

Gdański Uniwersytet Medyczny

Tomasz Jasiński

**Ocena wpływu salbutamolu podawanego drogą wziewną na wybrane  
parametry czynności elektrycznej serca u chorych poddawanych  
wentylacji mechanicznej**

Praca na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: dr hab. n. med. Radosław Owczuk prof. nadzw. GUMed

Promotor pomocniczy: dr n. med. Magdalena Wujtewicz

Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Gdańsk 2015

## Spis Treści

|                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Indeks skrótów użytych w pracy .....                                                                                          | 1  |
| I. Wstęp .....                                                                                                                | 1  |
| I.1. Migotanie przedsionków u krytycznie chorych .....                                                                        | 2  |
| I.2. Komorowe zaburzenia rytmu na podłożu zaburzeń repolaryzacji u krytycznie chorych ....                                    | 4  |
| I.3. Charakterystyka farmakologiczna salbutamolu ze szczególnym uwzględnieniem wpływu na parametry elektrofizjologiczne ..... | 7  |
| I.4. Nebulizacja jako metoda podawania leków w intensywnej terapii .....                                                      | 10 |
| I.5. Wybrane zagadnienia elektrofizjologii przedsionków serca.....                                                            | 11 |
| I.5.1 Zjawiska elektryczne w mięśniu przedsionków i ich rola w arytmogenezie.....                                             | 12 |
| I.5.2. Czas trwania załamka P i jego heterogenność.....                                                                       | 13 |
| I.5.3. Dyspersja załamka P .....                                                                                              | 15 |
| I.5.4. Czas PR .....                                                                                                          | 16 |
| I.5.5. Dyspersja czasu PR .....                                                                                               | 17 |
| I.6. Parametry elektrofizjologiczne repolaryzacji serca .....                                                                 | 18 |
| I.6.1. Odstęp QT .....                                                                                                        | 18 |
| I.6.2. Czas QTc.....                                                                                                          | 19 |
| I.6.3. Przezścienna dyspersja repolaryzacji .....                                                                             | 20 |
| II. Założenia i cele pracy .....                                                                                              | 22 |
| III. Pacjenci i metodyka .....                                                                                                | 24 |
| III.1. Kryteria włączenia i wyłączenia chorych z badania .....                                                                | 24 |
| III.2 Ocena chorych w skali APACHE II i SOFA .....                                                                            | 25 |
| III.3. Metodyka .....                                                                                                         | 25 |
| III.3.1. Przygotowanie do badania .....                                                                                       | 25 |
| III.3.2. Przebieg badania .....                                                                                               | 26 |
| III.3.3. Badane parametry.....                                                                                                | 28 |
| III.3.4. Analiza statystyczna.....                                                                                            | 29 |
| IV. Wyniki.....                                                                                                               | 31 |
| IV.1. Charakterystyka badanych chorych.....                                                                                   | 31 |
| IV.1.1. Wiek i płeć chorych .....                                                                                             | 31 |
| IV.1.2. Stężenie potasu, wapnia zjonizowanego i magnezu w surowicy krwi.....                                                  | 32 |
| IV.1.3. Ocena chorych w skali APACHE II i SOFA .....                                                                          | 34 |
| IV.2. Porównanie parametrów elektrokardiograficznych .....                                                                    | 38 |

|                                                                                                  |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| IV.2.1. Akcja serca .....                                                                        | 38  |
| IV.2.2. Maksymalny, minimalny i średni czas trwania załamka P .....                              | 40  |
| IV.2.2.1. Maksymalny czas trwania załamka P .....                                                | 40  |
| IV.2.2.2. Minimalny czas trwania załamka P .....                                                 | 42  |
| IV.2.2.3 Średni czas trwania załamka P .....                                                     | 46  |
| IV.2.3. Dyspersja załamka P .....                                                                | 50  |
| IV.2.4. Czas PR .....                                                                            | 53  |
| IV.2.4.1. Maksymalna długość czasu PR .....                                                      | 53  |
| IV.2.4.2. Minimalna długość czasu PR .....                                                       | 56  |
| IV.2.4.2. Minimalna długość czasu PR .....                                                       | 59  |
| IV.2.5. Dyspersja czasu PR .....                                                                 | 62  |
| IV.2.6. Odstęp QT .....                                                                          | 64  |
| IV.2.7. Czas QTc .....                                                                           | 67  |
| IV.2.7.1. Korekcja wzorem Bazetta .....                                                          | 67  |
| IV.2.7.2. Korekcja wzorem Fredericia .....                                                       | 70  |
| IV.2.7.3. Korekcja wzorem Framingham .....                                                       | 72  |
| IV.2.8. Przejścienna dyspersja repolaryzacji .....                                               | 76  |
| IV.2.9. Wpływ stosowanych równocześnie leków na efekty elektrofizjologiczne<br>salbutamolu ..... | 78  |
| V. Dyskusja .....                                                                                | 79  |
| VI. Wnioski .....                                                                                | 90  |
| VII. Streszczenie .....                                                                          | 91  |
| VIII. Abstract .....                                                                             | 94  |
| IX. Piśmiennictwo .....                                                                          | 97  |
| X. Spis rycin i tabel .....                                                                      | 112 |
| X.1. Spis rycin .....                                                                            | 112 |
| X.2. Spis tabel .....                                                                            | 114 |

## Indeks skrótów użytych w pracy

AF (*atrial fibrillation*) – migotanie przedsionków

APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) – skala oceny ciężkości stanu chorych

AV (*atrio-ventricular*) – przedsionkowo-komorowy

CI (*confidence interval*) – przedział ufności

HR (*heart rate*) – akcja serca

IT – intensywna terapia

LQTS (*Long QT syndrome*) – zespół wydłużonego QT

MMAD (*Mass median aerosol diameter*) – średnica aerodynamiczna cząstek aerozolu

NZK – nagłe zatrzymanie krążenia

OAIIT – oddział anestezjologii i intensywnej terapii

OIT – oddział intensywnej terapii

PB – pęczek Bahmanna

P max – maksymalny czas trwania załamka P

P min – minimalny czas trwania załamka P

P śr – średni czas trwania załamka P

POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc

PRD (*PR – dispersion*) – dyspersja czasu PR

PR max – maksymalna długość czasu PR

PR min – minimalna długość czasu PR

PWD (*P – wave dispersion*) – dyspersja załamka P

QT – czas QT

QTc – czas QT skorygowany

QTcb – czas QT skorygowany wzorem Bazett'a

QTcfa – czas QT skorygowany wzorem Fredericia

QTcfm – czas QT skorygowany formułą Frammingham

SCL (*sinus cycle lenght*) – czas trwania cyklu zatokowego

SFAR (*Société Française d'Anesthésie et de Réanimation*) – Francuskie Stowarzyszenie Anestezji i Reanimacji

SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) – zespół ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej

SNRT (*sinus node recovery time*) – czasu powrotu rytmu zatokowego

SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) – Skala postępującej niewydolności narządowej

TdP (*torsade de pointes*) – wielkoształtny częstoskurcz komorowy

TDR (*transmural dispersion of repolarization*) – przezścienna dyspersja repolaryzacji

Tpeak-Tend – czas przezściennej dyspersji repolaryzacji

VF (*ventricular fibrillation*) – migotanie komór

## I. Wstęp

U chorych leczonych na oddziałach anestezjologii i intensywnej terapii (OAiT) często dochodzi do rozwoju zaburzeń rytmu serca. Epizody arytmii nadkomorowych i komorowych oraz ich następstwa, takie jak np. zatrzymanie krążenia, ostra niewydolność krążenia lub zaostrenie przewlekłej, czy też powikłania zatorowe, mogą stanowić główną przyczynę przyjęcia do OAiT, jak też mogą one wystąpić u chorych przyjętych do OAiT z innym rozpoznaniem. Pojawianie się tego typu zaburzeń w tej grupie pacjentów wynika ze współistnienia chorób serca, nasilenia zaburzeń procesów fizjologicznych, powszechnego występowania zaburzeń metabolicznych, np. hipoksji, zespołu ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej (SIRS), sepsy, przeprowadzanych zabiegów chirurgicznych; lub pojawienia się niedokrwiennych i neurohormonalnych czynników stresujących (1, 2). Ważnym czynnikiem, który może zwiększać ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca, są przyjmowane leki, a krytycznie chorzy wydają się być na to szczególnie narażeni ze względu na powszechnie stosowaną, ale konieczną w ich przypadku polipragmazję (3). W jej wyniku mogą otrzymywać liczne substancje lecznicze o działaniu proarytmicznym, np. wpływające na proces repolaryzacji serca czy sprzyjające wystąpieniu migotania przedsionków (AF). Dodatkowo, w tej grupie chorych, niejednokrotnie mamy do czynienia z innymi czynnikami ryzyka zaburzeń rytmu serca, jak np. zaburzenia elektrolitowe (4), oraz ze współistnieniem stanów zmieniających farmakokinetykę leków, co może powodować zwiększenie ich potencjału arytmogennego, zwłaszcza w przypadku substancji o wąskim indeksie terapeutycznym (3).

Objawowa lub utrzymująca się arytmia według różnych publikacji występuje nawet u 20 % leczonych na OAiT (1). Na te dane należy jednak spojrzeć z pewnym dystansem. W piśmiennictwie brakuje bowiem pełnych informacji na temat zaburzeń rytmu serca u krytycznie chorych. Większość z nich dotyczy bowiem wybranych grup pacjentów, leczonych na OIT o określonym profilu (5). Stosunkowo dobrze opisane są

zatem arytmie występujące u pacjentów po zawałach serca, obciążonych chorobami serca i płuc, po zabiegach kardiochirurgicznych i transplantacji serca (6). Przykładowo Reinelt i wsp. (6), którzy dokonali analizy występowania arytmii na jednym z OIT pomiędzy rokiem 1996 a 1999 stwierdzili, że częstość ich występowania w kolejnych, objętych badaniem, latach wahała się pomiędzy 14,3 a 19,2 %. Autorzy stwierdzili łącznie 310 przypadków zaburzeń rytmu trwających ponad 30 sekund, które pojawiły się u 133 osób w czasie hospitalizacji na oddziale, wyniosło średnio 2,91 przypadku na jednego chorego. Analiza objęła chorych leczonych na OIT o profilu kardiologicznym. Tego typu doniesienia odnośnie oddziałów o profilu mieszanym są jednak skąpe (6). Zwraca się w nich jednak uwagę na relatywnie dużą zapadalność (12 %) (7) i chorobowość (78 %) (8) wśród ogólnej grupy krytycznie chorych.

Wystąpienie utrzymujących się zaburzeń rytmu u chorego na OIT niesie za sobą istotne następstwa. Arytmie, niezależnie od tego czy nadkomorowe czy komorowe, powodują istotne zwiększenie śmiertelności chorych na OIT (9), która waha się pomiędzy 29 a 40 % w przypadku arytmii nadkomorowych (7, 8), sięgając 60 % w przypadku zaburzeń przewodnictwa (8) i aż 73-77 % w przypadku zaburzeń komorowych (7). Wiąże się z tym również wydłużenie czasu hospitalizacji (5), co niesie za sobą także zwiększenie kosztów leczenia. Dlatego istotna w praktyce klinicznej, oprócz samego leczenia zaburzeń rytmu serca, jest umiejętność zidentyfikowania grup chorych o zwiększonym ryzyku ich wystąpienia oraz identyfikacji czynników o działaniu proarytmicznym, takich jak niektóre leki.

### ***1.1. Migotanie przedsionków u krytycznie chorych***

Migotanie przedsionków można opisać jako nieskoordynowany proces aktywacji przedsionków, co prowadzi do następczego upośledzenia i utraty ich funkcji mechanicznej. U jego podłoża leży zjawisko ogniskowej, ektopowej aktywności w mięśniówce przedsionków, która stanowi główny czynnik inicjujący (10). Substratem umożliwiającym utrzymywanie się tej arytmii są z kolei zmiany w mięśniówce

przedsionków serca. W efekcie nałożenia się tych dwóch czynników oraz wystąpienia wspomnianej aktywności ektopowej w okresie refrakcji przedsionków serca, dochodzi do tworzenia pętli re-entry (11). Dłużej trwające epizody AF prowadzą do zjawiska remodelingu elektrycznego (12), którego ostatecznym efektem może być ich nawrotowy charakter i nieskuteczność kolejnych prób umiarowania. Prowadzi to rozwoju przetrwałej postaci tej arytmii.

Na podstawie danych epidemiologicznych można stwierdzić, że AF jest jedną z najczęściej stwierdzanych arytmii, zarówno w populacji ogólnej, jak i u krytycznie chorych (13, 14). Wiadomo, że arytmia ta ma wpływ na częstość występowania udarów mózgu, niewydolności serca, powikłań zakrzepowo zatorowych, pogarsza przebieg niedomykalności mitralnej i sprzyja powstawaniu kardiomiopatii rozstrzeniowej (15). Uważa się, że migotanie przedsionków stwierdzone jest u 1-2 % populacji, a ryzyko jego wystąpienia w ciągu życia dla człowieka w wieku 40 lat wynosi 25 % (16). W grupie chorych leczonych na OIT częstość występowania tej arytmii nie została tak dokładnie określona (13). W badaniach prospektywnych u chorych przyjmowanych na OIT o profilu chirurgicznym wahała się ona pomiędzy 5,3 a 7,8 % (17, 18).

Populacja krytycznie chorych różni się w odniesieniu do czynników mogących sprzyjać powstaniu tej arytmii, od populacji ogólnej (19). Oprócz typowych czynników ryzyka, takich jak wiek, choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia funkcji tarczycy, kardiomiopatie, wady zastawki mitralnej, hemochromatoza, i zakażenie (20), u chorych leczonych na OIT można dodatkowo wskazać specyficzne czynniki. Należą do nich: obecność cewników w żyłach centralnych (21) i w tętnicy płucnej (18), przebyte zabiegi kardiochirurgiczne (22), duża wartość punktacji w skali SAPS (23) oraz, występowanie SIRS (24).

Czynnikiem, który może mieć wpływ na częstsze występowanie AF, jest stosowanie leków. Działają one arytmogennie poprzez kilka mechanizmów, takich jak stymulacja współczulna lub przywspółczulna, bezpośrednia kardiotoksyczność, zmiany w przewodnictwie, refrakcji lub automatyzmie mięśnia przedsionków. Mogą powodować

skurcz naczyń wieńcowych i wynikającego z niego niedokrwienie miokardium oraz być źródłem zaburzeń elektrolitowych (25). Do leków, które uznaje się za potencjalnie mogące sprzyjać epizodom AF, stosowanych u chorych na OIT, zalicza się aminy katecholowe, np. dopaminę i dobutaminę (26, 27), leki antyarytmiczne, np. adenozyne (28) czy też leki sympatykomimetyczne, jak np. salbutamol (29). Dokładna częstość występowania AF indukowanego lekami nie jest jednak opisana w piśmiennictwie, zarówno w odniesieniu do populacji ogólnej, jak i chorych OIT i wymaga dalszego zbadania.

### ***1.2. Komorowe zaburzenia rytmu na podłożu zaburzeń repolaryzacji u krytycznie chorych***

Komorowe zaburzenia rytmu serca, takie jak częstoskurcz komorowy, wielokształtny częstoskurcz komorowy (TdP) i migotanie komór (VF), to grupa arytmii, która występuje wśród chorych leczonych na OIT z blisko trzykrotnie mniejszą częstością niż nadkomorowe postaci zaburzeń rytmu (7). Zaburzenia te budzą u lekarzy intensywnistów równie duży lub nawet większy niepokój, ponieważ wiążą się one ze znaczną śmiertelnością, która może osiągać nawet 77 % (8). Oprócz klasycznych czynników odpowiedzialnych za wywoływanie tych arytmii, takich jak: niedokrwienie mięśnia serca, kardiomiopatie, czynniki genetyczne lub też idiopatyczne migotanie komór w strukturalnie zdrowym sercu (30), u chorych OIT spotyka się też TdP na tle wydłużenia odstępu QT, co wiąże się z zaburzeniami repolaryzacji kardiomiocytów. Tego typu zmiany mogą powstawać na tle wrodzonym jak np. Zespół Brugada lub mogą być indukowane przez leki (31).

Pierwsze doniesienia na temat omdleń po włączeniu terapii chinidyną datowane są na 1920 rok, jednak powiązanie tego faktu z wydłużeniem odstępu QT i wystąpieniem VF nastąpiło dopiero w 1964 roku. Pierwszy opis częstoskurczu TdP pochodzi z 1966 roku (31, 32). Od tego czasu lista leków, które uznawane są za mające wpływ na czas trwania odstępu QT, stale wydłuża się. Zdolność do wyzwalania tego typu proarytmicznego

działania jest w tej chwili w USA najczęstszą przyczyną ograniczania lub też wycofywania leków z obrotu (33).

Komorowe zaburzenia rytmu na tle lekopochodnego zespołu wydłużonego QT (LQTS) są relatywnie częste. Wydłużenie tzw. skorygowanego odstępu QT (QTc) stwierdzano nawet u 24 % pacjentów leczonych na OIT, a spowodowane nim zatrzymanie krążenia może stanowić 6 % ogólnej liczby wewnątrzeszpitalnych zatrzymań krążenia. Chorzy z tym zaburzeniem mają prawie trzykrotnie większą śmiertelność, jak również wydłużony jest średni czas ich hospitalizacji (34).

Wśród leków mogących inicjować pojawienie się LQTS znajduje się wiele leków powszechnie używanych na OIT, takich jak anestetyki, leki o działaniu sedatywnym, antybiotyki, leki przeciwgrzybicze, przeciwdepresyjne i przeciwpsychotyczne (35). U podstaw tego niekorzystnego działania leków leży ich zdolność do blokowania szybkiego prostującego kanału potasowego ( $I_{kr}$ ). Powoduje to opóźnienie repolaryzacji komórek mięśnia sercowego, a w następstwie ułatwia powstawania tzw. wczesnych potencjałów podepolaryzacyjnych (EAD). Z powodu opóźnienia repolaryzacji zaburzona jest również inaktywacja dokomórkowych prądów sodowego i wapniowego, co może prowadzić do przedwczesnego osiągnięcia przez miocyt potencjału progowego, czego dalszym efektem są dodatkowe pobudzenia komorowe, zjawisko re-entry i wyzwolenie TdP (36, 37).

Pomimo że zaburzenia repolaryzacji mogą być wywoływane przez liczne leki (tabela 1), u większości chorych, którzy je otrzymują, zwłaszcza w populacji ogólnej, nie dochodzi do rozwoju TdP (38). Logiczny jest zatem wniosek, że muszą istnieć dodatkowe czynniki zwiększające ryzyko rozwoju tych arytmii (tabela 2). Dopiero współistnienie kilku czynników spustowych powoduje częstoskurcz. Jest to zgodne z obowiązującą koncepcją „zmniejszonej rezerwy repolaryzacyjnej”, zaprezentowanej przez Rodena (39, 40), w myśl której proces repolaryzacji podtrzymują liczne mechanizmy. Według zasad tej koncepcji zaburzenia pojedynczych z nich [np. uwarunkowane genetycznie warianty kanałów jonowych] nie będą indukować arytmii, gdyż prawidłowe funkcjonowanie pozostałych stanowi rezerwę repolaryzacyjną, podtrzymującą prawidłowy przebieg procesu

repolaryzacji. Dopiero zadziałanie kolejnych czynników, np. leków, uwidacznia zmniejszenie czy też wyczerpanie tej rezerwy i może prowadzić do wystąpienia arytmii (41).

Analiza wymienionych w tabeli 1 i 2 leków, jak i czynników ryzyka rozwoju TdP, prowadzi do wniosku, że populacja krytycznie chorych jest szczególnie narażona na powstanie tej arytmii. Kluczowe jest zatem ocenianie stosowanej u chorego leczonego na OIT farmakoterapii, jak i też uwzględnienie przy jej zlecaniu obecności czynników ryzyka, tak by uniknąć potencjalnie śmiertelnego powikłania, jakim jest TdP.

Tab. 1. Leki związane z wydłużeniem QT i występowaniem TDP wg Roden'a, Gupta i wsp, Lestas'a i wsp. (31, 38, 42)

| Grupa leków                          | Leki związane z powstaniem TDP                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Leki antyarytmiczne                  | ajmalina, amiodaron, bepridil, bretylium, chinidyna, dizopiramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, sotalol                                                                                       |
| Leki przeciwdrobnoustrojowe          | amantadyna, azytromycyna, erytromycyna, flukonazol, grepafloksacyna, itrakonazol, ketokonazol, klarytromycyna, lewofloksacyna, moksifloksacyna, pentamidyna, trimetoprim-sulfametoksazol          |
| Leki przeciwwymiotne i prokinetyczne | cizaprid, domperidon, droperidol, metoklopramid                                                                                                                                                   |
| Leki antyhistaminowe                 | astemizol, difenhydramina, ebastyna, terfenadyna, hydroksyzyna                                                                                                                                    |
| Leki bronchodylatoryjne              | salbutamol, salmeterol                                                                                                                                                                            |
| Leki przeciwpsychotyczne             | chlorpromazyna, flufenazyna, haloperidol, kwetiapina, lit, maprotylina, mesoridazyna, pimozyd, prochlorperazyna, risperidon, sertindol, sultopiryd, trifluoperazyna, wodzian chloralu, ziprasidon |
| Leki przeciwdepresyjne               | citalopram, klomipramina, dezipramina, doksepina, fluoksetyna, imipramina, paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna                                                                                  |
| Inne                                 | metadon, diuretyki, takrolimus                                                                                                                                                                    |

Tab. 2. Czynniki ryzyka wystąpienia TdP wg Owczuka (36)

|    |                                                                                                                               |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | wiek >65 lat                                                                                                                  |
| 2  | płeć żeńska                                                                                                                   |
| 3  | bradykardia                                                                                                                   |
| 4  | zaburzenia jonowe: hipokaliemia, hipomagnezemia, hipokalcemia                                                                 |
| 5  | początkowe wydłużenie odstępu QTc                                                                                             |
| 6  | choroby serca: zastoinowa niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, przerost mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca |
| 7  | jadłowstręt psychiczny i głodzenie                                                                                            |
| 8  | polimorfizm genów kodujących sercowe kanały jonowe lub enzymy wątrobowe, biorące udział w metabolizmie leków                  |
| 9  | czynniki farmakologiczne: szybka infuzja leku wpływającego na odstęp QT, wysokie stężenia leku,                               |
| 10 | terapia naparstnicą                                                                                                           |
| 11 | niedawna konwersja do rytmu zatokowego z FA, szczególnie przy użyciu leku wydłużającego ostęp QT                              |

### ***1.3. Charakterystyka farmakologiczna salbutamolu ze szczególnym uwzględnieniem wpływu na parametry elektrofizjologiczne***

Salbutamol należy do leków sympatykomimetycznych - agonistów receptora beta-2 adrenergicznego. Do jego podstawowych zastosowań zalicza się: leczenie bronchospazmu u chorych z astmą, zapobieganie wystąpieniu wysiłkowego skurczu oskrzeli oraz objawowe leczenie odwracalnego skurczu oskrzeli u chorych z POChP (43).

Pierwsze zastosowanie leków z grupy agonistów receptora beta-adrenergicznego w terapii astmy oskrzelowej datuje się na rok 1910 (44). Upowszechnieniu ich zastosowania sprzyjało wynalezienie i wprowadzenie do użycia, w latach 50-tych XX wieku, metod podaży substancji leczniczych drogą wziewną. Początkowo użycie wziewnych beta-adrenomimetyków, mimo ich skuteczności w redukcji objawów astmy,

więzało się ze zwiększoną śmiertelnością w tej grupie chorych. Powodem był ich nioselektywny wpływ na receptory adrenergiczne. Problem ten został rozwiązany wraz z syntezą w latach 60-tych XX wieku leków selektywnych wobec receptora beta (45), do których zalicza się salbutamol.

Chemicznie, pod względem swojej struktury, lek ten przypomina adrenalinę. Jego preparaty mogą być stosowane drogą wziewną, doustną oraz dożylną (46). Właściwości farmakokinetyczne salbutamolu różnią się w zależności od drogi podania. Po zastosowaniu podaży wziewnej lek ulega szybkiej absorpcji przez nabłonek dróg oddechowych i w czasie, wynoszącym w wypadku nebulizacji 5 minut (43), osiąga receptory zlokalizowane w komórkach mięśni gładkich oskrzeli. Jego czas działania sięga 2 do 4 godzin (43), ze szczytem działania po ok. 55 minutach (45). Po podaży wziewnej część podanej dawki ulega wchłonięciu do układu krążenia. Osiągane osoczowe stężenia są jednak małe (47). Następnie w ścianie jelita i w wątrobie przekształcany jest do nieaktywnych metabolitów oraz ulega wydaleniu, zarówno w formie niezmienionej, jak i w formie metabolitów, z moczem. W ciągu 24 godzin od podaży z organizmu usunięte zostaje 72 % leku. Istotny wydaje się fakt, że efekt kliniczny wziewnego salbutamolu, jest w dużej mierze niezależny od przytoczonych tutaj parametrów farmakokinetycznych i związany jest z miejscowym stężeniem i depozycją w płucach (43), które to są zależne od drogi i metody podaży.

Efekt terapeutyczny salbutamolu osiągany jest poprzez aktywację receptorów beta-2 adrenergicznych układu współczulnego. Lek wykazuje dużą selektywność w stosunku do receptora beta-2, co można wyrazić współczynnikiem selektywności beta-1: beta-2 – 1:1370 (48). Receptory beta-2 występują przede wszystkim w mięśniach gładkich oskrzeli, mięśniu macicy podczas ciąży, mięśniu wypieraczu pęcherza moczowego. Ponadto stwierdzono ich obecność w mięśniach szkieletowych, mięśniu sercowym, naczyniach żylnych, przewodzie pokarmowym, wątrobie, komórkach wysp trzustkowych (49). Pozapłucne występowanie receptorów beta-2 wiąże się z opisywanymi działaniami niepożądanymi podaży salbutamolu takimi jak tachykardia, zaburzenia rytmu serca, hipokaliemia, zwiększenie stężenia glukozy w surowicy, objawy

pobudzenia odśrodkowego układu nerwowego, drżenie rąk, zaparcia (43, 45). Opisano również wystąpienie nagłego zatrzymania krążenia u niektórych chorych leczonych lekami z grupy beta-2 adrenomimetyków (50). Dochodzi do niego na tle wywoływanych przez salbutamol zaburzeń rytmu serca takich jak częstoskurcz komorowy TdP, VF i AF (29, 51-53). Wśród mechanizmów mogących powodować ich powstanie wymienia się interakcje farmakologiczne z innymi lekami, np. diuretykami lub innymi lekami sympatykomimetycznymi (43), przedawkowanie (54), wpływ hipoksji w czasie napadu astmy (55), nasilanie przez salbutamol hipokaliemii. W piśmiennictwie podkreśla się jednak wpływ receptorów beta 2, jak potencjalnego czynnika arytmogenności na czynność elektryczną serca (56, 57).

Chociaż receptor beta-1 wydaje się dominować na komórkach miokardium, badania pokazują, że na komórkach mięśnia serca współwystępują zarówno receptory typu beta-1, jak i beta-2 (48). Ocenia się, że typ beta-2 stanowi 20-40 % populacji receptorów beta w sercu (58-60). Proporcje te różnią się w poszczególnych strukturach serca. W mięśniu przedsionków stanowią 30-40 %, a w mięśniówce komór 20-30 % (60, 61). Istotny może wydawać się fakt, że w węźle zatokowo przedsionkowym gęstość receptorów beta jest 2,5 razy większa niż w otaczającej tkance przedsionków (61). Receptory te opisano również we współczulnych zakończeniach nerwowych, a ich rolą jest nasilanie wyrzutu noradrenaliny (57). Efektem związanym z przytoczonymi wyżej informacjami jest możliwość wywierania przez salbutamol typowych dla pobudzenia adrenergicznego efektów chronotropowych i inotropowych (62). W badaniach wpływu stymulacji beta-2 adrenergicznej *in vitro* stwierdzono również wpływ na procesy elektrofizjologiczne, np. zmiany (zarówno skrócenie, jak i wydłużenie) czasu trwania potencjału czynnościowego komórek mięśnia sercowego (63, 64). Kallegris i wsp. (56) stwierdzili, po wziewnym podaniu salbutamolu, zmiany właściwości elektrofizjologicznych węzła zatokowo przedsionkowego, w zakresie czasu trwania cyklu zatokowego (SCL) i czasu powrotu rytmu zatokowego (SNRT). Opisali również pobudzenie przewodnictwa w węźle przedsionkowo-komorowym (AV), skrócenie okresu refrakcji zarówno w węźle AV, mięśniu komór i przedsionków. W opinii wspomnianych

badaczy zmiany te mogą sprzyjać powstawaniu zjawiska re-entry i, w konsekwencji, wywoływać arytmie.

#### ***1.4. Nebulizacja jako metoda podawania leków w intensywnej terapii***

Na OIT do podaży leków wykorzystuje się, oprócz najczęściej stosowanej drogi dożylniej inne drogi, w tym również wziewną. Polega ona na dostarczeniu substancji terapeutycznej bezpośrednio do zlokalizowanego w układzie oddechowym miejsca, gdzie znajduje się punkt uchwytu działania danego leku. Dzięki temu możliwe jest uzyskanie efektu terapeutycznego zbliżonego do osiąganego przy pomocy podaży systemowej, ale z wykorzystaniem mniejszej dawki (65), mniejszego systemowego wchłaniania (66) oraz, co wydaje się oczywistą tego konsekwencją, zredukowaniem objawów niepożądanych, wynikających z pozamiejscowego działania farmaceutyku (67). Do leków podawanych tą drogą należą różne grupy bronchodylatorów (sympatykomimetyki, parasympatykolytyki), antybiotyki (np. kolistyna, aminoglikozydy) i leki przeciwgrzybicze, rekombinowana ludzka dezoksyrybonukleaza (68), prostacyklina (69), tlenek azotu.

Sposobem podaży wziewnej, który ma duże zastosowanie u chorych OIT, w tym poddawanych wentylacji mechanicznej, jest nebulizacja. Można ją opisać jako metodę, w której z postaci płynnej leku (zawiesiny lub roztworu) wytwarzane są kropelki aerozolu inhalowanego następnie do dróg oddechowych (68). Metod generacji aerozolu jest kilka, w związku z czym nebulizatory możemy podzielić na dyszowe, ultradźwiękowe (68, 70) oraz, wynalezione i wprowadzone do powszechnego użycia w ostatnich latach, nebulizatory membranowe (70).

Nebulizacja na OIT wiąże się z problemem, spotykanym również u chorych nie wymagających respiratoroterapii (68), dostarczenia odpowiedniej dawki substancji terapeutycznej do miejsca działania (71). Nebulizatory wytwarzają bowiem aerozol o różnej średniej średnicy aerodynamicznej cząstek (MMAD), co determinuje ich stopień

depozycji w drogach oddechowych (70). Badania dowodzą, że tylko cząsteczki o MMAD pomiędzy 1-5  $\mu\text{m}$  są w stanie dotrzeć do dróg oddechowych na drodze sedymentacji, z czego tylko część z nich ( $< 3 \mu\text{m}$ ) dociera do dolnych dróg oddechowych (66, 70). Oprócz MMAD, która wynika z rodzaju nebulizatora, na skuteczność leku podawanego w nebulizacji wpływają także obecność sztucznej drogi oddechowej, obwodu oddechowego respiratora (66), umiejscowienia w nim nebulizatora, trybu wentylacji i jej parametrów (72, 73), cech mieszaniny oddechowej (wilgotność, gęstość i temperatura) (72, 74), anatomii dróg oddechowych chorego i obecności wydzieliny (66) czy też samych właściwości chemicznych i fizycznych stosowanego leku (66). W wyniku tego opisywany stopień depozycji nebulizowanych farmaceutyków w miejscu docelowym waha się pomiędzy 0 a 42 % (74-77), średnio wynosi 15 % (78). Wymienione wyżej czynniki mogą zatem nasuwać pytanie o skuteczność takiej formy podaży leku. Badania kliniczne, oceniające skuteczność takiej terapii u chorych poddawanych wentylacji mechanicznej, chociaż niezbyt liczne, dowodzą jednak, że w często występujących na OIT wskazaniach, np. astmie czy POChP, metoda ta jest skuteczna (79-81).

### ***1.5. Wybrane zagadnienia elektrofizjologii przedsionków serca***

Czynność elektryczna serca, generowanie jego podstawowego rytmu, ma swój początek w obrębie przedsionków serca. Budowa zlokalizowanego w ich obrębie układu bodźco-przewodzącego, przebieg procesów depolaryzacji, jak i repolaryzacji mięśnia przedsionków oraz patologia tych procesów, mają kluczowe znaczenie w opisie parametrów elektrofizjologicznych, które można wykorzystywać do oceny ryzyka indukcji arytmii nadkomorowych przez leki. Pomimo postępu techniki spoczynkowy zapis krzywej elektrokardiograficznej nadal stanowi podstawowe źródło informacji na temat czynności elektrycznej serca (82). Niezależnie od jego ograniczeń, w ostatnich latach doszło do ponownego zwiększenia zainteresowania tym badaniem. Kolejne prace wykazują bowiem istnienie nieznanych wcześniej związków pomiędzy morfologią poszczególnych

elementów krzywej EKG a procesami elektrofizjologicznymi, które mogą sprzyjać powstawaniu arytmii (83).

### **I.5.1 Zjawiska elektryczne w mięśniu przedsionków i ich rola w arytmogenezie**

Prawidłowa czynność elektryczna serca generowana jest w obrębie przedsionków serca. Tutaj znajduje się najwyższe piętro układu bodźco-przewodzącego jakim jest węzeł zatokowo-predsionkowy. Znajduje się on u człowieka w pobliżu miejsca połączenia żyły głównej górnej z prawym przedsionkiem (49). Jego depolaryzacja nie jest widoczna w powierzchniowym zapisie EKG. Pierwszą ewolucją, którą można w nim odczytać, jest załamek P, obrazujący depolaryzację mięśnia przedsionków. Generowany jest on przez falę pobudzenia przemieszczającą się od zewnętrznej części prawego przedsionka do przegrody międzypredsionkowej i następnie przechodzącą do lewego przedsionka. Stąd też przyjmuje się, że wznosząca część załamka P obrazuje depolaryzację prawego, a opadająca - lewego przedsionka. Uważa się, że najistotniejsza droga, którą pobudzenie przemieszcza się pomiędzy przedsionkami odchodzi, od pęczka Bahmanna (PB), jednego z trzech pęczków włókien typu Purkiniego, które łączą węzeł zatokowo-predsionkowy z węzłem przedsionkowo-komorowym (49). W pęczku tym włókna mięśniowe, w porównaniu do otaczającej je mięśniówki przedsionków, charakteryzują się większą szybkością przewodzenia oraz dłuższą refrakcją (84). Dowodem na istotne znaczenie PB w czynności elektrycznej przedsionków jest fakt, że zaburzenia przewodnictwa w jego obrębie mogą powodować istotne zmiany w morfologii załamka P. W przypadku spowolnienia przewodzenia w PB załamek wydłuża się (85) i staje dwugarbny (86), a w następstwie całkowitego bloku w odprowadzeniach II, III i aVF rejestrujemy załamek dwufazowy (85). Jest to spowodowane szerzeniem się pobudzenia między przedsionkami z użyciem dodatkowych dróg, zlokalizowanych w pęczkach mięśniowych w dolnej części przedsionków w okolicy zatoki wieńcowej, w okolicy ujścia prawych żył płucnych (87, 88), w miokardium otaczającym otwór owalny (89) oraz w pasmach

mięśniowych, rozciągających się od prawego przedsionka, poprzez mięśniówkę zatoki wieńcowej, do lewego przedsionka. Ważny do podkreślenia jest fakt, że taka struktura elementów przewodzących, w połączeniu z zaburzeniami przewodnictwa, może stanowić substrat arytmii nadkomorowych w mechanizmie re-entry (84, 90). Występowanie powiększonego lewego przedsionka o zaburzonej czynności mechanicznej koreluje z występowaniem, oprócz arytmii, innych zaburzeń przewodnictwa międzyprzedsionkowego (91), co w efekcie może wiązać się z takimi powikłaniami, jak zastoinowa niewydolność krążenia i zatory tętnicze (92). Podkreślenia wymagają również obserwacje sugerujące, że bloki międzyprzedsionkowe to jedno z częściej występujących, chociaż niejednokrotnie pomijanych, zaburzeń widocznych w krzywej EKG (93). Częstość ich występowania w opublikowanych badaniach sięga nawet do 47-59 % (94, 95).

Brak jest badań odnośnie występowania zaburzeń przewodnictwa międzyprzedsionkowego i ich powiązania z arytmiami nadkomorowymi w grupie chorych OIT. Wydaje się jednak, że częstość ta może być większa niż populacji ogólnej, o czym może świadczyć częstsze występowanie różnych arytmii nadkomorowych i AF w tej grupie. Dlatego też istotna w praktyce klinicznej OIT może okazać się interpretacja opisywanych poniżej cech widocznych w powierzchniowym zapisie EKG, które wskazują na zaburzenia czynności elektrycznej przedsionków serca.

### **I.5.2. Czas trwania załamka P i jego heterogenność**

Załamek P, jak już wspomniano, obrazuje depolaryzację mięśnia przedsionków serca. Za prawidłową wartość jego czasu trwania, wg różnych źródeł, uznaje się 60-110 ms (83, 100). Oprócz przytoczonych powyżej obserwacji świadczących o tym, że zaburzenia przewodnictwa pomiędzy przedsionkami wpływają na długość załamka P (85), istotne jest również to, że czas jego trwania może się różnić w poszczególnych odprowadzeniach elektrokardiogramu, rejestrowanych jednocześnie. Jest to spowodowane niejednorodnym rozprzestrzenianiem się pobudzenia w przedsionkach

serca. Impuls elektryczny dociera bowiem w różnym czasie do poszczególnych ich rejonów (83). Przyczyna tego zjawiska leży w budowie anatomicznej przedsionków, a dokładnie w ich mikroarchitekturze i właściwościach anizotropowych miokardium (96-98). Efektem tego jest niejednorodna i nieciągła propagacja pobudzeń z węzła zatokowo-predsionkowego (99). Pomimo fizjologicznego podłoża tej obserwacji wykazane zostało, że różne procesy patologiczne mogą skutkować zwiększeniem jej nasilenia. Takie czynniki, jak przewlekłe zwiększone ciśnienie w obrębie przedsionków, zmiany niedokrwienne czy też stres metaboliczny, przyczyniają się do remodelingu mięśnia przedsionków, która to przebudowa morfologicznie ma charakter procesu zapalnego, włóknienia oraz zaburzenia połączeń międzykomórkowych kardiomiocytów, co objawia się miejscowym zwolnieniem przewodnictwa i niejednorodną repolaryzacją (100), a w konsekwencji wpływa na czas trwania załamka P w poszczególnych odprowadzeniach.

Do wystąpienia tych zmian przyczynia się wiele czynników. W piśmiennictwie wymienia się między innymi wpływ starzenia się na stopniowy rozwój zaburzeń przewodnictwa, czego efektem jest wydłużenie średniego czasu trwania załamka P (8). Magnani i wsp. (100) w swoim przeglądzie literatury zwracają jednak uwagę na fakt, że wiele z dotychczasowych prac na ten temat nie uwypukla dostatecznie faktu zwiększania wraz z wiekiem częstości występowania innych czynników ryzyka, co może zmniejszać rolę *per se*. Wspomnianych czynników jest wiele, a najistotniejszymi wydają się choroba niedokrwienna serca, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, otyłość (100). Ponadto do wydłużenia załamka P przyczyniają się strukturalne choroby serca, np. stenoza aortalna i mitralna (101, 102), otwór przegrody międzyprzedsionkowej typu *ostium secundum* (103), jak również czynniki pozasercowe, np. nadczynność tarczycy (104), hemodializoterpia (105), choroby autoimmunologiczne (106). Opublikowane badania wskazują na zależność długości czasu trwania załamka P z występowaniem arytmii nadkomorowych. Stwierdzono, że związek ten dotyczy zarówno występowania AF (107), jak i koreluje z jego nawrotami (108, 109). Wpływa on też na częstość AF u chorych z dodatkowymi drogami przewodzenia, jak np. w zespole Wolfa Parkinsona

White'a, czy u pacjentów z takimi arytmiami, jak nawrotowy węzłowy częstoskurcz przedsionkowo – komorowy.

Wyróżnia się też czynniki powodujące skrócenie minimalnego czasu trwania załamka P jak np.: operacje bariatryczne (110), operacje korekcji wad serca (111), plastyka naczyń wieńcowych (95), ciąża (96). Ciekawym może wydawać się fakt, że skrócenie minimalnego czasu trwania załamka P również wykazuje związek z występowaniem AF zarówno w grupie osób obciążonych czynnikami ryzyka (112, 113), jak i ich pozbawionych (113).

### **I.5.3. Dyspersja załamka P**

Dyspersja załamka P (PWD) jest różnicą pomiędzy najdłuższym a najkrótszym czasem jego trwania, zarejestrowanym w powierzchniowym zapisie EKG. Jej prawidłową wartość określa się jako  $43 \pm 9$  ms (83, 156). Jak już wspomniano, rozchodzenie się pobudzenia w mięśniu przedsionków serca ma niejednorodny charakter (83). Nasilenie tego zjawiska przez różne czynniki, zarówno fizjologiczne, jak i chorobowe, będzie powodować zwiększenie różnicy pomiędzy długością załamka P w poszczególnych odprowadzeniach EKG. Na zainteresowanie klinicznym wykorzystaniem PWD wpłynęło wykazanie m.in. w pracy Ndrepepy i wsp., że aktywność elektryczna, rejestrowana w powierzchniowym zapisie EKG, koreluje z przewodzeniem w określonych częściach przedsionków serca (114), a nie jest tylko efektem różnych projekcji wektora załamka P, które tworzą się w wyniku różnicy kątów między nim a osią odprowadzenia (115). W piśmiennictwie nie brakuje dowodów wskazujących, że zwiększenie wartości PWD powyżej 40 ms ma istotny wpływ na ryzyko rozwoju AF (116), zarówno idiopatycznego napadowego (117), jak i związanego z chorobami mającymi wpływ na funkcję serca i układu krążenia, tj. z nadciśnieniem tętniczym (118) kardiomiopatią przerostową (119), niedoczynnością tarczycy (83) czy też z wadami serca (stenoza zastawki aortalnej, zwężenie zastawki tętnicy płucnej i ASD) (102, 120, 121). Zmianom tego parametru sprzyjają też interwencje chirurgiczne, np. CABG, endarterektomia tętnic szyjnych,

korekcja wad serca. Opisano wpływ wielu leków na PWD, które mogą go zarówno skracać, jak i wydłużać. Do skracających należą leki z grupy beta-blokerów (122), inhibitorów konwertazy angiotensyny, statyny (123), oraz propofol (124). Wartość PWD może też zależeć od czynników emocjonalnych oraz spożycia alkoholu (83).

Tak szeroki efekt wpływu różnorodnych czynników na PWD można wytłumaczyć opierając się na ich działaniu na układ autonomiczny, którego aktywność powoduje zmiany w szybkości przewodzenia śródprzedsionkowego (83), a w następstwie tego zmiany dyspersji. Długotrwała stymulacja współczulna może również powodować powiększenie przedsionków serca, co również zwiększa PWD i stanowi dodatkowy czynnik sprzyjający powstawaniu AF. Chociaż opublikowano liczne badania dotyczące efektu różnych leków wpływających bezpośrednio na układ autonomiczny, i mających przez to wpływ na zmiany dyspersji, np. beta blokerów i amin katecholowych, brakuje danych na temat selektywnych sympatykomimetyków, jakimi są beta-2 adrenomimetyki.

#### **I.5.4. Czas PR**

Czas PR, określany też jak odstęp PR krzywej elektrokardiograficznej, obejmuje okres, w którym fala pobudzenia przemieszcza się przez mięsień przedsionków i przechodzi przez kolejne, po węzle zatokowo-przedsionkowym, struktury układu bodźco-przewodzącego serca: węzeł przedsionkowo-komorowy, pęczek Hissa i włókna Purkiniego. Zawiera się w nim zatem czas pomiędzy rozpoczęciem depolaryzacji przedsionków a początkiem depolaryzacji komór. W powierzchniowym zapisie EKG jest to czas mierzony od początku załamka P do początku zespołu QRS. Zmiany jego prawidłowego czasu trwania, który wynosi pomiędzy 110 a 200 ms (100) niosą ze sobą pewne informacje kliniczne, ponieważ wskazują na obecność i lokalizację patologii drogi przewodzenia impulsu elektrycznego. Skrócenie odstępu PR o mniej niż 110 ms jest najczęściej efektem istnienia dodatkowej drogi przewodzenia z pominięciem węzła przedsionkowo-komorowego jak w zespole Woffa Parkinsona White'a. Powoduje to przedwczesną depolaryzację komór, a w wypadku współistnienia takich zjawisk, jak

zwolnienie przewodnictwa lub jednokierunkowy blok w łączy przedsionkowo-komorowym stanowi substrat arytmii w mechanizmie re-entry. Skrócenie czasu PR zaobserwowano w przypadku rytmów z łączy przedsionkowo-komorowego, w nadciśnieniu tętniczym, nadczynności tarczycy, gorączce reumatycznej, zawale serca, chorobie beri-beri czy też w przypadku opóźnionej aktywacji przedsionków (125, 126). Wydaje się jednak, że większe znaczenie kliniczne ma fakt wydłużenia odstępu PR, zwłaszcza biorąc pod uwagę jego dużą częstość w populacji (127, 128). Chociaż często występuje ono w przypadku zaburzeń łączy przedsionkowo-komorowego uważa się, że może też wykazywać związek z zaburzeniami wyższych pięter układu bodźco-przewodzącego (129). Jest to bowiem potwierdzony już marker strukturalnej i elektrycznej przebudowy mięśnia przedsionków (130). Ponieważ remodeling ten, jak już wcześniej wspomniano, może być efektem chorób serca, poszukiwano i wykazano korelację pomiędzy wydłużeniem czasu PR i uznanymi czynnikami ryzyka niewydolności serca, jak otyłość, obwód talii czy składowe zespoły metabolicznego (30). Fakt ten ma istotne znaczenie w arytmogenezie, bowiem patofizjologiczne związki pomiędzy AF a zmianami czasu PR są identyczne, jak te dla niewydolności serca (130). Doprowadziło to do badań Chenga i wsp. (129) oraz Manganiego i wsp. (130), obejmujących duże grupy badanych, w których wykazano, że długość czasu PR i ryzyko AF wykazują istotny związek. Podobnie, jak w przypadku PWD, zmiany w aktywności układu autonomicznego mogą sprzyjać wydłużeniu czasu PR (131). Ciekawe wydaje się zatem, jaki wpływ na ten parametr mogą wywierać leki działające na receptory tego układu. Podobnie jak w przypadku PWD, w tym aspekcie również brakuje doniesień.

#### **1.5.5. Dyspersja czasu PR**

Dyspersja czasu PR, czyli różnica między maksymalnym a minimalnym czasem trwania czasu PR w 12 odprowadzeniowym EKG, wynika z takich samych przyczyn, jak w przypadku PWD. Jednak w odróżnieniu od PWD, dyspersja czasu PR nie jest tak szeroko opisywana w piśmiennictwie. Wiadomo, że zwiększenie dyspersji czasu PR występuje w

niedokrwionym sercu (132). Chociaż analiza elektrofizjologicznego podłoża dyspersji PR przemawia za użytecznością zmian tego parametru przy ustalaniu ryzyka różnych procesów patologicznych w sercu oraz arytmii, w tym AF, brak jest badań, które opisywałyby ten związek.

## ***I.6. Parametry elektrofizjologiczne repolaryzacji serca***

Aktywność elektryczna mięśnia komór serca rozpoczyna się po przejściu fali pobudzenia z wyższych pięter układu bodźco-przewodzącego przez łącze przedsionkowo komorowe do pęczka Hiss'a i włókien Purkiniego. W elektrokardiogramie zjawiska elektryczne zachodzące w komorach serca widziane są jako kilka załamków. Pierwszym w kolejności jest zespół QRS, który odpowiada procesowi depolaryzacji komór. Repolaryzację obrazują z kolei kolejne ewolucje EKG - fala J, odcinek ST, załamki T i U oraz odstęp QT, który dostarcza informacji o całkowitym czasie trwania de- i repolaryzacji (133). Podobnie jak w przypadku przedsionków serca, zjawiska elektryczne nie zachodzą jednoczasowo, ale szerzą się obejmując kolejno coraz większe obszary mięśnia komór serca (49). Obserwacja ta dotyczy zarówno depolaryzacji, jak i repolaryzacji, ale to zaburzenia tego drugiego procesu wydają się szczególnie istotne w arytmogenezie.

### **I.6.1. Odstęp QT**

Określany jest on jako czas, który upływa pomiędzy początkiem załamka Q lub zespołu QRS (gdy sam załamek Q jest niewidoczny) a końcem załamka T (36). Jego wartości zależą fizjologicznie od wieku i płci. Uważa się, że u kobiet czas trwania procesu repolaryzacji serca jest dłuższy, co czyni je też bardziej narażonymi na zaburzenia rytmu (83). Nie dziwi też fakt, że częściej występują u nich arytmie na tle patologii procesu repolaryzacji (134-136). W wyniku tej obserwacji podawane są dwie normy czasu trwania odstępu QT - 450 ms u mężczyzn i 460 ms u kobiet (137). Najmniejszą prawidłową wartość Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne określa na 390 ms u obu

płci (137), a Polskie Towarzystwo Kardiologiczne na 360 ms u mężczyzn i 370 ms u kobiet (138). Czynniki patologicznymi, wydłużającymi odcinek QT są leki, hipokaliemia, hipomagnezemia, hipokalcemia (139). Najsilniejszym czynnikiem wpływającym na odcinek QT jest RR. Dlatego też, aby móc oceniać wartość predykcyjną zmian tego parametru w arytmogenezie, do praktyki klinicznej wprowadzono pojęcie tzw. skorygowanego odstępu QT (QTc) (140).

### I.6.2. Czas QTc

QTc, czyli inaczej skorygowany odcinek QT, to taka jego wartość, która w założeniu niezależna jest od aktualnej częstości rytmu serca. Problem konieczności korekcji QT został dostrzeżony już na początku ery elektrokardiografii, w latach 20-tych XX wieku (141). To wtedy pojawiły się pierwsze formuły matematyczne opracowane przez Bazetta i Fredericia (142, 143). Od tego czasu opracowano ponad 20 wzorów (138). Do dziś trwają dyskusje na temat prawidłowej metodyki pomiaru, a w 2009 roku opublikowane zostały wytyczne AHA/ACCF/HRS odnośnie standaryzacji i interpretacji zapisu EKG, które obejmują również problem oceny czasu trwania odstępu QT (137). Warto też dodać, że istnieją też skrajne stanowiska, jak np. opublikowane przez Warda (140), mówiące o tym, że nie ma możliwości poprawnej korekcji QT, uniezależniającej ten czas od rytmu serca. Wynika to między innymi z faktu, że częstość akcji serca nie jest jedyną determinantą czasu QT, a zmiany w czasie trwania QT w stosunku do zmian RR są opóźnione. Pomimo tych zastrzeżeń, obliczanie wartości QTc przy użyciu formuł matematycznych nadal jest powszechnie stosowane.

Spośród ponad dwudziestu modeli matematycznych najczęściej stosowane są trzy:

- wzór Bazett'a:  $QTc = QT / \sqrt{RR}$
- wzór Fredericia:  $QTc = QT / \sqrt[3]{RR}$
- formuła Framingham:  $QTc = QT + [1 - RR] * 0,154$

We wszystkich wzorach wartość QT podaje się w milisekundach, a RR w sekundach. Ocena, który z tych wzorów jest najlepszy, jest trudna, bowiem piśmiennictwo nie jest na ten temat zgodne. Wiadomo jednak, że istotną wadą wzoru Bazett'a jest zwiększanie wartości QTc przy szybkim rytmie zatokowym (138), co zdaniem wielu autorów, ogranicza jego przydatność do zakresu częstości akcji serca między 50 a 100-120 min<sup>-1</sup> (141, 144, 145). Pozostałe dwa wzory uważa się za potencjalnie niedoszacowujące wartość QTc (141). Na temat konkretnych wzorów pojawiają się w piśmiennictwie skrajnie rozbieżne opinie, jak np. te dotyczące wzoru Fredericia, które określają go jako najgorszy (146) lub najbardziej optymalny (145, 146).

Wydaje się zatem, że logicznym wnioskiem byłoby nieograniczanie się do stosowania tylko jednej z dostępnych formuł przy badaniu wpływu różnych czynników, w tym leków, na proces repolaryzacji serca, objawiający się zmianami QTc.

### **I.6.3. Przezścienna dyspersja repolaryzacji**

Jak zaznaczono już wcześniej, repolaryzacja komórek jest procesem złożonym i nie wolno jej postrzegać tylko jako odwrócenia depolaryzacji (134). Struktura mięśniówki komórek serca składa się z trzech elektrofizjologicznie różniących się typów komórek: nasierdziowych, komórek M (miokardium) i endokardialnych (147, 148). Komórki te odznaczają się różnym przebiegiem pierwszej i trzeciej fazy repolaryzacji (135). Efektem tego jest różny czas trwania potencjałów czynnościowych w każdej z tych warstw, co ma swoje odbicie w EKG w postaci morfologii załamka T (149, 150). Niejednorodny charakter repolaryzacji uważa się za istotny czynnik arytmogenny (151). Komórki M, oprócz tego, że charakteryzują się najdłuższym czasem trwania potencjału czynnościowego, uważa się za najbardziej podatne na czynniki wydłużające proces repolaryzacji (36). Waga tej obserwacji nabiera znaczenia po uwzględnieniu faktu, że w przypadku oceny wywoływania arytmii przez leki wydłużające czas QT/QTc, zmiana czasu trwania tych parametrów jest zdecydowanie częstsza niż zaburzenia typu TdP. Musi więc istnieć dodatkowy proces związany z repolaryzacją, który odgrywa decydującą rolę w

wywoływaniu przez leki arytmii komorowych, tzn. stanowi jej substrat. Tym czynnikiem wg wielu autorów jest właśnie przezścienna dyspersja repolaryzacji (TDR) (152, 153), którą w EKG opisuje się mierząc czas od szczytu załamka T do jego zakończenia ( $T_{peak-Tend}$ ). Należy się zatem spodziewać, że dużym ryzykiem powstania TdP będzie obarczone stosowanie tych preparatów, które oprócz wydłużania czasu QT, jednocześnie wydłużają TDR (151).

## II. Założenia i cele pracy

Salbutamol jest najpowszechniej wykorzystywanym krótko działającym beta-mimetykiem. Choć objawy niepożądane związane z jego stosowaniem, w tym wpływ na układ krążenia są znane, nie powodują one zmniejszenia jego popularności. Mimo że nie można go jednoznacznie uznać za lek bezpieczny, to praktyka kliniczna dowodzi, że potencjalne korzyści związane z jego zastosowaniem przewyższają możliwe ryzyko. Czynnikiem mogącym ograniczać niekorzystne systemowe działanie leków z grupy beta-mimetyków jest ich podaż drogą wziewną. Analiza piśmiennictwa prowadzi jednak do wniosku, że dotychczasowa ocena proarytmicznego potencjału salbutamolu nie uwzględnia dostatecznie specyfiki OIT i leczonych tam chorych. Osoby leczone na OIT, niezależnie od jego profilu, wykazują w porównaniu z populacją ogólną zdecydowanie większą częstość występowania zaburzeń rytmu oraz związaną z nimi większą śmiertelność. Przyczyną tego jest występująca u bardzo wielu z tych chorych niestabilność hemodynamiczna, która w razie wystąpienia arytmii zwiększa ryzyko dekompensacji układu krążenia. Istotna jest również polipragmazja, powszechna na OIT. Ten sam chory może otrzymywać kilka leków o proarytmicznym działaniu. Efekt ten mogą potęgować takie czynniki, jak niewydolność nerek, niedomoga wątroby czy hipoalbuminemia, wszystkie typowe dla tej populacji. Taki swoisty farmakodynamiczny efekt addytywny, w świetle przytoczonej przeze mnie hipotezy rezerwy repolaryzacyjnej, nabiera szczególnego znaczenia w przypadku ryzyka wystąpienia arytmii na tle wydłużenia czasu QT. Zatem każda ocena możliwości wywoływania zaburzeń rytmu serca przez lek podawany krytycznie choremu musi uwzględniać, oprócz analizy parametrów EKG, również inne równocześnie stosowane leki o możliwym potencjale arytmogennym. Skłoniło mnie to do przeprowadzenia badania, które właśnie w taki sposób analizowałoby właściwości arytmogenne podawanego wziewnie salbutamolu. Wnioski uzyskane w taki sposób mogą mieć istotne znaczenia kliniczne i poszerzyć wiedzę o bezpieczeństwie stosowania tego beta-mimetyku.

**Celem pracy było udzielenie odpowiedzi na pytania:**

1. Czy stosowanie salbutamolu u krytycznie chorych wpływa na parametry elektrokardiograficzne uznawane za markery zwiększonego ryzyka arytmii komorowych, takie jak odstęp QT, czas QTc, przezścienna dyspersja repolaryzacji?
2. Czy stosowanie u krytycznie chorych wziewnego salbutamolu wpływa na parametr elektrokardiograficzny uznawany za marker zwiększonego ryzyka migotania przedsionków, jakim jest dyspersja załamka P?
3. Czy potencjalny wpływ arytmogenny zależy od stosowanej dawki agonisty receptora beta-2?

### **III. Pacjenci i metodyka**

Badanie miało charakter prospektywny. Włączonych zostało do niego 50 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii GUMed.

Na jego przeprowadzenie uzyskano zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym (nr zgody NKBBN/110/2012). Badanie zarejestrowano w rejestrze [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (nr NCT01714401).

Ze względu na charakter schorzeń u badanych chorych i konieczność stosowania u zdecydowanej większości z nich w sposób ciągły sedacji oraz, uwzględniając także fakt, że podaż salbutamolu była elementem procesu terapeutycznego, a pobieranie do badań próbek krwi stanowi standardową diagnostykę w Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii UCK, Niezależna Komisja Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym zwolniła badacza od konieczności uzyskiwania zgody od pacjenta.

#### ***III.1. Kryteria włączenia i wyłączenia chorych z badania***

Do badania zakwalifikowano chorych, leczonych w Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii, wentylowanych mechanicznie, u których zaistniała konieczność terapii agonistami receptora beta-2.

Z badania wyłączono pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie jednego lub więcej z wymienionych poniżej kryteriów:

1. Chorzy, u których stwierdzono w wywiadzie epizody arytmii komorowej (częstoskurcz komorowy *torsade de pointes*, migotanie komór).
2. Chorzy z utrwalonym migotaniem przedsionków.

3. Chorzy z nieprawidłowymi wartościami stężeń potasu, wapnia zjonizowanego lub magnezu w surowicy krwi.

Chorych podzielono na dwie równe grupy, zależnie od zastosowanej dawki salbutamolu w nebulizacji. Grupę S 5 stanowili chorzy którym podawano dawkę 5 mg (n=25), a grupę S 2,5, którym podawano dawkę 2,5 mg (n=25). Przydział chorych do poszczególnych grup odbywał się w sposób losowy. Do ustalenia przydziału do każdej z grup posłużono się generatorem Wichmanna i Hilla według modyfikacji McLeoda (źródło: strona internetowa <http://www.randomization.com>).

### **III.2 Ocena chorych w skali APACHE II i SOFA**

Każdy chory zakwalifikowany do badania, został oceniony za pomocą systemów oceny stanu klinicznego *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) i *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), zgodnie z protokołem podanym na stronie internetowej <http://www.sfar.org>.

### **III.3. Metodyka**

#### **III.3.1. Przygotowanie do badania**

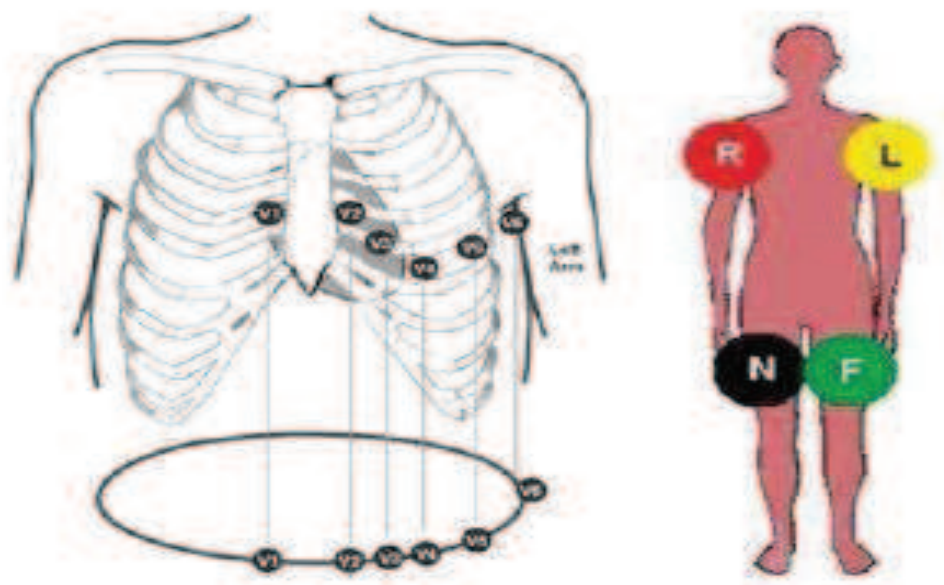
Do badania kwalifikowano chorych, u których stwierdzano cechy bronchospazmu lub inne wskazania, będące powodem włączenia do leczenia agonistów receptora beta-2 adrenergicznego. Kwalifikację przeprowadzano w trakcie porannego obchodu lekarskiego. Przeprowadzano badanie przedmiotowe, na podstawie którego, po uwzględnieniu obecności cech osłuchowych, wskazujących na brochospazm, w połączeniu z analizą wyników badania gazometrycznego krwi tętniczej oraz informacjami z wywiadu chorobowego pacjenta odnośnie patologii układu oddechowego, podejmowano decyzję o wdrożeniu terapii salbutamolem drogą wziewną. Następnie

analizowano dodatkowe wyniki badań laboratoryjnych, oceniano na podstawie ciągłego zapisu krzywej elektrokardiograficznej obecność zaburzeń rytmu serca. W wypadku stwierdzenia u pacjentów w wykonanych badaniach laboratoryjnych nieprawidłowych stężeń potasu, wapnia zjonizowanego i magnezu w surowicy krwi, wdrażano leczenie korygujące, a normalizację wyników potwierdzano kolejnym oznaczeniem laboratoryjnym. Analizowano również, na podstawie dostępnej dokumentacji medycznej i danych z wywiadu, wcześniejsze występowanie u chorych epizodów arytmii komorowych. Jeżeli istniała taka potrzeba chorym golono skórę w miejscu planowanego umiejscowienia elektrod EKG.

Na czas badania nie przerywano ani nie modyfikowano stosowanej sedacji.

### III.3.2. Przebieg badania

Minimum 15 minut przed rozpoczęciem nebulizacji z salbutamolu, chorym naklejano na pozbawioną włosów, przemytą 70 % roztworem alkoholu etylowego i wysuszoną skórę, elektrody EKG zgodnie ze schematem przedstawionym na rycinie 1. Używano elektrod przeznaczonych do rejestracji metodą Holtera Blue Sensor L (Ambu, Ballerup, Dania).



Ryc. 1. Umiejscowienie elektrod EKG (83).

Do rejestracji krzywej EKG wykorzystywane były 12 odprowadzeniowe zestawy holterowskie Mortara H12 o częstotliwości próbkowania 1000 Hz (Mortara Instruments, Milwaukee, WI, USA) . Po sprawdzeniu poprawnej jakości sygnału rozpoczynano rejestrację elektrokardiogramu. Po 15 minutach od rozpoczęcia rejestracji ponownie oceniano jakość zapisu. W wypadku stwierdzenia nieprawidłowej jakości sygnału uzyskiwanej z któregoś z odprowadzeń zestawu wymieniano elektrodę EKG na nową. Po uzyskaniu pewności odnośnie satysfakcjonującej jakości zapisu przechodzono do kolejnego etapu badania.

W etapie tym, do wykorzystywanego do prowadzenia wentylacji mechanicznej pacjenta respiratora Hamilton G5 (Hamilton Medical AG, Szwajcaria) podłączany był dedykowany do niego nebulizator membranowy Aeroneb pro (Aerogen, Irlandia). Po sprawdzeniu prawidłowości podłączenia i funkcjonowania urządzenia komora nebulizatora napełniana była roztworem salbutamolu. Do sporządzenia roztworu do inhalacji używano preparatu Ventolin 2 mg ml<sup>-1</sup> (GlaxoSmithKline, Wielka Brytania). Stosowano dwie dawki leku: 2,5 i 5 mg. Preparat przed podażą rozcieńczano do objętości 4 ml używając do tego celu 0,9 % roztworu NaCl, zgodnie z informacją zawartą w charakterystyce produktu leczniczego, w celu ujednolicenia warunków badania w obu grupach chorych.

Po wykonaniu ww czynności rozpoczynano trwającą 20 minut nebulizację. Czas 20 minut ustalony został na podstawie informacji o wielkości cząsteczek aerozolu generowanych przez nebulizator zawartych w specyfikacji urządzenia, oraz na podstawie danych z piśmiennictwa odnośnie zależności pomiędzy wielkością cząsteczek aerozolu a czasem nebulizacji (66). Po rozpoczęciu inhalacji rejestrowano zapis krzywej elektrokardiograficznej metodą Holtera przez 60 minut. W trakcie trwania badania w sposób ciągły monitorowano podstawowe parametry hemodynamiczne: RR metoda nieinwazyjną, HR, SaO<sub>2</sub> oraz EKG za pomocą kardiomonitora celem wykrycia i ewentualnego leczenia zaburzeń wywoływanej przez efekt chronotropowy i arytmogenny salbutamolu. Do rejestracji krzywej EKG wykorzystywane były 12 odprowadzeniowe zestawy holterowskie Mortara H12 o częstotliwości próbkowania

1000 Hz (Mortara Instruments, Milwaukee, WI, USA). Po sprawdzeniu poprawnej jakości sygnału rozpoczynano rejestrację elektrokardiogramu. Po 15 minutach od rozpoczęcia rejestracji ponownie oceniano jakość zapisu. W wypadku stwierdzenia nieprawidłowej jakości sygnału uzyskiwanej z któregoś z odprowadzeń zestawu, wymieniano elektrodę EKG na nową. Po uzyskaniu pewności odnośnie satysfakcjonującej jakości zapisu przechodzono do kolejnego etapu badania.

### **III.3.3. Badane parametry**

W badaniu analizowano następujące dane:

1. Parametry demograficzne: wiek, płeć, ciężkość stanu ogólnego chorego oceniana za pomocą punktacji w skali APACHE II i SOFA w dniu przyjęcia do Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii oraz w punktacji w skali SOFA w dniu badania.
2. Parametry elektrokardiograficzne, związane z ryzykiem AF:
  - Maksymalny, minimalny i średni czas trwania załamka P z 12 odprowadzeń (P max, P min, P śr)
  - Dyspersja załamka P (PWD)
  - Czas PR
    1. Maksymalny czas PR z 12 odprowadzeń (PR max)
    2. Minimalny czas PR z 12 odprowadzeń (PR min)
  - Dyspersja czasu PR (PRD)

Wszystkie parametry z tej kategorii uzyskiwane były po uśrednieniu wartości z czterech kolejnych ewolucji EKG. Obliczano je za pomocą programu H-Scribe 4.01 (Mortara Instruments, Milwaukee, WI, USA) po czterokrotnym powiększeniu krzywej. PWD i dyspersję czasu PR w danym punkcie czasowym, obliczano w przypadku uzyskania zapisu umożliwiającego ocenę czasu trwania załamka P i czasu PR, przynajmniej z ośmiu odprowadzeń (124).

### 3. Parametry elektrokardiograficzne związane z ryzykiem TDP:

- Czas QT
- Czas QTc skorygowany za pomocą wzorów Bazetta, Fredericia i formuły Framingham
- Czas przezściennej dyspersji repolaryzacji (Tpeak-Tend)

Wszystkie parametry z tej kategorii uzyskiwane były po uśrednieniu wartości z pięciu kolejnych ewolucji EKG. Obliczano je za pomocą programu H-Scribe 4.01 po czterokrotnym powiększeniu krzywej.

Ocenę odstępów QT/QTc przeprowadzano z użyciem zapisu z odprowadzenia II klasycznego lub V5, zależnie od jakości uzyskanego zapisu. Czas trwania odstępu QT wyznaczano według zasad przedstawionych w pracy Malika i Batchvarova (19).

Ocenę Tpeak–Tend przeprowadzano z wykorzystaniem odprowadzeń V2 lub V5 (36).

Wszystkie parametry elektrokardiograficzne oceniano w punktach czasowych w: 0, 5., 10., 15., 20., 25., 30., 40., 50. i 60. minucie od rozpoczęcia nebulizacji.

### 4. Leki o możliwym potencjale arytmogennym:

Analizując kartę zleceń pacjenta z dnia badania, oceniano użycie w tym dniu leków o możliwym potencjale arytmogennym w odniesieniu do wywoływania AF i TDP. Dane te wykorzystano w analizie statystycznej.

## **III.3.4. Analiza statystyczna**

Minimalną liczebność grup badanych określono w odniesieniu do skorygowanego czasu repolaryzacji na 23 osoby. Założono wartości  $\alpha = 0,05$  i  $\beta = 0,80$ . Ustalono prawidłową średnią wartość odstępu QT na  $400 \pm 40$  milisekund (86). Przeprowadzono również analizę zmian długości QT/QTc wg zaleceń podanych przez FDA w instrukcji „E14 *Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-*

*Antiarrhythmic Drugs*". Za klinicznie istotne uznano wydłużenie QTc o 15 ms, opierając się na wartości prawidłowej dla populacji wyznaczonej przez Benhorina i wsp. na  $414 \pm 17$  ms (154).

Do analizy statystycznej wykorzystany został pakiet Statistica 10 for Windows PL (StatSoft. Inc. Tulsa, OK, USA). Charakter rozkładu zmiennych ciągłych weryfikowany był testem W Shapiro i Wilka. Porównania międzygrupowe przeprowadzone zostały przy użyciu testu t-Studenta dla zmiennych niepowiązanych lub testem U Manna-Whitey'a. W przypadku porównań zmiennych w skali nominalnej stosowano test chi-kwadrat Fishera, ewentualnie posługując się testem Fishera–Snedecora.

W przypadku porównań zmiany wartości danych parametrów w czasie i różnic pomiędzy grupami w różnych punktach czasowych, wykorzystane były nieparametryczne lub parametryczne testy ANOVA z ewentualnymi testami post-hoc Tukeya i NIR, o ile było to uzasadnione.

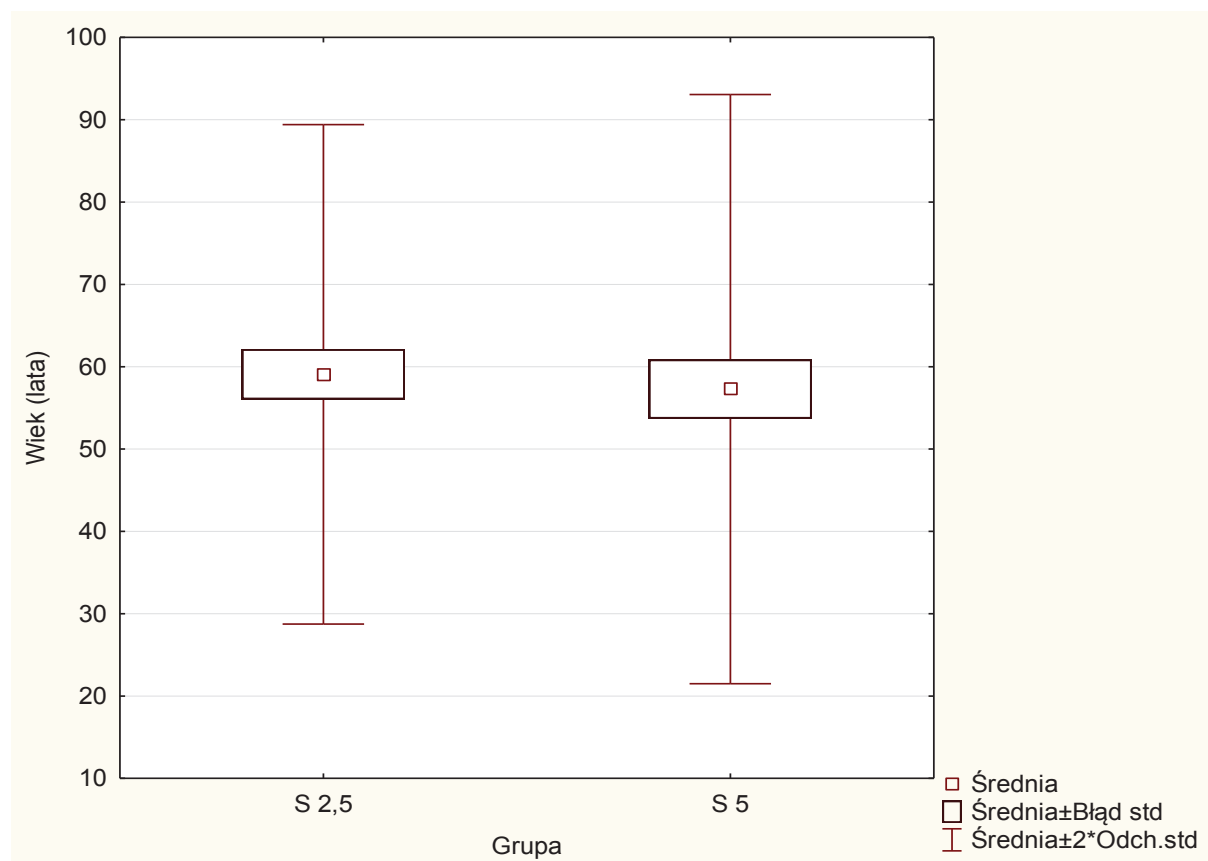
Do analizy wpływu równolegle stosowanych leków na istotne zmiany czasu repolaryzacji wykorzystano metodę regresji logistycznej. Na potrzeby tej analizy statystycznej za istotny efekt dla zmiennej zależnej przyjęto wydłużenie QTc w trakcie badania powyżej 450 ms lub o więcej niż 30 ms w stosunku do wartości początkowej.

## IV. Wyniki

### IV.1. Charakterystyka badanych chorych

#### IV.1.1. Wiek i płeć chorych

Średni wiek chorych w grupie S 2,5 mg wynosił  $59,1 \pm 15,2$  lat (95 % CI: 52,8–65,3), natomiast w grupie, w której zastosowano dawkę 5 mg wyniósł  $57,3 \pm 17,9$  lat (95 % CI: 49,9–64,7). Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała występowania istotnych różnic między grupami w odniesieniu do wieku ( $p = 0,89$ ) (ryc. 2).



Ryc. 2. Wiek chorych w badanych grupach.

W badaniu uczestniczyły łącznie 23 kobiety i 27 mężczyzn, z czego do grupy S 2,5 włączono 14 kobiet i 11 mężczyzn a do grupy S 5 m włączono 9 kobiet i 16 mężczyzn

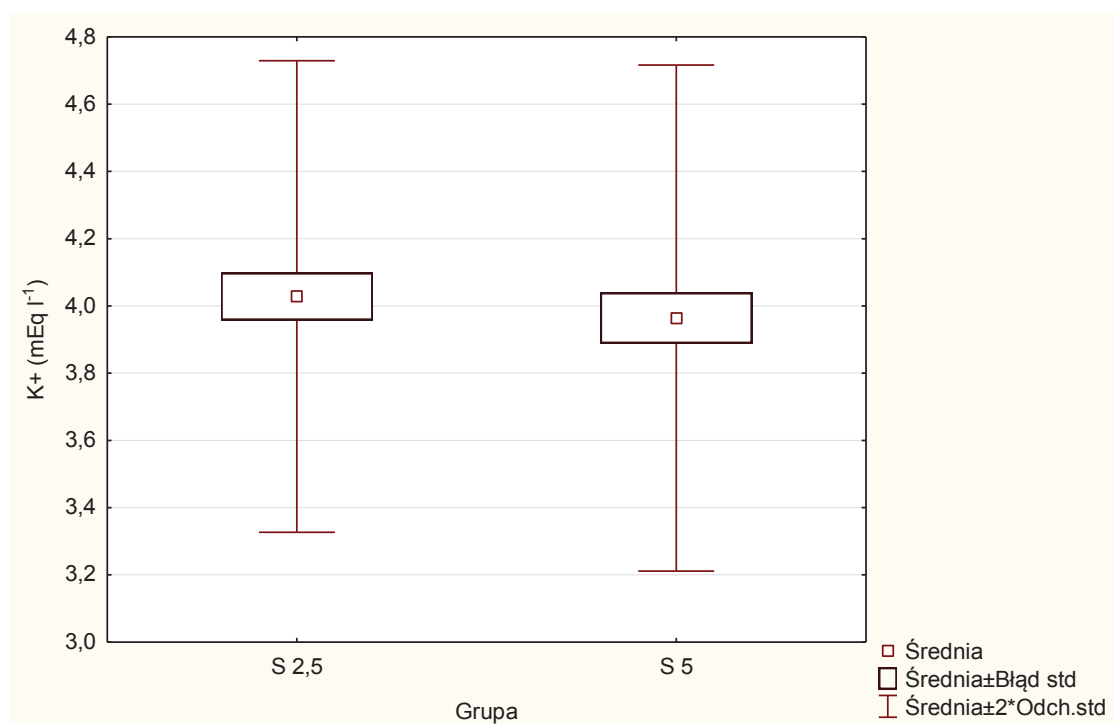
(tabela 3). Przeprowadzona analiza nie stwierdziła istotnych różnic między grupami w zakresie płci ( $p = 0,15$ ).

Tab. 3. Rozkład płci w badanych grupach.

| Płeć      | S 2,5 | S 5 | Razem |
|-----------|-------|-----|-------|
| Kobiety   | 14    | 9   | 23    |
| Mężczyźni | 11    | 16  | 27    |
| Ogół      | 25    | 25  | 50    |

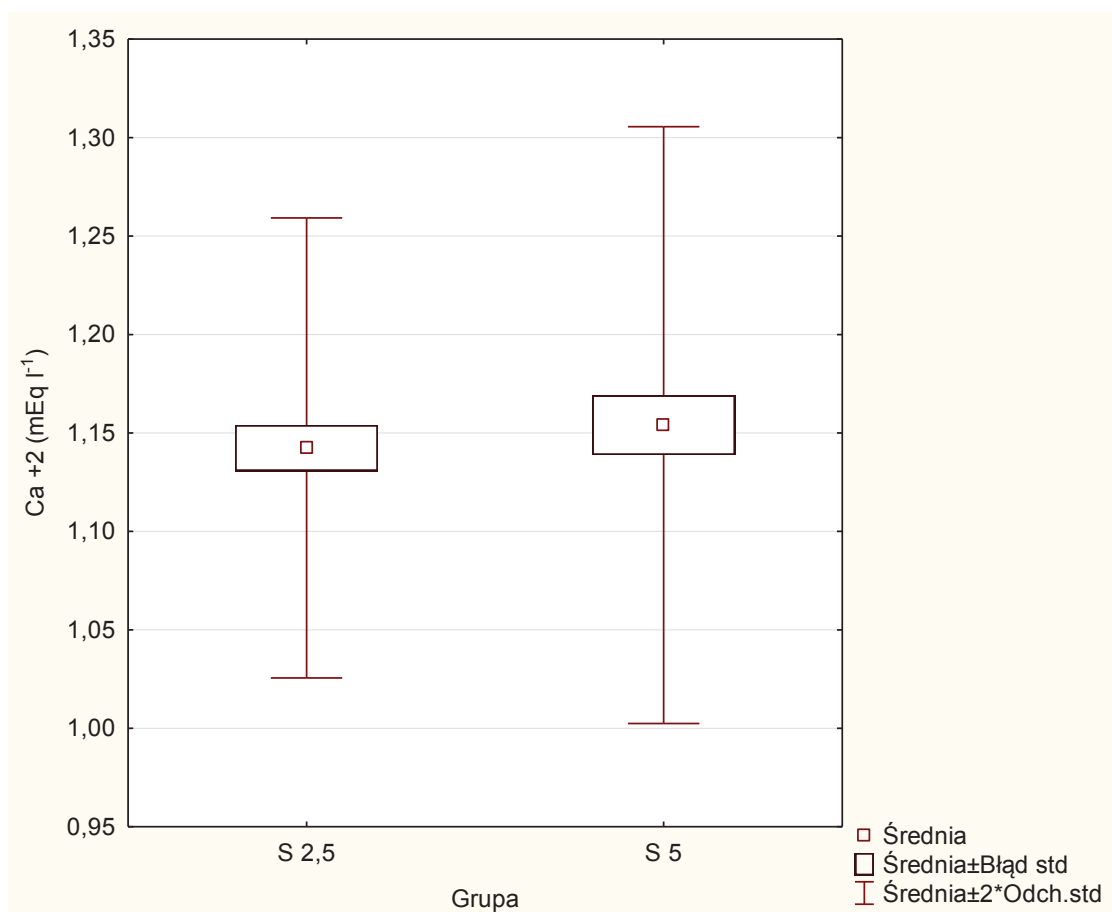
### V.1.2. Stężenie potasu, wapnia zjonizowanego i magnezu w surowicy krwi

Średnie stężenie potasu w surowicy w grupie S 2,5 wynosiło  $4,0 \pm 0,35$  mEq l<sup>-1</sup> (95 % CI: 3,9–4,2), natomiast w grupie S 5 wynosiło  $3,9 \pm 0,38$  mEq l<sup>-1</sup> (95 % CI: 3,8–4,1). Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała występowania istotnych różnic między grupami w odniesieniu do stężeń potasu w surowicy ( $p = 0,36$ ) (Ryc.3).



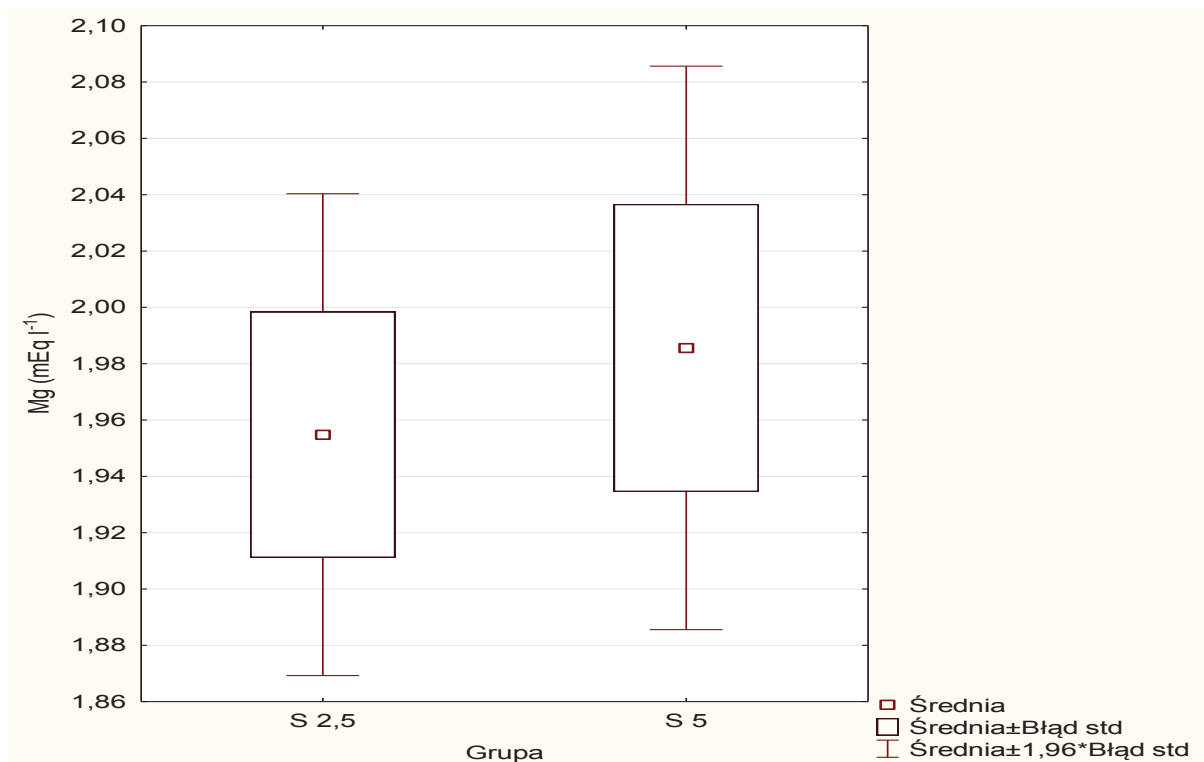
Ryc. 3. Stężenie potasu w surowicy krwi w badanych grupach

Średnie stężenie wapnia zjonizowanego w surowicy w grupie S 2,5 wynosiło  $1,14 \pm 0,06 \text{ mEq l}^{-1}$  (95 % CI: 1,12–1,17), natomiast w grupie S 5 mg wynosiło  $1,15 \pm 0,07 \text{ mEq l}^{-1}$  (95 % CI: 1,12–1,18). Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała występowania istotnych różnic między grupami w odniesieniu do stężenia wapnia zjonizowanego w surowicy ( $p = 0,96$ ) (Ryc.4).



Ryc. 4. Stężenie wapnia zjonizowanego w surowicy krwi badanych grupach.

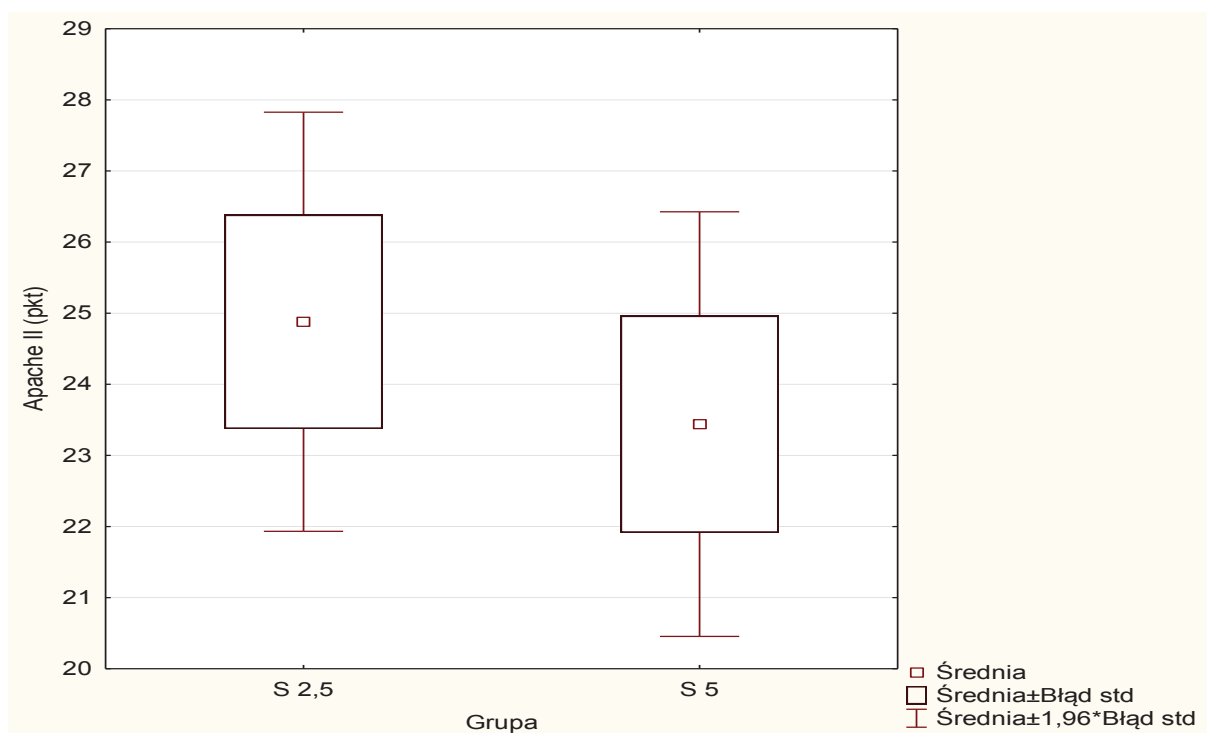
Średnie stężenie magnezu w surowicy w grupie S 2,5 wynosiło  $1,9 \pm 0,22 \text{ mEq l}^{-1}$  (95 % CI : 1,9–2,0), natomiast w grupie S 5 wynosiło  $1,9 \pm 0,25 \text{ mEq l}^{-1}$  (95 % CI: 1,9–2,1). Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała występowania istotnych różnic między grupami w odniesieniu do stężenia magnezu w surowicy ( $p = 0,65$ ) (Ryc.5).



Ryc. 5. Stężenie magnezu w surowicy krwi w badanych grupach.

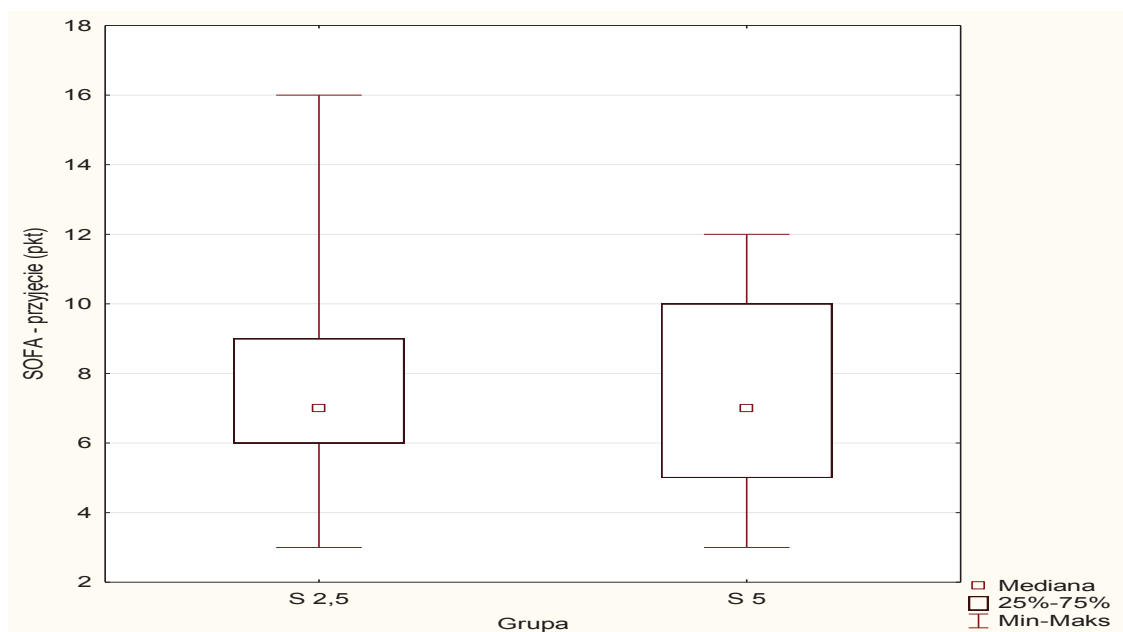
#### IV.1.3. Ocena chorych w skali APACHE II i SOFA

Ocena za pomocą systemu oceny stanu klinicznego APACHE II przeprowadzona po pierwszej dobie od momentu przyjęcia chorych do KIT wykazała, że średnia ocena w tej skali w grupie S 2,5 wynosiła  $25 \pm 8$  pkt (95 % CI : 22 – 28), a w grupie S 5 wyniosła ona  $23 \pm 8$  pkt (95 % CI: 20 – 27). Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała istnienia istotnych statystycznie różnic między grupami ( $p = 0,54$ ) ( Ryc. 6).



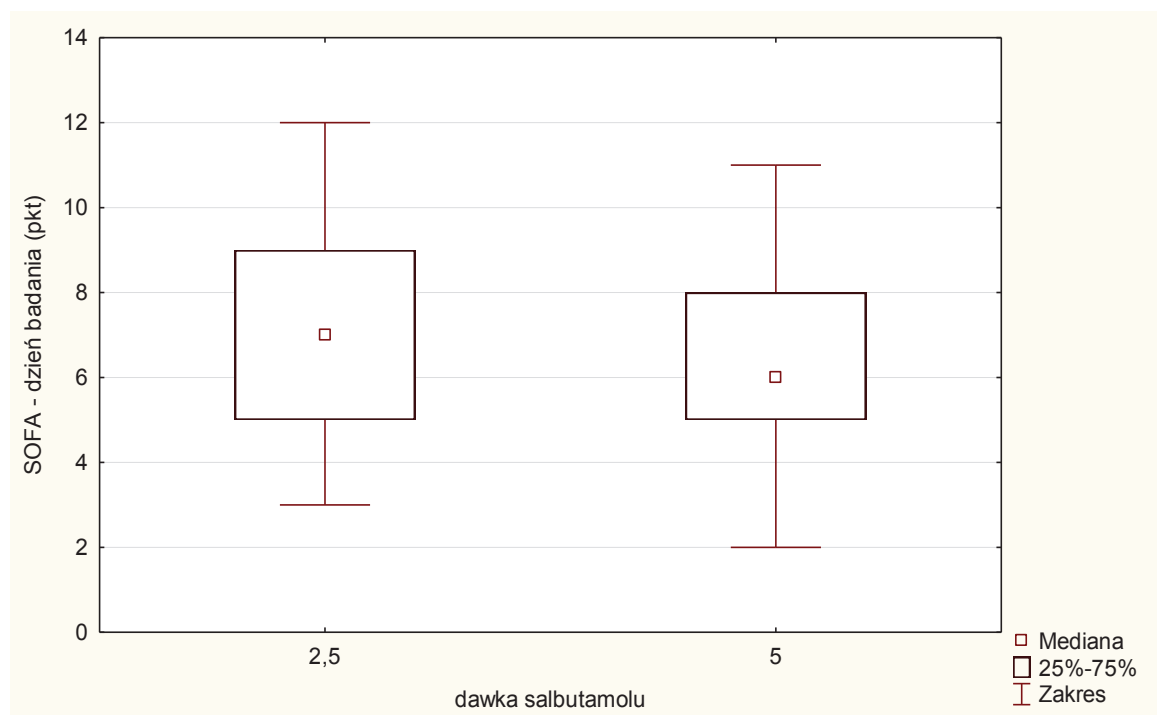
Ryc. 6. Ocena wg skali APACHE II w badanych grupach.

Ocena wg skali oceny stanu klinicznego SOFA wykonana w dniu przyjęcia pacjentów do KIT wykazała, że w grupie S 2,5 mediana wynosiła 7 pkt (25 %-75 %: 6–9), a w grupie S 5 - 7 pkt (25 %-75 %: 5–10). Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała istnienia istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie oceny wg skali SOFA, wykonanej w dniu przyjęcia do KIT ( $p = 0,46$ ) (Ryc. 7).



Ryc. 7. Ocena wg skali oceny stanu klinicznego SOFA wykonana w obydwu grupach w dniu przyjęcia KIT.

Ocena wg skali oceny stanu klinicznego SOFA wykonana w dniu przeprowadzenia badania wykazała, że w grupie S 2,5 mediana oceny wynosiła 7 pkt (25 %-75 %: 5–8), a w grupie S 5 mg 6 pkt (25 %-75 %: 5–8). Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała istnienia istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie oceny wg skali SOFA wykonanej w dniu badania ( $p = 0,19$ ) ( Ryc.8).

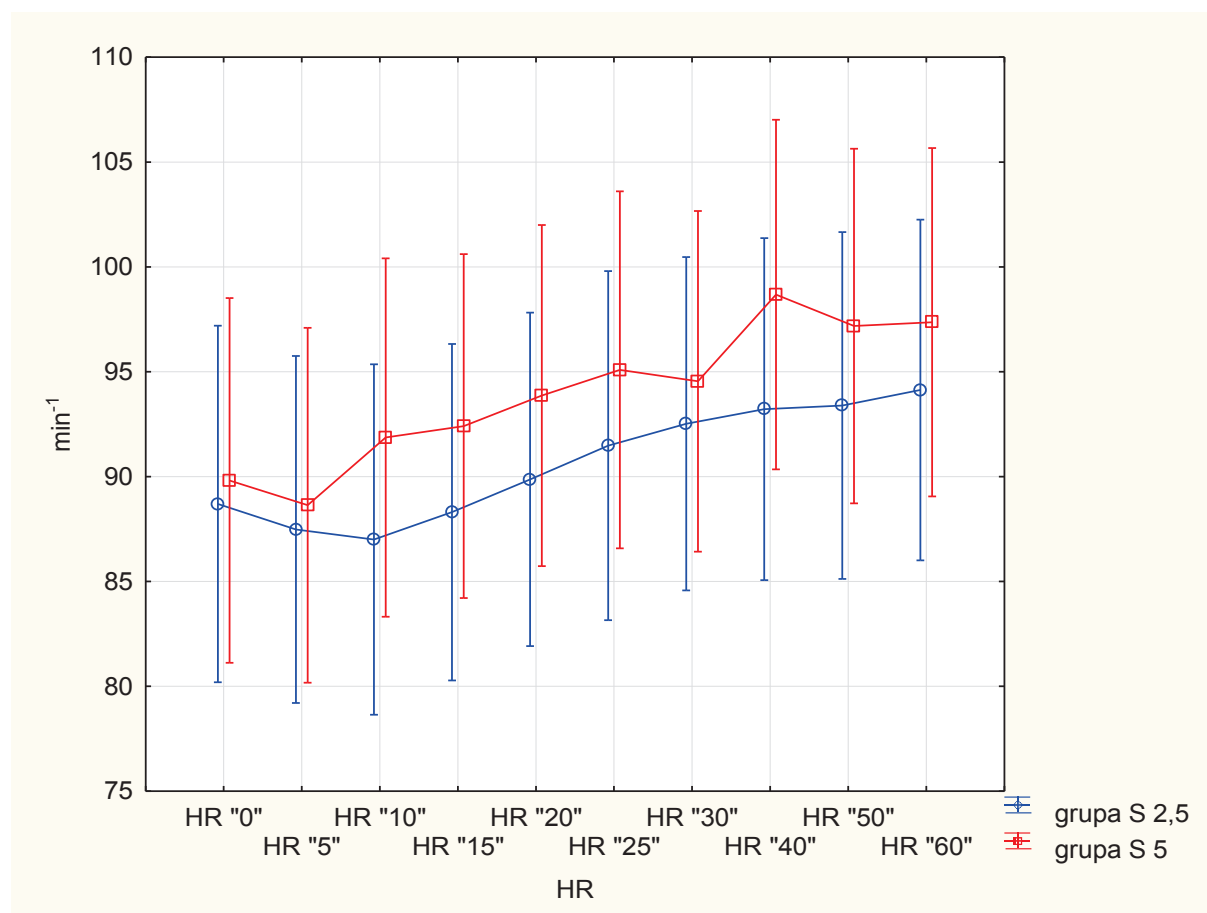


Ryc. 8. Ocena wg skali oceny stanu klinicznego SOFA wykonana w obydwu grupach w dniu badania.

## IV.2. Porównanie parametrów elektrokardiograficznych

### IV.2.1. Akcja serca

Zmiany częstości akcji serca (HR) w obu grupach pacjentów, w kolejnych punktach czasowych, przedstawia rycina 9.



Ryc. 9. Zmiany częstości akcji serca w obu grupach w poszczególnych punktach czasowych. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała występowania istotnych statystycznie różnic międzygrupowych ( $p = 0,9$ ), natomiast wykazała istotne statystycznie różnice wewnątrzgrupowe:

1. W grupie S 2,5 :

- Pomędzy pomiarem dokonany w momencie rozpoczęcia podawania leku a pomiarem dokonany w 50. ( $p = 0,03$ ) i 60. ( $p = 0,005$ ) minucie
- Pomędzy pomiarem dokonany w 5. minucie a pomiarami dokonany w: 30. ( $p = 0,03$ ), 40. ( $p = 0,003$ ), 50. ( $p = 0,001$ ) i 60. ( $p = 0,0002$ ) minucie
- Pomędzy pomiarem dokonany w 10. minucie a pomiarami dokonany w: 30. ( $p = 0,02$ ), 40. ( $p = 0,001$ ), 50. ( $p = 0,0005$ ) i 60. ( $p = 0,00008$ ) minucie
- Pomędzy pomiarem dokonany w 15. minucie a pomiarem dokonany w 40. ( $p = 0,04$ ), 50. ( $p = 0,02$ ) i 60. ( $p = 0,003$ ) minucie.

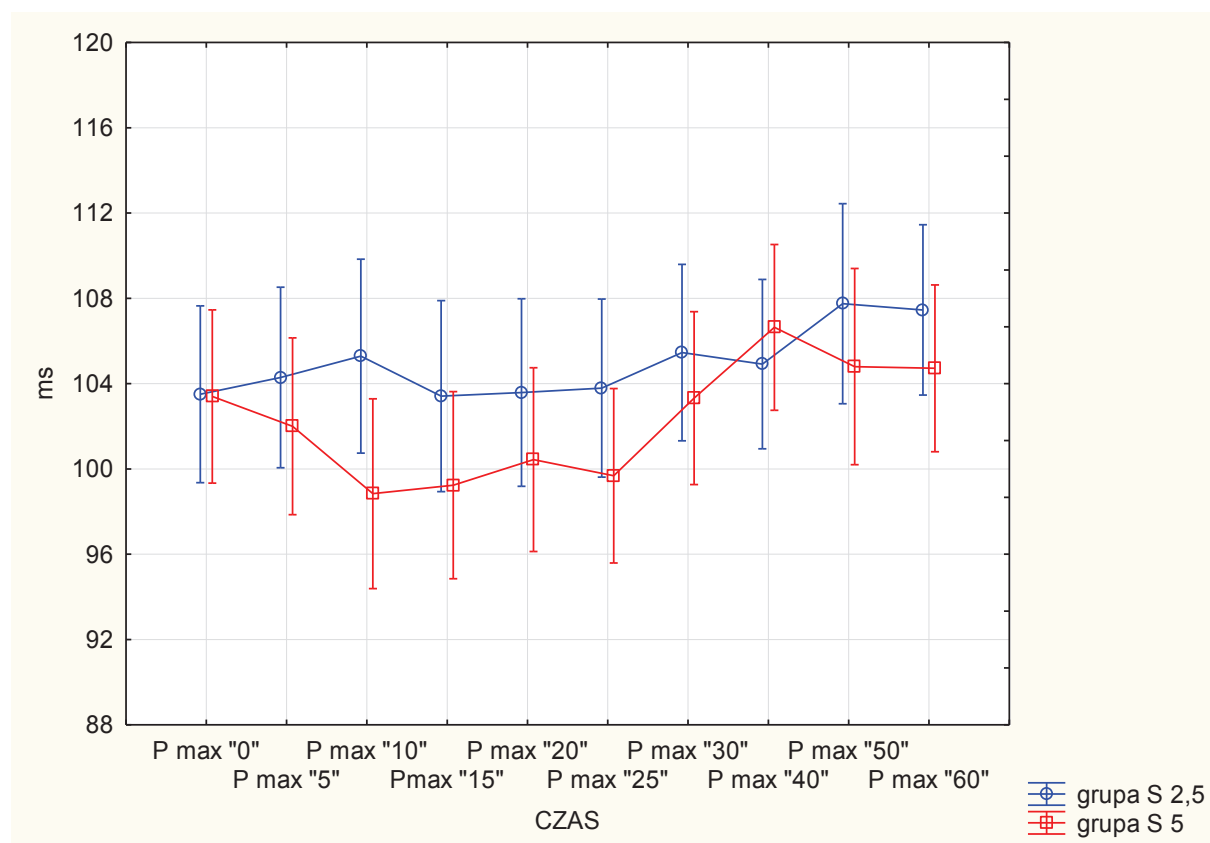
2. W grupie S 5 :

- Pomędzy pomiarem dokonany w momencie rozpoczęcia podawania leku a pomiarem dokonany w 25. ( $p = 0,049$ ), 40. ( $p = 0,00004$ ), 50. ( $p = 0,0002$ ) i 60. ( $p = 0,0001$ ) minucie
- Pomędzy pomiarem dokonany w 5. minucie a pomiarami dokonany w: 25. ( $p = 0,002$ ), 30. ( $p = 0,01$ ), 40. ( $p = 0,00004$ ), 50. ( $p = 0,00004$ ) i 60. ( $p = 0,00004$ ) minucie
- Pomędzy pomiarem dokonany w 10. minucie a pomiarami dokonany w: 40. ( $p = 0,0008$ ), 50. ( $p = 0,04$ ) i 60. ( $p = 0,03$ ) minucie
- Pomędzy pomiarem dokonany w 15. minucie a pomiarami dokonany w 40. ( $p = 0,004$ ) minucie.

## IV.2.2. Maksymalny, minimalny i średni czas trwania załamka P

### IV.2.2.1. Maksymalny czas trwania załamka P

Zmiany maksymalnego czasu trwania załamka P z 12 odprowadzeń (P max) w obu grupach pacjentów, w kolejnych punktach czasowych, przedstawia rycina 10.



Ryc. 10. Zmiany maksymalnego czasu trwania załamka P z 12 odprowadzeń w obu grupach w poszczególnych punktach czasowych. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

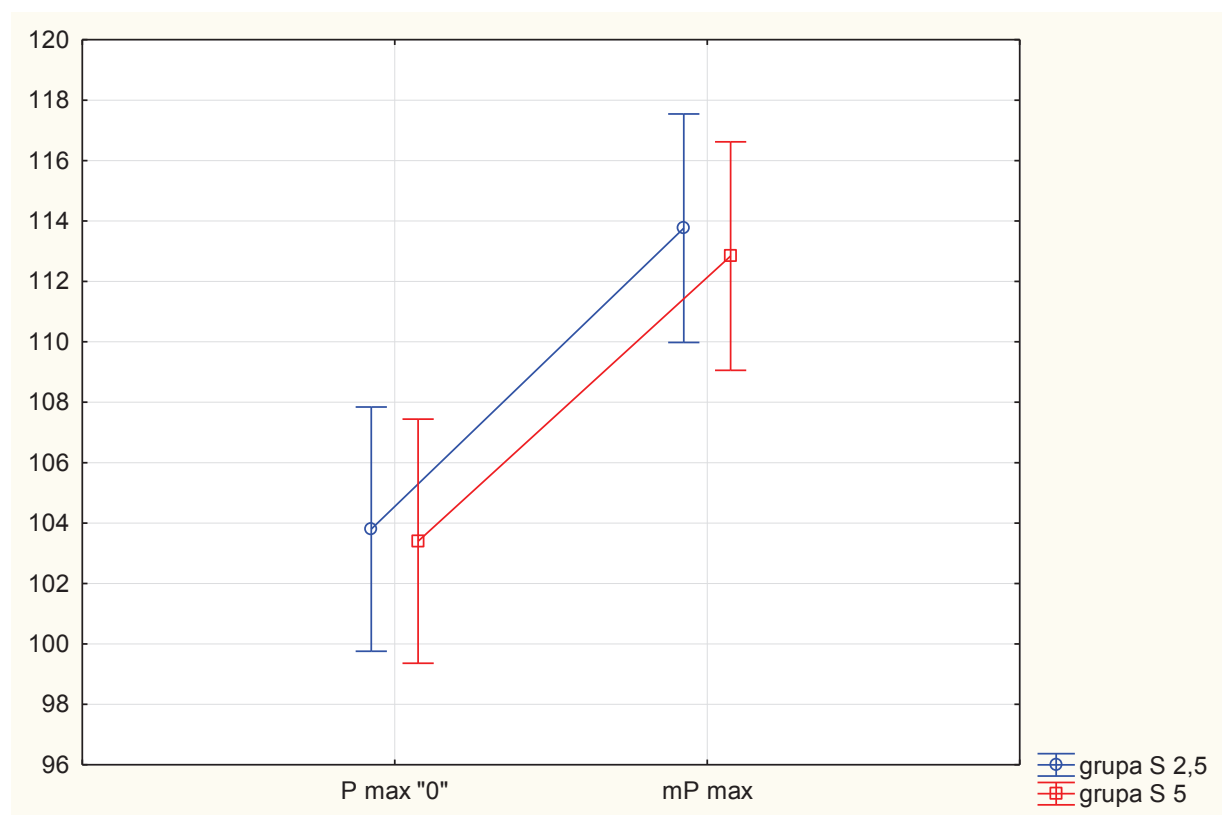
Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała występowania istotnych statystycznie różnic międzygrupowych ( $p = 0,12$ ), natomiast wykazała istotne statystycznie różnice wewnątrzgrupowe:

#### 1. W grupie S 5

- Pomędzy pomiarem dokonany w 10. minucie a pomiarem dokonany w 40. minucie ( $p = 0,002$ ).

- Pomędzy pomiarem dokonany w 15. minucie a pomiarem dokonany w 40. minucie ( $p = 0,004$ ).
- Pomędzy pomiarem dokonany w 25. minucie a pomiarem dokonany w 40. minucie ( $p = 0,01$ ).

Rycina 11 przedstawia zmiany czasu P max w obydwu grupach, pomiędzy jego wartością wyjściową a maksymalną (mP max), jaką stwierdzono w pozostałych punktach czasowych.



Ryc. 11. Zmiana czasu P max pomiędzy jego wartością wyjściową a maksymalną zarejestrowaną. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Wykonana analiza statystyczna wykazała istotne statystycznie różnice wewnątrzgrupowe, zarówno w grupie S 2,5 ( $p = 0,0002$ ) i S 5 ( $p = 0,0002$ ). Nie wykazała jednak istnienia różnic międzygrupowych pomiędzy tymi dwoma pomiarami.

Tabela 4 przedstawia liczbę osób, u których w kolejnych punktach czasowych badania czas P max był wydłużony powyżej 110 ms. Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych różnic między grupami, w zakresie częstości wydłużenia, w kolejnych punktach czasowych, P max powyżej 110 ms ( $p = 0,75$ ).

Tab. 4. Liczba osób, u których doszło do wydłużenia P max powyżej 110 ms.

| P max<br>>110 ms | P max<br>"0" | P max<br>"5" | P max<br>"10" | P max<br>"15" | P max<br>"20" | P max<br>"25" | P max<br>"30" | P max<br>"40" | P max<br>"50" | P max<br>"60" |
|------------------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| S 2,5            | 6            | 6            | 7             | 6             | 7             | 8             | 8             | 5             | 9             | 12            |
| S 5              | 4            | 6            | 3             | 3             | 5             | 2             | 5             | 9             | 6             | 9             |

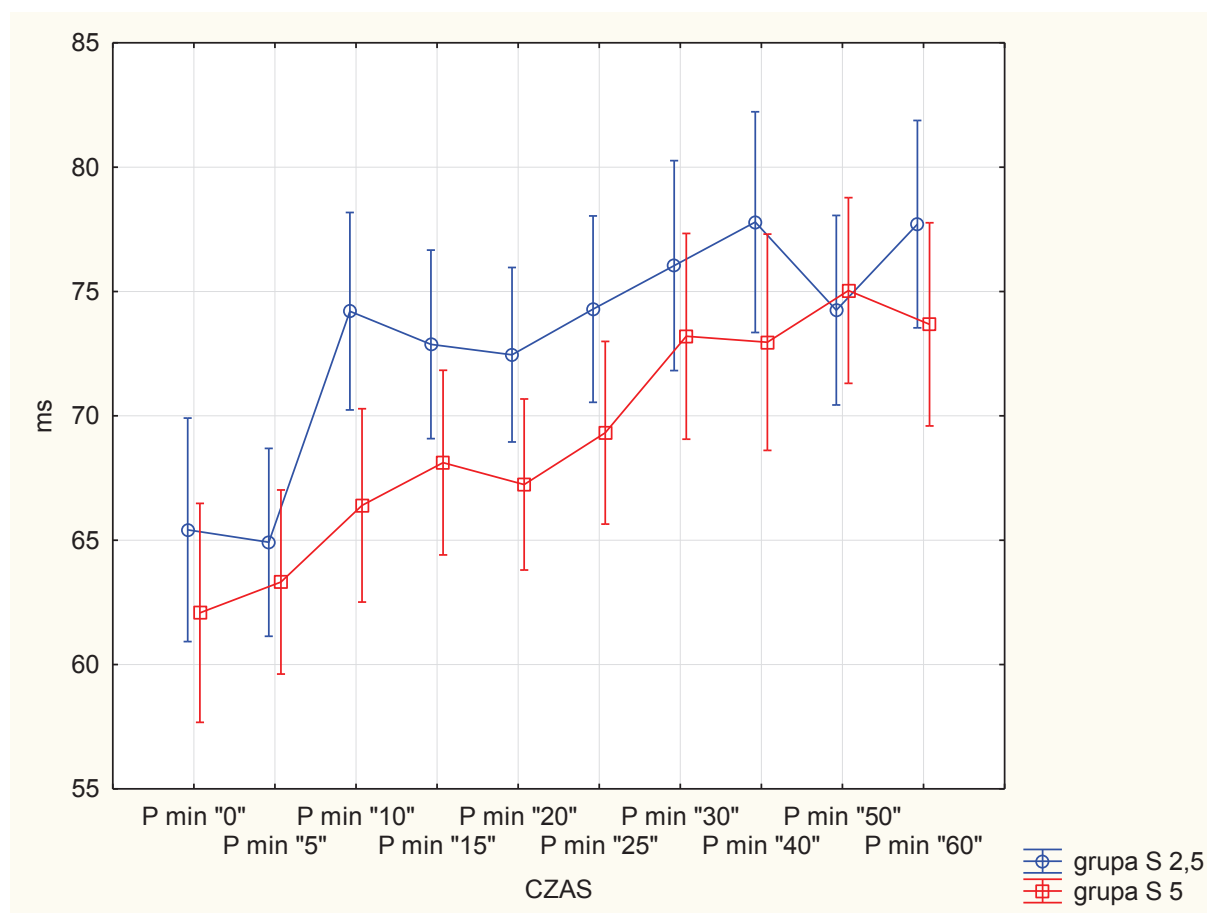
Tabela. 5 przedstawia liczbę osób, u których w kolejnych punktach czasowych badania czas P max wydłużył się o przynajmniej 20 %. Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych różnic między grupami, w zakresie częstości wydłużenia, w kolejnych punktach czasowych, P max o 20 % ( $p = 0,71$ ).

Tab. 5. Liczba osób, u których doszło do wydłużenia P max o 20 % w stosunku do wartości wyjściowej.

| P max<br>>20 % | P max<br>"5" | P max<br>"10" | P max<br>"15" | P max<br>"20" | P max<br>"25" | P max<br>"30" | P max<br>"40" | P max<br>"50" | P max<br>"60" |
|----------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| S 2,5          | 0            | 0             | 1             | 0             | 1             | 1             | 0             | 2             | 1             |
| S 5            | 0            | 0             | 0             | 0             | 0             | 0             | 1             | 0             | 0             |

#### IV.2.2.2. Minimalny czas trwania załamka P

Zmiany minimalnego czasu trwania załamka P z 12 odprowadzeń (P min) w obu grupach pacjentów, w kolejnych punktach czasowych, przedstawia rycina 12.



Ryc. 12. Zmiany minimalnego czasu trwania załamka P z 12 odprowadzeń w obu grupach w poszczególnych punktach czasowych. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała występowania istotnych statystycznie różnic międzygrupowych ( $p = 0,17$ ), natomiast wykazała istotne statystycznie różnice wewnątrzgrupowe:

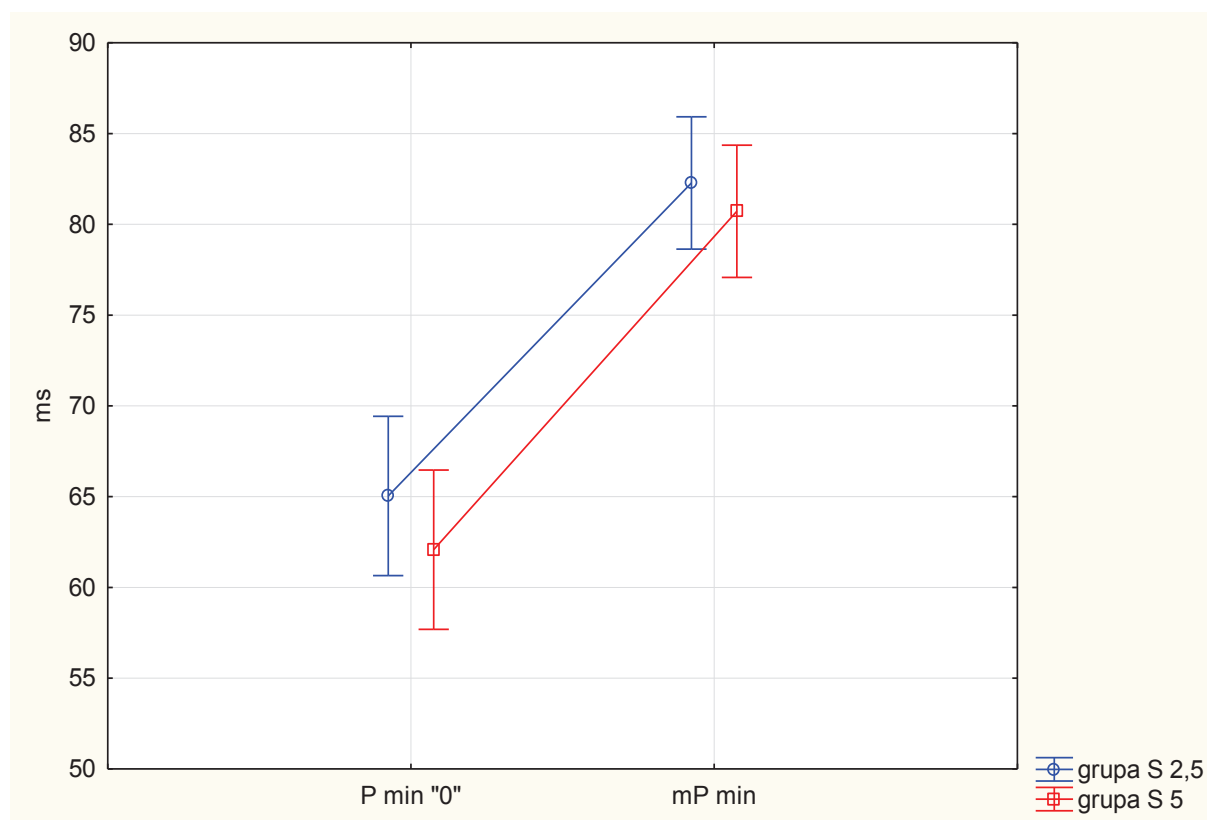
1. W grupie S 2,5:

- Pomędzy pomiarem dokonany w momencie rozpoczęcia podawania leku, a pomiarem dokonany w 10. ( $p = 0,001$ ), 15. ( $p = 0,02$ ), 20. ( $p = 0,04$ ), 25. ( $p = 0,001$ ), 30. ( $p = 0,00005$ ), 40. ( $p = 0,00004$ ), 50. ( $p = 0,001$ ) i 60. ( $p = 0,00004$ ) minucie.
- Pomędzy pomiarem dokonany w 5. minucie, a pomiarami dokonanymi w: 10. ( $p = 0,0004$ ), 15. ( $p = 0,007$ ), 20. ( $p = 0,02$ ), 25. ( $p = 0,0003$ ), 30. ( $p = 0,00004$ ), 40. ( $p = 0,00004$ ), 50. ( $p = 0,0003$ ) i 60. ( $p = 0,00004$ ) minucie.

2. W grupie S 5:

- Pomędzy pomiarem dokonany w momencie rozpoczęcia podawania leku a pomiarem dokonany w 25. ( $p = 0,02$ ), 30. ( $p = 0,00004$ ), 40. ( $p = 0,00004$ ), 50. ( $p = 0,00004$ ) i 60. ( $p = 0,00004$ ) minucie.
- Pomędzy pomiarem dokonany w 5. minucie a pomiarami dokonany w: 30. ( $p = 0,00008$ ), 40. ( $p = 0,0001$ ), 50. ( $p = 0,00004$ ), 60. ( $p = 0,00005$ ) minucie.
- Pomędzy pomiarem dokonany w 10. minucie a pomiarami dokonany w: 30. ( $p = 0,047$ ), 50. ( $p = 0,001$ ) i 60. ( $p = 0,02$ ) minucie.
- Pomędzy pomiarem dokonany w 15. minucie, a pomiarem dokonany w 50. ( $p = 0,04$ ) minucie.
- Pomędzy pomiarem dokonany w 20. minucie, a pomiarem dokonany w 50. ( $p = 0,007$ ) minucie.

Rycina 13 przedstawia zmiany czasu P min w obydwu grupach, pomiędzy jego wartością wyjściową a największą, jaką stwierdzono w pozostałych punktach czasowych (mP min).



Ryc. 13. Zmiana czasu P min pomiędzy jego wartością wyjściową a maksymalną zarejestrowaną. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Wykonana analiza statystyczna wykazała istotne statystycznie różnice wewnątrzgrupowe zarówno w grupie S 2,5 ( $p = 0,0002$ ) i S 5 ( $p = 0,0002$ ). Nie wykazała jednak istnienia różnic międzygrupowych pomiędzy tymi dwoma pomiarami.

Tabela 6 przedstawia liczę osób, u których w kolejnych punktach czasowych badania czas P min wydłużył się o przynajmniej 20 %. Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych różnic między grupami, w zakresie częstości wydłużenia, w kolejnych punktach czasowych, P min o 20 % ( $p = 0,93$ ).

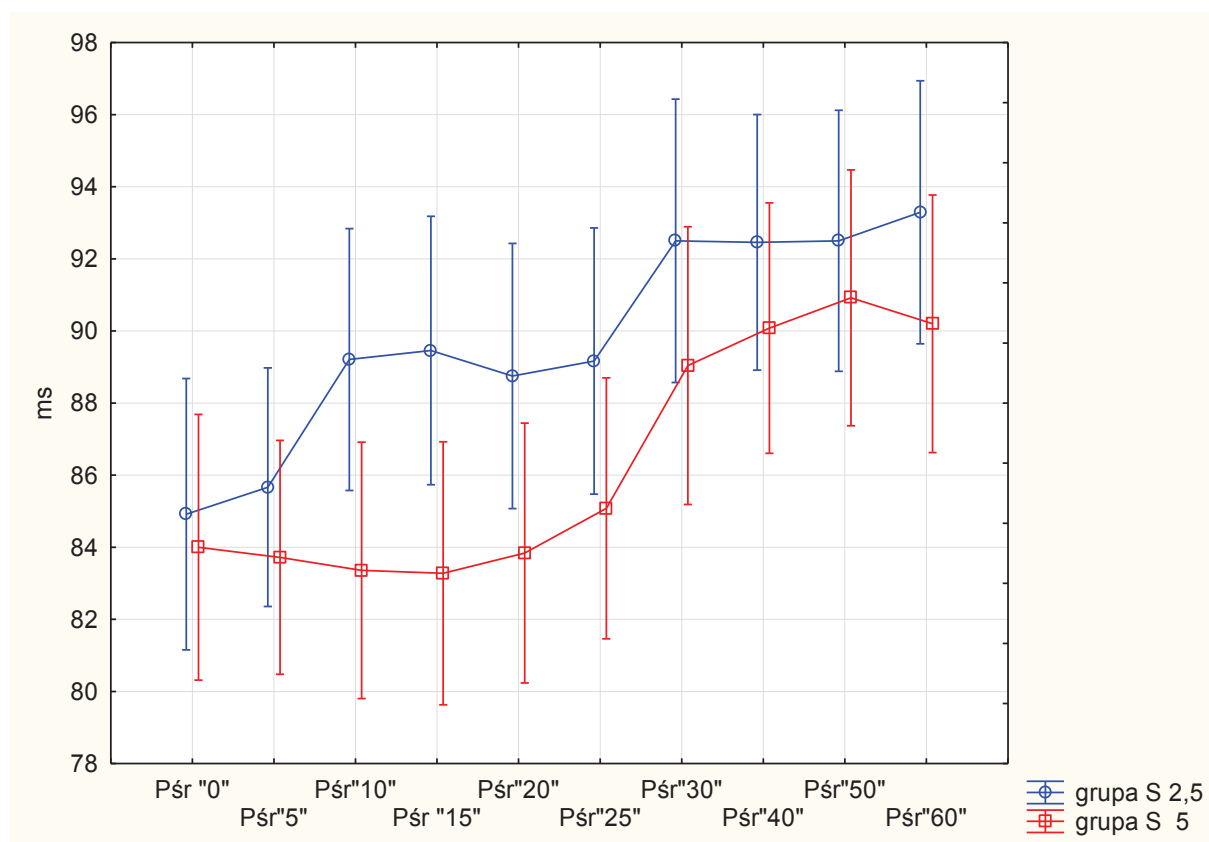
Tab. 6. Liczba osób, u których doszło do wydłużenia P min o 20 % w stosunku do wartości wyjściowej.

| P min<br>>20 % | P min<br>"5" | P min<br>"10" | P min<br>"15" | P min<br>"20" | P min<br>"25" | P min<br>"30" | P min<br>"40" | P min<br>"50" | P min<br>"60" |
|----------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| S 2,5          | 2            | 7             | 8             | 5             | 6             | 6             | 11            | 7             | 9             |
| S 5            | 4            | 6             | 7             | 9             | 8             | 12            | 12            | 13            | 12            |

W obu grupach, w żadnym z punktów czasowych badania, nie zaobserwowano wydłużenia czasu P min powyżej 110 ms.

#### IV.2.2.3 Średni czas trwania załamka P

Zmiany średniego czasu trwania załamka P z 12 odprowadzeń (P śr) w obu grupach pacjentów, w kolejnych punktach czasowych, przedstawia rycina 14.



Ryc. 14. Średni czas trwania załamka P z 12 odprowadzeń w obydwu grupach. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała występowanie istotnych statystycznie różnic międzygrupowych pomiędzy pomiarami dokonanymi w 10. ( $p = 0,025$ ) i 15. ( $p = 0,02$ ) minucie.

Analiza wykazała również istotne statystycznie różnice wewnątrzgrupowe:

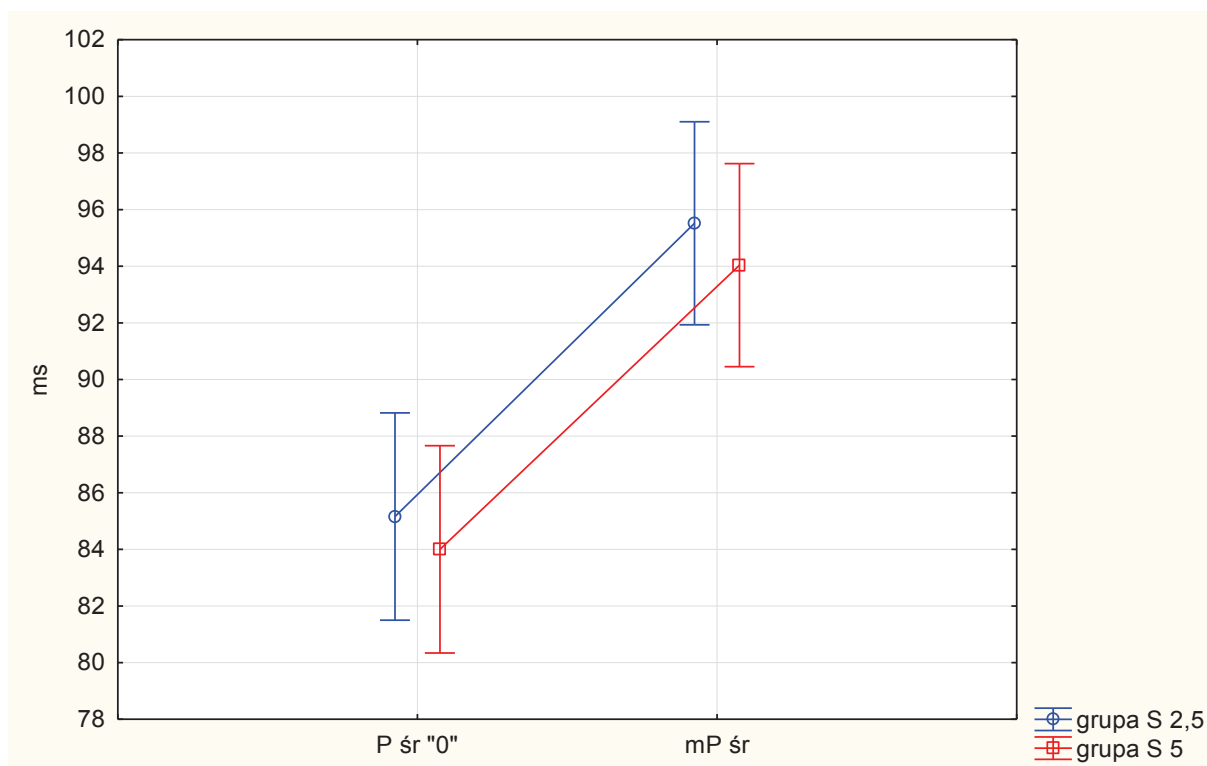
1. W grupie S 2,5:

- Pomędzy pomiarem wykonanym w momencie rozpoczęcia podawania leku a pomiarem wykonanym w 15. ( $p = 0,04$ ), 30. ( $p = 0,00004$ ), 40. ( $p = 0,00004$ ), 50. ( $p = 0,00004$ ) i 60. ( $p = 0,00004$ ) minucie.
- Pomędzy pomiarem wykonanym w 5. minucie a pomiarem wykonanym w 30. ( $p = 0,00005$ ), 40. ( $p = 0,00005$ ), 50. ( $p = 0,00005$ ) i 60. ( $p = 0,00004$ ) minucie.
- Pomędzy pomiarem wykonanym w 20. minucie a pomiarem wykonanym w 60. minucie ( $p = 0,04$ ).

## 2. W grupie S 5:

- Pomędzy pomiarem wykonanym w momencie rozpoczęcia podawania leku a pomiarem wykonanym w 30. ( $p = 0,007$ ), 40. ( $p = 0,0002$ ), 50. ( $p = 0,00005$ ) i 60. ( $p = 0,0001$ ) minucie.
- Pomędzy pomiarem wykonanym w 5. minucie a pomiarem wykonanym w 30. ( $p = 0,003$ ), 40. ( $p = 0,00009$ ), 50. ( $p = 0,00004$ ) i 60. ( $p = 0,0007$ ) minucie.
- Pomędzy pomiarem wykonanym w 10. minucie a pomiarem wykonanym w 30. ( $p = 0,0008$ ), 40. ( $p = 0,00005$ ), 50. ( $p = 0,00004$ ) i 60. ( $p = 0,00005$ ) minucie.
- Pomędzy pomiarem wykonanym w 15. minucie a pomiarem wykonanym w 30. ( $p = 0,0008$ ), 40. ( $p = 0,00005$ ), 50. ( $p = 0,00004$ ) i 60. ( $p = 0,00005$ ) minucie.
- Pomędzy pomiarem wykonanym w 20. minucie a pomiarem wykonanym w 30. ( $p = 0,004$ ), 40. ( $p = 0,0001$ ), 50. ( $p = 0,00004$ ) i 60. ( $p = 0,00009$ ) minucie.
- Pomędzy pomiarem wykonanym w 25 minucie a pomiarem wykonanym w 40. ( $p = 0,009$ ), 50. ( $p = 0,0005$ ) i 60. ( $p = 0,006$ ) minucie.

Rycina 15 przedstawia zmiany czasu P śr w obydwu grupach, pomiędzy jego wartością wyjściową a maksymalną, jaką stwierdzono w pozostałych punktach czasowych (mP śr).



Ryc. 15. Zmiana czasu P śr pomiędzy jego wartością wyjściową a maksymalną zarejestrowaną. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Wykonana analiza statystyczna wykazała istotne statystycznie różnice wewnątrzgrupowe zarówno w grupie S 2,5 ( $p = 0,0002$ ) i S 5 ( $p = 0,0002$ ). Nie wykazała jednak istnienia różnic międzygrupowych pomiędzy tymi dwoma pomiarami.

Tabela 7 przedstawia liczę osób, u których w kolejnych punktach czasowych badania czas P min był wydłużony powyżej 110 ms. Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych różnic między grupami, w zakresie częstości wydłużenia, w kolejnych punktach czasowych, P śr powyżej 110 ms ( $p = 1,0$ ).

Tab. 7. Liczba osób, u których doszło do wydłużenia P śr powyżej 110 ms.

| P śr >110 ms | P śr „0” | P śr "5" | P śr "10" | P śr "15" | P śr "20" | P śr "25" | P śr "30" | P śr "40" | P śr "50" | P śr "60" |
|--------------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| S 2,5        | 1        | 0        | 0         | 0         | 0         | 0         | 1         | 1         | 1         | 1         |
| S 5          | 1        | 0        | 0         | 0         | 0         | 0         | 1         | 0         | 0         | 0         |

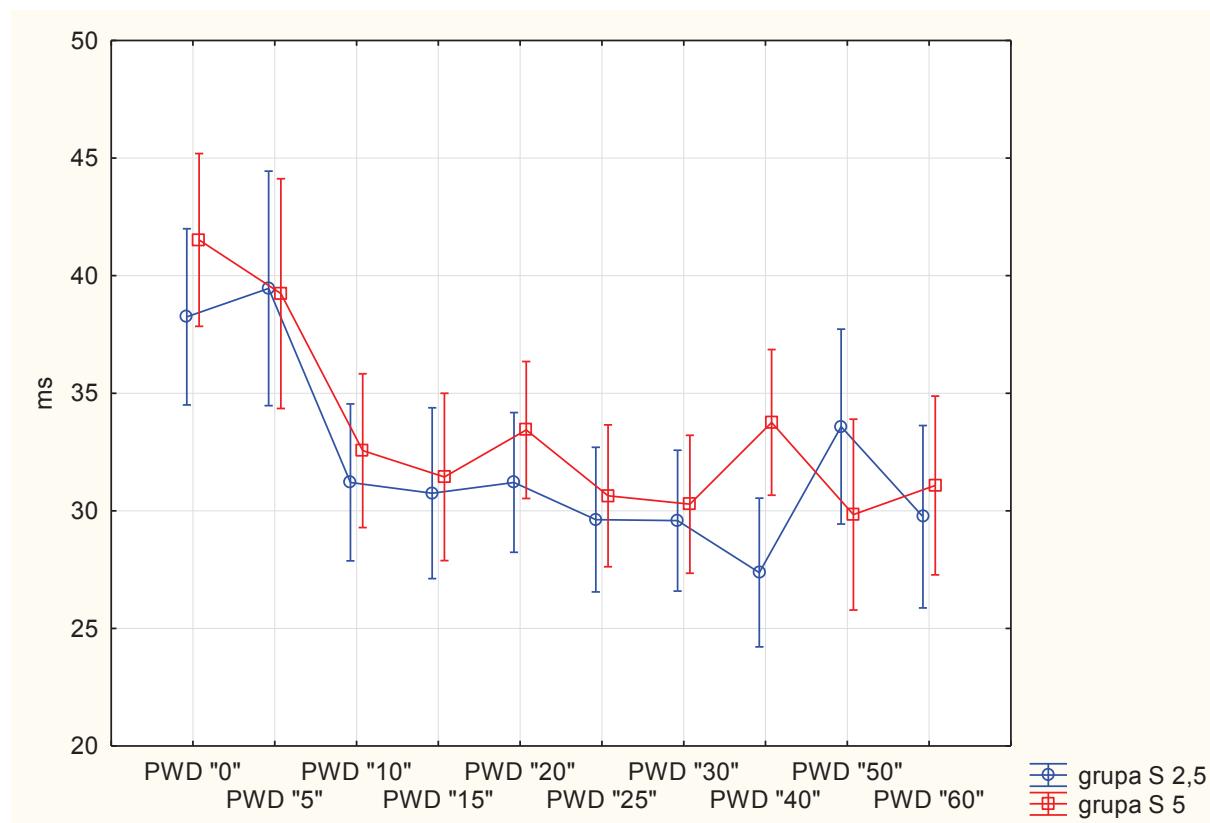
Tabela 8 przedstawia liczę osób, u których w kolejnych punktach czasowych badania czas P min wydłużył się o przynajmniej 20 %. Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych różnic między grupami, w zakresie częstości wydłużenia, w kolejnych punktach czasowych, P śr o 20 % ( $p = 0,88$ ).

Tab. 8. Liczba osób, u których doszło do wydłużenia P śr o 20 % w stosunku do wartości wyjściowej.

| P śr<br>>20 % | P śr<br>"5" | P śr<br>"10" | P śr<br>"15" | P śr<br>"20" | P śr<br>"25" | P śr<br>"30" | P śr<br>"40" | P śr<br>"50" | P śr<br>"60" |
|---------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| S 2,5         | 0           | 0            | 1            | 0            | 1            | 3            | 3            | 3            | 3            |
| S 5           | 0           | 0            | 0            | 0            | 0            | 2            | 4            | 5            | 2            |

### IV.2.3. Dyspersja załamka P

Zmiany średniej dyspersji załamka P (PWD) w obu grupach pacjentów, w kolejnych punktach czasowych, przedstawia rycina 16.



Ryc. 16. Dyspersja załamka P w obydwu grupach. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała występowania istotnych statystycznie różnic międzygrupowych ( $p = 0,23$ ), natomiast wykazała istotne statystycznie różnice wewnątrzgrupowe:

1. W grupie S 2,5:

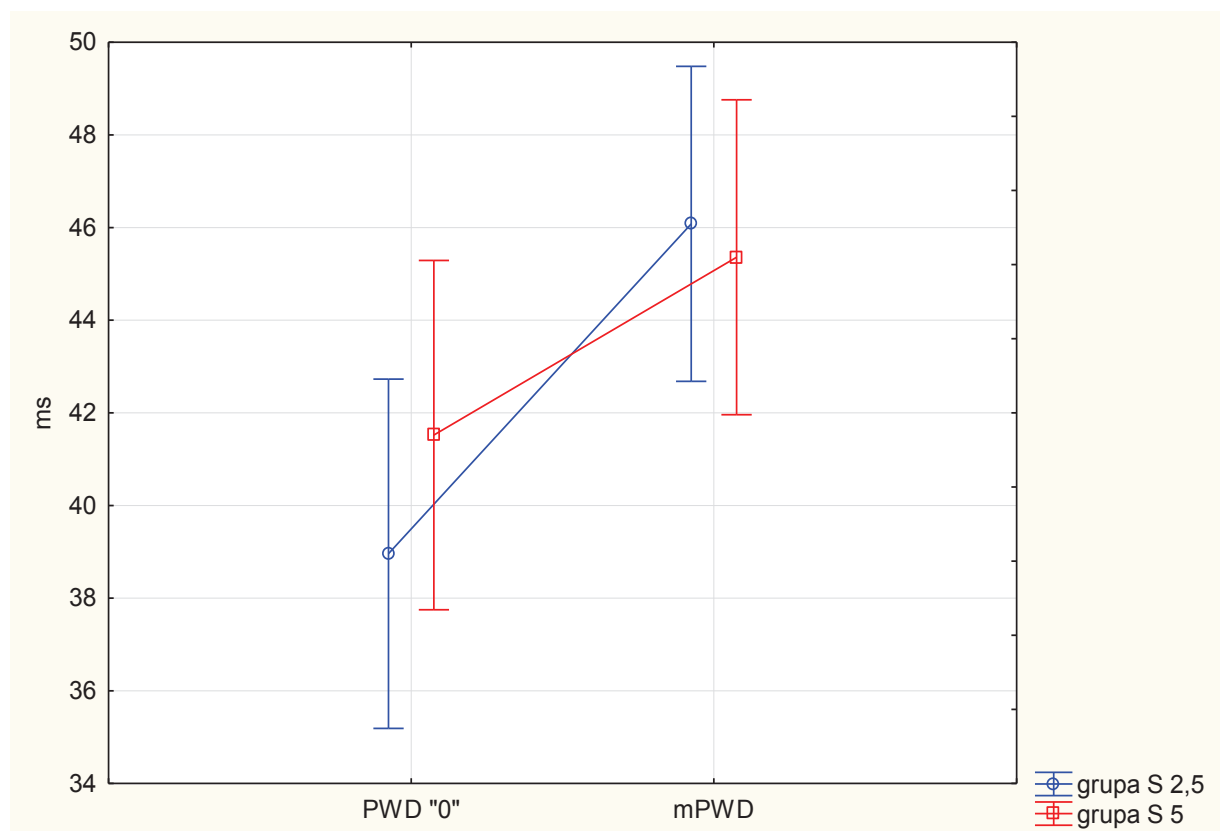
- Pomędzy pomiarem wykonanym w momencie rozpoczęcia podawania leku a pomiarem wykonanym w 25. ( $p = 0,02$ ), 30. ( $p = 0,02$ ), 50. ( $p = 0,0003$ ) i 60. ( $p = 0,0,02$ ) minucie.

- Pomiędzy pomiarem wykonanym w 5. minucie a pomiarem wykonanym w 10. ( $p = 0,03$ ), 15. ( $p = 0,02$ ), 20. ( $p = 0,03$ ), 25. ( $p = 0,002$ ), 30. ( $p = 0,002$ ), 40. ( $p = 0,00006$ ) i 60. ( $p = 0,003$ ) minucie.

1. W grupie S 5:

- Pomiędzy pomiarem wykonanym w momencie rozpoczęcia podawania leku a pomiarem wykonanym w 10. ( $p = 0,008$ ), 15. ( $p = 0,0009$ ), 20. ( $p = 0,04$ ), 25. ( $p = 0,0002$ ), 30. ( $p = 0,0001$ ), 50. ( $p = 0,00006$ ) i 60. ( $p = 0,0005$ ) minucie.
- Pomiędzy pomiarem wykonanym w 5. minucie a pomiarem wykonanym w 25. ( $p = 0,015$ ), 30. ( $p = 0,008$ ), 50. ( $p = 0,004$ ) i 60. ( $p = 0,03$ ) minucie.

Rycina 17 przedstawia zmiany PWD w obydwu grupach, pomiędzy jej wartością wyjściową a maksymalną (mPWD), jaką stwierdzono w pozostałych punktach czasowych.



Ryc. 17. Zmiana PWD pomiędzy jej wartością wyjściową a maksymalną zarejestrowaną. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Wykonana analiza statystyczna wykazała istotne statystycznie różnice wewnątrzgrupowe w grupie S 2,5 ( $p = 0,004$ ). Nie wykazała jednak istotnych statystycznie różnic międzygrupowych.

Tabela.9 przedstawia liczę osób, u których w kolejnych punktach czasowych badania dyspersja załamek P wyniosła powyżej 40 ms. Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych różnic między grupami, w zakresie częstości wydłużenia, w kolejnych punktach czasowych, PWD powyżej 40 ms ( $p = 0,26$ ).

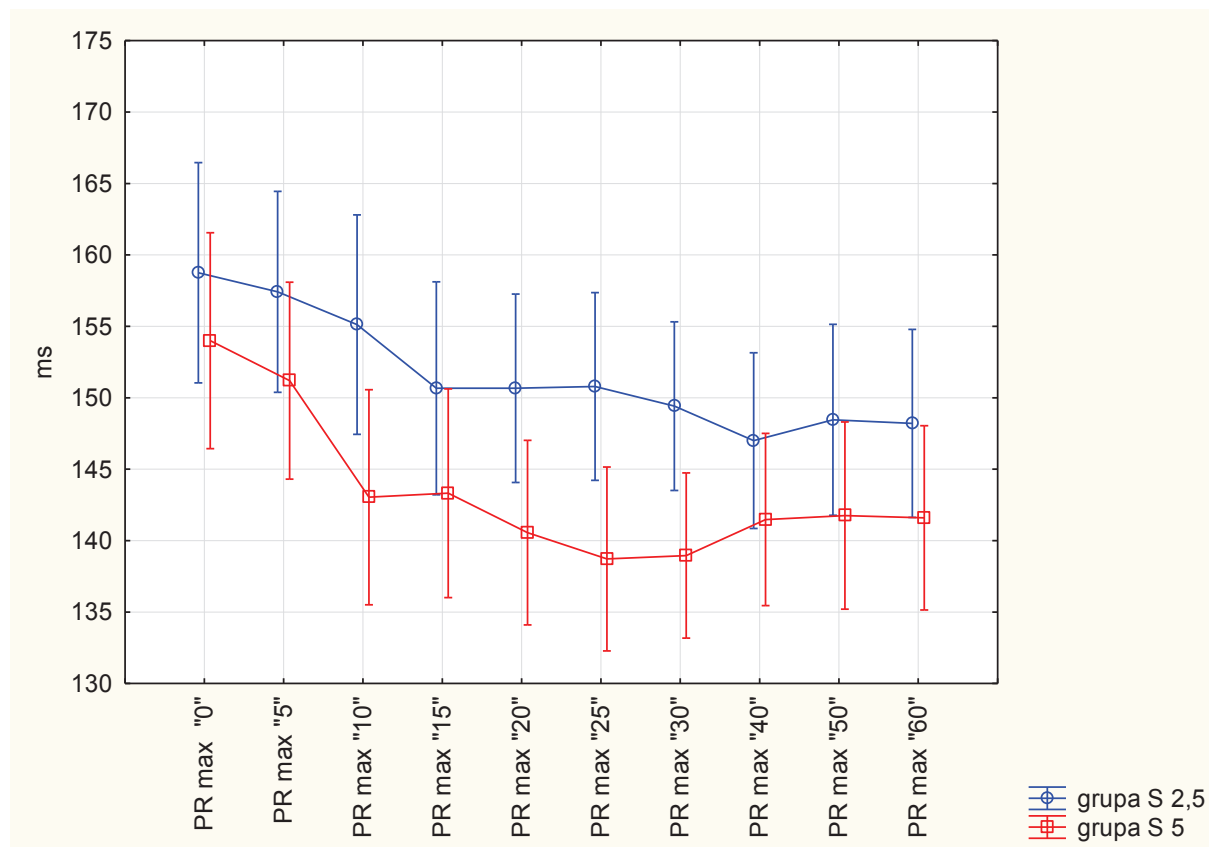
Tab. 9. Liczba osób, u których doszło do wydłużenia PWD powyżej 40ms.

| PWD<br>>40 ms | PWD<br>"0" | PWD<br>"5" | PWD<br>"10" | PWD<br>"15" | PWD<br>"20" | PWD<br>"25" | PWD<br>"30" | PWD<br>"40" | PWD<br>"50" | PWD<br>"60" |
|---------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| S 2,5         | 11         | 14         | 4           | 3           | 2           | 2           | 2           | 0           | 8           | 3           |
| S 5           | 14         | 12         | 2           | 5           | 7           | 2           | 3           | 6           | 5           | 6           |

## IV.2.4. Czas PR

### IV.2.4.1. Maksymalna długość czasu PR

Zmiany maksymalnej długości czasu PR (PR max) z 12 odprowadzeń w obu grupach pacjentów, w kolejnych punktach czasowych, przedstawia rycina 18.



Ryc.18. Maksymalna długość czasu PR w obydwu grupach.

Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała występowania istotnych statystycznie różnic międzygrupowych ( $p=0,12$ ), natomiast wykazała istotne statystycznie różnice wewnątrzgrupowe:

#### 1. W grupie S 2,5:

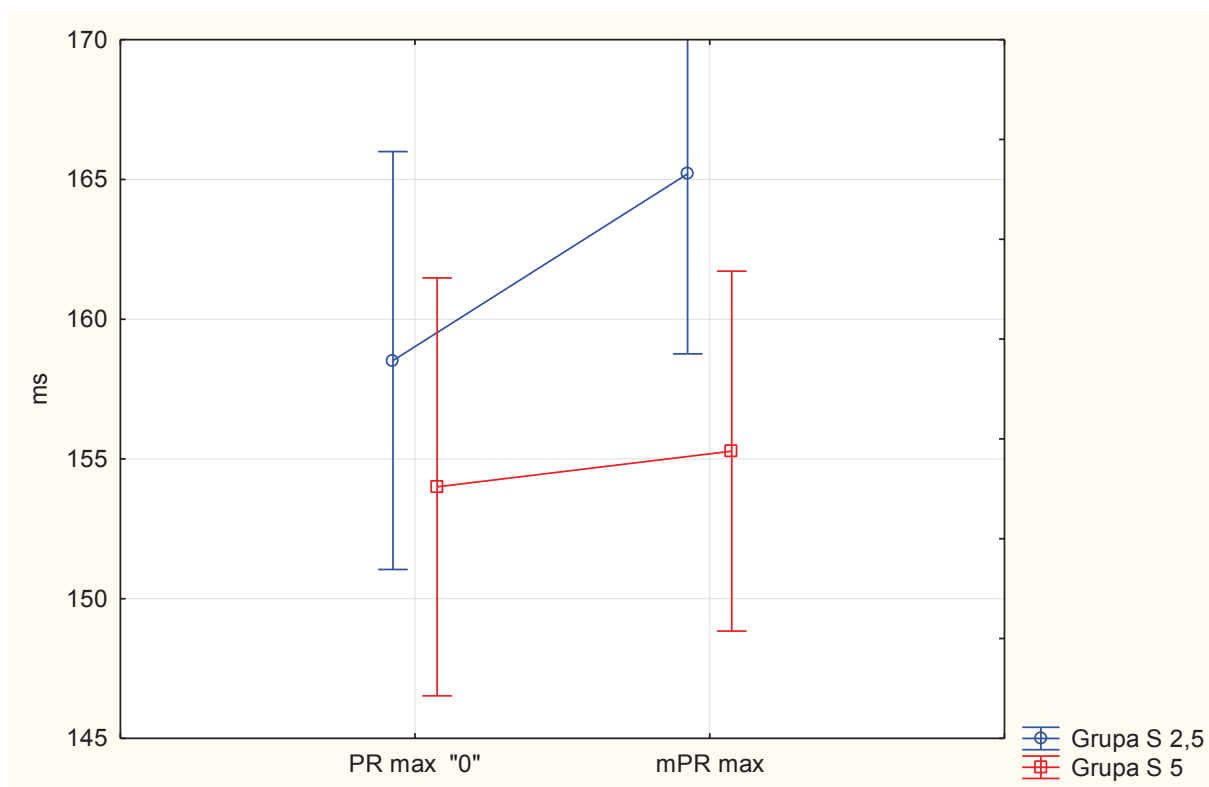
- Pomędzy pomiarem wykonanym w momencie rozpoczęcia podawania leku a pomiarem wykonanym w 15. ( $p=0,03$ ), 20. ( $p=0,03$ ), 25. ( $p=0,04$ ), 30. ( $p=0,004$ ), 40. ( $p=0,00006$ ), 50. ( $p=0,0006$ ) i 60. ( $p=0,0003$ ) minucie.

- Pomędzy pomiarem wykonanym w 5. minucie a pomiarem wykonanym w 30. (p=0,04), 40. (p=0,0004), 50. (p=0,008) i 60. (p=0,005) minucie.
- Pomędzy pomiarem wykonanym w 10 minucie a pomiarem wykonanym w 40. (p=0,03) minucie.

## 2. W grupie S 5

- Pomędzy pomiarem wykonanym w momencie rozpoczęcia podawania leku a pomiarem wykonanym w 10. (p=0,0001), 15. (p=0,0002), 20. (p=0,00004), 25. (p=0,00004), 30. (p=0,00004), 40. (p=0,00004), 50. (p=0,00004) i 60. (p=0,00004) minucie.
- Pomędzy pomiarem wykonanym w 5 minucie a pomiarem wykonanym w 10. (p=0,02), 15. (p=0,04), 20. (p=0,0002), 25. (p=0,00004), 30. (p=0,00004), 40. (p=0,001), 50. (p=0,002) i 60. (p=0,002) minucie.

Rycina 19 przedstawia zmiany czasu PR max w obydwu grupach, pomiędzy jego wartością wyjściową a maksymalną, jaką stwierdzono w pozostałych punktach czasowych (mPR max).



Ryc.19.Zmiany czasu PR max pomiędzy jego wartością wyjściową a maksymalną zarejestrowaną.

Wykonana analiza statystyczna wykazała istotne statystycznie różnice wewnątrzgrupowe w grupie S 2,5 ( $p=0,03$ ). Nie wykazała jednak istotnych statystycznie różnic międzygrupowych.

Tabela 9 przedstawia liczbę osób, u których w kolejnych punktach czasowych badania czas PR max przekroczył 200 ms. U jednego chorego w grupie S 5 doszło do wydłużenia czasu PR max powyżej 200 ms, co miało miejsce w 5 minucie.

Tab.9. Liczba osób, u których doszło do wydłużenia PR max powyżej 200 ms.

| PR max >200 ms | PR max "0" | PR max "5" | PR max "10" | PR max "15" | PR max "20" | PR max "25" | PR max "30" | PR max "40" | PR max "50" | PR max "60" |
|----------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| S 2,5          | 0          | 0          | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           |
| S 5            | 0          | 1          | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           |

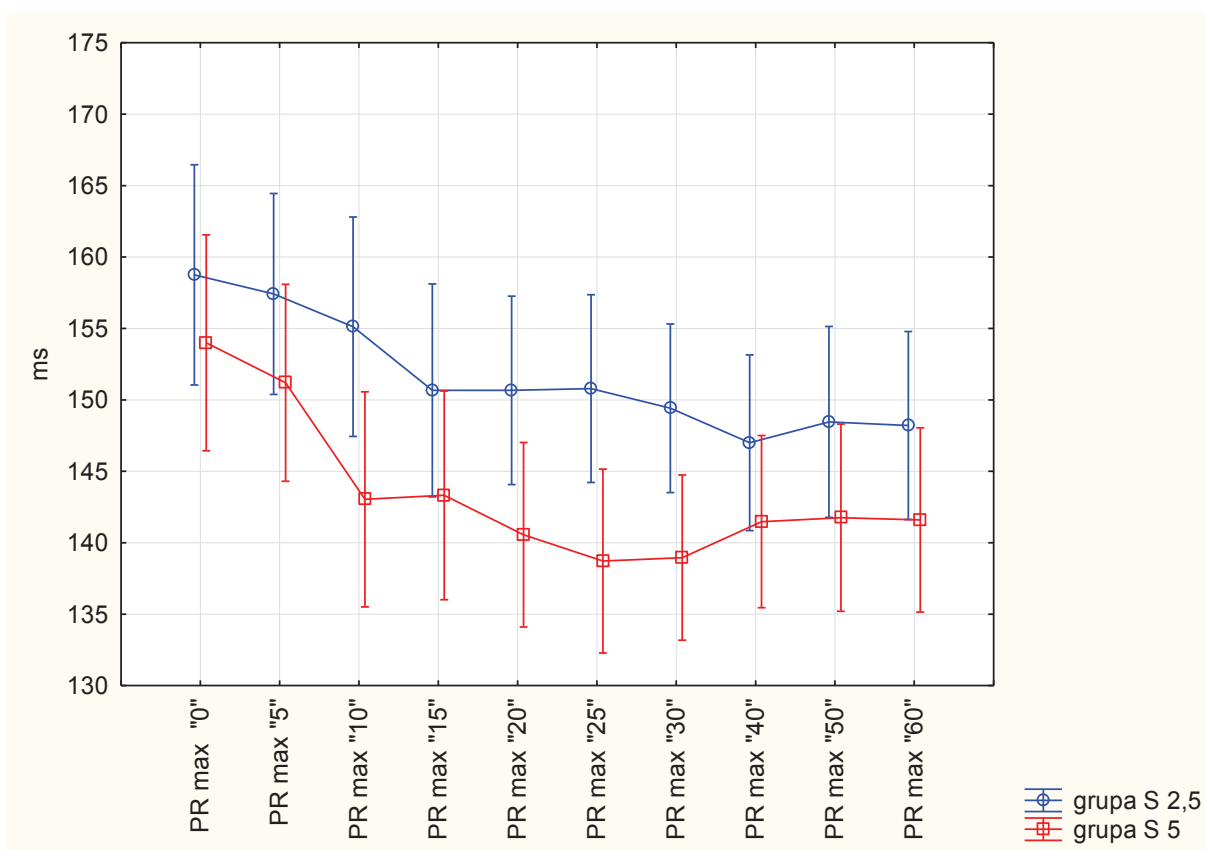
Tab.10. przedstawia liczbę osób, u których w kolejnych punktach czasowych badania czas PR max wydłużył się o przynajmniej 20 % w stosunku do czasu w punkcie „0”.

Tab.10. Liczba osób, u których doszło do wydłużenia PR max o 20% w stosunku do wartości wyjściowej.

| PR max >20% | PR max "5" | PR max "10" | PR max "15" | PR max "20" | PR max "25" | PR max "30" | PR max "40" | PR max "50" | PR max "60" |
|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| S 2,5       | 1          | 1           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           |
| S 5         | 0          | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           |

#### IV.2.4.2. Minimalna długość czasu PR

Zmiany maksymalnej długości czasu PR (PR max) z 12 odprowadzeń w obu grupach pacjentów, w kolejnych punktach czasowych, przedstawia rycina 18.



Ryc. 18. Maksymalna długość czasu PR w obydwu grupach. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała występowania istotnych statystycznie różnic międzygrupowych ( $p = 0,12$ ), natomiast wykazała istotne statystycznie różnice wewnątrzgrupowe:

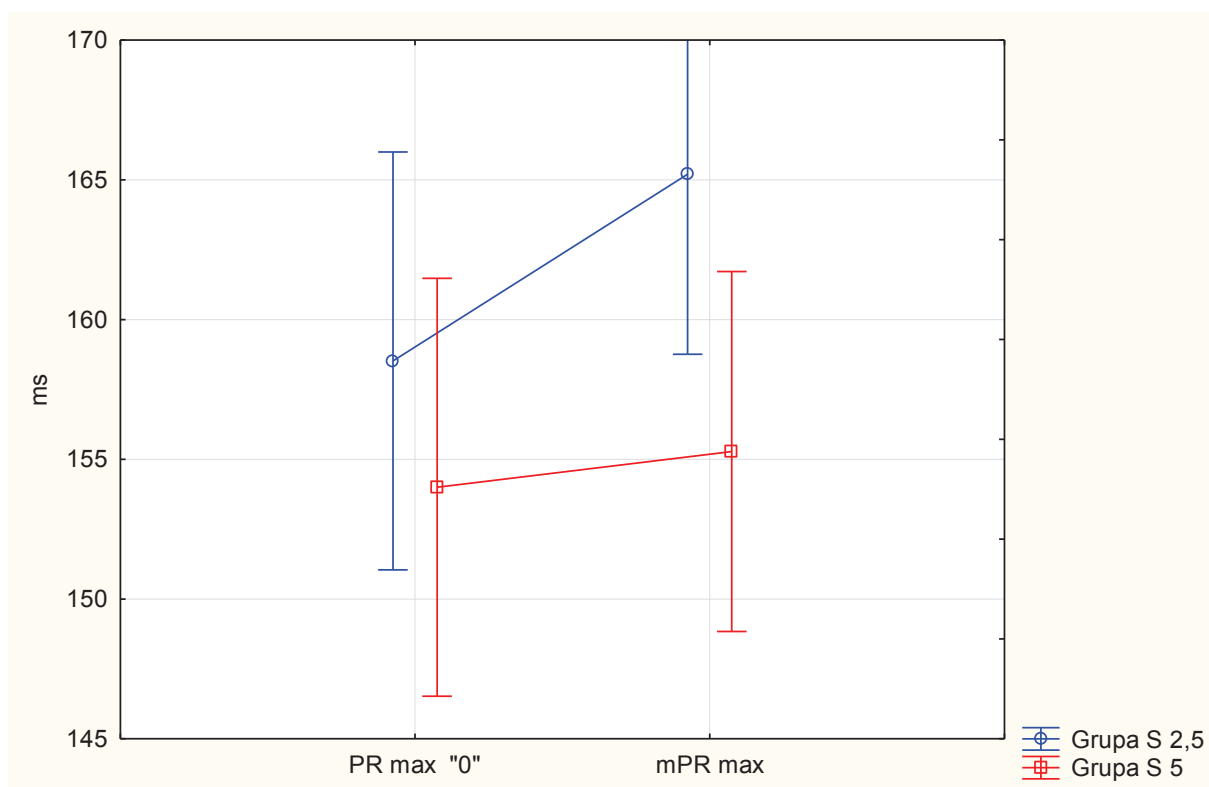
1. W grupie S 2,5:

- Pomędzy pomiarem wykonanym w momencie rozpoczęcia podawania leku a pomiarem wykonanym w 15. ( $p = 0,03$ ), 20. ( $p = 0,03$ ), 25. ( $p = 0,04$ ), 30. ( $p = 0,004$ ), 40. ( $p = 0,00006$ ), 50. ( $p = 0,0006$ ) i 60. ( $p = 0,0003$ ) minucie.
- Pomędzy pomiarem wykonanym w 5. minucie a pomiarem wykonanym w 30. ( $p = 0,04$ ), 40. ( $p = 0,0004$ ), 50. ( $p = 0,008$ ) i 60. ( $p = 0,005$ ) minucie.
- Pomędzy pomiarem wykonanym w 10 minucie a pomiarem wykonanym w 40. ( $p = 0,03$ ) minucie.

2. W grupie S 5

- Pomędzy pomiarem wykonanym w momencie rozpoczęcia podawania leku a pomiarem wykonanym w 10. ( $p = 0,0001$ ), 15. ( $p = 0,0002$ ), 20. ( $p = 0,00004$ ), 25. ( $p = 0,00004$ ), 30. ( $p = 0,00004$ ), 40. ( $p = 0,00004$ ), 50. ( $p = 0,00004$ ) i 60. ( $p = 0,00004$ ) minucie.
- Pomędzy pomiarem wykonanym w 5 minucie a pomiarem wykonanym w 10. ( $p = 0,02$ ), 15. ( $p = 0,04$ ), 20. ( $p = 0,0002$ ), 25. ( $p = 0,00004$ ), 30. ( $p = 0,00004$ ), 40. ( $p = 0,001$ ), 50. ( $p = 0,002$ ) i 60. ( $p = 0,002$ ) minucie.

Rycina 19 przedstawia zmiany czasu PR max w obydwu grupach, pomiędzy jego wartością wyjściową a maksymalną, jaką stwierdzono w pozostałych punktach czasowych (mPR max).



Ryc. 19. Zmiany czasu PR max pomiędzy jego wartością wyjściową a maksymalną zarejestrowaną. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Wykonana analiza statystyczna wykazała istotne statystycznie różnice wewnątrzgrupowe w grupie S 2,5 ( $p = 0,03$ ). Nie wykazała jednak istotnych statystycznie różnic międzygrupowych.

Tabela 10 przedstawia liczbę osób, u których w kolejnych punktach czasowych badania czas PR max przekroczył 200 ms. U jednego chorego w grupie S 5 doszło do wydłużenia czasu PR max powyżej 200 ms, co miało miejsce w 5 minucie.

Tab. 10. Liczba osób, u których doszło do wydłużenia PR max powyżej 200 ms.

| PR max<br>>200 ms | PR max<br>"0" | PR max<br>"5" | PR max<br>"10" | PR max<br>"15" | PR max<br>"20" | PR max<br>"25" | PR max<br>"30" | PR max<br>"40" | PR max<br>"50" | PR max<br>"60" |
|-------------------|---------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| S 2,5             | 0             | 0             | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              |
| S 5               | 0             | 1             | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              |

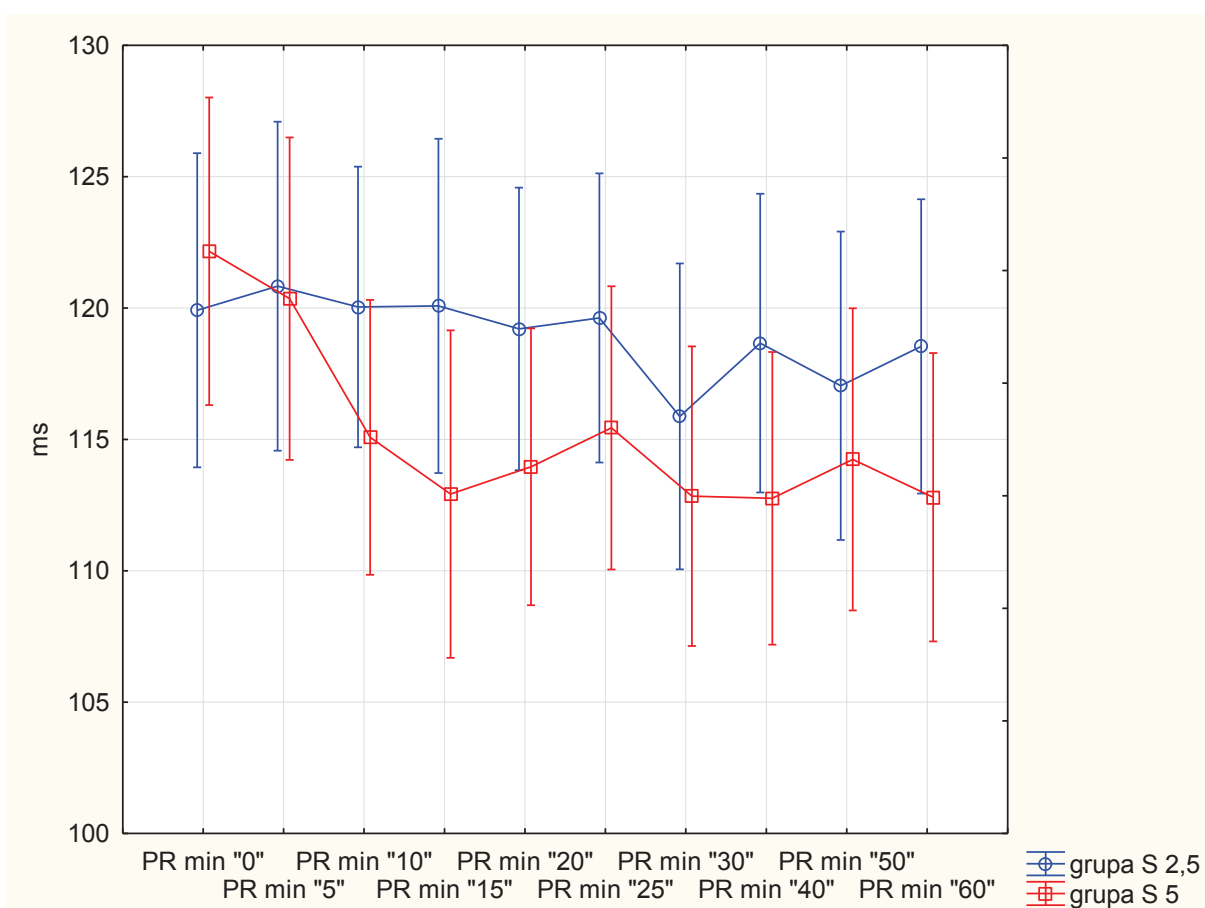
Tabela 11 przedstawia liczbę osób, u których w kolejnych punktach czasowych badania czas PR max wydłużył się o przynajmniej 20 % w stosunku do czasu w punkcie „0”.

Tab. 11. Liczba osób, u których doszło do wydłużenia PR max o 20 % w stosunku do wartości wyjściowej.

| PR max >20 % | PR max "5" | PR max "10" | PR max "15" | PR max "20" | PR max "25" | PR max "30" | PR max "40" | PR max "50" | PR max "60" |
|--------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| S 2,5        | 1          | 1           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           |
| S 5          | 0          | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           |

#### IV.2.4.2. Minimalna długość czasu PR

Zmiany minimalnej długości czasu PR (PR min) z 12 odprowadzeń w obu grupach pacjentów pacjentów, w kolejnych punktach czasowych, przedstawia rycina 20.

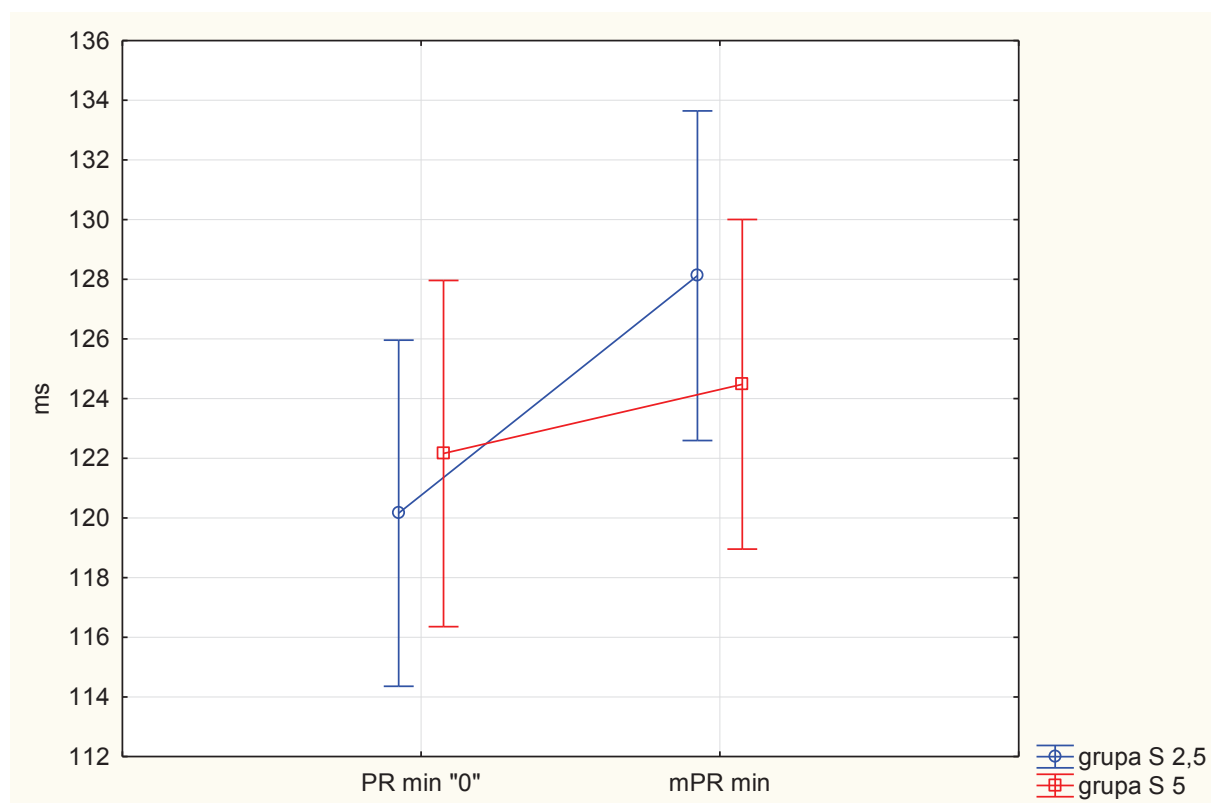


Ryc. 20. Minimalna długość czasu PR w obydwu grupach. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała występowanie istotnych statystycznie różnic międzygrupowych ( $p = 0,49$ ), jednakże analiza za pomocą testu post-hoc Tukeya nie stwierdziła tych różnic w kolejnych punktach czasowych. Analiza wykazała natomiast istotne statystycznie różnice wewnątrzgrupowe w grupie S 5:

- Pomędzy pomiarem wykonanym w momencie rozpoczęcia podawania leku a pomiarem wykonanym w 15. ( $p = 0,0009$ ), 20. ( $p = 0,008$ ), 30. ( $p = 0,0008$ ), 40. ( $p = 0,0006$ ), 50. ( $p = 0,01$ ) i 60. ( $p = 0,0007$ ) minucie.
- Pomędzy pomiarem wykonanym w 5. minucie a pomiarem wykonanym w 10. ( $p = 0,03$ ), 25. ( $p = 0,00004$ ), 30. ( $p = 0,03$ ), 40. ( $p = 0,025$ ) i 60. ( $p = 0,03$ ) minucie.

Rycina 21 przedstawia zmiany czasu PR min w obydwu grupach, pomiędzy jego wartością wyjściową a maksymalną, jaką stwierdzono w pozostałych punktach czasowych (mPR min).



Ryc. 21. Zmiany czasu PR min pomiędzy jego wartością wyjściową a maksymalną zarejestrowaną. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Wykonana analiza statystyczna wykazała istotne statystycznie różnice wewnątrzgrupowe w grupie S 2,5 ( $p = 0,0002$ ). Nie wykazała jednak istotnych statystycznie różnic międzygrupowych

Tabela 12 przedstawia liczbę osób, u których w poszczególnych punktach czasowych badania czas PR min wydłużył się o przynajmniej 20 % w stosunku do czasu w punkcie „0”.

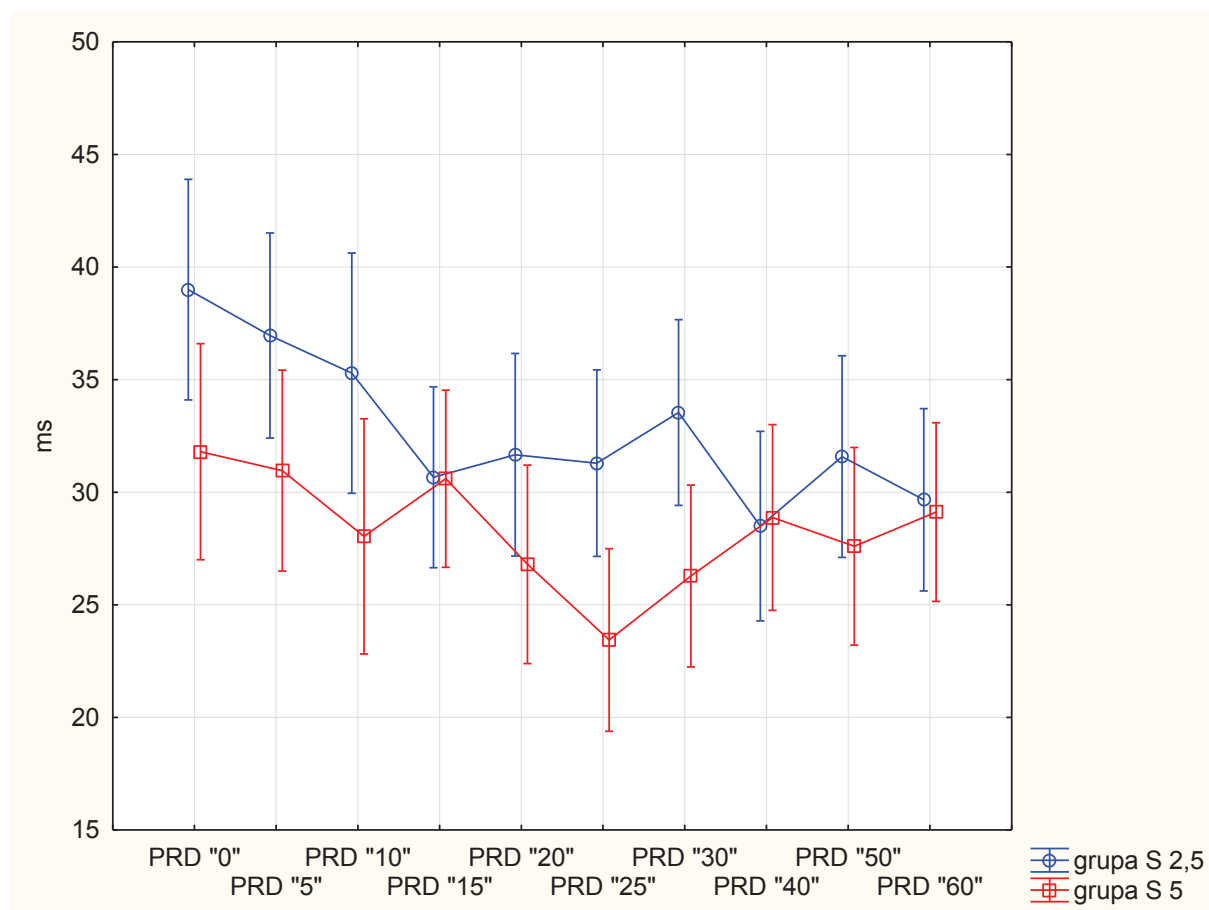
Tab. 12. Liczba osób, u których doszło do wydłużenia PR min o 20 % w stosunku do wartości wyjściowej.

| PR min<br>>20 % | PR min<br>"5" | PR min<br>"10" | PR min<br>"15" | PR min<br>"20" | PR min<br>"25" | PR min<br>"30" | PR min<br>"40" | PR min<br>"50" | PR min<br>"60" |
|-----------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| <b>S 2,5</b>    | 0             | 1              | 0              | 1              | 1              | 0              | 2              | 1              | 1              |
| <b>S 5</b>      | 0             | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              |

U żadnego chorego, w żadnym z punktów czasowych badania, czas P min nie przekroczył 200 ms.

#### IV.2.5. Dyspersja czasu PR

Zmiany dyspersji czasu PR (PRD) w obu grupach pacjentów, w kolejnych punktach czasowych, przedstawia rycina 22.

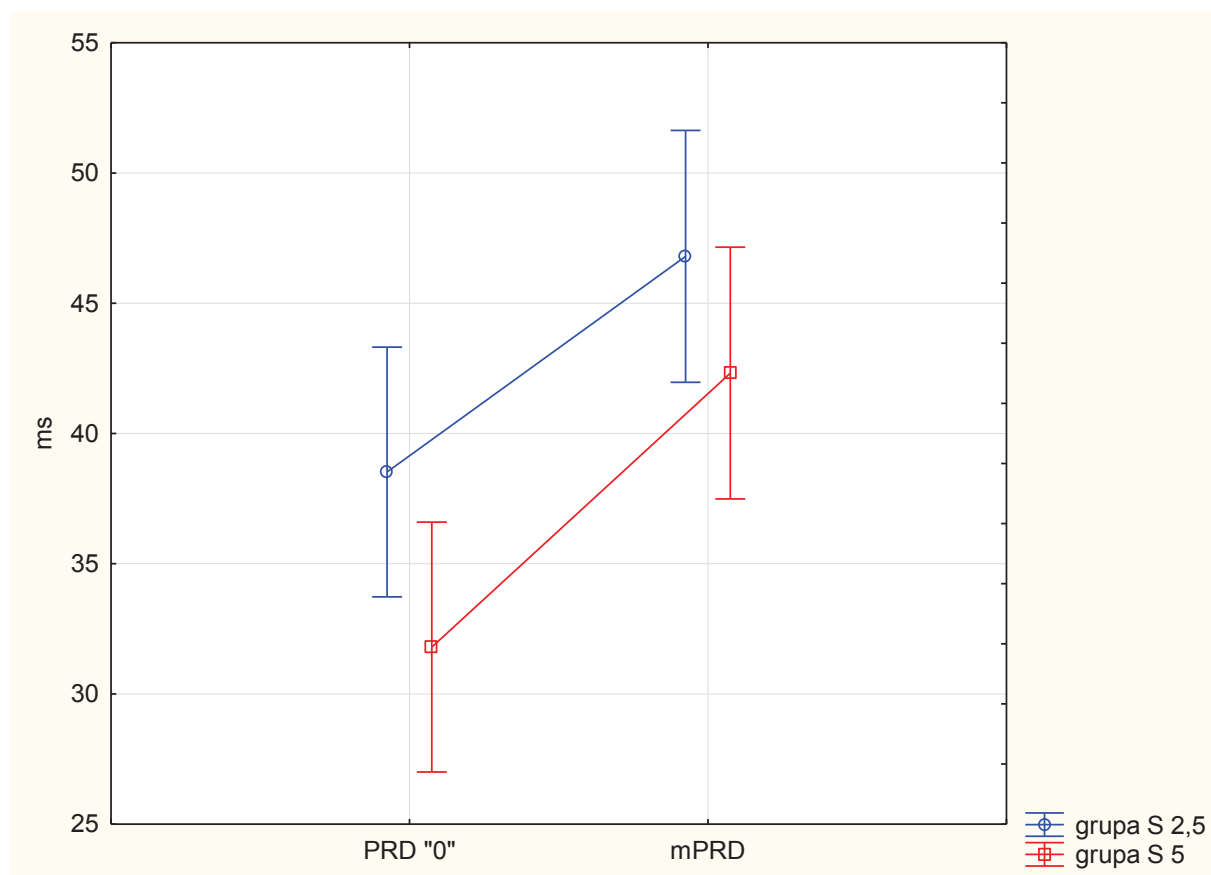


Ryc. 22. Dyspersja czasu PR w obydwu grupach. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała występowania istotnych statystycznie różnic międzygrupowych ( $p = 0,93$ ), natomiast wykazała istotne statystycznie różnice wewnątrzgrupowe w grupie S 2,5:

- Pomędzy pomiarem wykonanym w momencie rozpoczęcia podawania leku a pomiarem wykonanym w 40. ( $p = 0,006$ ) i 60. ( $p = 0,03$ ) minucie.

Rycina 23 przedstawia zmiany PRD w obydwu grupach, pomiędzy jej wartością wyjściową a maksymalną, jaką stwierdzono w pozostałych punktach czasowych (mPRD).

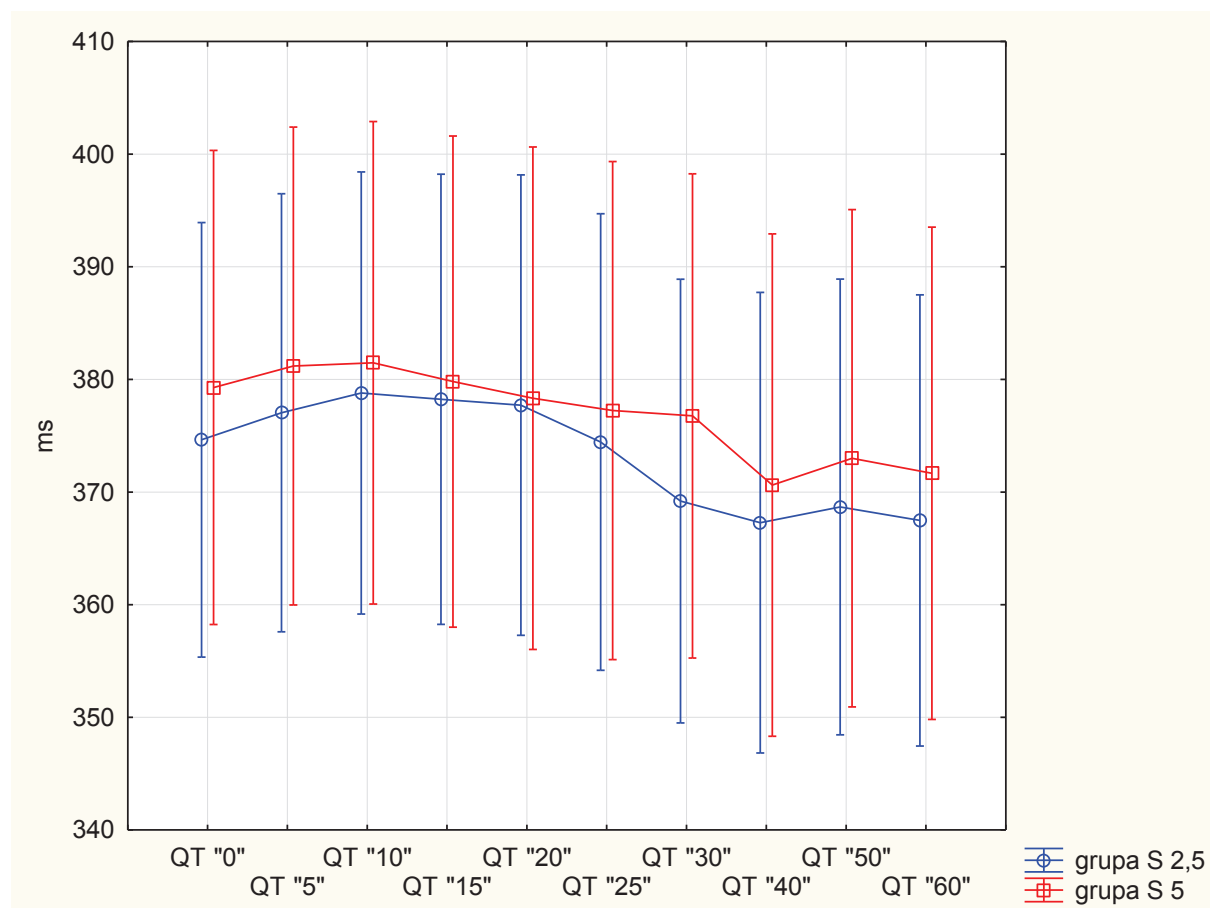


Ryc. 23. Zmiany czasu PRD pomiędzy jego wartością wyjściową a maksymalną zarejestrowaną. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Wykonana analiza statystyczna wykazała istotne statystycznie różnice wewnątrzgrupowe zarówno w grupie S 2,5 ( $p = 0,03$ ) i S 5 ( $p = 0,003$ ). Nie wykazała jednak istnienia różnic międzygrupowych pomiędzy tymi dwoma pomiarami.

#### IV.2.6. Odstęp QT

Zmiany czasu trwania odstępu QT (QT) w obu grupach pacjentów, w kolejnych punktach czasowych przedstawia rycina 24.

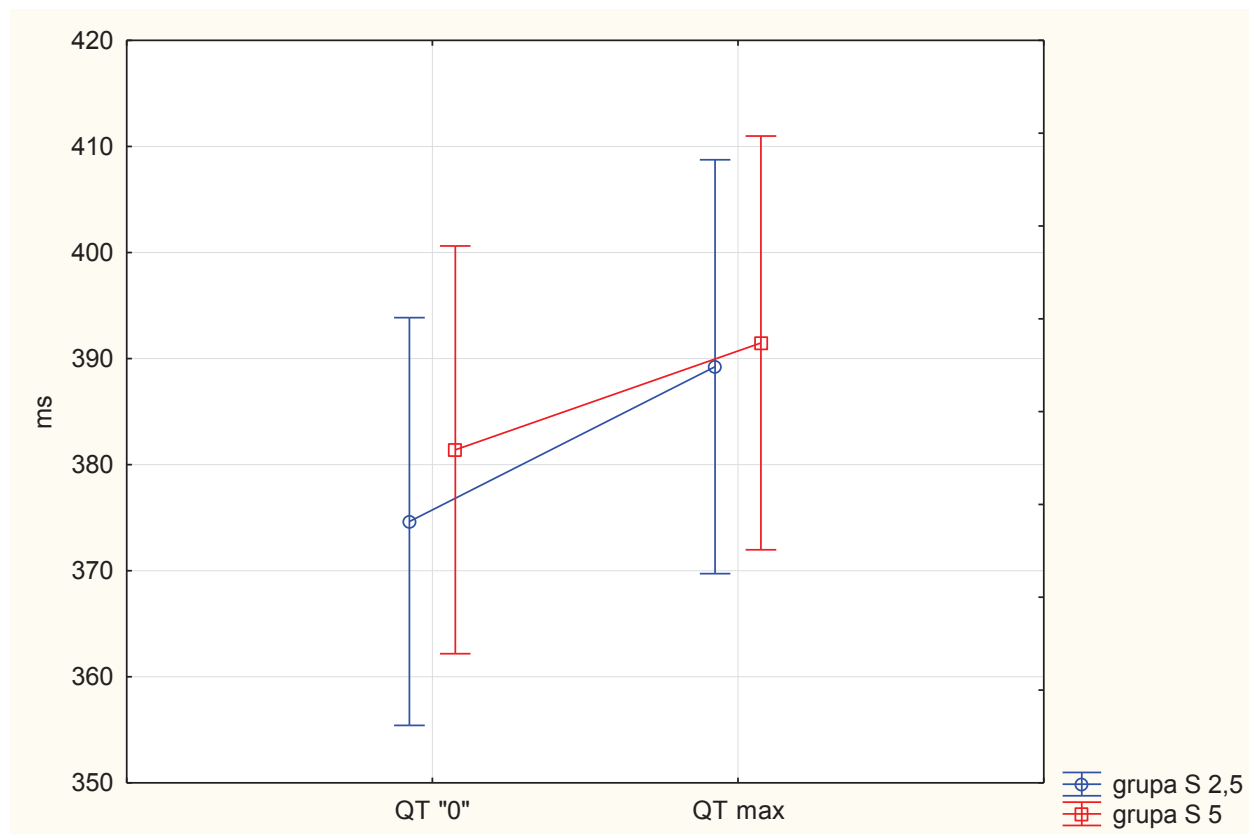


Ryc. 24. Czas trwania odstępu QT w obydwu grupach. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała występowania istotnych statystycznie różnic międzygrupowych ( $p = 0,95$ ), natomiast wykazała istotne statystycznie różnice wewnątrzgrupowe w grupie S 2,5:

- Pomędzy pomiarem dokonany w 10, minucie a pomiarem dokonany w 40. ( $p = 0,02$ ) i 60. ( $p = 0,02$ ) minucie.
- Pomędzy pomiarem dokonany w 15. minucie a pomiarem dokonany w 40. ( $p = 0,04$ ) i 60. ( $p = 0,04$ ) minucie.

Rycina 25 przedstawia zmiany czasu trwania odstępu QT w obydwu grupach, pomiędzy jego wartością wyjściową a maksymalną, jaką stwierdzono w pozostałych punktach czasowych (QT max).



Ryc. 25. Zmiany odstępu QT pomiędzy jego wartością wyjściową a maksymalną zarejestrowaną. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Wykonana analiza statystyczna wykazała istotne statystycznie różnice wewnątrzgrupowe zarówno w grupie S 2,5 ( $p = 0,0002$ ) i S 5 ( $p = 0,008$ ). Nie wykazała jednak istnienia różnic międzygrupowych pomiędzy tymi dwoma pomiarami.

Liczbę osób z obydwu grup, u których ,w poszczególnych punktach czasowych, zaobserwowano czas trwania odstępu QT powyżej 450, 480 i 500 ms, prezentuje tabela 13.

Tab. 13. Liczba osób, u których doszło do wydłużenia czasu QT powyżej 450, 480 i 500 ms.

| QT                  | QT<br>"0" | QT<br>"5" | QT<br>"10" | QT<br>"15" | QT<br>"20" | QT<br>"25" | QT<br>"30" | QT<br>"40" | QT<br>"50" | QT<br>"60" |
|---------------------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| <b>QT&gt;450 ms</b> |           |           |            |            |            |            |            |            |            |            |
| <b>S 2,5</b>        | 1         | 2         | 2          | 3          | 1          | 2          | 1          | 1          | 1          | 1          |
| <b>S 5</b>          | 3         | 1         | 2          | 2          | 1          | 2          | 2          | 2          | 2          | 1          |
| <b>QT&gt;480 ms</b> |           |           |            |            |            |            |            |            |            |            |
| <b>S 2,5</b>        | 1         | 1         | 0          | 1          | 1          | 0          | 0          | 0          | 0          | 0          |
| <b>S 5</b>          | 1         | 1         | 1          | 1          | 1          | 1          | 1          | 1          | 1          | 1          |
| <b>QT&gt;500 ms</b> |           |           |            |            |            |            |            |            |            |            |
| <b>S 2,5</b>        | 0         | 0         | 0          | 0          | 0          | 0          | 0          | 0          | 0          | 0          |
| <b>S 5</b>          | 1         | 1         | 1          | 1          | 1          | 1          | 1          | 1          | 1          | 1          |

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w zakresie częstości wydłużenia, w kolejnych punktach czasowych, odstępu QT powyżej 450 ms ( $p = 0,99$ ), 480 ms ( $p = 1,0$ ), i 500 ms ( $p = 1,0$ ).

Tabela 14 przedstawia liczbę osób w poszczególnych punktach czasowych badania, w których zaobserwowano wydłużenie czasu QT o więcej niż 30 ms w stosunku do wartości w punkcie „0”. Nie zaobserwowano wydłużenia czasu QT powyżej 60 ms w żadnym przypadku.

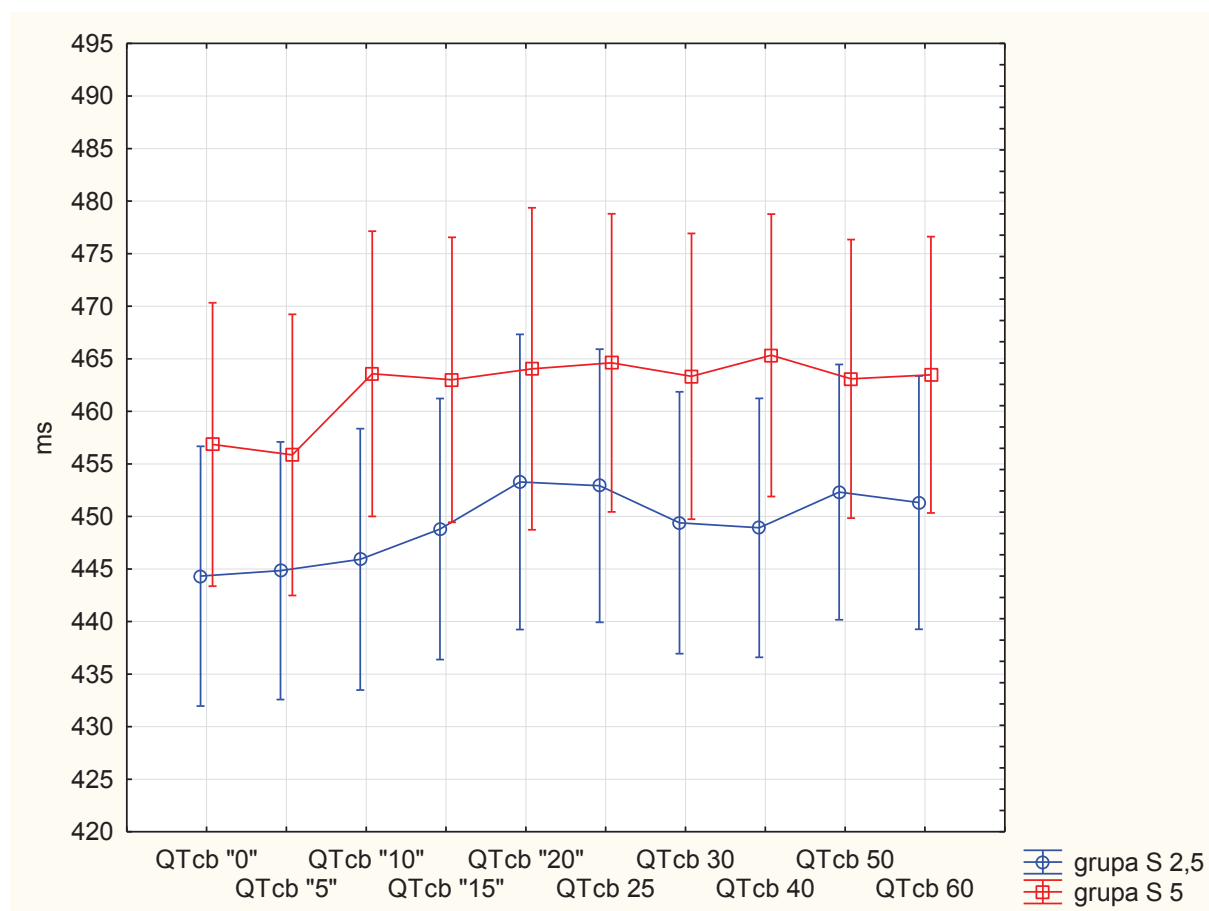
Tab. 14. Liczba przypadków wydłużenia czasu QT o więcej niż 30 ms.

| QT                  | QT<br>"5" | QT<br>"10" | QT<br>"15" | QT<br>"20" | QT<br>"25" | QT<br>"30" | QT<br>"40" | QT<br>"50" | QT<br>"60" |
|---------------------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| <b>DQT&gt;30 ms</b> |           |            |            |            |            |            |            |            |            |
| <b>S 2,5</b>        | 0         | 1          | 2          | 1          | 2          | 0          | 1          | 1          | 1          |
| <b>S 5</b>          | 0         | 0          | 1          | 0          | 1          | 1          | 0          | 0          | 0          |

## IV.2.7. Czas QTc

### IV.2.7.1. Korekcja wzorem Bazetta

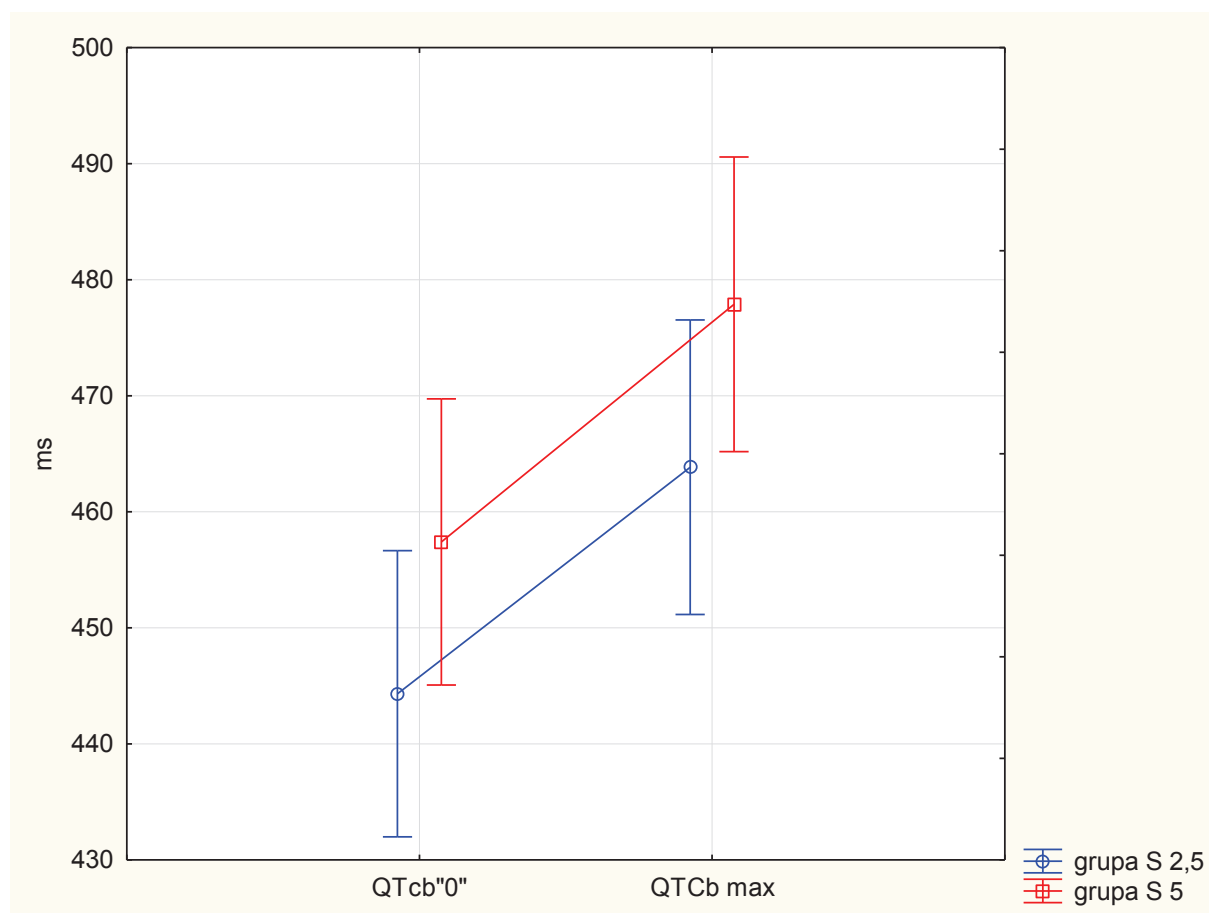
Zmiany długości trwania czasu QTc skorygowanego wzorem Bazetta (QTcb) w obu grupach pacjentów, w kolejnych punktach czasowych przedstawia rycina 26.



Ryc. 26. Zmiany czasu trwania czasu QTcb w obydwu grupach. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała istnienia statystycznie istotnych różnic międzygrupowych i wewnątrzgrupowych ( $p = 0,66$ ).

Rycina 27 przedstawia zmiany czasu trwania odstępu QTcb w obydwu grupach, pomiędzy jego wartością wyjściową a maksymalną, jaką stwierdzono w pozostałych punktach czasowych (Qtcb max).



Ryc. 27. Zmiany odstępu QTcb pomiędzy jego wartością wyjściową a maksymalną zarejestrowaną. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Wykonana analiza statystyczna wykazała istotne statystycznie różnice wewnątrzgrupowe zarówno w grupie S 2,5 ( $p = 0,0002$ ) i S 5 ( $p = 0,0002$ ). Nie wykazała jednak istnienia różnic międzygrupowych pomiędzy tymi dwoma pomiarami.

Liczbę osób z obydwu grup, u których, w poszczególnych punktach czasowych, zaobserwowano czas trwania odstępu QTcb powyżej 450, 480 i 500 ms, prezentuje tabela 15. Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w zakresie częstości wydłużenia, w kolejnych punktach czasowych, odstępu QTcb powyżej 450 ms ( $p = 0,99$ ), 480 ms ( $p = 0,99$ ), i 500 ms ( $p = 0,91$ ).

Tab. 15. Liczba osób, u których doszło do wydłużenia czasu QTcb powyżej 450, 480 i 500 ms.

| QTcb                  | QTcb<br>"0" | QTcb<br>"5" | QTcb<br>"10" | QTcb<br>"15" | QTcb<br>"20" | QTcb<br>"25" | QTcb<br>"30" | QTcb<br>"40" | QTcb<br>"50" | QTcb<br>"60" |
|-----------------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| <b>QTcb&gt;450 ms</b> |             |             |              |              |              |              |              |              |              |              |
| <b>S 2,5</b>          | 9           | 10          | 9            | 9            | 13           | 13           | 11           | 12           | 13           | 10           |
| <b>S 5</b>            | 17          | 13          | 18           | 18           | 16           | 19           | 18           | 19           | 19           | 15           |
| <b>QTcb&gt;480 ms</b> |             |             |              |              |              |              |              |              |              |              |
| <b>S 2,5</b>          | 5           | 5           | 4            | 5            | 6            | 5            | 5            | 5            | 4            | 5            |
| <b>S 5</b>            | 4           | 4           | 7            | 6            | 7            | 7            | 8            | 7            | 6            | 4            |
| <b>QTcb&gt;500 ms</b> |             |             |              |              |              |              |              |              |              |              |
| <b>S 2,5</b>          | 2           | 1           | 3            | 2            | 4            | 3            | 2            | 1            | 2            | 2            |
| <b>S 5</b>            | 2           | 3           | 2            | 3            | 2            | 1            | 2            | 3            | 1            | 1            |

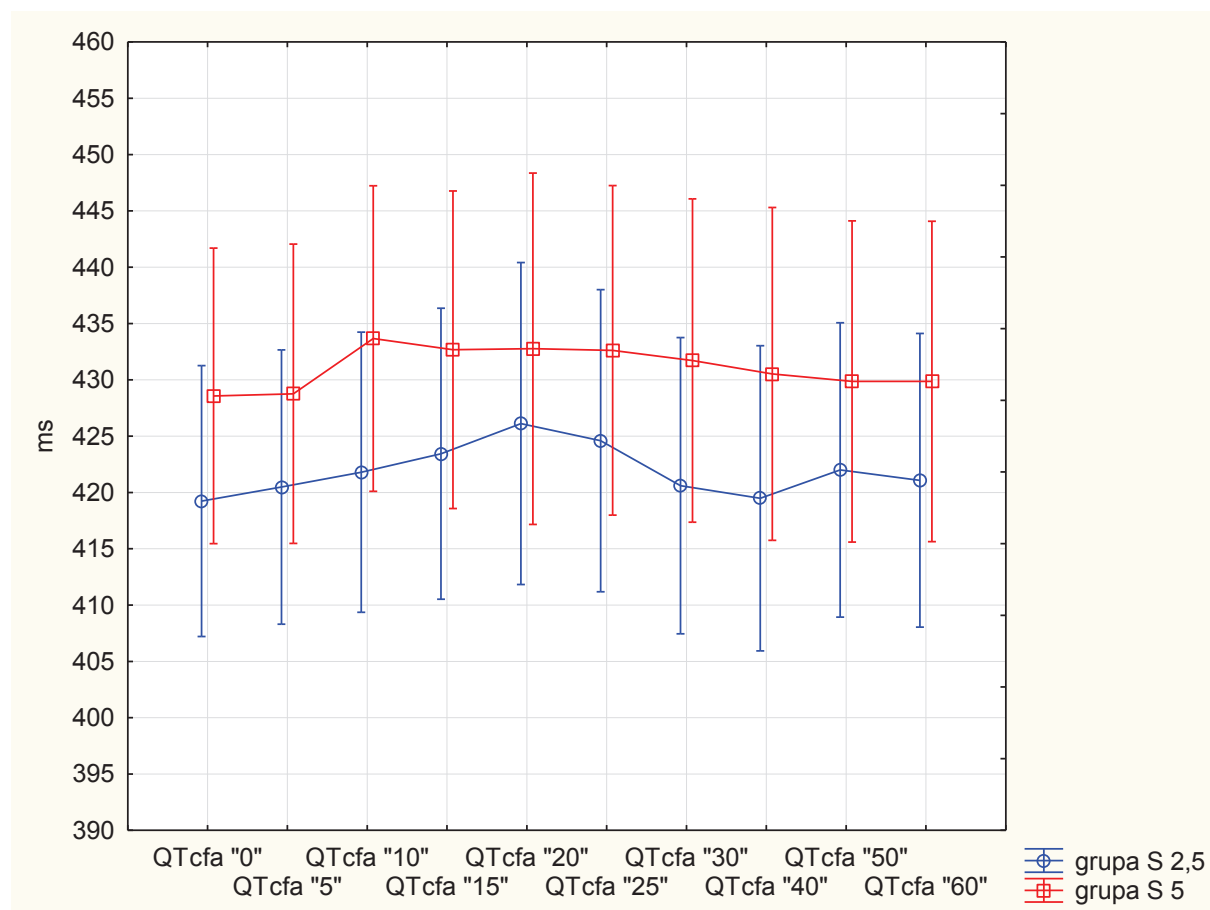
Tabela 16 przedstawia liczbę osób w poszczególnych punktach czasowych badania, w których zaobserwowano wydłużenie czasu QTcb o więcej niż 30 lub 60 ms w stosunku do wartości w punkcie „0”. Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnej statystycznie różnicy częstości wydłużenia QTcb o więcej niż 30 ms w stosunku do wartości wyjściowej ( $p = 0,85$ ). Tylko w jednym przypadku doszło do wydłużenia QTcb o więcej niż 60 ms – w grupie S 5, w 25. minucie.

Tab. 16. Liczba osób, u których doszło do wydłużenia czasu QTcb o więcej niż 30 i 60 ms.

| QTcb                  | QTcb<br>"5" | QTcb<br>"10" | QTcb<br>"15" | QTcb<br>"20" | QTcb<br>"25" | QTcb<br>"30" | QTcb<br>"40" | QTcb<br>"50" | QTcb<br>"60" |
|-----------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| <b>dQTcb&gt;30 ms</b> |             |              |              |              |              |              |              |              |              |
| <b>S 2,5</b>          | 1           | 0            | 1            | 2            | 2            | 0            | 0            | 1            | 1            |
| <b>S 5</b>            | 0           | 1            | 3            | 4            | 3            | 2            | 3            | 4            | 2            |
| <b>dQTcb&gt;60 ms</b> |             |              |              |              |              |              |              |              |              |
| <b>S 2,5</b>          | 0           | 0            | 0            | 0            | 0            | 0            | 0            | 0            | 0            |
| <b>S 5</b>            | 0           | 0            | 0            | 0            | 1            | 0            | 0            | 0            | 0            |

#### IV.2.7.2. Korekcja wzorem Fredericia

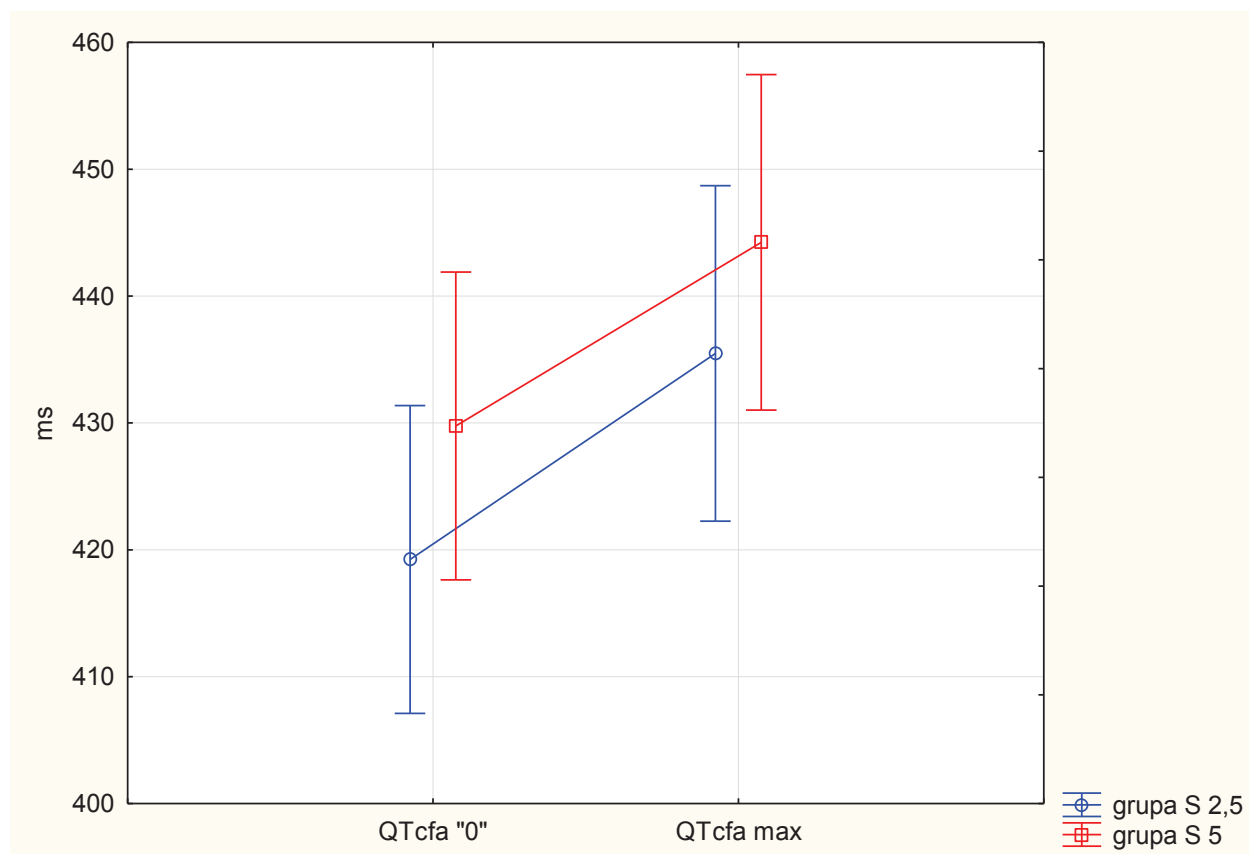
Zmiany długości trwania czasu QTc skorygowanego wzorem Fredericia (QTcfa) w obu grupach pacjentów, w kolejnych punktach czasowych przedstawia rycina 28.



Ryc. 28. Zmiany czasu trwania czasu QTcfa w obydwu grupach. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała istnienia statystycznie istotnych różnic międzygrupowych i wewnątrzgrupowych ( $p = 0,92$ ).

Rycina 29 przedstawia zmiany czasu trwania odstępu QTcfa w obydwu grupach, pomiędzy jego wartością wyjściową a maksymalną, jaką stwierdzono w pozostałych punktach czasowych (QTcfa max).



Ryc. 29. Zmiany odstępu QTcfa pomiędzy jego wartością wyjściową, a maksymalną zarejestrowaną. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Wykonana analiza wykazała istotne statystycznie różnice wewnątrzgrupowe zarówno w grupie S 2,5 ( $p = 0,0002$ ) i S 5 ( $p = 0,0002$ ). Nie wykazała jednak istnienia różnic międzygrupowych pomiędzy tymi dwoma pomiarami.

Liczbę osób z obydwu grup, u których, w poszczególnych punktach czasowych, zaobserwowano czas trwania odstępu QTcfa powyżej 450, 480 i 500 ms, prezentuje tabela 17. Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w zakresie częstości wydłużenia, w kolejnych punktach czasowych, odstępu QTcfa powyżej 450 ms ( $p = 0,99$ ), 480 ms ( $p = 1,0$ ), i 500 ms ( $p = 1,0$ ).

Tab. 17. Liczba osób, u których doszło do wydłużenia czasu QTcfa powyżej 450, 480 i 500 ms.

| QTcfa                  | QTcfa<br>"0" | QTcfa<br>"5" | QTcfa<br>"10" | QTcfa<br>"15" | QTcfa<br>"20" | QTcfa<br>"25" | QTcfa<br>"30" | QTcfa<br>"40" | QTcfa<br>"50" | QTcfa<br>"60" |
|------------------------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>QTcfa&gt;450 ms</b> |              |              |               |               |               |               |               |               |               |               |
| <b>S 2,5</b>           | 5            | 6            | 7             | 5             | 7             | 6             | 6             | 5             | 6             | 5             |
| <b>S 5</b>             | 5            | 4            | 8             | 5             | 8             | 3             | 4             | 4             | 4             | 3             |
| <b>QTcfa&gt;480 ms</b> |              |              |               |               |               |               |               |               |               |               |
| <b>S 2,5</b>           | 1            | 1            | 2             | 2             | 2             | 2             | 1             | 1             | 1             | 2             |
| <b>S 5</b>             | 1            | 2            | 1             | 1             | 1             | 1             | 1             | 1             | 1             | 1             |
| <b>QTcfa&gt;500 ms</b> |              |              |               |               |               |               |               |               |               |               |
| <b>S 2,5</b>           | 0            | 0            | 0             | 0             | 1             | 1             | 0             | 0             | 0             | 0             |
| <b>S 5</b>             | 0            | 0            | 0             | 0             | 1             | 0             | 1             | 1             | 1             | 1             |

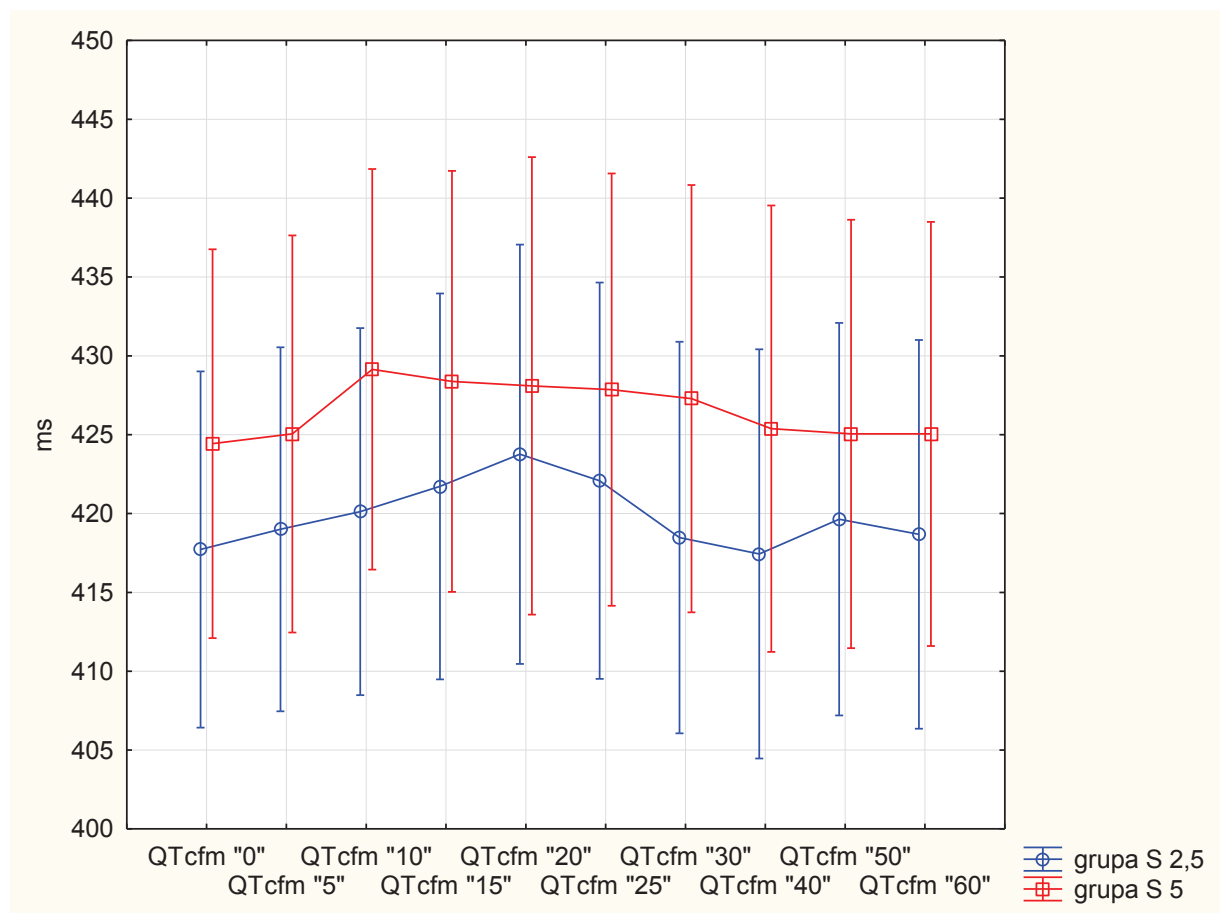
Tabela 18 przedstawia liczbę osób w poszczególnych punktach czasowych badania, w których zaobserwowano wydłużenie czasu QTcfa o więcej niż 30 ms w stosunku do wartości w punkcie „0”. Nie zaobserwowano wydłużenia czasu QTcfa powyżej 60 ms. Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnej statystycznie różnicy częstości wydłużenia QTcfa o więcej niż 30 ms w stosunku do wartości wyjściowej ( $p = 0,94$ ).

Tab. 18. Liczba osób, u których doszło do wydłużenia czasu QTcfa o więcej niż 30 i 60 ms.

| QTcfa                 | QTcfa<br>"5" | QTcfa<br>"10" | QTcfa<br>"15" | QTcfa<br>"20" | QTcfa<br>"25" | QTcfa<br>"30" | QTcfa<br>"40" | QTcfa<br>"50" | QTcfa<br>"60" |
|-----------------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>QTcfa&gt;30 ms</b> |              |               |               |               |               |               |               |               |               |
| <b>S 2,5</b>          | 0            | 0             | 0             | 1             | 2             | 0             | 1             | 1             | 1             |
| <b>S 5</b>            | 0            | 1             | 1             | 1             | 1             | 2             | 1             | 1             | 0             |

#### IV.2.7.3. Korekcja wzorem Framingham

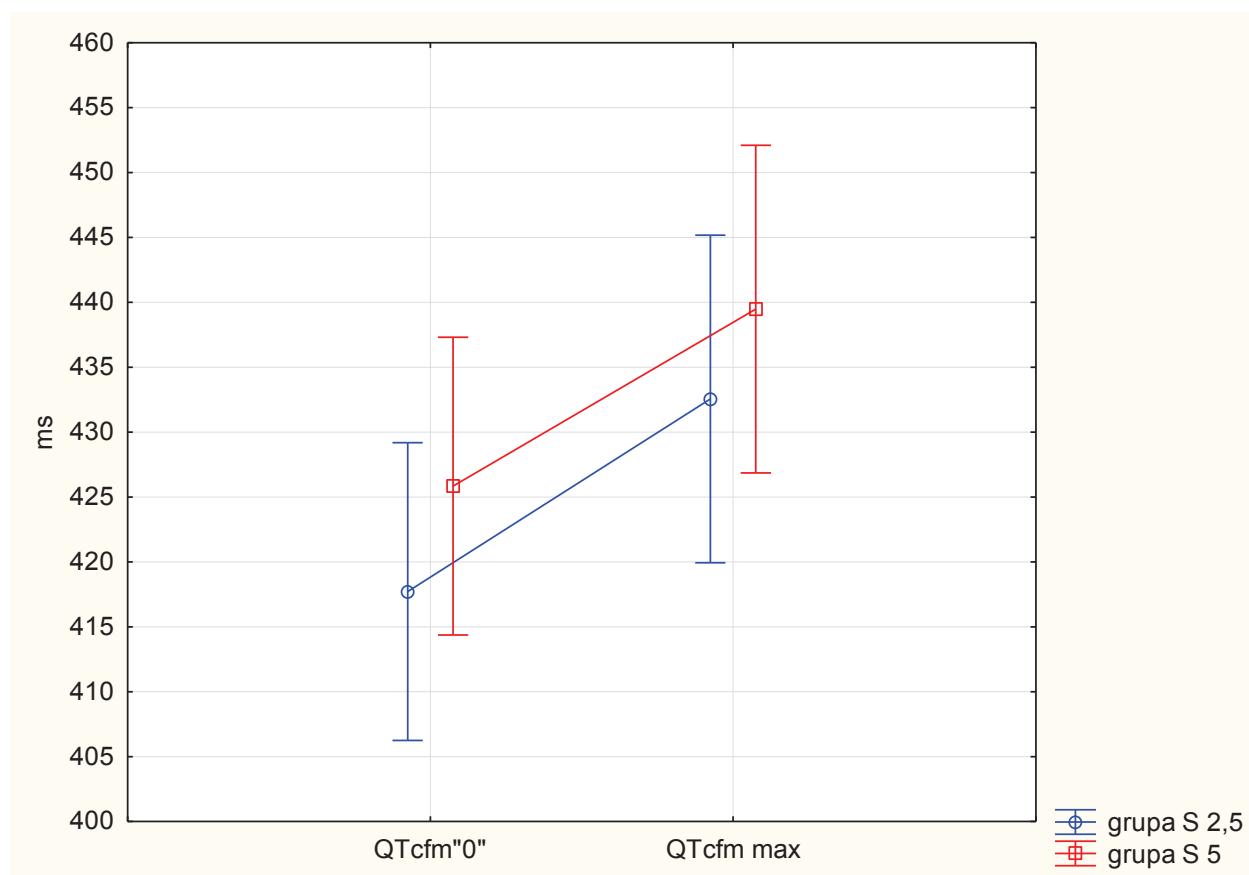
Zmiany długości trwania czasu QTc skorygowanego wzorem Framingham (QTcfm) w obu grupach pacjentów, w kolejnych punktach czasowych przedstawia rycina 30.



Ryc. 30. Zmiany czasu trwania QTcfm w obydwu grupach. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała istnienia statystycznie istotnych różnic międzygrupowych i wewnątrzgrupowych ( $p = 0,94$ ).

Rycina 31 przedstawia zmiany czasu trwania odstępu QTcfm w obydwu grupach, pomiędzy jego wartością wyjściową a maksymalną, jaką stwierdzono w pozostałych punktach czasowych (QTcfm max).



Ryc. 31. Zmiany odstępu QTcfm pomiędzy jego wartością wyjściową, a maksymalną zarejestrowaną. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Wykonana analiza statystyczna wykazała istotne statystycznie różnice wewnątrzgrupowe zarówno w grupie S 2,5 ( $p = 0,0002$ ) i S 5 ( $p = 0,0002$ ). Nie wykazała jednak istnienia różnic międzygrupowych pomiędzy tymi dwoma pomiarami.

Liczbę pacjentów z obydwu grup, u których, w poszczególnych punktach czasowych, zaobserwowano czas trwania odstępu QTcfm powyżej 450, 480 i 500 ms, prezentuje tabela 19. Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w zakresie częstości wydłużenia, w kolejnych punktach czasowych, odstępu QTcfm powyżej 450 ms ( $p = 0,96$ ), 480 ms ( $p = 1,0$ ), i 500 ms ( $p = 1,0$ ).

Tab. 19. Liczba osób, u których doszło do wydłużenia czasu QTcfm powyżej 450, 480 i 500 ms.

| QTcfm                  | QTcfm<br>"0" | QTcfm<br>"5" | QTcfm<br>"10" | QTcfm<br>"15" | QTcfm<br>"20" | QTcfm<br>"25" | QTcfm<br>"30" | QTcfm<br>"40" | QTcfm<br>"50" | QTcfm<br>"60" |
|------------------------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>QTcfm&gt;450sm</b>  |              |              |               |               |               |               |               |               |               |               |
| <b>S 2,5</b>           | 4            | 5            | 5             | 5             | 6             | 5             | 5             | 4             | 5             | 4             |
| <b>S 5</b>             | 4            | 3            | 7             | 2             | 2             | 3             | 3             | 3             | 3             | 2             |
| <b>QTcfm&gt;480 ms</b> |              |              |               |               |               |               |               |               |               |               |
| <b>S 2,5</b>           | 1            | 1            | 1             | 1             | 1             | 1             | 1             | 2             | 1             | 1             |
| <b>S 5</b>             | 0            | 1            | 1             | 1             | 1             | 1             | 1             | 1             | 1             | 1             |
| <b>QTcfm&gt;500 ms</b> |              |              |               |               |               |               |               |               |               |               |
| <b>S 2,5</b>           | 0            | 0            | 0             | 0             | 0             | 0             | 0             | 0             | 0             | 0             |
| <b>S 5</b>             | 0            | 0            | 0             | 0             | 1             | 0             | 1             | 1             | 1             | 1             |

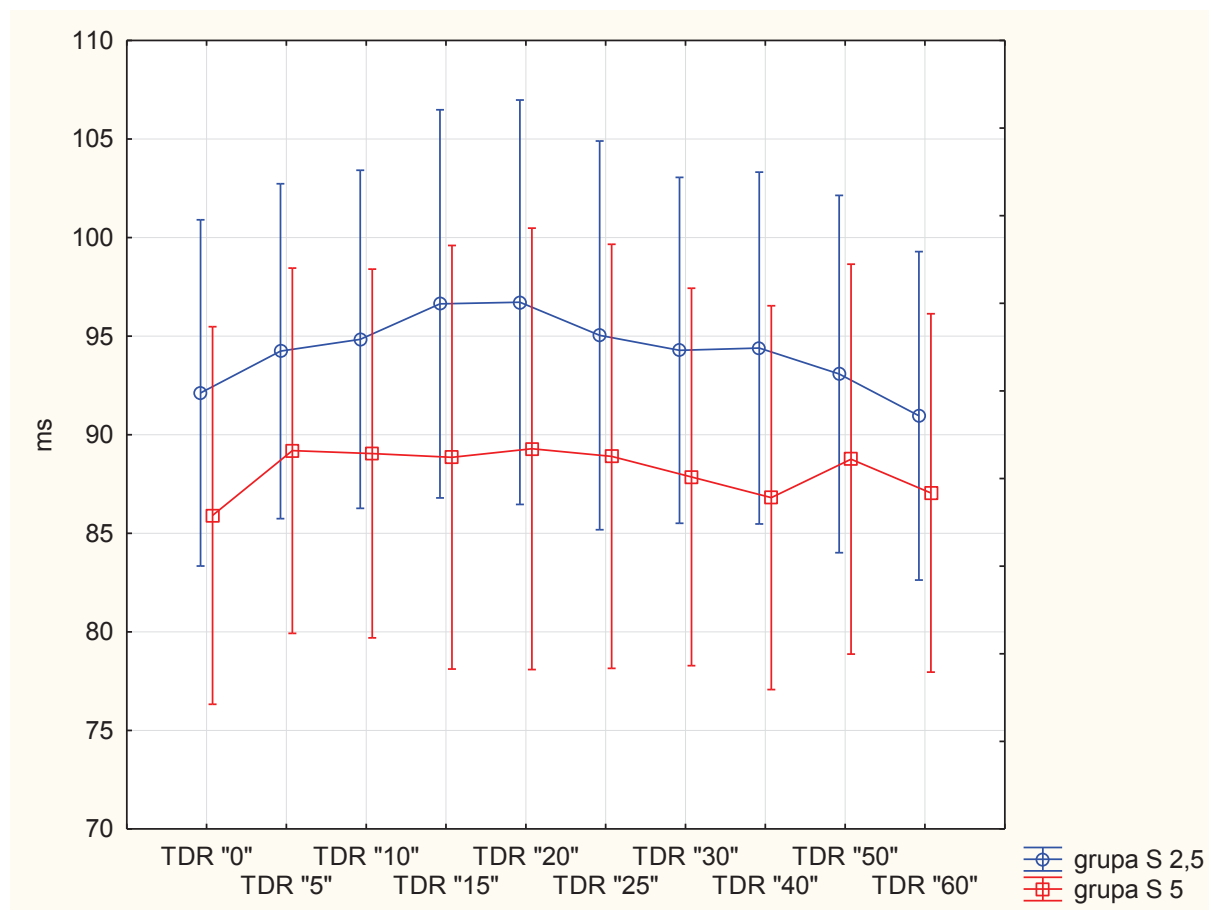
Tabela 20 przedstawia liczbę osób w poszczególnych punktach czasowych badania, w których zaobserwowano wydłużenie czasu QTcfm o więcej niż 30 ms w stosunku do wartości w punkcie „0”. Nie zaobserwowano wydłużenia czasu QTcfm o więcej niż 60 ms. Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnej statystycznie różnicy częstości wydłużenia QTcfm o więcej niż 30 ms w stosunku do wartości wyjściowej ( $p = 0,91$ ).

Tab. 20. Liczba osób, u których doszło do wydłużenia czasu QTcfm o więcej niż 30 ms.

| QTcfm                  | QTcfm<br>"5" | QTcfm<br>"10" | QTcfm<br>"15" | QTcfm<br>"20" | QTcfm<br>"25" | QTcfm<br>"30" | QTcfm<br>"40" | QTcfm<br>"50" | QTcfm<br>"60" |
|------------------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>dQTcfm&gt;30 ms</b> |              |               |               |               |               |               |               |               |               |
| <b>S 2,5</b>           | 0            | 0             | 0             | 1             | 2             | 0             | 0             | 1             | 1             |
| <b>S 5</b>             | 0            | 0             | 2             | 2             | 2             | 1             | 2             | 1             | 1             |

#### IV.2.8. Przezścienna dyspersja repolaryzacji

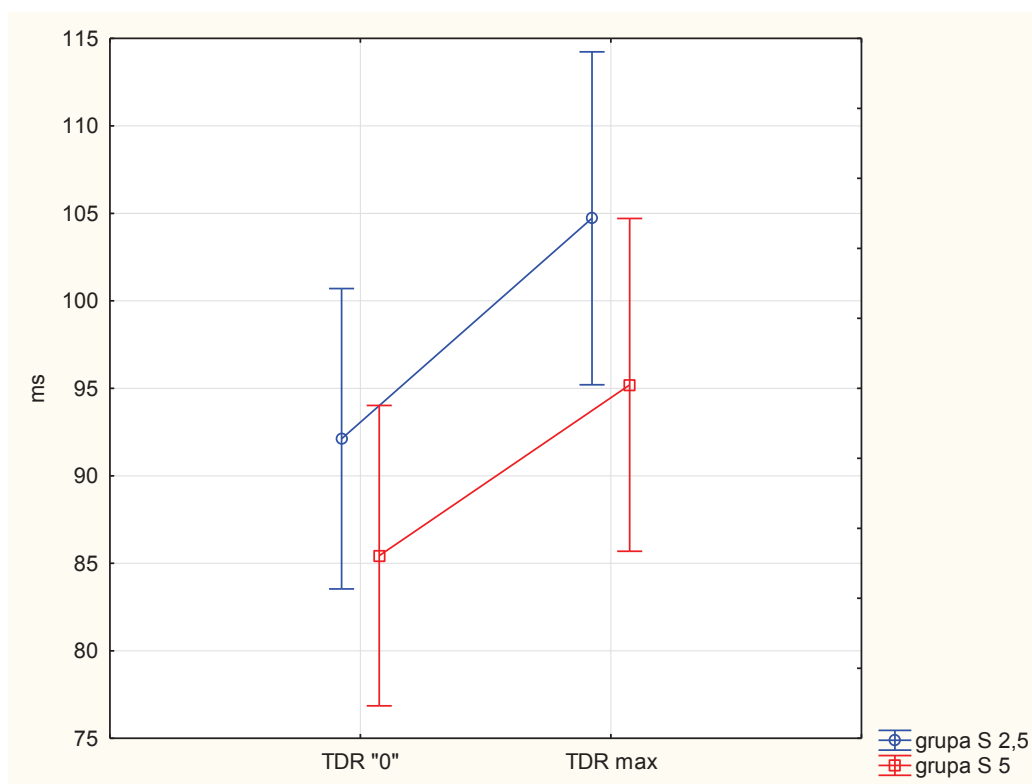
Zmiany przezściennej dyspersji repolaryzacji (TDR) w obu grupach pacjentów, w kolejnych punktach czasowych przedstawia rycina 32.



Ryc. 32. Zmiany przezściennej dyspersji repolaryzacji w obydwu grupach.

Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała istnienia statystycznie istotnych różnic międzygrupowych i wewnątrzgrupowych ( $p=0,88$ ).

Rycina 33 przedstawia zmiany czasu trwania TDR w obydwu grupach, pomiędzy jej wartością wyjściową a maksymalną, jaką stwierdzono w pozostałych punktach czasowych (maxTDR).

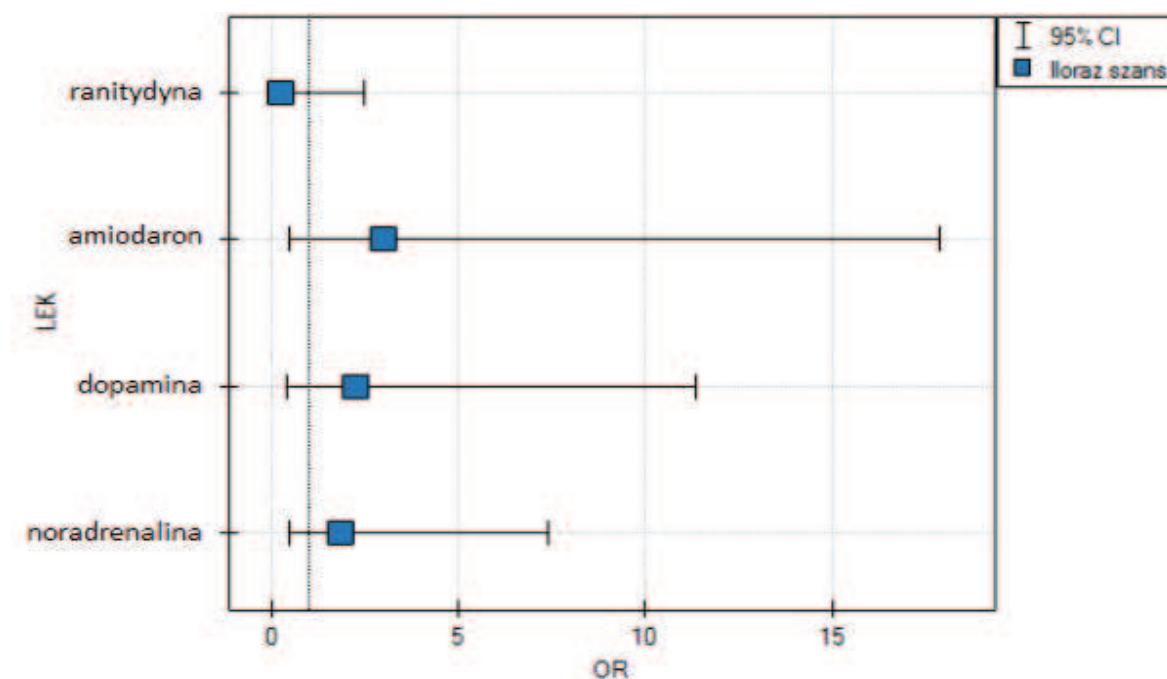


Ryc. 33. Zmiany TDR pomiędzy jej wartością wyjściową a maksymalną zarejestrowaną.

Wykonana analiza statystyczna wykazała istotne statystycznie różnice wewnątrzgrupowe zarówno w grupie S 2,5 ( $p=0,0002$ ) i S 5 ( $p=0,0002$ ). Nie wykazała jednak istnienia różnic międzygrupowych pomiędzy tymi dwoma pomiarami.

#### IV.2.9. Wpływ stosowanych równocześnie leków na efekty elektrofizjologiczne salbutamolu

Po przeprowadzeniu jednoczynnikowej regresji logistycznej wyodrębniono 4 leki, dla których wartość istotności statystycznej była największa. Były to ranitydyna ( $p = 0,15$ ), amiodaron ( $p = 0,1$ ), dopamina ( $p = 0,07$ ), noradrenalina ( $p = 0,22$ ). Wyniki regresji wieloczynnikowej w postaci ilorazów szans przedstawiono na rycinie 35. Wykonana analiza nie stwierdziła istnienia statystycznie istotnego wpływu podawanych równocześnie w terapii leków na wydłużenie przez salbutamol czasu QTc skorygowanego metodą Fredericia (QTcf).



Ryc. 34. Wpływ farmakoterapii na zmiany QTcf wywoływane przez salbutamol.

## V. Dyskusja

Intensywna terapia jest dziedziną medycyny, której podstawowym zadaniem jest stabilizacja i leczenie chorych w stanie krytycznym. Nie jest zaskoczeniem stwierdzenie, że jej możliwości i ich skuteczność systematycznie się zwiększają, wskutek dokonującego się postępu nauk medycznych. Specyfika chorych leczonych na OIT każe jednak w szczególności zwracać uwagę na fakt, że niezależnie od skuteczności, kluczowym aspektem zastosowania każdej, zarówno inwazyjnej, jak i nieinwazyjnej terapii, powinno być jej bezpieczeństwo. W miarę zwiększania naszych możliwości terapeutycznych często dochodzi do zwiększania ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które związane są z zastosowanym leczeniem, a nie tylko z krytycznym stanem chorego. Dlatego bardzo istotne znaczenie ma wypracowywanie metod postępowania, które umożliwią optymalizację stanu chorych leczonych na oddziałach intensywnej terapii przy zapewnieniu maksymalnego bezpieczeństwa.

Jednym z możliwych powikłań farmakoterapii krytycznie chorych są zaburzenia rytmu serca. Jak już wcześniej wspomniano, częstość objawowych arytmii w tej grupie wynosi około 20 % (1). Przegląd piśmiennictwa nie dostarcza dokładnych informacji odnośnie tego, jaką część z nich stanowią zaburzenia rytmu serca wywołane przez leki. Mamy tu do czynienia raczej z pewną estymacją, np. dane przedstawione pracy Pickham'a i wsp. (34) mogą pośrednio wskazywać, że stanowią one istotny odsetek wszystkich zaburzeń rytmu serca w tej grupie chorych. Wspomnieni autorzy ustalili, że 69 % chorych przyjmowanych na OIT spełniało przynajmniej jedno z kryteriów, opracowanych przez *American Heart Association*, które powinny skłonić do ciągłego monitorowania czasu trwania odstępu QT. Wspomnieć należy, że aż u 24 % chorych doszło do wydłużenia QT powyżej 500 ms (34). Badanie to ograniczało się jedynie do opisu możliwości indukowania przez leki arytmii komorowych. Biorąc jednak pod uwagę, że arytmie nadkomorowe, jak np. migotanie przedsionków, występują z większą częstością niż komorowe oraz fakt, że mogą być indukowane przez wiele leków (25),

również ten rodzaj indukowanych farmakoterapią zaburzeń rytmu może być częstym zjawiskiem u chorych leczonych na OIT.

Salbutamol jest lekiem, którego potencjalny wpływ proarytmiczny został stosunkowo dobrze udokumentowany. Jego wpływ na populację receptorów adrenergicznych beta 2 w sercu wydaje się odgrywać kluczową rolę w tym zjawisku. Opisano możliwe powiązanie tego beta-adrenomimetyku z występowaniem arytmii, zarówno nad- jak i komorowych (29, 54, 57, 156). Związek ten wynika przede wszystkim z dodatniego efektu chronotropowego oraz oddziaływania na zjawiska elektrofizjologiczne w sercu, np. na repolaryzację miokardium, odzwierciedlaną w zapisie powierzchniowego EKG przez odstęp QT. Wydaje się, że stosowanie salbutamolu drogą wziewną przynajmniej częściowo może zmniejszać ryzyko wyzwalania takich działań. Dane na ten temat nie są jednak zgodne. Z jednej strony w piśmiennictwie można znaleźć opisy nagłych zgonów spowodowanych wziewnymi beta-mimetykami (157) oraz publikacje w formie meta-analizy, stwierdzające zwiększone ryzyko rozwoju powikłań kardiologicznych po użyciu tej grupy leków u chorych z POChP (158). Z drugiej strony inni autorzy badali wpływ terapii bronchodylatacyjnej u chorych leczonych na OIT na zwiększenie HR i częstość epizodów arytmii i nie stwierdzili występowania między nimi istotnych związków (159). Przegląd piśmiennictwa prowadzi również do stwierdzenia, że badania naukowe, dotyczące zagadnienia związku terapii krótko działającymi beta mimetykami z zaburzeniami rytmu serca, rzadko dotyczą wyłączenie grupy chorych w stanie krytycznym (159). Jednak nawet i te prace, podobnie jak publikacje dotyczące innych grup chorych, definiują wpływ arytmogenny poprzez ocenę częstości arytmii oraz poprzez ocenę wpływu leków na częstość akcji serca (160). Brak jest publikacji, w których dokonywano by oceny wpływu salbutamolu na elementy zapisu powierzchniowej krzywej elektrokardiograficznej, których zmiany wiążą się z istotnym ryzykiem wystąpienia arytmii. Fakty te zachęciły mnie do przeprowadzenia badań będących tematem niniejszej rozprawy.

Przeprowadzone badanie jest próbą oceny wpływu wziewnej terapii bronchodylatacyjnej salbutamolem u chorych OIT na wybrane dwie grupy parametrów

elektrokardiograficznych. Pierwsza opisuje czynność elektryczną przedsionków serca, a zmiany tych parametrów mogą być używane w ocenie ryzyka wystąpienia migotania przedsionków. Do tej grupy zaliczamy: maksymalny, średni i minimalny czas trwania załamka P, dyspersję załamka P oraz odstęp PR i jego dyspersję. Drugą grupę stanowią parametry opisujące czynność elektryczną komór, których zmiany mogą wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia groźnych arytmii komorowych: odstęp QT, QT skorygowany wzorami Bazetta, Fredricia i Frammingham oraz przezścienna dyspersja repolaryzacji.

W przypadku parametrów z pierwszej grupy odczuwalny jest brak publikacji, w których przedstawiano by wyniki analiz wpływu farmakoterapii na długość załamka P. Z drugiej strony analiza piśmiennictwa wykazuje, że zmiany długości markerów elektrokardiograficznych, opisujących repolaryzację przedsionków serca, wiążą się z ryzykiem wystąpienia arytmii nadkomorowych. Aytemir i wsp. (161) przeanalizowali związek pomiędzy parametrami powierzchniowego zapisu EKG i ryzykiem nawrotów migotania przedsionków po zabiegu ablacji. Pacjentów zakwalifikowanych do badania podzielono na dwie grupy, w zależności od tego, czy doszło u nich do nawrotu AF, czy też nie. Stwierdzono, że w grupie osób, u których doszło do nawrotu migotania przedsionków, wartość P max po zabiegu była istotnie większa, mimo że wyjściowa długość tego parametru przed ablacją była taka sama w obydwu grupach. Innym przykładem może być badanie Gonny i wsp. (162), którzy porównali czas trwania załamka P u chorych po zabiegu kardiowersji elektrycznej. Autorzy stwierdzili, że czas trwania załamka P, który może być opisany przez czas P max, jest czynnikiem predykcyjnym nawrotu AF w ciągu miesiąca od kardiowersji elektrycznej.

W odniesieniu do pozostałych parametrów czynności elektrycznej przedsionków - minimalnej i średniej długości trwania załamka P, nie ma tak licznych dowodów wiążących ich zmiany z występowaniem arytmii nadkomorowych, a wspomniana wyżej praca Aytemira i wsp. nie wykazała istotnego związku pomiędzy wartością P min a nawrotami AF.

Kolejnym parametrem z tej grupy, będącym pochodną czasów trwania załamka P w poszczególnych odprowadzeniach EKG jest dyspersja załamka P. Została ona opisana po raz pierwszy w 1998 przez Dilawerisa i wsp. (116). Od tego czasu pojawiło się wiele publikacji, które sugerują dodatnią korelację pomiędzy zwiększeniem wartości PWD a występowaniem napadowego migotania przedsionków w różnych grupach chorych. Prace te dotyczą m.in. chorych poddawanych zabiegom kardio- i torakochirurgicznym (163, 164), reperfuzji naczyń wieńcowych (165), pacjentów z rozkurczową dysfunkcją serca (155), czy też udarem niedokrwiennym mózgu (166). Istnieją również prace oceniające wpływ leków na zmianę wartości PWD. Celik i wsp. (167) ocenili wpływ terapii telmisartanem i ramiprilem na zmiany wartości PWD. Obydwa te leki, poprzez wpływ na czas przewodzenia przedsionkowego, powodowały redukcję PWD.

Warto odnotować doniesienia, które nie potwierdzają predykcyjnego znaczenia PWD w określaniu ryzyka wystąpienia migotania przedsionków. W 2011 r. Mangani i wsp. (168), analizując krzywe elektrokardiograficzne 1550 uczestników *Frammingham Heart Study*, nie stwierdzili istotnego powiązania pomiędzy PWD a występowaniem migotania przedsionków czy śmiertelnością. W piśmiennictwie brak jest również oceny użyteczności PWD w grupie chorych leczonych na OIT. Warto również zaznaczyć, że prace oceniające wpływ interwencji nefarmakologicznych lub farmakoterapii na PWD analizują jej zmiany w dłuższym przedziale czasowym - od kilku dni do 6 miesięcy (163, 164).

Oprócz parametrów związanych z opisem załamka P, w piśmiennictwie znajdują się też doniesienia o możliwości wykorzystania parametrów opisujących czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego w określaniu ryzyka wystąpienia arytmii nadkomorowych. Chenga i wsp. (129) ocenili powiązanie wydłużenia czasu PR między innymi z występowaniem migotania przedsionków w populacji chorych biorących udział w *Frammingham Heart Study*. Po przeanalizowaniu 7575 przypadków stwierdzono korelację pomiędzy tymi dwoma zdarzeniami. Podobną obserwację poczynili Mangani i wsp. (130) na podstawie obserwacji 2722 uczestników *The Health, Aging, and Body Composition Study*. Chociaż obydwa badania nie dotyczą populacji chorych leczonych w

warunkach szpitalnych, w tym krytycznie chorych, to jednak można domniemywać, że wśród chorych leczonych na OIT zależność ta byłaby podobna.

Analizując wpływ salbutamolu na możliwość powstawania arytmii nadkomorowych u chorych OIT należy ocenić, jaki wpływ na procesy elektrofizjologiczne może mieć ten lek. Widomo, że w warunkach fizjologicznych stymulacja receptorów beta wywołuje efekty na poziomie komórkowym, tj. skrócenie czasu trwania potencjału czynnościowego komórek układu bodźco-przewodzącego oraz mięśniówki przedsionków i komór. Odpowiada to m.in. za dodatni wpływ chronotropowy, pobudzenie przewodnictwa w węźle przedsionkowo-komorowym i skrócenie okresu refrakcji w mięśniu zarówno przedsionków jak i komór. Ponieważ receptory beta-2 stanowią około 30-40 % populacji receptorów beta w sercu (48), salbutamol powinien wywoływać podobny efekt (56). Warto zaznaczyć, że opisywano również odmienny od wyżej opisanego wpływ stymulacji beta-2 adrenergicznej na elektrofizjologię serca u zwierząt. Xiao i Lakatta (64) zaobserwowali wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego w pojedynczych komórkach mięśnia sercowego szczurów. Aby ocenić opisane powyżej efekty farmakologiczne i ich wpływ na parametry powierzchniowego zapisu EKG, wobec braku takich doniesień dla salbutamolu, należy przeanalizować wpływ na te parametry innych leków oddziałujących na układ współczulny. Chemma i wsp (169) oceniali wpływ stymulacji układu autonomicznego, a konkretnie zmian napięcia układu współczulnego, na czas trwania załamka P. Autorzy opisali zależność zmian jego czasu trwania w zależności od rodzaju stymulacji układu współczulnego. Stymulacja wywołana podażą adrenaliny, która działa, zależnie od dawek, na różne populacje receptorów adrenergicznych, powodowała wydłużenie czasu trwania załamka P, natomiast podanie izproterenolu, który wybiórczo działa na populację receptorów beta adrenergicznych, powodowało skrócenie czasu trwania załamka P. W innej pracy, opublikowanej przez Tuncera i wsp. (170), porównującej wpływ blokera receptorów beta-1 – atenololu oraz cilazaprilu u pacjentów ze świeżo rozpoznanym nadciśnieniem wykazano, że atenolol powoduje istotne zmniejszenie wartości P max, PWD i wydłużenie P min.

W świetle tych faktów interpretacja wyników przeprowadzonego przez mnie badania może budzić pewne trudności. W przypadku parametrów dotyczących załamka P w obydwu badanych grupach doszło do statystycznie istotnego wydłużenia zarówno minimalnego, maksymalnego, jak i średniego czasu trwania załamka P. Mogłoby to potwierdzać arytmogenny wpływ salbutamolu w odniesieniu do arytmii nadkomorowych przez selektywny wpływ beta-2 adrenergiczny. Jednak analiza równoległych zmian dyspersji załamka P wykazuje, że w czasie badania maksymalna zarejestrowana wartość PWD zwiększyła się w sposób istotny statystycznie tylko w grupie S 2,5. Dalsza analiza wyników z poszczególnych punktów czasowych badania pokazuje stopniowe zmniejszanie się jej wartości w obu grupach, szczególnie w okresie pomiędzy 5. a 10. minutą od rozpoczęcia podaży salbutamolu. Również liczba przypadków, w których wartość PWD była większa niż 40 ms w porównaniu z wartością sprzed podaży leku, uległa zmniejszeniu w obu grupach. Oznacza to zatem, że dochodziło do większego przyrastania wartości czasu P min - parametru o niepotwierdzonym ostatecznie predykcyjnym znaczeniu odnośnie arytmii nadkomorowych. Zwiększanie wartości P max nie było tak wyraźnie zaznaczone. Ponieważ PWD jest pochodną zmian tych obu parametrów, może to sugerować małą predykcyjną wartość tego parametru u chorych leczonych na OIT. Mimo tych wątpliwości fakt istotnego statystycznie wydłużenia P max, zwiększenia maksymalnej wartości PWD w grupie S 2,5 oraz również istotne statystycznie wydłużenie maksymalnych, w porównaniu do wyjściowych, czasów trwania odcinka PR w grupie S 2,5 i dyspersji PR w obu grupach, przemawiałaby za proarytmicznym wpływem salbutamolu odnośnie arytmii nadkomorowych w grupie chorych w stanie krytycznym.

Kolejnymi analizowanymi w badaniu parametrami były: czas QT, czas QT skorygowany za pomocą trzech formuł i przezścienna dyspersja repolaryzacji. Jak już wspomniano, wszystkie te parametry mogą być wykorzystane do oceny zdolności do wywoływania przez salbutamol arytmii komorowych. Odzworowują one bowiem w powierzchniowym zapisie EKG okres depolaryzacji i repolaryzacji komór serca. Jak już wspomniano w pierwszej części niniejszej pracy, doniesienia o możliwym wpływie

proarytmicznym leków, który objawia się wydłużeniem czasu QT ,pojawiały się po raz pierwszy w latach 60-tych XX wieku. Od tego czasu bardzo liczne farmaceutyki zostały poddane badaniom pod tym kątem i w wielu wypadkach dowiedziono ich potencjalnego wpływu proarytmicznego. O skali takich badań i ich wadze może świadczyć fakt, że wg analizy tzw *black box warnings* i wycofywania leków z rynku w USA, przeprowadzonej przez Lasserę i wsp. w 2002 roku, polekowe wydłużenie QT i jego następstwa stanowią jeden z najczęstszych przyczyn podejmowania takich decyzji przez FDA (34).

Nie jest zatem niespodzianką, że w grupie chorych OIT ten mechanizm proarytmii odgrywa bardzo istotną rolę. Jego istotne kliniczne znaczenie u chorych w stanie krytycznym może potwierdzać praca Armahizera i wsp. (171), w której autorzy zaobserwowali fakt, że wśród 501 chorych w wieku powyżej 18. lat przyjętych do OIT o profilu kardiologicznym, 37 % miało w zapisie EKG czas QTc wydłużony powyżej 500 ms. Inni autorzy wskazują na zbliżoną częstość występowania wydłużeń skorygowanego QT (34).

Pewien problem może stanowić odpowiedź na pytanie, w jaki sposób należy przeprowadzać analizę parametrów repolaryzacji, szczególnie w odniesieniu do odstępu QT. Czy powinno się uwzględniać wartości nieskorygowane, a jeśli skorygowane, to która z formuł jest najbardziej odpowiednia? Odpowiedzią na to może być opracowana w 2005 r przez *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* Instrukcja E-14 (172), która jest powszechnie wykorzystywana przy przeprowadzaniu oceny wpływu leków na odstęp QT oraz jej rewizja z 2012, roku wydana przez FDA (173). Pierwsza z nich zaleca, mimo niedoskonałości nieskorygowanego czasu QT jako parametru przewidującego działanie torsadogenne, uwzględnianie go w badaniu leków oraz ocenę QTc metodą Bazetta i Fredericia. Drugi z dokumentów nie zaleca już stosowania metody Bazetta. Informuje ponadto, że inne metody korekcji niż polecana metoda Fredericia, mogą być jeszcze bardziej wiarygodne, ale nie można aktualnie zarekomendować konkretnej z nich.

Analiza danych z piśmiennictwa budzi jednak także pytanie o to, czy sama analiza QT i skorygowanego QT jest wystarczająca do oceny torsadogennego działania leków.

Wynika to z faktu, że zaburzenia rytmu na podłożu ich wydłużenia są zdecydowanie rzadsze niż sama obecność tych patologii w zapisie EKG. Dlatego, zdaniem wielu badaczy, analiza samych ww parametrów nie wystarcza do jednoznacznej oceny wywoływania przez lek arytmii, takich jak częstoskurcz *torsades de pointes* (TDR), bowiem nie samo wydłużenie repolaryzacji, a jej niejednorodność w poszczególnych warstwach mięśnia komór serca jest czynnikiem wyzwalającym arytmie. Udowodnili to Anzelewitch i wsp. (174) w swojej pracy z 1996 roku. Badając wpływ erytromycyny na repolaryzację serca wykazali oni, że lek ten wydłuża znacznie bardziej czas trwania potencjału czynnościowego tzw. komórek M mięśnia komór (budujących warstwę środkową sierdza) niż komórek endo- i epikardialnych. Było to jednak badanie eksperymentalne populacji komórek uzyskanych z serc psów. Kliniczne potwierdzenie powiązania niejednorodności repolaryzacji z wywoływaniem arytmii komorowych można znaleźć w pracy autorów z Gdańska, którzy porównali ze sobą grupę 7 chorych z wrodzonym zespołem wydłużonego QT z 10-osobową grupą kontrolną. Analiza przezściennnej dyspersji repolaryzacji, mierzonej jako czas pomiędzy szczytem a końcem załamka T ( $T_{peak}-T_{end}$ ) oraz przegrodowej dyspersji, ocenianej jako różnica pomiędzy najkrótszym, a najdłuższym czasem QT z powierzchniowego elektrokardiogramu (dyspersja QT) wykazała, że w grupie pacjentów z LQTS te dwa parametry były w sposób istotny statystycznie wydłużone w porównaniu do grupy kontrolnej (175).

Jak można wywnioskować z przytoczonej powyżej pracy, do analizy dyspersji repolaryzacji można użyć dwóch parametrów:  $T_{peak}-T_{end}$  i dyspersji QT. Pogląd na to, który z nich użyteczny jest w analizie proarytmicznego działania leków dostarcza praca badaczy japońskich (176). Przeprowadzili oni badanie wśród 27 chorych z nabytym wydłużeniem QT dzieląc ich na 2 grupy: tych, u których wystąpił częstoskurcz wielokształtny i tych u których takiego epizodu nie było. Przeprowadzona analiza wykazała, że tylko czas  $T_{peak}-T_{end}$  stanowił czynnik prognostyczny wystąpienia częstoskurczu TdP. Warto też zaznaczyć, że autorzy zaobserwowali również brak korelacji między wydłużeniem  $T_{peak}-T_{end}$ , a wydłużeniem QT skorygowanego metodą Bazetta.

Wszystko to prowadzi do wniosku, że w ocenie proarytmicznego wpływu leków odnośnie arytmii komorowych nie może zabraknąć analizy przezściennej dyspersji repolaryzacji.

W piśmiennictwie istnieje kilka doniesień dotyczących proarytmicznego wpływu salbutamolu i możliwości wywoływania przez niego zaburzeń repolaryzacji. W publikacji Coskuna i wsp (177) z 2001 r porównano wpływ standardowej dawki nebulizowanego salbutamolu (0,15 mg/kg) w porównaniu do małych dawek (0,075 mg/kg), połączonych z bromkiem ipratropium (250 ug/dawkę), na dyspersję QT. Stwierdzono, że inhalacja dawki standardowej powoduje statystycznie istotne zwiększenie tego parametru. W innej pracy grupa autorów analizowała wpływ dożylny i dowieńcowej podaży salbutamolu i dożylnego wlewu izoprenaliny na różne parametry związane z procesem repolaryzacji komórek. Stwierdziła ona m.in. wydłużenie przez salbutamol czasu Tpeak–Tend. Głównym celem jednak tego badania nie była ocena wpływu salbutamolu *per se*, a ocena możliwości wywoływania arytmii przez stymulację receptorów beta-2 (57). Z kolei w pracy Bennetta i wsp. (57, 178), którzy oceniali systemowe działania niepożądane agonistów receptora beta-2 porównując różne dawki salbutamolu (600, 1200 i 2400 µg) i salmeterolu, stwierdzono że salbutamol zwiększa zarówno częstość akcji serca, jak i wydłuża skorygowany czas QT. Opisano również zależność tego wydłużenia od zastosowanej dawki. W pracy nie podano jednak dokładnej metody korekcji.

Żadna z wymienionych wyżej prac nie analizuje łącznie wpływu salbutamolu na czas QT i QTc korygowanego za pomocą różnych wzorów w połączeniu z oceną zmian przezściennej dyspersji repolaryzacji, a jedna z nich - praca Coskuna, bierze pod uwagę parametr o małej wiarygodności, jakim jest dyspersja QT. W związku z tym logiczna wydaje się konkluzja, że żadna z nich nie odpowiada w pełni na pytanie o proarytmiczny wpływ tego powszechnie stosowanego beta-2 mimetyku. Trudno też na tej podstawie ocenić zasadność konieczności ciągłego monitorowania parametrów repolaryzacji komórek serca, jak i ustalić, które z nich należałoby monitorować. Dlatego w niniejszej pracy zdecydowano się przeanalizować wszystkie powszechnie używane w praktyce klinicznej parametry repolaryzacji, tj. czas QT, czas QTc skorygowany za pomocą trzech

najpopularniejszych formuł i przezścienną dyspersję repolaryzacji, mierzoną jako czas Tpeak-Tend. W analizie wykorzystano też zalecenia instrukcji E-14 odnośnie pomiarów wydłużenia QT i QTc powyżej 450, 480 i 500 ms oraz ich wydłużeń ponad 30 i 60 ms w stosunku do wartości wyjściowej.

Analiza wyników przeprowadzonego badania wydaje dowodzić proarytmicznego wpływu salbutamolu. Chociaż nieskorygowany odstęp QT w analizie poszczególnych punktów pomiarowych wykazuje istotne statystycznie skrócenie w 40. minucie w porównaniu z 10. i 15. minutą badania, to tę obserwację tłumaczy obserwowane stopniowe zwiększanie się częstości akcji serca w trakcie badania, co mogło mieć wpływ na pomiary bezwzględnej wartości QT. Mimo zwiększenia HR w trakcie okresu obserwacji, porównanie maksymalnej zarejestrowanej wartości QT z wartością początkową pokazuje jego statystycznie istotne zwiększenie w obu grupach. Taki sam efekt daje się zauważyć w przypadku, gdy do korekcji czasu QT użyto wzoru Bazetta, jak też i w skuteczniej uniezależniających tę wartość od częstości akcji serca, korekcjach Fredericia i Frammingham. Pomimo że średni wydłużony maksymalny zarejestrowany czas QT tylko w przypadku najmniej dokładnego wzoru Bazetta przekroczył wartość 450 ms, to jednak w przypadku każdej z formuł zarejestrowano w różnych punktach czasowych wydłużenia powyżej 450, 480 i 500 ms oraz wydłużenia o przynajmniej 30 ms, czyli wartości uważane w instrukcji E 14 za istotne. Dane te należy interpretować w połączeniu z faktem statystycznie istotnego zwiększenia wartości TDR, a jest to najistotniejszy predyktor wystąpienia wielokształtnego częstoskurczu komorowego. W tym wypadku nie można jednak wskazać wartości progowych, dla których wystąpienie zmian tego parametru ma znaczenie kliniczne. Wydłużenie TDR należy interpretować w połączeniu ze zmianami pozostałych analizowanych parametrów.

Zaprezentowane powyżej badanie, jak każde, wiąże się z pewnymi ograniczeniami. Praca ta pozwala na ocenę ryzyka wystąpienia arytmii komorowych pod wpływem wziewnego salbutamolu na tle powodowania zaburzeń procesu repolaryzacji. Pozwala to na oszacowanie możliwości wywoływania przez ten lek incydentów nagłego zatrzymania krążenia i zgonów u chorych w stanie krytycznym. Należy mieć jednak

świadomość, że jest to tylko jeden z wielu mechanizmów, mogących prowadzić do wystąpienia nagłego zatrzymania krążenia u chorych, u których stosuje się agonistów receptora beta-2. Według Burggraafa (179) do zatrzymania krążenia pod wpływem salbutamolu u chorych z hipoksją może dochodzić też pod wpływem mechanizmów związanych z wazodylatacją, upośledzeniem powrotu żylnego i wywoływanym przez to odruchem Bezolda-Jarisch.

Do omawianego badania włączano pacjentów niezależnie od płci i wieku, jednak wiadomo, że u kobiet w wieku rozrodczym czas QT może być fizjologicznie dłuższy niż u mężczyzn – są one zatem bardziej narażone na rozwój komorowych zaburzeń rytmu (83). Może to zatem potencjalnie wpływać na uzyskane wyniki.

W trakcie badania nie standaryzowano i nie modyfikowano parametrów wentylacji mechanicznej, a czynniki takie jak tryb wentylacji, objętość oddechowa, częstość oddechu mają wpływ na dostarczanie aerozolu i jego depozycję w płucach w przypadku pacjenta, którego płuca są wentylowane mechanicznie (66). Kolejne organicznie dotyczy wielkości zastosowanej próby. Ustalona przez badających liczba 50 pacjentów umożliwia wiarygodne obliczenia statystyczne, jednak w przypadku wieloczynnikowej analizy wpływu równoczesnej farmakoterapii powoduje istotne ograniczanie modelu statystycznego.

## VI. Wnioski

Na podstawie przeprowadzonych badań można wyciągnąć następujące wnioski:

1. Salbutamol podawany wziewnie krytycznie chorym powoduje znamienne wydłużenie parametrów elektrokardiograficznych, mających związek z wystąpieniem migotania przedsionków. Efekt ten nie jest zależny od dawki leku.
2. Salbutamol podawany wziewnie krytycznie chorym wywołuje istotne przyspieszenie częstości akcji serca, wydłużenie czasu repolaryzacji (wyrażone czasem QT i skorygowanym czasem QT) oraz zwiększenie przezściennej dyspersji repolaryzacji. Efekt ten nie zależy od dawki leku.
3. Opisany wpływ salbutamolu lokuje go w grupie leków zdolnych do wyzwalania nadkomorowych i komorowych zaburzeń rytmu serca u osób leczonych na oddziale intensywnej terapii.

## VII. Streszczenie

U chorych leczonych na oddziałach anestezjologii intensywnej terapii często dochodzi do rozwoju zaburzeń rytmu serca. Arytmie nadkomorowe i komorowe i ich następstwa w postaci zatrzymania krążenia, ostrej niewydolności krążenia lub zaostrzenia przewlekłej czy też powikłań zatorowych mogą stanowić zarówno przyczynę przyjęcia do OAIIT, jak też może do ich wystąpienia dojść u chorych przyjętych do OAIIT z innym rozpoznaniem. Ważnym czynnikiem, zwiększającym ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca, są przyjmowane leki. Salbutamol jest lekiem sympatykomimetycznym - agonistą receptora beta-2 adrenergicznego wykorzystywanym przy leczeniu bronchospazmu u chorych z astmą, w zapobieganiu wystąpienia wysiłkowego skurczu oskrzeli oraz objawowym leczeniu odwracalnego komponentu skurczu oskrzeli u chorych z POChP. Jest lekiem, którego potencjalny wpływ proarytmiczny został dobrze udokumentowany zarówno w stosunku do arytmii nad- jak i komorowych. Sposobem jego podaży, który ma duże zastosowanie u chorych OIT, w tym poddawanych wentylacji mechanicznej, jest nebulizacja. Dotychczasowa ocena proarytmicznego potencjału salbutamolu nie uwzględnia dostatecznie specyfiki OIT i leczonych na nich chorych. Istotnym elementem w tej grupie chorych jest polipragmazja, powszechna na OIT, w efekcie której chory może otrzymywać kilka leków o działaniu proarytmicznym oraz takie czynniki, jak niewydolność nerek, niedomoga wątroby czy hipoalbuminemia, typowe dla tej populacji. Wywoływanie zaburzeń rytmu serca przez lek podawany krytycznie choremu musi uwzględniać, oprócz analizy parametrów EKG, również inne równocześnie stosowane leki o możliwym potencjale arytmogennym. Wnioski uzyskane w taki sposób mogą mieć istotne znaczenia kliniczne i poszerzyć wiedzę o bezpieczeństwie stosowania tego beta-mimetyku.

Badanie miało charakter prospektywny i przeprowadzone zostało u 50 chorych leczonych w OAIIT, u których w czasie pobytu zaszła konieczność leczenia agonistami receptora beta-2, podawanymi drogą wziewną. Z badania wyłączono pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie epizodów arytmii komorowej (częstoskurcz komorowy

*torsade de pointes*, migotanie komór), chorych z utrwalonym migotaniem przedsionków i chorych z nieprawidłowymi wartościami stężeń potasu, wapnia zjonizowanego lub magnezu w surowicy krwi. Chorych podzielono losowo na dwie równe grupy zależnie od zastosowanej dawki salbutamolu w nebulizacji – grupę S 5, w której chorym podawano dawkę 5 mg (n= 25) oraz - grupę S 2,5, u której chorym podawano dawkę 2,5 mg (n=25). Lek podawano drogą 20 minutowej nebulizacji. Po rozpoczęciu inhalacji rejestrowano zapis krzywej elektrokardiograficznej metodą Holtera przez 60 minut. Wszystkie parametry elektrokardiograficzne oceniano w punktach czasowych w: 0., 5., 10., 15., 20., 25., 30., 40., 50. i 60. minucie od rozpoczęcia nebulizacji.

Badane grupy nie różniły się w odniesieniu do wieku, płci, oceny w skali APACHE II, SOFA oraz stężeń potasu, wapnia zjonizowanego i magnezu w surowicy krwi.

W obu grupach w przypadku parametrów dotyczących załamka P doszło do statystycznie istotnego wydłużenia zarówno minimalnego, maksymalnego, jak i średniego czasu trwania załamka P. Analiza zmian dyspersji załamka P wykazuje, że w czasie badania maksymalna zarejestrowana wartość PWD, w porównaniu do wartości wyjściowej, zwiększyła się w sposób istotny statystycznie w grupie S 2,5. Ponadto w analizie kolejnych punktów czasowych stwierdzono stopniowe zmniejszanie się wartości PWD w obydwu grupach.

W przypadku parametrów opisujących proces repolaryzacji komór nieskorygowany odstęp QT w analizie kolejnych punktów czasowych wykazywał istotne statystycznie skrócenie w 40. minucie badania. Wzrost częstości HR, obserwowany w trakcie badania mógł mieć jednak wpływ na pomiary bezwzględnej wartości QT. Porównanie maksymalnej zarejestrowanej wartości QT z wartością początkową wykazało statystycznie istotne wydłużenie QT w obu grupach, zarówno w odniesieniu do bezwzględnej wartości QT, jak i korekcji wzorem Bazetta, Fredericia i Frammingham. W przypadku każdej z formuł zarejestrowano w różnych punktach czasowych wydłużenia QT powyżej 450, 480 i 500 ms oraz wydłużenia o przynajmniej 30 ms w stosunku do wartości wyjściowej.

Przeprowadzone badania pozwalają na wyciągnięcie następujących wniosków:

1. Salbutamol podawany wziewnie krytycznie chorym powoduje znamienne wydłużenie parametrów elektrokardiograficznych mających związek z wystąpieniem migotania przedsionków. Efekt ten nie jest zależny od dawki leku.
2. Salbutamol podawany wziewnie krytycznie chorym wywołuje istotne przyspieszenie częstości akcji serca, wydłużenie czasu repolaryzacji (wyrażone czasem QT i skorygowanym czasem QT) oraz zwiększenie przezściennnej dyspersji repolaryzacji. Efekt ten nie zależy od dawki leku.
3. Opisany wpływ salbutamolu lokuje go w grupie leków zdolnych do wyzwalania nadkomorowych i komorowych zaburzeń rytmu serca u osób leczonych na oddziale intensywnej terapii.

## VIII. Abstract

Treatment of patients in anaesthesiology and intensive care units is often associated with development of arrhythmias. Supraventricular and ventricular arrhythmias and their sequelae such as cardiac arrest, acute heart failure or exacerbation of chronic heart failure and thromboembolic complications can both be the cause of admission to ICU, as well as condition developed in patients admitted because of other diagnosis.

An important factor which increase the risk of arrhythmias are administered drugs. Salbutamol is a sympathomimetic beta-2 receptor agonist commonly used in the treatment of asthmatic patients, prevention of exertional bronchospasm, and treatment of reversible component of bronchospasm in patients with COPD. It is a drug which potential pro-arrhythmic impact has been well documented for both supra- and ventricular arrhythmias. Nebulisation is the method of salbutamol administration, which is widely used among ICU patients, including those receiving mechanical ventilation. Studies assessing its proarrhythmic potential do not adequately take into account the specificity of the ICU and critically ill patients. The reasons for this is polypragmasy, an ubiquitous condition in ICU's which results in patients having administered several drugs with proarrhythmic potential and conditions typical for this population such as renal failure, liver failure or hypoalbuminemia. Proarrhythmic influence of a drug administered to critically ill patient, must take into account not only the analysis of ECG parameters but also concomitantly prescribed drugs with also poses arrhythmogenic properties. Results obtained from such analyses may have substantial clinical significance and expand our knowledge about the safety of this beta-agonist.

The prospective study was conducted in 50 patients treated in anaesthesiology and intensive care unit. The essential criterion for inclusion in the study was the need for treatment with nebulized beta-2 agonists. Patients who had history of ventricular arrhythmias (ventricular tachycardia *torsade de pointes*, ventricular fibrillation), atrial

fibrillation and patients with abnormal serum concentrations of potassium, ionized calcium or magnesium were excluded from the study. All patients were randomly allocated into two equal groups depending on the dose of nebulized salbutamol - S 5 group, which received 5 mg (n = 25) and S 2.5 group in which patients were given a dose of 2.5 mg (n = 25). Duration of nebulization was set for 20 minutes. ECG Holter data were recorded for 60 minutes from initiation of nebulizer. All electrocardiographic parameters were evaluated at 10 time points: 0., 5., 10., 15., 20., 25., 30., 40., 50. and 60. minutes following the initiation of nebulization.

There were no significant difference between the study groups in age, gender, APACHE II and SOFA score and serum concentrations of potassium, ionized calcium and magnesium.

In both groups there was a statistically significant prolongation of both the minimum, maximum and average duration of P wave. Analysis of P-wave dispersion revealed that only in group S 2.5 maximum recorded PWD value during the study, was significantly prolonged than the initial value. The analysis of subsequent time points showed a gradual decrease of PWD in both groups.

In analysis of parameters describing ventricular repolarization uncorrected QT interval showed a statistically significant reduction in 40 th minute of the study. The increase in HR during the study, might have had an impact on the measurements of the QT interval. Comparison of the maximum recorded value of QT with the initial value showed a statistically significant increase in both groups, both in uncorrected QT and QTc corrected with Bazett, Fredericia and Frammingham formula. For each of the QTc correction formulas prolongation over 450, 480 and 500 ms, and an prolongations more than 30 ms from the initial value were recorded.

The study allows to draw the following conclusions:

1. Inhaled Salbutamol, in critically ill patients, causes a significant increase of electrocardiographic parameters associated with atrial fibrillation. This effect is independent of the dose.
2. Inhaled Salbutamol causes a significant increase in heart rate, duration of repolarization (described by QT and corrected QT) and prolongation of transmural dispersion of repolarization. This effect independent of the dose.
3. The described properties allows to classify salbutamol in a group of drugs capable of triggering supraventricular and ventricular arrhythmias in critically ill patients.

## IX. Piśmiennictwo

1. Reising S, Kusumoto F, Goldschlager N. Life-threatening arrhythmias in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2007;22(1):3-13.
2. Trohman RG. Arrhythmias: Perspective for the critical care physician : *Critical Care Medicine*. *Critical Care Medicine*: 2015;28(10):N115.
3. Barnes BJ, Hollands JM. Drug-induced arrhythmias. *Crit Care Med* 2010;38(6 Suppl):S188-197.
4. Fisch C. Relation of electrolyte disturbances to cardiac arrhythmias. *Circulation* 1973;47(2):408-419.
5. Trappe HJ, Brandts B, Weismueller P. Arrhythmias in the intensive care patient. *Curr Opin Crit Care* 2003;9(5):345-355.
6. Reinelt P, Karth GD, Geppert A, et al. Incidence and type of cardiac arrhythmias in critically ill patients: a single center experience in a medical-cardiological ICU. *Intensive Care Med* 2001;27(9):1466-1473.
7. Annane D, Sebillé V, Duboc D, et al. Incidence and prognosis of sustained arrhythmias in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(1):20-25.
8. Artucio H, Pereira M. Cardiac arrhythmias in critically ill patients: epidemiologic study. *Crit Care Med* 1990;18(12):1383-1388.
9. Baine WB, Yu W, Weis KA. Trends and outcomes in the hospitalization of older Americans for cardiac conduction disorders or arrhythmias, 1991-1998. In: *J Am Geriatr Soc*. United States; 2001. p. 763-770.
10. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339(10):659-666.
11. Markides V, Schilling RJ. Atrial fibrillation: classification, pathophysiology, mechanisms and drug treatment. *Heart* 2003;89(8):939-943.
12. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92(7):1954-1968.
13. Malik A, Candilio L, Hausenloy DJ. Atrial Fibrillation in the Intensive Care Setting.

2013.

14. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001;86(5):516-521.
15. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002;113(5):359-364.
16. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110(9):1042-1046.
17. Meierhenrich R, Steinhilber E, Eggermann C, et al. Incidence and prognostic impact of new-onset atrial fibrillation in patients with septic shock: a prospective observational study. *Crit Care* 2010;14(3):R108.
18. Seguin P, Signouret T, Laviolle B, et al. Incidence and risk factors of atrial fibrillation in a surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 2004;32(3):722-726.
19. Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(6):1749-1766.
20. Cavaliere F, Volpe C, Soave M. Atrial fibrillation in intensive care units. *Current Anaesthesia and Critical Care* 2006;17(6):367-374.
21. Polderman KH, Girbes AJ. Central venous catheter use. Part 1: mechanical complications. *Intensive Care Med* 2002;28(1):1-17.
22. Ommen SR, Odell JA, Stanton MS. Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. *N Engl J Med* 1997;336(20):1429-1434.
23. Seguin P, Laviolle B, Maurice A, et al. Atrial fibrillation in trauma patients requiring intensive care. *Intensive Care Med* 2006;32(3):398-404.
24. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, et al. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1993;56(3):539-549.
25. van der Hooft CS, Heeringa J, van Herpen G, et al. Drug-induced atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(11):2117-2124.
26. Wirtz CE. Sustained atrial fibrillation after dobutamine stress echocardiography in an older patient with left atrial enlargement. *West J Med* 1995;162(3):268-269.
27. Rosenblum R, Frieden J. Intravenous dopamine in the treatment of myocardial dysfunction after open-heart surgery. *Am Heart J* 1972;83(6):743-748.

28. Cowell RP, Paul VE, Ilesley CD. Haemodynamic deterioration after treatment with adenosine. *Br Heart J* 1994;71(6):569-571.
29. Breeden CC, Safirstein BH. Albuterol and spacer-induced atrial fibrillation. *Chest* 1990;98(3):762-763.
30. Schleifer JW, Srivathsan K. Ventricular Arrhythmias. *Cardiology Clinics* 2013;31(4):595-605.
31. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004;350(10):1013-1022.
32. Selzer A, Wray HW. Quinidine syncope. Paroxysmal ventricular fibrillation occurring during treatment of chronic atrial arrhythmias. *Circulation* 1964;30:17-26.
33. Lasser KE, Allen PD, Woolhandler SJ, et al. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *Jama* 2002;287(17):2215-2220.
34. Pickham D, Helfenbein E, Shinn JA, et al. How many patients need QT interval monitoring in critical care units? Preliminary report of the QT in Practice study. *J Electrocardiol* 2010;43(6):572-576.
35. Beitland S, Platou ES, Sunde K. Drug-induced long QT syndrome and fatal arrhythmias in the intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014;58(3):266-272.
36. Owczuk R. Wpływ znieczulenia na wybrane parametry czynności elektrycznej serca. 2009.
37. Nelson S, Leung J. QTc prolongation in the intensive care unit: a review of offending agents. *AACN Adv Crit Care* 2011;22(4):289-295; quiz 296-287.
38. Gupta A, Lawrence AT, Krishnan K, et al. Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes. *Am Heart J* 2007;153(6):891-899.
39. Roden DM. Repolarization reserve: a moving target. In: *Circulation*. United States; 2008. p. 981-982.
40. Roden DM, Yang T. Protecting the heart against arrhythmias: potassium current physiology and repolarization reserve. In: *Circulation*. United States; 2005. p. 1376-1378.
41. Kannankeril P, Roden DM, Darbar D. Drug-induced long QT syndrome. *Pharmacol Rev* 2010;62(4):760-781.

42. Letsas KP, Efremidis M, Kounas SP, et al. Clinical characteristics of patients with drug-induced QT interval prolongation and torsade de pointes: identification of risk factors. *Clin Res Cardiol* 2009;98(4):208-212.
43. Albuterol monography. In. <http://www.drugs.com>.
44. Melland B. The treatment of spazmodic asthma by the hypodermic injection of adrenalin. *Lancet* 1910;175(4525).
45. Hemmings HC, Talmage D, Egan MD. *Pharmacology and Physiology for Anesthesia: Foundations and Clinical Application: 1e*: Saunders; 2013.
46. Salbutamol WZF charakterystyka produktu leczniczego. In. <http://www.leki.urpl.gov.pl>.
47. Ventolin HFA highlights of prescribing information. In. <http://www.fda.gov>
48. Cazzola M, Matera MG, Donner CF. Inhaled beta2-adrenoceptor agonists: cardiovascular safety in patients with obstructive lung disease. *Drugs* 2005;65(12):1595-1610.
49. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, et al. *Ganong's Review of Medical Physiology, 24th Edition (LANGE Basic Science)*: McGraw-Hill Education / Medical; 2012.
50. Lemaitre RN, Siscovick DS, Psaty BM, et al. Inhaled beta-2 adrenergic receptor agonists and primary cardiac arrest. *Am J Med* 2002;113(9):711-716.
51. Castro A, Pandozi C, Bianconi L, et al. [Latent long QT syndrome: discription of a clinical case]. *G Ital Cardiol* 1997;27(4):374-379.
52. Al-Hillawi AH, Hayward R, Johnson NM. Incidence of cardiac arrhythmias in patients taking slow release salbutamol and slow release terbutaline for asthma. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288(6414):367.
53. Patane S, Marte F, La Rosa FC, et al. Atrial fibrillation associated with chocolate intake abuse and chronic salbutamol inhalation abuse. In: *Int J Cardiol*. Netherlands: Copyright (c) 2008 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.; 2010. p. e74-76.
54. Newhouse MT, Chapman KR, McCallum AL, et al. Cardiovascular safety of high doses of inhaled fenoterol and albuterol in acute severe asthma. *Chest* 1996;110(3):595-603.
55. Molfino NA, Nannini LJ, Martelli AN, et al. Respiratory arrest in near-fatal asthma. *N Engl J Med* 1991;324(5):285-288.

56. Kallergis EM, Manios EG, Kanoupakis EM, et al. Acute electrophysiologic effects of inhaled salbutamol in humans. *Chest* 2005;127(6):2057-2063.
57. Lowe MD, Rowland E, Brown MJ, et al. Beta(2) adrenergic receptors mediate important electrophysiological effects in human ventricular myocardium. *Heart* 2001;86(1):45-51.
58. Bristow MR, Ginsburg R. Beta 2 receptors on myocardial cells in human ventricular myocardium. *Am J Cardiol* 1986;57(12):3F-6F.
59. Bristow MR, Hershberger RE, Port JD, et al. Beta-adrenergic pathways in nonfailing and failing human ventricular myocardium. *Circulation* 1990;82(2 Suppl):I12-25.
60. Brodde OE. Beta 1- and beta 2-adrenoceptors in the human heart: properties, function, and alterations in chronic heart failure. *Pharmacol Rev* 1991;43(2):203-242.
61. Newton GE, Parker JD. Acute effects of beta 1-selective and nonselective beta-adrenergic receptor blockade on cardiac sympathetic activity in congestive heart failure. *Circulation* 1996;94(3):353-358.
62. Hall JA, Kaumann AJ, Brown MJ. Selective beta 1-adrenoceptor blockade enhances positive inotropic responses to endogenous catecholamines mediated through beta 2-adrenoceptors in human atrial myocardium. *Circ Res* 1990;66(6):1610-1623.
63. Liang BT, Frame LH, Molinoff PB. Beta 2-adrenergic receptors contribute to catecholamine-stimulated shortening of action potential duration in dog atrial muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82(13):4521-4525.
64. Xiao RP, Lakatta EG. Beta 1-adrenoceptor stimulation and beta 2-adrenoceptor stimulation differ in their effects on contraction, cytosolic Ca<sup>2+</sup>, and Ca<sup>2+</sup> current in single rat ventricular cells. *Circ Res* 1993;73(2):286-300.
65. Dhand R, Tobin MJ. Inhaled bronchodilator therapy in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(1):3-10.
66. Duarte AG. Inhaled bronchodilator administration during mechanical ventilation. *Respir Care* 2004;49(6):623-634.
67. Duarte AG, Dhand R, Reid R, et al. Serum albuterol levels in mechanically ventilated patients and healthy subjects after metered-dose inhaler administration. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(6 Pt 1):1658-1663.

68. Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR, et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J* 2001;18(1):228-242.
69. Mikhail G, Gibbs J, Richardson M, et al. An evaluation of nebulized prostacyclin in patients with primary and secondary pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 1997;18(9):1499-1504.
70. Guerin C, Fassier T, Bayle F, et al. Inhaled bronchodilator administration during mechanical ventilation: how to optimize it, and for which clinical benefit? *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2008;21(1):85-96.
71. Harvey CJ, O'Doherty MJ, Page CJ, et al. Comparison of jet and ultrasonic nebulizer pulmonary aerosol deposition during mechanical ventilation. *Eur Respir J* 1997;10(4):905-909.
72. O'Doherty MJ, Thomas SH, Page CJ, et al. Delivery of a nebulized aerosol to a lung model during mechanical ventilation. Effect of ventilator settings and nebulizer type, position, and volume of fill. *Am Rev Respir Dis* 1992;146(2):383-388.
73. Hugues JM, Saez T. Effects of nebulizer mode and position in a mechanical ventilator circuit on dose efficiency. *Respiratory Care* 1987;32(12):1131-1135.
74. Diot P, Morra L, Smaldone GC. Albuterol delivery in a model of mechanical ventilation. Comparison of metered-dose inhaler and nebulizer efficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(4 Pt 1):1391-1394.
75. Demoule A, Girou E, Richard JC, et al. Increased use of noninvasive ventilation in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2006;32(11):1747-1755.
76. Miller DD, Amin MM, Palmer LB, et al. Aerosol delivery and modern mechanical ventilation: in vitro/in vivo evaluation. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(10):1205-1209.
77. Vecellio L, Guerin C, Grimbert D, et al. In vitro study and semiempirical model for aerosol delivery control during mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2005;31(6):871-876.
78. Rau JL, Harwood RJ, Groff JL. Evaluation of a reservoir device for metered-dose bronchodilator delivery to intubated adults. An in vitro study. *Chest* 1992;102(3):924-930.
79. Abroug F, Nouira S, Bchir A, et al. A controlled trial of nebulized salbutamol and adrenaline in acute severe asthma. *Intensive Care Med* 1995;21(1):18-23.

80. Duarte AG, Momii K, Bidani A. Bronchodilator therapy with metered-dose inhaler and spacer versus nebulizer in mechanically ventilated patients: comparison of magnitude and duration of response. *Respir Care* 2000;45(7):817-823.
81. Tzoufi M, Mentzelopoulos SD, Roussos C, et al. The effects of nebulized salbutamol, external positive end-expiratory pressure, and their combination on respiratory mechanics, hemodynamics, and gas exchange in mechanically ventilated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Anesth Analg* 2005;101(3):843-850, table of contents.
82. Stern S. Electrocardiogram: still the cardiologist's best friend. *Circulation* 2006;113(19):e753-756.
83. Twardowski P. Wpływ znieczulenia zewnątrzoponowego w odcinku piersiowym i lędźwiowym na czynność elektryczną przedsionków serca.; rozprawa doktorska; Gdański Uniwersytet Medyczny 2012.
84. Hayashi H, Lux RL, Wyatt RF, et al. Relation of canine atrial activation sequence to anatomic landmarks. *Am J Physiol* 1982;242(3):H421-428.
85. Kitkungvan D, Spodick DH. Interatrial block: is it time for more attention? *J Electrocardiol* 2009;42(6):687-692.
86. Tracz K. Wpływ droperidolu stosowanego w profilaktyce pooperacyjnych nudności i wymiotów na repolaryzację serca. ; rozprawa doktorska; Gdański Uniwersytet Medyczny 2013.
87. Mitrofanova L, Ivanov V, Platonov PG. Anatomy of the inferior interatrial route in humans. *Europace* 2005;7 Suppl 2:49-55.
88. Lemery R, Birnie D, Tang AS, et al. Normal atrial activation and voltage during sinus rhythm in the human heart: an endocardial and epicardial mapping study in patients with a history of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18(4):402-408.
89. Platonov PG, Mitrofanova L, Ivanov V, et al. Substrates for intra-atrial and interatrial conduction in the atrial septum: anatomical study on 84 human hearts. *Heart Rhythm* 2008;5(8):1189-1195.
90. De Luna AB, Guindo J, Vinolas X, et al. Third degree (advanced) interatrial block. *G Ital Cardiol* 1998;28:26-29.
91. Goyal SB, Spodick DH. Electromechanical dysfunction of the left atrium associated with interatrial block. *Am Heart J* 2001;142(5):823-827.

92. Michelucci A, Bagliani G, Colella A, et al. P wave assessment: state of the art update. *Card Electrophysiol Rev* 2002;6(3):215-220.
93. Ariyarajah V, Asad N, Tandar A, et al. Interatrial block: pandemic prevalence, significance, and diagnosis. In: *Chest*. United States; 2005. p. 970-975.
94. Jairath UC, Spodick DH. Exceptional prevalence of interatrial block in a general hospital population. *Clin Cardiol* 2001;24(8):548-550.
95. Asad N, Spodick DH. Prevalence of interatrial block in a general hospital population. In: *Am J Cardiol*. United States; 2003. p. 609-610.
96. Spach MS, Dolber PC. Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle. Evidence for electrical uncoupling of side-to-side fiber connections with increasing age. *Circ Res* 1986;58(3):356-371.
97. Spach MS, Lieberman M, Scott JG, et al. Excitation sequences of the atrial septum and the AV node in isolated hearts of the dog and rabbit. *Circ Res* 1971;29(2):156-172.
98. Spach MS, Miller WT, 3rd, Geselowitz DB, et al. The discontinuous nature of propagation in normal canine cardiac muscle. Evidence for recurrent discontinuities of intracellular resistance that affect the membrane currents. *Circ Res* 1981;48(1):39-54.
99. Dilaveris PE, Gialafos JE. P-wave dispersion: a novel predictor of paroxysmal atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2001;6(2):159-165.
100. Magnani JW, Williamson MA, Ellinor PT, et al. P wave indices: current status and future directions in epidemiology, clinical, and research applications. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2(1):72-79.
101. Javadzadegan H, Toufan M, Sadighi AR, et al. Comparative effects of surgical and percutaneous repair on P-wave and atrioventricular conduction in patients with atrial septal defect--ostium secundum type. *Cardiol Young* 2013;23(1):132-137.
102. Turhan H, Yetkin E, Atak R, et al. Increased p-wave duration and p-wave dispersion in patients with aortic stenosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003;8(1):18-21.
103. Guntekin U, Gunes Y, Tuncer M, et al. Long-term follow-up of P-wave duration and dispersion in patients with mitral stenosis. In: *Pacing Clin Electrophysiol*. United States; 2008. p. 1620-1624.

104. Berker D, Isik S, Canbay A, et al. Comparison of antithyroid drugs efficacy on P wave changes in patients with Graves' disease. *Anadolu Kardiyol Derg* 2009;9(4):298-303.
105. Tezcan UK, Amasyali B, Can I, et al. Increased P wave dispersion and maximum P wave duration after hemodialysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2004;9(1):34-38.
106. Guler H, Seyfeli E, Sahin G, et al. P wave dispersion in patients with rheumatoid arthritis: its relation with clinical and echocardiographic parameters. *Rheumatol Int* 2007;27(9):813-818.
107. De Bacquer D, Willekens J, De Backer G. Long-term prognostic value of p-wave characteristics for the development of atrial fibrillation in subjects aged 55 to 74 years at baseline. *Am J Cardiol* 2007;100(5):850-854.
108. Caldwell J, Koppikar S, Barake W, et al. Prolonged P-wave duration is associated with atrial fibrillation recurrence after successful pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2014;39(2):131-138.
109. Salah A, Zhou S, Liu Q, et al. P wave indices to predict atrial fibrillation recurrences post pulmonary vein isolation. *Arq Bras Cardiol* 2013;101(6):519-527.
110. Russo V, Ammendola E, De Crescenzo I, et al. Severe obesity and P-wave dispersion: the effect of surgically induced weight loss. *Obes Surg* 2008;18(1):90-96.
111. Guray U, Guray Y, Mecit B, et al. Maximum p wave duration and p wave dispersion in adult patients with secundum atrial septal defect: the impact of surgical repair. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2004;9(2):136-141.
112. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Chrissos D, et al. Detection of hypertensive patients at risk for paroxysmal atrial fibrillation during sinus rhythm by computer-assisted P wave analysis. *J Hypertens* 1999;17(10):1463-1470.
113. Chang IC, Austin E, Krishnan B, et al. Shorter minimum p-wave duration is associated with paroxysmal lone atrial fibrillation. *J Electrocardiol* 2014;47(1):106-112.
114. Ndrepepa G, Zrenner B, Deisenhofer I, et al. Relationship between surface electrocardiogram characteristics and endocardial activation sequence in patients with typical atrial flutter. *Z Kardiol* 2000;89(6):527-537.
115. Michelucci A, Padeletti L, Chelucci A, et al. Influence of age, lead axis, frequency of arrhythmic episodes, and atrial dimensions on P wave triggered SAECG in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19(5):758-767.

116. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK, et al. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J* 1998;135(5 Pt 1):733-738.
117. Aytemir K, Ozer N, Atalar E, et al. P wave dispersion on 12-lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23(7):1109-1112.
118. Amar D, Shi W, Hogue CW, Jr., et al. Clinical prediction rule for atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(6):1248-1253.
119. Ozdemir O, Soylu M, Demir AD, et al. P-wave durations as a predictor for atrial fibrillation development in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2004;94(2-3):163-166.
120. Ho TF, Chia EL, Yip WC, et al. Analysis of P wave and P dispersion in children with secundum atrial septal defect. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2001;6(4):305-309.
121. Ozmen N, Cebeci BS, Kardesoglu E, et al. P wave dispersion is increased in pulmonary stenosis. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2006;6(1):25-30.
122. Camsari A, Pekdemir H, Akkus MN, et al. Long-term effects of beta blocker therapy on P-wave duration and dispersion in congestive heart failure patients: a new effect? *J Electrocardiol* 2003;36(2):111-116.
123. Korkmaz H, Onalan O, Akbulut M, et al. Nebivolol and quinapril reduce p-wave duration and dispersion in hypertensive patients. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2009;9(3):158-166.
124. Owczuk R, Wujtewicz MA, Sawicka W, et al. Effect of anaesthetic agents on p-wave dispersion on the electrocardiogram: comparison of propofol and desflurane. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008;35(9):1071-1076.
125. Camm AJ, Ward DE, Spurrell RA. Gaps in anterograde conduction in patients with the short PR interval, normal QRS complex syndrome. *Br Heart J* 1978;40(10):1119-1126.
126. Calabresi M. The Atrioventricular Node and Selected Cardiac Arrhythmias. *JAMA* 1964;189(10):786-786.
127. Erikssen J, Otterstad JE. Natural course of a prolonged PR interval and the relation between PR and incidence of coronary heart disease. A 7-year follow-up study of 1832 apparently healthy men aged 40-59 years. *Clin Cardiol* 1984;7(1):6-13.

128. Packard JM, Graettinger JS, Graybiel A. Analysis of the electrocardiograms obtained from 1000 young healthy aviators; ten year follow-up. *Circulation* 1954;10(3):384-400.
129. Cheng S, Keyes MJ, Larson MG, et al. Long-term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first-degree atrioventricular block. *JAMA* 2009;301(24):2571-2577.
130. Magnani JW, Wang N, Nelson KP, et al. Electrocardiographic PR interval and adverse outcomes in older adults: the Health, Aging, and Body Composition study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6(1):84-90.
131. Fleg JL, Das DN, Wright J, et al. Age-associated changes in the components of atrioventricular conduction in apparently healthy volunteers. *J Gerontol* 1990;45(3):M95-100.
132. Jolda-Mydłowska B, Kobusiak-Prokopowicz M, Negrusz-Kawecka M. Ocena dyspersji załamka P i odstępu PQ u chorych po przebytym zawale mięśnia serca. *Pol Merkur Lek* 2005;18:499-502.
133. Antzelevitch C. Cellular basis for the repolarization waves of the ECG. In: *Ann N Y Acad Sci. United States*; 2006. p. 268-281.
134. Krenc Z. Zaburzenia repolaryzacji w elektrokardiogramie sportowców. *Polski Przegląd Kardiologiczny* 2012;14(2):117-122.
135. Curtis AB, Narasimha D. Arrhythmias in women. *Clin Cardiol* 2012;35(3):166-171.
136. Chauhan VS, Krahn AD, Walker BD, et al. Sex differences in QTc interval and QT dispersion: dynamics during exercise and recovery in healthy subjects. *Am Heart J* 2002;144(5):858-864.
137. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(11):982-991.
138. Baranowski R, Wojciechowski D. Zalecenia dotyczące stosowania rozpoznań elektrokardiograficznych. *Kardiologia Pol* 2010;68

139. Nachimuthu S, Assar MD, Schussler JM. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. *Ther Adv Drug Saf* 2012;3(5):241-253.
140. Butrous GS. *Clinical Aspects of Ventricular Repolarization*: Farrand Press; 1989.
141. Benatar A, Decraene T. Comparison of formulae for heart rate correction of QT interval in exercise ECGs from healthy children. *Heart* 2001;86(2):199-202.
142. Bazett HC. An analysis of the time relation of electrocardiograms. *Heart* 1920;7:353-367.
143. Fridericia LS. Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken. *Acta Medica Scandinavica* 1920;53:469-486.
144. Puddu PE, Jouve R, Mariotti S, et al. Evaluation of 10 QT prediction formulas in 881 middle-aged men from the seven countries study: emphasis on the cubic root Fridericia's equation. *J Electrocardiol* 1988;21(3):219-229.
145. Rautaharju PM, Zhou SH, Wong S, et al. Functional characteristics of QT prediction formulas. The concepts of QTmax and QT rate sensitivity. *Comput Biomed Res* 1993;26(2):188-204.
146. Strohmer B, Schernthaner C, Paulweber B, et al. Gender-specific comparison of five QT correction formulae in middle-aged participants in an atherosclerosis prevention program. *Med Sci Monit* 2007;13(4):Cr165-171.
147. Antzelevitch C, Sicouri S, Litovsky SH, et al. Heterogeneity within the ventricular wall. Electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial, and M cells. *Circ Res* 1991;69(6):1427-1449.
148. Antzelevitch C, Shimizu W, Yan GX, et al. The M cell: its contribution to the ECG and to normal and abnormal electrical function of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10(8):1124-1152.
149. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome. *Circulation* 1998;98(18):1928-1936.
150. Janse MJ, Sosunov EA, Coronel R, et al. Repolarization gradients in the canine left ventricle before and after induction of short-term cardiac memory. *Circulation* 2005;112(12):1711-1718.
151. Antzelevitch C. Role of transmural dispersion of repolarization in the genesis of drug-induced torsades de pointes. *Heart Rhythm* 2005;2(2 Suppl):S9-15.

152. Annila P, Yli-Hankala A, Lindgren L. Effect of atropine on the QT interval and T-wave amplitude in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 1993;71(5):736-737.
153. Antzelevitch C. Arrhythmogenic mechanisms of QT prolonging drugs: is QT prolongation really the problem? *J Electrocardiol* 2004;37 Suppl:15-24.
154. Benhorin J, Merri M, Alberti M, et al. Long QT syndrome. New electrocardiographic characteristics. *Circulation* 1990;82(2):521-527.
155. Gunduz H, Binak E, Arinc H, et al. The relationship between P wave dispersion and diastolic dysfunction. *Tex Heart Inst J* 2005;32(2):163-167.
156. Handley D A, Tinkelman D, Noonan M, et al. Dose-response evaluation of levabuterol versus racemic albuterol in patients with asthma. *J Asthma*; 37(4):319-327.
157. Robin ED, McCauley R. Sudden cardiac death in bronchial asthma, and inhaled beta-adrenergic agonists. *Chest* 1992;101(6):1699-1702.
158. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, et al. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med* 2006;144(12):904-912.
159. Khorfan FM, Smith P, Watt S, et al. Effects of nebulized bronchodilator therapy on heart rate and arrhythmias in critically ill adult patients. *Chest* 2011;140(6):1466-1472.
160. Harrison P. Incidence of cardiac arrhythmias in patients taking slow release salbutamol and terbutaline for asthma. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288(6420):863.
161. Aytemir K, Amasyali B, Kose S, et al. Maximum P-wave duration and P-wave dispersion predict recurrence of paroxysmal atrial fibrillation in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome after successful radiofrequency catheter ablation. . *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2014;Jan19(1):57-62.
162. Gonna H, Gallagher MM, Guo XH, et al. P-wave abnormality predicts recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a prospective study. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2014;19(1):57-62.
163. Materazzo C, Piotti P, Mantovani C, et al. Atrial fibrillation after non-cardiac surgery: P-wave characteristics and Holter monitoring in risk assessment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31(5):812-816.
164. Chandy J, Nakai T, Lee RJ, et al. Increases in P-wave dispersion predict postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg*

2004;98(2):303-310, table of contents.

165. Akdemir R, Ozhan H, Gunduz H, et al. Effect of reperfusion on P-wave duration and P-wave dispersion in acute myocardial infarction: primary angioplasty versus thrombolytic therapy. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005;10(1):35-40.
166. Dogan U, Dogan EA, Tekinalp M, et al. P-wave dispersion for predicting paroxysmal atrial fibrillation in acute ischemic stroke. *Int J Med Sci* 2012;9(1):108-114.
167. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, et al. The comparative effects of telmisartan and ramipril on P-wave dispersion in hypertensive patients: a randomized clinical study. *Clin Cardiol* 2005;28(6):298-302.
168. Magnani JW, Johnson VM, Sullivan LM, et al. P wave duration and risk of longitudinal atrial fibrillation in persons  $\geq$  60 years old (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2011;107(6):917-921.e911.
169. Cheema AN, Ahmed MW, Kadish AH, et al. Effects of autonomic stimulation and blockade on signal-averaged P wave duration. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(2):497-502.
170. Tuncer M, Gunes Y, Guntekin U, et al. Short-term effects of cilazapril and atenolol on P-wave dispersion in patients with hypertension. *Adv Ther* 2008;25(2):99-105.
171. Armahizer MJ, Seybert AL, Smithburger PL, et al. Drug-drug interactions contributing to QT prolongation in cardiac intensive care units. *J Crit Care* 2013;28(3):243-249.
172. International Conference on Harmonisation; guidance on E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. *Fed Regist* 2005;70(202):61134-61135.
173. E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs - Questions and Answers (R1) <http://www.fda.gov>.
174. Antzelevitch C, Sun ZQ, Zhang ZQ, et al. Cellular and ionic mechanisms underlying erythromycin-induced long QT intervals and torsade de pointes. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(7):1836-1848.
175. Lubinski A, Lewicka-Nowak E, Kempa M, et al. New insight into repolarization abnormalities in patients with congenital long QT syndrome: the increased transmural dispersion of repolarization. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21(1 Pt 2):172-175.

176. Yamaguchi M, Shimizu M, Ino H, et al. T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity. *Clin Sci (Lond)* 2003;105(6):671-676.
177. Coskun S, Yuksel H, Tikiz H, et al. Standard dose of inhaled albuterol significantly increases QT dispersion compared to low dose of albuterol plus ipratropium bromide therapy in moderate to severe acute asthma attacks in children. *Pediatr Int* 2001;43(6):631-636.
178. Bennett JA, Tattersfield AE. Time course and relative dose potency of systemic effects from salmeterol and salbutamol in healthy subjects. *Thorax* 1997;52(5):458-464.
179. Burggraaf J, Westendorp RG, in't Veen JC, et al. Cardiovascular side effects of inhaled salbutamol in hypoxic asthmatic patients. *Thorax* 2001;56(7):567-569.

## **X. Spis rycin i tabel**

### ***X.1. Spis rycin***

Rycina 1. Umieszczenie elektrod EKG.

Rycina 2. Wiek chorych w badanych grupach.

Rycina 3. Stężenie potasu w badanych grupach.

Rycina 4. Stężenie wapnia zjonizowanego w badanych grupach.

Rycina 5. Stężenie magnezu w surowicy w badanych grupach.

Rycina 6. Ocena wg skali APACHE II w badanych grupach.

Rycina 7. Ocena wg skali oceny stanu klinicznego SOFA wykonana w obydwu grupach w dniu przyjęcia KIT.

Rycina 8. Ocena wg skali oceny stanu klinicznego SOFA wykonana w obydwu grupach w dniu badania.

Rycina 9. Zmiany częstości akcji serca w obu grupach w poszczególnych punktach czasowych. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Rycina 10. Zmiany maksymalnego czasu trwania załamka P z 12 odprowadzeń w obu grupach w poszczególnych punktach czasowych. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Rycina 11. Zmiana czasu P max pomiędzy jego wartością wyjściową a maksymalną zarejestrowaną. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Rycina 12. Zmiany minimalnego czasu trwania załamka P z 12 odprowadzeń w obu grupach w poszczególnych punktach czasowych. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Rycina 13. Zmiana czasu P min pomiędzy jego wartością wyjściową a maksymalną zarejestrowaną. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Rycina 14. Średni czas trwania załamka P z 12 odprowadzeń w obydwu grupach. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Rycina 15. Zmiana czasu P  $\bar{r}$  pomiędzy jego wartością wyjściową a maksymalną zarejestrowaną. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Rycina 16. Dyspersja załamek P w obydwu grupach. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Rycina 17. Zmiana PWD pomiędzy jej wartością wyjściową a maksymalną zarejestrowaną. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Rycina 18. Maksymalna długość czasu PR w obydwu grupach. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Rycina 19. Zmiany czasu PR max pomiędzy jego wartością wyjściową a maksymalną zarejestrowaną. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Rycina 20. Minimalna długość czasu PR w obydwu grupach. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Rycina 21. Zmiany czasu PR min pomiędzy jego wartością wyjściową a maksymalną zarejestrowaną. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Rycina 22. Dyspersja czasu PR w obydwu grupach. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Rycina 23. Zmiany czasu PRD pomiędzy jego wartością wyjściową a maksymalną zarejestrowaną. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Rycina 24. Czas trwania odstępu QT w obydwu grupach. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Rycina 25. Zmiany odstępu QT pomiędzy jego wartością wyjściową a maksymalną zarejestrowaną. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Rycina 26. Zmiany czasu trwania czasu QTcb w obydwu grupach. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Rycina 27. Zmiany odstępu QTcb pomiędzy jego wartością wyjściową a maksymalną zarejestrowaną. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Rycina 28. Zmiany czasu trwania czasu QTcfa w obydwu grupach. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Rycina 29. Zmiany odstępu QTcfa pomiędzy jego wartością wyjściową a maksymalną zarejestrowaną. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Rycina 30. Zmiany czasu trwania QTcfm w obydwu grupach. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Rycina 31. Zmiany odstępu QTcfm pomiędzy jego wartością wyjściową a maksymalną zarejestrowaną. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Rycina 32. Zmiany przezściennnej dyspersja repolaryzacji w obydwu grupach. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Rycina 33. Zmiany TDR pomiędzy jej wartością wyjściową a maksymalną zarejestrowaną. Wykres przedstawia średnie i 95-procentowe przedziały ufności średnich.

Rycina 34. Wpływ farmakoterapii na zmiany QTcfa wywoływane przez salbutamol.

## ***X.2. Spis tabel***

Tabela 1. Leki związane z wydłużeniem QT i występowaniem TDP (110, 150, 154).

Tabela 2. Czynniki ryzyka wystąpienia TdP wg [146].

Tabela 3. Rozkład płci w badanych grupach.

Tabela 4. Liczba osób, u których doszło do wydłużenia P max powyżej 110 ms.

Tabela 5. Liczba osób, u których doszło do wydłużenia P max o 20 % w stosunku do wartości wyjściowej.

Tabela 6. Liczba osób, u których doszło do wydłużenia P min o 20 % w stosunku do wartości wyjściowej.

Tabela 7. Liczba osób, u których doszło do wydłużenia P śr powyżej 110 ms.

Tabela 8. Liczba osób, u których doszło do wydłużenia P śr o 20 % w stosunku do wartości wyjściowej.

Tabela 9. Liczba osób, u których doszło do wydłużenia PWD powyżej 40 ms.

Tabela 10. Liczba osób, u których doszło do wydłużenia PR max powyżej 200 ms.

Tabela 11. Liczba osób, u których doszło do wydłużenia PR max o 20 % w stosunku do wartości wyjściowej.

Tabela 12. Liczba osób, u których doszło do wydłużenia PR min o 20 % w stosunku do wartości wyjściowej.

Tabela 13. Liczba osób, u których doszło do wydłużenia czasu QT powyżej 450, 480 i 500 ms.

Tabela 14. Liczba przypadków wydłużenia czasu QT o więcej niż 30 ms.

Tabela 15. Liczba osób, u których doszło do wydłużenia czasu QTcb powyżej 450, 480 i 500 ms.

Tabela 16. Liczba osób, u których doszło do wydłużenia czasu QTcb o więcej niż 30 i 60 ms.

Tabela 17. Liczba osób, u których doszło do wydłużenia czasu QTcfa powyżej 450, 480 i 500 ms.

Tabela 18. Liczba osób, u których doszło do wydłużenia czasu QTcfa o więcej niż 30 i 60 ms.

Tabela 19. Liczba osób, u których doszło do wydłużenia czasu QTcfm powyżej 450, 480 i 500 ms.

Tabela 20. Liczba osób, u których doszło do wydłużenia czasu QTcfm o więcej niż 30 ms.