieniem i przeciążeniem mięśnia sercowego. W ostatnich latach wykazano również wyższe stężenia ST2 u pacjentów z AF w porównaniu do grupy osób zdrowych (Ma i wsp., 2018). W badaniu Okar i wsp., w analizie wieloczynnikowej białko ST2 było niezależnym czynnikiem predykcyjnym nawrotów AF po zabiegu krioablacji z powodu napadowego AF (Okar i wsp., 2018). Z kolei w badaniu See i wsp., łączna ocena białka ST-2 oraz troponiny pozwalała przewidywać nawroty AF po zabiegu ablacji RF (See i wsp., 2016).

Nikotynizm jest powszechnie uznanym czynnikiem prowadzącym do zwiększonej częstości AF (Chamberlain i wsp., 2011). Palenie papierosów zwiększa częstość wyzwalaczy AF (ang. *triggers*) poza żyłami płucnymi u pacjentów z przetrwałym AF. Palacze, którzy mieli ogniska arytmii zlokalizowane w prawym przedsionku mieli gorsze wyniki ablacji (Cheng i wsp., 2018).

Blokery kanału wapniowego są powszechnie stosowane w nadciśnieniu tętniczym i chorobie niedokrwiennej serca. Częstsze stosowanie blokerów kanału wapniowego wynika ze specyfiki badanej otyłej grupy chorych, spośród której 71% choruje na nadciśnienie tętnicze, 12 % leczy się z powodu na choroby wieńcowej, a 35% ma zdiagnozowaną dyslipidemię. Selektyni antagoniści kanałów wapniowych z grupy dihydropirydyny są bardzo często stosowane u osób w wieku podeszłym z nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwinną serca. Mechanizm ich działania obejmuje rozszerzenie tętniczek obwodowych oraz zmniejszenie obciążenia następczego mięśnia sercowego. Wytypowanie tej grupy leków w aspekcie czynnika zapobiegającego wczesnym nawrotom może wydawać się nieco kontrowersyjny ze względu na to, że leki z tej grupy nie wykazują działania antyarytmicznego.

Czułość powyższego modelu na poziomie 31 % jest niezadowalająca, co wskazuje na słabą klasyfikację osób z wczesnymi nawrotami AF po zabiegach ablacji. Z kolei wyniki analizy skupień metodą k-średnich wykazują niską swoistość i wartość predykcyjną dodatnią, wskazując na słabą klasyfikację osób bez nawrotu migotania przedsionków. Należy również zwrócić uwagę na złożoną patofizjologię wczesnych nawrotów AF. Wiele badań podkreśla, że osiągnięcie izolacji żył płucnych

jest kluczowym celem zabiegu, a rekoneksje pomiędzy żyłami płucnymi, a lewym przedsionkiem jest głównym powodem nawrotów arytmii po zabiegu. Zjawisko to jest bardzo często obserwowane podczas wykonywania powtórnych zabiegów ablacji (Nilsson i wsp., 2006).

Wielu autorów podkreśla, że częstość nawrotów AF po zabiegach ablacji RF i krioablacji jest podobna, co potwierdzają też nasze badania (Miyazaki i wsp., 2015; Gunawardene i wsp., 2018; Vaishnav i wsp., 2019). Spośród najczęstszych parametrów, które sprzyjają nawrotom arytmii po zabiegach ablacji należy wymienić: wiek (Kizilirmak i wsp., 2017), wielkość lewego przedsionka (Miyazaki i wsp., 2015; Kizilirmak i wsp., 2017), parametry stanu zapalnego (Richter i wsp., 2012; Miyazaki i wsp., 2015), płeć męską (Andrade i wsp., 2014), oraz troponinę (Kizilirmak i wsp., 2017). Powyższe prace wskazują, że u podłoża nawrotów AF po zabiegach ablacji istotną rolę odgrywa stan zapalny, remodeling strukturalny lewego przedsionka (zwiększona średnica LA). W naszym badaniu stan zapalny był czynnikiem związanym z wczesnymi nawrotami AF w grupie kobiet. Z kolei istotne znaczenie remodelingu strukturalnego, poprzez wykazanie przeciążenia miokardium (wzrost stężenia białka ST-2) wykazaliśmy w grupie mężczyzn. Ponadto nasze badania wskazują na powiązanie niskiego stężenia adiponektyny, markera charakterystycznego dla osób otyłych, z większą częstością wczesnych nawrotów migotania przedsionków. Istotne znaczenie w kwestii nawrotów AF, zwłaszcza u mężczyzn, wydaje się mieć również farmakoterapia blokerami kanału wapniowego z grupy pochodnych dihydropirydyny oraz palenie papierosów. Pojawiające się często w publikacjach czynniki sprzyjające nawrotom AF, takie jak podeszły wiek, czy otyłość w przypadku naszej grupy były trudne do wytypowania, jako sprzyjające wczesnym nawrotom arytmii ze względu na homogeną pod względem wieku (>60<65 lat) i otyłości (BMI>30<35) grupę chorych.

W obserwacji własnej chorych okazało się, że spośród tych osób, które doświadczyły wczesnego nawrotu AF, aż u 70% z nich zaobserwowano również późny nawrót AF (między 3 a 12 miesiącem obserwacji), który nie był analizowany w niniejszej pracy.

5.4. Podsumowanie

W prezentowanej pracy u 114 osób z nieprawidłową masą ciała (60 mężczyzn i 54 kobiety) wczesne nawroty AF po zabiegach ablacji wystąpiły u ok. 20% pacjentów (18% u kobiet i 22% u mężczyzn). Częstość wystąpienia wczesnych nawrotów AF w obydwu zabiegach ablacji nie różniła się między sobą. Rozpoznano je odpowiednio u 17% pacjentów leczonych krioablacją (30 mężczyzn i 30 kobiet), oraz u 24% pacjentów leczonych ablacją RF (30 mężczyzn i 24 kobiety). Zabiegi ablacji RF charakteryzowały się krótszym czasem skopii RTG, większą liczbą aplikacji, trwały dłużej i generowały większy stan zapalny w porównaniu do zabiegów krioablacji. Zaobserwowano różnice pomiędzy zabiegami w zakresie oceny biomarkerów uszkodzenia miokardium - większe stężenia TnT po zabiegach ablacji RF, z kolei niższe stężenia CPK i CK-MB w porównaniu do zabiegów krioablacji. Nie wykazano istotnego uszkodzenia śródbłonna naczyniowego w obydwu rodzajach zabiegów. Zarówno ablacja RF, jak i krioablacja była przyczyną spadku liczby płytek, stężenia fibrynogenu oraz aktywowały systemową fibrylizę.

Istotną sprawą dla prawidłowej oceny parametrów przed i po zabiegu ma modyfikujący wpływ procedury samego zabiegu, stosowanie kontrastu oraz podawanie heparyny/heparynizowanej soli fizjologicznej. Wzrost temperatur w zakresie 45-60°C podczas zabiegu ablacji RF denaturuje enzymy i obniża ich aktywności (CPK i CK-MB). Natomiast heparyna ma zdolność wiązania i w ten sposób modyfikowania stężeń wielu białek we krwi (np. VEGF, sICAM-1, PAI-1, TF, TFPI, II-6, E-selektyna, P-selektyna i wiele innych), co utrudnia prawidłową interpretację ich stężeń krótko po zabiegu.

Analizując całą grupę pacjentów, z nieprawidłową masą ciała, porównując pojedyncze parametry, stwierdzono, że w grupie z większą częstością wczesnych nawrotów AF pojawia się charakterystyczne dla otyłości niskie stężenie adiponektyny, oraz rzadsze stosowanie leków nadciśnieniowych z grupy blokerów kanału wapniowego (dihydropirydyny). Wytypowano również trzeci czynnik, jakim jest mniejsze uszkodzenie kardiomiocytów, oceniane deltą CPK (różnica przed vs. po). Ten parametr z pewnością ma mniejsze znaczenie prognostyczne, ponieważ procedura zabiegu ablacji RF prowadzi do denaturacji tego białka i obniżenia jego aktywności co zafałszowuje wyniki. Grupę kobiet z wczesnymi nawrotami AF charakteryzowało wyższe stężenia parametrów stanu zapalnego (pentraksyna, delta sICAM-1), a mężczyzn wyższe stężenia markera przeciążenia serca - ST2 (delta).

Wykonując analizę wieloparametryczną, w której przeanalizowano ponad 70 parametrów, tylko w grupie mężczyzn udało się stworzyć model regresji logistycznej wczesnych nawrotów migotania przedsionków. Powyższy model wytypował trzy czynniki: (i) większy wzrost białka ST2 (delta) w odpowiedzi na zabieg, (ii) rzadsze stosowanie leków nadciśnieniowych z grupy blokerów kanału wapniowego (dihydropirydyny), oraz (iii) nikotynizm. Zaproponowany model dość dobrze klasyfikuje osoby do grupy bez wczesnych nawrotów AF, gdyż jego swoistość wynosi 96%, co wskazuje na to, że osoby bez nawrotów arytmii w ponad 90% są prawidłowo klasyfikowane jako osoby, których zabieg ablacji był skuteczny. Niestety niska czułość powyższego modelu na poziomie 31%, była związana ze słabą kwalifikacją osób z wczesnymi nawrotami arytmii. Może być to wynikiem zastosowania powszechnej, lecz niedostatecznie precyzyjnej metody 24 godzinnego monitorowania Holter EKG. Wskazuje to również na złożoną patofizjologię wczesnych nawrotów AF, w której istotną rolę odgrywa wytworzenie się przepustów (rekoneksji) pomiędzy żyłami płucnymi, a lewym przedsionkiem. Ponadto istotnym elementem wczesnych nawrotów AF są również wyzwalacze AF poza żyłami płucnymi (ang. *non-PV triggers*).

6. Wnioski

1. W przebadanej grupie pacjentów, z nieprawidłową masą ciała, odsetek wczesnych nawrotów migotania przedsionków, po zabiegach ablacji wynosił 18% u kobiet i 22% u mężczyzn.
2. Odsetek wczesnych nawrotów migotania przedsionków w przebadanej grupie chorych był porównywalny po zabiegu ablacji RF i krioablacji.
3. W całej przebadanej populacji osób z nieprawidłową masą ciała, analiza jednoparametryczna, wykazała obniżone stężenie adiponektyny oraz rzadsze stosowanie leków nadciśnieniowych z grupy blokerów kanału wapniowego (dihydropirydyny), w grupie z wczesnymi nawrotami migotania przedsionków.
4. Grupę kobiet z wczesnymi nawrotami migotania przedsionków charakteryzowały podwyższone parametry stanu zapalnego (pentraksyna, sICAM-1), natomiast mężczyzn wzrost markera przeciążenia mięśnia sercowego - ST2.
5. Analiza wieloparametryczna pozwoliła na stworzenie modelu regresji logistycznej, o słabej wartości predykcyjnej, tylko w przypadku grupy mężczyzn. Pokazała ona, że (i) podwyższone stężenie ST2, (ii) rzadsze stosowanie leków nadciśnieniowych z grupy blokerów kanału wapniowego (dihydropirydyny), oraz (iii) nikotynizm są czynnikami odpowiedzialnymi za wczesne nawroty migotania przedsionków u mężczyzn z nieprawidłową masą ciała.

7. Streszczenie w języku polskim

Wstęp Stan zapalny, stres oksydacyjny, otyłość, wiek, płeć, wielkość lewego przedsionka oraz procedura samego zabiegu to istotne czynniki wpływające na nawroty migotania przedsionków (AF) po zabiegach ablacji.

Cel badania Celem pracy było wytypowanie czynnika/czynników, które wpływają na częstość wczesnych nawrotów migotania przedsionków (do 3 miesięcy) po zabiegu ablacji u kobiet i mężczyzn z nieprawidłową masą ciała.

Metodyka Do badania włączono 114 pacjentów (54 kobiety, wiek 64 ± 6 ; 60 mężczyzn, wiek 61 ± 7) z nieprawidłową masą ciała (BMI kobiet 31 ± 4 kg/m²; BMI mężczyzn 31 ± 3 kg/m²) z napadowym i przetrwałym lub długotrwałym przetrwałym migotaniem przedsionków, u których wykonano krioablację balonową (30 kobiet oraz 30 mężczyzn; Arctic Front Advance) lub ablację prądem o częstotliwości radiowej (RF) z użyciem systemu elektroanatomicznego CARTO (24 kobiety oraz 30 mężczyzn). Wszystkich pacjentów poddano badaniu przedmiotowemu i podmiotowemu, ocenie echokardiograficznej, przeanalizowano parametry charakteryzujące zabiegi ablacji oraz pobrano krew do badań przed i 24 h po zabiegu. W próbkach krwi (przed/po) oceniono markery: (i) stanu zapalnego, (ii) martwicy miokardium, (iii) funkcji śródbłonna, (iv) hemostazy, (v) przeciążenia serca (ST2). We krwi pobranej przed zabiegiem oznaczono: (i) stężenia parametrów metabolicznych, (ii) TSH, (iii) parametry charakteryzujące funkcję nerek i wątroby oraz (iv) adipokiny charakteryzujące otyłość (leptynę, adiponektynę). Oceniono wczesne nawroty migotania przedsionków (ERAF) zdefiniowane jako co najmniej 30 sekundowe epizody arytmii zarejestrowane w 24 godzinnym badaniu Holter EKG w okresie pierwszych trzech miesięcy po zabiegu. Do ERAF zaliczano także epizody arytmii rozpoznane ambulatoryjnie w 12-odprowadzeniowym EKG wykonywanym w momencie występowania objawów.

Wyniki Wczesne nawroty AF wystąpiły u ok. 20 % pacjentów i były podobne po zabiegu krioablacji i ablacji RF (17% vs. 24%). Procent pojawiających się wczesnych nawrotów nie różnił się istotnie pomiędzy kobietami i mężczyznami (18% vs. 22%). W grupie mężczyzn istotnie częściej rozpoznawano przetrwałe migotanie przedsionków przed zabiegiem (M: 37% vs. K: 19%). Zabiegi ablacji RF charakteryzowały się krótszym czasem skopii RTG, większą liczbą aplikacji, trwały dłużej i generowały większy stan zapalny w porównaniu do zabiegów krioablacji. Po

podzieleniu wszystkich analizowanych pacjentów z nieprawidłową masą ciała (n=114) na osoby ze wczesnymi nawrotami migotania przedsionków (n=23; 20%) i bez nawrotów (n=91; 80%), wykazano, że obniżone stężenie adiponektyny oraz rzadsze stosowanie leków nadciśnieniowych z grupy blokerów kanału wapniowego (dihydropirydyny), było istotnie częściej stwierdzane u osób z wczesnymi nawrotami AF. Grupa kobiet z wczesnymi nawrotami migotania przedsionków (18%) charakteryzowała się wyższym stężeniem niektórych markerów stanu zapalnego (pentraksyna, sICAM-1), a grupa mężczyzn (22%) wyższym stężeniem markera przeciążenia serca - ST2. Wieloparametryczna analiza statystyczna, w której przeanalizowano ponad 70 parametrów (badania laboratoryjne, wywiad, procedura zabiegów), w aspekcie wczesnych nawrotów AF, stworzyła model regresji logistycznej o niskiej czułości (31%), tylko w grupie mężczyzn. Do powyższego modelu wytypowano takie czynniki jak: większy wzrost stężenia markera przeciążenia serca - ST2 w odpowiedzi na zabieg, rzadsze stosowanie leków nadciśnieniowych z grupy blokerów kanału wapniowego (dihydropirydyny), oraz nikotynizm. Zaproponowany model dość dobrze klasyfikuje osoby do grupy bez wczesnych nawrotów AF, gdyż jego swoistość wynosi 96%, co wskazuje na to, że osoby bez nawrotów arytmii w ponad 90% są prawidłowo klasyfikowane, jako osoby, u których zabieg ablacji był skuteczny. Niestety niska czułość powyższego modelu na poziomie 31%, była związana ze słabą kwalifikacją osób z wczesnymi nawrotami AF.

Wnioski W przebadanej grupie pacjentów z nieprawidłową masą ciała, odsetek wczesnych nawrotów migotania przedsionków, po zabiegach ablacji wynosił ok. 20% i nie różnił się pomiędzy zabiegiem krioablacji i ablacji RF. Pacjentów z nawrotami migotania przedsionków charakteryzowało obniżone stężenie adiponektyny oraz rzadsze stosowanie leków nadciśnieniowych z grupy blokerów kanału wapniowego (dihydropirydyny), co wskazuje na istotną rolę tkanki tłuszczowej oraz farmakoterapii nadciśnienia tętniczego przy ocenie ryzyka wczesnych nawrotów migotania przedsionków. Analiza wieloczynnikowa pozwoliła na stworzenie modelu regresji logistycznej, o słabej wartości predykcyjnej, tylko w w przypadku grupy mężczyzn. Pokazała ona, że (i) podwyższone stężenie markera przeciążenia serca -ST2, (ii) rzadsze stosowanie leków nadciśnieniowych z grupy blokerów kanału wapniowego (dihydropirydyny), oraz (iii) nikotynizm są czynnikami odpowiedzialnymi za wczesne nawroty migotania przedsionków, co wskazuje na ich złożoną patogenezę.

8. Streszczenie w języku angielskim

Background Inflammation, oxidative stress, obesity, age, sex, left atrial dimension and the ablation procedure itself are relevant factors affecting the recurrence rate of atrial fibrillation (AF) after ablation procedures.

Aim of the study The aim of this study was to select a factor/factors responsible for early recurrence of atrial fibrillation (ERAF) (up to 3 months) following pulmonary veins ablation in women and men with abnormal body weight.

Methods The study group comprised 114 consecutive patients (54 women and 60 men, age 61 ± 7) with abnormal body weight (BMI women 31 ± 4 kg/m²; BMI men 31 ± 3 kg/m²) with paroxysmal, persistent and long-standing persistent AF who had been scheduled to undergo cryoballoon ablation (30 women and 30 men; Arctic Front Advance) and radiofrequency (RF) ablation using the CARTO mapping system. All the patients underwent physical examination, echocardiographic evaluation, parameters characterizing ablation treatment were analyzed. The blood was collected at baseline and after ablation at 24h follow-up. We evaluated the biomarkers of (i) inflammation, (ii) myocardial injury, (iii) endothelial damage, (iv) hemostasis, (v) cardiac stress biomarker – ST2 protein. From the blood collected before ablation following parameters were marked (i) metabolic markers (ii) TSH (iii) parameters characterizing kidney and liver function (iv) adipokines associated with obesity (leptin and adiponectin). ERAF was defined as at least a 30 second episode of arrhythmia registered by a 24 hour Holter monitor within the 3 months following the procedure. The patients were instructed to have ECG carried out if any symptoms of arrhythmia occurred.

Results Within the period of 3 months 20% of patients experienced ERAF and that rate was similar between cryoballoon ablation and RF ablation (17% vs. 24%). The percentage of emerging early relapses did not differ between women and men (18% vs. 22%). In the group of men persistent AF was significantly more often diagnosed before ablation (M: 37% vs. K:19%). When compared to cryoballoon ablation, RF ablations were linked to a shorter x-ray scopy time, more applications, longer duration and generation of greater inflammation. After dividing all patients with abnormal body weight (n=114) into patients with ERAF (n=23; 20%) and without ERAF (n=91;80%), it was shown that the lowered levels of adiponectin and less frequent use of antihypertensive dihydropyridine calcium channel blockers were

significantly associated with ERAF. The group of women with ERAF (18%) had a higher concentration of some markers of inflammation (pentraxin, sICAM-1) and the group of men (22%) had a higher concentration of the cardiac stress ST-2 protein. Multiparameter analysis has been performed, analysing over 70 variables (laboratory tests, medical history, characteristics of the procedure). A logistic regression model of ERAF with a low sensitivity of 31% was possible to form only in the group of men. Factors such as a greater increase of cardiac stress biomarker ST2 in response to the procedure, a less frequent use of antihypertensive dihydropyridine calcium channel blockers and smoking were selected for the above model. The proposed model had a specificity of 96% and grouped these patients as those without ERAF, which indicates that over 90% of people without arrhythmia recurrence are correctly classified as those whose ablation was effective. Unfortunately, the low sensitivity of the above model (31%) was associated with the poor qualification of patients with ERAF.

Conclusions In the examined group of patients with abnormal body weight the percentage of ERAF was 20% and doesn't differ between cryoballoon ablation and RF ablation. Factors such as reduced adiponectin levels and a less frequent use of antihypertensive calcium channel blockers have been associated with ERAF among patients with abnormal body weight. The above factors indicate the important role of adipose tissue and pharmacotherapy of hypertension in assessing the risk of ERAF. The logistic regression model was created only in the group of men. However, the model was found to have low sensitivity. It showed that (i) an increased concentration of the cardiac stress biomarker – ST2, (ii) a less frequent use of antihypertensive dihydropyridine calcium channel blockers, and (iii) smoking are the factors responsible for ERAF, which indicates their complex pathogenesis.

9. Literatura

Akar J.G., Jeske W., Wilber D.J. Acute onset human atrial fibrillation is associated with local cardiac platelet activation and endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1790-1793

Aksoy F. Radiofrequency catheter ablation increases mean platelet volume. *Rev Assoc Méd Bras* 2019; 65, 1080-1085.

Aksu T., Guler T. E., Erden İ. i wsp. Prediction of mid-term outcome after cryo-balloon ablation of atrial fibrillation using post-procedure high-sensitivity troponin level. *Cardiovasc J Afr* 2015;26:165-170.

Aldous S.J. Cardiac biomarkers in acute myocardial infarction. *Int J of Cardiol* 2013; 164: 282-294.

Andersson T., Magnuson A., Bryngelsson L. i wsp. Gender-related differences in risk of cardiovascular morbidity and all-cause mortality in patients hospitalized with incident atrial fibrillation without concomitant diseases: a nationwide cohort study of 9519 patients. *Int J of Cardiol* 2014; 177, 91-99.

Andrade J.G., Khairy P., Dubuc M. Catheter cryoablation: biology and clinical uses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6: 218-227.

Andrade J.G., Khairy P., Macle L. i wsp. Incidence and significance of early recurrences of atrial fibrillation after cryoballoon ablation: insights from the multicenter STOP AF trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7: 69–75.

Andrade J.G., Champagne J., Dubuc M., i wsp. Cryoballoon or radiofrequency ablation for atrial fibrillation assessed by continuous monitoring: a randomized clinical trial. *Circulation* 2019; 140: 1779-1788.

André P., Nannizzi-Alaimo L., Prasad S.K., Phillips D.R. Platelet-derived CD40L: the switch-hitting player of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 896-899.

Andreasson A.N., Undén A.L., Elofsson S. i wsp. Leptin and adiponectin: distribution and associations with cardiovascular risk factors in men and women of the general population. *Am J Hum Biol* 2012; 24: 595-601.

Antolič B., Pernat A., Cvijić M. i wsp. Radiofrequency catheter ablation versus balloon cryoablation of atrial fibrillation: markers of myocardial damage, inflammation, and thrombogenesis. *Wiener klinische Wochenschrift* 2016; 128, 480-487.

Apostolakis S.Z. & Konstantinides S.V., Gender and the risk of stroke in atrial fibrillation: impact of old and new anticoagulation regimens. *Clin Res Cardiol Supplements* 2013; 8, 38-45.

Arita Y., Kihara S., Ouchi N. i wsp. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79-83.

Ball J., Carrington M.J., Wood K.A. i wsp. Women versus men with chronic atrial fibrillation: insights from the Standard versus Atrial Fibrillation spEcific management studY (SAFETY). *PLoS One* 2013; 8: e65795.

Bentolila A., Vlodayky I., Haloun i wsp. Synthesis and heparin-like biological activity of amino acid-based polymers. *Polym Adv Technol* 2000; 11: 377-387.

Bitter T., Fox H., Gaddam S. i wsp. Sleep-disordered breathing and cardiac arrhythmias. *Can J Cardiol* 2015; 31: 928-934.

Blann A. von Willebrand factor and the endothelium in vascular disease. *Br J Biomed Sci* 1993; 50: 125-134.

Błazucka U., Iwanowska M., Bobilewicz D. Wpływ wzorów (MDRD i CKD-EPI) do wyliczania eGFR, w klasyfikacji pacjentów do poszczególnych stadiów przewlekłej choroby nerek. *Diagn Lab* 2019; 55: 29-34.

Bogdański P., Szulińska M., Dytfeld J. i wsp. Ocena stężenia inhibitora aktywatora plazminogenu 1 u pacjentów z otyłością prostą. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii*; 2012; 8, 1-7.

Braunwald E. Heart Failure *JACC Heart Fail.* 2013; 1: 1-20

Budzianowski J., Hiczkiewicz J., Burchardt P. i wsp. Predictors of atrial fibrillation early recurrence following cryoballoon ablation of pulmonary veins using statistical assessment and machine learning algorithms. *Heart and vessels* 2019; 34: 352-359.

Bulava A., Slavík L., Fiala M. i wsp. Endothelial damage and activation of the hemostatic system during radiofrequency catheter isolation of pulmonary veins. *J Interv Card Electrophysiol* 2004; 10: 271-279.

Calkins H., Brugada J., Packer D.L., HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. *Europace* 2007; 9: 335-379.

Calkins H., Hindricks G., Cappato R. i wsp. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Ep Europace* 2017; 20: e1-e160.

Carlson L. A., Ericsson M. Quantitative and qualitative serum lipoprotein analysis: Part 1. Studies in healthy men and women. *Atherosclerosis* 1975; 21: 417-433.

Casella M., Russo A.D., Russo E. i wsp. Biomarkers of myocardial injury with different energy sources for atrial fibrillation catheter ablation. *Cardiol J* 2014; 21: 516-523

Chamberlain A.M., Agarwal S.K., Folsom A.R. i wsp. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Heart Rhythm* 2011; 8: 1160-1166.

Chen Y.C., Pan N.H., Cheng C.C. i wsp. Heterogeneous expression of potassium currents and pacemaker currents potentially regulates arrhythmogenesis of pulmonary vein cardiomyocytes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20: 1039-1045.

Chen L.Y., Chung M.K., Allen L.A. i wsp. Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Atrial fibrillation burden: moving beyond atrial fibrillation as a binary entity: a scientific statement from the American Heart Association]. *Circulation* 2018;137:e623–e644. doi: 10.1161/CIR.0000000000000568

Chen C., Qu X., Gao Z. i wsp. Soluble ST2 in patients with nonvalvular atrial fibrillation and prediction of heart failure. *Int Heart J* 2018; 16: 520.

Cheng W.H., Lo L.W., Lin Y.J. i wsp. Cigarette smoking causes a worse long-term outcome in persistent atrial fibrillation following catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018; 29: 699-706.

Cohon K.P., Mazur M., McBane R.D. i wsp. Association of soluble CD40 ligand with duration of atrial fibrillation and with intensity of spontaneous echocardiographic contrast. *JACC Clin Electrophysiol* 2016; 2: 623-632.

Coglianesi E.E., Larson M.G., Vasan R.S. i wsp. Distribution and clinical correlates of the interleukin receptor family member soluble ST2 in the Framingham Heart Study. *Clinical chemistry* 2012; 58, 1673-1681.

Conen D., Ridker P. M., Everett B.M. i wsp. A multimarker approach to assess the influence of inflammation on the incidence of atrial fibrillation in women. *Eur Heart J* 2010; 31, 1730-1736.

Conway D.S., Pearce L.A., Chin B.S. i wsp. Prognostic value of plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 994 patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 107: 3141-3145.

Dagres N., Nieuwlaat R., Vardas P.E. i wsp. Gender-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 572-577.

Demerath E., Towne B., Blangero J., Siervogel R.M. The relationship of soluble ICAM-1, VCAM-1, P-selectin and E-selectin to cardiovascular disease risk factors in healthy men and women. *Ann Hum Biol* 2001; 28: 664-678.

Dieplinger B., Januzzi Jr J.L., Steinmair M. i wsp. Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma—The Presage™ ST2 assay. *Clin Chim Acta* 2009; 409: 33-40.

Dimitri H, Ng M., Brooks A.G. i wsp. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2012; 9: 321–327.

Forleo G.B., Tondo C., De Luca L. et al. Gender-related differences in catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace* 2007; 9: 613-620.

Franz M.R., Karasik P.L., Li C. i wsp. Electrical remodeling of the human atrium: similar effects in patients with chronic atrial fibrillation and atrial flutter. *J Am Col Cardiol* 1997; 30: 1785-1792.

Frustaci A., Chimenti C., Bellocci F. i wsp. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997; 96: 1180-1184.

Fukui A., Takahashi N., Nakada C. i wsp. Role of leptin signaling in the pathogenesis of angiotensin II - mediated atrial fibrosis and fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6: 402-409.

Gabus V., Rollin A., Maury P. i wsp. Short-term heparin kinetics during catheter ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015; 38: 1142-1150.

Gaziano JM. Fifth phase of the epidemiologic transition: the age of obesity and inactivity. *JAMA* 2010; 303: 275–6.

Gearing A.J., Newman W. Circulating adhesion molecules in disease. *Immunology today* 1993; 14: 506-512.

Giannessi D., Maltinti M., Del Ry S. Adiponectin circulating levels: a new emerging biomarker of cardiovascular risk. *Pharmacol Res* 2007; 56: 459-467.

Gunawardene M.A., Hoffmann B.A., Schaeffer B. i wsp. Influence of energy source on early atrial fibrillation recurrences: a comparison of cryoballoon vs. radiofrequency current energy ablation with the endpoint of unexcitability in pulmonary vein isolation. *Ep Europace* 2018; 20: 43-49.

Haemers P., Hamdi H., Guedj K. i wsp. Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodelling of adipose tissue in the subepicardium of human and sheep atria. *Eur Heart J* 2015; 38: 53-61.

Haissaguerre M., Jaïs P., Shah D.C. i wsp. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659-666.

Hajas O., Bagoly Z., Tóth N.K. i wsp. Intracardiac Fibrinolysis and Endothelium Activation Related to Atrial Fibrillation Ablation with Different Techniques. *Cardiol Res Pract.*, 2020.

Heptinstall S., White A., Edwards N. i wsp. Differential effects of three radiographic contrast media on platelet aggregation and degranulation: implications for clinical practice? *Br J Haematol* 1998;103:1023–30.

Hernández-Romero D., Jover E., Marín F. i wsp. The prognostic role of the adiponectin levels in atrial fibrillation. *Eur J Clin Invest* 2013; 43: 168-173.

Hijazi Z., Wallentin L., Siegbahn A. i wsp. High-sensitivity troponin T and risk stratification in patients with atrial fibrillation during treatment with apixaban or warfarin. *J Am Col Cardiol* 2014; 63: 52-61.

Hindricks G., Piorkowski C., Tanner H., i wsp. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation* 2005; 112: 307-313.

Hisazaki K., Hasegawa K., Kaseno K. i wsp. Endothelial damage and thromboembolic risk after pulmonary vein isolation using the latest ablation technologies: a comparison of the second-generation cryoballoon vs. contact force-sensing radiofrequency ablation. *Heart and vessels* 2019; 34: 509-516.

Hui X., Lam K.S., Vanhoutte P.M. i wsp. Adiponectin and cardiovascular health: an update. *Br J Pharmacol* 2012; 165: 574-590.

Huxley R.R., Lopez F.L., Folsom A.R. i wsp. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011; 123: 1501–1508.

Jais P., Peng J.T., Shah D.C. i wsp. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with so-called lone atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 623–625.

Jalife J., Berenfeld O., Skanes A. i wsp. Mechanisms of atrial fibrillation: mother rotors or multiple daughter wavelets, or both ? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9(8 Suppl): S2-12.

Jalife J., Kaur K. Atrial remodeling, fibrosis, and atrial fibrillation. *Trends Cardiovasc Med* 2015; 25: 475-484.

Janssen I., Heymsfield S.B., Allison D.B. i wsp. Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous, and visceral fat. *Am J Clin Nutr* 2002; 75, 683-688.

Kakkar R., Lee R.T. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 827.

Kamath S., Lip G.Y.H. Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. *Qjm* 2003; 96: 711-729.

Kaplan K.L., Owen J. Plasma levels of beta-thromboglobulin and platelet factor 4 as indices of platelet activation in vivo. *Blood* 1981; 57: 199-202.

Kassim N.A., Althouse A.D., Qin D. i wsp. Gender differences in management and clinical outcomes of atrial fibrillation patients. *J Cardiol* 2017; 69: 195-200.

Khairy P., Chauvet P., Lehmann J. i wsp. Lower incidence of thrombus formation with cryoenergy versus radiofrequency catheter ablation. *Circulation* 2003; 107: 2045-2050.

Kim C.X., Bailey K.R., Klee G.G. i wsp. Sex and ethnic differences in 47 candidate proteomic markers of cardiovascular disease: the Mayo Clinic proteomic markers of arteriosclerosis study. *PLoS One* 2010; 5: e9065.

Kim M.S., Jeong T.D., Han S.B. i wsp. Role of soluble ST2 as a prognostic marker in patients with acute heart failure and renal insufficiency. *J Korean Med Sci* 2015; 30: 569-575.

Kim T.S., Kim S.H., Kim B.K. i wsp. Randomized comparison of continuous versus intermittent heparin infusion during catheter ablation of atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* 2016; 2: 319-326.

Kızılırmak F., Gokdeniz T., Gunes H.M. i wsp. Myocardial injury biomarkers after radiofrequency catheter and cryoballoon ablation for atrial fibrillation and their impact on recurrence. *Kardiol Pol* 2017; 75: 126-134.

Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. i wsp. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50: e1-e88.

Klein I., Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007; 116: 1725-1735.

Klop B., Elte J.W.F., Cabezas M.C. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients* 2013; 5: 1218-1240.

Ko D., Rahman F., Schnabel R.B. i wsp. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13: 321.

Kornej J., Dinov B., Blann A.D. i wsp. Effects of radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation on soluble P-selectin, von Willebrand factor and IL-6 in the peripheral and cardiac circulation. *PLoS One* 2014; 9: e111760.

Korybalska K., Luczak J., Swora-Cwynar E., i wsp. Weight loss-dependent and-independent effects of moderate calorie restriction on endothelial cell markers in obesity. *J Physiol Pharmacol* 2017, 68, 597-608.

Kosiuk J., Van Belle Y., Bode K. i wsp. Left ventricular diastolic dysfunction in atrial fibrillation: predictors and relation with symptom severity. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23: 1073–1077.

Kottkamp H., Schreiber D. The substrate in “early persistent” atrial fibrillation: Arrhythmia induced, risk factor induced, or from a specific fibrotic atrial cardiomyopathy? *JACC Clin Electrophysiol* 2016; 2: 140-142.

Kuck K.H., Brugada J., Fürnkranz A. i wsp. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2016; 374: 2235-2245.

Kühne M., Suter Y., Altmann D. i wsp. Cryoballoon versus radiofrequency catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: biomarkers of myocardial injury, recurrence rates, and pulmonary vein reconnection patterns. *Heart rhythm* 2010; 7: 1770-1776.

Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., i wsp. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging* 2015; 16: 233-271.

Leshem E., Zilberman I., Tschabrunn C.M., i wsp., High-power and short-duration ablation for pulmonary vein isolation: biophysical characterization. *JACC: Clinical Electrophysiology* 2018; 4: 467-479.

Lew J., Sanghavi M., Ayers C.R. i wsp. Sex-based differences in cardiometabolic biomarkers. *Circulation* 2017; 135: 544-555.

Li M.X., Wang X., Sykes B.D. Structural based insights into the role of troponin in cardiac muscle pathophysiology. *J Muscle Res Cell Motil* 2004; 25: 559-579.

Li X., Zheng Z., Li X. Unfractionated heparin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory response through blocking p38 MAPK and NF- κ B activation on endothelial cell. *Cytokine* 2012; 60: 114-121.

Liebrecht L.K., Newton J., Martin E.J. i wsp. Effects of a novel low volume resuscitation solutions on coagulation and platelet function. *PLoS one* 2019; 14, e0215386.

Lim H.E., Choi C.U., Na J.O. i wsp. Effects of iatrogenic myocardial injury on coronary microvascular function in patients undergoing radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6: 318-326.

Lim H.S., Schultz C., Dang J. i wsp. Time course of inflammation, myocardial injury, and prothrombotic response after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7: 83-89.

Lim H.S., Willoughby S.R., Schultz C. i wsp. Successful catheter ablation decreases platelet activation and improves endothelial function in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2014; 11: 1912–8.

Lin Y.K., Chen Y.J., Chen S.A. Potential atrial arrhythmogenicity of adipocytes: implications for the genesis of atrial fibrillation. *Med Hypotheses* 2010; 74: 1026-1029.

Lin Y.K., Chen Y.C., Huang J.H. i wsp. Leptin modulates electrophysiological characteristics and isoproterenol-induced arrhythmogenesis in atrial myocytes. *J Biomed Sci* 2013; 20: 94.

Lindeman R.D., Tobin J., Shock N.W. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985, 33: 278-285.

Lip G.Y., Nieuwlaat R., Pisters R. i wsp. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263-272.

Ma X., Yuan H., Luan H.X. i wsp. Elevated soluble ST2 concentration may involve in the progression of atrial fibrillation. *Clin Chim Acta* 2018; 480: 138-142.

Mahajan R., Nelson A., Pathak R.K. i wsp. Electroanatomical Remodeling of the Atria in Obesity: Impact of Adjacent Epicardial Fat. *JACC Clinic Electrophysiol* 2018; 4: 1529-1540.

Malmborg H., Christersson C., Lönnerholm S. i wsp. Comparison of effects on coagulation and inflammatory markers using a duty-cycled bipolar and unipolar radiofrequency pulmonary vein ablation catheter vs. a cryoballoon catheter for pulmonary vein isolation. *Europace* 2013; 15: 798-804.

Mantovani A., Garlanda C., Doni A. i wsp. Pentraxins in innate immunity: from C-reactive protein to the long pentraxin PTX3. *J Clin Immunol* 2008; 28: 1-13.

Marchesi S., Vaudo G., Lupattelli G. Fat distribution and endothelial function in normal-overweight menopausal women. *J Clin Pharm Ther* 2007; 32: 477-482.

Masson S., Aleksova A., Favero C. i wsp. Predicting atrial fibrillation recurrence with circulating inflammatory markers in patients in sinus rhythm at high risk for atrial fibrillation: data from the GISSI atrial fibrillation trial. *Heart* 2010; 96: 1909-1914.

Mertens I., Van der Planken M., Corthouts B. i wsp. Is visceral adipose tissue a determinant of von Willebrand factor in overweight and obese premenopausal women? *Metabolism* 2006; 55: 650-655.

Miyasaka Y., Barnes M.E., Gersh B.J. i wsp. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006; 114:119–125.

Miyazaki S., Kuroi A., Hachiya H. i wsp. Early Recurrence After Pulmonary Vein Isolation of Paroxysmal Atrial Fibrillation With Different Ablation Technologies—Prospective Comparison of Radiofrequency vs. Second-Generation Cryoballoon Ablation. *Circ J* 2015, CJ-15.

Miyazaki S., Taniguchi H., Nakamura H. i wsp. Clinical Significance of Early Recurrence After Pulmonary Vein Antrum Isolation in Paroxysmal Atrial Fibrillation—Insight Into the Mechanism—. *Circ J* 2015, CJ-15.

Mugnai G., Chierchia G.B., De Asmundis C. i wsp. Comparison of pulmonary vein isolation using cryoballoon versus conventional radiofrequency for paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014; 113: 1509-1513.

Munger T.M., Dong YX, Masaki M. i wsp. Electrophysiological and hemodynamic characteristics associated with obesity in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 851–860.

Nagata Y., Yoshikawa J., Hashimoto A. i wsp. Proplatelet formation of megakaryocytes is triggered by autocrine-synthesized estradiol. *Genes Dev* 2003; 17: 2864-2869.

Namdar M., Chierchia G.B., Westra S. i wsp. Isolating the pulmonary veins as first-line therapy in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation using the cryoballoon. *Europace* 2012; 14: 197–203.

Nalliah C.J., Sanders P., Kottkamp H. i wsp. The role of obesity in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015; 37: 1565-1572.

Namino F., Yamakuchi M., Iriki Y. i wsp. Dynamics of Soluble Thrombomodulin and Circulating miRNAs in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Radiofrequency Catheter Ablation. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019; 25: 1076029619851570.

Nattel S., Shiroshita-Takeshita A., Brundel B.J. Mechanisms of atrial fibrillation: lessons from animal models. *Prog Cardiovasc Dis* 2005; 48: 9–28.

Niespialowska-Steuden M., Markides V., Farag M. i wsp. Catheter ablation for AF improves global thrombotic profile and enhances fibrinolysis. *J Thromb Thrombolysis* 2017; 44: 413-426.

Nilsson B., Chen X., Pehrson S. i wsp. Recurrence of pulmonary vein conduction and atrial fibrillation after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: a randomized trial of the ostial versus the extraostial ablation strategy. *Am Heart J* 2006; 152: 537-e1.

Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K i wsp.. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002; 51: 2734–2741.

Okar S., Kaypakli O., Şahin D.Y. i wsp. Fibrosis marker soluble ST2 predicts atrial fibrillation recurrence after cryoballoon catheter ablation of nonvalvular paroxysmal atrial fibrillation. *Korean Circ J* 2018; 48: 920-929.

Omland T., Pfeffer M.A., Solomon i wsp. Prognostic value of cardiac troponin i measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:1240-1249.

Osborn L., Hession C., Tizard R. i wsp. Direct expression cloning of vascular cell adhesion molecule 1, a cytokine-induced endothelial protein that binds to lymphocytes. *Cell* 1989; 59: 1203-1211.

Overvad T.F., Rasmussen L.H., Skjoth F. i wsp. Body mass index and adverse events in patients with incident atrial fibrillation. *Am J Med* 2013; 126: 640.e649–617.

Packer D.L., Kowal R.C., Wheelan K.R. i wsp. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1713–1723.

Pancholy S.B., Sharma P.S., Pancholy D.S. i wsp. Meta-analysis of gender differences in residual stroke risk and major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants. *Am J Cardiol* 2014; 113: 485-490.

Pappone C., Rosanio S., Oreto G. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 102: 2619–2628.

Patel D., Mohanty P., Di Biase L. i wsp. Outcomes and complications of catheter ablation for atrial fibrillation in females. *Heart Rhythm* 2010; 7: 167-172.

Pathak R.K., Middeldorp M.E., Lau D.H. i wsp. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Col Cardiol* 2014; 64: 2222-2231.

Patston P.A., Schapira M. Low-affinity heparin stimulates the inactivation of plasminogen activator inhibitor-1 by thrombin. *Blood* 1994; 84: 1164-72

Pernerstorfer T., Eichler H.G., Stohlawetz P. Effects of heparin and aspirin on circulating P-selectin, E-selectin and von Willebrand factor levels in healthy men. *Atherosclerosis* 2001; 155: 389-393.

Pol T., Held C., Westerbergh J. i wsp. Dyslipidemia and risk of cardiovascular events in patients with atrial fibrillation treated with Oral anticoagulation therapy: insights from the ARISTOTLE (Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation) trial. *J Am Col Cardiol* 2018; 7: e007444.

Porreca E., Di Febbo C., Fusco L. i wsp. Soluble thrombomodulin and vascular adhesion molecule-1 are associated to leptin plasma levels in obese women. *Atherosclerosis* 2004; 172: 175-180.

Przybylska D., Kurowska M., Przybylski P. Otyłość i nadwaga w populacji rozwojowej. *Hygeia Public Health* 2012; 47: 28-34.

Pyda M., Korybalska K., Książek, K. i wsp. Effect of heparin on blood vascular endothelial growth factor levels in patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006; 98: 902-905.

Rabin KR., Kamari Y., Avni I. i wsp. Adiponectin: linking the metabolic syndrome to its cardiovascular consequences. *Expert Rev Cardioasc Ther* 2005; 3: 465-471.

Reddy VY, Neuzil P., d'Avila A. i wsp. Balloon catheter ablation to treat paroxysmal atrial fibrillation: what is the level of pulmonary venous isolation? *Heart Rhythm* 2008; 5: 353–360

Richter B., Gwechenberger M., Socas A. i wsp. Markers of oxidative stress after ablation of atrial fibrillation are associated with inflammation, delivered radiofrequency energy and early recurrence of atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol* 2012; 101: 217-225.

Roldán V., Marín F., Muiña B. i wsp. Plasma von Willebrand factor levels are an independent risk factor for adverse events including mortality and major bleeding in anticoagulated atrial fibrillation patients. *J Am Col Cardiol* 2011; 57: 2496-2504.

Roldan V., Marin F., Diaz J. i wsp. High sensitivity cardiac troponin T and interleukin-6 predict adverse cardiovascular events and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1500-1507.

Rosjo, H. R., Hijazi, Z., Omland, T. i wsp. P4453 Cardiac troponin T concentrations are lower in women than men with atrial fibrillation but have similar prognostic value regardless of sex-insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2018; 39(suppl_1): ehy563-P4453.

Rothlein R., Mainolfi E.A., Czajkowski M. i wsp. a form of circulating ICAM-1 in human serum. *J Immunol* 1991; 147: 3788-3793.

Ruggeri Z.M. Von Willebrand factor, platelets and endothelial cell interactions. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1335-1342.

Ruhl C.E., Everhart J.E. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 2003; 124: 71-79.

See V.Y., Fugate J., Gurm G. i wsp. Circulating Soluble ST2 Levels are Independent of Cardiac Production after Acute Myocardial Injury. *Circulation*, 2014, 130.suppl_2: A19811-A19811.

See V.Y., Dickfeld T., Shorofsky S. i wsp. Soluble ST2 and high sensitivity cardiac troponin-T levels predict atrial fibrillation ablation outcome. *J Am Col Cardiol* 2016; 67(13 Supplement); 840.

Schafer K., Halle M., Goeschen C. i wsp. Leptin promotes vascular remodeling and neointimal growth in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24: 112-117.

Schmidt M., Marschang H., Clifford S. i wsp. Trends in inflammatory biomarkers during atrial fibrillation ablation across different catheter ablation strategies. *Int J Cardiol* 2012; 158: 33-38.

Schnabel R.B., Yin X., Gona P i wsp. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *The Lancet* 2015; 386: 154-162.

Schoenberger S.P., Toes R.E., van der Voort E.I. i wsp. T-cell help for cytotoxic T lymphocytes is mediated by CD40–CD40L interactions. *Nature* 1998; 393: 480.

Shimpo M., Morrow D.A., Weinberg E.O. i wsp. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation.* 2002; 106: 2961–2966.

Siklódý C.H., Arentz T., Minners J. i wsp. Cellular damage, platelet activation, and inflammatory response after pulmonary vein isolation: a randomized study

comparing radiofrequency ablation with cryoablation. *Heart Rhythm* 2012; 9: 189-196.

Sobel M., Fish W.R., Toma N. i wsp. Heparin modulates integrin function in human platelets. *J Vasc Surg* 2001; 33: 587-2A.

Soeki T., Bando S., Matsuura T. i wsp. Electrophysiological correlation and prognostic impact of pentraxin 3 as a local inflammatory marker in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2013;34 (suppl_1).

Soeki T., Bando S., Uematsu E. i wsp. Pentraxin 3 is a local inflammatory marker in atrial fibrillation. *Heart and vessels* 2014; 29: 653-658.

Soliman E.Z., Lopez F., O'Neal W.T. i wsp. Atrial fibrillation and risk of ST-segment-elevation versus non-ST-segment-elevation myocardial infarction: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2015; 131: 1843-1850.

Staiger H., Tschritter O., Machann J. i wsp. Relationship of serum adiponectin and leptin concentrations with body fat distribution in humans. *Obes Res* 2003; 11: 368-376.

Tadros R., Ton A.T., Fiset C. i wsp. Sex differences in cardiac electrophysiology and clinical arrhythmias: epidemiology, therapeutics, and mechanisms. *Can J Cardiol* 2014; 30: 783-792.

Tanno K., Kobayashi Y., Kurano K. i wsp. Histopathology of canine hearts subjected to catheter ablation using radiofrequency energy. *Jpn Circ J* 1994; 58: 123-135.

Thanassoulis G., Massaro J.M., O'Donnell C.J. i wsp. Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: the framingham heart study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 345-350.

Thompson L.E., Maddox T.M., Lei L., i wsp. Sex differences in the use of oral anticoagulants for atrial fibrillation: a report from the National Cardiovascular Data Registry (NCDR®) PINNACLE Registry. *J Am Heart Assoc* 2017; 6, e005801.

Tsuneda T., Yamashita T., Kato T. i wsp. Deficiency of testosterone associates with the substrate of atrial fibrillation in the rat model. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20: 1055-1060.

Udelson J.E. Heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2011; 124: e540-e543.

Undas A. Altered fibrin clot properties and fibrinolysis in patients with atrial fibrillation: practical implications. *EP Europace* 2020; 22: 185-194.

Yamaguchi N., Okumura Y., Watanabe I. i wsp. Clinical implications of serum adiponectin on progression of atrial fibrillation. *J Arrhythm* 2017; 33: 608-612.

Yamasaki K., Kurimura M., Kasai T. i wsp. Determination of physiological plasma pentraxin 3 (PTX3) levels in healthy populations. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 471-477.

Vaishnav A.S., Levine E., Coleman, K.M. i wsp. Early recurrence of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation: a comparative analysis between cryogenic and contact force radiofrequency ablation. *J Interv Card Electrophysiol* 2019, 1-9.

Vignoli A., Marchetti M., Balducci D. i wsp. Differential effect of the low-molecular-weight heparin, dalteparin, and unfractionated heparin on microvascular endothelial cell hemostatic properties. *Haematologica* 2006; 91: 207-214.

von Olshausen G., Uijl A., Jensen-Urstad M. i wsp. Early recurrences of atrial tachyarrhythmias post pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol*; 31: 674-681.

Waleed K.B., Yin X., Yang X. i wsp. Short and long-term changes in platelet and inflammatory biomarkers after cryoballoon and radiofrequency ablation. *Int J Cardiol* 2019; 285:128-132.

Wang Q., Ferreira D.L.S., Nelson S.M. i wsp. Metabolic characterization of menopause: cross-sectional and longitudinal evidence. *BMC medicine* 2018; 16: 17.

Wang TJ, Parise H, Levy D i wsp. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004; 292: 2471–2477.

Wang X., Magkos F., Mittendorfer B. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism: it's not just about sex hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 885-893.

Watanabe H., Tanabe N., Yagihara N. i wsp. Association between lipid profile and risk of atrial fibrillation. *Circ J* 2011; 1109081399-1109081399.

Wijffels M.C., Kirchhof C.J., Dorland R. i wsp. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92: 1954-1968.

Windyga J. Leczenie wstępne i wtórna profilaktyka zakrzepicy żył głębokich. *Hematologia* 2010; 1: 119-125.

Winkle R.A., Mead R.H., Engel G. i wsp. Impact of obesity on atrial fibrillation ablation: Patient characteristics, long-term outcomes, and complications. *Heart rhythm* 2017; 14: 819-827.

Wokhlu A., Hodge D.O., Monahan K.H. i wsp. Long-term outcome of atrial fibrillation ablation: impact and predictors of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21: 1071-1078.

Wong C.X., Brooks A.G., Lau D.H. i wsp. Factors associated with the epidemic of hospitalizations due to atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110: 1496–9.

Wong C.X., Sullivan T., Sun M.T. i wsp. Obesity and the risk of incident, post-operative, and postablation atrial fibrillation: a meta-analysis of 626,603 individuals in 51 studies. *JACC Clin Electrophysiol* 2015; 1: 139–152.

Wójcik M., Janin S., Kuniss M. i wsp. Limitations of biomarkers serum levels during pulmonary vein isolation. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64: 127-132.

Wu N., Tong S., Xiang Y. i wsp. Association of hemostatic markers with atrial fibrillation: a meta-analysis and meta-regression. *PLoS One* 2015; 10: e0124716.

Wynn G.J., Todd D.M., Webber M. i wsp. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace* 2014; 16: 965–972.



UNIwersYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU
KOMISJA BIOETYCZNA PRZY UNIwersYTECIE MEDYCZNYM
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

Collegium Stomatologicum
ul. Bukowska 70
60-812 Poznań

tel. (+48 61) 854 73 36
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 482/20

Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (t.j. Dz. U. z 2018 r., poz. 617 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. z 1999 r., Nr 47, poz. 480); Ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz. U. z 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. z 2004 Nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005 r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. z 2005 r. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004 r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. z 2004 r. Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004 r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. z 2004 r. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 17 lutego 2016 r. w sprawie wzorów wniosków związanych z badaniem klinicznym wyrobu medycznego lub aktywnego wyrobu medycznego do implantacji oraz wysokości opłat za złożenie tych wniosków (Dz. U. z 2016 r., poz. 208); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (t.j. Dz. U. z 2017 r. poz. 211, 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. z 2010 r. Nr 194, poz. 1290); Ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (t.j. Dz. U. z 2016 r., poz. 1718 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. z 2012 r., poz. 489); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 12 października 2018 r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. z 2018 r., poz. 1994); w oparciu o Deklarację Helsińską - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznych z Udziałem Ludzi oraz przepisy ICH GCP.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 17 czerwca 2020 r.

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

Kierownik projektu:

dr hab. Katarzyna Korybalska

Miejsce prowadzenia badań:

**Katedra i Zakład Patofizjologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w
współpracy z Oddziałem Kardiologicznym SP ZOZ w Nowej Soli**

Główny badacz:

lek. Jan Budzianowski

Członkowie zespołu

badawczego:

dr hab. Katarzyna Korybalska

dr Edward Koźluk

lek. Katarzyna Łojewska

Temat badań:

**„Wpływ wybranych czynników na przebieg kliniczny chorych z
nieprawidłową masą ciała leczonych zabiegiem ablacji z powodu
migotania przedsionków”.**


**Komisja podjęła Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu poprawek wprowadzonych
do protokołu powyższego badania, polegających na przerehabowaniu tematu na
powyższy, zgodnie z Aneks nr 3 z dnia 17.06.2020r. do Uchwały Komisji
Bioetycznej nr 44/16 z dnia 14.01.2016r. (Aneks nr 1 z dnia 05.01.2017r., Aneks nr 2 z
dnia 06.04.2017r.)**

Metodyka pozostaje bez zmian.

Za zgodność z oryginałem:

Poznań, dnia 29.06.2020 r.

Przewodniczący Komisji


prof. zw. dr hab. med. Paweł Chęciński



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 437/17

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1906 r. o zawodach lekarzy i lekarza dentyści (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. 2004 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem volunteers oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenia 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 wyrobach (Dz. U. 2010, Nr 194 poz. 1290); Ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. 2011 nr 82 poz. 451); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, 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 niszczania 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 Medycznych z Udziałem Ludzi oraz przepisy ICH GCP.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 06 kwietnia 2017 r.

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

Kierownik projektu:

dr hab. Katarzyna Korybalska

Miejsce prowadzenia badań:

**Katedra i Zakład Patofizjologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu we
współpracy z Oddziałem Kardiologicznym SP ZOZ w Nowej Soli**

Główny badacz: lek. Jan Budzianowski

Członkowie zespołu

badawczego:

dr hab. Katarzyna Korybalska

dr Edward Koźluk

lek. Katarzyna Łojewska

Temat badań:

„Wpływ zabiegu ablacji ujść żył płucnych na częstość nawrotów migotania przedsionków u osób z nieprawidłową masą ciała – analiza wieloczynnikowa”.

Komisja podjęła Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu zmian wprowadzonych do protokołu powyższego badania, polegających na zmianie tematu badawczego z „Wpływ wybranych markerów funkcji śródbłonna naczyniowego oraz mediatorów stanu zapalnego na częstość nawrotów migotania przedsionków u kobiet i mężczyzn z nieprawidłową masą ciała, poddanych ablacji ujść żył płucnych” na powyższy, zgodnie z Aneks nr 2 z dnia 06.04.2017r. do Uchwały Komisji Bioetycznej nr 44/16 z dnia 14.01.2016r. (Aneks nr 1 z dnia 05.01.2017r.)

Metodyka pozostaje bez zmian.

**potwierdza się zgodność
z oryginałem**

2020 -06- 0 4

Sekretariat Komisji Bioetycznej
przy Uniwersytecie Medycznym
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
mgr inż. Barbara Undrych
tel. 61 854 62 51
e-mail: bundrych@ump.edu.pl

Przewodniczący Komisji

Paweł Chęciński
prof. zw. dr hab. med. Paweł Chęciński

Załącznik nr 3



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Collegium Maius
ul. Fredry 10
61-701Poznań

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

Uchwała nr 81/17

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. 2011, Nr 277, poz. 1634 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz.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 13 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 (Dz. U. 2010, Nr 194 poz. 1290); Ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. 2011 nr 82 poz. 451); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, 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 05 stycznia 2017 r.

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

Kierownik projektu:

dr hab. Katarzyna Korybalska

Miejsce prowadzenia badań:

**Katedra i Zakład Patofizjologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu we
współpracy z Oddziałem Kardiologicznym SP ZOZ w Nowej Soli**

Główny badacz: lek. Jan Budzianowski

Członkowie zespołu

badawczego:

dr hab. Katarzyna Korybalska

dr Edward Koźluk

lek. Katarzyna Łojewska

Temat badań:

„Wpływ wybranych markerów funkcji śródbłonna naczyń i mediatorów stanu zapalnego na częstość nawrotów migotania przedsionków u kobiet i mężczyzn z nieprawidłową masą ciała, poddanych ablacji ujęć żył płucnych”.

Komisja podjęła Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu zmian wprowadzonych do protokołu powyższego badania, polegających na zmianie osoby kierownika projektu z Pana prof. dr hab. Andrzeja Bręborowicza na Panią dr hab. Katarzynę Korybalską, aktualizacji składu zespołu badawczego (jak wyżej), zmianie tematu badawczego z „Wpływ markerów stanu zapalnego hsCRP, interleukiny-6 i mieloperoksydazy na częstość nawrotów migotania przedsionków u pacjentów poddanych ablacji ujęć żył płucnych” na powyższy oraz poszerzeniu metodyki badań, zgodnie z Aneks nr 1 z dnia 05.01.2017r. do Uchwały Komisji Bioetycznej nr 44/16 z dnia 14.01.2016r.

Przewodniczący Komisji

prof. zw. dr hab. med. Paweł Chęciński

Załącznik nr 4



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

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 44/16

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. 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 przekładanych 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 niszczenia 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 14 stycznia 2016r.

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

Kierownik projektu:

prof. dr hab. Andrzej Bręborowicz

Miejsce prowadzenia badań:

**Katedra i Zakład Patofizjologii UM w Poznaniu we współpracy z
Oddziałem Kardiologicznym SP ZOZ w Nowej Soli**

Główny badacz: lek. Jan Budzianowski

Członkowie zespołu

badawczego:

prof. dr hab. Andrzej Bręborowicz

dr Edward Koźluk

lek. Katarzyna Łojewska

Temat badań:

„Wpływ markerów stanu zapalnego hsCRP, interleukiny-6 i mieloperoksydazy na częstość nawrotów migotania przedsionków u pacjentów poddanych ablacji ujęć żył płucnych”.

Komisja wydała uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu tego wniosku

Przewodniczący Komisji

prof. dr hab. med. Paweł Chęciński