UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI

COLLEGIUM MEDICUM

WYDZIAŁ LEKARSKI

KRZYSZTOF REWIUK

Funkcja śródbłonka w migotaniu przedsionków

Praca doktorska

Promotor: Prof. dr hab. med. Tomasz Grodzicki

Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Kraków 2013

Panu Profesorowi Tomaszowi Grodzickiemu

dziękuję za życzliwość, wsparcie i wszechstronną pomoc.

Spis treści:

Objaśnienie częściej stosowanych skrótów…….....5

I. Wstęp……..7

I.1. Migotanie przedsionków…….....7

I.2. Ryzyko udaru w migotaniu przedsionków…….……..9

I.3. Triada Virchowa…….…….……14

I.4. Dysfunkcja śródbłonka……..……..15

I.5. Metody oceny funkcji śródbłonka……..….17

I.5.1. Wybrane biochemiczne markery funkcji śródbłonka……17

I.5.2. Wybrane nieinwazyjne metody oceny funkcji śródbłonka……21

II. Cele pracy……24

III. Badana grupa i metodyka badania……26

III.1. Badana grupa……26

III.2. Metodyka…….……27

III.2.1. Protokół badania…….…….27

III.2.2. Badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz stosowane kwestionariusze.……...27

III.2.3. Badanie bFMD.……29

III.2.4. Badanie IMT……31

III.2.5. Badanie echokardiograficzne……...33

III.2.6. Badania biochemiczne……..33

III.3. Analiza statystyczna.…….……...….34

IV. Wyniki……...…….36

IV.1. Charakterystyka populacji…….36

IV.2. Biochemiczne parametry dysfunkcji śródbłonka……..37

IV.3. Rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od przepływu…….42

IV.4. Grubość kompleksu intima-media…….42

IV.5. hsCRP……43

IV.6. Predyktory powrotu rytmu zatokowego……45

IV.6.1. Parametry demograficzne, choroby współistniejące, stosowane leki…….……..45

IV.6.2. Parametry biochemiczne funkcji śródbłonka, bFMD, IMT, hsCRP……..48

IV.7. Zmiana biochemicznych parametrów dysfunkcji śródbłonka i bFMD w zależności od powrotu rytmu zatokowego lub utrwalenia AF……..…….51
IV.8. Biochemiczne parametry dysfunkcji śródbłonka, IMT i bFMD a kliniczne skale ryzyka udaru mózgu w AF……..……..54
IV.9. Podsumowanie najważniejszych wyników…….……60
V. Dyskusja…….……61
V.1. Charakterystyka badanej grupy na tle danych epidemiologicznych dotyczących AF…….……61
V.2. Biochemiczne markery dysfunkcji śródbłonka…….…….65
V.3. Zmiana stężeń badanych markerów funkcji śródbłonka w zależności od utrwalenia AF lub powrotu rytmu zatokowego……73
V.3.1. Zmiana stężeń badanych markerów funkcji śródbłonka w grupie, w której doszło do powrotu rytmu zatokowego…….…....73
V.3.2. Zmiana stężeń badanych markerów funkcji śródbłonka w grupie, w której doszło do utrwalenia AF…….……..75
V.4. Rozszerzalność tętnicy ramiennej indukowana niedokrwieniem……...76
V.5. IMT a funkcja śródbłonka……..79
V.6. hsCRP a funkcja śródbłonka.……..80
V.7. Predyktory powrotu rytmu zatokowego.…….……81
V.8. Biochemiczne parametry dysfunkcji śródbłonka, IMT i bFMD a kliniczne skale ryzyka udaru mózgu w AF…….……83
VI. Wnioski……...86
VII. Streszczenie w języku polskim……..87
VIII. Streszczenie w języku angielskim…….89
IX. Spis tabel…….……...…….91
X. Spis rycin…….....……..….93
XI. Piśmiennictwo……...…...…....94

Objaśnienie częściej stosowanych skrótów:

ACS	*aortic cusp separation*, separacja płatków aortalnych
ADMA	*assymetric dimetyloarginine*, asymetryczna dimetyloarginina
AF	*atrial fibrillation*, migotanie przedsionków
Ao	wymiar aorty wstępującej w rozkurczu
bFMD	*brachial flow mediated dilatation*, rozszerzalność tętnicy ramiennej indukowana niedokrwieniem
BMI	*body mass index*, indeks masy ciała
ChNS	choroba niedokrwienna serca
ChT	*cholesterol total*, stężenie cholesterolu całkowitego
EF	*ejection fraction*, frakcja wyrzutowa lewej komory serca
HDL	*high density lipoprotein*, lipoproteina wysokiej gęstości
hsCRP	*high sensitive C-reactive protein*, białko C-reaktywne oznaczone metodą wysokiej czułości
IMT	*intima-media thickness*, grubość kompleksu błony wewnętrznej i środkowej
IVSd	*intraventricular septum diastolic*, wymiar rozkurczowy przegrody międzykomorowej
IVSs	*intraventricular septum systolic*, wymiar skurczowy przegrody międzykomorowej
LA	*left atrium*, wymiar rozkurczowy lewego przedsionka
LDL	*low density lipoprotein*, lipoproteina o niskiej gęstości
LVEDd	*left ventricular end-diastolic diameter*, wymiar końcoworozkurczowy lewej komory
LVESd	*left ventricular end-systolic diameter*, wymiar końcowoskurczowy lewej komory
NMD	*nitroglycerin mediated dilatation*, rozszerzalność tętnicy wywołana podaniem nitrogliceryny
NO	*nitric oxide*, tlenek azotu
OPG	*osteoprotegerin*, osteoprotegeryna
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PTX3	*pentraxin 3*, pentraksyna 3

PWd	*posterior wall diastolic*, rozkurczowy wymiar tylnej ściany lewej komory
PWs	*posterior wall systolic*, skurczowy wymiar tylnej ściany lewej komory
RRsk	skurczowe ciśnienie tętnicze
RRrozk	rozkurczowe ciśnienie tętnicze
RV	*right ventricle*, wymiar rozkurczowy prawej komory
SDMA	*symmetric dimetyloarginine*, symetryczna dimetyloarginina
TIA	*transient ischemic attack*, przejściowy epizod niedokrwienny
TP	*pulmonary trunk*, wymiar pnia płucnego
TRAIL	*TNF related apoptosis inducing ligand*, związany z TNF ligand indukujący apoptozę
vWf	*vonWillebrand factor*, czynnik vonWillebranda

I. WSTĘP

I.1. Migotanie przedsionków.

Migotanie przedsionków (*atrial fibrillation* – AF) jest nadkomorową tachyarytmią, którą cechuje nieskoordynowana aktywacja przedsionków, prowadząca do upośledzenia ich czynności mechanicznej (1). Podstawą do rozpoznania AF jest powierzchniowe badanie elektrokardiograficzne, w którym można stwierdzić: zupełnie nieregularne odstępy RR, brak widocznych załamków P, może być również widoczna fala f stanowiąca wyraz aktywności elektrycznej przedsionków; odstęp pomiędzy dwiema falami aktywacji wynosi <200ms (>300/min) (2).

Migotanie przedsionków jest najczęstszą utrwaloną arytmią oraz najczęstszą przyczyną hospitalizacji z powodu zaburzeń rytmu serca (1, 2). Częstość występowania AF jest obecnie oceniana na około 1-2% populacji europejskiej (3-5). Istnieją doniesienia sugerujące większą częstość epizodów AF o charakterze bezobjawowym, lecz istotnym rokowniczo znaczeniu klinicznym (6). Według Braunwalda, AF obok niewydolności serca stanowi nową epidemię kardiologiczną XXI wieku (7). Częstość występowania tej arytmii wzrasta, czego dowodem mogą być badania w populacji Olmsted, w których liczba chorych z AF w ciągu ostatnich 20 lat XX wieku uległa podwojeniu. Przy zachowaniu tej tendencji do roku 2050 można spodziewać się czterokrotnego zwiększenia populacji chorych na AF (8). Powyższy trend wydaje się być efektem zwiększenia długości życia w krajach rozwiniętych, a zwłaszcza poprawy rokowania w ostrych epizodach wieńcowych i wydłużenia życia chorych z nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością serca i cukrzycą.

W ostatnich latach straciły na znaczeniu klasycznie opisywane przyczyny arytmii jak reumatyczna wada serca i nadczynność tarczycy, wzrosło znaczenie nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca jako najważniejszych obecnie predyktorów wystąpienia AF (9, 10). Zwraca się uwagę na swoisty łańcuch patogenetyczny prowadzący od nadciśnienia tętniczego, poprzez przerost lewej komory serca, jej rozkurczową i skurczową niewydolność, przeciążenie lewego przedsionka, rozciągnięcie jego ścian, rozstrzeń przedsionka aż do wystąpienia AF. Stąd uznanymi echokardiograficznymi czynnikami ryzyka AF są: zwiększenie wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory, pogrubienie przegrody międzykomorowej

i ściany tylnej lewej komory, obniżenie frakcji wyrzutowej, obecność cech upośledzonej relaksacji lewej komory i rozstrzeń lewego przedsionka (11).

Podstawowym czynnikiem ryzyka AF pozostaje wiek podeszły. Częstość arytmii rośnie od <1% wśród pięćdziesięciolatków do nawet 18% w grupie osiemdziesięciolatków (4). Z drugiej strony szacuje się, że dzisiejsi 40-latkowie mają 25% szans na wystąpienie AF w ciągu dalszego życia (12). Mężczyźni chorują częściej niż kobiety, jednak biorąc pod uwagę średnią długość życia, liczba pacjentów wśród obu płci pozostaje mniej więcej równa (10).

Wśród nowo opisanych czynników predysponujących do wystąpienia AF należy wymienić: otyłość (13) i zespół obturacyjnego bezdechu sennego (14). Zwraca się uwagę na możliwość powiązań z AF takich chorób jak przewlekła obturacyjna choroba płuc (15) i przewlekła niewydolność nerek (16). Za istotny czynnik rozwoju AF uważa się także obecność przewlekłego procesu zapalnego (17, 18). Trwają również prace nad określeniem ewentualnego podłoża genetycznego predysponującego do AF (19).

Historia naturalna AF zakłada istnienie kontinuum czasowego i patofizjologicznego od postaci zagrażającej arytmii poprzez jej formę napadową, przetrwałą aż po sytuację utrwalonego zaburzenia rytmu z towarzyszącymi powikłaniami narządowymi (2). W oparciu o powyższy schemat opracowano klasyfikację AF:

- migotanie przedsionków rozpoznane po raz pierwszy, stwierdzane w przypadku pacjenta zgłaszającego się z wcześniej nierozpoznawanym AF, niezależnie od czasu jego trwania i związanych z nim objawów,
- migotanie przedsionków napadowe, o charakterze samoograniczającym zwykle w ciągu 48h (choć może trwać do 7 dni),
- migotanie przedsionków przetrwałe, które należy rozpoznać, gdy epizod arytmii trwa dłużej niż 7 dni lub wymaga zakończenia za pomocą kardiowersji (elektrycznej lub farmakologicznej),
- migotanie przedsionków utrwalone - długotrwale utrzymujące się i akceptowane zarówno przez pacjenta jak i przez lekarza,
- migotanie przedsionków przetrwałe, długotrwające – kategoria wyróżniona z uwagi na rozwój technik ablacji umożliwiających przywrócenie i stabilizację rytmu zatokowego u pacjentów z arytmią wcześniej traktowaną jako AF utrwalone.

Występujące w powyższym podziale kryterium czasowe 48h wynika z istotnego spadku prawdopodobieństwa samoistnej kardiowersji jak i znaczącego wzrostu ryzyka powikłań kardioembolicznych, które występują po upływie tego czasu trwania arytmii.

AF nie stanowi oczywiście fenomenu jedynie elektrokardiograficznego. Utrata funkcji hemodynamicznej przedsionków pociąga za sobą utratę synchronii przedsionkowo-komorowej i spadek rzutu serca, szczególnie widoczny u chorych z niewydolnością serca i zachowaną funkcją skurczową lewej komory (20). Niekorzystny efekt jest dodatkowo nasilany przez szybką i niemiarową stymulację elektryczną komór, które z kolei mogą z czasem prowadzić do rozwoju kardiomiopatii tachyarytmicznej (21). Subiektywne odczucia towarzyszące epizodowi AF mogą mieć bardzo różny charakter i nasilenie, co znalazło odzwierciedlenie we wzorowanej na klasyfikacjach NYHA i CCS skali EHRA (22). Niezależnie jednak od wystąpienia objawów niewydolności serca czy subiektywnego poczucia arytmii podstawowym problemem klinicznym i celem leczenia w AF pozostaje znacznie zwiększone ryzyko powikłań udarowych.

I.2. Ryzyko udaru mózgu w migotaniu przedsionków.

Migotanie przedsionków wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, wśród których podstawowe znaczenie ma niedokrwienny udar mózgu. Częstość występowania niedokrwiennego udaru mózgu u chorych z AF bez reumatycznej choroby serca wynosi około 5% rocznie, czyli jest 4-5 razy większa niż w populacji z rytmem zatokowym (23, 24). Według, mających już historyczne znaczenie, danych z Framingham z lat 1950-1974 u chorych z reumatyczną chorobą serca i AF ryzyko to było nawet 17-krotnie większe niż w dobranej wiekowo grupie kontrolnej (25). Obecnie uznaje się, że co piąty udar mózgu ma związek z AF (2). Bezobjawowe epizody AF są uważane za jedną z ważniejszych przyczyn udarów mózgu o nieznanej etiologii (6, 26). Niedokrwienie centralnego systemu nerwowego wywołane przez AF wiąże się z 2-krotnie wyższą śmiertelnością niż w przypadku innych przyczyn, defekt neurologiczny wywołany tym typem udaru jest zwykle głębszy, prowadzi do cięższego kalectwa i zwiększa 1,5-krotnie koszty opieki nad rekonwalescentem (27, 28). Podkreśla się również znaczenie zarówno objawowego jaki bezobjawowego AF w patogenezie otępienia naczyniopochodnego (29).

Znaczenie AF jako czynnika ryzyka udaru mózgu rośnie wraz z wiekiem. W opublikowanych w końcu ubiegłego wieku obserwacjach z Framingham AF było

odpowiedzialne za 1,5% udarów mózgu u pięćdziesięciolatków i aż 23,5% udarów mózgu u osiemdziesięciolatków (23). Biorąc pod uwagę wzrost częstości występowania AF i podkreślane ostatnio znaczenie AF bezobjawowego w etiologii kryptogennego udaru mózgu powyższe dane można obecnie uznać za zaniżone.

Zagrożenie udarem mózgu i stosowanie właściwej profilaktyki przeciwzakrzepowej mają podstawowe znaczenie dla losów pacjenta z AF. Zgodnie z danymi z badania AFFIRM (30) decyzja o włączeniu lub odstąpieniu od doustnej antykoagulacji ma istotniejszy wpływ na rokowanie pacjenta niż wybór strategii postepowania antyarytmicznego.

Wobec stwierdzonej skuteczności profilaktyki przeciwzakrzepowej (31), jak również związanych z nią powikłań i kosztów, kluczową kwestią pozostaje identyfikacja pacjentów obarczonych wysokim ryzykiem udaru mózgu. Aktualnie stosowane schematy stratyfikacji ryzyka udaru mózgu u pacjentów z AF oparte są na analizie danych demograficznych, obecności chorób towarzyszących i powikłań, natomiast w niewielkim stopniu korzystają z danych uzyskanych z badań dodatkowych (frakcja wyrzutowa w badaniu echokardiograficznym, obecność blaszek miażdżycowych w aorcie wstępującej w przezprzełykowym badaniu echokardiograficznym).

Za najważniejszy czynnik zwiększający ryzyko kardioembolicznych powikłań AF uznaje się przebyty uprzednio epizod zakrzepowo-zatorowy (udar mózgu/TIA/zator obwodowy). Częstość występowania kolejnego epizodu udarowego po przebytym udarze mózgu/TIA u pacjentów leczonych kwasem acetylosalicylowym (ASA) wynosi 10-12% rocznie (32). Względne ryzyko udaru mózgu wynosi w tym wypadku 2,5 w porównaniu z chorymi z AF bez takiego epizodu w wywiadzie (33). Ryzyko kolejnego udaru jest odwrotnie proporcjonalne do czasu, który upłynął od poprzedniego zdarzenia mózgowo-naczyniowego (34). Spośród wszystkich interwencji medycznych mających na celu zapobieżenie udarowi mózgu wtórna profilaktyka przeciwzakrzepowa u pacjentów z AF przynosi największą bezwzględną redukcję ryzyka (35). Przebyty udar lub TIA nie stanowią bezpośredniego czynnika patogenetycznego odpowiedzialnego za kolejne zdarzenia naczyniowo-mózgowe, lecz są jedynie markerem zwiększonej gotowości do powikłań kardioembolicznych. Ryzyko kolejnego udaru mózgu u tych pacjentów pozostaje jednak niewytłumaczalnie wysokie po standaryzacji względem pozostałych znanych klinicznych czynników ryzyka i echokardiograficznych markerów zastoju w uszku lewego przedsionka (36).

Kolejnym uznanym, niezależnym czynnikiem ryzyka udaru mózgu jest wiek pacjenta. Uznaje się obecnie, że wpływ wieku ma charakter ciągły, zwiększający ryzyko około 1,4-krotnie na każdą dekadę (33). Ponad połowa udarów mózgu u pacjentów z AF dotyczy osób w wieku powyżej 75 lat (24). U pacjentów z AF wraz z wiekiem zwiększają się wymiary lewego przedsionka, maleje prędkość przepływu w jego uszku i zwiększa się prawdopodobieństwo samoistnego kontrastowania krwi (37-39). Starszy wiek jest ponadto czynnikiem ryzyka miażdżycy a obecność blaszek miażdżycowych w łuku aorty zwiększa ryzyko udaru mózgu niezależnie od samego AF (40). Dodatkowym czynnikiem ryzyka udaru mózgu w populacji osób starszych jest mniejsza częstość stosowania antykoagulacji ze względu na rzeczywistą lub spodziewaną większą częstość ryzyka powikłań krwotocznych (41). Uwzględniając powyższe dane i biorąc pod uwagę kontrowersje dotyczące bezpieczeństwa leczenia przeciwzakrzepowego w tym wieku aktualne badania nad uznanymi i nowo wprowadzanymi lekami przeciwzakrzepowymi poświęcają szczególną uwagę osobom w wieku podeszłym (42, 43).

Do czynników ryzyka niezależnie zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia udaru u pacjenta z AF należy również nadciśnienie tętnicze. W metaanalizie danych grup kontrolnych z 5 badań poświęconych profilaktyce przeciwzakrzepowej obecność nadciśnienia tętniczego w wywiadzie zwiększała ryzyko udaru mózgu u pacjentów z AF około 1,6-krotnie (33). Należy jednak podkreślić, że nadciśnienie tętnicze definiowano w części z tych badań jako wartości ciśnienia tętniczego >160/95mmHg, a ryzyko związane z dobrze kontrolowanym nadciśnieniem może być mniejsze. Zwiększona masa lewej komory jest niezależnym czynnikiem ryzyka udaru mózgu u pacjentów z AF (44).

Niewydolność serca jawna klinicznie lub definiowana jako upośledzenie funkcji skurczowej lewej komory w badaniu echokardiograficznym zwiększa ryzyko powikłań kardioembolicznych 1,4-krotnie (33). Niewiele natomiast wiadomo na temat zagrożenia udarem u pacjentów z niewydolnością serca i zachowaną funkcją skurczową lewej komory – a jest to grupa dominująca wśród pacjentów z AF (45). Wydaje się również, że wpływ niewydolności serca na rokowanie w AF zależy od przyczyny niewydolności (niedokrwienne/inne) (46).

Ostatnim z klasycznie opisywanych czynników ryzyka udaru mózgu w AF jest cukrzyca. Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z AF i cukrzycą było 1,7-krotnie większe niż w grupie bez cukrzycy (33). Wydaje się, że znaczenie cukrzycy

jako czynnika ryzyka jest większe u chorych bez innych czynników ryzyka. Również redukcja zagrożenia epizodem zakrzepowo-zatorowym w trakcie leczenia warfaryną jest mniejsza w tej grupie niż u pozostałych chorych (47). Budzi to podejrzenie, że cukrzyca ma związek z udarami mózgu o etiologii innej niż kardioemboliczna.

Wytyczne postępowania w migotaniu przedsionków opublikowane przez European Society of Cardiology w roku 2010 podniosły rangę czynników ryzyka uznawanych uprzednio za gorzej udokumentowane jak: płeć żeńska i choroba naczyń (2). Według klasycznej metaanalizy z 1994 roku ryzyko udaru mózgu u kobiet z AF było 1,2-krotnie większe niż u mężczyzn (33). Opublikowane w 2008 roku podsumowanie danych z 10 badań porównujących częstość powikłań kardioembolicznych u chorych z AF wykazała jednak rozbieżności: płeć żeńska była czynnikiem udaru mózgu w połowie badań, w pozostałych pięciu nie stwierdzono istotnej różnicy między płciami (48). Warto jednak podkreślić, że profilaktyka przeciwzakrzepowa wydaje się być bardziej skuteczna u kobiet niż u mężczyzn, przy zbliżonym bezpieczeństwie (49). Udar mózgu u kobiet wiąże się z reguły z poważniejszą niesprawnością fizyczną i psychiczną (50). Powyższe fakty mogły wpłynąć na decyzję autorów obecnie obowiązujących wytycznych włączającą płeć żeńską do systemu stratyfikacji ryzyka udaru mózgu w AF. Ostatnim powszechnie obecnie uznanym elementem tego systemu jest obecność choroby naczyń. Pod tym ogólnym określeniem rozumie się: przebyty zawał serca, obecność blaszek miażdżycowych w aorcie w badaniu TEE oraz obecność miażdżycy naczyń obwodowych, w tym wcześniejszą rewaskularyzację, amputację kończyny w wyniku miażdżycy lub angiograficznie potwierdzone zmiany miażdżycowe w naczyniach (2).

Wszystkie powyższe elementy oceny klinicznej (z podkreśleniem szczególnej roli przebytego udaru/TIA/zatoru oraz wieku ≥75 lat) znalazły swoje miejsce w zalecanym obecnie do stratyfikacji ryzyka udaru i podejmowania decyzji o wprowadzeniu profilaktyki przeciwzakrzepowej systemie punktacji CHA_2DS_2-VASc (51).

Drugi, popularny kalkulator ryzyka udaru mózgu w AF oparto na danych z badania Framingham. W przeciwieństwie do skali CHA_2DS_2-VASc system ten nie uwzględnia niewydolności serca jako czynnika ryzyka, większą natomiast wagę przywiązuje do wieku i wartości ciśnienia skurczowego traktując je w sposób bardziej ciągły (52).

Warto podkreślić, że wyżej wymienione systemy stratyfikacji ryzyka zakrzepowo-zatorowego dotyczą AF o podłożu niezastawkowym stąd pomijają tak oczywiste wskazania do antykoagulacji jak obecność istotnej wady zastawki dwudzielnej lub protezy zastawkowej w pozycji mitralnej. Zagadnienie profilaktyki przeciwzakrzepowej w tych sytuacjach regulują jednak stosowne wytyczne dotyczące zastawkowych wad serca (53).

Tradycyjnie patomechanizm udaru niedokrwiennego w AF tłumaczy się w sposób mechanistyczny. Za źródło materiału zatorowego uważa się uszko lewego przedsionka jako obszar o najbardziej, w trakcie AF, zaburzonej hemodynamice. Przezprzełykowe badanie echokardiograficzne u pacjentów z AF wykazuje obecność zaburzeń przepływu w formie obniżenia prędkości przepływu lub samoczynnego kontrastowania krwi w uszku lewego przedsionka (54). Powyższe zjawiska, podobnie jak samo stwierdzenie obecności skrzepliny w lewym przedsionku, stanowią niezależne czynniki predykcyjne udaru mózgu lub incydentu zakrzepowo-zatorowego (39, 55). Zaburzenia przepływu w tym obszarze są dodatkowo nasilane poprzez towarzyszącą długo trwającemu AF rozstrzeń lewego przedsionka. Podobnie zwężenie lewego ujścia żylnego pogłębia zaburzenia przepływu i zwiększa prawdopodobieństwo powstania skrzepliny w uszku lewego przedsionka (56). Udowodniono, że objętość lewego przedsionka, po korekcji względem powierzchni ciała stanowi niezależny czynnik predykcyjny udaru mózgu u pacjentów z AF (57).

Zwyczajowo za czas konieczny do uformowania skrzepliny w uszku lewego przedsionka uznaje się 48 godzin trwania arytmii. Przekonanie powyższe leży u podłoża zaleceń dotyczących konieczności antykoagulacji przed kardiowersją do rytmu zatokowego. Istnieją jednak doniesienia dokumentujące pojawianie się skrzepliny w uszku lewego przedsionka w czasie krótszym niż 2 doby od wystąpienia zaburzenia rytmu (58).

Dysfunkcja mechaniczna przedsionka nie jest ograniczona jedynie do czasu trwania samej arytmii. Po ustąpieniu AF obserwuje się okres tzw. ogłuszenia przedsionka, kiedy to powrotowi uporządkowanej czynności elektrycznej nie towarzyszy jeszcze pełna synchronizacja pracy włókien mięśniowych. Ogłuszenie przedsionka jest najsilniej wyrażone bezpośrednio po kardiowersji i może się utrzymywać od kilku dni do nawet 4 tygodni, w zależności od wcześniejszego czasu trwania AF (59). Zjawisko to jest uznawane za przyczynę zwiększonego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych i stanowi podstawę do rutynowej profilaktyki

przeciwzakrzepowej w okresie po kardiowersji. Warto podkreślić, że nawet po powrocie zorganizowanej funkcji mechanicznej w badaniu TEE można zaobserwować zjawisko samoczynnego kontrastowania krwi w uszku lewego przedsionka (w 3 miesiące po kardiowersji u 37% badanych) (60).

Niezależnie od wiodącej roli zaburzeń przepływu w uszku lewego przedsionka i mechanizmu kardioembolicznego, w patogenezie udaru mózgu u pacjentów z AF dopuszcza się możliwość innych mechanizmów. Obecność skrzepliny w uszku lewego przedsionka stwierdzono jedynie u 21-23% pacjentów z udarem mózgu wikłającym świeży napad AF (58). Nawet co czwarty udar mózgu u pacjentów z AF może być wywołany chorobą naczyń mózgowych, miażdżycą aorty, zatorowością z innych źródeł w sercu (61). U większości chorych z AF w wieku podeszłym stwierdza się nadciśnienie tętnicze (33), u co ósmego nie rozpoznawane wcześniej zwężenie tętnic szyjnych (62). Miażdżyca tętnic jest uznanym, niezależnym czynnikiem ryzyka udaru mózgu w AF.

Co ciekawe nie stwierdzono różnic w częstości udarów pomiędzy pacjentami z napadowym a przetrwałym czy utrwalonym AF (63). Co więcej wykazano, że u pacjentów z napadowym AF znaczna część udarów ma miejsce w czasie trwania rytmu zatokowego (w badaniu *Canadian Trial of Atrial Fibrillation* 8 na 9 udarów) (64). Zjawisko ogłuszenia przedsionka może częściowo tłumaczyć powyższe dane. Wydaje się jednak, że skłonność do epizodów zakrzepowo-zatorowych jest cechą charakterystyczną pacjentów z AF niezależną od występowania w danym momencie samej czynnej arytmii.

I.3. Triada Virchowa.

Niemiecki patolog Rudolf Virchow sformułował w 1856 roku koncepcję powstawania zakrzepu w łożysku żylnym. W swojej oryginalnej pracy uznał, że z wytworzeniem skrzepliny związane są trzy mechanizmy: zaburzony (zwolniony) przepływ krwi w naczyniu, uszkodzenie (uraz) jego ściany oraz nieprawidłowy (związany z nadkrzepliwością) skład krwi (65). Koncepcja ta, znana jako triada Virchowa, przyjęła się na trwałe w medycynie, lecz ewoluowała następnie wraz z rozwojem patofizjologii, co doprowadziło do pogłębienia jej początkowo czysto mechanistycznego sensu o aspekty związane z budową, funkcją i biochemią komórki. Współcześnie, trzy warunki Virchowa rozumiemy jako zaburzenia funkcji śródbłonka, turbulencje lub zahamowanie przepływu krwi oraz odchylenia od normy w zakresie

ilości i funkcji płytek krwi jak również osoczowych czynników krzepnięcia i fibrynolizy (66-68). Co więcej tak rozumiana triada nadkrzepliwości jest obecnie odnoszona także do zjawisk w łożysku tętniczym, w tym do migotania przedsionków (69).

Biorąc pod uwagę fakt, że ryzyko udaru mózgu u pacjentów z AF jest zależne od chorób współistniejących i czynników demograficznych a nie zależy od faktu występowania w danym momencie zaburzeń rytmu zaczęto postrzegać AF jako wyraz uogólnionego uszkodzenia układu krążenia cechujący się między innymi generalną tendencją do nadkrzepliwości, wynikającą nie tylko z lokalnych zaburzeń przepływu krwi, ale również ze zmiany stężenia osoczowych czynników krzepnięcia, aktywności trombocytów i funkcji ściany naczyń krwionośnych (70).

Opisywane uprzednio zjawisko kontrastu spontanicznego wiąże się ze wzrostem stężenia fibrynogenu we krwi i wartości hematokrytu (71, 72). Liczne badania dowodzą, że stężenie określonych markerów układu krzepnięcia i fibrynolizy (fibrynogen, fibrynopeptyd A, monomery włóknika, D-dimery, tPA, PAI-1, czynnik VIII, fragmenty protrombiny 1+2), i funkcji płytek (P-selektyna, β-tromboglobulina, czynnik płytkowy 4) jest wyższe u pacjentów z migotaniem przedsionków niż u osób z rytmem zatokowym (73-84). W części przypadków różnica ta przestaje być istotna po standaryzacji względem chorób współistniejących, odmienny jest również efekt kardiowersji, wprowadzenia doustnych antykoagulantów lub kwasu acetylosalicylowego w stosunku do poszczególnych markerów. Obserwacje powyższe wskazują na wielopłaszczyznowość etiologii nadkrzepliwości w AF i sugerują konieczność indywidualizacji wskazań do terapii przeciwzakrzepowej.

Trzecim aspektem odpowiedzialnym za zwiększenie ryzyka zakrzepowo-zatorowego w AF jest postulowana w tej chorobie dysfunkcja śródbłonka naczyniowego (85).

I.4. Dysfunkcja śródbłonka.

Śródbłonek to pojedyncza warstwa komórek wyścielających od wewnątrz ścianę naczyń krwionośnych. Choć grubość śródbłonka nie przekracza 1μm to jego powierzchnia stanowi około 100m^2 a łączna masa komórek sięga 1kg. Funkcja tego olbrzymiego zespołu komórek nie jest ograniczona jedynie do roli bariery między krwią i naczyniem lecz obejmuje cały zespół oddziaływań o charakterze endo-, para- i autokrynnym (86).

Do podstawowych funkcji śródbłonka należą:

- **kontrola przepływu tkankowego krwi**, realizowana poprzez regulację stopnia napięcia mięśni gładkich naczyń krwionośnych za pomocą czynników o działaniu naczyniorozszerzającym jak: tlenek azotu (NO), prostacyklina (PGI_2), śródbłonkowy czynnik hiperpolaryzujący (EDHF), adenozyna i bradykinina oraz naczynioskurczowym jak: angiotensyna II czy endotelina I (87).
- **kontrola procesów krzepnięcia** poprzez sekrecję czynników odpowiedzialnych za tromborezystencję i fibrynolizę jak: tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA), trombomodulina (TM), inhibitor szlaku zależnego od czynnika tkankowego (TFPI) oraz czynników prozakrzepowych jak: czynnik tkankowy (TF), inhibitor aktywatora plazminogenu (PAI), czynnik von Willebranda (vWf) (88).
- **kontrola adhezji** elementów morfotycznych krwi i przepuszczalności ściany naczynia poprzez produkcję i prezentację molekuł adhezyjnych z rodzin selektyn (selektyna E i selektyna P), integryn i białek immunoglobulinopodobnych (cząsteczek adhezji międzykomórkowej ICAM-1, cząsteczek adhezji komórkowej naczyń VCAM-1 i cząsteczek adhezji płytkowo-śródbłonkowej PECAM) (89).
- zdolność aktywacji lokalnego **stanu zapalnego** przez interakcje z interleukiną 1 (IL-1), białkiem C-reaktywnym (CRP), czynnikiem martwicy nowotworów (TNFα), utlenionymi lipidami oraz ekspresję cyklooksygenazy 2 (COX-2) (90).

Za prawidłowy fenotyp śródbłonka uznaje się sytuację przewagi mechanizmów naczyniorozkurczowych, przeciwzakrzepowych i przeciwzapalnych nad aktywacją naczynioskurczową, prozakrzepową i prozapalną. Zmiana profilu funkcjonowania komórek endotelium w kierunku mechanizmów niekorzystnych określana jest zbiorczo jako dysfunkcja śródbłonka. Fenotyp dysfunkcyjny stanowi wspólny mianownik chorób układu krążenia umożliwiający powstawanie i rozwój blaszki miażdżycowej i jej powikłań, w tym udaru mózgu (91-93).

Za kluczowy mechanizm dysfunkcji śródbłonka uznaje się upośledzenie aktywności śródbłonkowego NO. Ta mała, niezwykle łatwo dyfundująca cząsteczka odpowiedzialna jest nie tylko za działanie naczyniorozkurczowe, lecz prezentuje również złożony potencjał przeciwmiażdżycowy poprzez działanie przeciwadhezyjne i przeciwagregacyjne w stosunku do płytek krwi, hamowanie adhezji i migracji leukocytów oraz proliferacji mięśni gładkich ścian naczyń krwionośnych. NO jest syntetyzowany w komórkach endotelium z L-argininy przez dimer śródbłonkowej syntazy tlenku azotu (eNOS) a następnie dyfunduje do okolicznych komórek, gdzie

aktywuje cyklazę guanylową i prowadzi do wzrostu stężenia 3',5'-cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP) jako drugiego przekaźnika. Wzrost stężenia cGMP prowadzi do aktywacji stosownej kinazy białkowej i spadku stężenia wewnątrzkomórkowego wapnia co ostatecznie skutkuje rozkurczem mięśni gładkich i poszerzeniem światła naczynia (94). Choć produkcja NO jest regulowana m.in. przez acetylocholinę, bradykininę, trombinę i adenozyno-5'-difosforan (ADP) to za główny czynnik stymulujący NOS-3 uważa się siły ścinania związane z tarciem przepływającej krwi o śródbłonek (95, 96). Zaburzenia linearności przepływu związane z chaotycznością hemodynamiki w AF mogą prowadzić do naruszenia mechanizmów regulacji produkcji NO.

Dysfunkcja śródbłonka nie ogranicza się jedynie do upośledzenia aktywności NO, choć ten jej aspekt jest szczególnie dobrze zbadany dzięki dostępnym możliwościom diagnostycznym. Za drugi z kluczowych elementów niekorzystnego fenotypu śródbłonkowego uznaje się zmniejszenie produkcji PGI_2 (97). Podkreśla się również istotne znaczenie objawów aktywacji zapalnej śródbłonka wyrażającej się zwiększoną ekspresją prozapalnych cytokin, chemokin i rozpuszczalnych form cząsteczek adhezyjnych z towarzyszącym ostatecznie uruchomieniem ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (90). Nie mniej ważnym aspektem dysfunkcji endotelium jest częściowa utrata tromborezystencji, zwiększenie gotowości prozakrzepowej i osłabienie mechanizmów fibrynolizy manifestujące się m in. wzrostem stężenia vWf i zaburzeniem równowagi t-PA/PAI-1 (67, 88).

I.5. Metody oceny funkcji śródbłonka.

Ocenę funkcji śródbłonka można przeprowadzić przy pomocy oznaczenia markerów biochemicznych lub z użyciem metod fizycznych oceniających morfologię ściany naczynia lub zdolność naczyniorozkurczową w dostępnych badaniu łożyskach naczyniowych.

I.5.1 Wybrane biochemiczne markery funkcji śródbłonka.

Najbardziej oczywisty marker biochemiczny funkcji śródbłonka – NO jest cząsteczką nietrwałą i próby jego oznaczenia in vivo są obarczone dużym błędem. Dlatego do najczęściej badanych biochemicznych markerów funkcji śródbłonka należą: czynnik von Willebranda, trombomodulina, E-selektyna, tkankowy aktywator plazminogenu i inhibitor aktywatora plazminogenu, rozpuszczalne formy cząsteczek

adhezyjnych sICAM-1 i sVCAM-1, asymetryczna dimetyloarginina (ADMA). Podkreśla się również znaczenie przewlekłego stanu zapalnego jako zjawiska powiązanego z dysfunkcją śródbłonka i zwraca uwagę na towarzyszący promiażdżycowemu fenotypowi endotelium wzrost stężenia białka C-reaktywnego i interleukin 6 i 18 (98, 99).

Czynnik von Willebranda stanowi nie tylko czynnik stabilizujący czynnik VIII, ale również pośredniczy w agregacji i adhezji płytek do ściany uszkodzonego naczynia. Substancja ta jest produkowana przez śródbłonek naczyniowy i megakariocyty. Choć w tym drugim przypadku vWf trafia do płytek krwi i jest magazynowany w ziarnistościach alfa to znakomita większość jego puli osoczowej pochodzi ze śródbłonka. W komórkach endotelium vWf jest początkowo magazynowany w ciałkach Weibel-Palladiego i uwalniany pod wpływem stymulacji przez cytokiny zapalne jak IL-6, IL-8 i czynnik martwicy nowotworów (TNFα). Tym samym omawiany marker należy do białek ostrej fazy. Uznaje się jednak powszechnie, że w sytuacji braku innych cech reakcji ostrej fazy wzrost stężenia vWf świadczy o dysfunkcji śródbłonka, ponieważ głównym czynnikiem hamującym egzocytozę vWF z komórek endotelium jest NO (100, 101). Aktywność omawianego markera ulega również kontroli przez siły ścinania, które powodują zmiany konformacyjne polimerów vWf, regulując tym samym ich funkcje adhezyjne i podatność na enzymatyczny rozkład przez metaloproteinazę ADAMTS-13 (dezintegryna i metaloproteinaza zawierająca domeny podobne do trombospondyny). Uznaje się, że vWF jest jedyną molekułą odpowiedzialną za adhezję i agregację płytek w warunkach natężonych sił ścinania (102). Istnieją liczne dane na związek tej substancji ze stopniem zagrożenia zakrzepowo-zatorowego. Wyższe stężenia vWf stanowią niezależny czynnik ryzyka niekorzystnych zdarzeń wieńcowych, szczególnie w populacjach wysokiego ryzyka (w profilaktyce wtórnej, z cukrzycą, w starszym wieku) (100). Ostatnio podkreśla się również rokownicze znaczenie poziomu vWf w prognozowaniu udaru mózgu (103).

E-selektyna jest kolejną śródbłonkową molekułą adhezyjną. Pośredniczy w kontakcie endotelium z neutrofilami, monocytami i komórkami T pamięci. Ekspresja E-selektyny pojawia się na zmienionych zapalnie komórkach śródbłonka jako odpowiedź na działanie IL-1 i TNF. Choć jej funkcja wydaje się być mniej istotna niż zbliżonej do niej strukturalnie P-selektyny, to w przeciwieństwie do tej drugiej (obecnej również na powierzchni płytek krwi) oraz do VCAM i ICAM stanowi specyficzny marker dysfunkcji śródbłonka. Rozpuszczalna forma E-selektyny (sE-selektyna) jest

obecna we krwi i jej stężenie może być oceniane ilościowe przy użyciu metod immunoenzymatycznych. Za przyczynę wzrostu stężenia sE-seletyny w surowicy krwi uznaje się: aktywację zapalną śródbłonka, rozkład E-selektyny przez enzymy, utratę integralności połączeń międzykomórkowych, apoptozę endotelium. Stężenie tego markera jest wyższe u palaczy tytoniu, pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą i hiperlipidemią. Dane na temat rokowniczego znaczenia E-selektyny u pacjentów z chorobami układu krążenia są niespójne (104).

Asymetryczna dimetyloarginina (ADMA) – produkt metylacji argininy (czyli substratu do produkcji NO) stanowi endogenny kompetencyjny inhibitor syntaz tlenku azotu, w tym eNOS. Metylowane pochodne argininy są uwalniane podczas rozpadu białek (głównie histonów) a następnie rozkładane przez dimetyloaminohydrolazy dimetyloarginylowe (DDAH). Ponieważ specyficzna dla śródbłonka hydrolaza DDAH-II jest hamowana przez NO, dochodzi do powstania specyficznej pętli sprzężenia zwrotnego pomiędzy stężeniami NO i ADMA. Niezalenie od tej interakcji omawiana substancja jest odpowiedzialna za zwiększenie produkcji wolnych rodników nadtlenkowych i nasilenie w tym mechanizmie dysfunkcji śródbłonka. Stężenia ADMA są podwyższone u pacjentów z chorobami układu krążenia, ich czynnikami ryzyka oraz z niewydolnością nerek. Wykazano, że jej stężenie koreluje ujemnie ze zdolnością naczyniorozkurczową śródbłonka. Wpływ ADMA na rokowanie w chorobach sercowo-naczyniowych jest jednak słabszy niż innych wyznaczników funkcji endotelium i prawdopodobnie znacząco zależy od badanej populacji (99, 105).

Kolejną cząsteczką związaną z dysfunkcyjnym fenotypem śródbłonka jest **osteoprotegeryna** (OPG). Substancja ta jest białkiem należącym do nadrodziny receptorów TNF, którego pierwotnie poznaną funkcją jest hamowanie aktywności osteoklastów. Badania ostatnich lat wykazały, że OPG jest również molekułą odpowiedzialną za powiązania metabolizmu kostnego z procesami kalcyfikacji układu sercowo-naczyniowego. Choć OPG nie jest traktowana jako klasyczny marker funkcji endotelium to należy zauważyć, że substancja ta jest magazynowana w ciałkach Weibel-Palladiego komórek śródbłonka i wydzielana łącznie z vWf w odpowiedzi na stymulację TNFα i IL-1β (106). OPG ma w stosunku do śródbłonka działanie ochronne: w badaniach *in vitro* zapobiega apoptozie komórek endotelium, indukuje ich wzrost i różnicowanie, ponadto hamuje proces kalcyfikacji błony środkowej naczynia (107, 108). Paradoksalnie jednak wyższe stężenia OPG w surowicy krwi korelują ze stopniem uwapnienia ścian naczyń, dysfunkcją śródbłonka, obecnością blaszek

miażdżycowych w ścianach naczyń jak również ze śmiertelnością sercowo-naczyniową, w tym śmiertelnością po ostrych zespołach wieńcowych i w udarze mózgu (108, 109). Zjawisko to próbuje się tłumaczyć kompensacyjnym wzrostem stężenia OPG w odpowiedzi na czynniki uszkadzające śródbłonek.

Oddziaływanie OPG na śródbłonek jest prawdopodobnie modulowane poprzez interakcję ze związanym z TNF ligandem indukującym apoptozę (TNF-related apoptosis-induced ligand – **TRAIL**) - substancją odpowiedzialną za regulację procesu śmierci komórkowej. Zidentyfikowany pierwotnie jako molekuła uczestnicząca w procesach cytotoksyczności w stosunku do komórek nowotworowych okazał się następnie molekułą zaanagażowaną w szereg innych mechanizmów związanych z aktywacją, migracją i proliferacją różnych typów komórek. Zróżnicowane oddziaływanie TRAIL na poszczególne rodzaje komórek wynika z jego możliwości wiązania się z pięcioma różnymi rodzajami receptorów (w tym z OPG). Istnieją obserwacje wskazujące na ochronne działanie rozpuszczalnej formy TRAIL w chorobach układu sercowo-naczyniowego, co tłumaczy się opornością śródbłonka na indukowaną apoptozę oraz zdolnością do zwiększania pod wpływem TRAIL syntezy NO i prostanoidów przez endotelium. Wydaje się, że za paradoksalnie korzystny wpływ TRAIL na śródbłonek mogą odpowiadać wzajemne oddziaływania pomiędzy OPG i TRAIL (107).

Substancjami, które nie są wprawdzie markerami śródbłonkowymi, ale z uwagi na liczne interakcje z komórkami endotelium bywają analizowane w aspekcie ich dysfunkcji są białka zaangażowane w mediowanie procesu zapalnego. **Białko C-reaktywne** (CRP) jest bardzo starą filogenetycznie strukturą należącą do rodziny pentraksyn – białek zaangażowanych w mechanizmy odporności nieswoistej. CRP zostało opisane w 1930 jako pierwsze spośród białek ostrej fazy. Obecnie podkreśla się rolę CRP mierzonego metodą wysokiej czułości (high sensitive CRP – hsCRP) jako miernika przewlekłego stanu zapalnego o niewielkim nasileniu, towarzyszącego miażdżycy (110). Głównym źródłem CRP pozostają komórki wątrobowe, zdolne do szybkiego (nawet 1000x w ciągu 24h) zwiększenia produkcji tej substancji w odpowiedzi na bodziec zapalny, pośredniczony przez IL-6. Alternatywnym źródłem CRP są jednak gładkie komórki mięśniowe błony środkowej naczyń, a lokalna produkcja tej substancji przez ścianę naczynia może odgrywać rolę w rozwoju miażdżycy i jej powikłań (111). Niekorzystna rola CRP w patogenezie rozwoju miażdżycy wynika z jego zdolności do wiązania się z fosfocholiną utlenionych

lipoprotein niskiej gęstości (oxidized low density lipoprotein - OxLDL) i zwiększania wychwytu LDL przez makrofagi. Podkreśla się również fakt niekorzystnej modyfikacji fenotypu śródbłonka przez CRP wynikający z hamowania ekspresji eNOS i zmniejszenia produkcji PGI_2, wzrostu ekspresji molekuł adhezyjnych, promocji wydzielania przez śródbłonek PAI-1, endoteliny I, IL-6 i białka chemotaktycznego dla monocytów (monocyte chemotactic protein - MCP-1), wzrostu ekspresji jądrowego czynnika transkrypcji NF-κB w komórkach endotelium oraz wreszcie indukcji ekspresji receptora typu 1 dla angiotensyny II na komórkach mięśniówki naczyń i ułatwiania w ten sposób produkcji wolnych rodników tlenowych i ich wpływu na śródbłonek (112).

Spośród należących do tej samej grupy białek co CRP szczególnie związana z funkcją endotelium wydaje się być długa **pentraksyna 3** (PTX3). Substancja ta została opisana po raz pierwszy w 1992 roku jako białko produkowane przez komórki śródbłonka w odpowiedzi na stymulację IL-1. Dziś już wiemy, że zdolność produkcji PTX3 posiadają również komórki mięśni gładkich, adipocyty, fibroblasty, jednojądrowe komórki fagocytujące i komórki dendrytyczne. Związek PTX3 z procesem zapalnym ściany naczynia stanowiącym element patogenezy miażdżycy pozostaje jednak bezsporny. Wzrost stężenia PTX3 w przeciwieństwie do CRP należy traktować jako szybki marker pierwotnie lokalnej aktywacji stanu zapalnego. Dotychczas przeprowadzone badania wskazywały na słabą korelację pomiędzy stężeniami tych dwóch substancji (113). Wykazano, że stężenie PTX3 wzrasta u pacjentów z niestabilną dusznicą bolesną i zawałem mięśnia sercowego i stanowi niekorzystny czynnik prognostyczny u pacjentów z niewydolnością serca. Stężenie PTX3 jest niezależne od innych uznanych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (114). Ostatnio wykazano również, że PTX3 stanowi niezależny, niekorzystny czynnik rokowniczy po przebytym udarze niedokrwiennym mózgu (115).

I.5.2. Wybrane nieinwazyjne metody oceny funkcji śródbłonka.

Do nieinwazyjnych metod czynnościowej oceny funkcji śródbłonka zalicza się: rozszerzalność tętnicy zależną od przepływu (*flow mediated dilatation* – FMD), żylną pletyzmografię okluzyjną (*venous occlusion pletyzmography* –VOP), analizę fali tętna (*pulse wave analysis* – PWA), tonometrię obwodowych naczyń tętniczych (*peripheral arterial tonometry* - PAT), laserową przepływometrię dopplerowską (*laser Doppler flowmetry* - LDF) (98, 99, 116).

Rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od przepływu (*brachial FMD* – bFMD) jako metoda oceny funkcji endotelium została opracowana w roku 1992 przez Celermajera i wsp (117). Jako metoda nieinwazyjna, tania i nie wymagająca specjalnego oprzyrządowania pozostaje do dzisiaj najczęściej stosowaną techniką badawczą oceniającą fenomen pośredniczenia przez mediatory śródbłonkowe rozkurczu mięśni gładkich naczyń. Metoda bFMD wykorzystuje ultrasonograficzny pomiar zmian średnicy tętnicy ramiennej w odpowiedzi na zwiększony przepływ krwi wywołany przejściowym niedokrwieniem i następczym reaktywnym przekrwieniem przedramienia. Szczegółowy protokół badania został określony w zaleceniach międzynarodowej grupy roboczej jak i grupy roboczej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (98, 118). Zwiększonemu przepływowi krwi przez tętnicę ramienną towarzyszy wzrost oddziaływania na śródbłonek naczyniowy sił ścinających. Mechanizm, w którym bodziec mechaniczny przekłada się na aktywację endotelium nie jest dokładnie poznany. Uznaje się jednak, że kluczowe znaczenie ma otwarcie pod wpływem sił ścinających kanałów potasowych, hiperpolaryzacja błony komórkowej, napływ jonów wapniowych do komórki i aktywacja eNOS. Choć NO uważa się za podstawowy czynnik wazodilatacyjny odpowiedzialny za zjawisko FMD, wykazano że w sytuacji wywołania u myszy mutacji genetycznej inaktywującej eNOS reakcja wazodilatacyjna w odpowiedzi na zwiększony przepływ jest zachowana i pośredniczona przez prostaglandyny (119). Udowodniono związek pomiędzy małymi wartościami bFMD a obecnością klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (120, 121), jak również wykazano, że dysfunkcja śródbłonka wykazana tą metodą stanowi niezależny, niekorzystny czynnik prognostyczny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością serca (122) a wreszcie w populacji ogólnej (123).

O ile to możliwe zaleca się również przeprowadzenie drugiej części badania oceniającej zdolność tętnicy ramiennej do rozszerzania w sposób niezależny od funkcji śródbłonka. Używa się w tym celu podawanej podjęzykowo nitrogliceryny będącej egzogennym źródłem NO a zmianę średnicy tętnicy ramiennej mierzoną w sposób analogiczny jak FMD określa się jako NMD (*nitroglycerin mediated dilatation*). Ponieważ potencjał poszerzania naczynia zależy od jego wyjściowej średnicy innym sposobem uzyskania parametru niezależnego od możliwości wazodilatacyjnych samego naczynia jest określanie indeksu bFMD x bAD (iloczyn FMD i wyjściowej średnicy tętnicy ramiennej) (124).

Pośrednią metodą oceny dysfunkcji śródbłonka jest określenie **grubości błony środkowej i błony wewnętrznej tętnicy szyjnej** *(intima-media complex thickness* - IMT). Choć badanie to ma charakter obrazowy i ocenia struktury znacznie większe niż warstwa komórek endotelium, udowodniono, że jego wynik koreluje z funkcją śródbłonka mierzoną innymi metodami (125). Pogrubienie kompleksu intima-media jest wynikiem odkładania się lipidów pod błoną wewnętrzna i stanowi przedkliniczny wyznacznik rozwoju miażdżycy. Chociaż IMT może być oceniana w różnych naczyniach tętniczych, standardową lokalizacją dla badania u osób dorosłych jest ściana dalsza tętnicy szyjnej wspólnej (126). Badanie to jest tanie, łatwe, powtarzalne, możliwe do wykonania praktycznie u każdego pacjenta. Podobnie jak FMD grubość IMT koreluje z obecnością klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (127) Jako uznany czynnik rokowniczy w nadciśnieniu tętniczym jak i w ocenie całościowego ryzyka sercowo-naczyniowego pomiar IMT został włączony do odpowiednich zaleceń (128, 129). Grubość IMT stanowi również czynnik predykcyjny udaru niedokrwiennego mózgu (130).

II. CELE PRACY

Dostępna literatura wskazuje na fakt upośledzenia funkcji śródbłonka u pacjentów z AF. Pozostaje kwestią sporną, czy dysfunkcja ta jest wtórna do zaburzeń hemodynamicznych towarzyszących arytmii czy też stanowi niezależny, równoległy do zaburzeń rytmu serca wyznacznik wcześniejszego uszkodzenia układu krążenia. Bliższych informacji na ten temat może dostarczyć ocena omawianych parametrów u pacjentów z napadowym AF - w trakcie trwania napadu i po jego ustąpieniu lub przetrwaniu. Brakuje danych oceniających dysfunkcję śródbłonka w aspekcie przewidywania skuteczności kardiowersji. Interesującą kwestię stanowi również związek pomiędzy poszczególnymi markerami dysfunkcji śródbłonka a przewidywanym ryzykiem udaru mózgu. Niezależnie od rzeczywistych zależności przyczynowo-skutkowych ocena stanu śródbłonka może stanowić element poszerzonej oceny ryzyka zakrzepowo-zatorowego. Należy pamiętać, że stosowane w profilaktyce udaru antymetabolity witaminy K jak i nowe leki przeciwzakrzepowe kontrolują jedynie szlak osoczowy hemostazy. Badanie biochemicznych markerów zagrożenia powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi wpisuje się ponadto w ogólną tendencję poszukiwania obiektywnych, mierzalnych, biochemicznych wyznaczników ryzyka w chorobach układu krążenia (CRP, BNP). W oparciu o powyższe zagadnienia sformułowano następujące cele badania:

1. Badanie funkcji śródbłonka ocenianej przy pomocy metody bFMD oraz wybranych markerów biochemicznych oceniających różne aspekty funkcji endotelium u pacjentów ze świeżym napadem AF. Ocena związku pomiędzy badanymi parametrami a danymi demograficznymi, współistniejącymi chorobami, stosowanymi lekami, parametrami echokardiograficznymi i IMT. *Hipoteza robocza zakłada istnienie związku pomiędzy parametrami funkcji śródbłonka a uznanymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z napadem AF.*
2. Ocena powyższych parametrów jako predyktorów powrotu rytmu zatokowego. *Hipoteza robocza zakłada, że parametry funkcji śródbłonka mierzone w czasie napadu AF mogą stanowić czynnik determinujący powrót rytmu zatokowego.*
3. Ocena wpływu utrwalenia AF na pogorszenie badanych parametrów funkcji śródbłonka.

Hipoteza robocza zakłada pogorszenie funkcji śródbłonka badanej założonymi metodami u pacjentów u których doszło do przetrwania arytmii.

4. Analiza korelacji pomiędzy badanymi aspektami funkcji śródbłonka a stopniem ryzyka zakrzepowo-zatorowego określonego w oparciu o skale kliniczne. *Hipoteza robocza zakłada istnienie związku pomiędzy stopniem ryzyka zakrzepowo-zatorowego określonego w oparciu o skale* $CHADS_2$, CHA_2DS_2-*VASc i Framingham a stopniem dysfunkcji śródbłonka mierzonym założonymi metodami.*

III. BADANA GRUPA I METODYKA BADANIA

III.1. Badana grupa.

Do badania zostało włączonych 60 kolejnych pacjentów Centralnej Izby Przyjęć Szpitala Uniwersyteckiego i/lub Oddziału Klinicznego Kliniki Chorób Wewnętrznych i Geriatrii spełniających następujące kryteria:

- objawowy napad migotania przedsionków trwający krócej niż 48h, potwierdzony badaniem elektrokardiograficznym
- kwalifikacja do kardiowersji farmakologicznej
- wiek powyżej 18 r.ż.
- wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu

Za kryteria wyłączenia uznano:

- niestabilność hemodynamiczną
- ostry zespół wieńcowy
- obecność innych wskazań do kardiowersji elektrycznej
- obecność ostrej lub przewlekłej choroby zapalnej
- obecność choroby nowotworowej
- ciążę i okres karmienia
- udział w eksperymencie medycznym
- stan po spożyciu alkoholu
- brak zgody na udział w badaniu

Wszyscy pacjenci zostali poddani badaniu dwukrotnie:

- w czasie trwania napadu AF między 12 a 48 godziną trwania arytmii
- po upływie 7-10 dni od pierwszego badania.

Leczenie stosowane w międzyczasie, w tym rodzaj i dawka leków antyarytmicznych zostały pozostawione w gestii lekarzy prowadzących. Fakt powrotu rytmu zatokowego lub przetrwania AF w trakcie badania kontrolnego posłużył do podziału badanych na dwie podgrupy (grupa SR – powrót rytmu zatokowego, grupa AF – utrwalone migotanie przedsionków).

III.2. Metodyka.

III.2.1. Protokół badania.

U wszystkich pacjentów wykonano następujące badania:

- wizyta pierwsza:
  - badanie podmiotowe i przedmiotowe, standardowy kwestionariusz, badanie bFMD, badanie echokardiograficzne, pobranie krwi na badania biochemiczne
- wizyta kontrolna
  - badanie podmiotowe i przedmiotowe, kwestionariusz dotyczący stosowanych w międzyczasie leków, kontrolne badanie elektrokardiograficzne, badanie bFMD, badanie IMT, pobranie krwi na badania biochemiczne

Badania obrazowe wykonano w Pracowni Badań Ultrasonograficznych i Pracowni Echokardiografii Kliniki Chorób Wewnętrznych i Geriatrii UJ CM. Badania biochemiczne zostały wykonane w Zakładzie Diagnostyki SU w Krakowie i Zakładzie Biochemii Klinicznej SU w Krakowie.

III.2.2. Badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz stosowane kwestionariusze.

U wszystkich pacjentów przeprowadzono badanie podmiotowe i przedmiotowe w celu potwierdzenia obecności kryteriów włączenia i wykluczenia kryteriów wyłączenia. Fakt występowania migotania przedsionków potwierdzano za pomocą badania EKG. Czas wystąpienia arytmii ustalano na podstawie wywiadu od pacjenta, przyjmując za początek napadu AF moment wystąpienia objawów, które można najpewniej wiązać z tym zaburzeniem rytmu (uczucie kołatania serca, niepokój w okolicy przedsercowej itp.). W przypadku obecności objawów o trudnym do określenia początku lub wątpliwym związku z arytmią (pogorszenie samopoczucia, gorsza tolerancja wysiłku itp.) pacjentów nie włączano do badania. Obecność ostrej lub przewlekłej choroby zapalnej wykluczano w oparciu o wywiad, badanie fizykalne, dostępną dokumentację, a w przypadku wątpliwości stosowne badania dodatkowe (RTG klatki piersiowej, badanie ogólne moczu itp.). Ostry zespół wieńcowy rozpoznawano w oparciu o powszechnie przyjęte kryteria, w przypadkach wątpliwych posiłkowano się testem troponinowym (131). Za niestabilność hemodynamiczną uznano wystąpienie ostrej niewydolności serca lub zaostrzenie przewlekłej niewydolności serca do klasy NYHA III lub IV (132). Obecność choroby nowotworowej rozpoznawano na podstawie wywiadu i dostępnej dokumentacji. Z badania wykluczono pacjentów

będących kandydatami do kardiowersji elektrycznej, diagnostyki i leczenia inwazyjnego.

Wywiad uzyskany od pacjentów, uzupełniony o informacje z dostępnej dokumentacji medycznej usystematyzowano w oparciu o kwestionariusz zawierający pytania dotyczące podstawowych danych demograficznych (wiek, płeć), informacje na temat stosowanych używek (papierosy, alkohol) i chorób współistniejących lub przebytych, ze szczególnym uwzględnieniem składowych skal ryzyka CHA_2DS_2-VASc i Framingham (niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, przebyty udar lub TIA, choroba niedokrwienna serca, przebyty zawał serca, choroba naczyń obwodowych, obecność wady zastawkowej serca, stan po implantacji sztucznej zastawki serca, astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, niewydolność nerek, nadczynność i niedoczynność tarczycy).

Szczegóły punktacji wg skal $CHADS_2$, CHA_2DS_2-VASc i Framingham przedstawiono w tabelach 1, 2, 3.

Czynnik ryzyka	Skrót	Punkty
zastoinowa niewydolność serca / dysfunkcja LV	**C**	1
nadciśnienie tętnicze	**H**	1
wiek ≥ 75 lat	**A**	1
cukrzyca	**D**	1
udar mózgu / TIA / incydent zakrzepowo-zatorowy	$\mathbf{S_2}$	2

Tabela 1. Skala ryzyka udaru $CHADS_2$.

Czynnik ryzyka	Skrót	Punkty
zastoinowa niewydolność serca / dysfunkcja LV	**C**	1
nadciśnienie tętnicze	**H**	1
wiek ≥ 75 lat	$\mathbf{A_2}$	2
cukrzyca	**D**	1
udar mózgu / TIA / incydent zakrzepowo-zatorowy	$\mathbf{S_2}$	2
choroba naczyniowa	**V**	1
wiek 65-74 lata	**A**	1
płeć żeńska	**Sc**	1

Tabela 2. Skala ryzyka udaru CHA_2DS_2-VASc.

Wiek w latach	Punkty
<59	0
60-62	1
63-66	2
67-71	3
72-74	4
75-77	5
78-81	6
82-85	7
86-90	8
91-93	9
>93	10

Płeć	punkty
kobieta	6
mężczyzna	0

udar / TIA w wywiadzie	Punkty
Tak	6
Nie	0

Skurczowe RR w mmHg	Punkty
<120	0
120-139	1
140-159	2
160-179	3
>179	4

cukrzyca	punkty
Tak	5
Nie	0

Tabela 3. Skala ryzyka udaru Framingham.

Wartość indeksu masy ciała (body mass index – BMI) obliczano wg wzoru: BMI= masa ciała (kg)/ wzrost^2 (m^2) (133).

Pomiar ciśnienia tętniczego wykonywano zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (134).

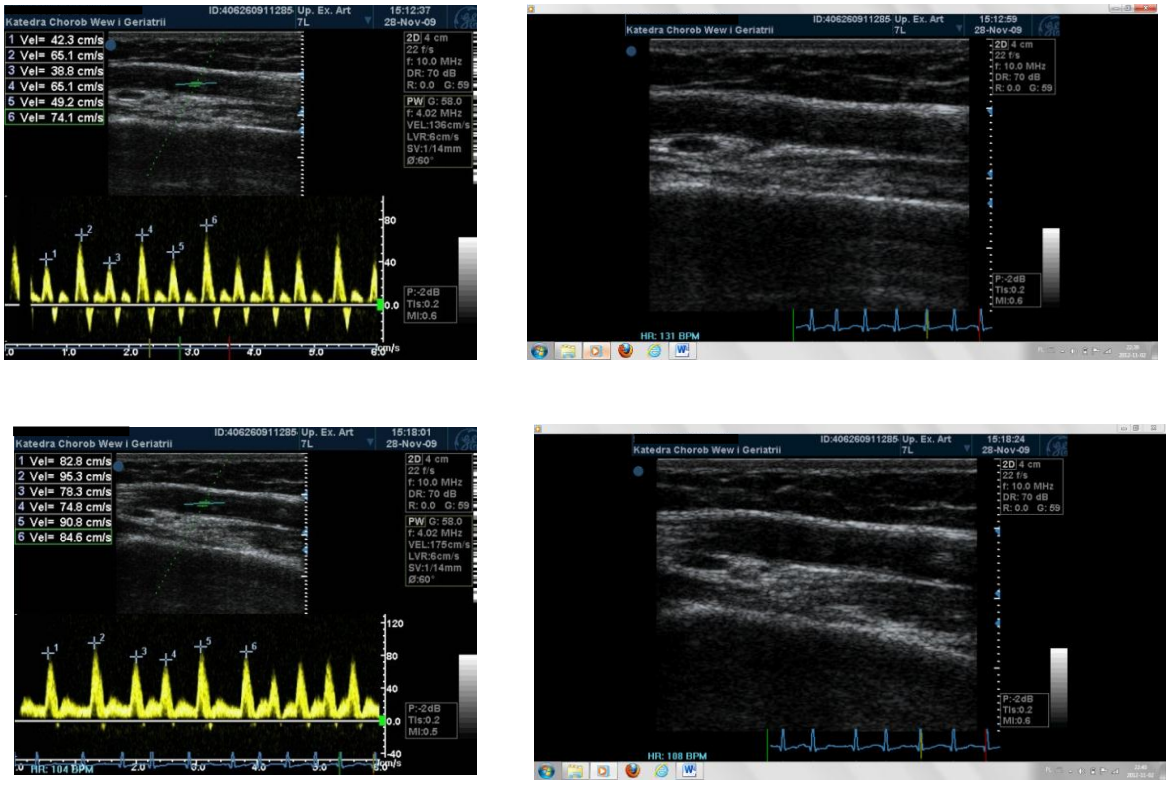
W trakcie wizyty kontrolnej obecność AF lub rytmu zatokowego weryfikowano za pomocą badania EKG. Uzyskane dane uzupełniano o informacje na temat stosowanego w międzyczasie leczenia.

III.2.3. Badanie bFMD.

Badanie bFMD wykonano u wszystkich pacjentów dwukrotnie (pomiędzy 12 a 48 godziną trwania AF oraz w czasie wizyty kontrolnej). Badania przeprowadzono zgodnie z zaleceniami International Brachial Artery Reactivity Task Force (118).

Ocenę bFMD wykonywano w godzinach porannych, po upewnieniu się, że pacjent pozostaje co najmniej 8 godzin na czczo i przez co najmniej 6 godzin nie palił tytoniu. Badanie przeprowadzano w cichym, spokojnym pomieszczeniu, w temperaturze pokojowej. Pacjent pozostawał w pozycji leżącej, z wygodnie ułożoną

prawą kończyną górną i odsłoniętym ramieniem. Po zmierzeniu ciśnienia tętniczego, mankiet sfigmomanometru zakładano na prawe przedramię. Za pomocą liniowej głowicy ultrasonograficznej o częstotliwości 10 MHz przy użyciu aparatu GE Vivid 3 Ultrasound obrazowano prawą tętnicę ramienną na odcinku około 1-2cm powyżej dołu łokciowego. Dla oceny bFMD wykonywano następnie ultrasonograficzny pomiar średnicy tętnicy ramiennej prawej (D_0) i prędkości przepływu w warunkach spoczynku (V_0) oraz w warunkach reaktywnej hyperemii po wywołaniu przejściowego niedokrwienia (4,5-minutowa inflacja mankietu ciśnieniomierza założonego na prawym przedramieniu do ciśnienia przekraczającego o 50 mmHg ciśnienie skurczowe krwi u badanego). Pomiary w warunkach hyperemii były wykonywane odpowiednio: prędkość przepływu (V_1) w ciągu pierwszych 15 sekund po deflacji mankietu, pomiar średnicy naczynia (D_1) pomiędzy 45 a 60 sekundą od deflacji mankietu, w tym samym miejscu, co pomiar wyjściowy. Pomiar przepływu był wykonywany przy użyciu Dopplera fali pulsacyjnej pod kątem 60° do naczynia, z bramką 1,5mm w środku naczynia. Przebieg badania synchronizowano z zapisem EKG pacjenta.



Ryc. 1. Kolejne fazy badania bFMD.

Fragmenty badania zawierające co najmniej 6 kolejnych ewolucji EKG archiwizowano w pamięci aparatu ultrasonograficznego a następnie poddawano analizie w trybie off-line przy pomocy programu do obróbki graficznej (Image ProPlus). Średnica naczynia w każdej fazie badania była mierzona sześciokrotnie na szczycie załamka R (w rozkurczu) jako odstęp pomiędzy bliższą i dalszą linią m to znaczy granicą pomiędzy błoną środkowa a przydanką w ultrasonograficznej prezentacji dwuwymiarowej. Z uwagi na stwierdzaną u niektórych chorych hipotonię oraz wobec planowanego u nich w najbliższym czasie podania leków antyarytmicznych o potencjalnym działaniu obniżającym ciśnienie tętnicze odstąpiono od przeprowadzania badania rozszerzalności tętnicy ramiennej pod wpływem nitrogliceryny (NMD).

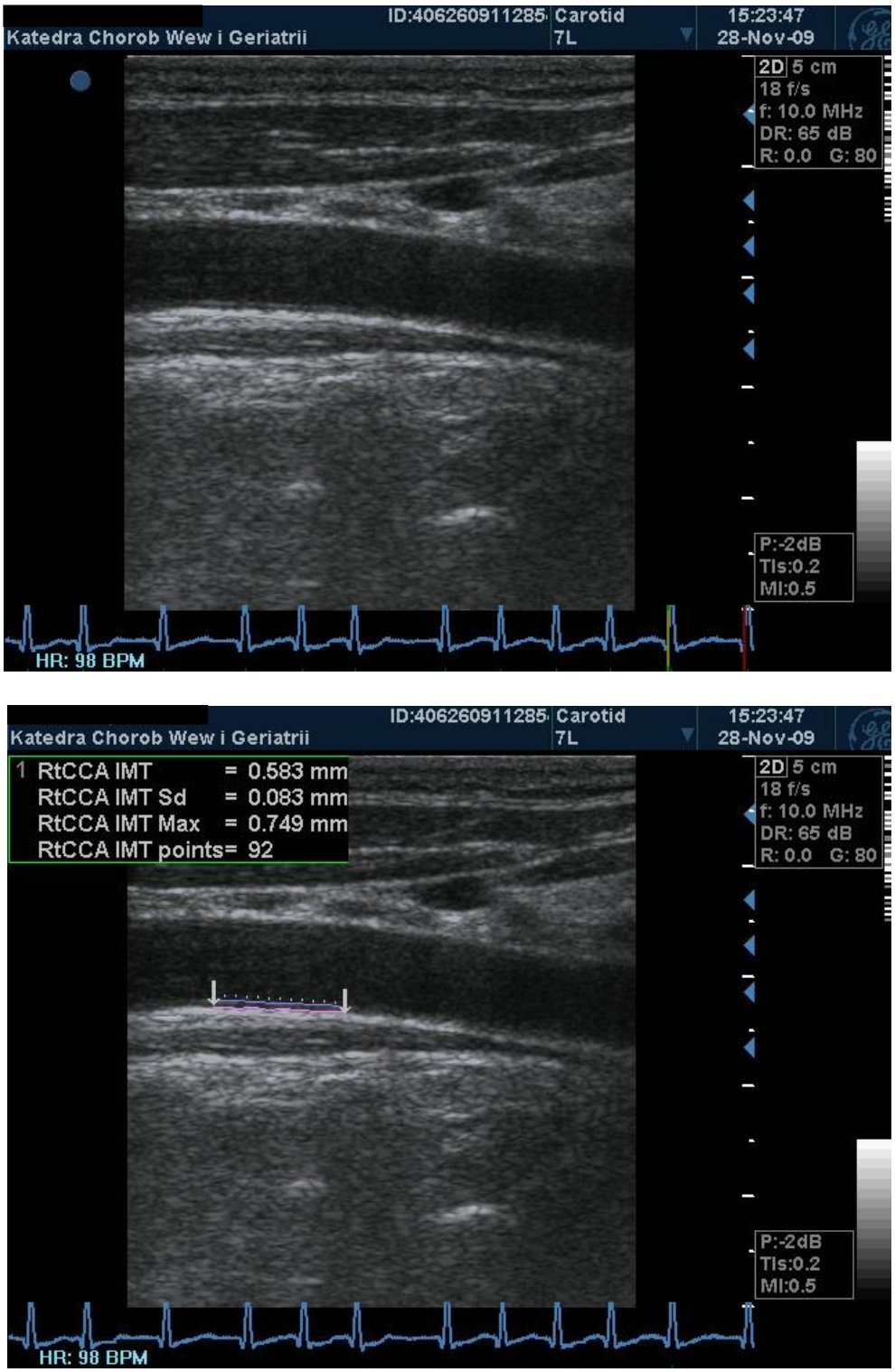
Rozszerzalność tętnicy ramiennej obliczano za pomocą wzoru bFMD = 100 x $(D_1-D_0)/D_0$ i wyrażano w procentach (%).

III.2.4. Badanie IMT.

Badanie IMT przeprowadzono u wszystkich pacjentów jednokrotnie, w czasie wizyty kontrolnej. Metodykę badania oparto na zaleceniach konsensusu z Mannheim (126). Obustronne badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych w prezentacji B-mode, zostało wykonane przy użyciu aparatu GE Vivid 3 Ultrasound głowicą liniową 10 MHz. Pacjenci badani byli w pozycji leżącej z głową ułożoną w odchyleniu ok. 45° w stosunku do płaszczyzny strzałkowej ciała. Wizualizacja naczyń wykonana została obustronnie w ich podłużnym wymiarze, przy przednio-skośnym, bocznym lub tylno-skośnym kącie badania, w zależności od najlepszych warunków obrazowania kompleksu intima-media. Ocenie poddany został kompleks intima-media na ścianie dalszej tętnicy szyjnej wspólnej na odcinku jednego centymetra przed bifurkacją. Analizowano fragment ściany z dobrze widocznym kompleksem intima-media, pozbawiony blaszek miażdżycowych. W tym celu przyjęto następujące definicje:

- kompleks intima-media w badaniu ultrasonograficznym stanowi strukturę złożoną z dwóch równoległych linii odpowiadających granicom: światło naczynia/błona wewnętrzna oraz błona środkowa/przydanka.

- blaszka miażdżycowa w badaniu ultrasonograficznym ma postać ogniskowej struktury wpuklającej się do światła naczynia na co najmniej 0,5mm lub stanowiącej poszerzenie otaczającego kompleksu intima-media o co najmniej 50%, jak również odpowiada poszerzeniu kompleksu intima-media powyżej 1,5mm.



Ryc. 2. Badanie IMT tętnicy szyjnej wspólnej z wykorzystaniem oryginalnego oprogramowania aparatu GE Vivid 3 Ultrasound.

Całość badania synchronizowana była z zapisem EKG. Obraz zatrzymany w końcowej fazie rozkurczu, przypadającej na załamek R, był następnie poddawany ocenie przy pomocy oryginalnego oprogramowania aparatu GE Vivid 3 Ultrasound.

Jako ostateczną wartość podawano średnią z pomiarów na obu tętnicach szyjnych zewnętrznych.

III.2.5. Badanie echokardiograficzne.

Badanie echokardiograficzne wykonywane było zgodnie ze standardami Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (135) w prezentacji jednowymiarowej (M-mode), dwuwymiarowej (2D) i metodą doplera aparatem GE Vivid 3 Ultrasound, sektorową głowicą przezklatkową o częstotliwości harmonicznej (2.5-3.5MHz). Analizowano następujące parametry strukturalne: średnica aorty wstępującej (Ao), separacja płatków aortalnych (ACS), wymiar lewego przedsionka w projekcji przymostkowej (LA), wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (LVEDd), wymiar końcowoskurczowy lewej komory (LVESd), wymiar rozkurczowy przegrody międzykomorowej (IVSd), wymiar skurczowy przegrody międzykomorowej (IVSs), wymiar rozkurczowy ściany tylnej lewej komory (PWd), wymiar skurczowy ściany tylnej lewej komory (PWs), wymiar rozkurczowy prawej komory (RV), szerokość pnia płucnego (TP). Do oceny frakcji wyrzutowej lewej komory posłużono się metodą Simpsona. Funkcję zastawki mitralnej oceniano w prezentacji jedno i dwuwymiarowej, z użyciem doplera kolorowego oraz doplera fali ciągłej i pulsacyjnej. Za istotne wady zastawki mitralnej zgodnie z piśmiennictwem (136) przyjmowano:

- niedomykalność zastawki mitralnej powyżej I stopnia w ocenie jakościowej,
- zwężenie zastawki mitralnej z podwyższeniem gradientu średniego o co najmniej 5 mmHg,

III.2.6. Badania biochemiczne.

Próbki krwi zostały pobrane od pacjentów na czczo. Przy okazji wykonywania rutynowych badań u wszystkich badanych wykonano oznaczenie lipidogramu. Ponadto pobrane próbki (3,0ml na cytrynian i 3,0 ml na skrzep) zostały odwirowane przez 15 minut z prędkością 3500 rpm. Uzyskany supernatant został zamrożony w temp. -70°C. Po skolekcjonowaniu kompletu próbek zostały one rozmrożone w Zakładzie Diagnostyki SU w Krakowie i użyte do oznaczenia stężenia następujących markerów: hsCRP metodą immunonefelometryczną (analizator Siemens BNII), czynnika von Willebranda metodą immunoenzymatyczną przy użyciu zestawu firmy StagoDiagnostic; ADMA i SDMA metodą immunoenzymatyczną przy użyciu zestawu firmy DLD Diagnostika GmbH; sE-selektyny metodą immunoenzymatyczną przy

użyciu zestawu firmy R&D Systems; osteoprotegeryny metodą immunoenzymatyczną przy użyciu zestawu firmy BioVendor; pentraksyny 3 metodą immunoenzymatyczną przy użyciu zestawu firmy R&D Systems; TRAIL metodą immunoenzymatyczną przy użyciu zestawu firmy R&D Systems.

III.2.7. Analiza statystyczna.

W analizie wyników wykorzystano elementy statystyki opisowej – dane przedstawiono w postaci wartości średnich i odchylenia standardowego (SD) lub mediany i przedziału kwartylowego [kwartyl 1 ; kwartyl 3] - w przypadku zmiennych porządkowych lub niespełniających założenia dotyczącego normalności rozkładu. Dystrybucję zmiennych weryfikowano testem Shapiro-Wilka.

Porównania w dwóch grupach niezależnych dokonano przy zastosowaniu testów: t-Studenta lub nieparametrycznego testu Manna-Whitney'a, odpowiednio do rozkładu zmiennych. Dla oceny różnic pomiędzy parami oznaczeń biochemicznych (badanie I vs badanie II) zastosowano test t-Studenta dla zmiennych zależnych lub nieparametryczny test Wilcoxona, oddzielnie w grupach pacjentów z przywróconym rytmem zatokowym i z utrwalonym migotaniem przedsionków.

Rozkład zmiennych jakościowych w badanych grupach pacjentów przedstawiono w postaci proporcji i liczb rzeczywistych, dokonując porównania testem Chi^2 oraz dokładnego testu Fischera, w przypadku małych liczebności w analizowanych podgrupach (tj. ≤ 5 obserwacji).

Wykorzystując analizę korelacji nieparametrycznej Spearmana oceniono zależności pomiędzy biochemicznymi parametrami funkcji śródbłonka i bFMD a zmiennymi ciągłymi (wiekiem, BMI, hsCRP, IMT, stężeniami lipidów, wybranymi parametrami echokardiograficznymi) jak również pomiędzy samymi badanymi parametrami funkcji śródbłonka.

W celu określenia predyktorów powrotu rytmu zatokowego posłużono się modelem wieloczynnikowej regresji logistycznej. Do modelu, jako zmienne niezależne włączono klasyczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (wiek, BMI, cholesterol całkowity), odnoszące się do nasilenia procesu miażdżycowego i zapalnego (IMT, hsCRP) oraz wybrane parametry echokardiograficzne (frakcja wyrzutowa lewej komory – EF oraz wielkość lewego przedsionka), które w analizach porównawczych wyjściowo różnicowały grupy pacjentów z przywróconym rytmem zatokowym i utrwalonym

migotaniem przedsionków. Dopasowanie modelu regresji logistycznej weryfikowano testem Hosmera-Lemeshowa.

Przy pomocy krzywych ROC (receiver operating characteristics) określono najkorzystniejszą diagnostycznie wartość progową badanych parametrów związanych z funkcją śródbłonka w przewidywaniu wskazań do doustnej antykoagulacji. Do oceny zdolności rozdzielczej testu wyliczano pole pod krzywą ROC - AUC (area under curve).

Za poziom istotności statycznej przyjęto wartość $p<0,05$ w testach dwukierunkowych.

Analizę statystyczną przeprowadzono przy zastosowaniu pakietów statystycznych dostępnych w ramach licencji dla Uniwersytetu Jagiellońskiego tj. SAS 9.3 (SAS Institute Inc, Cary, NC) oraz IBM SPSS Statistics 20 (krzywe ROC). Ryciny przygotowano z wykorzystaniem oprogramowania Statistica 10 (StatSoft Inc.).

IV. WYNIKI

IV.1. Charakterystyka populacji.

Badana grupa liczyła 60 osób w wieku od 26 do 88 lat, średni wiek badanych wynosił 65,15±10,76 lat. Wśród badanych było 27 kobiet (45% badanych). Średni wskaźnik masy ciała wynosił 27,27±4,60 kg/m^2. Średnia częstość akcji serca w czasie pierwszego badania wynosiła 101,00±25,34 uderzeń na minutę, średnie wartości ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego odpowiednio: 129,08±16,68 i 83,08±10,66 mmHg.

Spośród typowych czynników ryzyka migotania przedsionków u 50 (83,33%) osób stwierdzono nadciśnienie tętnicze, u 17 (28,33%) niewydolność serca, u 34 (56,67%) chorobę niedokrwienną serca (w tym u 8 przebyty zawał serca), u 15 (25%) istotną wadę mitralną. Jedna osoba leczyła się z powodu nadczynności tarczycy (aktualnie w eutyreozie).

W wykonanym badaniu echokardiograficznym u 42 badanych (70%) stwierdzono powiększenie lewego przedsionka, u 14 (23,33%) frakcję wyrzutową lewej komory poniżej 50%. U 21 (35%) badanych stwierdzono pogrubienie tylnej ściany lewej komory powyżej 11mm w rozkurczu.

U wszystkich badanych odnotowano leki stosowane w okresie pomiędzy pierwszym a drugim badaniem. Najczęściej stosowanymi lekami p/arytmicznymi były beta-blokery (z wyłączeniem sotalolu - 66,7% badanych), następnie propafenon, amiodaron, sotalol. U ponad połowy badanych stosowano inhibitor ACE, kwas acetylosalicylowy i statynę. Doustną profilaktykę przeciwzakrzepową z użyciem acenokumarolu realizowano u 36 (60%) chorych, w tym u 27 (66%) osób z punktacją CHA_2DS_2-VASc ≥ 2 pkt i u 9 (47%) osób z punktacją CHA_2DS_2-VASc < 2pkt.

W czasie drugiego badania po upływie 8,42±1,38 dni u 39 (65%) badanych stwierdzono powrót rytmu zatokowego. Porównania pacjentów, u których doszło do utrwalenia AF lub powrotu SR dokonano w rozdziale IV.6.

IV.2. Biochemiczne parametry dysfunkcji śródbłonka.

W tabeli 4 przedstawiono stężenia badanych markerów uzyskane podczas pierwszego i drugiego badania.

	I badanie	**II badanie**
	Me [Q1; Q3]	**Me [Q1; Q3]**
vWf [%]	135,5 [102,5; 210,1]	159,5 [123,9; 206,1]
sE-selektyna [ng/ml]	9,12 [7,48; 13,15]	10,97 [8,15; 13,75]
ADMA [umol/l]	0,66 [0,56; 0,74]	0,67 [0,60; 0,74]
SDMA [umol/l]	0,66 [0,58; 0,98]	0,70 [0,62; 0,85]
PTX3 [ng/ml]	0,61 [0,44; 1,32]	0,53 [0,38; 0,82]
OPG [pmol/l]	5,94 [4,86; 8,08]	6,40 [5,60; 7,09]
TRAIL [pg/ml]	98,0 [73,58; 116,35]	99,21 [73,28; 125,58]

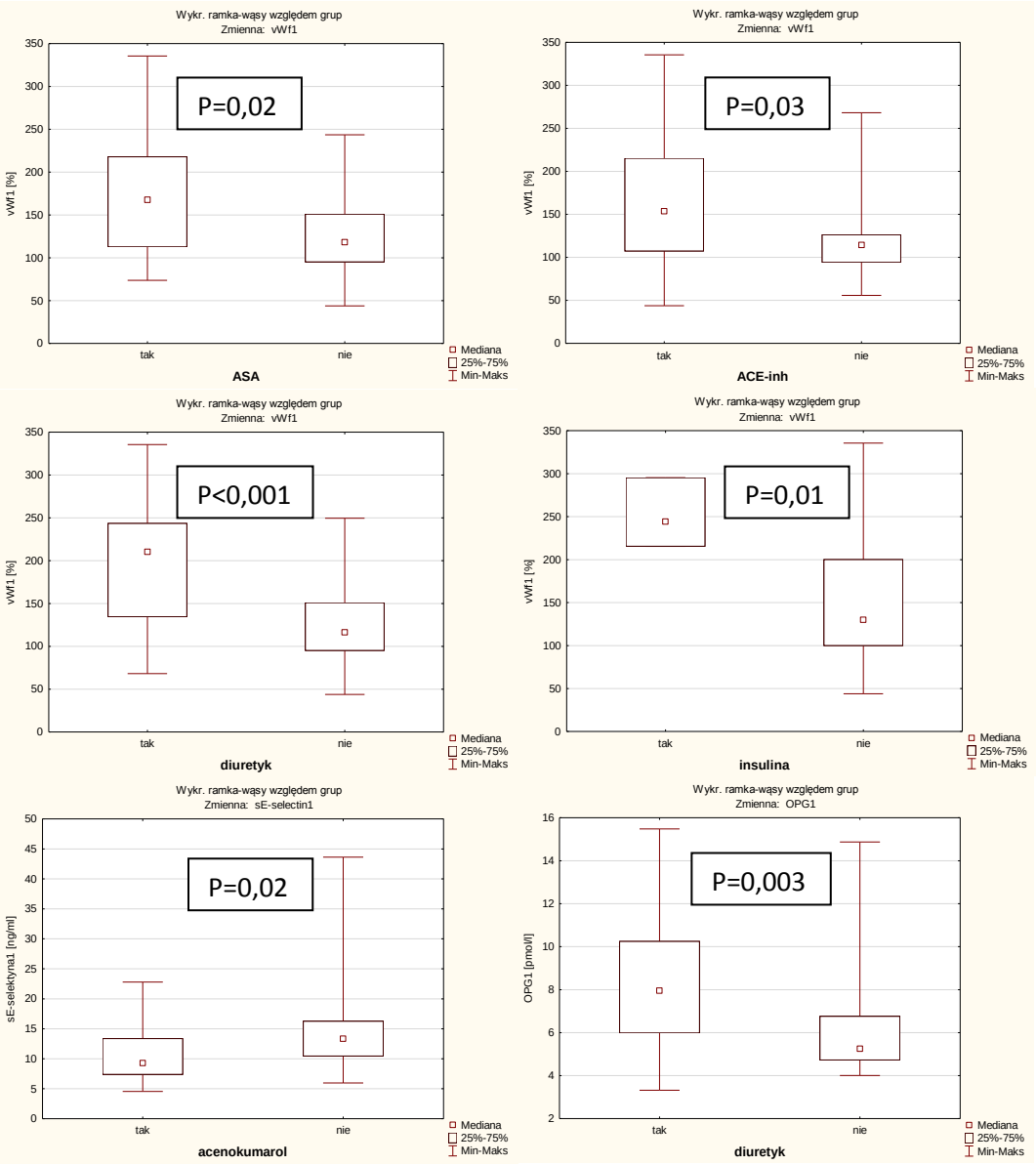
Tabela 4. Stężenia badanych markerów w surowicy krwi.

Porównano uzyskane w czasie pierwszego badania stężenia biochemicznych markerów funkcji śródbłonka i zapalenia w podgrupach wydzielonych na podstawie płci, obecności chorób współistniejących, palenia tytoniu i spożycia alkoholu. W poszczególnych przypadkach stwierdzono wartości vWf, SDMA, PTX3, OPG i TRAIL wskazujące na gorszą funkcję śródbłonka u chorych obciążonych nadciśnieniem tętniczym, chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością nerek, a w odniesieniu do pojedynczych parametrów również chorych z niewydolnością serca i badanych płci żeńskiej. Nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniu sE-selektyny i ADMA pomiędzy badanymi podgrupami (tab. 5).

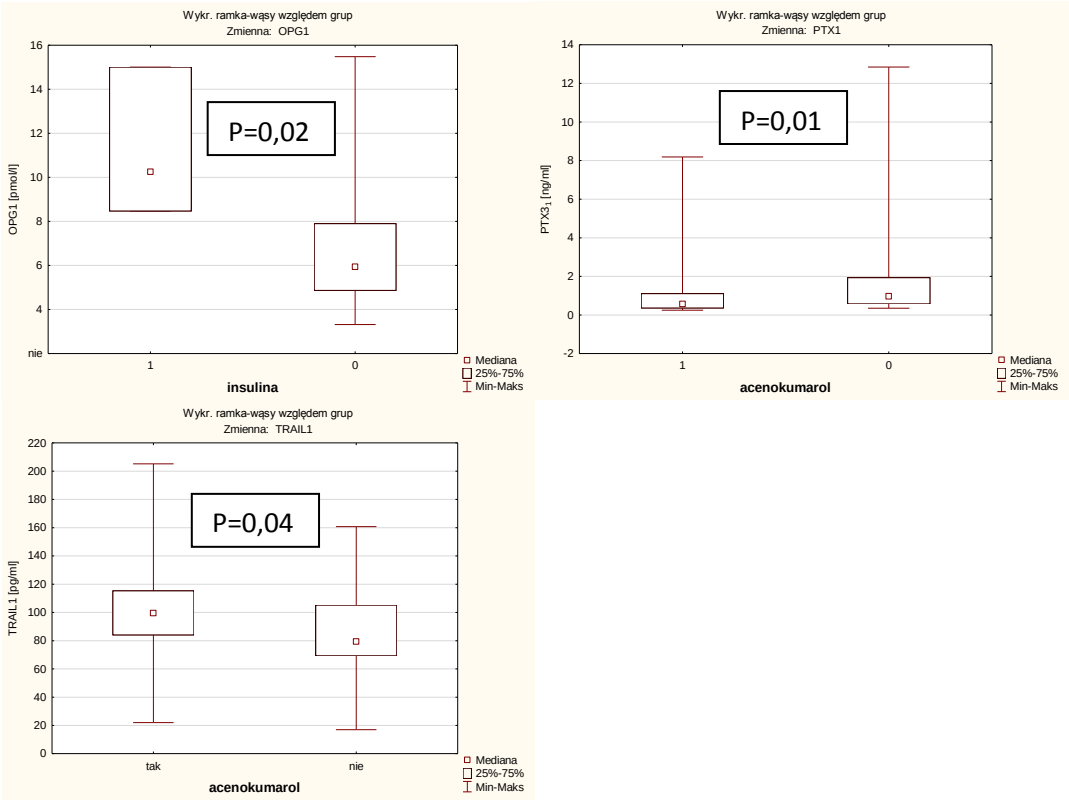
		vWf_1; % Me [Q1; Q3]	$SDMA_1$; umol/l Me [Q1; Q3]	$PTX3_1$; ng/ml Me [Q1; Q3]	OPG_1; pmol/l Me [Q1; Q3]	$TRAIL_1$; pg/ml Me [Q1; Q3]
płeć męska	tak	118,6 [93,2; 186,3]	0,66 [0,58; 1,11]	0,66 [0,44; 1,39]	5,18 [4,50; 7,17]*	97,04 [73,11; 106,22]
	nie	163,2 [118,1; 211,3]	0,69 [0,58; 0,87]	0,60 [0,37; 0,97]	6,64 [5,31; 9,66]*	98,96 [73,58; 124,84]
nadciśnienie tętnicze	tak	149,9 [106,2; 213,4]*	0,67 [0,61; 1,10]*	0,65 [0,49; 1,35]*	6,00 [5,02; 8,08]	96,56 [73,58; 115,38]
	nie	106,4 [86,3; 124,2]*	0,58 [0,48; 0,67]*	0,45 [0,31; 0,66]*	5,05 [4,83; 5,94]	101,86 [71,68; 117,79]
niewydolność serca	tak	170,9 [119,9; 222,2]	0,92 [0,63; 1,11]*	0,76 [0,44; 1,94]	8,08[4,92;10,92]	90,31 [54,63; 112,50]
	nie	124,2 [96,1; 194,4]	0,66 [0,53; 0,79]*	0,60 [0,44; 0,97]	5,64 [4,83; 7,13]	98,96 [79,30; 116,83]
ChNS	tak	170,55 [106,2; 215,4]	0,71 [0,62;1,01]	0,66 [0,50; 1,39]	7,13 [5,16; 8,57]*	84,08 [68,26; 112,96]*
	nie	119,4 [95,1; 144,2]	0,64 [0,53; 0,73]	0,55 [0,35; 0,77]	5,28 [4,50; 6,51*	101,37 [85,04; 117,79]*
wada mitralna	tak	133,9 [103,7; 222,2]	0,66 [0,55; 1,10]	0,76 [0,36; 1,94]	7,48[5,53;10,92]*	90,31 [48,98; 109,09]
	nie	136,5 [96,1; 198,6]	0,66 [0,57; 0,76]	0,60 [0,44; 1,06]	5,47 [4,64; 7,87]*	100,17 [76,44; 117,31]
niewydolność nerek	tak	204,05 [142,2; 243,9]	1,24 [0,95; 1,52]*	0,68 [0,45; 1,08]	9,32 [7,80;10,54]*	99,7 [85,29; 112,24]
	nie	134,2 [97,5; 203,0]	0,66 [0,55; 0,87]*	0,61 [0,44; 1,32]	5,72 [4,83; 7,91]*	98,00 [73,11; 116,83]

Tabela 5. Wybrane różnice stężeń badanych markerów w zależności od płci i obecności chorób współistniejących. Wszystkie oznaczone (*) różnice z $p<0,05$. Pełne zestawienie wyników w aneksie.

Porównano również stężenia badanych markerów w podgrupach wydzielonych na podstawie stosowanych leków. Na rycinie 3. przedstawiono istotne różnice dotyczące stężeń vWf, sE-selektyny, OPG, PTX3 i TRAIL.



Ryc. 3. Istotne różnice w stężeniach badanych markerów w zależności od stosowanych leków.



Ryc. 3 c.d. Istotne różnice w stężeniach badanych markerów w zależności od stosowanych leków.

Zbadano następnie zależności pomiędzy oznaczonymi parametrami a wiekiem, BMI, hsCRP, IMT, stężeniem cholesterolu całkowitego i wybranymi parametrami echokardiograficznymi. Wykazano dodatnią korelację pomiędzy wiekiem i stężeniem hsCRP a stężeniami vWf i OPG, korelacje pomiędzy stężeniem PTX3 a niektórymi parametrami echokardiograficznymi i związek układu OPG/TRAIL ze stężeniem cholesterolu całkowitego (tab. 6).

	vWf_1	$ADMA_1$	$SDMA_1$	$PTX3_1$	OPG_1	$TRAIL_1$	sES_1
wiek	0,38 *0,004*	0,18 *0,18*	0,23 *0,08*	0,23 *0,07*	0,40 *0,002*	-0,09 *0,51*	0,01 *0,97*
BMI	-0,03 *0,82*	0,13 *0,40*	-0,04 *0,77*	-0,12 *0,40*	0,06 *0,70*	0,15 *0,33*	0,08 *0,61*
hsCRPsr	0,28 *0,04*	-0,03 *0,85*	0,17 *0,21*	0,14 *0,32*	0,42 *0,001*	-0,26 *0,05*	0,17 *0,22*
ChT	-0,12 *0,39*	-0,16 *0,26*	-0,05 *0,72*	-0,07 *0,63*	-0,29 *0,03*	0,40 *0,003*	0,01 *0,99*
IMT	0,04 *0,76*	0,09 *0,52*	0,08 *0,54*	-0,02 *0,87*	0,12 *0,37*	-0,04 *0,80*	-0,03 *0,85*

LA	0,15 *0,27*	-0,15 *0,26*	0,13 *0,34*	0,07 *0,60*	0,23 *0,08*	-0,26 *0,05*	-0,01 *0,97*
LVESd	0,05 *0,70*	0,06 *0,67*	0,24 *0,08*	0,28 *0,04*	0,16 *0,24*	-0,19 *0,15*	0,06 *0,66*
LVEDd	-0,14 *0,29*	0,01 *0,95*	0,21 *0,12*	-0,04 *0,75*	-0,11 *0,42*	-0,03 *0,80*	0,01 *0,95*
EF	-0,07 *0,60*	0 *0,98*	-0,25 *0,07*	-0,32 *0,02*	-0,24 *0,08*	0,25 *0,06*	-0,13 *0,36*
IVSd	0,12 *0,37*	0,15 *0,27*	0,01 *0,93*	-0,05 *0,72*	0,13 *0,35*	0,03 *0,80*	0,02 *0,91*
PWd	0,21 *0,12*	0,15 *0,27*	0,11 *0,43*	0,12 *0,40*	0,18 *0,18*	-0,09 *0,49*	0,12 *0,41*

Tabela 6. Korelacje pomiędzy stężeniami badanych markerów a wiekiem, BMI, IMT, hsCRP, stężeniem cholesterolu całkowitego i parametrami echokardiograficznymi. W rubrykach przedstawiono kolejno współczynnik korelacji r i (kursywą) współczynnik p.

W następnym kroku zbadano wzajemne zależności pomiędzy badanymi parametrami biochemicznymi. Na szczególną uwagę zasługują korelacje pomiędzy stężeniem OPG i vWf (dodatnia) oraz OPG i TRAIL (ujemna). Zwracają uwagę korelacje pomiędzy stężeniem PTX3 i stężeniami SDMA, OPG, TRAIL i sE-selektyny (tab 7).

	vWf_1	$ADMA_1$	SDMA1	PTX31	OPG_1	$TRAIL_1$	sES_1
vWf_1		0,07 *0,63*	0,02 *0,86*	0,11 *0,41*	**0,58** ***<0,001***	-0,24 *0,06*	-0,10 *0,44*
$ADMA_1$			**0,35** ***0,008***	0,14 *0,29*	0,04 *0,75*	0,16 *0,23*	0,24 *0,07*
$SDMA_1$				**0,48** ***<0,001***	0,20 *0,13*	-0,13 *0,33*	0,18 *0,17*
$PTX3_1$					**0,32** ***0,01***	**-0,36** ***0,005***	**0,29** ***0,03***
OPG_1						**-0,46** ***<0,001***	0,02 *0,89*
$TRAIL_1$							0,20 *0,14*

Tabela 7. Korelacje pomiędzy stężeniami badanych markerów funkcji śródbłonka. W rubrykach przedstawiono kolejno współczynnik korelacji r i (kursywą) współczynnik p.

IV.3. Rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od przepływu.

Mediana wartości bFMD w pierwszym badaniu wynosiła 5,12 [3,61; 8,24]%, w badaniu kontrolnym 3,32 [1,40; 8,13]%.

Porównano uzyskane wartości bFMD w podgrupach wydzielonych na podstawie płci, obecności chorób współistniejących, stosowanych używek. Istotną różnicę stwierdzono jedynie w przypadku przebytego zawału serca (obecny vs nieobecny: 9,64 [5,84; 14,33] vs 4,90 [3,48; 7,46], $p<0,05$). Zbadano również zależności pomiędzy oznaczonymi wartościami bFMD a wiekiem, wartościami ciśnienia tętniczego, wzrostem, wagą, BMI, stężeniami cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, HDL i trójglicerydów, IMT i parametrami echokardiograficznymi nie stwierdzając istotnego związku pomiędzy bFMD a wymienionymi parametrami.

Nie wykazano także korelacji pomiędzy wartościami bFMD a biochemicznymi markerami funkcji śródbłonka w pierwszym badaniu. W badaniu kontrolnym stwierdzono natomiast ujemną korelację pomiędzy wartością bFMD i oznaczonymi wówczas stężeniami vWf i hsCRP a także średnim hsCRP z dwóch pomiarów (tab. 8).

	vWf_2	$ADMA_2$	$SDMA_2$	$PTX3_2$	OPG_2	$TRAIL_2$	sES_2	$hsCRP_2$	$hsCRP_{śr}$
$bFMD_2$	-0,36 *0,02*	-0,01 *0,99*	-0,02 *0,88*	-0,10 *0,50*	-0,20 *0,18*	0,20 *0,18*	0,01 *0,59*	-0,42 *0,005*	-0,31 *0,03*

Tabela 8. Korelacje pomiędzy stężeniem badanych markerów a wartością bFMD w czasie drugiego badania. W rubrykach przedstawiono kolejno współczynnik korelacji r i (kursywą) współczynnik p.

IV.4. Grubość kompleksu intima-media.

U wszystkich pacjentów wykonano badanie grubości kompleksu intima-media tętnic szyjnych wspólnych. U badanych nie stwierdzono obecności blaszek miażdżycowych w zakresie badanych tętnic. Mediana grubości kompleksu intima-media wynosiła 0,71 [0,61; 0,81]mm.

Porównano uzyskane wartości IMT w podgrupach wydzielonych na podstawie płci, obecności chorób współistniejących, palenia tytoniu i spożycia alkoholu. Stwierdzono jedynie istotnie większą grubość kompleksu intima-media u pacjentów z niewydolnością serca (obecna vs nieobecna: 0,80 [0,64; 0,94]mm vs 0,67 [0,60; 0,78]mm, $p<0,05$).

Podobnie jak w przypadku bFMD zbadano zależności pomiędzy wartością IMT a wiekiem, wartościami ciśnienia tętniczego, BMI i parametrami echokardiograficznymi. Stwierdzono dodatnią korelację z wiekiem, wielkością lewego przedsionka, rozkurczową grubością przegrody międzykomorowej i tylnej ściany lewej komory oraz ujemną korelację z separacją płatków zastawki aortalnej (tab. 9).

	IMT	
	współczynnik korelacji	p
Wiek	0,52	<0,001
RRsk	0,21	0,13
RRrozk	0,09	0,51
BMI	0,11	0,44
LA	0,42	0,002
Ao	0,14	0,32
ACS	-0,39	0,008
LVEDd	0,09	0,50
EF	-0,19	0,18
IVSd	0,46	<0,001
PWd	0,28	<0,05
RV	0,17	0,23

Tabela 9. Korelacje pomiędzy IMT a wiekiem, BMI, wartościami ciśnienia tętniczego i parametrami echokardioraficznymi.

W badanej grupie nie stwierdzono związku pomiędzy IMT a stężeniem cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, LDL i trójglicerydów.

IV.5. hsCRP

U wszystkich badanych dwukrotnie oznaczono poziom hsCRP. Zgodnie z powszechnie przyjętą praktyką obliczono średnią z dwóch pomiarów (z odrzuceniem pojedynczych wyników przekraczających 10mg/l, wskazujących na ostry stan zapalny). Mediana stężenia hsCRP w badanej grupie wynosiła 2,15 [1,01; 4,79]mg/l.

Porównano uzyskane wartości hsCRP w podgrupach wydzielonych na podstawie płci, obecności chorób współistniejących, palenia tytoniu i spożycia

alkoholu. Wyższe mediany stężenia hsCRP odnotowano w przypadku obecności praktycznie wszystkich chorób współistniejących oraz płci żeńskiej. Istotność statystyczną obserwowane różnice osiągnęły w przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością serca (tab. 10).

	$hsCRP_{sr}$ [mg/l]		**p**
czynnik ryzyka	**+**	**-**	
płeć męska	1,90 [0,80; 4,55]	2,79 [1,21; 6,89]	0,27
nadciśnienie tętnicze	3,16 [1,21; 5,58]	1,08 [0,38; 3,21]	0,03
niewydolność serca	5,18 [3,55; 8,30]	1,48 [0,72; 3,40]	<0,001
ChNS	2,92 [1,16; 6,23]	1,59 [0,82; 3,75]	0,20
przebyty zawał serca	2,60 [1,16; 4,93]	2,15 [0,82; 4,79]	0,87
wada mitralna	3,55 [1,21; 5,18]	1,87 [0,80; 4,79]	0,31
cukrzyca	3,49 [2,79; 7,01]	1,79 [0,80; 4,68]	0,07
POChP	4,67 [2,15; 5,18]	1,84 [0,80; 4,68]	0,14
niewydolność nerek	3,04 [1,45; 6,26]	1,90 [1,01; 4,79]	0,75
udar mózgu	2,24 [1,21; 3,43]	2,15 [0,82; 5,18]	0,91
palenie tytoniu	1,65 [1,09; 3,21]	3,26 [0,91; 5,38]	0,22
spożycie alkoholu	1,96 [1,71; 4,05]	2,41 [0,82; 4,79]	0,87

Tabela 10. Porównanie średniego stężenia hsCRP w grupach wydzielonych na podstawie płci i chorób współistniejących.

W dalszym etapie zgodnie z przyjętym uprzednio schematem zbadano zależności pomiędzy wartością hsCRP a wiekiem, wartościami ciśnienia tętniczego, BMI, IMT i parametrami echokardiograficznymi. Stwierdzono dodatnią korelację z wielkością lewego przedsionka i wartością IMT oraz ujemną korelację z frakcją wyrzutową lewej komory, separacją płatków zastawki aortalnej i stężeniem cholesterolu całkowitego (tab. 11).

	$hsCRP_{sr}$	
	współczynnik korelacji	p
wiek	0,25	0,06
RRsk	0,13	0,33
RRrozk	-0,06	0,68
ChT	-0,33	0,02
BMI	0,13	0,38
LA	0,39	0,003
Ao	0,13	0,34
ACS	-0,32	0,03
LVESd	0,26	0,05
LVEDd	0,05	0,69
EF	-0,50	<0,001
IVSd	0,19	0,18
PWd	0,22	0,12
IMT	0,43	0,002

Tabela 11. Korelacje pomiędzy średnim stężeniem hsCRP a wiekiem, wartościami ciśnienia tętniczego, BMI, IMT, stężeniem cholesterolu całkowitego i parametrami echokardiograficznymi.

IV.6. Predyktory powrotu rytmu zatokowego.

IV.6.1. Parametry demograficzne, choroby współistniejące, stosowane leki.

Porównano zmienne opisujące wyjściowo pacjentów, u których w trakcie badania kontrolnego zaobserwowano powrót rytmu zatokowego bądź utrwalenie AF. W grupie, u której doszło do utrwalenia AF stwierdzono istotnie wyższe wyjściowe BMI oraz niższe stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i cholesterolu HDL. W tabeli 12. przedstawiono wiek, płeć, wagę, wzrost, BMI, wyjściową częstość akcji serca i wartości ciśnienia tętniczego oraz wartości lipidogramu wśród osób u których doszło do powrotu rytmu zatokowego i utrwalenia migotania przedsionków.

	powrót SR	utrwalenie AF	p
wiek (lata), średni±SD	63,38±11,74	68,43±7,90	0,08
mężczyźni, n (%)	22 (56,41%)	11 (52,38%)	0,77
waga (kg), średnia±SD	75,16±13,02	82,67±13,89	0,08
wzrost (cm), średni±SD	169,34±9,68	168,33±8,17	0,73
BMI (kg/m^2), średni±SD	26,22±4,18	29,38±4,78	<0,05
częstość akcji serca (bpm), śred.±SD	99,46±25,71	103,86±25,00	0,53
RRsk (mmHg), średnie±SD	127,44±15,76	132,14±18,27	0,30
RRrozk (mmHg), średnie±SD	82,82±11,05	83,57±10,14	0,80
cholesterol całk. (mmol/l), średni±SD	5,12±1,32	4,22±0,72	0,007
LDL chol. (mmol/l), Me [Q1;Q3]	3,10 [2,10; 3,50]	2,74 [1,76; 2,90]	0,03
HDL chol. (mmol/l), Me [Q1;Q3]	1,42 [1,17; 1,65]	1,11 [0,92; 1,21]	0,004
triglicerydy (mmol/l), Me [Q1;Q3]	1,21 [0,95; 1,98]	1,42 [0,92; 2,09]	0,99

Tabela 12. Porównanie wieku, płci, wskaźników antropometrycznych, częstości akcji serca, wartości ciśnienia tętniczego i wartości lipidogramu w grupach pacjentów, u których doszło do powrotu rytmu zatokowego lub utrwalenia AF (zmienne o rozkładzie normalnym przedstawiono jako średnią±odchylenie standardowe i porównano za pomocą testu t-Studenta, dane o rozkładzie odbiegającym od normalnego przedstawiono jako medianę [pierwszy kwartyl; trzeci kwartyl] i porównano za pomocą testu Manna-Whitneya).

W grupie, w której doszło do utrwalenia migotania przedsionków stwierdzono istotnie większą częstość występowania niewydolności serca i niewydolności nerek. W tabeli 13. przedstawiono współistniejące choroby, deklarowane palenie tytoniu i spożycie alkoholu powyżej 2 standardowych porcji dziennie z podziałem na grupy SR i AF.

	powrót SR	utrwalenie AF	p
nadciśnienie tętnicze, n (%)	30 (76,92%)	20 (95,24%)	0,07
niewydolność serca, n (%)	5 (12,82%)	12 (57,14%)	<0,001
choroba niedokrwienna serca, n (%)	20 (51,28%)	14 (66,67%)	0,26
przebyty zawał serca, n (%)	5 (12,82%)	3 (14,29%)	0,88
wada mitralna, n (%)	7 (17,95%)	8 (38,10%)	0,09
cukrzyca, n (%)	5 (12,82%)	7 (33,33%)	0,06
POChP, n (%)	3 (7,69%)	3 (14,29%)	0,43
niewydolność nerek, n (%)	0 (0%)	4 (19,05%)	0,004
przebyty udar mózgu, n (%)	5 (12,82%)	1 (4,76%)	0,33
palenie tytoniu, n (%)	10 (25,64%)	4 (19,05)	0,94
spożycie alkoholu, n (%)	3 (7,69%)	1 (4,76%)	0,67

Tabela 13. Porównanie chorób współistniejących i stosowanych używek u pacjentów, u których doszło do powrotu rytmu zatokowego i utrwalenia AF

W kolejnym etapie porównano parametry echokardiograficzne badanych. W grupie, w której doszło do utrwalenia AF stwierdzono istotnie większy wymiar lewego przedsionka, skurczowy i rozkurczowy wymiar lewej komory oraz niższą frakcję wyrzutową lewej komory. W tabeli 14. przedstawiono podstawowe parametry echokardiograficzne z podziałem na grupy SR i AF.

	powrót SR	utrwalenie AF	p
LA (mm), średnia±SD	43,03±6,87	51,14±7,11	<0,001
Ao (mm), średnia±SD	31,61±4,49	33,86±4,59	0,08
ACS (mm), średnia±SD	19,60±3,21	19,67±2,35	0,94
LVESd (mm), Me [Q1;Q3]	32,5 [30; 36]	38 [32; 44]	0,01
LVEDd (mm), Me [Q1; Q3]	48 [46; 55]	54 [50; 56]	0,03
EF (%), Me [Q1;Q3]	60 [56; 65]	51 [35; 61]	0,03
IVSs (mm), średnia±SD	15,26±2,34	14,81±2,89	0,53
IVSd (mm), średnia±SD	11,17±1,62	11,48±2,46	0,58
PWs (mm), Me [Q1;Q3]	16 [14; 17]	16 [14; 18]	0,75
PWd (mm), Me [Q1; Q3]	11 [10; 12]	11 [10; 12]	0,66
RV(mm), Me [Q1; Q3]	24 [22,5; 25]	25 [24; 26]	0,25
TP (mm), Me [Q1; Q3]	24 [22; 25,5]	24 [22; 26]	0,45

Tabela 14. Porównanie parametrów echokardiograficznych u pacjentów, u których doszło do powrotu rytmu zatokowego i utrwalenia AF (zmienne o rozkładzie normalnym przedstawiono jako średnią±odchylenie standardowe i porównano za pomocą testu t-Studenta, dane o rozkładzie odbiegającym od normalnego przedstawiono jako medianę [pierwszy kwartyl; trzeci kwartyl] i porównano za pomocą testu Manna-Whitneya).

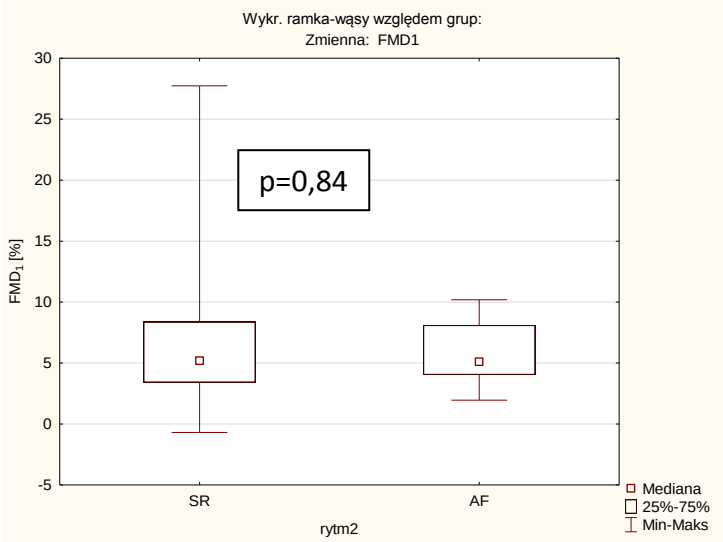
Istotną różnicę w częstości stosowanych leków pomiędzy grupą SR i AF stwierdzono jedynie w odniesieniu do glikozydów naparstnicy (0% vs 14,3%; $p<0,05$).

IV.6.2. Parametry biochemiczne funkcji śródbłonka, bFMD, IMT, hsCRP.

W dalszym etapie analizy porównano mierzalne związane z funkcją śródbłonka oznaczone w trakcie pierwszego badania w grupach, które uległy następnie kardiowersji do rytmu zatokowego (grupa SR) i utrwaleniu migotania przedsionków (grupa AF).

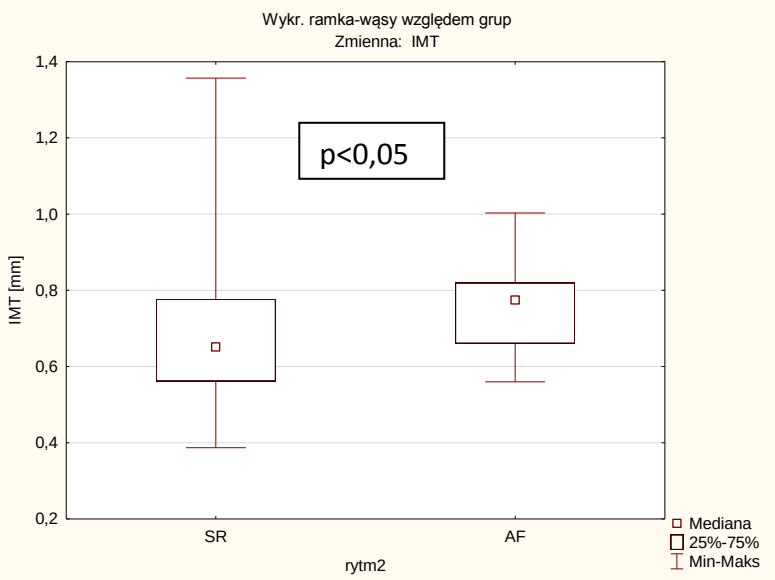
Nie stwierdzono istotnej różnicy w odniesieniu do badanych parametrów biochemicznych funkcji śródbłonka (vWf, sE-selektyna, ADMA, SDMA, OPG, PTX3, TRAIL).

Podobnie, nie wykazano istotnej różnicy w odniesieniu do wyjściowego bFMD (SR vs AF: 5,20 [3,41; 8,38]% vs 5,12 [4,04; 8,11]%, p=0,84) (ryc 4).



Ryc 4. Wartość bFMD w pierwszych godzinach napadu AF u pacjentów, u których doszło następnie do powrotu rytmu zatokowego lub utrwalenia AF.

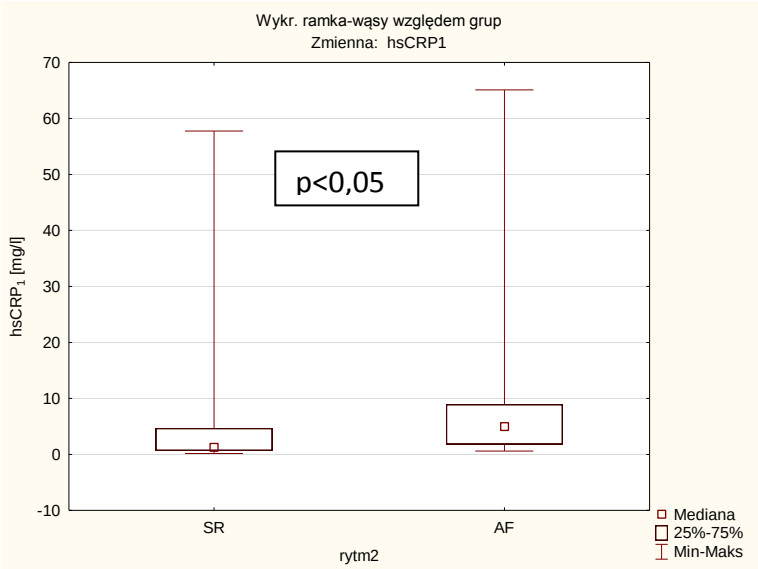
Stwierdzono natomiast istotnie większą wartość IMT u pacjentów u których następnie doszło do utrwalenia AF (SR vs AF: 0,65 [0,56; 0,78]mm vs 0,77 [0,66; 0,82]mm, p<0,05) (ryc 5).



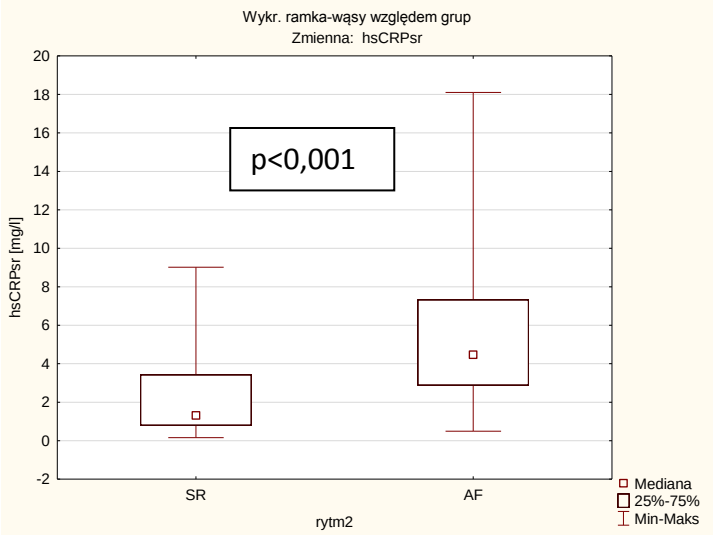
Ryc. 5. Wartość IMT u pacjentów, u których doszło do powrotu rytmu zatokowego lub utrwalenia AF

Stwierdzono istotną różnicę w przypadku wyjściowego hsCRP i średniej wartości hsCRP z dwóch pomiarów (odpowiednio SR vs AF: 1,28 [0,72; 4,65]mg/l vs

5,00 [1,86; 8,90]mg/l, p<0,05 i 1,31 [0,80; 3,43]mg/l vs 4,47 [2,89; 7,32]mg/l, p<0,001) (ryc 6).



Ryc 6. Wyjściowa wartość hsCRP u pacjentów, u których doszło do powrotu rytmu zatokowego lub utrwalenia AF.



Ryc. 7. Średnia wartość hsCRP u pacjentów, u których doszło do powrotu rytmu zatokowego lub utrwalenia AF.

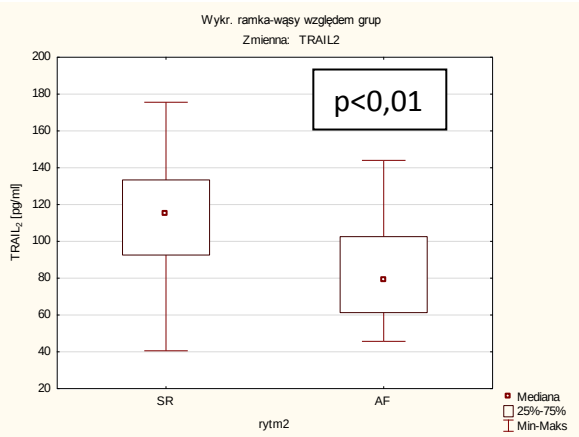
Uwzględniając wykazane uprzednio różnice w zakresie BMI, wartości lipidogramu i wybranych parametrów echokardiograficznych oraz wartości hsCRP i IMT zbudowano model regresji logistycznej z faktem powrotu rytmu zatokowego jako zmienną objaśnianą. W modelu wykazano, że jedyną zmienna niezależną wpływającą na fakt powrotu rytmu zatokowego jest wymiar lewego przedsionka (tab 15).

zmienna objaśniająca	beta	SE	p	OR	95%CI
wyraz wolny	12,84	6,83	0,06		
BMI	-0,10	0,11	0,38	0,91	0,72-1,13
ChT	0,10	0,43	0,81	1,11	0,48-2,67
LA	-0,25	0,11	0,03	0,78	0,60-0,95
EF	-0,01	0,04	0,83	0,99	0,91-1,08
hsCRPsr	-0,33	0,25	0,18	0,72	0,42-1,09
IMT	3,94	3,44	0,25	51,23	0,07->999

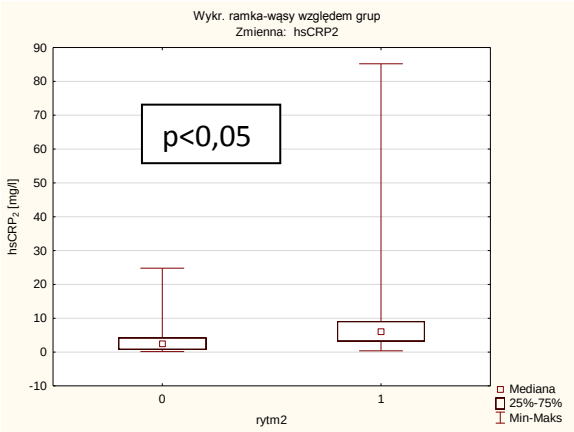
Tabela 15. Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji logistycznej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na powrót rytmu zatokowego.

IV.7. Zmiana biochemicznych parametrów dysfunkcji śródbłonka i bFMD w zależności od powrotu rytmu zatokowego lub utrwalenia AF.

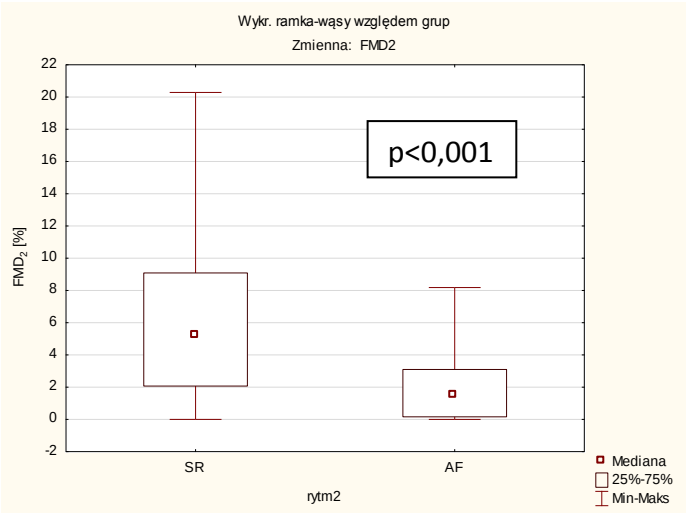
Podobnie jak w przypadku parametrów uzyskanych w czasie pierwszego badania porównano parametry obserwowane w trakcie wizyty kontrolnej przeprowadzonej po 7-14 dniach. Pacjenci, u których nastąpił powrót rytmu zatokowego charakteryzowali się istotnie wyższymi wartościami TRAIL (SR vs AF: 114,91 [92,58; 133,37] pg/ml vs 79,35 [61,31; 102,58] pg/ml, p<0,005) i bFMD (SR vs AF: 5,17 [2,07; 9,09]% vs 1,50 [0,16; 3,10]%, p<0,001), natomiast niższym stężeniem hsCRP (SR vs AF: 2,41 [0,77; 4,20] mg/l vs 6,03 [3,27; 9,10] mg/l, p<0,05) oznaczonymi w trakcie wizyty kontrolnej (ryc 8, 9, 10).



Ryc. 8. Porównanie stężenia TRAIL u pacjentów, u których doszło do powrotu rytmu zatokowego lub utrwalenia AF.



Ryc. 9. Porównanie stężeń hsCRP u pacjentów, u których doszło do powrotu rytmu zatokowego lub utrwalenia AF



Ryc. 10. Porównanie wartości bFMD u pacjentów, u których doszło do powrotu rytmu zatokowego lub utrwalenia AF.

W dalszym etapie oceniono zmianę stężeń badanych parametrów w okresie pomiędzy dwoma badaniami z uwzględnieniem podziału na grupy SR i AF. Wykazano istotny spadek bFMD u pacjentów, u których doszło do utrwalenia AF. U chorych, u których obserwowano powrót rytmu zatokowego doszło do istotnego spadku stężenia PTX3 i wzrostu stężenia TRAIL. Pozostałe z obserwowanych wskaźników nie uległy istotnej zmianie (tabela 16, 17).

	pierwsze badanie Me[Q1;Q3]	drugie badanie Me[Q1;Q3]	p
hsCRP, [mg/l]	1,28 [0,71; 4,71]	2,41 [0,74; 4,38]	0,43
vWf, [%]	133,9 [95,1; 198,6]	157,7 [122,2; 200,9]	0,15
ADMA, [umol/l]	0,66 [0,58; 0,75]	0,68 [0,61; 0,78]	0,24
SDMA, [umol/l]	0,66 [0,59; 0,90]	0,69 [0,62; 0,75]	0,18
PTX3, [ng/ml]	0,61 [0,44; 1,32]	0,50 [0,38; 0,71]	0,04
OPG, [pmol/l]	5,56 [4,87; 7,89]	6,20 [5,64; 6,97]	0,85
TRAIL, [pg/ml]	99,44 [73,58; 119,23]	114,91 [92,37; 133,98]	0,003
sE-selektyna, [ng/ml]	11,33 [8,06; 16,29]	11,30 [7,87; 144,60]	0,79
FMD [%]	5,20 [3,41; 8,38]	5,17 [2,01; 9,25]	0,84

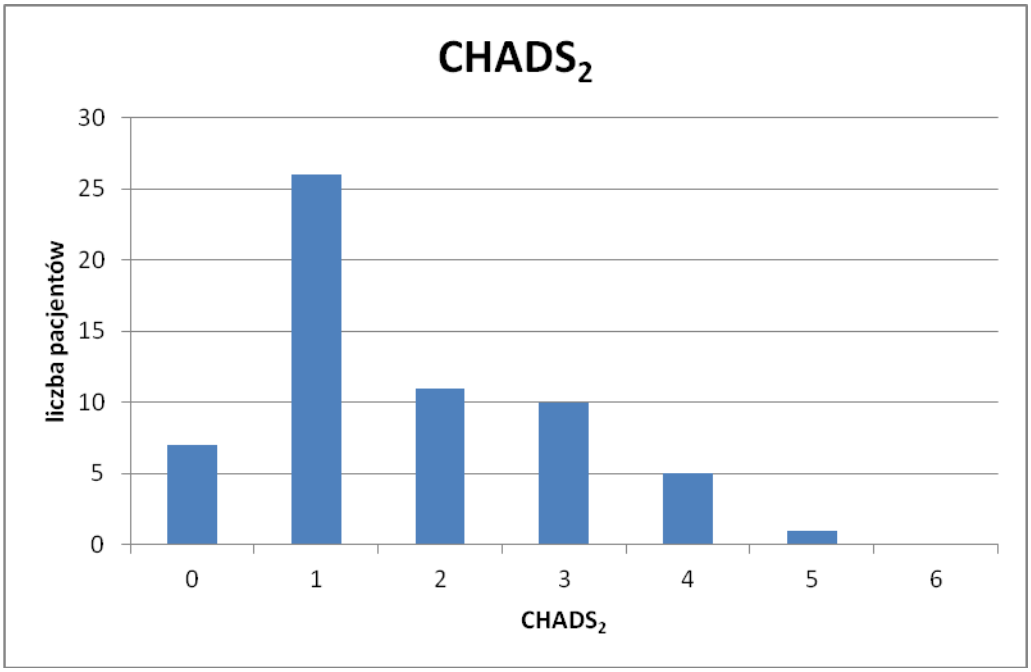
Tabela 16. Porównanie wyjściowych i kontrolnych stężeń badanych markerów w podgrupie pacjentów, u których doszło do powrotu rytmu zatokowego.

	pierwsze badanie Me[Q1;Q3]	drugie badanie Me[Q1;Q3]	p
hsCRP, [mg/l]	5,00 [1,85; 9,09]	6,03 [2,84; 9,35]	0,61
vWf, [%]	144,2 [111,1; 211,3]	194,5 [121,5; 221,4]	0,65
ADMA, [umol/l]	0,62 [0,53; 0,74]	0,64 [0,51; 0,74]	0,90
SDMA, [umol/l]	0,65 [0,56; 0,74]	0,73 [0,60; 1,00]	0,47
PTX3, [ng/ml]	0,68 [0,35; 1,24]	0,68 [0,38; 1,07]	0,76
OPG, [pmol/l]	6,82 [4,76; 9,77]	6,62 [5,38; 10,76]	0,15
TRAIL, [pg/ml]	88,00 [59,04; 111,65]	79,34 [59,85; 103, 67]	0,84
sE-selektyna, [ng/ml]	13,33 [8,64; 15,67]	12,30 [9,92; 15,01]	0,26
FMD [%]	5,11 [3,93; 8,43]	1,50 [0,08; 3,19]	<0,001

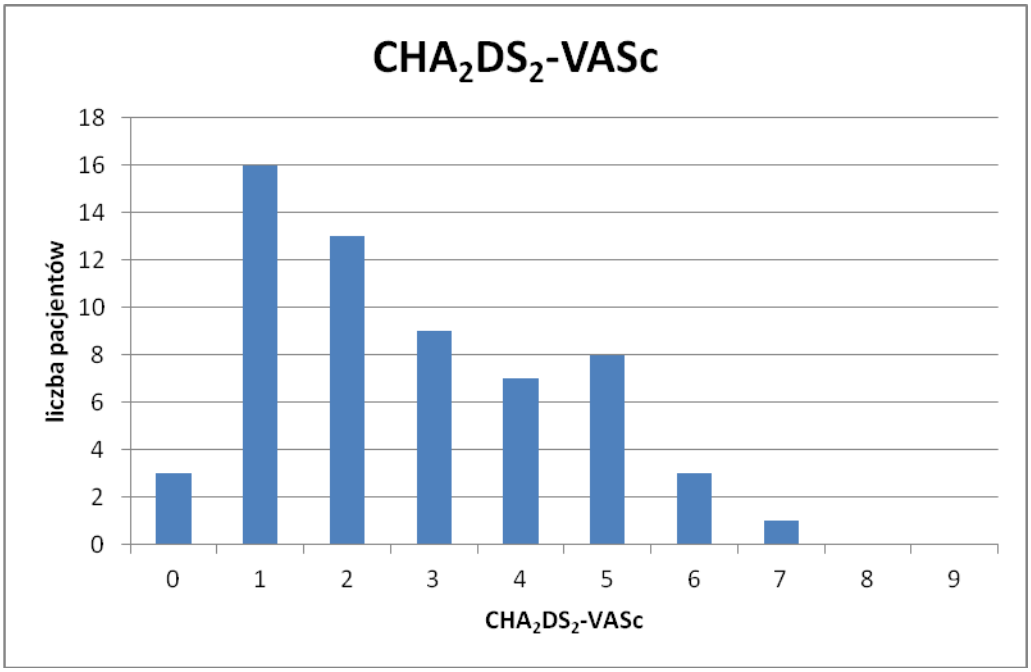
Tabela 17. Porównanie wyjściowych i kontrolnych stężeń badanych markerów w podgrupie pacjentów, u których doszło do przetrwania AF.

IV.8. Biochemiczne parametry dysfunkcji śródbłonka, IMT i FMD a kliniczne skale ryzyka udaru mózgu w AF.

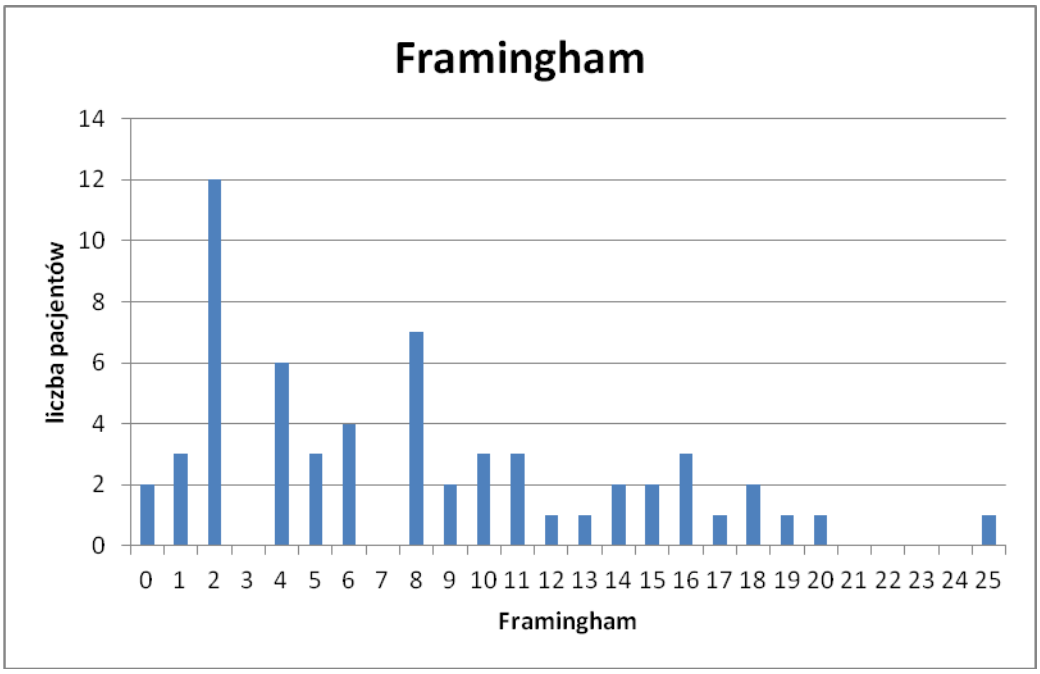
U wszystkich pacjentów dokonano kalkulacji ryzyka udaru mózgu w oparciu o skale $CHADS_2$, CHA_2DS_2-VASc i Framingham. Uzyskano następujący rozkład punktacji:



Ryc. 11. Rozkład liczby punktów uzyskanych wg $CHADS_2$ w badanej grupie



Ryc. 12. Rozkład punktów uzyskanych wg CHA_2DS_2-VASc w badanej grupie



Ryc. 13. Rozkład liczby punktów wg Framingham w badanej grupie.

Porównano wyniki kalkulacji ryzyka w podgrupach AF i SR stwierdzając istotnie większą liczbę punktów wg skal CHADS2 i CHA2DS2-VASc uzyskanych u pacjentów, u których doszło do przetrwania AF (tab 18).

	powrót SR	**przetrwanie AF**	**p**
$CHADS_2$	1 [1; 2]	2 [1; 3]	0,009
CHA_2DS_2-VASc	2 [1; 4]	3 [2; 5]	0,01
Framingham	6 [2; 12]	9 [5; 11]	0,15

Tabela 18. Porównanie liczby punktów uzyskanych wg skal ryzyka udaru mózgu w podgrupach pacjentów, u których doszło do powrotu rytmu zatokowego lub przetrwania AF.

Porównano parametry biochemiczne i bFMD z pierwszego badania oraz wartość IMT w grupach pacjentów kwalifikowanych wg poszczególnych skal do małego i dużego ryzyka (wskazanie do doustnej profilaktyki przeciwzakrzepowej). W przypadku hsCRP, vWf i OPG stwierdzono istotne różnice w odniesieniu do wszystkich trzech metod kalkulacji ryzyka, IMT różnicowało ryzyko wg skal $CHADS_2$ i CHA_2DS_2-VASc. ADMA i SDMA różniły się istotnie jedynie w przypadku podziału opartego na skali CHA_2DS_2-VASc. W przypadku skali Framingham stwierdzono ponadto różnicę w stężeniu sE-selektyny (tab 19, 20, 21).

	$CHADS_2$<2 **Me[Q1;Q3]**	**$CHADS_2$≥2** **Me[Q1;Q3]**	**p**
hsCRP, [mg/l]	1,24 [0,67; 3,32]	5,45 [1,31; 14,10]	0,002
vWf, [%]	114,4 [95,1; 170,2]	170,9 [126,4; 220,8]	0,02
ADMA, [umol/l]	0,66 [0,54; 0,74]	0,69 [0,58; 0,74]	0,45
SDMA, [umol/l]	0,66 [0,53; 0,73]	0,83 [0,61; 1,11]	0,13
PTX3, [ng/ml]	0,56 [0,44; 0,77]	0,69 [0,37; 1,62]	0,32
OPG, [pmol/l]	5,38 [4,83; 6,76]	7,32 [5,16; 10,25]	0,04
TRAIL, [pg/ml]	98,48 [79,30; 116,35]	92,67 [72,27; 115,38]	0,62
sE-selektyna, [ng/ml]	12,42 [8,06; 16,29]	11,98 [8,64; 15,78]	0,59
IMT [mm]	0,68 [0,56; 0,78]	0,73 [0,63; 0,90]	<0,05
bFMD [%]	5,20 [3,94; 8,38]	5,12 [2,86; 7,61]	0,64

Tabela 19. Porównanie wyjściowych stężeń badanych markerów, bFMD i IMT w grupach wydzielonych na podstawie obecności wg $CHADS_2$ wskazań do przewlekłej doustnej antykoagulacji.

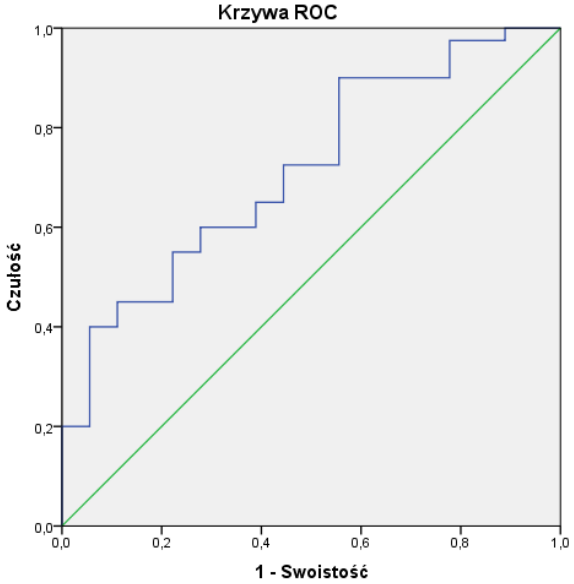
	CHA_2DS_2-VASc<2 **Me[Q1;Q3]**	**CHA_2DS_2-VASc≥2** **Me[Q1;Q3]**	**p**
hsCRP, [mg/l]	1,12 [0,63; 2,88]	3,50 [1,16; 8,90]	0,008
vWf, [%]	114,4 [92,3; 142,4]	164,5 [107,3; 219,5]	0,03
ADMA, [umol/l]	0,58 [0,52; 0,67]	0,67 [0,59; 0,76]	0,02
SDMA, [umol/l]	0,63 [0,53; 0,66]	0,72 [0,61; 1,11]	0,02
PTX3, [ng/ml]	0,50 [0,35; 0,66]	0,71 [0,47; 1,42]	0,08
OPG, [pmol/l]	5,03 [4,44; 6,76]	6,28 [5,15; 8,52]	0,02
TRAIL, [pg/ml]	100,89[71,68; 116,83]	95,79 [73,58; 114,17]	0,84
sE-selektyna, [ng/ml]	8,57 [7,84; 12,92]	13,26 [9,30; 18,10]	0,23
IMT [mm]	0,60 [0,56; 0,67]	0,76 [0,65; 0,81]	<0,001
bFMD [%]	5,94 [3,41; 8,92]	5,12 [3,67; 7,51]	0,51

Tabela 20. Porównanie wyjściowych stężeń badanych markerów, bFMD i IMT w grupach wydzielonych na podstawie obecności wg CHA_2DS_2-VASc wskazań do przewlekłej doustnej antykoagulacji.

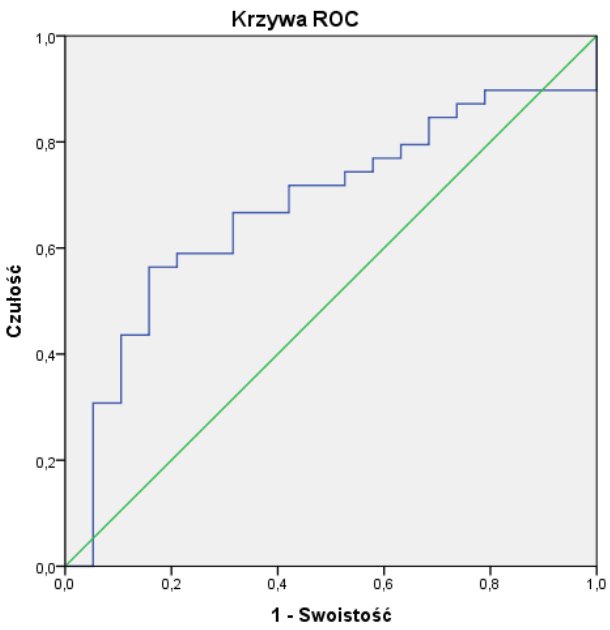
	Framingham<16 Me[Q1;Q3]	Framingham≥16 Me[Q1;Q3]	p
hsCRP, [mg/l]	1,60 [0,80; 4,90]	9,28 [4,65; 14,10]	0,02
vWf, [%]	125,3 [96,1; 201,5]	207,0 [163,6; 233,2]	0,02
ADMA, [umol/l]	0,66 [0,55; 0,74]	0,63 [0,58; 0,82]	0,75
SDMA, [umol/l]	0,66 [0,61; 0,98]	0,66 [0,53; 0,98]	0,89
PTX3, [ng/ml]	0,59 [0,44; 1,14]	0,62 [0,49; 2,05]	0,66
OPG, [pmol/l]	5,72 [4,77; 7,89]	9,36 [5,63; 10,80]	0,03
TRAIL, [pg/ml]	98,00 [73,11; 116,83]	89,85 [75,3; 112,24]	0,85
sE-selektyna, [ng/ml]	12,67 [8,40; 16,29]	9,82 [7,49; 14,22]	<0,05
IMT [mm]	0,69 [0,60; 0,79]	0,71 [0,65; 0,98]	0,11
bFMD [%]	5,03 [3,41; 8,11]	5,61 [4,78; 9,14]	0,31

Tabela 21. Porównanie wyjściowych stężeń badanych markerów, bFMD i IMT w grupach wydzielonych na podstawie obecności wg Framingham wskazań do przewlekłej doustnej antykoagulacji.

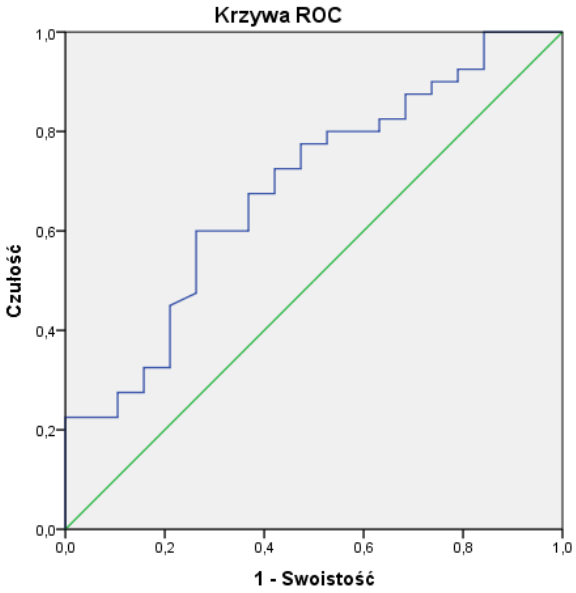
Przy pomocy krzywych ROC określono optymalne punkty odcięcia dla hsCRP, vWf, OPG i IMT pozwalające zróżnicować pacjentów wymagających doustnej antykoagulacji wg. najpowszechniej stosowanej obecnie skali CHA_2DS_2-VASc.



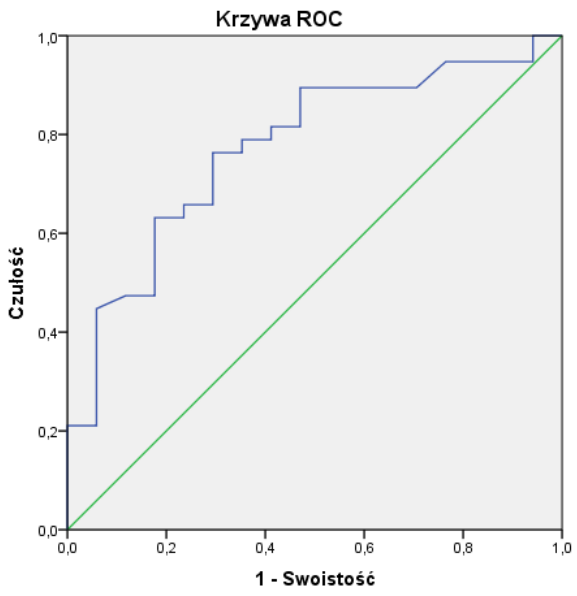
Ryc. 14. Stężenie hsCRP w pierwszych godzinach napadu AF w przewidywaniu wskazań do przewlekłej doustnej antykoagulacji.



Ryc. 15. Stężenie vWf w pierwszych godzinach napadu AF w przewidywaniu wskazań do przewlekłej doustnej antykoagulacji.



Ryc. 16. Stężenie OPG w pierwszych godzinach napadu AF w przewidywaniu wskazań do przewlekłej doustnej antykoagulacji.



Ryc. 17. Wartość IMT w przewidywaniu wskazań do przewlekłej doustnej antykoagulacji.

Badane parametry cechowały się umiarkowaną czułością i swoistością w przewidywaniu wskazań do antykoagulacji. Stosunkowo najbardziej przydatna wydaje się wartość IMT (tabela 22).

parametr	**punkt odcięcia**	**czułość**	**swoistość**	**AUC**	**95% CI**
$hsCRP_1$	1,81	60,0%	72,2%	0,717	0,579-0,855
vWf_1	153,25	56,4%	84,2%	0,677	0,534-0,821
OPG_1	5,96	60,0%	73,7%	0,667	0,515-0,818
IMT	0,65	76,3%	70,6%	0,775	0,645-0,906

Tabela 22. Czułość i swoistość testu badanych parametrów w przewidywaniu wskazań do przewlekłej doustnej antykoaguloterapii wraz z wartościami progowymi.

IV.8. Podsumowanie najważniejszych wyników.

1. U chorych z napadowym migotaniem przedsionków, badane markery biochemiczne wskazywały na większe zaawansowanie dysfunkcji śródbłonka u pacjentów starszych i obciążonych nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością nerek, wadą zastawki mitralnej.
2. Rozszerzalność tętnicy ramiennej wywołana niedokrwieniem nie zależała u badanych od wieku, płci, BMI, chorób współistniejących (z wyjątkiem przebytego zawału serca), parametrów echokardiograficznych i wartości lipidogramu.
3. Grubość kompleksu IMT u badanych była istotnie większa u osób starszych, z niewydolnością serca, korelowała z wymiarem lewego przedsionka i grubością ścian lewej komory.
4. Pacjenci, u których doszło do utrwalenia migotania przedsionków różnili się od pacjentów, u których powrócił rytm zatokowy wyższym wskaźnikiem BMI, większą częstością występowania niewydolności serca i niewydolności nerek, większymi wymiarami lewej komory, lewego przedsionka i niższą frakcją wyrzutową lewej komory a także niższymi stężeniami cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL i LDL.
5. Spośród badanych parametrów związanych z funkcją śródbłonka za predyktory powrotu rytmu zatokowego w analizie jednoczynnikowej można uznać: wyjściowe i średnie hsCRP oraz IMT.
6. Wszystkie wymienione powyżej parametry (punkt 4 i 5) istotne w analizie jednoczynnikowej tracą znaczenie w analizie wieloczynnikowej, gdzie jedyną istotną zmienną warunkującą powrót rytmu zatokowego pozostaje wymiar lewego przedsionka.
7. W badaniu kontrolnym, u pacjentów u których doszło do utrwalenia migotania przedsionków dochodzi do obniżenia bFMD. Natomiast u chorych, u których powrócił rytm zatokowy obserwowano spadek stężenia PTX3 i wzrost stężenia TRAIL.
8. Pacjenci obarczeni większym ryzykiem udaru mózgu szacowanym w oparciu o skale $CHADS_2$, CHA_2DS_2-VASc i Framingham charakteryzują się wyższymi stężeniami, vWf, ADMA, SDMA, OPG, hsCRP w pierwszych dobach napadu AF oraz większą wartością IMT.

V. DYSKUSJA

V.1. Charakterystyka badanej grupy na tle danych epidemiologicznych dotyczących AF.

Migotanie przedsionków stanowi najczęstsze, klinicznie istotne zaburzenie rytmu serca. Pacjenci z AF stanowią bardzo niejednorodną populację, począwszy od osób z samotnym AF, poprzez chorych z pojedynczymi czynnikami ryzyka arytmii aż do pacjentów z licznymi chorobami układu sercowo-naczyniowego. Chorzy z pierwszym w życiu epizodem AF różnią się wiekiem, profilem ryzyka i chorobami współistniejącymi od tych z nawracającą arytmią i od pacjentów z AF utrwalonym. Dodatkowo wzajemne zależności pomiędzy uznanymi czynnikami ryzyka AF a samą arytmią mają z reguły charakter obustronny prowadząc do rozwoju swoistego błędnego koła i nasilenia zaawansowania chorób współistniejących wraz z czasem trwania zaburzeń rytmu serca.

Z uwagi na powyższe uwarunkowania dane epidemiologiczne dotyczące AF różnią się znacznie w zależności od badanej populacji, przyjętej perspektywy czy stosowanej metodyki. Przyjęte w niniejszym badaniu założenia ograniczają badaną grupę do pacjentów ze świeżym, objawowym napadem AF, dobrze tolerowanym hemodynamicznie, co powoduje, że profil badanych różni się zarówno od całej populacji chorych z AF jak i od innych szczegółowo określonych subpopulacji.

Średni wiek badanych wynosił 65,15±10,76 lat (od 26 do 88lat) co stanowi wartość nieco mniejszą od raportowanej w większości „klasycznych" rejestrów dotyczących AF (Framingham Study (137), francuski rejestr Etude en Activite´ Libe´rale de la Fibrillation Auriculaire – ALFA (138), amerykański AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation – ATRIA (139), holenderski Rotterdam Study (4)). Z drugiej strony wynik ten jest bardziej zbliżony do rezultatów najnowszego dużego, międzynarodowego rejestru REALISE-AF (140). Warto zauważyć, że wymienione badania obejmowały pacjentów z wszystkimi formami arytmii podczas gdy przyjęte w moim badaniu kryteria wykluczały pacjentów z utrwalonym AF. Pacjenci z napadowym lub przetrwałym AF są z reguły młodsi od chorych z utrwaloną arytmią. W największym europejskim rejestrze (Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation – EHS-AF) średni wiek badanych z napadowym AF wynosił 64 lata, z przetrwałym AF 66 lat a z utrwalonym AF – 71 lat (141).

	badana grupa	Framingham[137]	ALFA[138]	ATRIA[139]	Rotterdam[4]	EHS-AF[141]	REALISE-AF[140]
wiek (lata)	65,2	75	68,6	71,2	69,3	64-71	66,6
mężczyźni	55%	50%	57,6%	56,6%	40,5%	57-61%	56,4%
BMI (kg/m^2)	27,3				26,3	27-28	28,3
nadciśnienie tętnicze	83,3%		39,4%	49,3%	21,4%	62-66%	72,2%
niewydolność serca	28,3%	25%	29,8%	29,2%	2,5%	23-49%	45,8%
ChNS	56,7%		16,6%	34,6%		29-36%	32,3%
przebyty zawał serca	13,3%	14-28%		9,4%	12,8%	12-17%	
wada mitralna	25%	20-33%	18,5%			19-40%	26,7%
cukrzyca	20%		10,7%	17,1%	10,5%	15-22%	21,3%
niewydolność nerek	6,7%					4-8%	3,9%
POChP	10%		11,2%			11-18%	10,9%

Tabela 23. Porównanie badanej grupy z danymi pacjentów dużych rejestrów migotania przedsionków.

Jak już wspomniano wśród pacjentów z AF nieznacznie przeważają mężczyźni (choć w starszych populacjach wzrasta odsetek kobiet). Znajduje to potwierdzenie w większości przedstawionych rejestrów. Również w badanej grupie odnotowano nieznacznie wyższy odsetek mężczyzn, w proporcji odpowiadającej danym z piśmiennictwa.

Rejestry zgodnie wskazują na nadciśnienie tętnicze jako główną chorobę towarzyszącą AF. Częstość nadciśnienia tętniczego w populacji pacjentów z AF wzrasta (8). W badanej grupie odsetek pacjentów z nadciśnieniem wynosił 83% i był wyższy niż we wszystkich cytowanych rejestrach. Różnicę tą można tłumaczyć specyfiką badanej grupy. Chorzy z objawowymi napadami, nie ustępującymi samoistnie, zgłaszający się do lekarza, obarczeni są z reguły liczniejszymi chorobami towarzyszącymi. Warto zauważyć, że częstość występowania nadciśnienia tętniczego w badanej grupie odpowiadała jego rozpowszechnieniu w populacjach dużych badań klinicznych z ostatnich lat (142-147), choć należy podkreślić, że z racji ich przedmiotu włączano do nich osoby ze wskazaniami do leczenia przeciwzakrzepowego, a zatem z obecnymi chorobami współistniejącymi.

Wśród kolejnych, częstych chorób towarzyszących w badanej grupie potwierdzono zbliżoną do danych z rejestrów częstość niewydolności serca, przebytego zawału serca, wady mitralnej, cukrzycy i POChP. Zwraca natomiast uwagę większy odsetek pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Możliwym wyjaśnieniem tego zjawiska jest ponownie odwołanie się do założeń badania, szczególnie do faktu objawowości arytmii. Istnieją obserwacje wskazujące na większą częstość symptomatycznych napadów migotania przedsionków u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (148).

Możliwość wymiernego porównania obciążenia chorobowego pacjentów z AF daje wykorzystanie kalkulacji ryzyka udaru mózgu wg skali $CHADS_2$. W badanej grupie średnia liczba punktów w tej skali wynosiła 1,72±1,22 co stanowi wynik zbliżony do rezultatu 1,7 z rejestru J-CARE obejmującego pacjentów ośrodków klinicznych. W badanej populacji podobnie jak w wymienionym rejestrze największy odsetek pacjentów uzyskał w skali $CHADS_2$ wynik jednopunktowy (149). Dla odmiany w rejestrze Fushimi AF obejmującym ten sam co badanie J-CARE obszar geograficzny, lecz opartym na pacjentach podstawowej opieki zdrowotnej średni wynik $CHADS_2$ wynosił 2,1 punktu, a najwięcej chorych uzyskało wynik dwupunktowy (150). Pomimo większego odsetka nadciśnienia tętniczego w grupie własnej wartość $CHADS_2$ wydaje

się być równoważona przez niższy wiek badanych i niewielki odsetek pacjentów z przebytym udarem mózgu.

W odniesieniu do wyników badania echokardiograficznego w badanej grupie potwierdzono fakt częstego występowania powiększenia lewego przedsionka (70% badanych), obniżonej frakcji wyrzutowej lewej komory (23%) i przerostu lewej komory serca (35%). Średnia wielkość lewego przedsionka wynosiła 46,0±7,9mm, a frakcja wyrzutowa lewej komory 55,5±13,3%. W badaniu EHS-AF średnia wielkość lewego przedsionka u pacjentów z napadowym AF wynosiła 43mm, frakcja wyrzutowa lewej komory 53%, a u 33% badanych stwierdzano przerost lewej komory. Dla pacjentów z AF przetrwałym wartości te wynosiły odpowiednio: 46mm, 51% i 36% (141).

Wśród stosowanych leków antyarytmicznych dominowały leki grupy II wg Vaughan Wiliams. Również w rejestrze EHS-AF beta-blokery stanowiły najliczniejszą grupę, choć częstość ich stosowania nie przekraczała 50% (141). Na ich większe rozpowszechnienie w badanej przeze mnie grupie miało najprawdopodobniej wpływ częstsze współwystępowanie nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca a zwłaszcza choroby niedokrwiennej serca. Z drugiej strony możliwości alternatywnej terapii przeciwarytmicznej są w Polsce ograniczone w porównaniu z krajami Europy Zachodniej, gdzie lekami dostępnymi są np. flekainid, dizopyramid czy ibutylid.

Spośród innych leków w badanej grupie, podobnie jak w cytowanych rejestrach, dominowały inhibitory konwertazy (65% badanych). Wynik ten jest większy niż podawany w rejestrze ESH-AF (48-53%) (141), należy jednak zwrócić uwagę na mniejsza z kolei częstość użycia antagonistów receptora angiotensyny II (10% vs 11-14%). W badanej grupie zwraca również uwagę duże rozpowszechnienie stosowania ASA i statyn (odpowiednio 50% i 53% badanych), co podobnie jak w przypadku beta-blokerów można wytłumaczyć częstym współistnieniem choroby niedokrwiennej serca.

Warto wreszcie podkreślić duże rozpowszechnienie doustnej profilaktyki przeciwzakrzepowej w badanej grupie. Odsetek leczonych sięgający 66% pacjentów ze wskazaniami do przewlekłej antykoagulacji mieści się w górnych przedziałach obserwowanych w tzw. *real life* (poza dużymi badaniami klinicznymi). Jest to również wynik lepszy od obserwowanego przez autora w przeszłości (151). Z drugiej strony profilaktykę przeciwzakrzepową stosowano u 47% chorych bez takich wskazań. Należy jednak zauważyć, że w badanej grupie leczenie przeciwzakrzepowe mogło nie mieć charakteru przewlekłego, lecz stanowić terapię czasową po kardiowersji.

Reasumując: profil demograficzny, współchorobowość, parametry echokardiograficzne i stosowane leczenie nie odbiegają zasadniczo od danych z dużych rejestrów dotyczących migotania przedsionków. Większe rozpowszechnienie niektórych chorób towarzyszących i związane z tym częstsze przyjmowanie niektórych leków należy wiązać z założonymi kryteriami włączenia. Przekrój grupy odzwierciedla złożone spektrum pacjentów z AF: od osób z samotnym migotaniem przedsionków po chorych z organicznym uszkodzeniem serca i licznymi chorobami współistniejącymi.

V.2. Biochemiczne markery dysfunkcji śródbłonka.

Dysfunkcja śródbłonka w migotaniu przedsionków może być rozpatrywana z dwóch różnych punktów widzenia. Z jednej strony przewlekłe choroby układu krążenia sprzyjające wystąpieniu AF mogą same w sobie powodować zmiany fenotypu endotelium. Z drugiej strony zaburzenia przepływu krwi w przebiegu arytmii poprzez zaburzenie sił ścinających mogą oddziaływać na śródbłonek. W efekcie AF może być równoległym do nieprawidłowej funkcji śródbłonka efektem nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca czy cukrzycy jak i stanowić przyczynę tej dysfunkcji. Upraszczając jeszcze bardziej wzajemne zależności można zadać pytanie: czy śródbłonek jest winowajcą czy ofiarą migotania przedsionków?

W celu przybliżenia odpowiedzi na te pytania zaplanowano niniejsze badanie, w którym wybrane parametry biochemiczne wiążące się z funkcją śródbłonka zanalizowano zarówno w aspekcie związku z istniejącymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego jak i oceniono ich dynamikę w czasie trwania arytmii. Dobór ocenianych parametrów miał na celu uzyskanie wglądu w różne aspekty dysfunkcji śródbłonka: związane z produkcją NO (ADMA), z kontrolą układu krzepnięcia (vWf), z procesami adhezji komórkowej (sE-selektyna) czy powiązane z procesem zapalnym (PTX3). Dodatkowo obok uznanych markerów śródbłonkowych (vWf, sE-selektyna, ADMA), postanowiono zbadać substancje od niedawna wiązane z funkcją endotelium (PTX3, OPG, TRAIL).

Za modelowy marker funkcji śródbłonka uważany jest vWf. Pierwsze doniesienia na temat podwyższonego poziomu vWf u pacjentów z AF pochodzą sprzed prawie ćwierć wieku. W badaniu Gustafssona i wsp. z 1990 roku wykazano, że stężenie vWf (obok innych markerów układu hemostazy) u pacjentów z niezastawkowym AF jest istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej z rytmem zastawkowym, niezależnie od wystąpienia w przeszłości udaru mózgu (73). Wyniki te znalazły potwierdzenie

w badaniu Lipa i wsp., w którym wykazano również, że stężenie vWf u pacjentów z utrwalonym AF jest niezależne od leżącej u podłoża arytmii patologii serca i nie zależy od leczenia warfaryną (152). Przeciwne wyniki uzyskał Feng i wsp. na materiale z *Framingham Offspring Study*, gdzie stężenie vWF było wprawdzie wyższe u pacjentów z AF niż w grupie z rytmem zatokowym, różnica ta jednak traciła na znaczeniu po standaryzacji względem innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (76). Wyniki te sugerowały, że wysokie stężenie vWF u pacjentów z AF nie jest wynikiem samej arytmii lecz leżących u jej podłoża chorób przewlekłych. W istocie wykazano już wcześniej, że poziom vWf jest wyższy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, hypercholesterolemią, palących papierosy, czy z chorobą niedokrwienną serca (153).

Konstrukcja niniejszego badania nie zakładała obecności grupy kontrolnej z rytmem zatokowym. Należy jednak zauważyć, że wykorzystany zestaw do oznaczania aktywności vWf umożliwia uzyskanie wyniku w postaci procentowego odsetka aktywności czynnika w standardowej surowicy osób zdrowych. Ten sposób prezentacji wyników był wykorzystywany w części omawianych publikacji, co może stanowić przedmiot porównania z wynikami własnymi.

Mediana stężenia vWf w badanej grupie wynosiła 135,5 [102,5; 210,1]%, co stanowi wartość zbliżoną do prezentowanych w wynikach innych badań posługujących się tą samą metodą oznaczenia. Stężenie vWf korelowało dodatnio z wiekiem badanych co pozostaje w zgodzie z dotychczasowymi obserwacjami. Mediana stężenia vWf była wyższa u badanych z nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością serca, po przebytym zawale serca, z cukrzycą, POChP, niewydolnością nerek i po przebytym udarze mózgu, choć z uwagi na duży rozstęp międzykwartylowy uzyskanych wyników istotność statystyczną uzyskano jedynie dla nadciśnienia tętniczego. Wykazano natomiast, że stężenia vWf są wyższe u chorych stosujących ACE-inhibitory, diuretyk, ASA i insulinę, co może być pośrednim efektem występowania chorób będących przyczyną stosowania tych leków. W badaniu SPAF III stwierdzono istotnie większe stężenia vWf wśród pacjentów z AF ze współistniejącą niewydolnością serca, cukrzycą i przebytym udarem mózgu (154). W publikacji Lipa i wsp. opartym na tym samym materiale zwrócono uwagę, że wyższe stężenia vWf u pacjentów z AF i niewydolnością serca mogą odpowiadać za wyższe ryzyko udaru mózgu w tej grupie (155).

autor	populacja	stężenie vWf		p
		SR	AF	
Gustafsson i wsp. 1990	pacjenci z niezastawkowym AF vs pacjenci z rytmem zatokowym (podgrupy z i bez udaru mózgu w wywiadzie)	1,29 [1,00;1,68] IU/ml 1,45 [1,19; 1,70] IU/ml	1,81 [1,29; 2,19] IU/ml 1,83 [1,22; 2,27] IU/ml	<0,01 <0,01
Lip i wsp. 1995	pacjenci z przewlekłym AF vs pacjenci z rytmem zatokowym (brak wpływu warfaryny)	105 [80; 147] IU/dl	152 [108; 198] IU/dl	<0,0001
Yamamoto i wsp. 1995	pacjenci z wadą mitralną i przewlekłym AF vs grupa kontrolna z rytmem zatokowym (pomiary w LA i we krwi obwodowej)	99±7%	168±25%	<0,05
Mondillo i wsp. 2000	pacjenci z samotnym AF vs pacjenci z rytmem zatokowym	93,4±32,0%	164,0±43,1%	<0,0001
Li-Saw-Hee i wsp. 2001	pacjenci z napadowym/przetrwałym/utrwalonym AF vs grupa kontrolna z rytmem zatokowym	101±30 IU/dl	130±34 IU/dl 106±26 143±47	<0,05
Marin i wsp 2004	pacjenci ze świeżym napadem AF vs pacjenci z rytmem zatokowym	137,2±36,9 ng/ml	86,7±33,2 ng/ml	<0,001
Feng i wsp. 2005	pacjenci z AF vs pacjenci z rytmem zatokowym (różnica nieistotna po uwzględnieniu innych czynników ryzyka)	127,6±45,9%	142±46,2%	<0,05
Freestone i wsp 2007	pacjenci z utrwalonym AF vs pacjenci z rytmem zatokowym, upośledzenie FMD u chorych z AF.	115±61 IU/dl	175±62 IU/dl	<0,01

Tabela 24. Wybrane badania porównujące stężenie vWf u pacjentów z AF i z rytmem zatokowym (SR).

W badaniu Freestone i wsp. wykazano natomiast, że poziom vWf u pacjentów z niewydolnością serca jest wyższy u chorych ze współistniejącym AF i koreluje z poziomem NT-proBNP (156).

Dane dotyczące nadciśnienia tętniczego jako czynnika modyfikującego poziom vWf u pacjentów z AF są mniej spójne. W badaniu Varughese i wsp. stwierdzono, że u pacjentów z AF poziom vWf jest istotnie wyższy w przypadku współwystępowania nadciśnienia tętniczego i koreluje z wartością ciśnienia tętna. Powyższe zależności straciły jednak na istotności po wykluczeniu pacjentów z cukrzycą i epizodem naczyniowym w przeszłości. Badanie powyższe obejmowało jednak pacjentów z utrwalonym AF (157). W jedynym dostępnym badaniu dotyczącym „ostrego" napadu AF wartości vWf wśród hipertensyjnych pacjentów badane bezpośrednio przed kardiowersją były porównywalne z wynikami w hypertensyjnej grupie kontrolnej z rytmem zatokowym, wzrastały istotnie po kardiowersji, by powrócić do wartości wyjściowej około 14 dni później. Choć wartości te mieściły się w zakresie normy dla stosowanej metody (10-150 IU/dl) były jednak wyższe niż w grupie osób bez nadciśnienia i AF (158). Należy też zauważyć, że z omawianego badania wykluczono osoby powyżej 70 roku życia, z organiczną chorobą serca, cukrzycą, po przebytym udarze mózgu i z niewydolnością nerek co powoduje, że badana populacja istotnie różniła się od grupy uczestniczącej w moim badaniu.

W badanej grupie nie wykazano istotnej różnicy w stężeniu vWf pomiędzy mężczyznami i kobietami, choć mediana stężenia u kobiet była wyższa. Co ciekawe w materiale z badania Rotterdam Study stwierdzono pozytywną korelację pomiędzy stężeniem vWf a prawdopodobieństwem wystąpienia AF (OR 1,17; 95%CI 1,02-1,34) u kobiet, przy braku takiej zależności u mężczyzn (159). Ponieważ płeć żeńska uznawana jest za niezależny czynnik ryzyka udaru mózgu w AF, uważa się że właśnie mechanizmy śródbłonkowe mogą odgrywać szczególną rolę u kobiet.

W badanej grupie nie wykazano związku pomiędzy stężeniem vWf a badanymi parametrami echokardiograficznymi. W dostępnej literaturze zwraca się uwagę na korelację pomiędzy tym parametrem a wielkością lewego przedsionka. W pracy Mondillo i wsp. wykazano pozytywną, liniową korelację między objętością lewego przedsionka a stężeniem vWf u pacjentów z samotnym, utrwalonym migotaniem przedsionków (75). Brak takiego związku w badaniu własnym można wytłumaczyć nieutrwalonym charakterem AF i niejednorodnością grupy (złożonym wpływem chorób towarzyszących). Warto podkreślić, że istnieją inne doniesienia wiążące poziom vWf

z patologią lewego przedsionka. W oparciu o badania u pacjentów z AF poddawanych przezskórnej plastyce zastawki mitralnej potwierdzono podwyższony poziom vWf nie tylko we krwi obwodowej lecz również w obrębie lewego przedsionka (74, 160). W badaniu Heppella i wsp wysoki poziom vWf wiązał się niezależnie z obecnością skrzepliny lub samokontrastującej się krwi w lewym przedsionku (161). Choć pozostaje przedmiotem dyskusji w jakim stopniu za zwiększone wydzielanie vWf w warunkach AF odpowiada endokardium przedsionkowe a w jakim śródbłonek naczyniowy to udowodniono, że poziom ekspresji vWf w obrębie uszka lewego przedsionka koreluje ze stopniem adhezji płytek, co może odpowiadać za tworzenie skrzepliny w uszku lewego przedsionka (77).

Mediana stężenia sE-selektyny w badanej grupie wynosiła 9,12 [7,48; 13,15]ng/ml; stężenie było istotnie mniejsze w grupie pacjentów stosujących acenokumarol i korelowało dodatnio jedynie ze stężeniem PTX3.

Dotychczasowe dane dotyczące zachowania sE-selektyny w AF są sprzeczne. W badaniach Freestone i wsp. poziom sE-selektyny był wyższy u pacjentów z AF niż w grupach kontrolnych i niezależny od stosowania warfaryny (162, 163). W badaniu Roldana i wsp. stężenie badanego markera nie różniło się między badanymi z AF i z rytmem zatokowym i obniżało się istotnie po włączeniu p/zakrzepowego (164).

Powyższa obserwacja może stanowić wytłumaczenie stosunkowo niskich wartości sE-selektyny obserwowanych w niniejszym badaniu. W badanej grupie 60% pacjentów stosowało acenokumarol, a stężenie sE-selektyny było istotnie niższe u badanych przyjmujących ten lek.

Warto również nadmienić, że wg. niektórych autorów sE-selektyna powinna być traktowana raczej jako marker aktywacji a nie dysfunkcji/uszkodzenia śródbłonka (164, 165). Tłumaczy to brak związku między stężeniem tego markera a stężeniami vWf, ADMA, SDMA, OPG. Wydaje się również, że należy spodziewać się innego zachowania sE-selektyny w warunkach ostrego i przewlekle działającego na śródbłonek bodźca. Oba cytowane powyżej badania dotyczyły chorych z utrwalonym AF, nie odnalazłem w dostępnej literaturze podobnych opracowań dotyczących świeżego napadu arytmii.

Kolejnym analizowanym markerem związanym z funkcją śródbłonka jest ADMA. Mediana stężenia ADMA w badanej grupie wynosiła 0,66 [0,56; 0,74]umol/l. Dane literaturowe dotyczące związku między AF i stężeniem ADMA są bardzo ograniczone i dotyczą w większości prognozowania nawrotu arytmii. W niewielkim

badaniu Goette i wsp. obejmującym pacjentów z przetrwałym AF stężenie ADMA wynosiło 0,51±0,07 umol/l i było istotnie wyższe niż w dobranej grupie kontrolnej z rytmem zatokowym (0,46±0,08 umol/l, p<0,05) (166). W jedynym mogącym stanowić bezpośrednią podstawę do dyskusji badaniu Cengela i wsp. średnie stężenie ADMA w grupie z napadowym AF (pierwsze 24 godziny) wynosiło 0,76±0,27 umol/l i było istotnie wyższe niż w grupie z utrwalonym AF (0,50±0,26 umol/l) oraz w grupie kontrolnej bez AF (0,36±0,20 umol/l) (167). Nieco niższy poziom ADMA w moim badaniu można tłumaczyć dużym odsetkiem badanych stosujących ASA, inhibitory konwertazy angiotensyny i statyny, które to leki skutkują obniżeniem poziomu ADMA (105, 168). Uzyskany wynik jest jednak mimo wszystko wyższy niż raportowane dane dotyczące pacjentów z rytmem zatokowym (169).

SDMA tradycyjnie uważana za nieaktywny stereoizomer ADMA według niektórych doniesień także może być traktowana jako marker dysfunkcji śródbłonka. Proponowany mechanizm jest niezależny od NOS i wynika z kompetetywnego hamowania y+ transportera L-argininy co skutkuje spadkiem wewnątrzkomórkowego stężenia substratu dla syntezy NO (170). W badaniu Schulze i wsp. obejmującym pacjentów po przebytym udarze mózgu wykazano dodatnią korelacje pomiędzy stężeniem vWf i SDMA (wsp korelacji 0,332; p<0,001). W badaniu tym zwrócono również uwagę na istotnie wyższe stężenie SDMA u pacjentów z AF w porównaniu z badanymi z rytmem zatokowym (0,55 vs 0,50 umol/l, p<0,05) (171). Ponieważ koncepcja traktowania SDMA jako molekuły o istotnym znaczeniu a nie jedynie punktu odniesienia dla ADMA jest stosunkowo nowa, cytowane badanie jest jedynym dostępnym źródłem informacji na temat stężenia tej substancji u pacjentów z AF. Mediana stężenia SDMA w badanej przez mnie grupie wynosiła 0,66 [0,58; 0,98] umol/l. Większe od uzyskanego w cytowanym badaniu stężenie markera jak również brak korelacji ze stężeniem vWf można tłumaczyć odmiennością badanych grup (przewlekła arytmia, przebyty udar). Uzyskany wynik był również wyższy od podawanego w literaturze stężenia SDMA w populacji ogólnej 0,37 µmol/l [Q1; Q3: 0,32; 0,43 µmol/l] (172).

W badanej grupie wykazano wyższe stężenie SDMA w surowicy chorych z nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością serca i niewydolnością nerek. Związek pomiędzy funkcją nerek a stężeniem SDMA jest powszechnie znanym zjawiskiem wynikającym z prawie wyłącznie nerkowej drogi eliminacji tej substancji (172). W świetle proponowanej roli SDMA w patologii śródbłonka powyższe zjawisko jest

traktowane jako możliwy element wiążący przewlekłą chorobę nerek z patologią sercowo-naczyniową.

Dysponujemy bardzo niewielką ilością danych dotyczących związków pomiędzy występowaniem AF a stężeniem OPG. Pierwszym badaniem, które zwróciło uwagę na powyższe zagadnienie był praca Schnabela i wsp oparta na populacji *Framingham Offspring Study*. W badanej grupie oznaczono panel 12 markerów o charakterze zapalnym. Spośród badanych substancji jedynie w przypadku OPG wykazano istotne znaczenie rokownicze w przewidywaniu wystąpienia AF (173). W badaniu Cao i wsp. obejmującym chorych poddawanych chirurgicznemu leczeniu wady mitralnej wykazano istotnie wyższą ekspresję OPG w materiale z biopsji uszka prawego przedsionka u pacjentów z AF w porównaniu z pacjentami z rytmem zatokowym (174, 175). Nie zidentyfikowałem w dostępnej literaturze badań określających poziom OPG w surowicy krwi u pacjentów ze świeżym napadem AF.

Mediana stężenia OPG w badanej grupie wynosiła 5,94 [4,86; 8,08] pmol/l. Dla porównania w badaniu Kilińskiej i wsp. średnie stężenia tego markera w grupie osób z nadciśnieniem tętniczym wynosiły 4,5±2,0 pmol/l, a w grupie kontrolnej bez obciążeń kardiologicznych 2,5±0,9 pmol/l (176). W badanej przeze mnie grupie stwierdzono istotnie wyższe stężenie OPG u kobiet, pacjentów z chorobą niedokrwienna serca, z wadą mitralną i niewydolnością nerek. Choć nie wykazano istotnej różnicy w odniesieniu do niewydolności serca i cukrzycy, należy jednak zauważyć, że podobnie jak w przypadku vWF stwierdzono istotnie wyższe stężenie OPG u chorych stosujących diuretyk i insulinę, co sugeruje, że bardziej zaawansowane postacie tych chorób wiążą się ze wzrostem stężenia obu badanych markerów. Wykazana pozytywna korelacja pomiędzy stężeniami OPG i vWf zasługuje na szczególną uwagę. Zjawisko to można tłumaczyć wspólnym magazynowaniem i uwalnianiem obu substancji w ciałkach Weibel-Palladiego komórek śródbłonka (106). OPG obok vWf jako jedyne z badanych markerów w sposób istotny korelowała dodatnio ze stężeniem hsCRP. Można zatem postawić hipotezę, że OPG jest molekułą wiążącą proces zapalny z dysfunkcją śródbłonka u pacjentów z AF.

Mediana stężenia TRAIL w badanej grupie wynosiła 98,0 [73,58; 116,35] pg/ml. Dane literaturowe dotyczące związków pomiędzy stężeniem TRAIL i AF są bardzo ograniczone. W małym (obejmującym 25 osób) badaniu Osmancika i wsp dotyczącym pacjentów przygotowywanych do ablacji AF stwierdzono średnie stężenie tej substancji wynoszące 113,7±29,4 pg/ml u chorych z napadowym AF i 116,9±30,6 u badanych

z przetrwałym AF (177). Badane osoby były jednak młodsze (59,5±8,2 lat) a niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, istotna wada serca oraz POChP stanowiły kryteria wyłączenia z badania, czym można tłumaczyć niższe stężenie TRAIL w badanej przeze mnie grupie.

Uzyskane wyniki dotyczące stężeń TRAIL potwierdzają ostatnie doniesienia wskazujące na paradoksalnie korzystny wpływ tej substancji na profil ryzyka sercowo-naczyniowego (107). W badanej grupie odnotowałem niższe mediany stężenia tej substancji w przypadku praktycznie wszystkich rozpatrywanych czynników ryzyka, choć istotność statystyczną tej różnicy wykazano jedynie w przypadku choroby niedokrwiennej serca. Wykazano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem TRAIL a wielkością EF oraz ujemną korelację z wielkością lewego przedsionka. W badanej grupie stwierdzono ujemną korelację pomiędzy stężeniem TRAIL i stężeniami OPG, PTX3 i SDMA. Ponieważ OPG pełni rolę rozpuszczalnego receptora dla TRAIL, wzajemne powiązania pomiędzy stężeniami tych dwóch substancji zasługują na szczególną uwagę. Istnieje hipoteza zakładająca, że fakt wychwytu i wiązania TRAIL przez OPG stanowi mechanizm ochronny przed apoptozą (178). Ponieważ OPG jest uwalniane z komórek endotelialnych pod wpływem indukcji zapalnej, hipoteza ta wydaje się być szczególnie trafna w odniesieniu do biologii śródbłonka. Ujemna korelacja między stężeniami OPG i TRAIL znajduje swój wyraz w stwierdzonych przeze mnie różnicach w stężeniu tych dwóch substancji u osób z wywiadem w kierunku choroby niedokrwiennej serca.

Warto podkreślić, że uzyskane wyniki dotyczą rozpuszczalnej formy TRAIL obecnej w surowicy krwi. TRAIL związany z powierzchnią komórek cechuje się odmienną biologią, czego przykładem jest obecność leukocytów wykazujących ekspresję TRAIL w obrębie zmian miażdżycowych i pozytywny związek między stopniem tej ekspresji a niestabilnością blaszki miażdżycowej. Po uwzględnieniu tego faktu można wytłumaczyć różnicę pomiędzy uzyskanymi przeze mnie wynikami a rezultatami Cao i wsp., którzy stwierdzili dodatnią korelację pomiędzy ekspresją genu dla OPG i obecnością transkryptu TRAIL w próbkach tkanki pobranej z uszka lewego przedsionka u pacjentów z AF (175).

Mediana stężenia PTX3 w badanej grupie wynosiła 0,61 [0,44; 1,32] ng/ml. Warto podkreślić brak korelacji pomiędzy stężeniem hsCRP i PTX3 w badanej grupie, które wskazuje, że obie badane substancje reprezentują inny aspekt aktywacji zapalnej. Dodatnia korelacja między stężeniem PTX3 i OPG oraz ujemna korelacja ze stężeniem

TRAIL wpisują się w przedstawioną hipotezę zapalnej aktywacji wydzielania OPG z komórek endotelium i następczej inaktywacji TRAIL.

Uzyskane wyniki są wyraźnie niższe od stężeń PTX3 raportowanych przez innych badaczy. Możliwe wytłumaczenie tego zjawiska kryje się w dużym rozpowszechnieniu stosowania statyn w badanej populacji. W badaniu Ohbayashiego i wsp. stężenie PTX3 istotnie zmniejszało się po 6 miesiącach leczenia pitawastatyną (179). W badanej grupie również stosowanie acenokumarolu wiązało się z niższym stężeniem PTX3.

Podsumowując powyższe obserwacje należy stwierdzić, że w badanej grupie pacjentów z AF stwierdzono poziomy omawianych markerów wskazujące na dysfunkcję śródbłonka. Odnotowano istotne korelacje pomiędzy stężeniami większości badanych substancji. Stwierdzono istotne, choć pojedyncze różnice w stężeniu badanych markerów w zależności od występowania chorób współistniejących. Wydaje się, że poszczególne badane markery dysfunkcji śródbłonka w odmiennym stopniu zależne są od chorób leżących u podłoża/współistniejących z AF.

V.3. Zmiana stężeń badanych markerów funkcji śródbłonka w zależności od utrwalenia AF lub powrotu rytmu zatokowego.

Porównanie stężeń omawianych powyżej substancji w próbkach krwi pobranych od pacjentów w pierwszych 2 dobach AF i po upływie 7-10 dni pozwala uzyskać informację, czy fakt trwania lub ustąpienia AF ma modulujący wpływ na stwierdzoną dysfunkcję śródbłonka. Założony odstęp czasowy odpowiada przyjętej granicy pomiędzy AF napadowym i przetrwałym. Cezura powyższa odzwierciedla wyraźny spadek prawdopodobieństwa samoistnej kardiowersji. Zawarty pomiędzy dwoma badaniami okres to również czas, w którym obserwuje się istotny wzrost ryzyka udaru mózgu związany z organizacją zakrzepu w uszku lewego przedsionka.

V.3.1. Zmiana stężeń badanych markerów funkcji śródbłonka w grupie, w której doszło do powrotu rytmu zatokowego.

W podgrupie 39 pacjentów, u których w drugim badaniu stwierdzono obecność rytmu zatokowego odnotowano istotny spadek stężenia PTX3 i wzrost stężenia TRAIL. Nie zaobserwowano istotnej zmiany stężeń pozostałych badanych markerów.

Dotychczasowe obserwacje wskazywały na możliwość normalizacji stężeń biochemicznych markerów dysfunkcji śródbłonka po skutecznej kardiowersji lub

ablacji AF. W badaniu Nikitovic i wsp stężenie vWf ulegało istotnemu obniżeniu w 30 dniu po skutecznej kardiowersji elektrycznej przetrwałego AF (128±34% vs 94±28%; p=0,02) (180). W przeciwieństwie do tego Marin i wsp nie wykazali istotnej zmiany stężenia vWf w 1, 3, 7 i 30 dniu po kardiowersji (181). Możliwe wytłumaczenie tej niekonsekwencji wyników sprowadza się do czasu trwania AF: w badaniu Nikitovic AF miało charakter długotrwały (od 2 do 72 miesięcy), populacja Marina odpowiadała badanej przeze mnie grupie (ostry napad AF w pierwszych 48 godzinach trwania). Również referowane przez Goette wyniki dotyczące spadku stężenia ADMA po skutecznej kardiowersji elektrycznej dotyczą pacjentów z długotrwałym AF (powyżej 4 miesięcy) (166). Można podejrzewać, że stężenia badanych markerów w pierwszych godzinach trwania arytmii odzwierciedlają raczej obecność przewlekłych stanów i chorób towarzyszących niż samo zaburzenie rytmu i w związku z powyższym nie ulegają zmianie po powrocie rytmu zatokowego. Długotrwałe AF przyczynia się do dalszego upośledzenia funkcji śródbłonka, w związku z czym skuteczna kardiowersja może wiązać się ze spadkiem stężenia badanych substancji. Cytowane badania wskazują zarazem, że obserwowana poprawa, jeżeli ma miejsce może być odroczona w czasie. Na złożoność problemu wskazuje również praca Freestone i wsp., w której wykazano zmniejszenie stężenia vWf w 4 tygodnie po skutecznej kardiowersji AF, brak zmiany stężenia E-selektyny i zwiększenie ilości krążących komórek śródbłonkowych we krwi w tym samym okresie (182). Badacze wskazują zarazem na możliwe przejściowe uszkodzenie śródbłonka przez samą kardiowersję elektryczną (183).

Spadek stężenia PTX3 u pacjentów, u których doszło do powrotu rytmu zatokowego wskazuje na zmniejszenie aktywności zapalnej u tych osób. PTX3 wydaje się zarazem markerem o większej czułości niż hsCRP, którego stężenie w tej samej grupie nie uległo istotnej zmianie. W dostępnej literaturze nie zidentyfikowałem badań oceniających zmiany stężenia PTX3 w podobnych okolicznościach.

Obserwacja dotycząca TRAIL pozostaje w opozycji do wyników Osmancika, który odnotował spadek stężenia tego markeru w grupie pacjentów poddanych skutecznej ablacji AF w 3 i 6 miesięcy od zabiegu (177). Fakt ten był przez autorów publikacji interpretowany jako dowód na zahamowanie apoptozy kardiomiocytów przedsionkowych i następczego włóknienia przedsionków. W rzeczywistości, jak prezentowano powyżej, TRAIL ma w stosunku do układu sercowo-naczyniowego działanie w przeważającej mierze ochronne, co stawia powyższą interpretacje pod znakiem zapytania. Rozbieżność prezentowanych wyników z danymi z cytowanego

badania poza przedstawionymi w poprzednim rozdziale różnicami badanych grup można tłumaczyć również inwazyjnym charakterem interwencji i znacznie dłuższym czasem od powrotu rytmu zatokowego.

Na ochronne działanie TRAIL u pacjentów z AF wskazują wyniki publikacji Defterosa i wsp (184). Badacze ci oznaczali stężenia omawianego markera we krwi pobranej w czasie cewnikowania zatoki wieńcowej i aorty. Różnica tych stężeń została przedstawiona jako przezsercowy gradient TRAIL. Badanie wykonywano u pacjentów w 7-9 dniu po skutecznej kardiowersji elektrycznej AF a uzyskany wynik odnoszono do ryzyka nawrotu AF w czasie 6 miesięcy. Wyższy gradient stężenia TRAIL, wskazujący na wzmożoną wewnątrzsercową produkcję tego markera okazał się być ujemnym predyktorem nawrotu arytmii.

V.3.2. Zmiana stężeń badanych markerów funkcji śródbłonka w grupie, w której doszło do utrwalenia AF.

W podgrupie 21 pacjentów, u których doszło do przetrwania AF w analizie jednoczynnikowej nie stwierdzono istotnej zmiany w stężeniu badanych markerów biochemicznych.

W dostępnej literaturze zidentyfikowano jedno badanie wskazujące na różnice w stężeniu markera funkcji śródbłonka pomiędzy pacjentami z napadowym i przetrwałym AF. W badaniu Li-Saw-Hee stężenie vWf było wyższe u chorych z napadowym AF niż u pacjentów z AF przetrwałym. Najwyższe wartości odnotowano jednak wśród chorych z utrwalonym AF (80). Co więcej, stężenia vWf w grupie z AF przetrwałym nie różniły się istotnie od wyników uzyskanych w grupie kontrolnej bez AF. Autorzy interpretują tą obserwację jako wynik ścisłej kwalifikacji do podgrupy przetrwałego AF wyłącznie pacjentów mających szanse na przywrócenie i utrzymanie rytmu zatokowego. Ponieważ rozgraniczenie między AF przetrwałym i utrwalonym ma charakter uznaniowy i opiera się na konsensusie lekarza i pacjenta dotyczącym odstąpienia od dalszych prób kardiowersji należy uznać, że badana przeze mnie podgrupa osób, u których w drugim badaniu utrzymywała się arytmia stanowi w rzeczywistości połączenie pacjentów z AF przetrwałym i utrwalonym. Uwzględnienie tego faktu pozwala wytłumaczyć brak zmiany stężenia vWf w omawianej grupie.

Podobne wyniki uzyskała również Freestone i wsp. W badaniu obejmującym 145 pacjentów z różnymi formami AF nie stwierdzono istotnej różnicy w stężeniu vWf

pomiędzy chorymi z napadowym, przetrwałym i utrwalonym AF (162). Nie odnalazłem w dostępnej literaturze danych na temat zachowania ADMA, SDMA, PTX3, OPG w podobnej sytuacji. W omawianym powyżej badaniu Osmancika i wsp. stężenia TRAIL w grupie z nieskuteczną ablacją AF nie różniły się istotnie od wartości wyjściowych (177). Istotne różnice pomiędzy tym badaniem a moją pracą zostały przedstawione powyżej.

V.4. Rozszerzalność tętnicy ramiennej indukowana niedokrwieniem.

FMD jako metoda oceny funkcji śródbłonka została opisana dla pacjentów z rytmem zatokowym. Przez długi czas, fakt migotania przedsionków stanowił kryterium wyłączenia z badań oceniających bFMD. Po raz pierwszy metoda ta została wykorzystana do badania chorych z AF przez Freestone i wsp. w 2007 roku. Badacze ci wykazali, że u pacjentów ze stabilnym, przewlekłym AF, z dobrze kontrolowaną częstością akcji komór modyfikacja metody wykorzystująca średnią pomiarów tętnicy ramiennej z 5 kolejnych cykli cechuje się wysoką powtarzalnością.

W badaniu własnym wykazałem, że średnia wartość bFMD w czasie między 12 a 48 godziną trwania napadu AF wynosiła 6,10±4,39%. Wartość ta ulegała następnie istotnemu obniżeniu u chorych, u których doszło do utrwalenia AF, nie zmieniała się natomiast istotnie u pacjentów, u których doszło do powrotu rytmu zatokowego. W cytowanym badaniu Freestone i wsp wartość bFMD u chorych z utrwalonym AF wynosiła 0 (-4,4-2,6)% - nie obserwowano zatem w ogóle reakcji wazodylatacyjnej. Ponieważ mediana czasu trwania AF w tym badaniu wynosiła 5,5 (IQR 2,25-24) miesiąca można podejrzewać, że utrata zdolności wazodylatacji zależnej od śródbłonka ma u pacjentów z AF charakter ciągły: jak sugerują wyniki mojego badania rozpoczyna się pomiędzy 48 godziną a 7 dniem trwania arytmii i po upływie kilku miesięcy prowadzi do całkowitego zaniku fenomenu bFMD.

Brak poprawy bFMD po powrocie rytmu zatokowego może być efektem analogicznym do ogłuszenia przedsionka, kiedy to powrotowi funkcji elektrycznej nie towarzyszy odzyskanie funkcji hemodynamicznej przedsionków. Można podejrzewać, że pomimo odzyskania regularnego przepływu i normalizacji sił ścinania również odpowiedź endotelium cechuje się pewną bezwładnością. Proces powrotu funkcji śródbłonka mierzonej metodą bFMD byłby zatem rozciągnięty w czasie podobnie jak wcześniejszy proces utraty tej funkcji. Alternatywne wyjaśnienie zakłada, że wartość bFMD mierzonego w pierwszych dwóch dobach AF odzwierciedla przewlekłą

dysfunkcję śródbłonka wynikającą z obecności chorób towarzyszących. O ile trwanie arytmii z czasem doprowadza do pogłębienia tej dysfunkcji o tyle powrót rytmu zatokowego nie miałby wpływu na stacjonarne zaburzenia biologii śródbłonka. Wybór właściwego wyjaśnienia leży poza zakresem możliwości niniejszego badania, gdyż wymagałby kolejnej oceny bFMD u badanych pacjentów po upływie dłuższego czasu i/lub dobranej w zakresie chorób towarzyszących grupy kontrolnej z rytmem zatokowym. Brak związku bFMD z obecnością chorób towarzyszących (za wyjątkiem zawału serca w wywiadzie) przemawia jednak pośrednio za pierwszym wytłumaczeniem.

Na możliwość natychmiastowej poprawy zależnej od śródbłonka zdolności wazodylatacyjnej po przywróceniu rytmu zatokowego wskazują wyniki Skalidisa i wsp. (185). Dane te zarazem świadczą, że poprawa bFMD ma charakter rozciągnięty w czasie. W grupie 19 pacjentów z AF poddanych skutecznej, wewnątrzsercowej kardiowersji elektrycznej badacze ci stwierdzili poprawę bFMD po upływie 24 godzin (10,6 % vs 8,0%; $p<0,05$) i dalszą po upływie miesiąca (13,6% vs 8,0%; $p <0,001$). Abstrahując od odmiennego mechanizmu kardiowersji, różnice dotyczące braku efektu powrotu rytmu zatokowego w moim badaniu można tłumaczyć odmiennym charakterem grupy – z badania Skalidisa i wsp. wykluczono pacjentów w wieku >75r.ż, z chorobą niedokrwienną serca, wadą serca, chorobą nerek.

Warto podkreślić, że zarówno wyjściowe wartości bFMD jak i wyniki uzyskiwane u badanych, u których doszło do powrotu rytmu zatokowego, choć nie wiążą się bezpośrednio z żadnym z czynników ryzyka, odbiegają wyraźnie od danych uzyskiwanych w populacjach osób zdrowych (186).

Bardzo interesujące wyniki pozwalające uznać, że zaburzenia reakcji bFMD u pacjentów z AF są wynikiem zarówno istniejącego podłoża chorobowego jak i samej arytmii a ich ustąpienie (choć niekoniecznie natychmiastowe) po powrocie rytmu zatokowego jest limitowane obecnością chorób współistniejących przedstawił w 2007 roku Guazzi i wsp (187). Do badania włączono 3 kilkunastoosobowe grupy z AF odpowiednio: samotnym, z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym oraz cukrzycą typu 2. Badanie bFMD przeprowadzono u pacjentów przed kardiowersją elektryczną i po powrocie rytmu zatokowego. Wyjściowo stwierdzono wyższe wartości bFMD w grupie z AF samotnym w porównaniu z obiema grupami z dodatkowymi obciążeniami (7,22% vs 4,92% i 5,12%; $p<0,01$ w obu przypadkach). W badaniu kontrolnym przeprowadzonym 2 tygodnie po powrocie rytmu zatokowego (a więc w odstępie

czasowym około 2-krotnie dłuższym niż w moim badaniu) uzyskano istotną poprawę bFMD w grupach z AF samotnym (9,5%; p<0,01) jak i ze współistniejącym nadciśnieniem (7,11%; p<0,01) ale bez poprawy w grupie z cukrzycą (4,92%; NS). Warto podkreślić, że badane osoby były młodsze (wiek >65 r.ż. stanowił kryterium wyłączenia) i mniej obciążone chorobowo (wykluczono osoby z chorobą niedokrwienną serca) niż w moim badaniu.

Przedstawione powyżej wyniki prac pozwalają przyjąć, że AF wiąże się z upośledzeniem bFMD. Paradoksalnie odmienne wyniki uzyskali Chlumsky i Charvat w badaniu osób po przebytym udarze mózgu (188). Wykazali oni, że bFMD u pacjentów z AF jest większe niż w grupie chorych z udarem o innej etiologii. Należy jednak zwrócić uwagę, że w grupie bez AF więcej pacjentów chorowało na cukrzycę i nadciśnienie tętnicze. Również stosowana w badaniu metodyka budzi zastrzeżenia – pomiaru średnicy tętnicy ramiennej dokonywano na przestrzeni 15s i wybierano wartość maksymalną, nie uwzględniając zmienności odstępów RR w AF.

W badanej przeze mnie grupie nie wykazano związku pomiędzy bFMD a wartościami badanych parametrów biochemicznych w pierwszych dwóch dobach arytmii. W badaniu kontrolnym stwierdzono natomiast korelację między wielkością bFMD a stężeniami vWf i hsCRP. Ponieważ stężenie vWf nie ulegało w badanym przedziale czasowym istotnej zmianie można postawić hipotezę, że zmiany biochemiczne odzwierciedlające dysfunkcję śródbłonka w AF wyprzedzają rzeczywistą utratę zdolności regulacji szerokości naczynia krwionośnego. Wykazany związek między hsCRP i bFMD po raz kolejny wskazuje z kolei na zaangażowanie mechanizmów zapalnych w rozwój dysfunkcyjnego fenotypu endotelium.

W badanej grupie odstąpiono od badania rozszerzalności tętnicy ramiennej indukowanej NTG. Wobec objawowego charakteru AF i stwierdzanej u niektórych pacjentów hipotonii uznano, że nieuzasadnione klinicznie podanie substancji o działaniu naczyniorozkurczowym może pociągać za sobą zbędne ryzyko dla badanych. Z drugiej strony uznano, że konstrukcja badania, w której kontrolę bFMD u danego pacjenta stanowiła ponowna ocena tego parametru w warunkach ustąpienia/utrwalenia AF pozwala na rezygnację z badania NMD jako punktu odniesienia.

V.5. IMT a funkcja śródbłonka.

Istnieje zaskakująco niewiele doniesień dotyczących związków pomiędzy wielkością IMT a występowaniem AF. W badaniu Heeringi i wsp. opartym na kohorcie z Rotterdam Study ryzyko wystąpienia po raz pierwszy AF u pacjentów bez choroby niedokrwiennej serca w ciągu trwającej 7,5 roku obserwacji było istotnie większe u badanych z grubszym kompleksem intima-media (4Q vs 1Q: RR 1,9). Co ciekawe zależność ta była silniej wyrażona u kobiet niż u mężczyzn (189). W niedawno opublikowanym badaniu Chena i wsp. IMT była istotnie większa (0,68±0,16mm vs 0,61±0,11mm, p=0,02) u pacjentów z samotnym AF w porównaniu z grupą kontrolną z rytmem zatokowym (190).

W przeprowadzonym przeze mnie badaniu średnia wartość IMT wynosiła 0,72±0,16mm, była istotnie wyższa u pacjentów z niewydolnością serca, korelowała dodatnio z wiekiem, wielkością lewego przedsionka, rozkurczową grubością przegrody międzykomorowe i tylnej ściany lewej komory oraz ujemnie z separacją płatków zastawki aortalnej. W dostępnej literaturze brak jest danych dotyczących podobnych korelacji u pacjentów z AF. Związek pomiędzy IMT a wielkością lewego przedsionka i przerostem lewej komory serca jest jednak opisywany u pacjentów z rytmem zatokowym (191). Podobnie zwraca się uwagę na grubość kompleksu intima-media w aspekcie niewydolności serca (192).

O ile fakt niewystąpienia istotnej różnicy IMT w odniesieniu do takich czynników ryzyka jak nadciśnienie tętnicze i cukrzyca można tłumaczyć małą liczebnością grupy, o tyle brak podobnej różnicy w przypadku płci i brak korelacji ze stężeniem cholesterolu całkowitego wpisują się w specyfikę AF. Fakt większego zagrożenia udarem mózgu wśród kobiet z AF mógłby wynikać nie tylko z mechanizmów sercowozatorowych, lecz wiązać się z większą niż u pacjentek z rytmem zatokowym grubością kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnic szyjnych. Z kolei brak korelacji ze stężeniem cholesterolu całkowitego i jego frakcji jest elementem paradoksalnej epidemiologii zaburzeń lipidowych w AF (problem dyskutowany w rozdziale V.7).

Brak związku pomiędzy IMT i bFMD był już wykazany u osób z różnym stopniem ryzyka sercowo-naczyniowego (123, 193-194). Nie zidentyfikowałem badań dotyczących tego zagadnienia u chorych z AF. Uzyskane wyniki wskazują jednak, że podobnie jak u pacjentów z rytmem zatokowym oba omawiane parametry dotyczą

różnych aspektów subklinicznego etapu rozwoju miażdżycy. Nie wykazałem również związku pomiędzy IMT a biochemicznymi markerami dysfunkcji śródbłonka.

V.6. hsCRP a funkcja śródbłonka.

W przeprowadzonym badaniu mediana stężenia hsCRP wynosiła 2,15 [1,01; 4,79]mg/l i była istotnie wyższa u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub niewydolnością serca oraz korelowała dodatnio z wielkością lewego przedsionka i IMT a ujemnie ze stężeniem cholesterolu całkowitego, EF i separacją płatków zastawki aortalnej.

Istnieje szereg dowodów na zaangażowanie mechanizmów zapalnych w rozwój, progresję i wystąpienie powikłań AF (17, 195, 196). Udowodniono, że stężenia hsCRP są wyższe u pacjentów z AF niż w dobranych grupach kontrolnych. Postuluje się, że kluczową rolę w aktywacji odpowiedzi zapalnej u pacjentów z AF odgrywa angiotensyna II (197). Obok aktywacji jądrowego czynnika NF-κB, zwiększenia produkcji IL-6, IL-8, TNF-α i IFN-γ, angiotensyna II jest odpowiedzialna m.in. za stymulację produkcji selektyn w tym sE-selektyny. Mechanizm ten może być przyczyna obserwowanej przeze mnie korelacji pomiędzy stężeniem hsCRP i sE-selektyny. Związek aktywacji układu RAA z indukcją mechanizmów zapalnych tłumaczy również uzyskane przeze mnie wyniki dotyczące wyższego stężenia hsCRP u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością serca.

Wykazane korelacje pomiędzy stężeniem hsCRP a stężeniem OPG (dodatnia) i TRAIL (ujemna) potwierdzają przedstawioną powyżej koncepcję dotyczącą zapalnej aktywacji wydzielania OPG z komórek śródbłonka i korzystnego znaczenia TRAIL w AF.

Związek pomiędzy stężeniem hsCRP i IMT był wielokrotnie potwierdzany w przeszłości w populacjach ogólnych (198, 199). Uważa się, że podwyższony poziom hsCRP jest pośrednim czynnikiem ryzyka udaru mózgu, właśnie poprzez niezależny od innych czynników związek z nasileniem zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych (200). Nie są mi znane żadne publikacje dotyczące powyższej zależności w populacji pacjentów z AF.

Ujemna korelacja pomiędzy stężeniem hsCRP i cholesterolu całkowitego tłumaczy pośrednio brak związku pomiędzy IMT i stężeniem cholesterolu jak

i paradoksalnie korzystny wpływ wysokiego stężenia cholesterolu na prawdopodobieństwo powrotu rytmu zatokowego w badanej grupie. Wydaje się, że w przypadku AF znaczenie mechanizmów zapalnych przeważa nad klasycznym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego jakim jest hipercholesterolemia.

Należy zwrócić uwagę, że chociaż wartość trzeciego kwartyla średniego stężenia hsCRP wynosiła 4,79mg/l, to w badaniu odnotowano pojedyncze przypadki wartości hsCRP znacznie przekraczających 10mg/l. Ponieważ jawny klinicznie stan zapalny stanowił kryterium wyłączenia z badania, uzyskane dane należy traktować jako wyraz ukrytego stanu zapalnego (choroby przyzębia, choroby tkanki łącznej i in.).

V.7. Predyktory powrotu rytmu zatokowego.

Istnieje niewiele badań dotyczących wartości predykcyjnej wyznaczników funkcji śródbłonka w przewidywaniu skuteczności kardiowersji farmakologicznej. Dostępne dane koncentrują się na efektach kardiowersji elektrycznej lub ablacji AF. Tymczasem w warunkach oddziałów ratunkowych i internistycznych kardiowersja farmakologiczna pozostaje metodą leczenia częściej wykorzystywaną u chorych z ostrym, dobrze tolerowanym hemodynamicznie napadem AF (201).

W badaniu nie wykazano aby parametry funkcji śródbłonka badane w chwili napadu AF miały istotne znaczenie prognostyczne odnośnie powodzenia kardiowersji farmakologicznej. W analizie jednoczynnikowej stwierdzono niekorzystne znaczenie współistnienia niewydolności serca, niewydolności nerek, wyższego BMI, mniejszych stężeń cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL i cholesterolu LDL, większego stężenia hsCRP, większej wartości IMT oraz wybranych parametrów echokardiograficznych: większego wymiaru lewego przedsionka, większych wymiarów końcowoskurczowego i końcoworozkurczowego lewej komory oraz niższej frakcji wyrzutowej lewej komory. W analizie wieloczynnikowej jedynym istotnym, niezależnym predyktorem powrotu rytmu zatokowego pozostał wymiar lewego przedsionka.

Największe, dostępne opracowanie dotyczące skuteczności kardiowersji farmakologicznej w codziennej praktyce oparto na materiale z rejestru Euro Heart Survey. W publikacji Pistersa i wsp. (201) czynnikami prognostycznymi skutecznej kardiowersji farmakologicznej z użyciem leków podawanych dożylnie były: nieobecność wady zastawkowej i niewydolności serca oraz obecność nadciśnienia tętniczego i choroby niedokrwiennej serca, co wskazuje na istotne znaczenie etiologii

AF w powodzeniu kardiowersji. W przypadku doustnej podaży leków istotne znaczenie prognostyczne miały: rozpoznanie napadowego (vs przetrwałego) AF oraz mniejszy wymiar lewego przedsionka. Na szczególne znaczenie tego ostatniego parametru wskazują liczne inne opracowania (202-204).

Brak związku pomiędzy wyjściowym stężeniem vWf a powodzeniem kardiowersji elektrycznej został poprzednio wykazany dla różnych populacji z AF przez Conwaya (205), Tveita (206) i ostatnio Freynhofera (207). Brak było natomiast podobnych danych w odniesieniu do kardiowersji farmakologicznej.

Dane dotyczące wpływu hsCRP na skuteczność kardiowersji są niespójne. Conway i wsp wykazali, że niższe wartości hsCRP (0,20 vs 0,32 mg/dl; $p<0,05$) są czynnikiem prognostycznym powrotu rytmu zatokowego po kardiowersji elektrycznej AF. Wynik ten jednak nie ma wpływu na odległe (po 2 miesiącach) efekty kardiowersji (205). Metaanaliza Liu i wsp z 2007 roku wskazuje na prognostyczne znaczenie wyższych wartości hsCRP w przewidywaniu odległego nawrotu AF po skutecznej kardiowersji elektrycznej, badacze zwracają jednak uwagę na znaczną niehomogenność włączonych do metaanalizy badań (208). Badania Kima i wsp. wykazały z kolei, że hsCRP nie stanowi predyktora niepowodzenia elektrycznej kardiowersji ani odległego nawrotu AF (209). Nie zidentyfikowałem natomiast podobnych badań dotyczących kardiowersji farmakologicznej.

Zgodnie z moją wiedzą nie istnieją badania dotyczące wpływu wielkości IMT na skuteczność kardiowersji AF.

Wśród uzyskanych danych na szczególną uwagę zasługują wyniki wskazujące na „odwrotną epidemiologię" zaburzeń lipidowych w przewidywaniu skuteczności kardiowersji. Dane te choć niezwiązane bezpośrednio z tematem pracy mogą być istotne dla całości spojrzenia, z uwagi na wykazane korelacje stężenia cholesterolu całkowitego z hsCRP, OPG i TRAIL. Informacje wskazujące na paradoksalnie korzystny wpływ wyższych stężeń cholesterolu u pacjentów z AF przedstawił niedawno Watanabe i wsp. (210). W dużym, prospektywnym badaniu, obejmującym ponad 20 tysięcy osób wykazano, że wyjściowe niskie stężenia cholesterolu całkowitego, LDL cholesterolu i HDL cholesterolu sprzyjają wystąpieniu AF w czasie trwającej 4,5 roku obserwacji. O ile niski poziom HDL cholesterolu jest uznanym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, to wpływ cholesterolu całkowitego i HDL cholesterolu wydaje się sprzeczny z intuicją. Fenomen ten tłumaczy się wpływem subklinicznej nadczynności tarczycy lub powiązaniem z reakcją zapalną. W badanej przeze mnie

grupie nadczynność tarczycy (aktualnie w eutyreozie) stwierdzono tylko u jednego pacjenta. Wykazano jednak, że subkliniczna nadczynnośc tarczycy sprzyja zaburzeniom rytmu (211). Co więcej Selmer i wsp. udowodnili, że ryzyko wystąpienia AF w sposób ciągły zależy od stężenia TSH, także w zakresie wartości odpowiadających eutyrozie (212) a Asvold i wsp. wskazał na podobnie ciągłą zależność pomiędzy TSH a stężeniami lipidów (213). Mechanizm zapalny znajduje potwierdzenie w wykazanej przeze mnie ujemnej korelacji stężenia cholesterolu całkowitego z hsCRP. Oryginalnym znaleziskiem jest natomiast wykazany związek stężenia cholesterolu całkowitego z układem OPG/TRAIL pozwalający włączyć mechanizmy śródbłonkowe w opisywaną zależność. Nie można również wykluczyć wpływu stosowanych leków na poziom lipidów – choć w badanej grupie nie stwierdzono związku między przyjmowaniem statyn a powrotem rytmu zatokowego. Na fenomen „odwrotnej epidemiologii" cholesterolu zwraca się uwagę również w przypadku zaawansowanej niewydolności serca (214, 215) i udaru mózgu (216).

V.8. Biochemiczne parametry dysfunkcji śródbłonka, IMT i FMD a kliniczne skale ryzyka udaru mózgu w AF.

Decyzja o włączeniu profilaktyki przeciwzakrzepowej ma większy wpływ na losy pacjenta z AF niż decyzja o przywróceniu rytmu zatokowego. Dotychczas nie opracowano pojedynczej metody pozwalającej w sposób jednoznaczny, przy pomocy badania biochemicznego lub obrazowego, określić ryzyko udaru mózgu u pacjenta z AF. Z konieczności stosowane skale ryzyka oparte są na ocenie klinicznej i uwzględnieniu chorób współistniejących. Rozwiązanie takie, choć nie wymagające dodatkowych nakładów i możliwe do powszechnego stosowania, w praktyce napotyka na liczne trudności. Określenie biochemicznych markerów zagrożenia zatorowością sercowopochodną wpisałoby się w ogólną tendencję poszukiwania obiektywnych, mierzalnych wyznaczników ryzyka w chorobach układu krążenia (CRP, BNP).

W badaniu wykazałem, że funkcję parametrów różnicujących pacjentów z małym i dużym ryzykiem udaru mózgu mogą pełnić markery funkcji śródbłonka: vWf i OPG a także hsCRP i wielkość IMT.

Jako pierwszy na związek markerów funkcji śródbłonka z zagrożeniem powikłaniami kardioembolicznymi zwrócił uwagę Heppell i wsp. w 1997 roku. Badacze ci wykazali, że wysokie stężenie vWf jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia skrzepliny w lewym przedsionku u pacjentów z AF (161). vWf jako molekuła łącząca

dysfunkcję śródbłonka z aktywacją układu krzepnięcia doskonale wpisywała się w patomechanizm nadkrzepliwości w AF. Kolejne potwierdzenie tego związku przyniosły badania Conwaya i wsp. na materiale z badania SPAF III. W dużej grupie ponad 1300 pacjentów z utrwalonym AF wykazano, że stężenie vWf wzrasta w podgrupach wydzielonych w oparciu o własny system stratyfikacji ryzyka udaru mózgu (uwzględniający wiek, płeć, obecność nadciśnienia, niewydolności serca i przebytego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego) (154). Wyniki te zostały następnie potwierdzone w mniejszej podgrupie stosującej profilaktycznie ASA (217). W odniesieniu do stosowanych przeze mnie systemów stratyfikacji ryzyka podobne wyniki uzyskał Roldan i wsp. (218). W grupie 200 pacjentów stężenie vWf korelowało z liczbą punktów uzyskanych w systemie $CHADS_2$ i Framingham. Nie potwierdzono podobnej korelacji dla E-selektyny, co wskazuje na odrębność poszczególnych aspektów dysfunkcji śródbłonka w odniesieniu do ryzyka udaru mózgu. Z kolei Lip i wsp. stwierdzili, że uwzględnienie stężenia vWf pozwala poprawić wartość rokowniczą skal $CHADS_2$ i Birmingham w przewidywaniu udaru mózgu i zdarzeń naczyniowych (219). Za punkt odcięcia dla stężenia vWf przyjęto wartość 158 IU/dl. Ostatnio Ehrlich i wsp. w badaniu prospektywnym uznali, że u pacjentów z AF stężenia vWf >0,7 U/ml są czynnikiem ryzyka niekorzystnego zdarzenia sercowo-naczyniowego lub zgonu. Obserwacja ta traciła jednak na istotności w analizie wieloczynnikowej (220). Warto podkreślić, że większość wymienionych publikacji dotyczyła pacjentów z przewlekłym AF, jedynie w badaniu Ehrlicha występowali pacjenci z różnymi formami AF. Nie zidentyfikowałem innych niż moje badań dotyczących związku parametrów śródbłonkowych ocenianych w pierwszych dwóch dobach napadu AF z prognozowanym ryzykiem udaru mózgu.

Prezentowane badanie jest również pierwszym zwracającym uwagę na prognostyczne znaczenie stężenia OPG w populacji z AF. Dotychczasowe wyniki dotyczące związku pomiędzy stężeniem OPG a ryzykiem udaru mózgu w populacji osób z rytmem zatokowym były sprzeczne (221, 222). Uzyskane przeze mnie dane sstanowią potwierdzenie pozostałych wyników wskazujących na znaczenie układu OPG/TRAIL w badanej populacji.

Nieco więcej wiadomo na temat związków stężenia hsCRP z udarem mózgu wśród chorych z AF. W badaniu Lipa i wsp. stężenie tego markera u chorych z niezastawkowym, przewlekłym AF w sposób dodatni korelowało z ryzykiem udaru oszacowanym w oparciu o skale $CHADS_2$, NICE i SPAF III (223). Wynikało to

z wyższego stężenia hsCRP u pacjentów z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną serca, chorobą naczyń obwodowych – co pozwala przypuszczać, że podobny efekt można by uzyskać w stosunku do preferowanej obecnie skali CHA_2DS_2-VASc. Badanie Ederhy'ego i wsp. wskazuje z kolei, że łączne uwzględnienie hsCRP i kalkulacji klinicznej opartej na różnych schematach pozwala w lepszy sposób przewidzieć obecność skrzepliny w lewym przedsionku (224). Nie odnalazłem w dostępnej literaturze badania oceniającego łącznie stężenie hsCRP i funkcję śródbłonka w aspekcie prognostycznym u pacjentów z AF. Istnieje natomiast doniesienie Huanga i wsp. wskazujące, że równoległa ocena FMD i hsCRP u pacjentów z rytmem zatokowym pozwala lepiej przewidywać wystąpienie niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym udaru mózgu (225).

Stosunkowo największą zdolnością predykcyjną w moim badaniu cechowała się wielkość IMT. Związek grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnic szyjnych z obecnością czynników ryzyka ujętych w skalach CHADS i Framingham jest niepodważalny. Zgodnie z moją wiedza nie istnieją jednak badania oceniające wartość prognostyczną IMT w przewidywaniu udaru mózgu u pacjentów z AF. Cytowane już wcześniej badanie Chlumskyego i wsp. (188) przyjmuje odwrotną perspektywę, obejmując jedynie pacjentów z przebytym udarem co prowadzi do paradoksalnej obserwacji wskazującej na mniejsza wielkość IMT u pacjentów z AF w porównaniu z chorymi z rytmem zatokowym. Większość dotychczasowych badań oceniających IMT jako predyktor udaru mózgu traktowała AF jako kryterium wykluczające. Wynikało to z przekonania badaczy o jednoznacznie odmiennym patomechanizmie udaru niedokrwiennego u pacjentów z tym zaburzeniem rytmu. W świetle badań wskazujących na istotną częstość udarów niesercowopochodnych w AF należałoby zweryfikować to podejście i podjąć w badaniu prospektywnym próbę określenia znaczenia IMT w przewidywaniu udaru mózgu również w tej grupie chorych.

Podsumowując: badane parametry pozwalają z umiarkowaną czułością i specyficznością przewidzieć obecność wskazań do przewlekłej profilaktyki przeciwzakrzepowej wynikającą z kalkulacji ryzyka wg skal klinicznych. Określenie rzeczywistej zdolności do przewidywania ryzyka udaru mózgu wymagałoby przeprowadzenia odpowiedniego badania prospektywnego z długotrwałą obserwacją.

VI. WNIOSKI

1. Pacjenci z napadowym migotaniem przedsionków charakteryzują się upośledzoną funkcją śródbłonka. Zjawisko to może być obserwowane już w pierwszych dobach trwania arytmii i wiąże się z obecnością chorób współistniejących.
2. Utrzymywanie się arytmii prowadzi do dalszego pogorszenia funkcji śródbłonka, co wyraża się głębokim upośledzeniem reakcji wazodylatacyjnej mediowanej przez śródbłonek.
3. Ustąpienie arytmii nie przynosi istotnej poprawy funkcji śródbłonka w krótkiej perspektywie czasowej.
4. Stężenia ocenianych parametrów funkcji śródbłonka mierzone w pierwszych dobach napadu AF nie pozwalają przewidzieć skuteczności kardiowersji farmakologicznej.
5. Parametry stanu zapalnego i grubość kompleksu intima-media mają związek ze skutecznością kardiowersji farmakologicznej. Najważniejszym parametrem pozwalającym przewidzieć powrót rytmu zatokowego pozostaje jednak wielkość lewego przedsionka.
6. Pacjenci, u których istnieją wskazania do przewlekłej profilaktyki udaru kardioembolicznego z użyciem doustnych antykoagulantów cechują się gorszą funkcją śródbłonka ocenianą przy pomocy markerów biochemicznych.

VII. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Wprowadzenie:

Migotanie przedsionków (AF) jest najczęstszym spośród istotnych klinicznie zaburzeń rytmu serca. Znaczenie AF wzrasta wraz z wydłużeniem czasu życia osób obciążonych chorobami sercowo-naczyniowymi. Specyficzną cechą AF jest zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym głównie udaru mózgu. Fenomen nadkrzepliwości w AF nie jest do końca wyjaśniony i prawdopodobnie ma charakter częściowo niezależny od samej arytmii. Zgodnie z koncepcją Virchowa elementem patogenetycznym nadkrzepliwości w AF może być dysfunkcja śródbłonka naczyniowego.

Materiał i metody:

Do badania włączono 60 pacjentów ze świeżym napadem AF (do 48h) będących kandydatami do kardiowersji farmakologicznej. Przy pomocy formularza określono dane antropometryczne, obecność chorób współistniejących, stosowane leki i używki. U pacjentów wykonano badanie bFMD i oznaczono markery związane z funkcją śródbłonka naczyniowego (vWf, sE-selektyna, ADMA, SDMA, OPG, PTX3, TRAIL, hsCRP). Pacjentów ponownie zbadano po upływie 7-10 dni, wykonując te same oznaczenia. Dodatkowo u wszystkich badanych wykonano badanie echokardiograficzne, oceniono IMT i oznaczono stężenia lipidów w surowicy krwi. Fakt powrotu rytmu zatokowego lub przetrwania AF w czasie drugiego badania był podstawą podziału pacjentów dalszej analizie na dwie grupy.

Wyniki:

Średni wiek badanych wynosił 65,15±10,76 lat. Wśród badanych było 27 kobiet (45% pacjentów). Spośród typowych czynników ryzyka AF u 50 (83,33%) osób stwierdzono nadciśnienie tętnicze, u 17 (28,33%) niewydolność serca, u 34 (56,67%) chorobę niedokrwienną serca, u 15 (25%) istotną wadę mitralną. Po upływie 7-10 dni powrót rytmu zatokowego stwierdzono u 39 (65%) pacjentów.

U badanych stwierdzono poziomy badanych markerów wskazujące w większości na dysfunkcję śródbłonka naczyniowego (vWf: 135,5 [102,5; 210,1] %; sE-selektyna: 9,12 [7,48; 13,15] ng/ml; ADMA: 0,66 [0,56; 0,74] umol/l; SDMA: 0,66 [0,58; 0,98] umol/l; OPG: 0,61 [0,44; 1,32] pmol/l; PTX3: 5,94 [4,86; 8,08] ng/ml;

TRAIL: 98,0 [73,58; 116,35] pg/ml). Fakt występowania chorób towarzyszących (nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca, choroby niedokrwiennej serca, wady mitralnej i niewydolności nerek) wiązał się częściowo z poziomem badanych markerów. Na szczególną uwagę zasługują fakt pozytywnej korelacji pomiędzy stężeniami vWf, OPG i hsCRP (potwierdzający wspólne uwalnianie vWf i OPG ze śródbłonka i powiązania dysfunkcji śródbłonka z reakcją zapalną) oraz ujemnej korelacji pomiędzy stężeniami OPG i TRAIL (tłumaczącej paradoksalny brak proapoptotycznego wpływu TRAIL na śródbłonek naczyniowy).

Fakt przetrwania migotania przedsionków nie powodował dalszej istotnej zmiany stężeń markerów biochemicznych lecz wiązał się z istotnym spadkiem wartości FMD (5,11 [3,93; 8,43] % vs 1,50 [0,08; 3,19] %; p<0,001). Przeciwnie powrót rytmu zatokowego nie powodował poprawy funkcji śródbłonka w badanym okresie, choć wiązał się z istotnym wzrostem stężenia TRAIL (99,44 [73,58; 119,23] pg/ml vs 114,91 [92,37; 133,98] pg/ml; p<0,005) i spadkiem stężenia PTX3 (0,61 [0,44; 1,32] ng/ml vs 0,50 [0,38; 0,71] ng/ml; p<0,05).

Badane markery nie pozwalały zróżnicować w momencie napadu AF pacjentów, u których dojdzie do powrotu rytmu zatokowego lub przetrwania arytmii. Wykazano jednak, że niektóre z badanych parametrów związanych z funkcją śródbłonka pozwalają z umiarkowaną czułością i specyficznością przewidzieć obecność wskazań do przewlekłej doustnej antykoaguloterapii. Za optymalne wartości odcięcia w tym względzie uznano: dla vWf 153,25%, dla OPG 5,96 pmol/l, dla hsCRP 1,81mg/l i dla IMT 0,65mm.

Wnioski:

Pacjenci z migotaniem przedsionków cechują się upośledzoną funkcją śródbłonka. Zjawisko to może być obserwowane już w pierwszych dobach trwania arytmii i wiąże się z obecnością chorób współistniejących. Dłuższe utrzymywanie się arytmii prowadzi do dalszego pogorszenia funkcji śródbłonka, co wyraża się głębokim upośledzeniem reakcji wazodylatacyjnej mediowanej przez śródbłonek podczas gdy ustąpienie arytmii nie przynosi poprawy funkcji śródbłonka w krótkiej perspektywie czasowej. Wydaje się, że markery stanu zapalnego odgrywają istotną rolę w mediowaniu funkcji śródbłonka u pacjentów z AF. Parametry funkcji śródbłonka nie stanowią predyktorów skutecznej kardiowersji farmakologicznej natomiast mogą pomóc w wyodrębnieniu pacjentów ze wskazaniami do doustnej antykoagulacji.

VIII. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

Background

Atrial fibrillation (AF) is the most common of clinically significant arrhythmias. The importance of AF is rising with increasing duration of life of patients burdened with cardiovascular diseases. Increased risk of thromboembolic events, mainly stroke is an unique feature of AF. The phenomenon is not fully explained and probably is partially independent of the arrhythmia itself. According to the concept of Virchow endothelial dysfunction could be an important factor in pathogenesis of thromboembolic complications in AF.

Material and methods

The study included 60 patients with recent onset AF (up to 48h) who were candidates for pharmacological cardioversion. Using the prespecified form we determined anthropometric data, the presence of comorbidities, medications and drugs. Patients underwent FMD examination and blood specimens for the determination of selected markers of endothelial function (vWF, sE-selectin, ADMA, SDMA, OPG, PTX3, TRAIL, hsCRP) were obtained. Patients were re-examined after 7-10 days, using the same assay. In addition, all patients underwent echocardiography, IMT examination and the concentrations of lipids in the blood serum were measured. The fact of sinus rhythm return or AF persistance during the second examination was the basis for division of patients into two groups for the further analysis.

Results

The mean age of examined was 65.15 ± 10.76 years. Among the patients, there were 27 women (45% of patients). According to the typical risk factors of AF in 50 (83.33%) patients we noticed hypertension, 17 (28.33%) heart failure, 34 (56.67%) ischemic heart disease in 15 (25%) significant mitral valve disease. After 7-10 days sinus rhythm was observed in 39 (65%) patients.

The levels of examined markers were generally indicating the endothelial dysfunction (vWF: 135.5 [102.5, 210.1]%, sE-selectin: 9.12 [7.48, 13.15] ng/ml; ADMA: 0.66 [0.56, 0.74] umol/l; SDMA: 0.66 [0.58, 0.98] umol/l; OPG: 0.61 [0.44, 1.32] pmol/l; PTX3: 5.94 [4.86, 8.08] ng/ml TRAIL: 98.0 [73.58, 116.35] pg/ml). The existence of comorbidities (hypertension, heart failure, ischemic heart disease, mitral

valve disease and renal failure) was partly connected with the level of the markers investigated. Particularly noteworthy was a positive correlation between plasma vWF, OPG and hsCRP (confirming the parallel release of vWF and OPG and relationship between endothelial dysfunction and inflammatory response) and a negative correlation between serum OPG and TRAIL (explaining paradoxical lack of pro-apoptotic effects of TRAIL in vascular endothelium).

The persistance of atrial fibrillation did not cause further significant change in concentrations of biochemical markers but was associated with a significant decrease in FMD (5.11 [3.93, 8.43] vs 1.50% [0.08, 3.19]%, P <0.001). On the other hand sinus rhythm return does not result in improvement of endothelial function in the short period, but was associated with a significant increase in the concentration of TRAIL (99.44 [73.58, 119.23] pg/ml vs 114.91 [92.37, 133.98] pg/ml, p <0.005) and decrease in the PTX3 concentration (0.61 [0.44; 1.32] ng/ml vs 0.50 [0.38; 0.71] ng/ml; p<0.05).

Tested markers are not allowed to differentiate at the time of acute AF patients who successfully underwent pharmacological cardioversion. It has been shown, however, that some of the parameters associated with endothelial function allows with moderate sensitivity and specificity to predict the presence of the indications for chronic oral anticoagulotherapy. Optimal cut-off values were: for vWf 153.25%, for OPG 5.96 pmol / l, the hsCRP 1.81 mg/l, for IMT 0.65 mm.

Conclusions

Atrial fibrillation is connected with endothelial dysfunction. This phenomenon can be observed already in the first days of duration of arrhythmia and is probably associated with the presence of concomitant diseases. The longer duration of arrhythmia leads to further deterioration of endothelial function, resulting in a profound impairment of vasodilator responses mediated by the endothelium while the disappearance of arrhythmia doesn’t improve endothelial function in the short term. It seems that inflammatory markers play an important role in mediating the endothelial function in patients with AF. Endothelial function parameters are not a predictor of effective pharmacological cardioversion but can help in determination of patients with indications for oral anticoagulation.

IX. SPIS TABEL

Tabela 1. Skala ryzyka udaru $CHADS_2$.

Tabela 2. Skala ryzyka udaru CHA_2DS_2-VASc.

Tabela 3. Skala ryzyka udaru Framingham.

Tabela 4. Stężenia badanych markerów w surowicy krwi.

Tabela 5. Wybrane różnice stężeń badanych markerów w zależności od płci i obecności chorób współistniejących.

Tabela 6. Korelacje pomiędzy stężeniami badanych markerów a wiekiem, BMI, IMT, hsCRP, stężeniem cholesterolu całkowitego i parametrami echokardiograficznymi.

Tabela 7. Korelacje pomiędzy stężeniami badanych markerów funkcji śródbłonka.

Tabela 8. Korelacje pomiędzy stężeniem badanych markerów a wartością bFMD w czasie drugiego badania.

Tabela 9. Korelacje pomiędzy IMT a wiekiem, BMI, wartościami ciśnienia tętniczego i parametrami echokardiograficznymi.

Tabela 10. Porównanie średniego stężenia hsCRP w grupach wydzielonych na podstawie płci i chorób współistniejących.

Tabela 11. Korelacje pomiędzy średnim stężeniem hsCRP a wiekiem, wartościami ciśnienia tętniczego, BMI, IMT, stężeniem cholesterolu całkowitego i parametrami echokardiograficznymi.

Tabela 12. Porównanie wieku, płci, wskaźników antropometrycznych, częstości akcji serca, wartości ciśnienia tętniczego i wartości lipidogramu w grupach pacjentów, u których doszło do powrotu rytmu zatokowego lub utrwalenia AF.

Tabela 13. Porównanie chorób współistniejących i stosowanych używek u pacjentów, u których doszło do powrotu rytmu zatokowego i utrwalenia AF.

Tabela 14. Porównanie parametrów echokardiograficznych u pacjentów, u których doszło do powrotu rytmu zatokowego i utrwalenia AF.

Tabela 15. Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji logistycznej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na powrót rytmu zatokowego.

Tabela 16. Porównanie wyjściowych i kontrolnych stężeń badanych markerów w podgrupie pacjentów, u których doszło do powrotu rytmu zatokowego.

Tabela 17. Porównanie wyjściowych i kontrolnych stężeń badanych markerów w podgrupie pacjentów, u których doszło do przetrwania AF.

Tabela 18. Porównanie liczby punktów uzyskanych wg skal ryzyka udaru mózgu w podgrupach pacjentów, u których doszło do powrotu rytmu zatokowego lub przetrwania AF.

Tabela 19. Porównanie wyjściowych stężeń badanych markerów, bFMD i IMT w grupach wydzielonych na podstawie obecności wg $CHADS_2$ wskazań do przewlekłej doustnej antykoagulacji.

Tabela 20. Porównanie wyjściowych stężeń badanych markerów, bFMD i IMT w grupach wydzielonych na podstawie obecności wg CHA_2DS_2-VASc wskazań do przewlekłej doustnej antykoagulacji.

Tabela 21. Porównanie wyjściowych stężeń badanych markerów, bFMD i IMT w grupach wydzielonych na podstawie obecności wg Framingham wskazań do przewlekłej doustnej antykoagulacji.

Tabela 22. Czułość i swoistość testu badanych parametrów w przewidywaniu wskazań do przewlekłej doustnej antykoaguloterapii wraz z wartościami progowymi.

Tabela 23. Porównanie badanej grupy z danymi pacjentów dużych rejestrów migotania przedsionków.

Tabela 24. Wybrane badania porównujące stężenie vWf u pacjentów z AF i z rytmem zatokowym.

X. SPIS RYCIN

Ryc 1. Kolejne fazy badania bFMD.

Ryc 2. Badanie IMT tętnicy szyjnej wspólnej z wykorzystaniem oryginalnego oprogramowania aparatu GE Vivid 3 Ultrasound.

Ryc 3. Istotne różnice w stężeniach badanych markerów w zależności od stosowanych leków.

Ryc 4. Wartość bFMD w pierwszych godzinach napadu AF u pacjentów, u których doszło następnie do powrotu rytmu zatokowego lub utrwalenia AF.

Ryc 5. Wartość IMT u pacjentów, u których doszło do powrotu rytmu zatokowego lub utrwalenia AF.

Ryc 6. Wyjściowa wartość hsCRP u pacjentów, u których doszło do powrotu rytmu zatokowego lub utrwalenia AF.

Ryc 7. Średnia wartość hsCRP u pacjentów, u których doszło do powrotu rytmu zatokowego lub utrwalenia AF.

Ryc 8. Porównanie stężenia TRAIL u pacjentów, u których doszło do powrotu rytmu zatokowego lub utrwalenia AF.

Ryc 9. Porównanie stężeń hsCRP u pacjentów, u których doszło do powrotu rytmu zatokowego lub utrwalenia AF.

Ryc 10. Porównanie wartości bFMD u pacjentów, u których doszło do powrotu rytmu zatokowego lub utrwalenia AF.

Ryc 11. Rozkład liczby punktów uzyskanych wg CHADS2 w badanej grupie.

Ryc 12. Rozkład punktów uzyskanych wg CHA2DS2-VASc w badanej grupie.

Ryc 13. Rozkład liczby punktów wg Framingham w badanej grupie.

Ryc 14. Stężenie hsCRP w pierwszych godzinach napadu AF w przewidywaniu wskazań do przewlekłej doustnej antykoagulacji.

Ryc 15. Stężenie vWf w pierwszych godzinach napadu AF w przewidywaniu wskazań do przewlekłej doustnej antykoagulacji.

Ryc 16. Stężenie OPG w pierwszych godzinach napadu AF w przewidywaniu wskazań do przewlekłej doustnej antykoagulacji.

Ryc 17. Wartość IMT w przewidywaniu wskazań do przewlekłej doustnej antykoagulacji.

XI. PIŚMIENNICTWO:

1. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Europace 2006; 8: 651-745
2. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2010; 31: 2369-2429
3. Stewart S, Hart CL, Hole DJ i wsp. Population prevalence, incidence and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. Heart 2001; 86: 516-521
4. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A i wsp. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. Eur Heart J 2006; 27: 949-953
5. Charlemagne A, Blacher J, Cohen A i wsp. Epidemiology of atrial fibrillation in France: extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. Arch Cardiovasc Dis 2011; 104: 115-124
6. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. N Engl J Med 2012; 366:120-129
7. Braunwald E.: Shattuck lecture – cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. N Engl J Med 1997; 337: 1360-1369
8. Miyasaka Y., Barnes M.E., Gersh B.J.: Secular trends in incidence of atrial fibrillation In Olmsted County, Minnesota, 1980-2000, and implications on the projections for future prevalence. Circulation 2006; 114: 119-125
9. Greenlee RT, Vidaillet H. Recent progress in the epidemiology of atrial fibrillation. Curr Opin Cardiol 2005; 20: 7-14
10. Chen LY, Shen WK. Epidemiology of atrial fibrillation: a current perspective. Heart Rhythm 2007; 4: s1-6
11. Haft JI, Teichholtz LE. Echocardiographic and Clinical Risk Factors for Atrial Fibrillation in Hypertensive Patients With Ischemic Stroke. Am J Cardiol 2008; 102:1348 –1351
12. Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P. i wsp.: Lifetime risk for development of Atrial Fibrillation. The Framingham Heart Study. Circulation 2004; 110: 1042-1046

13. Asghar O, Alam U, Hayat SA i wsp. Obesity, Diabetes and Atrial Fibrillation; Epidemiology, Mechanisms and Interventions. Curr Cardiol Rev. 2012 Aug 17. [Epub ahead of print]
14. Dimitri H, Ng M, Brooks AG i wsp. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implications for atrial fibrillation. Heart Rhythm 2012; 9: 321-7
15. Shibata Y, Watanabe T, Osaka D i wsp. Impairment of pulmonary function is an independent risk factor for atrial fibrillation: the Takahata study. Int J Med Sci 2011; 8: 514-522
16. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS i wsp. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). Am Heart J 2010; 159: 1102-1107
17. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C i wsp. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. Circulation 2003; 108: 3006–3010
18. Friedrichs K, Klinke A, Baldus S. Inflammatory pathways underlying atrial fibrillation. Trends Mol Med 2011; 17: 556-563
19. Xiao J, Liang D, Chen Y-H. The Genetics of Atrial Fibrillation: From the Bench to the Bedside. Annu Rev Genomics Hum Genet 2011; 12: 73-96
20. Linssen GCM, Rienstra M, Jaarsma T i wsp. Clinical and prognostic effects of atrial fibrillation in heart failure patients with reduced and preserved left ventricular ejection fraction. Eur J Heart Fail 2011; 13: 1111-1120
21. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ i wsp Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. Am J Cardiol 1986; 57: 563–570
22. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J i wsp. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). Eur Heart J 2007; 28: 2803–2817
23. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, et al.: Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. Am J Cardiol 1998, 82: 2N–9N.
24. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991, 22: 983-988.
25. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr i wsp. Epidemiologic assessment of

chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. Neurology 1978; 28: 973–7.

26. Tayal AH, Tian M, Kelly KM i wsp. Atrial fibrillation detected by mobile cardiac outpatient telemetry in cryptogenic TIA or stroke. Neurology 2008; 71: 1696-701
27. Lin H.J., Wolf P.A., Kelly-Hayes M., Beiser A., Kase C., Benjamin E.J. i wsp.: Stroke severity in atrial fibrillation: the Framingham study. Stroke 1996; 27: 1760-176
28. Lamassa M., Di Carlo A., Pratucci G., i wsp.: Characteristics, outcome and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe. Stroke 2001; 32: 392-398
29. Knecht S, Oelschläger C, Duning T i wsp. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. Eur Heart J 2008; 29: 2125-32
30. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP i wsp. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2002; 347: 1825-33.
31. Hart RG, Benavente O, McBride R i wsp. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. Ann Intern Med 1999; 131: 492-501.
32. European Atrial Fibrillation Trial Study Group Secondary Prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. Lancet 1993; 342: 1255-1262
33. Laupacis A, Boysen G, Connolly S i wsp. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch Intern Med 1994; 154: 1449-1457
34. Hart RG, Pearce LA, McBride R i wsp. Factors Associated With Ischemic Stroke During Aspirin Therapy in Atrial Fibrillation: Analysis of 2012 Participants in the SPAF I -III Clinical Trials. Stroke 1999; 30; 1223-1229
35. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007; 146: 857–67.
36. Hart RG, Eikelboom JW. Reducing the risk of recurrent stroke in patients with AF. Lancet Neurol 2012; 11: 479-481.

37. Dittrich HC, Pearce LA, Asinger RW i wsp. Left atrial diameter in nonvalvular atrial fibrillation: an echocardiographic study. Am Heart J 1999; 137: 494-499.
38. Goldman ME, Pearce LA, Hartz RG i wsp. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] Study). J Am Soc Echocardiogr 1999; 12: 1080-1087.
39. Asinger RW, Koehler J, Pearce LA i wsp. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: II. Dense spontaneous echocardiographic contrast (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] Study). J Am Soc Echocardiogr 1999; 12: 1088-1096.
40. Blackshear JL, Pearce LA, Hart RG i wsp. Aortic plaque in atrial fibrillation: prevalence, predictors and thromboembolic implications. Stroke 1999; 30: 834-840
41. Rewiuk K., Grodzicki T. Migotanie przedsionków jako problem ludzi starszych. Kardiol Pol 2009; 67 (supl 4): 9-16
42. Mant J, Hobbs R, Fletcher K i wsp. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370: 493–503
43. Berthold HK. New oral anticoagulants for the prevention of stroke : Open questions in geriatric patients. Z Gerontol Geriatr 2012; 45: 498-504.
44. Boyd AC, McKay T, Nasibi S i wsp. Left ventricular mass predicts left atrial appendage thrombus in persistent atrial fibrillation. Eur Heart J – Cardiovasc Imaging 2013; 14: 269–275
45. Tsang T.S., Gersh B.J., Appleton C.P. i wsp.: Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1636-1644
46. Pedersen O.D., Søndergaard P., Nielsen T. i wsp.: Atrial fibrillation, ischaemic heart disease, and the risk of death in patients with heart failure. Eur Heart J 2006; 27: 2866-2870
47. Van Walraven C, Hart RG, Singer DE i wsp. Oral anticoagulation vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. JAMA 2002; 288: 2441-2448

48. Hughes M, Lip GYH. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: A systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. Thromb Haemost 2008; 99: 295–304
49. Lane DA, Lip GYH. Female gender is a risk factor for stroke and thromboembolism in atrial fibrillation patients. Thromb Haemost 2009; 101: 802–805
50. Lisabeth L, Bushnell C. Stroke risk in women: the role of menopause and hormone therapy. Lancet Neurol 2012; 11: 82–91
51. Lip GYH, 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. Chest 2010; 137: 263-272
52. Wang T.J., Massaro J.M., Levy D. i wsp. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. JAMA 2003; 290: 1049-1056
53. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F i wsp. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2012 Aug 24.
54. Pollick C, Taylor D. Assessment of left atrial appendage function by transesophageal echocardiography. Implications for the development of thrombus. Circulation 1991; 84: 223–31.
55. Handke M, Harloff A, Hetzel A i wsp. Left atrial appendage fl ow velocity as a quantitative surrogate parameter for thromboembolic risk: determinants and relationship to spontaneous echocontrast and thrombus formation - a transesophageal echocardiographic study in 500 patients with cerebral ischemia. J Am Soc Echocardiogr 2005; 18: 1366–72.
56. Keren G, Etzion T, Sherez J i wsp. Atrial fibrillation and atrial enlargement in patients with mitral stenosis. Am Heart J 1987; 114: 1146–55.
57. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR i wsp. Left atrial size and the risk of ischemic stroke in an ethnically mixed population. Stroke 1999; 30: 2019–24.
58. Manning WJ, Silverman DI, Waksmonski CA i wsp. Prevalence of residual left atrial thrombi among patients with acute thromboembolism and newly recognized atrial fibrillation. Arch Intern Med 1995; 155: 2193-2198

59. Khan IA. Atrial stunning: determinants and cellular mechanisms. Am Heart J 2003; 145: 787-794
60. Wang YC, Lin JL, Hwang JJ, et al. Left atrial dysfunction in patients with atrial fibrillation after successful rhythm control for >3 months. Chest 2005; 128: 2551–56.
61. Chang YJ, Ryu SJ, Lin SK. Carotid artery stenosis in ischemic stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation. Cerebrovasc Dis. 2002;13(1):16-20.
62. Kanter MC, Tegeler CH, Pearce LA i wsp. Carotid stenosis in patients with atrial fibrillation. Prevalence, risk factors and relationship to stroke in the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Arch Intern Med 1994; 154: 1372-1377
63. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm cohort of atrial fibrillation. Eur Heart J 2010; 31: 967-975
64. Thibault B, Talajic M, Dubuc M i wsp. Thromboembolic events occur despite sinus rhythm maintenance in patients treated for atrial fibrillation: The Canadian Trial of Atrial Fibrillation experience. Can J Cardiol. 2004; 20: 195-199.
65. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. Br J Haemat 2008; 143: 180–190
66. Blann AD. How a Damaged Blood Vessel Wall Contributes to Thrombosis and Hypertension. Pathophysiol Haemost Thromb 2003/2004; 33: 445-448.
67. Chung I, Lip GYH. Virchow's Triad Revisited: Blood Constituents. Pathophysiol Haemost Thromb 2003/2004; 33: 449-454.
68. Lowe GDO. Virchow's Triad Revisited: Abnormal Flow. Pathophysiol Haemost Thromb 2003/2004; 33: 455-457.
69. Watson T, Shantsila E, Lip GYH. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. Lancet 2009; 373: 155–66
70. Choudhury A, Lip GYH. Atrial Fibrillation and the Hypercoagulable State:From Basic Science to Clinical Practice. Pathophysiol Haemost Thromb 2003/2004; 33: 282-289
71. Fatkin D., Herbert E., Feneley M.P.: Hematologic correlates of spontaneous echo contrast in patients with atrial fibrillation and implications for thromboembolic risk. Am. J Cardiol 1994;73:672-676
72. Black I.W., Chesterman C.N., Hopkins A.P., Lee L.C.L., Chong B.H., Walsh W.F.: Hematologic correlates of left atrial spontaneous echo contrast and

thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 1993; 21: 451-457

73. Gustafsson C., Blomback M., Britton M., Hamsten A., Svensson J.: Coagulation factors and the increased risk of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke 1990; 21: 47-51
74. Li-Saw-Hee F.L., Foo L., Blann A., Goldsmith I., Lip G.Y.H.: Indexes of hypercoagulability measured in peripheral blood reflect levels in intracardiac blood in patients with atrial fibrillation secondary to mitral stenosis. Am J Cardiol 1999; 83: 1206-1209.
75. Mondillo S., Sabatini L., Agricola E., Ammaturo T., Guerrini F., Barbati R. i wsp: Correlation between left atrial size, prothrombotic state and markers of endothelial dysfunction in patients with lone atrial fibrillation. Int J Cardiol 2000; 75:227-232
76. Feng D., D'Agostino R.B., Silbershatz H., Lipinska I., Massaro J., Levy D. i wsp: Hemostatic state and atrial fibrillation (The Framingham Offspring Study). Am J Cardiol 2001; 87: 168-171
77. Kumagai K., Fukunami M., Ohmori M., Kitabatake A., Kamada T., Hoki N.: Increased intracardiovascular clotting in patients with chronic atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 1990; 16: 377-380
78. Li-Saw-Hee F.L., Blann A., Lip G.Y.H.: Effect of degree of blood pressure on the hypercoagulable state in chronic atrial fibrillation. Am J Cardiol 2000;86: 795-797
79. Sohara H., Amitani S., Kurose M., Miyahara K.: Atrial fibrillation activates platelets and coagulation in a time-dependent manner: a study in patients with paroxysmal atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 1997;29:106 112
80. Li-Saw-Hee F.L., Blann A.D., Gurney D., Lip G.Y.H.: Plasma von Willebrand factor, fibrinogen and soluble P-selectin levels in paroxysmal, persistent and permanent atrial fibrillation. Effects of cardioversion and return of left atrial function. Eur Heart J 2001; 22:1741-1747
81. Giansante C., Fiotti N., Miccio M., Altamura N., Salvi R., Guarnieri G.: Coagulation indicators in patients with paroxysmal atrial fibrillation: effects of electrical and pharmacologic cardioversion. Am. Heart J 2000; 140: 423-429
82. Lip G.Y.H., Lip P.L., Zarifis J., Watson R.D.S., Bareford D., Lowe G.D.O. i wsp.: Fibrin D-dimer and β-thromboglobulin as markers of thrombogenesis and

platelet activation in atrial fibrillation. Effects of introducing ultra-low-dose warfarin and aspirin. Circulation 1996; 94: 425-431

83. Mitusch R., Siemens H.J., Garbe M., Wagner T., Sheikhzadeh A., Diederich K.W.: Detection of a hypercoagulable state in nonvalvular atrial fibrillation and the effect of anticoagulant therapy. Thromb Haemost 1996; 75: 219-223
84. Rewiuk K, Ochmański W, Grodzicki T. Nadkrzepliwość w migotaniu przedsionków. Folia Cardiologica 2002; 9: 277-283
85. Freestone B, Lip GYH. The endothelium and atrial fibrillation. The prothrombotic state revisited. Hämostaseologie 2008; 28: 207–212
86. Flammer AJ, Lüscher TF. Three decades of endothelium research. From the detection of nitric oxide to the everyday implementation of endothelial function measurements in cardiovascular diseases. Swiss Med Wkly. 2010; 140: w13122
87. Félétou M. The Endothelium: Part 1: Multiple Functions of the Endothelial Cells—Focus on Endothelium-Derived Vasoactive Mediators. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2011.
88. vanHinsbergh VWM. Endothelium - role in regulation of coagulation and inflammation. Semin Immunopathol 2012; 34: 93–106
89. Muller WA. Mechanisms of Transendothelial Migration of Leukocytes. Circ Res. 2009; 105: 223–230
90. Trepels T, Zeiher AM, Fichtlscherer S. The Endothelium and Inflammation. Endothelium 2006; 13 :423–429
91. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of Endothelial Function for the Clinical Cardiologist. Circulation. 2002;105:546-549
92. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial Function and Dysfunction : Testing and Clinical Relevance. Circulation. 2007; 115: 1285-1295
93. Roquer J, Segura T, Serena J i wsp. Endothelial Dysfunction, Vascular Disease and Stroke: The ARTICO Study. Cerebrovasc Dis 2009; 27(suppl 1): 25–37.
94. Förstermann U, Münzel T. Endothelial Nitric Oxide Synthase in Vascular Disease : From Marvel to Menace. Circulation. 2006; 113: 1708-1714
95. Govers R, Rabelink TJ. Cellular regulation of endothelial nitric oxide synthase. Am J Physiol Renal Physiol 2001;280:F193-F206.
96. Corson MA, James NL, Latta SE, et al: Phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase in response to fluid shear stress. Circ Res 1996;79:984-991.

97. Gryglewski RJ. Prostacyclin among prostanoids. Pharmacological Reports 2008; 60: 3-11
98. Deanfield J, Donald A, Ferri C. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: A statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. Journal of Hypertension 2005, 23:7–17
99. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2011; 18: 775–789
100. Vischer UM. Von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. J Thromb Haemost 2006; 4: 1186–93
101. Denis CV, Lenting PJ. Von Willebrand factor: at the crossroads of bleeding and thrombosis. Int J Hematol 2012; 95: 353–361
102. Ruggeri ZM. Platelet adhesion under flow. Microcirculation. 2009; 16: 58–83.
103. De Meyer SF, Stoll G, Wagner DD i wsp. Von Willebrand factor: an emerging target in stroke therapy. Stroke. 2012; 43: 599-606
104. Roldan V, Marin F, Lip GYH i wsp. Soluble E-selectin in cardiovascular disease and its risk factors. A review of the literature. Thromb Haemost 2003; 90: 1007–20
105. Doroszko A, Andrzejak R, Szuba A. Dysfunkcja śródbłonka i ADMA w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Arterial Hypertension 2008; 12: 224–237
106. Zannettino ACW, Holding CA, Diamond P i wsp. Osteoprotegerin (OPG) Is Localized to the Weibel-Palade Bodies of Human Vascular Endothelial Cells and Is Physically Associated With von Willebrand Factor. J Cell Physiol 2005; 204: 714–723
107. Corallini F, Rimondi E, Secchiero P. TRAIL and osteoprotegerin: a role in endothelial physiopathology? Front Biosc 2008; 13: 135-147.
108. Van Campenhout A, Golledge J. Osteoprotegerin, vascular calcification and atherosclerosis. Atherosclerosis 2009; 204: 321–329
109. Blázquez-Medela AM, García-Ortiz L, Gómez-Marcos MA. Osteoprotegerin is associated with cardiovascular risk in hypertension and/or diabetes. Eur J Clin Invest 2012; 42: 548–556

110. Wilson AM, Ryan MC, Boyle AJ. The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: Risk marker or pathogen. Int J Cardiol 2006; 106: 291 – 297

111. Calabro P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. Circulation 2003; 108(16): 1930-2.

112. Ferri C, Croce G, Cofini V. C-Reactive Protein: Interaction with the Vascular Endothelium and Possible Role in Human Atherosclerosis. Curr Pharm Des 2007; 13: 1631-1645

113. Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B i wsp. The long pentraxin PTX3 in vascular pathology. Vasc Pharm 2006; 45: 326–330

114. Inoue K, Kodama T, Daida H. Pentraxin 3: A Novel Biomarker for Inflammatory Cardiovascular Disease. Int J Vasc Med 2012; 2012: 657025. Epub 2012 Jan 4.

115. Ryu WS, Lee SH, Kim CK i wsp. Pentraxin 3: a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke. Int J Stroke 2010; 5 (Suppl 2): 334

116. Poredos P, Jezovnik MK. Testing endothelial function and its clinical relevance. J Atheroscler Thromb. 2013; 20: 1-8

117. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M.: Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111-1115

118. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ i wsp. Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery: A Report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 257– 265.

119. Sun D, Huang A, Smith CJ, et al. Enhanced release of prostaglandins contributes to flow-induced arteriolar dilatation in eNOS knockout mice. Circ Res 1999; 85: 288–93

120. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C i wsp. Endothelium dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. J Am Coll Cardiol 1994, 24: 1468–1474.

121. Laclaustra M, Frangi AF, Frangi AG i wsp. Association of endothelial function and vascular data with LDL-c and HDL-c in a homogeneous population

of middle-aged, healthy military men: Evidence for a critical role of optimal lipid levels. Int J Cardiol 2008, 125: 376–382.

122. Westfal B, Kasprzak JD. Zastosowanie kliniczne oceny funkcji śródbłonka i grubości kompleksu błona środkowa-błona wewnętrzna (IMT) tętnic szyjnych. Kardiol Pol 2005; 63: 685-692

123. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL. Predictive Value of Brachial Flow-Mediated Dilation for Incident Cardiovascular Events in a Population-Based Study: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Circulation 2009; 120: 502–509

124. Wierzbicka-Chmiel J, Mizia-Stec K, Haberka M i wsp. The relationship between cardiovascular risk estimated by use of SCORE system and intima media thickness and flow mediated dilatation in a low risk population. Cardiology J 2009; 16: 407–412

125. Fitch KV, Stavrou E, Looby SE i wsp. Associations of Cardiovascular Risk Factors with Two Surrogate Markers of Subclinical Atherosclerosis: Endothelial Function and Carotid Intima Media Thickness. Atherosclerosis 2011; 217: 437–440

126. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S i wsp. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004–2006). Cerebrovasc Dis 2007; 23: 75–80

127. Urbina EM, Srinivasan SR, Tang R, Bond MG, Kieltyka L, Berenson GS. Impact of multiple coronary risk factors on the intima-media thickness of different segments of carotid artery in healthy young adults (The Bogalusa Heart Study). Am J Cardiol 2002; 90: 953–958

128. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC): 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2007: 28: 1462–1536

129. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice: European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Eur Heart J 2012; 33: 1635–1701

130. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA i wsp. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older

adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med 1999; 340: 14–22

131. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2007; 28: 1598–1660

132. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G i wsp. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. Eur J Heart Fail 2008; 10: 933–989

133. National Heart, Lung, and Blood Institute in cooperation with The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. http://www.nhlbi.nih.gov/

134. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. Nadciśnienie Tętnicze 2008; 12: 317–342

135. Kasprzak JD, Hoffman P, Płońska E i wsp. Echokardiografia w praktyce klinicznej – Standardy Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2007. Kardiol Pol 2007; 65: 1142-1162

136. Tracz W, Podolec P, Hoffman P. Echokardiografia praktyczna – tom II. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005.

137. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A i wsp. Prevalence, age distribution and gender in patients with atrial fibrillation; analysis and implications. Arch Intern Med 1995; 155: 469–473.

138. Lévy S, Maarek M, Coumel P i wsp. Characterization of Different Subsets of Atrial Fibrillation in General Practice in France: the ALFA Study. Circulation 1999; 99: 3028-3035.

139. Go AS, Hylek EM, Phillips KA i wsp. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001; 285: 2370-5.

140. Alam M, Bandeali SJ, Shahzad SA i wsp. Real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation (REALISE-AF): results of an international observational registry. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2012; 10: 283-91.

141. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ i wsp. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Eur Heart J. 2005; 26: 2422-34
142. The GISS. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 360: 1606–17.
143. Hohnloser SH, Crijns HJGM, van Eickels M i wsp. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 360: 668–78.
144. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S i wsp. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139–51.
145. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C i wsp. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 364: 806–17.
146. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J i wsp. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 883–91.
147. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ i wsp. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 981–92.
148. Flaker GC, Belew K, Beckman K i wsp. Asymptomatic atrial fibrillation: demographic features and prognostic information from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. Am Heart J. 2005; 149: 657-663
149. Atarashi H, Inoue H, Okumura K i wsp. Present status of anticoagulation treatment in Japanese patients with atrial fibrillation: a report from the J-RHYTHM Registry. Circ J 2011; 75: 1328–33.
150. Akao M, Chun YH, Wada H i wsp. Current status of clinical background of patients with atrial fibrillation in a community-based survey: The Fushimi AF Registry. J Cardiol 2013; 61: 260–266
151. Rewiuk K., Bednarz S., Faryan P i wsp.: Rozpowszechnienie i jakość profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych z migotaniem przedsionków. Folia Cardiologica 2003; 10: 633-640
152. Lip GY, Lowe GD, Rumley A i wsp. Increased markers of thrombogenesis in chronic atrial fibrillation: effects of warfarin treatment. Br Heart J. 1995; 73: 527-33.
153. Lip GYH, Blann AD. vonWillebrand factor and its relevance to cardiovascular disorders. BMJ 1995; 74: 580-583

154. Conway DS, Pearce LA, Chin BS i wsp. Plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 1321 patients with nonvalvular atrial fibrillation: relationship to stroke risk factors. Circulation. 2002; 106: 1962-7.

155. Lip GY, Pearce LA, Chin BS i wsp. Effects of congestive heart failure on plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin concentrations in patients with non-valvular atrial fibrillation. Heart. 2005; 91: 759-63.

156. Freestone B, Gustafsson F, Chong AY i wsp. Influence of atrial fibrillation on plasma von Willebrand factor, soluble E-selectin, and N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels in systolic heart failure. Chest. 2008; 133: 1203-8.

157. Varughese GI, Patel JV, Tomson J. Effects of blood pressure on the prothrombotic risk in 1235 patients with non-valvular atrial fibrillation. Heart 2007; 93: 495–499

158. Hou J, Liang Y, Gai X i wsp. The impact of acute atrial fibrillation on the prothrombotic state in patients with essential hypertension. Clin Bioch 2010; 43: 1212–1215

159. Conway DS, Heeringa J, Van Der Kuip DA i wsp. Atrial fibrillation and the prothrombotic state in the elderly: the Rotterdam Study. Stroke. 2003; 34: 413-7.

160. Yamamoto K, Ikeda U, Seino Y i wsp. Coagulation activity is increased in the left atrium of patients with mitral stenosis. J Am Coll Cardiol 1995; 25:107–112.

161. Heppell RM, Berkin KE, McLenachan i wsp. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation. Heart 1997; 77: 407–411.

162. Freestone B, Chong AY, Nuttall S i wsp. Soluble E-selectin, von Willebrand factor, soluble thrombomodulin, and total body nitrate/nitrite product as indices of endothelial damage/dysfunction in paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation. Chest. 2007; 132: 1253-1258.

163. Freestone B, Chong AY, Nuttall S i wsp. Impaired flow mediated dilatation as evidence of endothelial dysfunction in chronic atrial fibrillation: Relationship to plasma von Willebrand factor and soluble E-selectin levels. Thromb Res 2008; 122: 85–90.

164. Roldan V, Marin F, Blann AD i wsp. Interleukin-6, endothelial activation and thrombogenesis in chronic atrial fibrillation. Eur Heart J 2003;24:1373-1380.

165. Blann AD. Endothelial cell activation, injury, damage and dysfunction: separate entities or mutual terms. Blood Coagul Fibrinol 2000; 11: 623–30.

166. Goette A, Hammwöhner M, Bukowska A. The impact of rapid atrial pacing on ADMA and endothelial NOS. Int J Cardiol 2012; 154: 141–146

167. Cengel A, Sahinarslan A, Biberoglu G i wsp. Asymmetrical dimethylarginine level in atrial fibrillation. Acta Cardiol 2008; 63: 33-37

168. Bełtowski J, Kedra A. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a target for pharmacotherapy. Pharmacol Rep 2006; 58: 159-78.

169. Horowitz JD, Heresztyn T. An overview of plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in health and disease and in clinical studies: Methodological considerations. J Chromatogr B 2007; 851: 42–50

170. Surdacki A. L-arginine analogs--inactive markers or active agents in atherogenesis? Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 2008; 6: 302-11.

171. Schulze F, Carter AM, Schwedhelm E i wsp. Symmetric dimethylarginine predicts all-cause mortality following ischemic stroke. Atherosclerosis 2010; 208: 518–523

172. Schwedhelm E, Xanthakis V, Maas R i wsp. Plasma symmetric dimethylarginine reference limits from the Framingham offspring cohort. Clin Chem Lab Med 2011; 49: 1907–1910

173. Schnabel RB, Larson MG, Yamamoto JF i wsp. Relation of Multiple Inflammatory Biomarkers to Incident Atrial Fibrillation. Am J Cardiol 2009; 104: 92–96

174. Cao H, Li Q, Li M i wsp. Osteoprotegerin/RANK/RANKL axis and atrial remodeling in mitral valvular patients with atrial fibrillation. Int J Cardiol. 2013; 166: 702-8

175. Cao H, Wang J, Xi L i wsp. Dysregulated Atrial Gene Expression of Osteoprotegerin/Receptor Activator of Nuclear Factor-κB (RANK)/RANK Ligand Axis in the Development and Progression of Atrial Fibrillation. Circ J 2011; 75: 2781 – 2788

176. Kilińska L, Bogdański P, Miller-Kasprzak E i wsp. Ocena stężenia osteoprotegeryny i wybranych markerów stanu zapalnego u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym. Arterial Hypertension 2010; 14: 375–380
177. Osmancik P, Peroutka Z, Budera P i wsp. Decreased apoptosis following successful ablation of atrial fibrillation. Cardiology 2010; 116: 302–307
178. Pritzker LB, Scatena M, Giachelli CM. The Role of Osteoprotegerin and Tumor Necrosis Factor-related Apoptosis-inducing Ligand in Human Microvascular Endothelial Cell Survival. Mol Biol Cell 2004; 15: 2834–2841
179. Ohbayashi H, Miyazawa C, Miyamoto K. Pitavastatin improves plasma pentraxin 3 and arterial stiffness in atherosclerotic patients with hypercholesterolemia. J Atheroscler Thromb 2009; 16: 490-500.
180. Nikitovic D, Zacharis EA, Manios EG i wsp. Plasma Levels of Nitrites/Nitrates in Patients with Chronic Atrial Fibrillation are Increased after Electrical Restoration of Sinus Rhythm. J Interv Card Electrophysiol 2002; 7: 171–176
181. Marin F, Roldan V, Climent VE i wsp. Plasma von Willebrand factor, soluble thrombomodulin, and fibrin D-dimer concentrations in acute onset nonrheumatic atrial fibrillation. Heart 2004; 90: 1162–1166
182. Freestone B, Chong AY, Blann AD i wsp. The effects of direct current cardioversion for persistent atrial fibrillation on indices of endothelial damage/dysfunction. Thromb Res 2006; 118: 479-485
183. Coll-Vinent B, Monteagudo J, Miro O i wsp. Transient endothelial dysfunction is present shortly after cardioversion in patients with lone atrial fibrillation. Thromb Res 2006; 117: 235-240
184. Deftereos S, Giannopoulos G, Kossyvakis C i wsp. Association of post-cardioversion transcardiac concentration gradient of soluble tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (sTRAIL) and inflammatory biomarkers to atrial fibrillation recurrence. Clin Biochem. 2013 Feb 24. pii: S0009-9120(13)00062-3. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.02.003. [Epub ahead of print]
185. Skalidis EI, Zacharis EA, Tsetis DK i wsp. Endothelial Cell Function During Atrial Fibrillation and After Restoration of Sinus Rhythm. Am J Cardiol 2007; 99: 1258 –1262

186. Bots ML, Westerink J, Rabelink TJ i wsp. Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD response. Eur Heart J 2005; 26: 363–368

187. Guazzi M, Belletti S, Lenatti L i wsp. Effects of cardioversion of atrial fibrillation on endothelial function in hypertension or diabetes. Eur J Clin Invest 2007; 37: 26–34

188. Chlumský I, Charvát J. Endothelial dysfunction, distensibility and intima-media thickness and aetiology of stroke. J Int Med Res 2005; 33: 555-61.

189. Heeringa J, van der Kuip DAM, Hofman A i wsp. Subclinical Atherosclerosis and Risk of Atrial Fibrillation. The Rotterdam Study. Arch Intern Med 2007; 167: 382-387

190. Chen LY, Foo DC, Wong RC i wsp. Increased carotid intima-media thickness and arterial stiffness are associated with lone atrial fibrillation. Int J Cardiol. 2013 Apr 25. pii: S0167-5273(13)00618-9. doi: 10.1016/ j.ijcard.2013.04.034. [Epub ahead of print]

191. Cuspidi C, Meani S, Valerio C i wsp. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never-treated essential hypertensive individuals. J Hypertens 2005; 23: 1589–1595

192. Engström G, Melander O, Hedblad B. Carotid Intima-Media Thickness, Systemic Inflammation, and Incidence of Heart Failure Hospitalizations. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009; 29: 1691-1695

193. Lunder M, Janic M, Kejzar N i wsp. Associations among different functional and structural arterial wall properties and their relations to traditional cardiovascular risk factors in healthy subjects: a cross-sectional study. BMC Cardiovascular Disorders 2012; 12: 29-37

194. Yan RT, Anderson TJ, Charbonneau F i wsp. Relationship between carotid artery intima-media thickness and brachial artery flow-mediated dilation in middle-aged healthy men. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1980-1986.

195. Chung MK, Martin DO, Sprecher D i wsp. C-Reactive Protein Elevation in Patients With Atrial Arrhythmias: Inflammatory Mechanisms and Persistence of Atrial Fibrillation. Circulation 2001; 104: 2886-2891

196. Thambidorai SK, Parakh K, Martin DO i wsp. Relation of C-reactive protein correlates with risk of thromboembolism in patients with atrial fibrillation. Am J Cardiol 2004; 94: 805-807.

197. Boos CJ, Anderson RA, Lip GYH. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? Eur Heart J 2006; 27: 136–149

198. Jarvisalo MJ, Harmoinen A, Hakanen M i wsp. Elevated serum C-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002:1323-1328.

199. Wang TJ, Nam BH, Wilson PW i wsp. Association of C-reactive protein with carotid atherosclerosis in men and women: the Framingham Heart Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002:1662-1667.

200. Benbir G, Bozluolcay M, Ince B. Is the level of C-reactive protein correlated with the extent of carotid atherosclerosis? Acta Neurol Belg 2005; 105: 73-80.

201. Pisters R, Nieuwlaat R, Prins MH i wsp. Clinical correlates of immediate success and outcome at 1-year follow-up of real-world cardioversion of atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Europace 2012; 14: 666–674

202. Yasushi K, Masayuki Y, Konomi S i wsp. Investigation of the Predictors of Transition to Persistent Atrial Fibrillation in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation. Clin Cardiol 2002; 25: 69–75

203. Parkash R, Green MS, Kerr CR i wsp. The association of left atrial size and occurrence of atrial fibrillation: A prospective cohort study from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. Am Heart J 2004; 148: 649–54

204. Efremidis M, Alexanian IP, Oikonomou D i wsp. Predictors of atrial fibrillation recurrence in patients with long-lasting atrial fibrillation. Can J Cardiol 2009; 25: e119-e124.

205. Conway DS, Buggins P, Hughes E i wsp. Predictive Value of Indexes of Inflammation and Hypercoagulability on Success of Cardioversion of Persistent Atrial Fibrillation. Am J Cardiol 2004; 94: 508–510

206. Tveit A, Seljeflot I, Grundvold I i wsp. Levels of PAI-1 and outcome after electrical cardioversion for atrial fibrillation. Thromb Res 2008; 121: 447–453

207. Freynhofer MK, Bruno V, JaraiR i wsp. Levels of von Willebrand factor and ADAMTS13 determine clinical outcome after cardioversion for atrial fibrillation. Thromb Haemost 2011; 105: 435–443

208. Liu T, Li G, Li L i wsp. Association Between C-Reactive Protein and Recurrence of Atrial Fibrillation After Successful Electrical Cardioversion. A Meta-Analysis. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 1642–1648

209. Kim SK, Pak HN, Park JH i wsp. Clinical and serological predictors for the recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. Europace 2009; 11: 1632-1638

210. Watanabe H, Tanabe N, Yagihara N i wsp. Association Between Lipid Profile and Risk of Atrial Fibrillation – Niigata Preventive Medicine Study. Circ J 2011; 75: 2767 – 2774

211. Kaminski G, Makowski K, Michałkiewicz D i wsp. The influence of subclinical hyperthyroidism on blood pressure, heart rate variability, and prevalence of arrhythmias. Thyroid. 2012; 22: 454-60

212. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML i wsp. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. BMJ 2012; 345: e7895

213. Asvold BO, Vatten LJ, Nilsen TI i wsp. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study. Eur J Endocrinol 2007; 156: 181-186

214. Güder G, Frantz S, Bauersachs J i wsp. Reverse Epidemiology in Systolic and Nonsystolic Heart Failure : Cumulative Prognostic Benefit of Classical Cardiovascular Risk Factors. Circ Heart Fail 2009; 2: 563-571

215. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T i wsp. Reverse Epidemiology of Conventional Cardiovascular Risk Factors in Patients With Chronic Heart Failure. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1439–1444

216. Koton S, Molshatzki N, Bornstein NM i wsp. Low Cholesterol, Statins and Outcomes in Patients with First-Ever Acute Ischemic Stroke. Cerebrovasc Dis 2012; 34: 213–220

217. Conway DS, Pearce LA, Chin BS 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

218. Roldan V, Marin F, Garcia-Herola A i wsp. Correlation of plasma von Willebrand factor levels, an index of endothelial damage/dysfunction, with two

point-based stroke risk stratification scores in atrial fibrillation. Thromb Res 2005; 116: 321-325

219. Lip GYH, Lane D, Van Walraven C i wsp. Additive Role of Plasma von Willebrand Factor Levels to Clinical Factors for Risk Stratification of Patients With Atrial Fibrillation. Stroke 2006; 37: 2294-2300.

220. Ehrlich JR, Kaluzny M, Baumann S i wsp. Biomarkers of structural remodelling and endothelial dysfunction for prediction of cardiovascular events or death in patients with atrial fibrillation. Clin Res Cardiol 2011; 100: 1029–1036

221. Nybo M, Johnsen SP, Dethlefsen C i wsp. Lack of Observed Association between High Plasma Osteoprotegerin Concentrations and Ischemic Stroke Risk in a Healthy Population. Clinical Chemistry 2008; 54: 1969–1974

222. Mogelvang R, Haahr-Pedersen S, Bjerre M i wsp. Osteoprotegerin improves risk detection by traditional cardiovascular risk factors and hsCRP. Heart 2013; 99: 106–110

223. Lip GYH, Patel JV, Hughes E i wsp. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Soluble CD40 Ligand as Indices of Inflammation and Platelet Activation in 880 Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Relationship to Stroke Risk Factors, Stroke Risk Stratification Schema, and Prognosis. Stroke 2007; 38: 1229-1237

224. Ederhy S, Di Angelantonio E, Dufaitre G i wsp. C-reactive protein and transesophageal echocardiographic markers of thromboembolism in patients with atrial fibrillation. Int J Cardiol 2012; 159: 40–46

225. Huang PH, Chen JW, Lu TM i wsp. Combined Use of Endothelial Function Assessed by Brachial Ultrasound and High-sensitive C-reactive Protein in Predicting Cardiovascular Events. Clin Cardiol 2007; 30: 135–140

		vWf_1		$sE\text{-}selektyna_1$		$ADMA_1$		$SDMA_1$	
		Me [Q1; Q3]	p	Me [Q1; Q3]	p	Me [Q1; Q3]	p	Me [Q1; Q3]	p
płeć męska	tak	118,6 [93,2; 186,3]	0,18	11,21 [8,40; 17,82]	0,39	0,64 [0,53; 0,74]	0,11	0,66 [0,58; 1,11]	0,82
	nie	163,2 [118,1; 211,3]		10,89 [7,58; 14,55]		0,67 [0,60; 0,79]		0,69 [0,58; 0,87]	
nadciśnienie tętnicze	tak	149,9 [106,2; 213,4]	0,03	11,17 [8,32; 15,06]	0,16	0,66 [0,58; 0,75]	0,34	0,67 [0,61; 1,10]	0,03
	nie	106,4 [86,3; 124,2]		8,40 [8,06; 11,45]		0,61 [0,51; 0,74]		0,58 [0,48; 0,67]	
niewydolność serca	tak	170,9 [119,9; 222,2]	0,10	10,53 [8,64; 15,78]	0,79	0,72 [0,58; 0,74]	0,42	0,92 [0,63; 1,11]	0,02
	nie	124,2 [96,1; 194,4]		11,06 [7,95; 14,58]		0,66 [0,55; 0,74]		0,66 [0,53; 0,79]	
ChNS	tak	170,55 [106,2; 215,4]	0,06	10,44 [7,58; 14,59]	0,19	0,63 [0,57; 0,74]	0,66	0,71 [0,62;1,01]	0,17
	nie	119,4 [95,1; 144,2]		11,93 [8,49; 18,10]		0,67 [0,55; 0,75]		0,64 [0,53; 0,73]	
przebyty zawał serca	tak	167,7 [82,3; 206,0]	0,97	10,48 [7,07; 12,00]	0,30	0,58 [0,51; 0,70]	0,18	0,70 [0,64; 0,86]	0,47
	nie	134,2 [103,7; 210,1]		11,21 [8,06; 15,22]		0,67 [0,57; 0,74]		0,66 [0,57; 0,74]	
wada mitralna	tak	133,9 [103,7; 222,2]	0,45	8,76 [7,58; 10,99]	0,07	0,66 [0,52; 0,73]	0,46	0,66 [0,55; 1,10]	0,99
	nie	136,5 [96,1; 198,6]		12,76 [8,40; 15,22]		0,66 [0,57; 0,76]		0,66 [0,57; 0,76]	
cukrzyca	tak	170,9 [120,7; 222,2]	0,12	10,53 [8,06; 12,97]	0,44	0,58 [0,49; 0,72]	0,08	0,63 [0,53; 0,79]	0,41
	nie	126,4 [96,1; 203,0]		11,33 [8,28; 14,95]		0,67 [0,58; 0,76]		0,66 [0,61; 1,01]	
POChP	tak	172,85 [111,1; 268,2]	0,43	12,54 [10,44; 13,33]	0,52	0,73 [0,67; 0,76]	0,20	1,01 [0,66; 1,42]	0,15
	nie	134,3 [100,0; 206,6]		10,79 [7,84; 14,95]		0,65 [0,56; 0,74]		0,66 [0,57; 0,74]	
niewydolność nerek	tak	204,05 [142,2; 243,9]	0,16	8,91 [8,35; 9,90]	0,31	0,67 [0,54; 0,85]	0,92	1,24 [0,95; 1,52]	0,01
	nie	134,2 [97,5; 203,0]		11,21 [8,06; 14,95]		0,66 [0,56; 0,74]		0,66 [0,55; 0,87]	
udar mózgu	tak	177,4 [119,9; 215,4]	0,52	10,20 [8,64; 11,12]	0,45	0,73 [0,60; 0,79]	0,23	0,74 [0,50; 1,10]	0,91
	nie	134,2 [100,0; 206,6]		11,21 [8,06; 15,22]		0,66 [0,55; 0,74]		0,66 [0,60; 0,95]	

Aneks - Porównanie stężeń badanych markerów w zależności od płci i chorób współistniejących – część I.

		PTX3$_1$		OPG$_1$		TRAIL$_1$	
		Me [Q1; Q3]	p	Me [Q1; Q3]	p	Me [Q1; Q3]	p
płeć męska	tak	0,66 [0,44; 1,39]	0,61	5,18 [4,50; 7,17]	0,02	97,04 [73,11; 106,22]	0,39
	nie	0,60 [0,37; 0,97]		6,64 [5,31; 9,66]		98,96 [73,58; 124,84]	
nadciśnienie tętnicze	tak	0,65 [0,49; 1,35]	0,04	6,00 [5,02; 8,08]	0,21	96,56 [73,58; 115,38]	0,69
	nie	0,45 [0,31; 0,66]		5,05 [4,83; 5,94]		101,86 [71,68; 117,79]	
niewydolność serca	tak	0,76 [0,44; 1,94]	0,36	8,08[4,92;10,92]	0,05	90,31 [54,63; 112,50]	0,22
	nie	0,60 [0,44; 0,97]		5,64 [4,83; 7,13]		98,96 [79,30; 116,83]	
ChNS	tak	0,66 [0,50; 1,39]	0,12	7,13 [5,16; 8,57]	0,02	84,08 [68,26; 112,96]	<0,05
	nie	0,55 [0,35; 0,77]		5,28 [4,50; 6,51		101,37 [85,04; 117,79]	
przebyty zawał serca	tak	0,88 [0,51; 1,51]	0,40	6,20 [4,61; 8,15]	0,90	76,92 [71,21; 98,92]	0,23
	nie	0,61 [0,39; 1,14]		5,94 [4,87; 8,08]		99,44 [73,58; 116,83]	
wada mitralna	tak	0,76 [0,36; 1,94]	0,62	7,48[5,53;10,92]	0,01	90,31 [48,98; 109,09]	0,10
	nie	0,60 [0,44; 1,06]		5,47 [4,64; 7,87]		100,17 [76,44; 117,31]	
cukrzyca	tak	0,61 [0,37; 1,39]	0,93	5,98[4,86;10,25]	0,57	95,02 [73,58; 115,38]	0,81
	nie	0,62 [0,44; 1,23]		5,88 [4,85; 7,96]		98,24 [73,35; 116,59]	
POChP	tak	1,64 [0,44; 1,94]	0,21	6,95[5,98;14,88]	0,15	85,37 [38,68; 98,00]	0,29
	nie	0,61 [0,44; 1,11]		5,72 [4,83; 8,01]		99,44 [73,58; 116,35]	
niewydolność nerek	tak	0,68 [0,45; 1,08]	0,97	9,32 [7,80;10,54]	0,03	99,7 [85,29; 112,24]	0,74
	nie	0,61 [0,44; 1,32]		5,72 [4,83; 7,91]		98,00 [73,11; 116,83]	
udar mózgu	tak	0,97 [0,61; 1,62]	0,41	8,12[5,16;10,68]	0,36	104,27 [80,25; 142,10]	0,27
	nie	0,59 [0,44; 1,12]		5,81 [4,86; 7,91]		97,04 [73,11; 115,38]	

Aneks - Porównanie stężeń badanych markerów w zależności od płci i chorób współistniejących – część II.