

Bartłomiej GUZIK
Lukasz NIEWIARA
Monika SUCHETA
Piotr SZOLC
Marcin NOSAL
Monika BIESIADA
Jakub PODOLEC
Wojciech ZAJDEL
Krzysztof ŻMUDKA

Klinika Kardiologii Interwencyjnej
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana
Pawła II, Kraków
Kierownik Kliniki:
prof. dr hab. med. Krzysztof Żmudka

Słowa kluczowe:

migotanie przedsionków, ostry zespół wieńcowy, stan zapalny, NLR, PLR

Key words:

atrial fibrillation, acute coronary syndrome, inflammation, NLR, PLR

Adres do korespondencji:
dr n. med. Bartłomiej Guzik;
Klinika Kardiologii Interwencyjnej
Collegium Medicum UJ,
KSS im. Jana Pawła II
ul. Prądnicka 80;
31-202 Kraków, Polska
e-mail: b.guzik@uj.edu.pl

Wartość predykcyjna stosunku liczby neutrofilów do limfocytów oraz liczby trombocytów do limfocytów u pacjentów ze współistniejącym ostrym zespołem wieńcowym i migotaniem przedsionków

Predictive value of NLR and PLR in patients with acute coronary syndrome and atrial fibrillation

Migotanie przedsionków (AF) to jedna z najczęstszych arytmii wpływających na długoterminowe przeżycie, szczególnie u pacjentów ze współwystępującym ostrym zespołem wieńcowym (OZW). Rola stanu zapalnego w miażdżycy jest bardzo złożona. Stosunek liczby neutrofilów do limfocytów (NLR) jest nowym wskaźnikiem, który został ustanowiony celem oceny krótko- i długoterminowej śmiertelności w różnych przypadkach choroby niedokrwiennej serca (CAD). Celem naszego badania było sprawdzenie czy nowy wskaźnik stanu zapalnego NLR jest odpowiedni w przewidywaniu długoterminowego przeżycia w populacji pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym i współistniejącym migotaniem przedsionków.

Do badania włączyliśmy 315 pacjentów z napadowym i utrwalonym migotaniem przedsionków, u których wykonano angioplastykę wieńcową z powodu ostrego zespołu wieńcowego lub stabilnej dławicy piersiowej. Średni wiek pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym był wyższy niż u pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwinną serca (78,9 vs 73,9 lat). Mediana długości follow-up'u wynosiła 4,7 lat. Poziomy NLR i PLR nie różniły się znacząco w porównywanych grupach (mediana NLR 3,0 [2,29;4,75] vs 3,1 [1,88;4,66] i mediana PLR 117,9 [99,9;177,9] vs 117,4 [90,4;168,1]). Na podstawie wskaźników NLR i PLR nie można przewidywać przeżycia u pacjentów z migotaniem przedsionków i ostrym zespołem wieńcowym, jednakże wyższa wartość wskaźnika PLR jest związana z krótszym przeżyciem wśród pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwinną serca i migotaniem przedsionków HR 1,089 (95%CI:1,01-1,17).

Nowe wskaźniki NLR i PLR nie są odpowiednie do określania długoterminowej śmiertelności w populacji pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym i migotaniem przedsionków, niezależnie od jego typu. Pacjenci z utrwalonym migotaniem przedsionków mieli większe ryzyko śmiertelności, niezależnie od przyczyny, niż pacjenci z napadowym migotaniem przedsionków.

Atrial fibrillation (AF) is one of the most common arrhythmias affecting long-term survival, especially when it is a concomitant disease in patients with acute coronary syndromes (ACS). The role of inflammation in atherosclerosis is very complex. Search for novel inflammatory markers is continuing. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) is a novel index, which has been shown to predict a short- and long-term mortality in various settings of coronary artery disease (CAD). The aim of our study was to investigate if the novel inflammatory index NLR is proper for long-term survival prediction in subpopulation of patients with acute coronary syndromes and co-existent atrial fibrillation. We included in the study 315 consecutive patients with paroxysmal and chronic atrial fibrillation, who underwent PCI due to ACS or stable CAD. Mean age of patients with ACS was higher than with stable CAD (78,9 vs.73,9 years). Median of follow-up was 4,7 years. NLR and PLR levels did not differ significantly between compared groups (median NLR 3,0 [2,29;4,75] vs 3,1 [1,88;4,66] and median PLR 117,9 [99,9;177,9] vs 117,4 [90,4;168,1]). NLR and PLR values did not predict survival of patients with AF and acute coronary syndromes, however higher PLR values were associated with worse survival of patients with stable coronary artery disease and atrial fibrillation HR 1,089 (95%CI:1,01-1,17). NLR and PLR novel indexes were not applicable to predict long-term mortality in subpopulation of patients with acute coronary syndromes and atrial fibrillation regardless of its type. Patients with chronic atrial fibrillation had higher risk of death from any reason compared to those with paroxysmal atrial fibrillation.

Wstęp

Migotanie przedsionków jest powszechną arytmia nadkomorową, która znacząco zwiększa ryzyko udaru mózgu i dlatego ma wpływ na długoterminowe przeżycie [1]. Wywiad migotania przedsionków jest obecny u około 7,6% pacjentów z ostrym zespołem wieńco-

wym (OZW) i wiąże się z wyższym wskaźnikiem śmiertelności szpitalnej: 19,6% [2]. Ostatnio przeprowadzone badania wykazały wiele mechanizmów łączących stan zapalny z progresją choroby [3,4,5].

Nasilenie choroby niedokrwiennej ser-

ca, mierzona różnymi skalami, np. skalą SYNTAX, koreluje z poziomem markerów stanu zapalnego w surowicy krwi [6,7]. Rola stanu zapalnego w chorobach sercowo-naczyniowych jest coraz bardziej zrozumiała. Jednym z obszarów, w którym rola procesu zapalnego jest obszernie badana jest nadciśnienie tętnicze [8,9]. Nowe wskaźniki stanu zapalnego są wciąż badane, aby lepiej poznać jego aktywność i złożoność. Stosunek neutrofilów do limfocytów (NLR) jest nowym markerem, który może być używany do przewidywania długoterminowej śmiertelności zarówno w zawałe mięśnia serca bez uniesienia odcinka ST, jak i w miażdżycy tętnic obwodowych z krytycznym niedokrwieniem kończyn [10,11]. Zmiany ilości poszczególnych typów białych krwinek mają miejsce w wielu schorzeniach, w których proces zapalny odgrywa ważną rolę. Coraz więcej danych wskazuje na ich wartość predykcyjną u pacjentów, u których wykonano angioplastykę wieńcową zarówno w stabilnej dławicy piersiowej, jak i w ostrych zespołach wieńcowych [12,13,14]. W wielu szpitalach, rozmaz krwi z analizą podtypów leukocytów jest standardowo wykonywany u wszystkich pacjentów, gdyż jest badaniem niedrogim i dostarcza kluczowych danych o ewentualnym procesie zapalnym i ryzyku sercowo-naczyniowym [15]. Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy mamy wiele dowodów na wartość predykcyjną różnych wskaźników zarówno w stabilnej chorobie niedokrwiennej serca, jak i ostrych zespołach wieńcowych, jednakże wciąż brakuje danych na temat pacjentów, u których dodatkowo współwystępuje migotanie przedsionków.

Stosunek płytek krwi do limfocytów (PLR), obok NLR, jest kolejnym szeroko badanym wskaźnikiem. Większość badań skupia się na predykcyjnej wartości PLR w ostrych zespołach wieńcowych. Sugerowano, że poprawia wartość predykcyjną skali GRACE [16]. Stwierdzono również, że może on przewidywać zjawisko braku przepływu (No-Reflow) u pacjentów z pełnościennym zawałem serca [12]. PLR może również odzwierciedlać stopień ciężkości obturacyjnego bezdechu sennego i nadciśnienia tętniczego krwi [17]. Wydaje się, że PLR w zestawieniu z NLR może przewidywać odległe efekty niepożądane po angioplastyce wieńcowej z użyciem stentów powlekanych lekiem antymitotycznym [18]. Sugeruje się, że PLR może prognozować wystąpienie migotania przedsionków po operacji pomostowania aortalno-wieńcowego lub po ostrym zespole wieńcowym [15,19]. Brakuje danych dotyczących wartości predykcyjnej tego wskaźnika u chorych z napadowym i utrwalonym migotaniem przedsionków. Szczególnie starano się zrozumieć związek między patofizjologią migotania przedsionków a chorobą wieńcową, jednakże ich łączny wpływ na zapalenie, dysfunkcję śródbłonna i przebudowę przedsionków

jest złożoną sprawą, która pozostaje nierozstrzygnięta [20]. Nowopowstałe migotanie przedsionków w ostrym zespole wieńcowym wiązało się z ponad 4-krotnym wzrostem długoterminowej śmiertelności pacjentów z zawałem mięśnia serca bez uniesienia odcinka ST, jednak wpływ arytmii, która występowała przed incydem wieńcowym nie został jednoznacznie określony [21]. Konieczność stosowania leczenia przeciwkrzepliwego w zestawieniu z podwójną terapią przeciwplatekową również wpływała na końcowe wyniki [22,23]. Nie ma danych dotyczących wpływu potrójnej terapii na stopień procesu zapalnego. Brakuje również danych mówiących, czy NLR mogłoby być adekwatne do szacowania ryzyka u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym i współistniejącym migotaniem przedsionków. Celem naszego badania było sprawdzenie, czy wskaźnik stanu zapalnego, NLR, ma wartość predykcyjną długoterminowego przeżycia w populacji pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym i współistniejącym migotaniem przedsionków.

Metodyka

Do badania włączono pacjentów z napadowym lub utrwalonym migotaniem przedsionków, którzy byli hospitalizowani w Klinice Kardiologii Interwencyjnej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, w Szpitalu im. Jana Pawła II w Krakowie. Wszyscy chorzy przebyli skuteczny zabieg angioplastyki wieńcowej z implantacją stentów DES w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego lub w stabilnej chorobie niedokrwiennej serca. Ostry zespół wieńcowy definiowaliśmy jako wzrost troponiny T oraz CK-MB powyżej 99 percentyla dla ogólnej populacji zgodnie z trzecią uniwersalną definicją zawału mięśnia serca [24]. Morfologia krwi obwodowej w każdym przypadku była pobierana do próbek z EDTA w momencie przyjęcia chorego do szpitala i analizowana w certyfikowanym laboratorium przy użyciu licznika Coultera (Sysmex, Japan). Pacjenci z chorobą układu, aktywną infekcją, nowotworem złośliwym, w trakcie chemioterapii, z chorobami hematologicznymi oraz przewlekłymi chorobami zapalnymi byli wyłączeni z badania. Wszystkie powyższe stany mogły wpłynąć na liczbę białych krwinek oraz ich poszczególnych podtypów.

Do badania włączono 315 pacjentów, którzy spełniali wszystkie powyższe kryteria. Wszyscy chorzy otrzymali standardową opiekę, wg procedur szpitala. W badaniu laboratoryjnych dokonano dokładnego oznaczenia morfologii krwi obwodowej, poziomu troponiny T, CK-MB, kreatyniny, glukozy, lipidogramu oraz wskaźnika CRP. Wszyscy chorzy z ostrym zespołem wieńcowym otrzymali 300mg kwasu acetylosalicylowego oraz 600mg klo-

pidogrelu. Angioplastyka wieńcowa została wykonana w ciągu 24 godzin u chorych z zawałem mięśnia serca bez uniesienia odcinka ST, a u chorych z pełnościennym zawałem mięśnia serca w ciągu 1 godziny. U pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwinną serca pomiarów dokonywano w dniu przyjęcia do szpitala, a zabieg angioplastyki wykonywany był następnego dnia. Przy przyjęciu u wszystkich pacjentów oceniano skalę CHA₂DS₂-VASc oraz HAS-BLED. Follow-up wykonano u 96% chorych włączonych do badania. W większości był on przeprowadzony w przyszpitalnej poradni lub przez kontakt telefoniczny i skupiał się na wystąpieniu poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACCE).

W celu analizy, pacjentów podzielono na dwie grupy w zależności od ich głównego rozpoznania przy wypisie ze szpitala, stabilnej choroby niedokrwiennej serca lub troponino-dodatniego ostrego zespołu wieńcowego. Następnie dokonano analizy w podgrupach pacjentów z napadowym i utrwalonym migotaniem przedsionków. Wartości odcięcia dla NPR i PLR stosowano tak, jak zostało to opisane w publikacji ukazującej najlepszą wartość prognostyczną obu parametrów [25]. Dla NLR było to 2,6, a dla PLR 128. Dane ciągłe były przedstawione za pomocą średniej z odchyleniem standardowym w przypadku rozkładu normalnego, porównania były z wykorzystaniem testu t-studenta. Zgodność z rozkładem normalnym potwierdził test Shapiro-Wilk. W przeciwnym przypadku podawaliśmy medianę z zakresem międzykwartylowym, a porównania z wykorzystaniem testu U-Mann Whitney. Częstości były porównywane testem Chi². Poprawkę Fishera stosowano w przypadku małej liczby. Analizę przeżycia wykonano za pomocą estymatora Kaplana-Meiera, a porównania między poszczególnymi grupami dokonano z wykorzystaniem testu log-rank. Zbudowano modele proporcjonalnego ryzyka Cox-PH skorygowany na płeć, wiek, udar mózgu, cukrzycę i chorobę niedokrwinną serca. Jako poziom istotności przyjęto p<0.05. Wszystkie obliczenia były wykonane z wykorzystaniem programu SPSS Statistics 24 (IBM corp. © 2016), Statistica 12 (StatSoft ©) oraz programu R (język programowania open-source).

Wyniki

1. Charakterystyka grupy.

W badanej grupie 315 pacjentów, 241(77%) miało stabilną chorobę niedokrwinną serca, a 74 chorych (23%) ostry zespół wieńcowy (zawał mięśnia serca bez lub z uniesieniem odcinka ST).

Charakterystykę kliniczną i profil czynników ryzyka podsumowano w Tabeli I.

Profil czynników ryzyka

Pacjenci z ostrym zespołem wieńcowym w porównaniu do grupy ze stabilną chorobą wieńcową byli znacząco starsi, mieli większe ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych (średni wynik CHA₂DS₂VASc 4,2 vs 3,7) i wyższe ryzyko krwawienia (średni wynik HAS-BLED 2,6 vs 2,3). Grupy były podobne do siebie pod względem czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Nie odnotowano istotnych różnic w wynikach morfologii krwi obwodowej, parametrów funkcji nerek i glikemii. Pacjenci z OZW mieli wyższy poziom trójglicerydów, jednakże poziom cholesterolu w obu grupach był podobny. Nie było istotnych różnic pomiędzy obiema grupami pacjentów pod względem nowych parametrów zapalenia, mediana NLR była równa 3,0 (IQR; 2,29:4,75) i 3,1 (IQR 1,88: 4,67) odpowiednio w grupie pacjentów ze stabilną ChNS i OZW. Wyniki zaprezentowano w Tabeli II.

2. Występowanie zdarzeń niepożądanych w obserwacji odległej

Mediana obserwacji wynosiła 4,7 lat. W tym okresie obserwowano większą śmiertelność w grupie z OZW (25,0%), w porównaniu do 16,7% w grupie ze stabilną ChNS (p=0,003). Z drugiej strony wyższym współczynnikiem hospitalizacji oraz łagodnych krwawień odznaczała się grupa pacjentów ze stabilną ChNS niż grupa z OZW (odpowiednio 52,0% vs 37,8% oraz 13,7% vs 8,1%, p<0,05). Wszystkie poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe i krwawienia zostały podsumowane w Tabeli III. W dodatkowej analizie pacjenci z utrwalonym migotaniem przedsionków i OZW lub stabilną ChNS mieli znacząco wyższe ryzyko śmierci niezależnie od przyczyny, niż pacjenci z napadowym migotaniem przedsionków (p=0,004 log-rank test). W modelu regresji Cox pacjenci z utrwalonym migotaniem przedsionków mieli wyższe ryzyko śmierci z jakiegokolwiek powodu 3,12 (95%CI: 1,26-7,76). Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera dla pacjentów ze stabilną ChNS (wykres A) lub z OZW (wykres B) oraz jakimkolwiek typem migotania przedsionków zostały przedstawione na Ryc. 1.

3. Wpływ NLR i PLR na przeżycie pacjentów z migotaniem przedsionków

W grupie chorych z OZW mediana NLR wynosiła 3,06 z przedziałem międzykwartylowym między 1,87 a 4,66. Pacjenci z najwyższym i najniższym kwartylem NLR mieli podobny współczynnik przeżycia, bez istotnych różnic (p=0,26 w teście log-rank). Podobnie, kiedy zastosowano wartość odcięcia jako 2,6, również nie obserwowano istotnych różnic. Takie same obserwacje odnotowano w przypadku wartości

	Stabilna ChNS	OZW	
Demografia	n=241	n=74	
Wiek [lata(SD)]	73,9 (9,07)	78,9 (10,27)	0,000071
Kobiety:Mężczyźni	86:155	33:41	p=NS
Choroby współistniejące			
Nadciśnienie tętnicze	211 (88,7%)	67 (90,5%)	p=NS
Cukrzyca	66 (27,4%)	25 (33,8%)	p=NS
Przebyty udar mózgu	23 (9,6%)	12 (16,2%)	p=NS
Dyslipidemia	176 (74,9%)	51 (71,8%)	p=NS
CHA ₂ DS ₂ VASc [punkty]	3,7 (1,58)	4,2 (1,53)	0,02*
HAS-BLED [punkty]	2,3 (1,08)	2,6 (1,17)	0,048*
Badania laboratoryjne [średnia(SD)]			
Całkowity cholesterol [mmol/l]	4,5 (1,21)	4,3 (1,25)	p=NS
LDL [mmol/l]	2,6 (0,95)	2,3 (0,83)	p=NS
HDL [mmol/l]	1,2 (0,32)	1,2 (0,40)	p=NS
Trójglicerydy [mmol/l]	1,5 (1,33)	1,6 (2,55)	0,02*
Glukoza na czczo [mmol/l]	6,5 (1,93)	6,4 (2,04)	p=NS
Kreatynina [μmol/l]	107,4 (50,17)	107,4 (36,40)	p=NS
eGFR [ml/min]	60,4 (21,97)	60,8 (22,06)	p=NS
WBC [10 ³ /μl]	8,1 (3,67)	8,4 (3,58)	p=NS
Limfocyty [10 ³ /μl]	1,8 (0,92)	1,9 (1,28)	p=NS
Neutrofile [10 ³ /μl]	6,8 (4,46)	6,5 (4,03)	p=NS
Płytki krwi [10 ³ /μl]	212,4 (70,88)	212,5 (62,38)	p=NS
Hb [g/dl]	13,6 (1,66)	13,2 (1,96)	p=NS

Tabela. I

Podstawowa charakterystyka grup z OZW i stabilną ChNS. (*p-Mann-Whitney).

Nowe wskaźniki stanu zapalnego (mediana[IQR])	Stabilna ChNS	OZW	
Stosunek neutrofilów do limfocytów (NLR)	3,0 (2,29-4,75)	3,1 (1,88-4,67)	p=NS*
Stosunek płytek krwi do limfocytów (PLR)	117,9 (88,8-177,9)	117,4 (80,4-168,1)	p=NS*
Stosunek płytek krwi do białych krwinek (PWR)	27,5 (22,1-33,75)	26,0 (21,1-34,5)	p=NS*

Tabela. II

Porównanie nowych wskaźników stanu zapalnego w obu badanych grupach (OZW i stabilna ChNS).

PLR u pacjentów z OZW. Z drugiej strony u pacjentów ze stabilną ChNS wartość PLR powyżej 128 wiązała się z gorszym przeżyciem w porównaniu do pacjentów ze stabilną ChNS i wskaźnikiem PLR poniżej 128. W regresji wieloczynnikowej Coxa ani NLR i PLR oddzielnie, ani zestawione ze sobą nie okazały się być istotnymi predyktorami przeżycia. Wyniki dla pacjentów z OZW i stabilną ChNS zostały podsumowane w Ryc. 3.

Krzywe przeżycia pacjentów z OZW oraz różnym poziomem NLR i PLR zostały pokazane na Ryc. 2, wykresy A i C, a dla pacjentów ze stabilną ChNS na wykresach B i D. W modelu regresji wieloczynnikowej Cox ani podniesione poziomy NLR, PLR, ani obie wartości zestawione ze sobą nie okazały się być istotnymi predyktorami przeżycia. Wyniki dla grup pacjentów z OZW i stabilną ChNS zostały podsumowane w Ryc. 3/Tabeli IV.

Dyskusja

Nowe wskaźniki stanu zapalnego są stale poszukiwane w celu poprawy oceny ryzyka sercowo-naczyniowego, szczególnie u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi, niewydolnością serca czy nadciśnieniem tętniczym [11,26,27]. Wykazano, że najwyższe wartości stosunku liczby neutrofilów do liczby limfocytów (NLR) przewidują krótko i długoterminową śmiertelność pacjentów ze stabilną ChNS i OZW, szczególnie w zestawieniu z wartością PLR [11,25]. Jednakże, dowody na ich użyteczność w populacji pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym i migotaniem przedsionków są ograniczone. Wadzy i wsp. wykazali, że wysoki wskaźnik neutrofilów do limfocytów jest niezależnym predyktorem wystąpienia wewnątrzszpitalnych poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), zjawiska „no-reflow” czy nowopowstałego migotania przedsionków u pacjentów z pełnościennej zawalem mięśnia serca (STEMI) [15]. Ujęcie migotania przedsionków jako choroby zapalnej było szeroko analizowane. Kilka publikacji wskazywało, że poziom CRP, TNF- α , interleukin jest podniesiony u pacjentów z migotaniem przedsionków i może nawet przewidywać nowe wystąpienie migotania przedsionków [28,29,30]. W migotaniu przedsionków wartość prognostyczna zarezerwowana jest dla skal CHA2DS2VASc i HAS-BLED. Ich wartość predykcyjna jest niepodważalna, jednakże żadna z nich nie opiera się na występowaniu stanu zapalnego czy na poziomie markerów zapalenia. Prowadzone są badania, gdyż brakuje dowodów na wartość prognostyczną nowych wskaźników stanu zapalnego w migotaniu przedsionków. Poziom stosunku neutrofilów do limfocytów oraz płytek krwi do limfocytów, powyżej którego znacząco wzrastałoby ryzyko sercowo-naczyniowe jest nadal przedmiotem badań [11,15,25].

	<i>Stabilna ChNS</i>	<i>OZW</i>	
Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe	N=227	N=74	p
Śmierć z jakiegokolwiek powodu	38 (16,7%)	19 (25,0%)	p=0,003
Zawał serca	14 (6,2%)	2 (2,7%)	p=NS
Rewaskularyzacja	20 (8,8%)	5 (6,8%)	p=NS
Hospitalizacja	118 (52,0%)	28 (37,8%)	p<0,05
Udar krwotoczny	4 (1,8%)	0 (0,0%)	p=NS
Udar niedokrwienny	8 (3,5%)	2 (2,7%)	p=NS
Powikłania krwotoczne			
Poważne krwawienie	9 (4,0%)	1 (1,4%)	p=NS
Łagodne krwawienie	31 (13,7%)	6 (8,1%)	p=0,019

Tabela. III

MACCE i przypadki krwawień w obserwacji odległej w obu grupach OZW i stabilnej ChNS.

	Stabilna ChNS	p	OZW	p
Wiek	1,05 (1,01; 1,10)	0,012	1,11 (1,01; 1,21)	0,031
Płeć męska	0,68 (0,29; 1,58)	0,374	0,88 (0,21; 3,73)	0,864
Utrwalone AF	3,06 (1,20; 7,77)	0,019	1,65 (0,37; 7,40)	0,514
Nadciśnienie tętnicze	1,03 (0,35; 3,05)	0,956	0,53 (0,05; 5,82)	0,601
Cukrzyca	0,90 (0,38; 2,18)	0,823	0,44 (0,09; 2,21)	0,318
Udar	2,98 (1,09; 8,14)	0,033	1,79 (0,31; 10,26)	0,511
Dyslipidemia	1,08 (0,40; 2,90)	0,876	2,33 (0,27; 20,40)	0,446
NLR poziom > 2,6	1,36 (0,60; 3,05)	0,460	0,44 (0,06; 3,44)	0,437
PLR poziom > 128	0,39 (0,15; 1,00)	0,050	0,58 (0,05; 6,20)	0,651

Tabela. IV

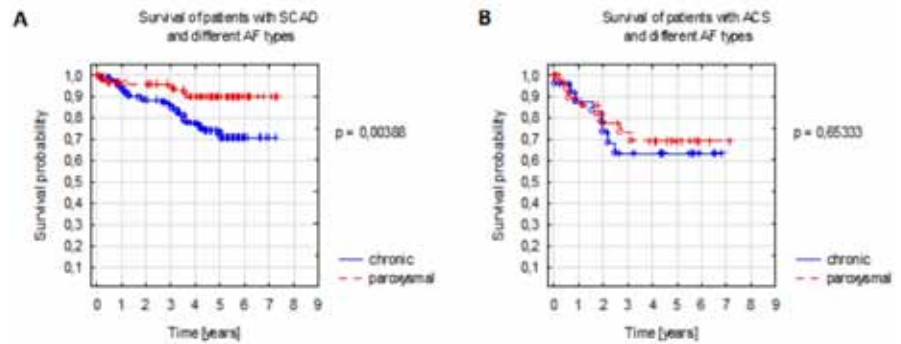
Wartość predykcyjna poszczególnych czynników u pacjentów z AF oraz OZW lub stabilną ChNS.

Cho i wsp. wykazali, że w przypadku NLR 2,6, a PLR 128 to wartości odcięcia, powyżej których u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca występowało wyższe ryzyko śmierci [25], jakkolwiek brakowało jednoznacznych danych wskazujących jakie wartości byłyby użyteczne u pacjentów ze współistniejącym migotaniem przedsionków.

Badanie obejmowało 74 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym i migotaniem przedsionków, rozpatrywanym jako nieokołozawałowe. W tej grupie stosunek neutrofilów do limfocytów nie był istotnym predyktorem śmiertelności czy czynnikiem ryzyka hospitalizacji. To odkrycie może wynikać ze specyficznej patofizjologii utrwalonego i przetrwałego migotania przedsionków, która jest różna niż w nowopowstałej arytmii [31,32]. Aktualne badania mówią, że proces zapalny koreluje z nawrotem migotania przedsionków po kardiowersji przy użyciu amiodaronu [33].

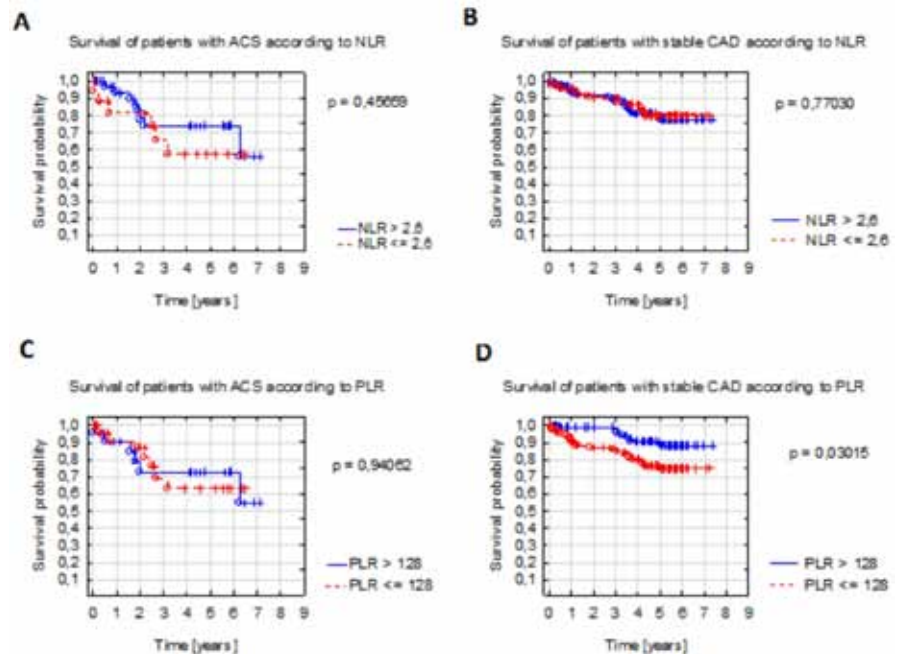
Gurses i wsp. udowodnili, że ekspresja toll-podobnego receptora 4 (TLR-4) u pacjentów z nawrotem migotania przedsionków po balonowej krioablacji była znacząco wyższa niż u pacjentów bez nawrotu arytmii [34]. Podobnie stężenie TNF- α w surowicy krwi było wyższe u pacjentów z migotaniem przedsionków niż u tych z rytmem zatokowym [35,36]. Co więcej, wyższa częstość migotania przedsionków u pacjentów ze współistniejącą autoimmunizacyjną chorobą reumatoidalną i wysokim poziomem CRP i w porównaniu do pacjentów z niską aktywnością procesu zapalnego również wskazuje na rolę zapalenia w patofizjologii migotania przedsionków, nawet kiedy nakłada się ono na wyjściowo występujący proces zapalny [37].

Drugim prawdopodobnym powodem dla uzyskanych wyników w naszej obserwacji może być relatywnie mała liczebność badanej grupy. Większość badań w ostrym zespole wieńcowym i stabilnej chorobie wieńcowej przeprowadzonych było na większych populacjach. Należy pamiętać, że współwystępowanie AF i OZW jest rzadszym zjawiskiem niż oddzielne występowanie obu tych schorzeń. Rozmyślnie nasze badanie skupiliśmy na tej szczególnej grupie chorych, gdyż brak jest dowodów na prognostyczną wartość nowych wskaźników stanu zapalnego. Należy podkreślić, że pacjenci z arytmia, stabilną chorobą niedokrwienną serca oraz podwyższonym poziomem PLR charakteryzowali się znacząco lepszym przeżyciem niż ci, u których PLR był poniżej 128, jednakże ten efekt nie został utrzymany w wieloczynnikowej analizie z uwzględnieniem znanych czynników ryzyka choroby wieńcowej. Rezultat ten jest zaskakujący, jako, że w dotychczasowych publikacjach wyższy poziom PLR wiązał się z gorszym przeżyciem [38]. Może to być przesłanka, aby lepiej zbadać migotanie przedsionków, bo ta arytmia może wpływać na



Ryc.1

Krzywe przeżycia pacjentów z napadowym i utrwalonym AF oraz stabilną ChNS (panel A) lub OZW (panel B)



Ryc.2

Przeżycie pacjentów z OZW w odniesieniu do NLR (panel A) i PLR (panel C) oraz pacjentów ze stabilną ChNS w odniesieniu do NLR (panel B) i PLR (panel D).

patofizjologię choroby niedokrwiennej serca [39]. Analiza danych ujawniła w modelu regresji Coxs, że utrwalone migotanie przedsionków jest skorelowane z ponad 3-krotnym wzrostem śmiertelności w porównaniu do pacjentów z napadowym migotaniem przedsionków. Wynik ten jest zgodny z dużą europejską bazą 2589 pacjentów, monitorowanych przez 1 rok [40], jednak wyniki autorów potwierdzają, że różnica w przeżyciu utrzymuje się przez ponad 4,7 lat obserwacji.

Wskaźnik śmiertelności pacjentów z OZW wydaje się być wysoki. Jeśli policzyć skalę GRACE dla przeciętnego pacjenta, 3-letnia śmiertelność będzie na poziomie 28% [41]. Wynik ten zestawiony z naszym 25% wskaźnikiem 5-letniej śmiertelności wygląda na jeszcze niższy. Wysoki wskaźnik hospitalizacji pacjentów ze stabilną ChNS jest bardzo interesujący. Możliwe, że jest spowodowany przez wysoką częstość niepożądanych efektów w tej grupie pacjentów (w porównaniu do OZW), cho-

ciaż większość z nich jest statystycznie nieistotna. Może to wynikać z małej populacji w badaniu. Możliwe również, że pacjenci po OZW znajdują się pod lepszą opieką [42].

Ograniczenia badania

Głównym ograniczeniem badania jest relatywnie mała populacja pacjentów z AF oraz OZW. Niewiele jest danych na temat AF współtowarzyszącego z OZW, a nie AF, które wystąpiło w przebiegu OZW (tych pacjentów wyłączono z badania).

Wnioski

Nowy wskaźnik stanu zapalnego, jakim jest NLR, nie ma zastosowania w przewidywaniu długoterminowej śmiertelności w populacji pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym i migotaniem przedsionków niezależnie od jego typu, jednakże pacjenci z utrwalonym

AF i chorobą niedokrwienną serca mają ponad 3-krotnie wyższe ogólne ryzyko śmierci w porównaniu do pacjentów z napadowym migotaniem przedsionków. Konieczne jest prowadzenie dalszych badań na większych grupach chorych ze współistniejącym ostrym zespołem wieńcowym oraz migotaniem przedsionków.

Piśmiennictwo

1. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006; 114(2):119–125.
2. McManus DD, Huang W, Domakonda K V, Ward J, Saczynski JS, Gore JM. Trends in atrial fibrillation in patients hospitalized with an acute coronary syndrome. *Am J Med* 2012; 125(11):1076–1084
3. Matusik P, Guzik B, Weber C, Guzik TJ. Do we know enough about the immune pathogenesis of acute coronary syndromes to improve clinical practice? *Thromb Haemost* 2012;108(3):443–456.
4. Harrison DG, Gongora MC, Guzik TJ, Widder J. Oxidative stress and hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2007;1(1):30–44.
5. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol* 2006;6(7):508–519.
6. Ertem AG, Efe TH, Yayla Ç, Akboga MK, Acar B, Unal S. The Association Between Serum Procalcitonin Levels and Severity of Coronary Artery Disease Assessed by SYNTAX Score in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Angiology* 2016;68(1):40–45.
7. Guzik B, Chwała M, Matusik P, Ludew D, Skiba D, Wilk G, Guzik TJ. Mechanisms of increased vascular superoxide production in human varicose veins. *Pol Arch Med Wewn* 2011;121(9):279–285.
8. Mikolajczyk TP, Nosalski R, Szczepaniak P, Budzyn K, Osmenda G, Skiba D, Guzik TJ. Role of chemokine RANTES in the regulation of perivascular inflammation, T-cell accumulation, and vascular dysfunction in hypertension. *FASEB* 2016;30(5):1987–1999.
9. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, A ML, Rahman A, Dikalov S. Role of the T cell in the genesis of angiotensin-II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med* 2007;204(10):2449–2460.
10. Bhat TM, Afari ME, Garcia LA. Neutrophil lymphocyte ratio in peripheral vascular disease: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2016;(12):1–5.
11. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, Torbey E, Lacossiere K, Gaddam S. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010;106(4):470–476.
12. Kurtul A, Yarlioglu M, Murat SN, Ergun G, Duran M, Kasapkara HA. Usefulness of the platelet-to-lymphocyte ratio in predicting angiographic reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2014;114(3):342–347.
13. Sari I, Sunbul M, Mammadov C, Durmus E, Bozbay M, Kivrak T. Relation of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio with coronary artery disease severity in patients undergoing coronary angiography. *Kardiologia* 2015;73(12):1310–1316.
14. Kp R. Europejskie wytyczne dotyczące zapobiegania chorobom serca i naczyń w praktyce klinicznej na 2012 rok. *Kardiologia* 2012;70(1):1–104.
15. Wagdy S, Sobhy M, Loutfi M. Neutrophil/Lymphocyte Ratio as a Predictor of In-Hospital Major Adverse Cardiac Events, New-Onset Atrial Fibrillation, and No-Reflow Phenomenon in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction. *Clin Med Insights Cardiol* 2016;10:19–22.
16. Zhou D, Fan Y, Wan Z, Wen W, Wang X, Zhou J. Platelet-to-Lymphocyte Ratio Improves the Predictive Power of GRACE Risk Score for Long-Term Cardiovascular Events in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Cardiology* 2016;134(1):39–46.
17. Song Y-JJ, Kwon JH, Kim JY, Kim BY, Cho KI. The platelet-to-lymphocyte ratio reflects the severity of obstructive sleep apnea syndrome and concurrent hypertension. *Clin Hypertens* 2015;22(1):1.
18. Cho KI, Ann SH, Singh GB, Her A-YY, Shin E-SS. Combined Usefulness of the Platelet-to-Lymphocyte Ratio and the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Predicting the Long-Term Adverse Events in Patients Who Have Undergone Percutaneous Coronary Intervention with a Drug-Eluting Stent. *PLoS ONE* 2016; 10(7):e0133934.
19. Şaşkın H, Düzyol Ç, Özcan KSS, Aksoy R, Idiz M. Preoperative Platelet to Lymphocyte Ratio Is Associated with Early Morbidity and Mortality after Coronary Artery Bypass Grafting. *Hear Surg Forum* 2015;18(6):E255–262.
20. Chong E, Chang H-Y, Chen Y-Y, Poh K-K, Chung F-B, Chang S-L. When Atrial Fibrillation Co-Exists with Coronary Artery Disease in Patients with Prior Coronary Intervention - Does Ablation Benefit? *Heart Lung Circ* 2016;25(6):538–550.
21. Rohla M, Vennekate CK, Tentzeris I, Freynhofer MK, Farhan S, Egger F. Long-term mortality of patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention with stent implantation for acute and stable coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2015;184:108–114.
22. Lopes RD, Rao M, Simon DN, Thomas L, Ansell J, Fonarow GC. Triple vs Dual Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation and Coronary Artery Disease. *Am J Med* 2016;129(6):592–599.
23. Diener H-CC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 1. *Eur Hear J* 2016;ehv643.
24. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *EJH* 2015;33(20):2551–2567.
25. Cho KI, Ann SH, Singh GB, Her A-Y, Shin E-S. Combined Usefulness of the Platelet-to-Lymphocyte Ratio and the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Predicting the Long-Term Adverse Events in Patients Who Have Undergone Percutaneous Coronary Intervention with a Drug-Eluting Stent. *PLoS One* 2015;10(7):e0133934.
26. Núñez J, Núñez E, Bodí V, Sanchis J, Miñana G, Mainar L. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;101(6):747–752.
27. Azab B, Torbey E, Hatoum H, Singh J, Khouchir G, Bachir R. Usefulness of red cell distribution width in predicting all-cause long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Cardiology* 2011;119(2):72–80.
28. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA. Inflammation as a Risk Factor for Atrial Fibrillation. *Circulation* 2003;108(24):3006–3010.
29. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *The Lancet* 2009;(12)155–166.
30. Van Wagoner DR. Oxidative stress and inflammation in atrial fibrillation: role in pathogenesis and potential as a therapeutic target. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008;52(4):306–313.
31. Wang J, Yang Y-M, Zhu J. Mechanisms of new-onset atrial fibrillation complicating acute coronary syndrome. *Herz* 2015;40 Suppl 1:18–26.
32. Poulet C, Künzel S, Büttner E, Lindner D, Westermann D, Ravens U. Altered physiological functions and ion currents in atrial fibroblasts from patients with chronic atrial fibrillation. *Physiol Rep* 2016;4(2).
33. Karavelioğlu Y, Karapınar H, Yüksel M, Memiç K, Sarak T, Kurt R. Neutrophil to lymphocyte ratio is predictor of atrial fibrillation recurrence after with amiodarone. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015;21(1):5–9.
34. Gurses KM, Kocuyigit D, Yalcin MU, Canpinar H, Yorgun H, Sahiner ML. Monocyte Toll-Like Receptor Expression in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2016;117(9):1463–1467.
35. Li J, Solus J, Chen Q, Rho YH, Milne G, Stein CM. Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2010;7(4):438–444.
36. Guzik B, Sagan A, Ludew D, Mrowiecki W, Chwała M, Bujak-Gizycka B. Mechanisms of oxidative stress in human aortic aneurysms - Association with clinical risk factors for atherosclerosis.

37. **Baek Y-S, Kim T-H, Uhm J-S, Kim J-Y, Pak H-N, Lee M-H.** Prevalence and the clinical outcome of atrial fibrillation in patients with Autoimmune Rheumatic Disease. *Int J Cardiol* 2016;214:4–9.
38. **Osadnik T, Wasilewski J, Lekston A, Strzelczyk J, Kurek A, Gonera M.** The platelet-to-lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality in patients with coronary artery disease undergoing elective percutaneous coronary intervention and stent implantation. *J Saudi Hear Assoc* 2015;27(3):144–151.
39. **Nucifora G, Schuijf JD, van Werkhoven JM, Trines SA, Kajander S, Tops LF.** Relationship between obstructive coronary artery disease and abnormal stress testing in patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011;27(6):777–785.
40. **Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E, Popescu MI, Rasmussen LH.** “Real-world” management and outcomes of patients with paroxysmal vs. non-paroxysmal atrial fibrillation in Europe: the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation (EORP-AF) General Pilot Registry. *Europace* 2016;18(5):648–657.
41. **Aragam KG, Tamhane UU, Eva K-R, Li J, Fox KAA, Goodman SG.** Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS ONE* 2009;4(11):e7947.
42. **Hamm CW, Bassand J-PP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H.** ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment. *EJH* 2016;32(23):2999–3054.