

FACTORI PREDICTORI AI RISCULUI DE RECURENȚĂ DUPĂ ABLAȚIE CU RADIOFRECVENȚĂ ÎN FIBRILAȚIA ATRIALĂ

DR. KORODI SZILAMÉR

*Această carte reprezintă publicarea rezultatelor cercetării din
cadrul tezei de doctorat.*

KASTEL PRESS, TÂRGU MUREȘ

2021

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

KORODI, SZILAMÉR

**Factori predictorii ai riscului de recurență după ablație cu
radiofrecvență în fibrilația atrială / dr. Korodi Szilamér. - Târgu**

Mureș : Kastel Press, 2021

Conține bibliografie

ISBN 978-606-94883-9-3

616

Mulțumiri

*Doresc să mulțumesc mentorului meu **Prof. Dr. Benedek Imre**, un adevărat vizionar, pentru eforturile continue pe care le-a depus în înființarea Școlii de Cardiologie din care pot spune cu mândrie că fac parte și pentru întreaga sa contribuție la formarea mea ca medic cardiolog. Totodată, îi mulțumesc pentru încrederea pe care mi-a acordat-o an de an, împărtașindu-mi din vasta sa activitate, ceea ce mi-a deschis noi orizonturi în dezvoltarea carierei mele și a constituit o oportunitate deosebită pentru a mă perfecționa în domeniul cardiologiei.*

*Cu profundă recunoștință, doresc să-i mulțumesc doamnei **Prof. Dr. Benedek Theodora** pentru sprijinul, sfaturile și îndrumarea în cercetarea medicală, precum și pentru permanenta colaborare fără de care nu aș fi putut finaliza această cercetare.*

*Doresc să mulțumesc coordonatorului meu științific, doamnei **Profesor Dr. Togănel Rodica**, pentru implicarea în realizarea acestei cercetări, punând la dispoziție atât timpul cât și cunoștințele sale.*

Mulțumesc întregului colectiv al Clinicii de Cardiologie, pentru anii de colaborare, colegialitate, prietenie și susținere reciprocă.

Și nu în ultimul rând, mulțumesc familiei mele pentru înțelegerea, și pentru inestimabilul suport moral și material pe care mi l-au acordat necondiționat și cu multă încredere de-a lungul formării mele ca medic.

CUPRINS

INTRODUCERE	15
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. FIBRILAȚIA ATRIALĂ	19
1.1 Introducere	19
1.2 Epidemiologie	19
1.3 Factori de risc	20
1.3.1 Factori de risc nemodificabili.....	20
1.3.1.2 Factori genetici.....	20
1.3.1.3 Vârsta.....	21
1.3.1.4 Sexul.....	22
1.3.1.5 Rasa.....	22
1.3.2 Factori de risc modificabili.....	23
1.3.2.1 Activitatea fizică și sedentarismul	23
1.3.2.2 Fumatul	23
1.3.2.3 Obezitatea	23
1.3.2.4 Diabetul zaharat	24
1.3.2.5 Apneea obstructivă de somn (AOS)	24
1.3.2.6 Hipertensiunea arterială	25
1.4 Fiziopatologie.....	25
1.5 Clasificare	26
1.6 Tratament	26
1.6.1 Tratament de control al alurii ventriculare în FA.....	27
1.6.2 Tratament de control al ritmului în FA	28
1.6.3 Cardioversia farmacologică	28
1.6.4 Cardioversia electrică	28
1.6.5 Tratamentul de prevenție al atacului vascular cerebral ischemic...	29
1.7 Ablația prin cateter	29
1.7.1 Indicații	30
1.7.2 Recurența FA.....	30
1.7.3 Factori de predicție	31
1.7.4 Factori pre-procedurali	32
1.7.5 Factori intraprocedurali.....	33
1.7.6 Factori post-procedurali	33
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/obiective	36
2. Metodologia generală	37

3. Studiul 1: Fibrilația atrială, aritmia ventriculară și remodelarea ventriculară stângă în USTACC	39
3.1 Introducere	39
3.2 Ipoteză/Obiective	40
3.3 Material și metodă	41
3.3.1 Colectarea datelor	41
3.3.2 Design-ul studiului	41
3.3.2 Analiza statistică	42
3.4 Rezultate.....	43
4.3.1 Caracteristicile populației studiului	43
4.3.2 Caracteristicile clinice și factorii de risc cardiovascular	45
4.3.3 Caracteristicile privind remodelarea ventriculului stâng și aritmia cardiacă	50
4.3.4 Caracteristicile referitoare la fibrilația atrială, aritmia ventriculară și remodelarea ventriculară	54
4.3.5 Caracteristicile referitoare la predictorii ai FV în populația studiului	60
3.5 Discuții.....	62
3.5.1 Remodelarea ventriculului stâng, cardiomiopatia dilatativă și aritmia ventriculară	62
3.5.2 Fibrilația atrială și riscul de aritmie ventriculară	63
3.6 Concluzii.....	64
4. Studiul 2: Impactul remodelării atriale mediate de țesutul adipos epicardic asupra riscului de recurență a fibrilației atriale după ablația cu radiofrecvență ..	65
4.1 Introducere	65
4.2 Ipoteză/Obiective	65
4.3 Material și metodă	66
4.4 Rezultate.....	71
4.5 Discuții.....	81
4.6 Concluzii.....	87
6. Discuții (generale)	88
7. Concluzii (generale)	90
8. Originalitatea te	91
REFERINȚE	92

ABREVIERI UTILIZATE ÎN TEXT

AOS	Apnee obstructivă de somn
AVCI	Accident vascular cerebral ischemic
BAV	Bloc atrioventricular
BAVI	Biatrial Volume Index
BCR	Boală cronică de rinichi
BRS	Bloc de ramură stângă
BNP	Brain natriuretic peptide
CAD	Coronary artery disease (Boală coronariană)
CIC	Cardiopatie ischemică cronică
CMD	Cardiomiopatie dilatativă
CT	Computer Tomograf
DZ	Diabet zaharat
ECG	Electrocardiogramă
FA	Fibrilație atrială
FE	Fracție de ejeție
IMC	Indice de masă corporală
IC	Insuficiență cardiacă
ICFER	Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă
IM	Infarct miocardic
HTA	Hipertensiune arterială
LA	Atriu stâng
LAVI	Left Atrial Volume Index
VS	Ventricul stâng
LVEDD	Left Ventricular End Diastolic Diameter (Diametrul telediastolic al ventriculului stâng)
TV	Tahicardie ventriculară
PSVT	Tahicardia supraventriculară paroxistică
NSTEMI	IMA fără elevație de segment ST
RA	Atriul drept
RAVI	Right Atrial Volume Index
RFG	Rata filtrării glomerulare
RMC	Rezonanță Magnetică Cardiacă
RMN	Rezonanță Magnetică Nucleară
RV	Right Ventricle (Ventricul drept)
OR	Odds Ratio (Rata de șansă)
SD	Standard Deviation (Deviație standard)
STEMI	IMA cu elevație de segment ST

TVs	Tahicardie ventriculară susținută
TVns	Tahicardie ventriculară nesusținută
USTACC	Unitatea de Supraveghere și Tratament Avansat a Pacientului Critic Cardiac

INTRODUCERE

Fibrilația atrială (FA) este cea mai frecventă aritmie cardiacă și are un impact major asupra morbidității și mortalității [1-5]. FA este definită ca o tahiaritmie dezorganizată cu activitate atrială neregulată inițiată de focare ectopice din jurul sau în interiorul venelor pulmonare. Prevalența FA crește odată cu vârsta [6]; prevalența raportată este de 0,5% la persoanele cu vârsta cuprinsă între 50 și 59 de ani și de până la 8,8% la persoanele cu vârsta cuprinsă între 80 și 89 de ani [7].

Rata de morbiditate asociată fibrilației atriale este ridicată, iar rata mortalității este aproape de două ori mai mare decât cea a persoanelor cu ritm sinusal; mortalitatea se datorează în principal accidentului vascular cerebral ischemic [7]. Tratamentul medical al fibrilației atriale are un succes doar parțial [8-12] și este adesea asociat cu numeroase efecte adverse. Utilizarea clinică a ablației prin cateter cu radiofrecvență a FA, în principal cu izolarea venelor pulmonare, a crescut foarte mult în ultimii ani [13] în ciuda unei rate semnificative de recurență și a faptului că rata de succes rămâne la aproximativ 70% după prima intervenție și 80% după două sau mai multe intervenții.

Ablația prin cateter cu radiofrecvență implică, în esență, ablația leziunilor pentru izolarea electrică a venelor pulmonare și a leziunilor suplimentare, suprimând astfel substratul aritmogen în atriu. Această intervenție necesită o abordare trans-septală și poate fi complicată prin apariția hematoamelor periprocedurale, perforațiilor, tamponadei cardiace, accidentului vascular cerebral ischemic și stenozelor venelor pulmonare [14].

Observarea faptului că FA poate fi declanșată de o sursă focală și că eliminarea acestei surse poate oferi un tratament pentru FA [15,16] a condus la dezvoltarea procedurii de izolare a venei pulmonare [17], care acum formează piatra de temelie a ablației FA.

Factorii de risc actuali (cum ar fi un atriu stâng mărit, durata prelungită a FA și prezența bolii cardiace structurale) sunt predictorii mai puțin utili pentru prognosticul recidivei FA după cardioversia electrică sau farmacologică, deoarece acești parametri s-au dovedit a fi lipsiți de o precizie adecvată [18] și sunt prezenți în mod variabil la pacienții eligibili pentru procedura de ablație prin cateter cu radiofrecvență. În contrast, s-a demonstrat că inflamația și activarea neurohumorală joacă un rol în patogeneza FA și în recurența FA după procedura de ablație prin cateter cu radiofrecvență.

Ablația prin cateter cu radiofrecvență este utilizată pentru a trata pacienții cu tahicardie supraventriculară sau tahicardie ventriculară (VT), în special tahicardia supraventriculară paroxistică (PSVT) [18]. Aplicată pe scară largă încă din anii 1990, [15-17] ablația prin cateter cu radiofrecvență este o terapie eficientă cu complicații și rate scăzute de recurență comparativ cu ablația directă sau ablația chirurgicală.

Deși aritmiile apărute după procedura de ablație prin cateter cu radiofrecvență nu sunt de obicei periculoase pentru viața pacientului, identificarea și minimizarea riscului de complicații sunt extrem de importante.

Ca primă linie de tratament al FA paroxistice, studiile au arătat numai o ameliorare modestă a ratelor de menținere a ritmului sinusal prin ablație de cateter în

comparație cu medicația antiaritmică. Rata complicațiilor a fost similară când ablația a fost efectuată în centre cu experiență, justificând ablația prin cateter drept tratament de primă linie la pacienți selectați cu FA paroxistică, care preferă tratamentul intervențional. Există puține date disponibile privind eficacitatea și siguranța ablației de cateter la pacienții cu FA persistentă sau FA persistentă de lungă durată, dar toate informațiile arată o rată mai redusă a recurențelor după ablația prin cateter comparativ cu medicația antiaritmică cu, sau fără cardioversie. La pacienții care prezintă recurențe simptomatice ale FA în ciuda tratamentului antiaritmice, toate studiile au arătat îmbunătățirea simptomatologiei, respectiv o rată mai bună de menținere a ritmului sinusal prin ablație decât cu tratament antiaritmice.

Deși această metodă de tratament este folosită global, este încă dificil a se estima eficiența reală a ablației. Dificultatea apare, parțial, datorită lipsei unei definiții pentru "succesul" ablației și folosirii unor moduri foarte variate pentru a evalua posibilele efecte ale ablației. Ritmul sinusal menținut cu, sau fără medicamente antiaritmice, sau mai mult de o intervenție de ablație, precum și numărul de consulturi medicale post-ablație sunt variabile ce ar trebui luate în considerare atunci când se discută despre succesul intervenției.

Succesul ablației poate fi definit clinic printr-o absență a simptomelor legate de FA pe perioada urmăririi post-intervenționale. Urmărirea post-intervențională strict bazată pe raportarea simptomelor poate fi considerată suficientă pentru a defini succesul intervenției din moment ce ablația fibrilației atriale țintește eliminarea simptomelor legate de FA și îmbunătățirea calității vieții. Totuși, această definiție este limitată de o lipsă a specificității simptomelor raportate, incidența crescută a aritmiilor silențioase post-ablație și de necesitatea unei metode precise pentru evaluarea ritmului cardiac [19-22].

FA este una din cele mai frecvente aritmii întâlnite în unitățile de terapie intensivă cardiacă, iar prezența acestei aritmii în contextul general al stării critice cardiace are consecințe negative asupra prognosticului acestor bolnavi. Cu toate că s-au făcut eforturi substanțiale pentru a reduce mortalitatea în unitățile de terapie intensivă cardiacă, interrelația dintre această aritmie frecventă și alte aritmii severe cauzatoare de deces nu a fost încă deplin elucidată.

Scopul acestei cercetări a vizat identificarea și evaluarea factorilor clinici și imagistici predictorii pentru severitatea fibrilației atriale în unitatea de terapie intensivă cardiacă și impactul lor asupra riscului de recurență după ablație cu radiofrecvență.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

1. FIBRILAȚIA ATRIALĂ

1.1 Introducere

Fibrilația atrială (FA) reprezintă cea mai frecventă aritmie cronică supraventriculară, care datorită complicațiilor tromboembolice și a insuficienței cardiace asociate prezintă rate ridicate de mortalitate și morbiditate [23]. Această condiție medicală cronică se manifestă printr-o activitate electrică rapidă și neregulată, care se însoțește de contracții haotice ale miocitelor atriale. Frecvența contracțiilor este variabilă, dar de obicei depășește 300 de băți pe minut, însă nu toți stimulii atriali sunt conduși prin nodul atrioventricular datorită unei perioade refractare lungi. Prin urmare activarea supraventriculară foarte rapidă nu este condusă la ventriculi, protejând astfel de o condiție care altfel ar putea fi rapid letală în cazul unui pacient cu cale atrioventriculară accesorie [24]. Pe ECG se caracterizează prin înlocuirea undelor "P" cu oscilații rapide de amplitudini diferite.

În ultima decadă, datorită creșterii ratei speranței de viață și a factorilor predispozanți ai fibrilației atriale, precum și a modernizării modalităților de diagnostic, FA determină o prevalență ridicată în rândul populației. Fibrilația atrială modifică semnificativ calitatea vieții prin remodelarea structurală a inimii și prin modificări hemodinamice, dar nu reprezintă o condiție amenințătoare pentru viața pacientului. În schimb fibrilația atrială are un impact nefavorabil socio-economic, fiind asociat cu simptome tulburătoare care determină absența de la locul de muncă, dizabilități permanente, și rate de spitalizări frecvente [25].

1.2 Epidemiologie

La nivel global, în 2010 numărul estimat de persoane cu fibrilație atrială era de 33,5 milioane, țările dezvoltate având rate de incidență și prevalență mai crescute [26]. Până în anul 2030, la nivelul Uniunii Europene se anticipează că vor fi 14-17 milioane de pacienți diagnosticați cu FA, cu 120000-215000 pacienți nou identificați pe an [25]. Estimările studiilor de specialitate sugerează existența unei prevalențe a fibrilației atriale de aproximativ 3% printre populația cu vârsta peste 20 de ani, cu o prevalență mai crescută la persoanele în vârstă și la pacienți care prezintă hipertensiune arterială (HTA), insuficiența cardiacă (IC), cardiopatie ischemică cronică (CIC), valvulopatii, obezitate, boală cronică de rinichi (BCR) sau diabet zaharat [25,27-29.] Prevalența ridicată a FA poate fi datorată atât unui diagnostic mai bun al FA silențioase, cât și creșterii speranței de viață și a condițiilor predispozante pentru FA. Cele mai multe studii epidemiologice pentru FA realizate în țările dezvoltate și publicate între finalul secolului 20 și primii ani

din secolul 21 au arătat o prevalență cuprinsă între 0.5 și 1% în rândul populației. Însă, în ultimul deceniu opinia generală despre FA, văzută prin prisma numărului de spitalizări, vizite la secțiile de Urgențe și numărului de consultații ambulatorii pentru FA, este că în realitate prevalența este mult mai mare. Cele mai recente studii au susținut această percepție și au arătat că prevalența FA în populația adultă este mai mult decât dublă față de cea raportată în deceniul trecut [25].

FA este prezentă în 0,12%-0,16% din populația adultă sub 49 de ani, 3,7%-4,2% în populația cu vârsta cuprinsă între 60-70 ani și 10%-17% în populația peste 80 de ani. În plus, FA se întâlnește mai frecvent la bărbați, cu un raport bărbați/femei de aproximativ 1,2:1. În ciuda acestui lucru, femeile reprezintă cea mai mare parte din pacienții cu FA, datorită unei speranțe de viață mai crescute [25].

1.3 Factori de risc

Factorii de risc ai fibrilației atriale se împart în factori nemodificabili și factori modificabili.

1.3.1 Factori de risc nemodificabili

-  Factori genetici
-  Vârsta
-  Sex
-  Rasa

1.3.1.2 Factori genetici

La începutul secolului 21 au fost identificate forme familiale rare pentru fibrilația atrială. Studii populaționale ulterioare au arătat că istoricul familial de FA este asociat cu o creștere de 40% a riscului de a dezvolta FA la o rudă de gradul 1. Recunoașterea eredității în populația cu FA a stimulat cercetarea pentru a descoperi loci genetici asociați cu această condiție medicală.

Până în prezent au fost identificate cel puțin 15 mutații ale genelor pentru canalele de potasiu, responsabile pentru FA. Mutațiile de tip "câștig de funcție" intensifică curentul repolarizator de potasiu, ducând la scăderea duratei potențialului de acțiune și a perioadei refractare. Mutațiile de tip "pierdere de funcție" întârzie repolarizarea și susțin postdepolarizarea mediată de calciu care declanșează FA. Au fost identificate 6 variații în genele responsabile de canalele de sodiu, acestea incluzând: SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN4B, SCN5A, SCN10A. Mutațiile de tipul: "câștig de funcție" sunt responsabile de creșterea vulnerabilității pentru FA prin creșterea hiperexcitabilității intracelulare, în timp ce mutațiile de tip "pierdere de funcție" sunt asociate cu perioada refractară scurtată și

conductibilitate scăzută. Alte variante genetice importante cauzatoare de FA includ mutații în genele codificatoare pentru proteinele din joncțiunile de tip "gap", care diminuează cuplul intercelular și susțin reintrarea prin scăderea vitezei de conducere și scurtând lungimea de undă (wavelength). Studiile realizate pe întreg genomul uman la adulții cu origini europene au identificat 3 regiuni asociate cu FA pe cromozomii 4q25 (Pit2x), 1q22 (ZFHX3) și 1q21 (KCNN). Studii conduse pentru recunoașterea trăsăturilor electrocardiografice ale FA au identificat un număr de loci asociați cu FA. În ciuda acestor descoperiri, o mare parte din ereditatea FA rămâne neînțeleasă, justificând căutarea unor variante genetice adiționale care stau la baza riscului pentru apariția FA.

Într-un studiu publicat în 2012 s-au identificat alți 6 loci asociați cu FA:

1) 1q24 (PRRX) responsabil de codificarea unui factor de transcripție exprimat în timpul dezvoltării cardiace, în special în țesutul conjunctiv. Studii pe modele animale cu suprimarea acestei gene au arătat anomalii în dezvoltarea vaselor mari și a vascularizației pulmonare.

2) 7q31(CAV1) care codifică caveolina-1, o proteină membranară implicată în transmiterea impulsurilor. Suprimarea acestei gene se asociază cu cardiomiopatia dilatativă (CMD).

3) 14q23 (SYNE2) care codifică nesprin-2, o proteină ce se găsește în celula musculară scheletică, cardiacă și are rolul de a ancora nucleul la citoschelet. Mutații în această genă asociază distrofie musculară, cardiomiopatie și defecte de conductibilitate cardiacă.

4) 9q22 (FBP1 și FBP2) cuprinde gene implicate în gluconeogeneză.

5) 15q24 (HCN4) codifică o proteină ce apare în canalele mediate de nucleotide ciclice și sunt foarte exprimate în nodul sinoatrial.

6) 10q22 (SYNPO2L) codifică o proteină ce este exprimată în celula musculară cardiacă și scheletală.

Identificarea genelor responsabile de FA se află încă într-un stadiu incipient, dar în viitor poate permite aprecierea riscului de FA și identificarea unor ținte noi terapeutice [30].

1.3.1.3 Vârsta

Vârsta avansată reprezintă cel mai evident factor de risc pentru FA. Este importantă înțelegerea mecanismului prin care vârsta avansată influențează riscul de FA pentru a aprecia modul în care schimbările în speranța de viață vor afecta prevalența FA.

Deși prevalența FA variază printre diferitele populații etnice, studiile epidemiologice au arătat o creștere a incidenței FA odată cu creșterea vârstei. De exemplu, un studiu multicentric de tip cohortă a raportat o incidență de 3.4% la persoanele cu vârsta cuprinsă între 65 și 74 de ani, 8.6% la populația între 75 și 84 de ani în populația chineză [21].

Studiul Framingham a investigat tendința temporală a factorilor de risc în FA. În ultimii 50 de ani, vârsta a fost cel mai semnificativ factor de risc comparativ cu alți factori de risc, cum ar fi sexul masculin, indicele de masă corporală (IMC), diabetul zaharat, fumatul, consumul de alcool, presiunea arterială sistolică, tratamentul pentru hipertensiune arterială, hipertrofia ventriculară stângă, infarctul miocardic sau insuficiență cardiacă. În cea mai recentă perioadă de timp studiată s-a observat o creștere a riscului de FA de 4.98, 7.35 și 9.33 la populația cu vârste cuprinse între 60-69 ani, 70-79 ani și respectiv 80-89 ani, comparativ cu populația cu vârsta cuprinsă între 50-59 ani [31]. La pacienții cu vârsta sub 65 de ani cu FA s-a evidențiat că sunt mai sănătoși, au un profil diferit al factorilor de risc și au o mortalitate intraspitalicească mai mică decât pacienții cu vârsta mai mare de 65 de ani [31].

1.3.1.4 Sexul

În țările dezvoltate, precum și în țările în curs de dezvoltare, incidența, ajustată în funcție de vârstă și prevalența FA, este mai mică la femei, în timp ce riscul de deces la femeile cu FA este similar sau mai mare decât la bărbații cu FA [26,32,33]. Femeile diagnosticate cu FA pot fi mai simptomatice decât bărbații și sunt în mod tipic în vârstă și au multe comorbidități [32]. Riscul de sângerare sub tratament anticoagulant este similar la ambele sexe [35], dar femeile par să primească mai puțină asistență medicală de specialitate și tratament de control al ritmului, în timp ce rezultatele ablației prin cateter sau al intervențiilor chirurgicale pentru FA sunt comparabile cu cele ale bărbaților [36].

1.3.1.5 Rasa

În populația neagră non-hispanică au fost raportate incidențe ale FA de 4.9% în rândul femeilor și 10.6% la bărbați, în timp ce incidențe de 7.3% la femei, respectiv 9.4% la sexul masculin în populația hispanică. În populația albă non-hispanică au fost raportate incidențe de 13.4% la femei, respectiv 19.6% în rândul bărbaților [37,38].

Numeroase studii au demonstrat că populația cu origini africane are o incidență mai scăzută a FA, decât populația cu origini europene [37]. Aceste rezultate par neașteptate și contraintuitive, având în vedere prevalența mai mare a factorilor de risc în populația neagră față de populația albă [38].

1.3.2 Factori de risc modificabili

-  Activitatea fizică și sedentarismul
-  Fumatul
-  Obezitatea
-  Diabetul zaharat
-  Apneea de somn obstructivă
-  Hipertensiunea arterială

1.3.2.1 Activitatea fizică și sedentarismul

Relația între nivelul de activitate fizică și riscul de a dezvolta FA a fost descris ca fiind non-liniară. Un stil de viață sedentar este asociat cu un risc crescut de FA, dar în mod paradoxal și nivelele extreme de activitate fizică sunt asociate cu risc crescut de FA [39-41]. Stilul de viață sedentar este cunoscut pentru accentuarea factorilor de risc pentru FA, inclusiv hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și obezitate [42,43]. De asemenea apneea obstructivă de somn este des întâlnită la pacienții obezi și este asociată cu un stil de viață sedentar [44]. A fost demonstrat că aceste condiții induc independent remodelare electrică și structurală cardiacă. Inactivitatea fizică accentuează inflamația sistemică [45] și induce remodelare atrială, care predispune la apariția FA. Un alt efect al sedentarismului este disfuncția sistemului nervos vegetativ și o creștere a tonusului simpatic care predispun la declanșarea potențialelor postdepolarizare și creșterea susceptibilității pentru FA.

1.3.2.2 Fumatul

Fumatul accentuează predispoziția pentru FA prin mecanisme directe și indirecte. Fumatul accentuează ischemia miocardică prin creșterea tonusului simpatic și creșterea travaliului cardiac, accentuarea vasoconstricției coronare și reducerea capacității de transport al oxigenului. În plus, fumatul accelerează dezvoltarea aterosclerozei prin efecte asupra lipidelor, funcției endoteliale, stres oxidativ, inflamație și tromboză. Aceste efecte pot indirect să crească susceptibilitatea FA prin crearea predispoziției prin ischemie atrială, infarct miocardic și insuficiența cardiacă [46]. Reducerea funcției pulmonare și bronhopneumopatia cronică obstructivă pot de asemenea crește vulnerabilitatea pentru FA [47].

1.3.2.3 Obezitatea

Obezitatea și un indice de masă corporală crescut predispun la FA atât independent cât și prin inducerea unor factori de risc suplimentari, cum ar fi:

hipertensiunea arterială, diabet zaharat, infarct miocardic, remodelarea ventriculară stângă, insuficiența cardiacă stângă și apnee obstructivă de somn [30]. O meta-analiză a 5 studii a arătat că obezitatea conferă un risc de 48% de a dezvolta FA [48]. O relație doză-efect a fost observată la creșterea IMC-ului; o creștere cu o unitate este asociată cu o creștere de 3% până la 4,7 % a riscului de a apariție a FA [49,50]. Riscul excesiv pentru FA asociat obezității a fost atribuit creșterea volumului atriului stâng, creșterea masei ventriculare stângi și disfuncției diastolice de ventricul stâng.

Într-un model ovin pentru obezitate, greutatea crescută a fost corelată cu presiuni și volume crescute ale atriului stâng și cu mai multă grăsime pericardică. Studiul histologic a arătat că o dată cu greutatea crescută, crește și nivelul de inflamație, infiltratul lipidic și fibroza miocardică [51].

1.3.2.4 Diabetul zaharat

Studiul Framingham a arătat că atât bărbații cât și femeile cu diabet zaharat au un risc crescut de 40% a dezvolta FA, respectiv 60% [52]. Riscul estimat pentru FA crește cu 3% pentru fiecare an cu diabet zaharat. Riscul pentru FA la pacienții diagnosticați cu diabet zaharat de mai mult de 10 ani este de 64%, în timp ce la pacienții diagnosticați de mai puțin de 5 ani, riscul este de doar 7% [30].

Mecanismul molecular prin care rezistența la insulina alterează structura cardiacă este complex și include disfuncție mitocondrială și stresul oxidativ, care alterează la rândul lor procesele de transcripție și translație necesare bunei funcționări cardiace.

1.3.2.5 Apneea obstructivă de somn (AOS)

Această tulburare prezintă o prevalență ridicată și este asociată cu alți factori de risc pentru fibrilația atrială, aceștia fiind: hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, boala coronariană, infarctul miocardic și insuficiența cardiacă [53]. Studiul Sleep Heart Health a arătat o creștere de 4 ori a prevalenței FA la pacienții cu AOS, iar o treime din participanți la acest studiu au prezentat aritmii în timpul somnului [54]. Studiul Olmsted County de asemenea a găsit AOS și severitatea bolii, fiind un predictor puternic pentru apariția FA la o perioadă de 5 ani. La pacienții vârstnici doar severitatea desaturării nocturne a oxigenului a avut valoare predictivă pentru apariția FA [55]. De asemenea, pacienții cu AOS au o rată de recurență mai mare a FA după cardioversie și ablație prin cateter [56]. Mai multe mecanisme pot fi luate în considerare pentru apariția substratului FA. În primul rând activitatea simpatică crescută indusă de hipoxie și reflexe chemoreceptoare la sfârșitul episodului apneic duc la o creștere temporară a tensiunii arteriale [57]. În al doilea rând, efortul inspirator marcat în timpul apneii accentuează variația presiunii intratoracice crescând volumul atrial stâng (stretch) și presiunea în atriul

stâng [58]. Un alt mecanism ar fi creșterea stresului oxidativ și a markerilor inflamatorii care susțin remodelarea cardiacă [59].

1.3.2.6 Hipertensiunea arterială

Studiul Framingham a evidențiat că riscul de a dezvolta FA la pacienții cu hipertensiune arterială a fost de 1,5 ori mai mare decât la pacienții fără hipertensiune arterială. În studiul CHARGE-AF s-a observat că atât presiunea sistolică cât și cea diastolică sunt predictive pentru riscul de apariție a FA [60]. În plus, presiunea sistolică care este apropiată de limita superioară a normalului este asociată cu un risc crescut de a dezvolta FA la pacienți sănătoși de vârstă mijlocie [61,62]. Dimensiunea atriului stâng este un factor de predicție bine cunoscut, independent, pentru apariția FA, dar și alte aspecte ale hipertensiunii arteriale au fost asociate cu apariția FA, cum ar fi: hipertrofia ventriculară stângă și disfuncția diastolică de ventricul stâng [29]. Comun acestor aspecte este presiunea ventriculară stângă tele-diastolică ridicată, care crește presiunea și volumul atriului stâng. Remodelarea atrială este asociată cu o conducere modificată a impulsului și o multiplicare a stimulilor proveniți din venele pulmonare. Studiile realizate pe modele animale cu hipertensiune arterială au evidențiat că remodelarea atrială precoce este caracterizată de dilatație atrială cu hipertrofie, fracție de ejeție atrială redusă și infiltrat inflamator marcat, iar pe termen lung apare fibroza miocardică și viteza de conducere scăzută [63].

1.4 Fiziopatologie

Sunt necesare două condiții pentru apariția FA: substratul aritmogenic și impulsul (trigger) aritmogenic. Remodelarea atrială asociată FA duce la scăderea duratei potențialului de acțiune cu scurtarea consecutivă a perioadei de refractare atriale. Impulsul declanșator este de obicei reprezentat de o activitate ectopică (din venele pulmonare) și inițiază tahicardia atrială sau episodul de FA, iar substratul (inițial electric, care devine structural prin remodelare atrială) face posibilă menținerea episodului de aritmie.

Teoria cea mai răspândită pentru geneza FA precizează că impulsuri (triggers) rapide inițiază unde de reintrare în miocardul atrial vulnerabil. Importanța impulsurilor declanșatoare scade pe măsură ce FA progresează și devine din ce în ce mai stabilă.

Haissaguerre a fost cel care a identificat focare ectopice provenind din miocitele venelor pulmonare la pacienții cu FA paroxistică; ablația acestor focare reducând povara fibrilației [64]. Este bine cunoscut faptul că venele pulmonare posedă proprietăți electrice unice și o structură complexă a fibrelor ce le permit formarea impulsurilor ectopice și inițierea mecanismelor de reintrare [65]. Studiile histologice au identificat celule pacemaker și celule Purkinje în interiorul venelor pulmonare [66]. Baza moleculară

pentru apariția impulsurilor din venele pulmonare este atribuită în principal homeostaziei anormale a calciului. "Scurgeri" diastolice ale calciului din reticulul sarcoplasmic activează curentul spre interior de sodiu prin antiportul Na/Ca , ducând la depolarizarea spontană a miocitelor din venele pulmonare. Hiperfosforilarea unor proteine modulatorie cheie și a unor enzime cum ar fi protein-kinaza A, calmodulin kinaza II, fosfolamban și receptorul de tip 2 pentru ryanodina duc la instabilitatea membranei reticulului sarcoplasmic și la supraîncărcării lui cu Ca [67].

Comorbiditățile, cum ar fi boala cardiacă structurală, hipertensiunea arterială, posibil diabetul zaharat, precum și însăși fibrilația atrială favorizează un proces lent și progresiv de remodelare atrială. Semne distinctive ale procesului de remodelare sunt următoarele: creșterea depunerii de țesut conjunctiv, activarea fibroblastelor și fibroza țesutului miocardic. Remodelarea structurală provoacă heterogenitatea conducerii locale și disociația electrică între fasciculele musculare, favorizând reintrarea și perpetuarea aritmiei.

1.5 Clasificare

În baza prezentării, a duratei, și a încetării spontane a FA, 5 tipuri de FA se disting în mod tradițional:

- Fibrilația atrială nou diagnosticată: FA care nu a fost identificată anterior, indiferent de durata episodului aritmic sau existența și severitatea simptomelor legate de FA.

- Fibrilația atrială paroxistică: autolimitată, în cele mai multe cazuri, în termen de 48 de ore; unele episoade pot persista până la 7 zile; episoadele care sunt convertite în 7 zile ar trebui considerate paroxistice.

- Fibrilația atrială persistentă: FA care persistă mai mult de 7 zile, inclusiv episoade care sunt convertite atât medicamentos, cât și electric, după o perioadă de 7 zile sau mai mult.

- Fibrilația atrială persistentă de lungă durată: FA continuă care persistă mai mult de un an la momentul când se ia decizia de adoptare a strategiei de control al ritmului.

- Fibrilația atrială permanentă: condiție acceptată de pacient și medic; prin urmare, prin definiție, nu se urmăresc intervenții de control al ritmului; dacă se decide asupra unei strategii de control al ritmului, aritmia trebuie reclassificată ca fiind FA persistentă de lungă durată [68].

1.6 Tratament

În timp ce incidența fibrilației atriale continuă să crească, este foarte important să identificăm tratamentele care sunt sigure, eficiente, și care, de asemenea să

îmbunătățească simptomatologia pacientului, precum și viața acestuia zi de zi. În ciuda faptului că nu se modifică rata mortalității, revenirea la ritmul sinusal este asociată cu îmbunătățirea simptomelor și a calității vieții, iar scăderea frecvenței FA ar trebui să fie considerat un rezultat acceptabil, nu doar supresia absolută a FA.

1.6.1 Tratament de control al alurii ventriculare în FA

Controlul frecvenței cardiace este parte integrantă a managementului pacienților cu FA și este deseori suficient pentru ameliorarea simptomelor asociate cu FA. Comparativ cu prevenția accidentului vascular cerebral ischemic (AVCI) și controlul ritmului, există foarte puține dovezi robuste pentru a ghida cel mai bun tip și intensitatea tratamentului de control al frecvenței cardiace, majoritatea datelor fiind derivate din studii de tip cross-over de scurtă durată și din studii observaționale [68]. Controlul farmacologic al alurii ventriculare poate fi obținut în acut sau pe termen lung cu beta-blocante, digoxin, blocantele canalelor de calciu de tip nondihidropiridinic (diltiazem sau verapamil), sau în terapie combinată. În contextul unei FA recent instalate, pacienții necesită deseori controlul alurii ventriculare. Medicii trebuie să evalueze cauza subiacentă a frecvenței cardiace, precum infecția, tulburările endocrine, anemia, ischemia miocardică și embolia pulmonară. Sunt preferate beta blocantele și blocantele canalelor de calciu față de digoxin datorită instalării rapide a efectului și eficienței în condiții de tonus simpatic crescut [69-73]. Pe termen lung monoterapia cu blocante ale beta-adrenoreceptorilor este deseori prima linie de tratament pentru controlul frecvenței cardiace, în mare parte pe baza observațiilor unui control mai bun al alurii ventriculare decât digoxinul [74]. Interesant, beneficiul prognostic al beta-blocantelor observat în insuficiența cardiacă cu fracție de ejeecție redusă (ICFER) la pacienții aflați în ritm sinusal se pierde la pacienții cu FA.

Într-o meta-analiză a studiilor controlate randomizate beta-blocantele nu au redus mortalitatea de orice cauză comparativ cu placebo la pacienții cu IC cu FA la baseline, în timp ce la pacienții aflați în ritm sinusal s-a înregistrat un beneficiu clar [75]. În ciuda absenței beneficiului prognostic la pacienții cu ICFER, ghidul Societății Europene de Cardiologie din 2016 consideră beta-blocantele drept prima linie de tratament pentru controlul frecvenței cardiace la toți pacienții cu FA, pe baza potențialei ameliorări simptomatice și funcționale ca rezultat al controlului frecvenței cardiace, absenței nocivității în studiile publicate și profilului bun de tolerabilitate la toate vârstele atât în ritm sinusal, cât și în FA [68]. Verapamilul sau diltiazemul oferă un control convenabil al frecvenței cardiace la pacienții cu FA. Acestea trebuie evitate la pacienții cu ICFER datorită efectelor lor inotrop negative [68].

Nu au existat studii controlate randomizate față în față cu digoxin la pacienții aflați în FA [76]. Studiile observaționale au asociat digoxinul cu un exces de mortalitate la pacienții cu FA, dar această asociere este posibil datorată selecției și influențării prescripției mai degrabă decât efectului nociv al digoxinului, în mod particular pentru că digoxinul este prescris pacienților mai grav bolnavi [68].

Amiodarona poate fi utilă pentru controlul frecvenței cardiace drept ultimă resursă. Spectrul larg de efecte adverse asociate cu amiodarona o plasează ca agent de rezervă la pacienții la care frecvența cardiacă nu poate fi controlată cu terapia combinată (de ex. betablocant sau verapamil/diltiazem în asociere cu digoxin) [68].

1.6.2 Tratament de control al ritmului în FA

Restabilirea și menținerea ritmului sinusal este o parte importantă din managementul FA. Medicamentele antiaritmice aproape dubleză durata de timp în ritm sinusal față de placebo. Eficacitatea intervenției de ablație cu radiofrecvență respectiv a terapiei combinate este superioară față de tratamentul antiaritmie în sine. Deși mulți specialiști cardiologi sunt de părere că menținerea ritmului sinusal poate duce la un prognostic mai favorabil al pacienților cu FA, toate studiile care au comparat strategia de control a frecvenței cardiace cu strategia de control al ritmului cardiac (în condiții de anticoagulare corectă) au evidențiat rezultate neutre [77-84]. În prezent, strategia de control al ritmului este indicată pentru îmbunătățirea simptomelor la pacienții cu fibrilație atrială care rămân simptomatici sub tratament adecvat de control al frecvenței cardiace [68].

1.6.3 Cardioversia farmacologică

Tratamentul antiaritmie poate restabili ritmul sinusal la subiecții cu FA („cardioversie farmacologică”) așa cum s-a dovedit în studiile de specialitate [68]. Cardioversia farmacologică restabilește ritmul sinusal la o pondere 50% din pacienții cu fibrilație atrială recent instalată [85-87]. Cardioversia electrică, pe termen scurt, restabilește ritmul sinusal mai rapid și mai eficient decât cardioversia farmacologică și se asociază cu spitalizări mai scurte. Însă, în cazul cardioversiei farmacologice nu este nevoie de sedare sau repaus alimentar.

1.6.4 Cardioversia electrică

Cardioversia electrică sincronizată convertește FA la ritm sinusal rapid și eficient și este metoda de elecție la pacienții cu alterare hemodinamică severă cu FA nou instalată [88-90]. Cardioversia electrică poate fi efectuată în condiții de siguranță la pacienții sedați, tratați cu midazolam și/sau propofol. Monitorizarea continuă a tensiunii arteriale și a oximetriei în timpul procedurii este importantă. Pentru a diminua riscul bradicardiei post-cardioversie trebuie asigurată disponibilitatea atropinei sau a isoproterenolului intravenos sau cardiostimularea temporară transcutană. Defibrilatoarele bifazice sunt mai eficiente decât monofazice, motiv pentru care au devenit standardul terapiei [88,90]. Poziționarea antero-posterioară a electrozilor generează un câmp de șoc mai intens în atriul stâng decât poziționarea antero-laterală și restabilește mai eficient

ritmul sinusal [88,89]. Pretratamentul cu amiodaronă (necesitând câteva săptămâni de terapie) [91,92], sotalol [91], ibutilid [93] sau vernakalant [94] poate îmbunătăți eficacitatea cardioversiei electrice și efecte similare sunt posibile pentru flecainidă [95] și propafenonă [96]. Beta-blocantele [97], verapamilul, diltiazemul [98-100] și digoxinul [101,102] nu convertesc FA și nici nu facilitează cardioversia electrică.

1.6.5 Tratamentul de prevenție al atacului vascular cerebral ischemic

Tratamentul anticoagulant oral poate preveni majoritatea AVCI la pacienții cu FA și poate prelungi rata de supraviețuire. Beneficiul clinic este aproape universal, cu excepția pacienților cu risc foarte scăzut de AVCI, prin urmare tratamentul anticoagulant ar trebui utilizat la majoritatea pacienților cu FA. La finalul anilor 1990 au fost dezvoltate în cadrul studiilor de cohortă mici scheme de stratificare a riscului de AVCI simple și aplicabile clinic, care ulterior au fost rafinate și validate pe populații mari. Introducerea scorului CHA₂DS₂-VASc a ușurat decizia inițială de administrare a terapiei anticoagulare orală la pacienții cu FA. Societatea Europeană de Cardiologie recomandă estimarea riscului de AVCI la pacienții cu FA în funcție de scorul CHA₂DS₂-VASc. Tratamentul anticoagulant ar trebui considerat la bărbații cu scor CHA₂DS₂-VASc de 1 și la femeile cu scor de 2, ținând cont de reducerea așteptată a riscului de AVCI, riscul de sângerare și preferința pacientului. Important, vârsta >65 de ani conferă un risc de AVCI relativ înalt și continuu care potențează alți factori de risc (precum insuficiența cardiacă și sexul). În ceea ce privește alegerea între un antagonist de vitamina K (AVK) și un anticoagulant oral non-antivitamina K (ACON), ghidurile europene și-au exprimat preferința pentru ACON în schimbul AVK pentru prevenția AVCI în FA non valvulară [68].

Un aspect important îl reprezintă administrarea terapiei anticoagulante la pacienții supuși cardioversiei. Cardioversia prezintă un risc inerent de atac vascular cerebral ischemic la pacienții neanticoagulați, risc care este redus substanțial prin administrarea de anticoagulante [103]. Administrarea imediată a medicamentelor anticoagulante este esențială la toți pacienții programați pentru cardioversie. La pacienții la care fibrilația atrială a persistat mai mult de 48 ore tratamentul anticoagulant trebuie inițiat cu cel puțin 3 săptămâni anterior cardioversiei și ulterior continuat o perioadă de 4 săptămâni. La subiecții cu risc crescut de AVCI anticoagularea orală trebuie continuată pe termen nedefinit.

1.7 Ablația prin cateter

Ablația prin cateter are scopul de a izola electric țesutul care declanșează FA și a împiedica perturbarea conducerii normale ale impulsurilor. Datorită riscurilor rare, dar cu potențial grav, în prezent ablația prin cateter este rezervată pacienților simptomatici cu FA paroxistică, care nu au răspuns la cel puțin un medicament antiaritmie.

Încă de la descrierea inițială a declanșatorilor FA în venele pulmonare care inițiază FA paroxistică, ablația prin cateter a evoluat de la o procedură experimentală la un tratament comun pentru FA. Acest lucru este obținut în principal prin izolarea venelor pulmonare, necesitând probabil izolare completă pentru eficiență totală, precum și ablația adițională la nivelul peretelui posterior al atriului stâng. Ablația de FA, atunci când este efectuată în centre experimentate de către echipe adecvat antrenate, este mai eficientă decât medicația antiaritmică în menținerea ritmului sinusal, iar rata de complicații, deși nu este neglijabilă, este similară cu rata de complicații pentru medicamentele antiaritmice [104,105].

1.7.1 Indicații

Ablația prin cateter a FA este mai eficientă decât medicația antiaritmică în restabilirea și menținerea ritmului sinusal la pacienții simptomatici cu FA paroxistică, persistentă și, probabil, persistentă de lungă durată, în general aplicată ca tratament de linia a doua, după eșecul tratamentului antiaritmice. Ca primă linie de tratament a FA paroxistice, studiile au arătat numai o ameliorare modestă a menținerii ritmului sinusal cu ajutorul ablației prin cateter în comparație cu medicația antiaritmică. Rata complicațiilor a fost similară când ablația a fost efectuată în centre cu experiență, justificând ablația prin cateter drept tratament de primă linie la pacienți selectați cu FA paroxistică care preferă tratamentul intervențional. Există puține date disponibile privind eficacitatea și siguranța ablației prin cateter la pacienții cu FA persistentă sau FA persistentă de lungă durată, dar toate arată o rată mai redusă a recurențelor după ablația prin cateter comparativ cu medicația antiaritmică cu sau fără cardioversie. La pacienții care prezintă recurențe simptomatice ale FA în ciuda tratamentului antiaritmice, toate studiile au arătat îmbunătățirea simptomatologiei, respectiv o rată mai bună de menținere a ritmului sinusal prin ablație decât cu tratament antiaritmice. În acest moment nu există indicație de ablație prin cateter cu scopul de a preveni evenimentele cardiovasculare (sau cu scopul de a întrerupe tratamentul anticoagulant) sau de a reduce perioada de spitalizare.

1.7.2 Recurența FA

În ultimii zece ani, procedura de ablație prin cateter a venelor pulmonare în cazul fibrilației atriale, a devenit o modalitate terapeutică dovedită care are potențialul de a trata cele mai comune aritmii cardiace. Deși această metodă de tratament este folosită global, este încă dificilă a se estima eficiența reală a acestei proceduri. Dificultatea apare, parțial, datorită lipsei unei definiții pentru "succesul" ablației și folosirea unor tehnici foarte variate pentru a evalua posibilele efecte ale ablației.

Posibile obiective ale studiilor pentru ablația FA includ ritmuri identificate electrocardiografic sau concentrarea pe ameliorarea clinică a calității vieții pacientului. În prima categorie poate fi inclusă absența oricărei tahiaritmii atriale sau doar absența FA

(orice altă tahicardie atrială în afară de FA fiind considerată succes). Posibile obiective care nu țin de criterii electrocardiografice pot fi: îmbunătățirea clasei NYHA de insuficiență cardiacă, îmbunătățirea parametrilor ecocardiografici (fracția de ejeție sau dimensiunile atriului stâng), sau îmbunătățirea calității vieții evaluată prin chestionare standardizate. Ritmul sinusal menținut cu sau fără medicamente antiaritmice sau mai mult de o intervenție de ablație, precum și numărul de consultații post-ablație sunt variabile, ce ar trebui luate în considerare atunci când se discută despre succesul intervenției.

Succesul ablației poate fi definit clinic printr-o absență a simptomelor legate de FA pe perioada urmăririi post-intervenționale. Urmărirea post-intervențională strict bazată pe raportarea simptomelor poate fi considerată suficientă pentru a defini succesul intervenției din moment ce ablația FA țintește eliminarea simptomelor legate de FA și îmbunătățirea calității vieții. În plus, informații detaliate despre ritmul cardiac nu sunt neapărat necesare întrucât anticoagularea pe termen lung, care este bazată pe riscul individual de AVCI și nu pe absența recurențelor aritmice [108]. Totuși, această definiție este limitată de o lipsă a specificității simptomelor raportate, incidența crescută a aritmiilor silențioase post-ablație și de nevoia pentru o metodă precisă pentru a evalua ritmul cardiac. Este necesară o evaluare a ritmului, mai obiectivă, bazată pe monitorizarea electrocardiografică regulată sau chiar continuă, atât în context clinic cât și în studiile de cercetare din cauza mai multor motive. În primul rând o evaluare bazată doar pe simptomele resimțite de pacient este considerată limitată pentru că multe recurențe aritmice după ablație sunt asimptomatice sau nu există o corelație între severitatea aritmiei și severitatea simptomelor. De exemplu, palpitațiile recurente din cauza unor extrasistole sau datorită tahicardiei sinusale pot fi greșit atribuite unui episod de FA într-o proporție substanțială de pacienți. În al doilea rând, este necesară o metodă de investigare a ritmului validă pentru a putea compara diferite intervenții de control al ritmului atât în practică clinică cât și în studiile de cercetare [109]. În al treilea rând, detecția FA asimptomatice sau a tahicardiei atriale asimptomatice în perioada imediat post-ablație poate ajuta la identificarea pacienților cu un risc crescut de eșec al terapiei, din moment ce recurențele precocce au fost demonstrate ca fiind predictive pentru recurențele tardive [108-111].

1.7.3 Factori de predicție pentru recurența FA

Populația afectată de FA este foarte heterogenă și trebuie luate în considerare durata și tipul FA, vârsta, sexul, alte comorbidități cum ar fi hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, insuficiența cardiacă și antecedentele patologice tromboembolice. Identificarea unor predictori pentru menținerea ritmului sinusal post-ablație ar putea îmbunătăți selecția pacienților pentru aplicarea acestei proceduri rezultând astfel o reducere a costurilor de spitalizare și evitarea expunerii pacienților la intervenții necesare și posibile complicații.

Într-un studiu s-a încercat dezvoltarea unui scor de predicție (numit scorul APPLE) pentru apariția recurenței FA post-ablație. Acest scor ia în considerare vârsta peste 65 ani, fibrilație atrială persistentă, eRFG anormală ($<60\text{ml/min/1,73m}^2$, calculată cu formula CKD-EPI și MDRD), diametrul atriului stâng peste 43 mm, fracția de ejeție a ventriculului stâng sub 50%. Fiecărui criteriu i se atribuie câte un punct, rezultatul scorului variind între 0 și 5. Subiecții cu un scor APPLE de 0, 1, 2 și >3 au avut rate de recurență de 46, 57, 76 și 72% la un an [110].

Până în momentul actual există un număr limitat de studii care au evaluat factori de predicție pentru recurența FA, însă există diferențe semnificative între rezultatele acestor cercetări. Studii individuale au evidențiat numeroase asocieri între caracteristicile pacienților și recurența FA, dar de cele mai multe ori rezultatele nu sunt reproductibile. Poate fi speculat că există factori pre-procedurali, intra-procedurali și post-procedurali care afectează rezultatul intervenției.

1.7.4 Factori pre-procedurali

Printre factorii evaluați în studii se numără dimensiunile atriului stâng, durata FA, hipertensiunea arterială, prezența unor boli cardiace cu afectarea funcției ventriculare stângi sau prezența insuficienței cardiace, vârsta și sexul, markeri serologici și fibroza atrială.

Dimensiunea atriului stâng a fost găsită ca fiind factor determinant pentru recurență în 2 studii. Absența FA post-ablație scade cu cât dimensiunile atriului stâng cresc până la 46 mm. Nu s-au observat modificări la pacienții cu atriu stâng >46 mm. În al doilea studiu, dimensiunea atriului stâng a fost mai mare la pacienții la care ablația FA persistentă a eșuat. Diametrul atriului stâng >43 de mm influențează semnificativ succesul ablației FA (54% la 1 an și 51% la 2 ani, comparativ cu 91% la 1 an și 91% la 2 ani la pacienții cu diametru atrial stâng $<43\text{mm}$) [111]. Deși există dovezi că dimensiunile crescute ale atriului stâng afectează rezultatul ablației, deocamdată nu există o valoare-prag clară care să prezică cu acuratețe eșecul intervenției.

Un alt criteriu investigat a fost durata de timp petrecută în FA anterior intervenției de ablație. Pacienții cu FA persistența de lungă durată au rezultate mai slabe ale ablației. Însă, nici în acest caz nu există o valoare-prag a duratei de FA care să indice o scădere a eficienței intervenției (cu excepția duratei de 1 an care definește FA persistența de lungă durată).

Prezența unei boli cardiace (boala coronariană, valvulopatie, cardiomiopatie) poate afecta rezultatul intervenției de ablație. Într-un studiu s-a demonstrat că prezența insuficienței cardiace congestive crește riscul de recurență de 10 ori. De asemenea, boala coronariană afectează negativ succesul ablației [112,113].

Sexul feminin a fost găsit ca având efect negativ asupra rezultatului ablației, crescând ratele de recurență tardive.

Amplitudinea remodelării atriale și nivelul peptidului natriuretic de tip B (brain natriuretic peptide - BNP) pot fi înrudite, prin urmare, nivele crescute de BNP pot indica un grad mai mare al remodelării atriale. Pre-intervențional, nivelul BNP este mai crescut la pacienții cu FA persistentă, comparativ cu FA paroxistică. Întrucât nivelul BNP are valoare predictivă pentru recurența ablației la pacienții cu FA paroxistică, acest factor nu a fost documentat pentru pacienții cu FA persistentă sau FA persistentă de lungă durată [114].

Un alt factor care a fost găsit ca fiind predictiv pentru apariția recurențelor este reprezentat de fibroza atrială, documentată prin imagistica magnetică-nucleară. Grade accentuate de fibroză ale atriului au fost asociate cu rate de recurență mai ridicate indiferent de tipul FA [115].

1.7.5 Factori intraprocedurali

Diferite caracteristici intraprocedurale au fost evaluate pentru potențialul lor de a afecta rezultatul ablației. Pe lângă tipul de ablație aplicată, de asemenea terminarea FA în timpul intervenției ar putea fi un marker relevant. Multe studii au documentat utilitatea izolării venelor pulmonare ca fiind piatra de temelie în ablația pentru FA. Pentru a îmbunătăți rezultatele, tehnici de ablație care țintesc substratul atrial care menține FA au fost adăugate izolării venelor pulmonare. Cele mai folosite tehnici sunt crearea de leziuni liniare în atriul stâng și ablația focală a electrogramelor complex fracționate. Studii care au analizat adăugarea tehnicilor suplimentare nu au dovedit rezultate clare că utilizarea oricărei din aceste tehnici ar crește eficiența ablației.

Un alt factor care ar putea fi folosit pentru a prezice succesul ablației este terminarea aritmiei în timpul procedurii. Datele din literatură arată că acest factor are valoare prognostică la pacienții în FA de mai puțin de 21 de luni și durata ciclului fibrilației atriale mai lung de 142 milisecunde [116,117].

1.7.6 Factori post-procedurali

Printre factorii post-procedurali investigați se numără prezența recurențelor precoce ale FA (<3 luni post-intervențional) și utilizarea medicamentelor antiaritmice post-ablație.

Deși aritmiile (FA și tahicardie atrială) apar precoce după intervenție la un procent crescut de pacienți, aproximativ 50% din acești pacienți nu prezintă recurențe pe termen lung. Câteva studii au arătat că apariția precoce a aritmiilor a avut valoare de predicție semnificativă pentru eșecul terapiei pe termen lung [118-120].

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

1. Ipoteza de lucru/obiective

Fibrilația atrială este cea mai frecventă aritmie cardiacă supraventriculară și este asociată cu scăderea calității vieții, a stării funcționale, a performanței cardiace și a supraviețuirii globale. În ultima decadă, ablația prin cateter cu izolarea venelor pulmonare a apărut ca o opțiune importantă de tratament nefarmacologic pentru menținerea ritmului sinusal. Din păcate, în ciuda succesului procedural inițial, o parte semnificativă a pacienților prezintă o recurență precoce a fibrilației atriale în primele câteva luni după efectuarea procedurii de ablație prin cateter cu radiofrecvență [121].

În consecință, această cercetare a avut ca obiective principale în cele două studii complexe realizate următoarele deziderate:

STUDIUL I – Evaluarea și investigarea asocierii dintre remodelarea ventriculului stâng, fibrilația atrială și severitatea aritmiilor ventriculare la pacienții cu tulburări de ritm ventricular internați într-o unitate de îngrijire cardiacă acută de nivel 3.

STUDIUL II - Obiectivul principal al studiului a fost de a investiga corelația dintre gradul de remodelare atrială cuantificat prin tomografie computerizată și riscul de recurență a FA, după efectuarea procedurii de ablație prin cateter cu radiofrecvență. Obiectivul secundar al studiului a fost investigarea corelației dintre remodelarea structurală a atriului stâng și drept, a volumului țesutului adipos epicardial și comorbidităților asociate la pacienții cu FA, care au fost supuși procedurii de ablație prin cateter cu radiofrecvență și impactul acestora asupra rezultatelor pe termen lung.

2. Metodologia generală

Pentru realizarea acestei cercetări am efectuat două studii distincte. A fost studiat un număr total de 174 pacienți cu tahicardie ventriculară și fibrilație atrială la care s-au evaluat următoarele caracteristici:

- ✚ informațiile demografice;
- ✚ caracteristicile clinice;
- ✚ factorii de risc cardiovascular;
- ✚ antecedentele medicale;
- ✚ comorbiditățile asociate;
- ✚ analize de laborator (biochimice, hemograma, ionograma);
- ✚ caracteristicile imagistice (evaluarea ecocardiografică a funcției și diametrul ventriculului stâng, angiografia coronariană pentru evaluarea arterelor coronare);
- ✚ caracteristicile electrocardiografice (tipul tahicardiei ventriculare, alte tulburări ale ritmului ventricular, aritmii supraventriculare, anomalii ale conducției atrioventriculare și interventriculare);
- ✚ managementul terapeutic (tratament intervențional și farmacologic).

Studiul I: Fibrilația atrială, aritmia ventriculară și remodelarea ventriculară stângă în USTACC - a inclus investigarea a unui număr de 150 pacienți, care prezentau tahicardie ventriculară de diferite tipuri cu scopul de a investiga asocierea dintre remodelarea ventriculului stâng și fibrilația atrială la pacienții cu tulburări de ritm ventricular internați într-o unitate terțiară de îngrijire cardiacă acută în vederea stabilirii factorilor predictori pentru severitatea tahicardiei ventriculare.

Studiul II: Impactul remodelării atriale mediate de țesutul adipos epicardic asupra riscului de recurență a fibrilației atriale după procedura de ablație prin cateter cu radiofrecvență - a inclus un număr de 24 pacienți cu fibrilație atrială, care au fost supuși intervenției de ablație prin cateter cu radiofrecvență, având ca obiectiv principal investigarea corelației dintre remodelarea structurală a atriului stâng și drept, volumul țesutului adipos epicardic și comorbiditățile asociate și impactul acestora asupra rezultatelor pe termen lung, pentru validarea factorilor predictori ai recurenței fibrilației atriale.

Pentru includerea în studiu toți pacienții au semnat un formular de consimțământ informat, protocoalele studiilor fiind realizate în concordanță cu principiile declarației de la Helsinki și cu avizul favorabil al Comisiei de Etică a Universității de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie Târgu Mureș și al Centrului Medical Cardio Med din Târgu Mureș.

Prelucrarea statistică a fost efectuată folosind softul statistic GraphPad Prism Version 7 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Testul D'Agostino Pearson Omnibus a fost utilizat pentru testarea normalității distribuției variabilelor continue. De asemenea pentru compararea variabilelor s-au utilizat testele t Student și testul Mann-Whitney, după caz. Testul Chi pătrat a fost folosit pentru analizarea datelor binare. Datele sunt prezentate de Medie $\pm$ -Deviație Standard, numere și procente. Toate testele utilizate au fost cu două cozi (two-tailed), iar valoarea prag pentru semnificație statistică a fost stabilită la $\alpha=0,05$, valoarea p fiind semnificativă atunci când $p\leq\alpha$.

3. Studiul 1: Fibrilația atrială, aritmia ventriculară și remodelarea ventriculară stângă în USTACC

3.1 Introducere

Remodelarea cardiacă reprezintă un proces patologic nefavorabil asociat cu pierderea progresivă a funcției ventriculului stâng. Remodelarea este cauzată, de obicei, de leziunile asupra miocardului produse de un infarct miocardic acut sau de un proces inflamator care conduce la diferite modificări celulare și moleculare [122,123]. Diagnosticul clinic al remodelării cardiace se stabilește în prezența dilatării ventriculare asociată modificărilor ale masei și geometriei ventriculului. În cazul remodelării secundare infarctului miocardic, se poate identifica o zonă de cicatrizare și fibroză la locația infarctului [122,123]. Cele mai frecvent utilizate metode pentru identificarea remodelării ventriculare sunt reprezentate de ecocardiografie și rezonanță magnetică cardiacă (RMC) [122,124].

Disfuncția ventriculară stângă are un impact important asupra prognosticului pacienților cu infarct miocardic acut [122]. Mortalitatea pacienților diagnosticați cu disfuncție ventriculară stângă poate crește până la 50% într-o perioadă de 5 ani [125]. Indiferent de existența terapiei moderne, moartea subită cauzată de aritmii ventriculare maligne, cum ar fi tahicardia ventriculară susținută și fibrilația ventriculară, este încă semnificativ ridicată la pacienții cu disfuncție cardiacă.

Până în prezent, mecanismele care determină apariția remodelării ventriculare nu sunt complet înțelese. Factorii posibili implicați în inițierea și progresia remodelării sunt pierderea cardiomiocitelor, modificarea metabolismului energetic, inflamația, stresul oxidativ, degradarea proteinelor contractile, proliferarea sau degradarea colagenului, modificarea transportului calciului și activarea neurohormonală [122]. În același timp, reacțiile imune mediate de inflamație și stresul oxidativ, au un rol important în dezvoltarea fibrozei miocardice și a remodelării cardiace, în timp ce fibroza, ca urmare a leziunilor tisulare legate de procesul inflamator, are un rol crucial în regenerarea miocardului [126-132]. Mai multe studii au demonstrat că țesutul fibrotic contribuie la dezvoltarea aritmiilor de reintrare prin blocarea conductivității electrice, crescând astfel riscul de aritmie și al deceselor subite [122,133]. În același timp, inflamația sistemică, stresul oxidativ cronic și activarea neurohormonală stimulează dezvoltarea continuă a fibrozei miocardice progresive, rezultând deteriorarea funcției ventriculare stângi și instalarea insuficienței cardiace [127-132].

Mai multe studii au demonstrat asocierea dintre fibrilația atrială și insuficiența cardiacă [122-132, 134-136]. În insuficiența cardiacă, dezechilibrul neurohormonal și activarea disfuncțională a sistemului renină-angiotensină-aldosteron pot reprezenta factorii cauzali ai postsarcinii ridicate.

Mai mult, atriul stâng, fiind expus la fibroză și la o întindere crescută, dezvoltă o anomalie structurală care poate intensifica modificarea funcției de conducere atrială și poate contribui la inițierea și perpetuarea fibrilației atriale [134, 137-141].

Recent, fibrilația atrială și insuficiența cardiacă au apărut printre bolile cardiovasculare foarte răspândite care afectează populația generală. Adesea, ele par a fi prezente într-o conjuncție asociată cu o multitudine de diagnostice, iar prezența lor simultană caracterizează o morbiditate și mortalitate amplificată în comparație cu o patologie singulară. Întrepătrunderea celor două boli cardiace poate fi văzută în asemănările dintre mecanism și atitudinea terapeutică, astfel procedurile de tratament orientate spre insuficiență cardiacă pot reprezenta un factor preventiv împotriva dezvoltării fibrilației atriale [134,135].

Insuficiența cardiacă și fibrilația atrială sunt patologii cardiace strâns legate, care se confruntă simultan cu o creștere a prevalenței și a incidenței, având în vedere factorii lor de risc obișnuiți (cum ar fi hipertensiunea arterială, obezitatea, diabetul zaharat, bolile cardiace ischemice, neischemice și valvulare) și mecanismele fiziopatologice similare [134,135]. Mai mult, mediul favorabil produs de modificările în compartimentul extracelular și/sau intracelular al celulelor miocardice, adăugând la disfuncțiile neurohormonale și electrofiziologice, poate duce la dezvoltarea celor două patologii [136,142]. Prezența ambelor condiții se aseamănă cu exactitate unei creșteri a mortalității și a morbidității. Dat fiind că schemele de tratament și strategiile terapeutice împărtășesc o bază comună semnificativă, managementul optim și prompt al tratamentului uneia din boli poate reduce șansele celeilalte de a se instala [136]. Insuficiența cardiacă poate provoca anomalii ale funcției fiziologice a atriului, favorizând astfel apariția fibrilației atriale. Aceste schimbări ale funcției atriale includ iregularități ale nivelului de calciu intracelular, presiuni ridicate de umplere și/sau disfuncții în activitatea autonomă și neuroendocrină [136-143].

Legătura dintre FA și remodelarea ventriculară a fost studiată pe larg. Dovezile actuale sugerează că remodelarea ventriculară poate duce la apariția FA prin mecanisme complexe. În același timp, remodelarea ventriculară a fost corelată cu apariția unei aritmii ventriculare severe [144-146]. Cu toate acestea, până în prezent nu au existat studii care să investigheze asocierea între remodelarea ventriculară, fibrilația atrială și aritmia ventriculară.

3.2 Ipoteză/Obiective

Scopul acestui studiu a fost de a investiga asocierea dintre remodelarea ventriculului stâng, fibrilația atrială și severitatea tahicardiei ventriculare la pacienții cu tulburări de ritm ventricular internați într-o unitate terțiară de îngrijire cardiacă acută.

3.3 Material și metodă

Această cercetare este un studiu observațional, retrospectiv, realizat într-un singur centru, care a inclus 150 de pacienți consecutivi cu tahicardie ventriculară susținută (TVs) sau nesusținută (TVns), internați în Clinica de Cardiologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș, România, în perioada ianuarie 2016 - iunie 2018. Toți pacienții au fost admiși în Unitatea de Supraveghere și Tratament Avansat a Pacientului Critic Cardiac (USTACC), o unitate de nivel 3 pentru tratarea afecțiunilor cardiace acute și au fost transferați în secția de cardiologie cronică imediat ce starea lor clinică a permis acest lucru.

3.3.1 Colectarea datelor

Colectarea datelor a fost efectuată în timpul spitalizării și a inclus datele demografice ale pacienților, caracteristicile clinice, prezența factorilor de risc cardiovascular, istoricul medical, comorbiditățile asociate, analize de laborator (biochimice, hemograma, ionograma), datele imagistice (evaluarea ecocardiografică a funcției și diametrul ventriculului stâng, angiografia coronariană pentru evaluarea arterelor coronare, atunci când este indicată), urmărirea electrocardiografică (tipul tahicardiei ventriculare, alte tulburări de ritm ventricular, aritmii supraventriculare, anomalii ale conducției atrioventriculare și interventriculare) și managementul terapeutic (tratament intervențional și farmacologic). Toți pacienții au fost supuși investigației ecocardiografice utilizând ecocardiograful Vivid E9 XD Clear Vingmed Ultrasound (Horten, Norvegia).

Toți pacienții au semnat un consimțământ informat în scris înainte de includerea în studiu. Procedurile de studiu s-au desfășurat în concordanță cu Declarația de la Helsinki, iar metodologia studiului a fost avizată de comitetul de etică al instituției.

3.3.2 Design-ul studiului

Pentru demararea acestui studiu, populația studiului a fost împărțită în două grupuri, în funcție de prezența sau absența cardiomiopatiei dilatative (CMD). Cardiomiopatia dilatativă a fost definită ca fiind o scădere semnificativă a performanței ventriculului stâng, cu o fracție de ejeție (FE) ventriculară stângă <40%, asociată cu un ventricul stâng mărit, cu un diametru >53 mm la femei și >59 mm la bărbați.

Grupul 1 a inclus 32 pacienți (21,01%) cu CMD, în timp ce lotul 2 a inclus 118 pacienți (78,99%) cu performanță ventriculară normală.

Boala cardiacă ischemică a fost definită ca fiind prezența a cel puțin o leziune semnificativă a arterelor coronare care provoacă o stenoză de minim 75%.

O altă subanaliză a acestui studiu a investigat diferențele dintre caracteristicile clinice ale pacienților cu tahicardie ventriculară susținută (TVs) față de cei cu tahicardie ventriculară nesusținută (TVns) în fiecare grup de studiu. În grupul 1, această subanaliză a inclus 15 (51,72%) pacienți cu TVs și 14 (48,27%) pacienți cu TVns, iar în grupul 2 subanaliza a fost efectuată pentru 43 (39,45%) pacienți cu TVs comparativ cu 66 (60,55%) TVns. Tahicardia ventriculară susținută a fost definită ca fiind o aritmie ventriculară cu o durată mai lungă de 30 secunde sau necesitând intervenție pentru instabilitate hemodinamică, în timp ce tahicardia ventriculară nesusținută a fost definită ca fiind prezența a 3 sau mai multe băți cardiace consecutive cu un interval RR de <600 ms (> 100 băți / min) și cu durată <30 secunde [145,146].

Pacienții care au prezentat TVns urmat de cel puțin un episod de TVs în timpul spitalizării au fost clasificați ca fiind cazuri cu TVs.

De asemenea, a fost investigată asocierea dintre fibrilația atrială și diferite forme de aritmie ventriculară la $n=38$ (25,33%) pacienți cu FA și $n=112$ (74,66%) pacienți cu ritm sinusal.

3.3.2 Analiza statistică

Prelucrarea statistică s-a realizat cu ajutorul softului Graph-Pad Prism 7 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Pentru testarea normalității datelor s-a folosit testul D'Agostino Pearson Omnibus și au fost subsecvent comparate folosind Student T test sau testul Mann-Whitney în funcție de tipul distribuției. Cu ajutorul testului chi pătrat sau alternativele lui în funcție de caz, au fost analizate datele de tip binar, fiind exprimate ca număr și procentaj. Corelațiile dintre variabilele continue au fost analizate prin calcularea coeficientului Spearman sau Pearson când a fost necesar. Analiza multi-variată a fost efectuată pentru a identifica factori predictivi asociați cu riscul FV ce urmează unui episod de TV. Toate testele efectuate au fost cu două terminații, iar semnificația statistică fost setată la un coeficient alfa de 0,05, $p<\alpha$.

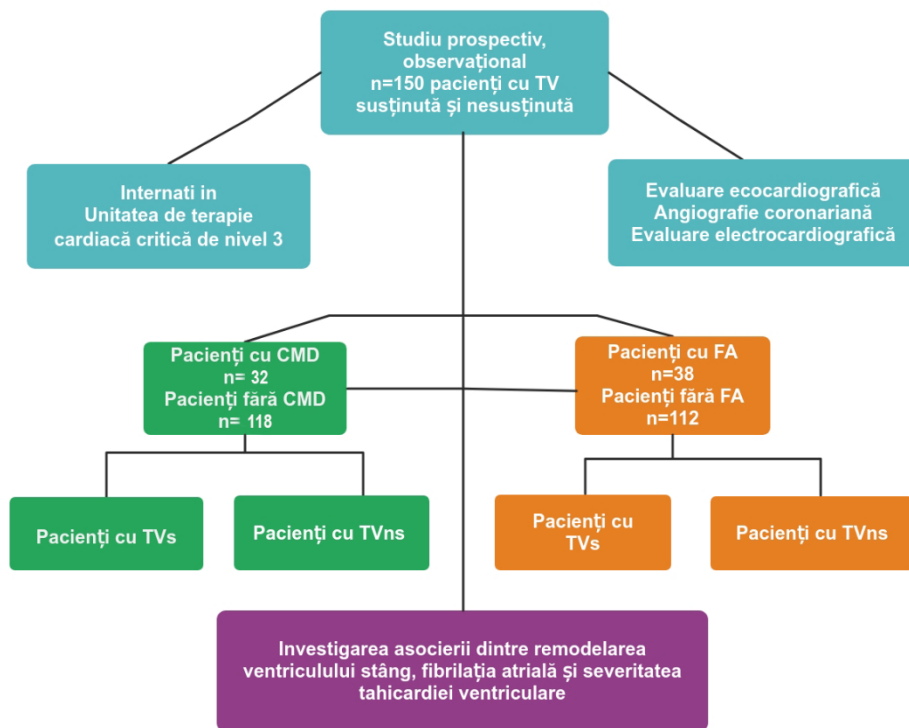


Figura 3.1 Diagrama flowchart a design-ului studiului

3.4 Rezultate

4.3.1 Caracteristicile populației studiului

În perioada ianuarie 2016 - iunie 2018, 150 de pacienți consecutivi (cu vârsta medie de 61,83 +/- 13,98 ani, sexul masculin într-o pondere de 66,6%) cu diferite forme de tahicardie ventriculară au fost incluși în studiu. Caracteristicile clinice ale populației studiului sunt prezentate în Tabelul 3.1.

Tipul de TV a fost TV susținută la 38,66% dintre pacienți, TV nesusținută la 53,33% dintre subiecți și FV în 8% din cazuri, în timp ce 25,33% din populația studiului a prezentat FA coexistentă, 17,33% au avut bloc de ramură stângă și 11,33% au prezentat bloc atrioventricular. Boala coronariană a fost documentată prin angiografie coronariană la 89,33% din populația studiului, iar 56% dintre pacienții studiului au prezentat sindrom coronarian acut.

Tabel 3.1 Caracteristicile generale populației studiului în funcție de prezența cardiomiopatiei dilatative

	Total N=150	Grup 1 – Cu CMD N=32 (21.33%)	Grup 2 – Fără CMD N=118 (78.66%)	P
Vârsta, Medie±SD	61.83±13.98	62.66±14.87	61.61±13.79	0.3
Sex, masculin	100 (66.66%)	20 (62.5%)	80 (67.79%)	0.5
Factori de risc cardiovascular				
Fumător, n (%)	38 (25.33%)	3 (9.37%)	35 (29.66%)	0.02
Hipertensiune arterială, n (%)	98 (65.33%)	13 (40.62%)	85 (72.03%)	0.001
Diabet zaharat, n (%)	29 (19.33%)	7 (21.87%)	22 (18.64%)	0.6
Dislipidemie, n (%)	44 (29.33%)	7 (21.87%)	37 (31.35%)	0.2
Obezitate, n (%)	6 (4%)	2 (6.25%)	4 (3.38%)	0.6
Caracteristici clinice				
Creatinină, Medie±SD	1.09±0.53	1.33±0.97	1.03±0.31	0.03
Fracție de ejeție, Medie±SD	42.39±12.11	29.67±10.02	46.88±9.28	<0.0001
LVEDD, Medie±SD	58.51±9.98	69±9.39	54.91±7.31	<0.0001
NYHA, n (%)	62 (41.33%)	28 (87.5%)	34 (28.81%)	<0.0001
CAD, n (%)	134 (89.33%)	26 (81.25%)	108 (91.52%)	0.09
IMA, n (%)	84 (56%)	11 (34.37%)	73 (61.86%)	0.005
Tipul aritmiei				
TVns, n (%)	80 (53.33%)	14 (43.75%)	66 (55.93%)	0.2
TVs, n (%)	58 (38.66%)	15 (46.87%)	43 (36.44%)	0.2
FV, n (%)	12 (8%)	3 (9.37%)	9 (7.62%)	0.7
FA, n (%)	38 (25.33%)	14 (43.75%)	24 (20.33%)	0.01
Tulburare de conducere				
BAV, n (%)	17 (11.33%)	4 (12.5%)	13 (11.01%)	0.7
Bloc de ramură stângă, n (%)	26 (17.33%)	12 (37.5%)	14 (11.86%)	0.0007

Nu există diferențe semnificative din punct de vedere statistic referitor la vârsta pacienților din cele două grupuri studiate, deși pacienții care au prezentat cardiomiopatie dilatativă au avut vârsta mai înaintată decât pacienții grupului fără CMD (62.66±14.87 versus 61.61±13.79, p=0,3) (Figura 3.2).

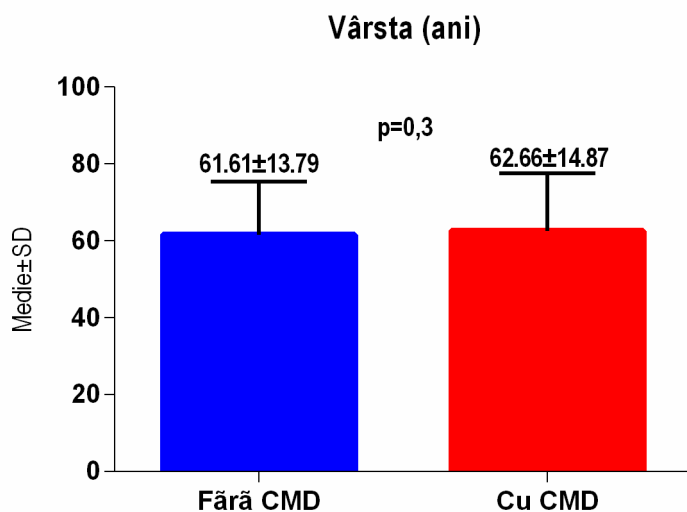


Figura 3.2 Reprezentarea grafică a vârstei în cele două grupuri

4.3.2 Caracteristicile clinice și factorii de risc cardiovascular

Nu au existat diferențe semnificative între grupurile de studiu în ceea ce privește sexul pacienților ($p = 0,5$, Tabel 3.1) prezența diabetului ($p = 0,6$, Figura 3.5), dislipidemiei ($p = 0,2$, Figura 3.6) sau obezității ($p = 0,6$, Figura 3.4). Cu toate acestea, în grupul pacienților cu CMD s-au identificat semnificativ statistic mai puțini subiecți fumători (9,37% față de 29,66%, $p = 0,02$, Figura 3.3) și hipertensivi (40,62% față de 72,03%, $p = 0,001$, Figura 3.7) în comparație cu pacienții cu funcție ventriculară normală.

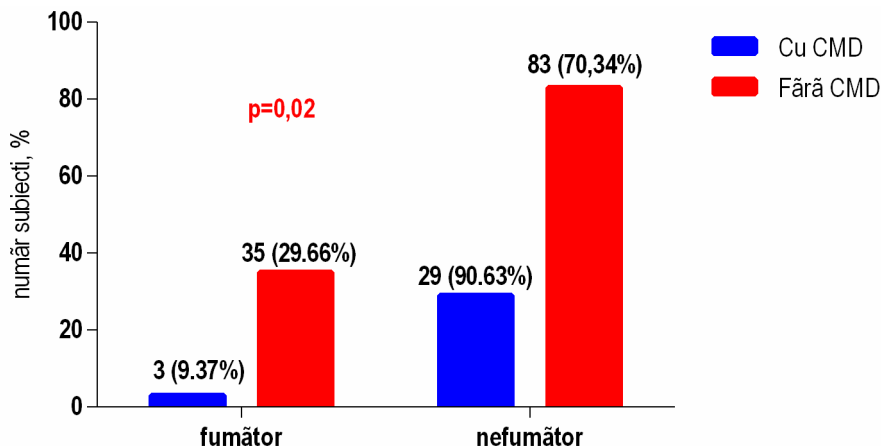


Figura 3.3 Statusul de fumător al pacienților evaluați

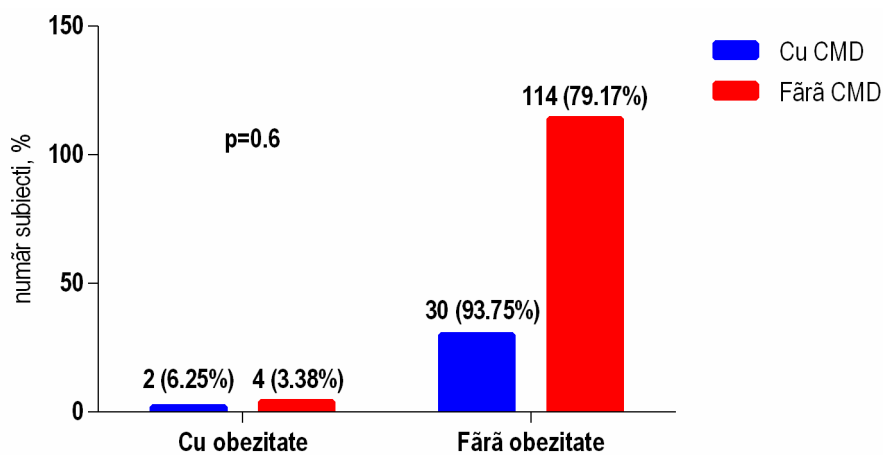


Figura 3.4 Distribuția pacienților care prezintă obezitate

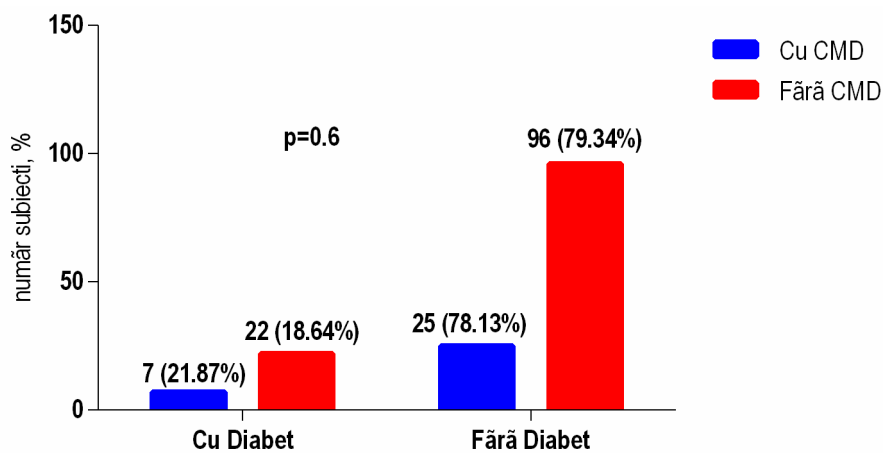


Figura 3.5 Distribuția frecvenței diabetului zaharat în cele 2 grupuri

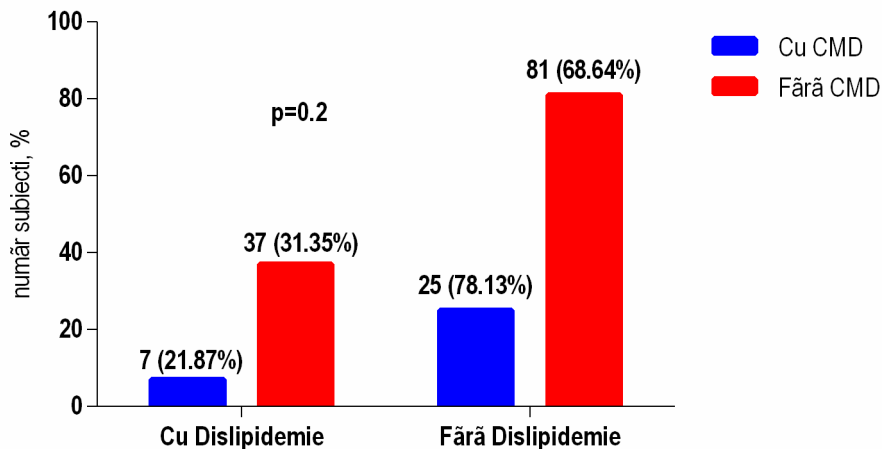


Figura 3.6 Distribuția frecvenței cazurilor de dislipidemie la cele 2 grupuri

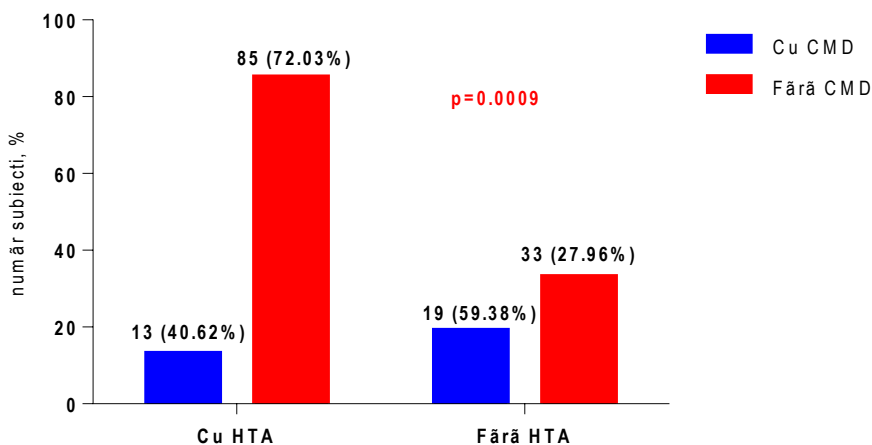


Figura 3.7 Frecvența cazurilor de hipertensiune arterială în ambele loturi

În același timp, pacienții cu CMD au prezentat o stare clinică mai sever influențată, caracterizată printr-o fracție de ejeecție semnificativ mai mică ($p < 0,0001$, Figura 3.10), o incidență mai mare a clasei NYHA avansate (87,5% în NYHA 3 sau 4, comparativ cu 28,81%, $p < 0,0001$, Figura 3.11) și niveluri mai mari de creatinină ($1,33 \pm 0,97$ față de $1,03 \pm 0,31$, $p = 0,03$, Figura 3.8). Boala coronariană a fost prezentă în ambele grupuri, fără nicio diferență semnificativă între loturile de studiu (Figura 3.12), cu toate acestea incidența infarctului miocardic acut (IMA) a fost semnificativ mai mică în grupul CMD (34,37% față de 61,86%, $p = 0,005$, Figura 3.9).

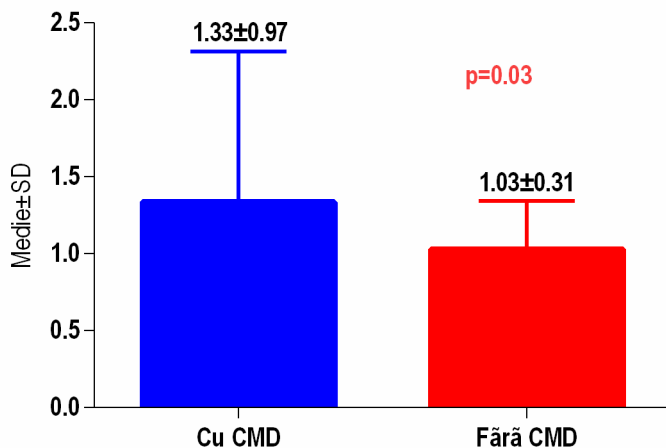


Figura 3.8 Reprezentare comparativă a nivelului creatininei serice

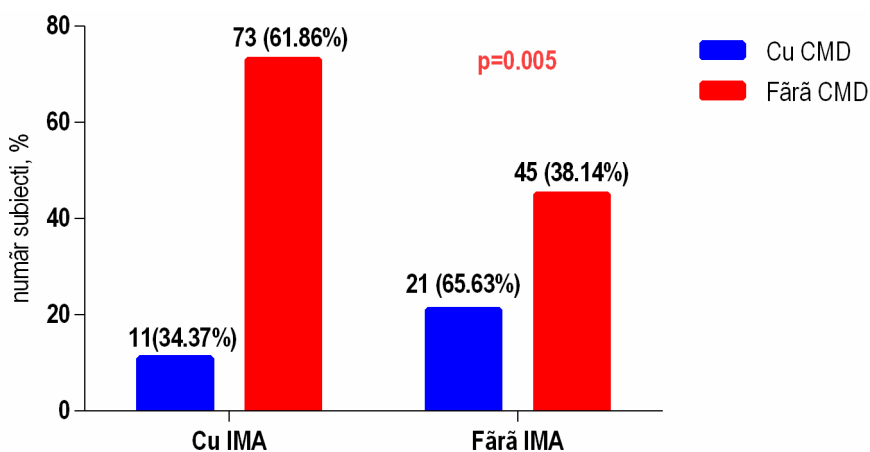


Figura 3.9 Reprezentarea grafică a pacienților cu IMA în loturile studiate

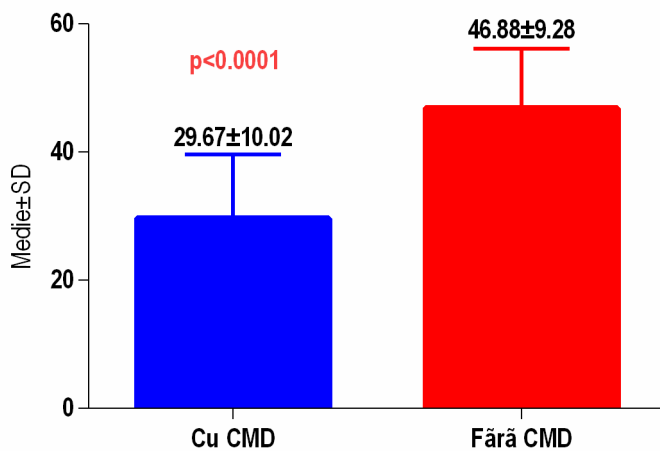


Figura 3.10 Reprezentarea valorii fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) în grupele studiate

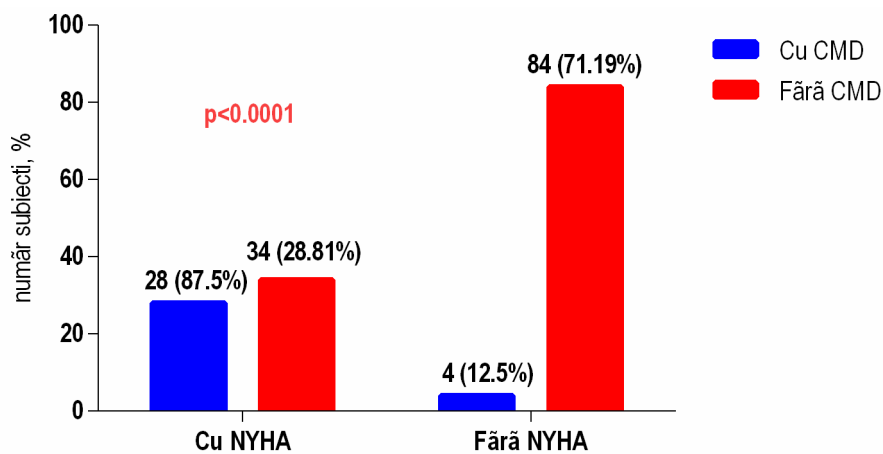


Figura 3.11 Clasa funcțională NYHA, comparație între cele două grupuri

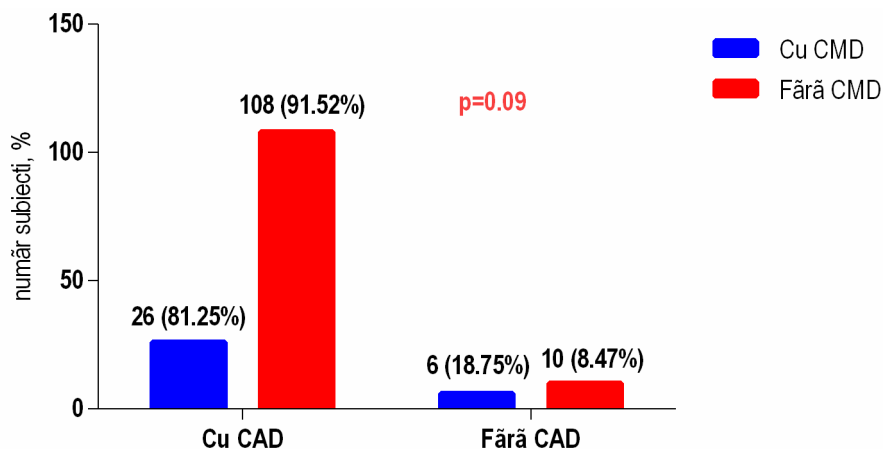


Figura 3.12 Prevența cazurilor cu boală arterială coronariană

4.3.3 Caracteristicile privind remodelarea ventriculului stâng și aritmia cardiacă

Figura 3.13 pune în evidență analiza remodelării ventriculului stâng, care a identificat cavități ventriculare semnificativ mai mari la pacienții cu CMD ($69,0 \pm 9,39$ mm față de $54,9 \pm 7,31$ mm, $p < 0,0001$) față de subiecții care nu au prezentat CMD.

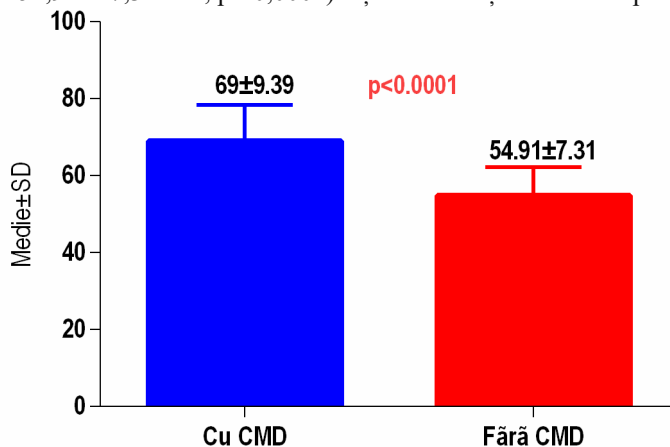


Figura 3.13 Distribuția medie a diametrului diastolic al ventriculului stâng (mm)

Nu au existat diferențe semnificative între grupurile de studiu în ceea ce privește tipul de aritmie ventriculară: TVs (46,87% față de 36,44%, $p = 0,2$, Figura 3.14), TVns (43,75% față de 55,93%, $p = 0,2$, Figura 3.15) sau FV (9,37% față de 7,62 %, $p = 0,7$, Figura 3.16). Cu toate acestea, pacienții cu CMD au prezentat o incidență mai mare de

FA (43,75% față de 22,22%, $p = 0,01$, Figura 3.17) și bloc de ramură stângă (37,5% față de 11,86%, $p = 0,0007$, Figura 3.19).

Interesant de menționat este că tipul de aritmie ventriculară nu a fost asociat cu niciuna dintre variabilele clinice studiate.

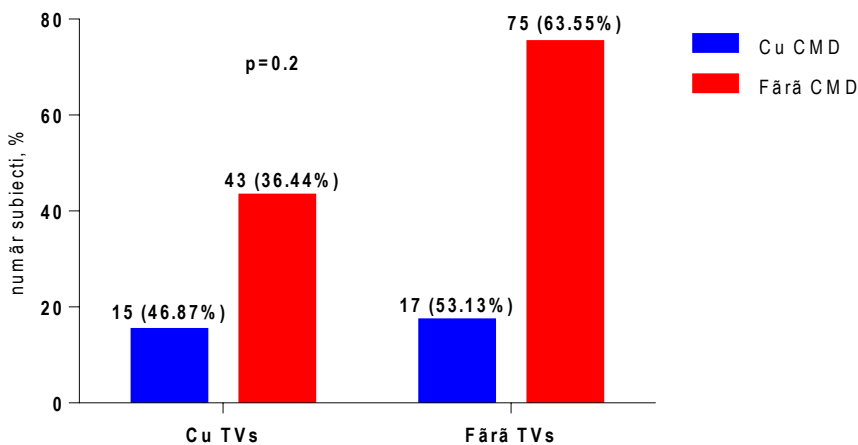


Figura 3.14 Distribuția pacienților care au prezentat TV susținută

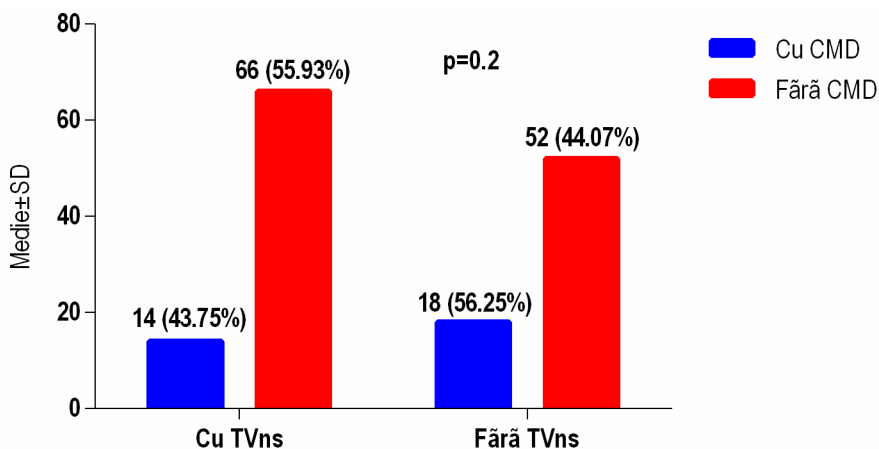


Figura 3.15 Reprezentarea grafică a pacienților care au prezentat TV nesuținută

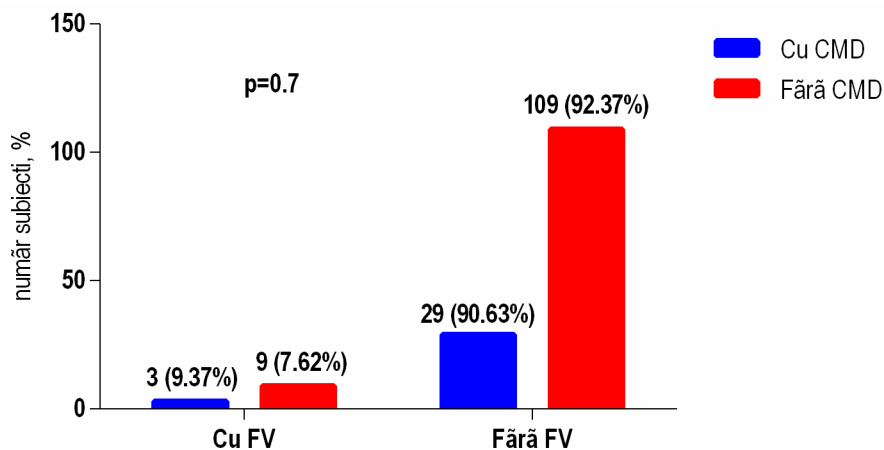


Figura 3.16 Analiza comparativă a numărului de pacienți care au manifestat fibrilație ventriculară

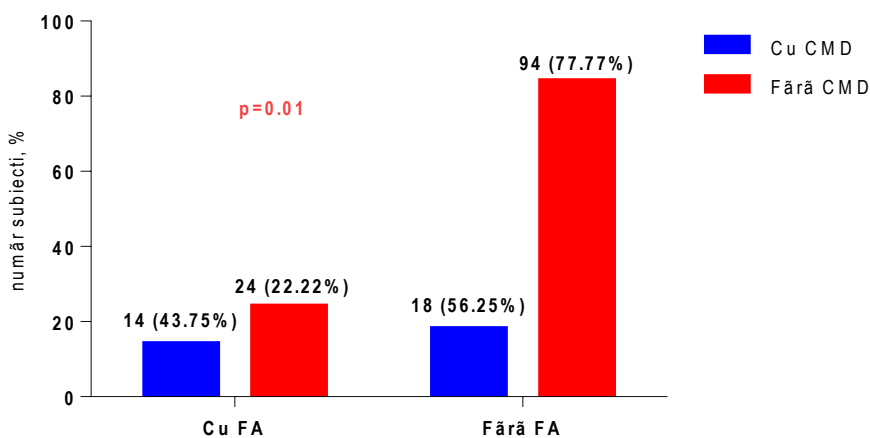


Figura 3.17 Numărul pacienților care au prezentat fibrilație atrială

Distribuția cazurilor cu bloc atrioventricular este evidențiată în Figura 3.18, putându-se observa că nu s-au identificat diferențe semnificative între cele două grupuri studiate, o pondere de 12,5% dintre pacienții cu CMD, respectiv un procent de 11.01% dintre pacienții fără CMD au prezentat bloc atrioventricular.

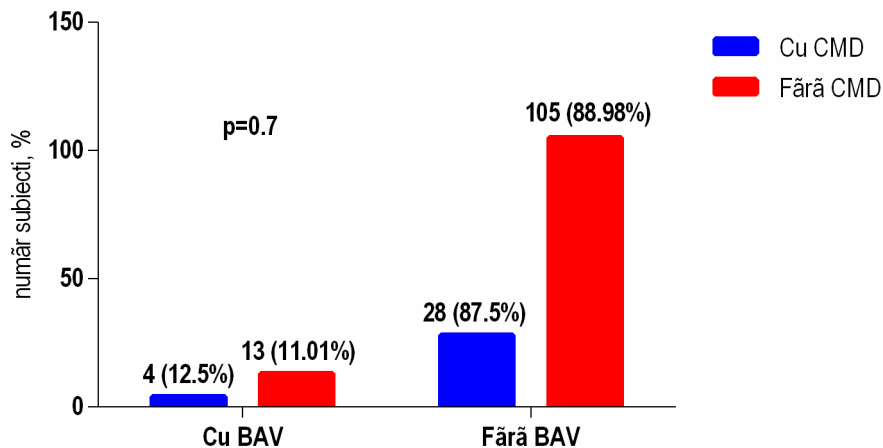


Figura 3.18 Distribuția cazurilor cu bloc atrioventricular

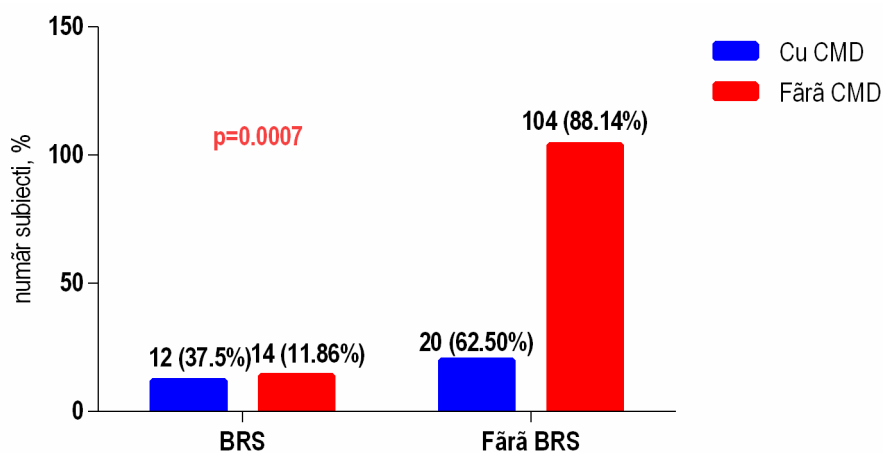


Figura 3.19 Distribuția pacienților care au prezentat bloc de ramură stângă

Analiza subgrupurilor în funcție de tipul de aritmie este prezentată în Tabelul 3.2, care arată că nu există nicio diferență semnificativă în ceea ce privește caracteristicile clinice, istoricul medical, fracția de ejeție, tulburarea de conducere sau remodelarea ventriculară între subgrupurile cu TVs sau TVns, atât în grupurile CMD, cât și fără CMD. Cu o singură excepție, în grupul CMD, subgrupul pacienților cu IMA au prezentat semnificativ mai frecvent TVs decât TVns (53.33% versus 7.14%, $p=0,01$).

Tabel 3.2 Analiza caracteristicilor clinice în subgrupurile TVs versus TVns, în funcție de prezența remodelării ventriculare

	Grup 1 – Cu CMD N=29 (21.01%)			Grup 2 – Fără CMD N=109 (78.99%)		
	TVs, N=15 (51.72%)	TVns, N=14 (48.27%)	P	TVs, N=43 (39.45%)	TVns, N=66 (60.55%)	P
Vârsta, Medie±SD	65.2±12.04	58.43±17.98	0.2	62.81±13.39	61.02±14.45	0.7
Sex, masculin	12 (80%)	7 (50%)	0.1	32 (74.41%)	42 (63.63%)	0.2
Factori de risc cardiovascular						
Fumător, n (%)	3 (20%)	0 (0%)	0.2	16 (37.2%)	16 (24.24%)	0.1
Hipertensiune arterială, n (%)	8 (53.33%)	4 (28.57%)	0.2	32 (74.41%)	49 (74.24%)	>0.9
Diabet zaharat, n (%)	4 (26.66%)	3 (21.42%)	>0.9	9 (20.93%)	12 (18.18%)	0.7
Dislipidemie, n (%)	3 (20%)	3 (21.42%)	>0.9	14 (32.55%)	18 (27.27%)	0.5
Obezitate, n (%)	0 (0%)	1 (7.14%)	0.4	1(2.32%)	3 (4.54%)	>0.9
Caracteristici clinice						
Creatinină, Medie±SD	1.2±0.24	1.47±1.42	0.2	1.05±0.29	1.01±0.32	0.5
Fracție de ejeție, Medie±SD	29.45±13.0	29.3±7.67	0.6	47.37±9.19	47.31±9.42	0.9
LVEDD, Medie±SD	68.7±9.32	68.9±10.44	0.9	54.04±6.55	54.64±7.61	0.7
NYHA, n (%)	12 (80%)	13 (92.85%)	0.5	9 (20.93%)	23 (34.84%)	0.1
CAD, n (%)	13(86.66%)	10 (71.42%)	0.3	38 (88.37%)	62 (93.93%)	0.3
IMA, n (%)	8 (53.33%)	1 (7.14%)	0.01	27 (62.79%)	39 (59.09%)	0.6
Tulburare de conducere						
BAV, n (%)	1 (6.66%)	3 (21.42%)	0.3	2 (4.65%)	9 (13.63%)	0.1
Bloc de ramură stângă, n (%)	3 (20%)	7 (50%)	0.1	7 (16.27%)	4 (6.06%)	0.1

4.3.4 Caracteristicile referitoare la fibrilația atrială, aritmia ventriculară și remodelarea ventriculară

Din totalul populației studiului, o pondere de 25,33% (n=38) au prezentat fibrilație atrială. Caracteristicile clinice ale pacienților cu FA sunt prezentate în Tabelul 3.3.

Pacienții cu FA au fost semnificativ mai în vârstă (67,32 +/- 11,1 față de 59,97 +/- 14,39 ani, p = 0,002, Figura 3.20), au prezentat mai frecvent insuficiență cardiacă clasa NYHA 3 sau 4 (68,42% față de 32,14%, p <0,0001, Figura 3.22) și au avut o

valoarea a FE% semnificativ mai mică ($36,5 \pm 12,82\%$ față de $44,35 \pm 11,28\%$, $p = 0,009$) decât pacienții fără FA (Figura 3.23). Cu toate acestea, amploarea remodelării ventriculului stâng nu a fost semnificativ diferită între pacienții cu sau fără FA, așa cum se arată prin diametrul similar a ventriculului stâng ($61,57 \pm 10,98$ mm față de $57,58 \pm 9,54$ mm pentru LVEDD, $p = 0,1$, Figura 3.21).

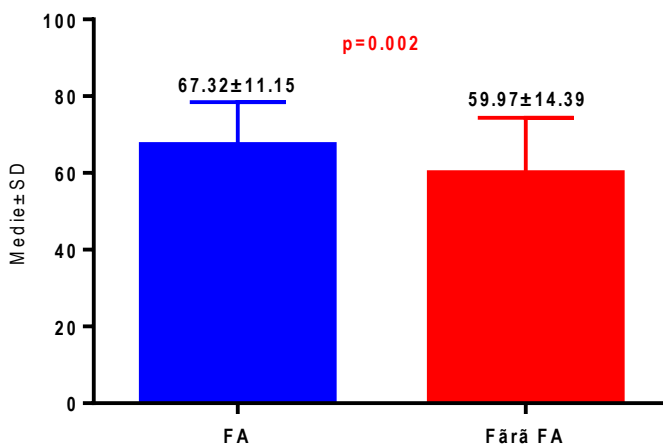


Figura 3.20 Distribuția vârstei pacienților grupați în funcție de FA

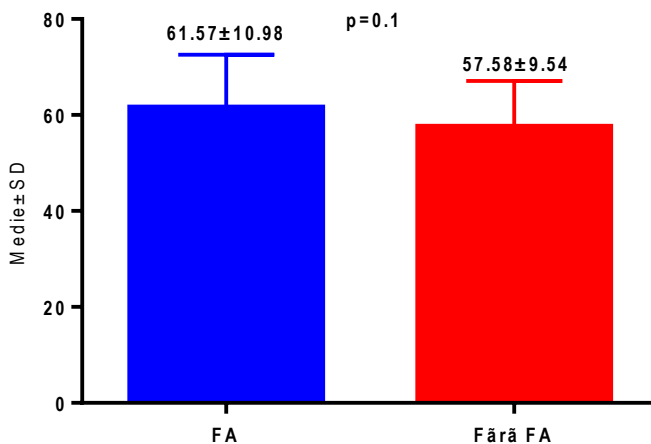


Figura 3.21 Media LVEDD în funcție de FA (mm)

În analiza subgrupului FA a populației de studiu, tipul de tahicardie ventriculară, susținută sau nesusținută (Figura 3.24, Figura 3.25), nu a fost asociat cu niciuna dintre variabilele clinice studiate (Tabelul 3.4). Cu toate acestea, FV a apărut mai frecvent la

pacienții cu FA în comparație cu cei cu ritm sinusal (18,42% față de 4,46%, $p = 0,006$), iar FV a fost singurul tip de aritmie ventriculară asociată cu FA (Figura 3.26).

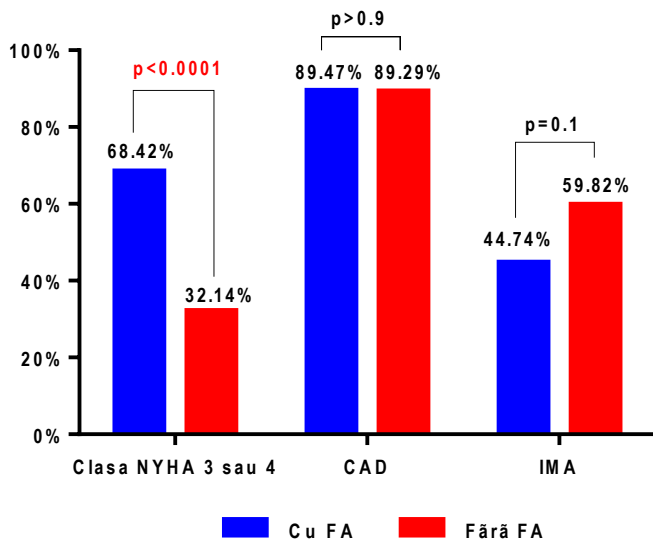


Figura 3.22 Incidența insuficienței cardiace avansate, CAD și IMA la pacienții cu FA față de pacienții fără FA

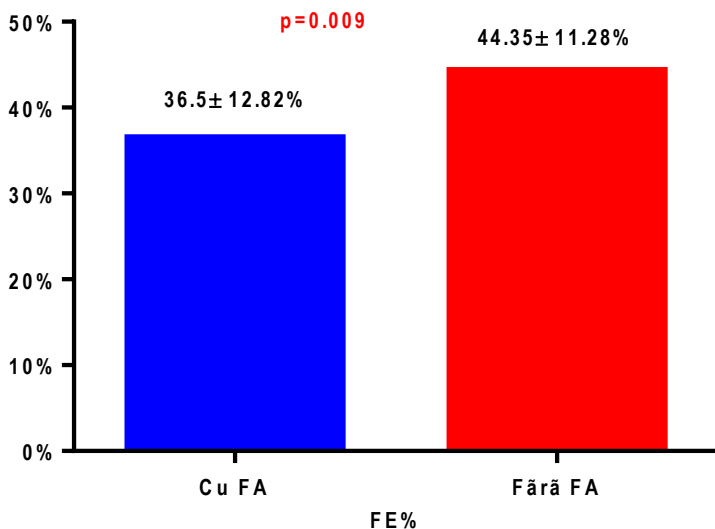


Figura 3.23 Frația de ejeție la pacienții cu FA comparativ cu cei fără FA

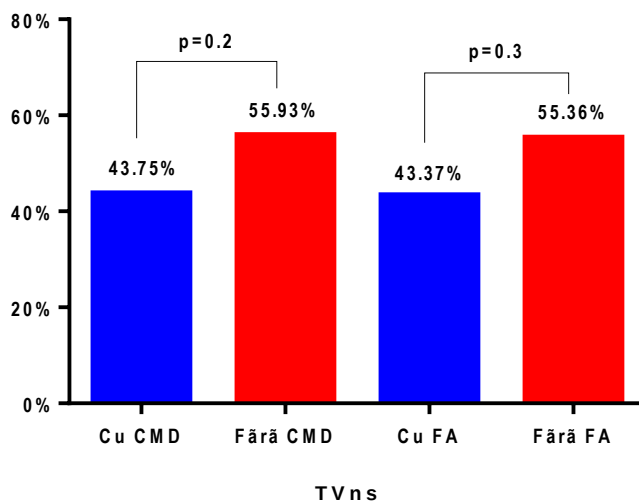


Figura 3.24 Incidența TVns în populația studiată – nu există o asocierie semnificativă între TVns și CMD sau FA

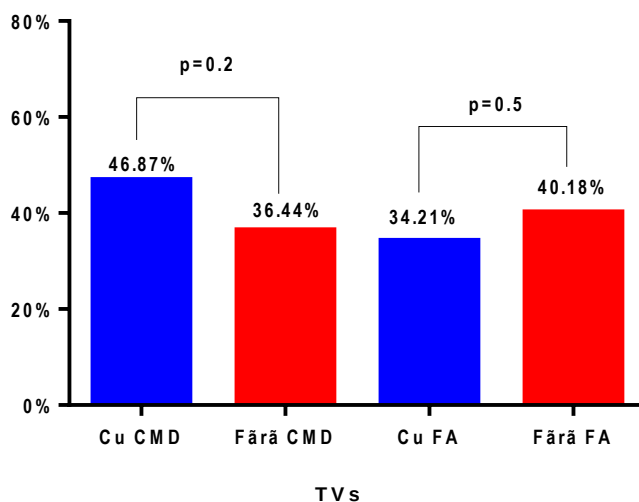


Figura 3.25 Incidența TVs în populația studiată – nu există o asocierie semnificativă între TVs și CMD sau FA

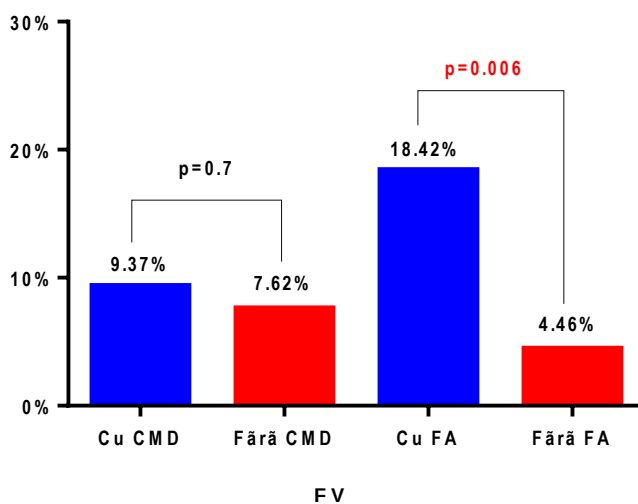


Figura 3.26 Incidența FV în populația studiată – există o asociere semnificativă între FV și FA

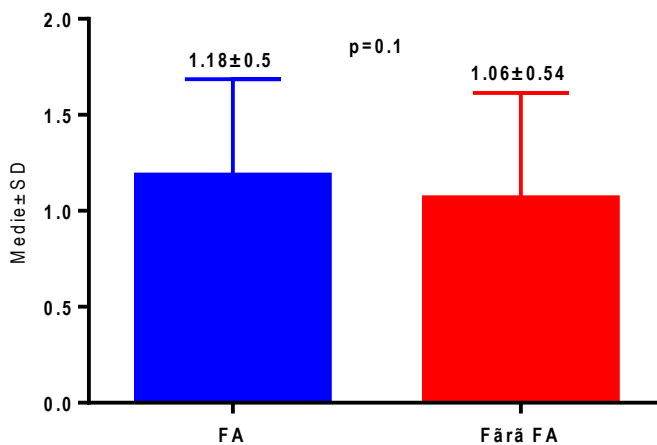


Figura 3.27 Valoarea medie a creatininei în grupurile studiate în funcție de FA

Valoarea medie a creatininei în grupurile studiate în funcție de FA este prezentată în Figura 3.27, din care reiese că nu există diferență semnificativ statistică între cele două grupuri.

Tabel 3.3 Analiza caracteristicilor clinice în subgrupurile TVs versus TVns, în funcție de prezența fibrilației atriale

	Grup 1 – Cu FA N = 38 (25.33%)			Grup 2 – Fără FA N = 112(74.66%)		
	TVs N = 13	TVns N = 18	P	TVs N = 45	TVns N = 62	P
Vârsta, Medie±SD	66±12.13	69.28±9.62	0.4	62.69±13.27	58.03±15.43	0.1
Sex, masculin	11 (84.62%)	11 (61.11%)	0.2	33 (73.33%)	38 (61.29%)	0.1
Factori de risc cardiovascular						
Fumător, n (%)	3 (23.08%)	1 (5.56%)	0.2	16 (35.56%)	15 (24.19%)	0.2
Hipertensiune arterială, n (%)	8 (61.54%)	12 (66.67%)	0.7	32 (71.11%)	41 (66.13%)	0.5
Diabet zaharat, n (%)	3 (23.08%)	6 (33.33%)	0.6	10 (22.22%)	9 (14.52%)	0.3
Dislipidemie, n (%)	2 (15.38%)	3 (16.67%)	>0.9	15 (33.33%)	18 (29.03%)	0.6
Obezitate, n (%)	0 (0%)	2 (11.11%)	0.4	1 (2.22%)	2 (3.23%)	>0.9
Caracteristici clinice						
Creatinină, Medie±SD	1.2±0.34	1.19±0.61	0.2	1.06±0.27	1.07±0.69	0.3
Fracție de ejecție, Medie±SD	31.44±14.92	41.89±11.7	0.1	45.52±10.8	43.76±11.85	0.5
LVEDD, Medie±SD	64.14±12.61	58.11±8.98	0.1	56.66±8.57	57.65±10.42	0.7
NYHA, n (%)	10 (76.92%)	12 (66.67%)	0.6	11 (24.44%)	24 (38.71%)	0.1
CAD, n (%)	10 (76.92%)	17 (94.44%)	0.2	41 (91.11%)	55 (88.71%)	0.7
IMA, n (%)	6 (46.15%)	6 (33.33%)	0.4	29 (64.44%)	34 (54.84%)	0.3
Tulburare de conducere						
BAV, n (%)	0 (0%)	3 (16.67%)	0.2	3 (6.67%)	9 (14.52%)	0.2
Bloc de ramură stângă, n (%)	1 (7.69%)	2 (11.11%)	>0.9	9 (20%)	9 (14.52%)	0.4

Tabel 3.4 Caracteristicile populației în funcție de prezența fibrilației atriale

	Total N = 150	Grup 1 – Cu FA N = 38 (25.33%)	Grup 2 – Fără FA N = 112 (74.66%)	P
Vârsta, Medie±SD	61.83±13.98	67.32±11.15	59.97±14.39	0.002
Sex, masculin	100 (66.66%)	25 (65.79%)	75 (66.96%)	0.8
Factori de risc cardiovascular				
Fumător, n (%)	38 (25.33%)	6 (15.79%)	32 (28.57%)	0.1
Hipertensiune arterială, n (%)	98 (65.33%)	21 (55.26%)	77 (68.75%)	0.1
Diabet zaharat, n (%)	29 (19.33%)	9 (23.68%)	20 (17.86%)	0.4
Dislipidemie, n (%)	44 (29.33%)	9 (23.68%)	35 (31.25%)	0.3
Obezitate, n (%)	6 (4%)	3 (7.89%)	3 (2.68%)	0.1
Caracteristici clinice				
Creatinină, Medie±SD	1.09±0.53	1.18±0.5	1.06±0.54	0.1
Fracție de ejeție, Medie±SD	42.39±12.11	36.5±12.82	44.35±11.28	0.009
LVEDD, Medie±SD	58.51±9.98	61.57±10.98	57.58±9.54	0.1
NYHA, n (%)	62 (41.33%)	26 (68.42%)	36 (32.14%)	<0.0001
CAD, n (%)	134 (89.33%)	34 (89.47%)	100 (89.29%)	>0.9
IMA, n (%)	84 (56%)	17 (44.74%)	67 (59.82%)	0.1
Tipul aritmiei				
TVns, n (%)	80 (53.33%)	18 (43.37%)	62 (55.36%)	0.3
TVs, n (%)	58 (38.66%)	13 (34.21%)	45 (40.18%)	0.5
FV, n (%)	12 (8%)	7 (18.42%)	5 (4.46%)	0.006
FA, n (%)	NA	NA	NA	NA
Tulburare de conducere				
BAV, n (%)	17 (11.33%)	4 (10.53%)	13 (11.61%)	>0.9
Bloc de ramură stângă, n (%)	26 (17.33%)	6 (15.79%)	20 (17.86%)	0.7

4.3.5 Analiza multivariată a predictorilor FV în populația studiului

Analiza multivariată a predictorilor pentru apariția FV în populația studiului a identificat coexistența FA (OR = 4,8, p = 0,01) și prezența unui bloc de ramură stângă (OR = 3,9, p = 0,03) ca fiind cei mai puternici predictorii pentru degenerarea TV în FV la pacienții internați cu TVs sau TVns într-o unitate de terapie intensivă cardiacă, cu o putere de predicție superioară prezenței bolii arteriale coronariene (OR = 1,3, p = 1), IMA (OR

= 2,5, $p = 0,2$), CMD (OR = 1,2, $p = 0,7$), IC clasa NYHA II sau IV (OR = 1,22, $p = 0,6$) sau TV susținută (OR = 1,3, $p = 0,7$) (Tabelul 4.5).

Tabel 4.5 Analiza multivariată a predictorilor pentru FV la pacienții cu TV

Caracteristici	OR (95% CI)	P
Boală arterială coronariană	1.34 (0.1-11.1)	1
Infarct miocardic acut	2.5 (0.6 – 9.7)	0.2
Fibrilație atrială	4.8 (1.4 – 16.2)	0.01
Bloc atrioventricular	1.6 (0.3 – 8.2)	0.6
Bloc de ramură stângă	3.9 (1.1- 13.7)	0.03
Tahicardie ventriculară nesusținută	0.7 (0.2 – 2.3)	0.7
Tahicardie ventriculară susținută	1.37 (0.4 – 4.4)	0.7
Cardiomiopatie dilatativă	1.25 (0.3 – 4.9)	0.7
Clasa NYHA 3 sau 4	1.22 (0.3 – 8.2)	0.6

3.5 Discuții

Tulburările de ritm ventricular reprezintă principalele cauze ale deceselor cardiace subite, fiind mai frecvent întâlnite la pacienții cu boli cardiace structurale și cu funcția ventriculară stângă afectată. Boala coronariană ischemică și infarctul miocardic cu cicatrizare ulterioară pot duce, de asemenea, la o tahicardie ventriculară susținută, declanșată de reintrare ca principal mecanism electrofiziologic [147]. Pe de altă parte, tahicardia ventriculară nesusținută poate apărea și în condiții normale structurale de sănătate ale inimii sau în boli cardiace severe, fiind asociată cu un prognostic mai rău [148].

Aritmiile ventriculare, variind de la extrasistolele ventriculare la TVns, TVs sau fibrilație ventriculară, sunt mai susceptibile de a provoca moartea subită cardiacă, dacă apar în contextul ischemiei miocardice, în special la populația în vârstă [149,150].

În populația noastră de studiu, marea majoritate a subiecților (89,33%) au prezentat boală coronariană ischemică la angiografie coronariană invazivă și o proporție semnificativă a fost internată cu diferite forme de sindroame coronariene acute.

3.5.1 Remodelarea ventriculului stâng, cardiomiopatia dilatativă și aritmia ventriculară

Analiza grupului principal de studiu nu a evidențiat diferențe între pacienții cu sau fără cardiomiopatie dilatativă în raport cu caracteristicile demografice sau factorii de risc cardiovascular. Așa cum era de așteptat, pacienții cu CMD au prezentat fracția de ejeție a ventriculului stâng semnificativ mai scăzută (%), clasa NYHA mai ridicată și rate mai mari de afectare a funcției renale, dar în comparație cu pacienții non-CMD, au fost mai puțin susceptibili să prezinte IMA, în ciuda lipsei vreunei diferențe semnificative în ceea ce privește prezența de boală arterială coronariană. Aceasta ar putea indica o etiologie non-ischemică alternativă a CMD [151,152]. Cu toate acestea, deoarece etiologia nu a fost investigată în studiul de față, această observație rămâne speculativă.

Nu s-a identificat nicio diferență semnificativă între grupurile cu CMD și non-CMD în ceea ce privește tipul de aritmii ventriculare ($p=0,7$); cu toate acestea, pacienții cu CMD au prezentat rate mai mari de fibrilație atrială ($p=0,01$) și bloc de ramuri stângă ($p=0,0007$), ambele putând fi apărut fie ca o cauză, fie ca o consecință a cardiomiopatiilor dilatative. O cauză rară de bloc de ramură stângă asociată cu TV este tahicardia reentrantă a ramurilor stângi, care apare în mod obișnuit la pacienții cu boli cardiace structurale, dar majoritatea cazurilor raportate au inclus subiecți cu CMD de natură ischemică și non-ischemică [153,154].

Pacienții cu infarct miocardic acut prezintă un risc ridicat de a dezvolta TV susținută în perioada de peri-infarct, din cauza automatismul anormal, a circuitelor de reintrare, a depolarizării întârziate și a repolarizării eterogene [155]. În prezent, cel mai puternic predictor pentru moartea cardiacă subită în urma unui infarct miocardic acut este considerată a fi fracția de ejeție a ventriculului stâng, care este, de asemenea, unul dintre principalele criterii de decizie către implantarea unui defibrilator intracardiac [156,157].

3.5.2 Fibrilația atrială și riscul de aritmie ventriculară

O subanaliză a acestei cercetări a urmărit investigarea efectului fibrilației atriale asupra apariției TVs și respectiv a TVns. Așa cum era de așteptat, pacienții care au prezentat aritmie supraventriculară au fost mai în vârstă, cu un status clinic mai sever modificat și cu FE mai scăzută.

Interesant este că gradul de remodelare a ventriculului stâng nu a diferit între pacienții cu și fără FA, ceea ce ar putea ridica mai multe întrebări cu privire la cauza fibrilației atriale în această populație de studiu, precum și longevitatea acesteia. Fibrilația atrială cu un răspuns ventricular rapid de peste 100 de bătăi pe minut a fost incriminată ca fiind una dintre cauzele cardiomiopatiei induse de tahicardie. Această afecțiune se caracterizează printr-o remodelare cardiacă reversibilă datorită creșterii ritmului cardiac și a presiunilor de umplere ulterioare, ceea ce duce la scăderea contractilității, reducerea debitului cardiac și activarea neuro-hormonală [158,159].

Scăderea ulterioară a performanței ventriculului stâng, asociată cu activarea neuro-hormonală crescută ar putea reprezenta o cauză a aritmiilor ventriculare, declanșând un ciclu vicios în care fenomenul „FA generează FA” ar putea fi transpus în regiunea ventriculară: „FA generează TV/FV” [160,161,162].

În plus, subiecții cu FA au avut o probabilitate semnificativ mai mare de a dezvolta fibrilație ventriculară comparativ cu cei în ritm sinusal. Mai mult, în analiza multivariată, cei mai puternici predictori pentru dezvoltarea fibrilației ventriculare la pacienții internați cu TVs sau TVns au fost: prezența fibrilației atriale sau a blocului de ramură stângă.

În protocolul de studiu propus și realizat de Korodi Sz. și colab. [163] se evidențiază că există o serie de factori de risc care determină dezvoltarea și reapariția fibrilației atriale după izolarea venelor pulmonare, cum ar fi remodelarea atrială dreaptă și stângă, grăsimea epicardică, disfuncția ventriculară stângă și fibroza miocardică cauzată de inflamația atrială locală, având ca și obiective: identificarea subpopulației pacienților cu FA, care pot beneficia cel mai mult de procedurile costisitoare de izolare a venelor pulmonare, bazate pe un panou complex de biomarkeri, precum și noi biomarkeri de imagistică tridimensională. Va identifica cei mai relevanți biomarkeri care pot servi ca predictori pentru menținerea ritmului sinusal în timpul urmăririi, după ablația cu radiofrecvență a FA.

Un alt studiu condus de Korodi Sz. și colab. [164] se adresează aceleași ipoteze care încearcă să elucideze impactul fibrozei miocardice mediate de inflamație asupra riscului de reapariție după ablația cu radiofrecvență a FA, urmărind validarea biomarkerilor inflamatori și a fibrozei miocardice ca predictori pentru reapariția FA.

Un studiu realizat de Link MS și colab. a constatat că la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică, apariția tahiaritmiei ventriculare a fost precedată de ritmuri supraventriculare rapide, incluzând fibrilația atrială cu răspuns ventricular rapid. Explicația posibilă pentru această observație s-ar putea baza pe stimularea simpatică crescută care declanșează aritmia supraventriculară, conducând la TV sau FV [165].

Mai multe rapoarte de caz au indicat, de asemenea, ca la pacienții cu defibrilatoare intracardiace implantate pentru tahiaritmii ventriculare, episoadele paroxistice de fibrilație atrială au declanșat mai multe episoade de tahicardii ventriculare susținute sau nesusținute, având ca și consecință livrarea consecutivă a terapiei cu șoc intracardiac [166-168]. Toate aceste observații sunt în concordanță cu rezultatele studiului nostru, care sugerează că la pacienții cu tahicardie ventriculară susținută sau nesusținută, coexistența FA sau bloc de ramură stângă crește riscul de degenerare a TV în FV. Conform cunoștințelor autorului acestei cercetări, acesta este primul studiu care raportează o legătură directă între remodelarea ventriculului stâng, fibrilația atrială, tulburările de conducere și apariția aritmiei ventriculare severe.

În acest studiu, toate datele au fost colectate doar în timpul spitalizării pentru evenimentul index și nu există date de urmărire procesate până în prezent pentru a evalua riscul de recurență TV sau incidența aritmiei ventriculare maligne în perioada de urmărire. Colectarea datelor follow-up, în prezent se află în curs de desfășurare, și va contribui la dezvoltarea ulterioară a studiului actual.

3.6 Concluzii

Prezentul studiu a demonstrat că la pacienții internați într-o unitate de terapie intensivă cardiacă și care prezintă orice tip de tahicardie ventriculară, prezența remodelării ventriculare este asociată cu o incidență mai mare de tulburări de conducere și fibrilație atrială, dar nu cu un model mai sever de aritmie ventriculară.

În același timp, fibrilația atrială și blocul de ramură stângă par să reprezinte cei mai puternici predictori pentru degenerarea tahicardiei ventriculare în fibrilație ventriculară, independent de tipul tahicardiei ventriculare.

4. Studiul 2: Impactul remodelării atriale mediate de țesutul adipos epicardic asupra riscului de recurență a fibrilației atriale după ablația cu radiofrecvență

4.1 Introducere

Fibrilația atrială prezintă o prevalență din ce în ce mai mare, fiind în prezent cel mai frecvent tip de aritmie supraventriculară și reprezintă o povară semnificativă pentru sistemul de sănătate. În majoritatea cazurilor, țesutul miocardic situat la nivelul venelor pulmonare reprezintă originea FA. Până în momentul actual, fiziopatologia FA este încă incomplet înțeleasă, mai multe studii sugerând că procesele profibrotice și inflamatorii pot juca un rol crucial în dezvoltarea FA [169]. Până la momentul actual rata de succes a ablației nu este foarte satisfăcătoare, având valori de 70% în cazul subiecților cu fibrilație atrială paroxistică și 50% la subiecții cu fibrilație atrială persistentă. Recurența fibrilației atriale încă rămâne o problemă majoră după procedura de ablație cu radiofrecvență datorită înrăutățirii calității vieții prin episoadele recurente simptomatice, spitalizări repetate și consecutiv costuri crescute pentru managementul terapeutic al acestor pacienți. În consecință, există un interes clinic remarcabil pentru identificarea unor factori predictivi pentru succesul procedurii de ablație cu radiofrecvență, fiind necesară crearea unui management terapeutic individualizat fiecărui pacient în parte.

Câțiva factori de risc pentru apariția și reapariția fibrilației atriale au fost descriși în literatura de specialitate, inclusiv diametrul atriul stâng, disfuncția ventriculului stâng, cantitatea de țesut adipos epicardic care înconjoară structurile cardiace sau fibroza miocardică [170]. Cu toate acestea, relația dintre fibroza miocardică mediată de inflamație și recurența FA după procedura de ablație prin cateter cu radiofrecvență nu a fost elucidată până acum [171].

În continuare, vor fi prezentate rezultatele prezentului studiu de cohortă unic realizat într-un singur centru, care urmărește să investigheze impactul remodelării atriale mediate de țesutul adipos epicardic asupra riscului de recurență a FA în urma efectuării procedurii de ablație cu radiofrecvență.

4.2 Ipoteză/Obiective

Obiectivul principal al studiului a fost de a investiga corelația dintre gradul de remodelare atrială cuantificat prin tomografie computerizată și riscul de recurență a FA după efectuarea procedurii de ablație prin cateter cu radiofrecvență. Obiectivul secundar al studiului a fost investigarea corelației dintre remodelarea structurală a atriului stâng și

drept, a volumului țesutului adipos epicardial și comorbidităților asociate la pacienții cu FA, care au fost supuși procedurii de ablație prin cateter și impactul acestora asupra rezultatelor pe termen lung.

4.3 Material și metodă

4.3.1 Design-ul studiului

Acesta este un studiu clinic prospectiv, non-randomizat, de cohortă, realizat într-un singur centru pentru a investiga relația dintre caracteristicile clinice și remodelarea atrială mediată de țesutul adipos epicardic și riscul de recurență a fibrilației atriale în urma procedurii de ablație cu radiofrecvență.

Metodologia studiului a fost avizată de Comitetul de Etică pentru Cercetări Științifice al Universității de Medicină și Farmacie din Târgu Mureș (certificat de omologare: 346/13.12.2017) și de Comitetul de Etică pentru Cercetări Științifice al Centrului Medical Cardio Med (certificat de aprobare 28/10.06.2018). Toate procedurile de studiu sunt conforme cu Declarația de la Helsinki din 1975, iar toți pacienții au semnat un consimțământ informat și au fost verificați în funcție de criteriile de includere și excludere înainte de înscrierea în studiu.

4.3.2 Populația studiului

Studiul a inclus un număr de 24 de subiecți cu FA eligibili pentru procedura de ablație prin cateter cu radiofrecvență. Markerii imagistici și analizele de laborator, cum ar fi: HLG, uree, creatinină, glicemie, acid uric, lipidograma, ionograma etc, au fost determinate în primele 24 ore după procedura de ablație. Anatomia venelor pulmonare, volumele atriale și cantitatea de țesut adipos epicardic au fost evaluate și cuantificate cu tehnica imagistică tomografie computerizată.

Toți acești parametri au fost cercetați la pacienții cu ablație prin radiofrecvență a FA, care au fost împărțiți în două grupuri:

-  grupul 1 - subiecți care au dezvoltat recurența FA la 1 an.
-  grupul 2 - subiecți fără recurența FA la 1 an.

La toți pacienții, au fost determinați următorii biomarkeri: HLG, uree, creatinină, glicemie, acid uric, lipidograma, ionograma la 24 ore și la 1 an după procedură, volumul atriului stâng și drept la momentul inițial +/- 7 zile și cantitatea de țesut adipos epicardic care înconjoară cordul la momentul inițial +/- 7 zile.

Studiul s-a desfășurat pe o perioadă de 2 ani, în care pacienții au fost examinați la început și au fost urmăriți pentru recurența fibrilației atriale.

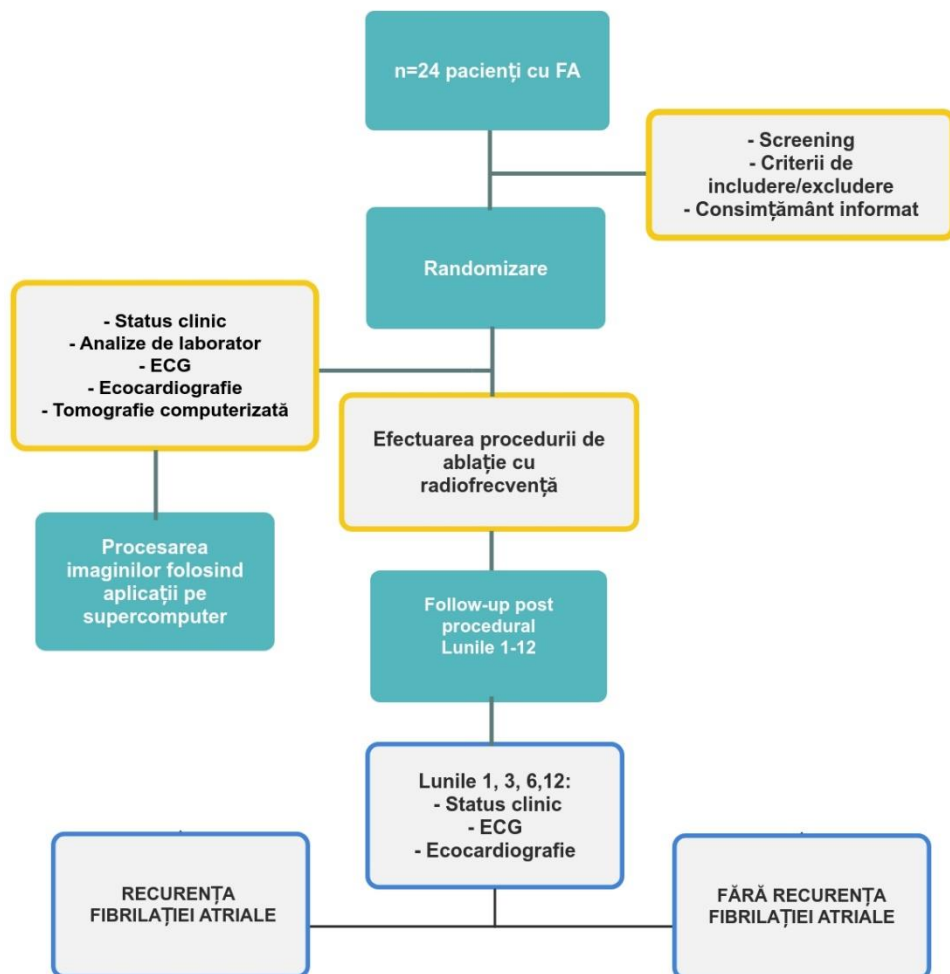


Figura 4.1 Diagrama flowchart a studiului

Criterii de includere:

- ✚ Pacienții cu FA non-valvulară paroxistică sau persistentă, care sunt supuși procedurii de ablație cu radiofrecvență, fie prin sistem de mapping electroanatomic 3D;
- ✚ Capacitatea de a oferi consimțământul informat;
- ✚ Pacienții cu vârsta de cel puțin 18 ani;

Criterii de excludere:

- ✚ Pacienți cu FA valvulară;
- ✚ Pacienții cu sindrom coronarian acut în ultimele 30 de zile;
- ✚ Pacienții la care se presupune că FA este cauzată de hipertireoză;
- ✚ Pacienți cu FA persistentă sau permanentă de lungă durată;
- ✚ Refuzul sau incapacitatea de a oferi consimțământul informat;
- ✚ Alergie la mediul de contrast cu iod;
- ✚ Contraindicații absolute sau relative pentru imagistica prin CT;
- ✚ Sarcina sau alăptarea;
- ✚ Femeile cu potențial fertil în absența unui tratament contraceptiv;
- ✚ Insuficiență renală (creatinină mai mare de 1,5 mg / dL) sau insuficiență renală care necesită dializă;
- ✚ Malignitate activă sau malignitate în ultimii 5 ani înainte de înscriere în studiu;
- ✚ Condiții asociate cu o speranță de viață estimată sub 2 ani;

4.3.3 Procedurile de studiu și evaluarea rezultatelor

Următoarele informații au fost colectate de la toți pacienții: caracteristicile demografice, istoricul medical și constatări ale examinărilor fizice, factori de risc cardiovascular. ECG convențională a fost efectuată la fiecare pacient la momentul inițial, și la 1, 3, 6, 12 luni în cadrul vizitelor de urmărire/control postprocedural.

Hemograma și analizele biochimice au fost evaluate la laboratorul central al Spitalului Clinic Județean de Urgență din Tîrgu Mureș, conform practicii clinice de rutină, la momentul inițial.

Ecocardiografie transtoracică 2D. Toți pacienții au fost supuși ecocardiografiei transtoracice cu înregistrarea simultană a ECG la începutul procedurii și la un an după procedura de ablație.

Evaluarea ecocardiografică s-a realizat cu un echipament ecocardiografic Vivid E9 (General Electric Vingmed Ultrasound, Horten, Norvegia), în repaus, în poziția de decubit lateral. Imaginile standard în mod M, două dimensiuni și Doppler au fost achiziționate conform standardelor Societății Americane de Ecocardiografie. Volumele ventriculare stânga și fracția de ejeție au fost cuantificate și calculate conform regulii Simpson, folosind imagini dobândite în planul apical cu 4 camere. Toate măsurătorile au fost calculate pentru cel puțin 3 cicluri cardiace.

Tomografia computerizată cardiacă cu substanță de contrast. Investigarea imagistică s-a realizat prin multi-slice 128 Somatom Sensation CT (Siemens, Erlangen, Germania) cu administrarea dinamică (5 ml/s) a 100 ml substanță de contrast (Iopamiro 370), urmată de administrarea a 100 ml de ser fiziologic. Datele și imaginile obținute au fost transferate la o stație de lucru (Siemens, Erlangen, Germania) care a permis procesarea datelor.

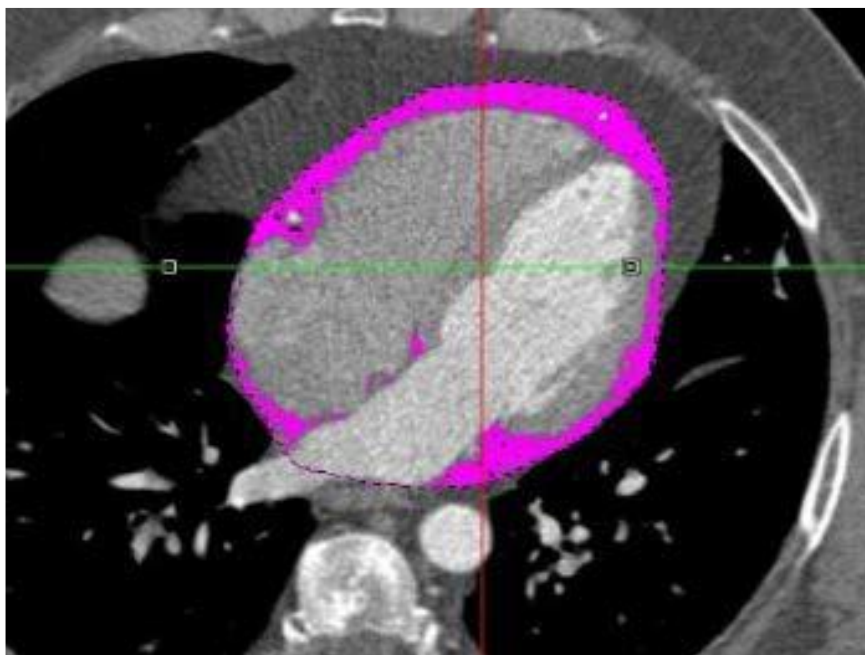


Figura 4.2 Cuantificarea țesutului adipos epicardic folosind tomografia computerizată

Protocolul de ablație. Pentru abordul venos s-a utilizat tehnica Seldinger, cu o teacă de 7 French poziționată la nivel venos femural stâng (prin care s-a montat cateterul de diagnostic decapolar la nivelul sinusului coronar) și 2 teci de 8 French la nivelul venei femurale drepte.

Puncția septului interatrial (puncție transseptală) a fost ghidată imagistic prin ecocardiografie transesofagiană. Înainte de începerea procedurii s-a administrat 5000 până la 7500 U heparină nefracționată în bolus, ulterior în infuzie continuă cu ajustarea dozei în funcție de timpul de coagulare activată (ACT), care a fost determinat la fiecare 15-30 de minute.

La efectuarea ablației cu radiofrecvență, prin tecile poziționate la nivelul venei femurale drepte, o teacă lungă rigidă a fost utilizată pentru plasarea cateterului duodecapolar (Lasso) pentru efectuarea hartei electro-anatomice tridimensionale atrială și o altă teacă lungă flexibilă pentru plasarea cateterului de ablație irigat de 3.5 mm (contact force-sensing). Pe parcursul întregii proceduri s-a practicat spălare cu soluție salină heparinizată continuă la nivelul tecilor lungi. Harta electro-anatomică tridimensională a fost reconstruită folosind sistemul EnSite™ NavXTM, Model EE3000 (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA), și îmbunătățită prin fuziunea cu imaginile obținute prin tomografie computerizată cardiacă. După inserarea cateterului mapping în ostiumul venei pulmonare (VP), ablația prin cateter cu radiofrecvență a fost realizată în vederea izolării electrice a venelor pulmonare. Procedura a constat în aplicarea locală a unei energii de 30 W la o presiune de 10-30 g, cu o temperatură de 50 de grade Celsius, cu un cateter irigat (5-20 ml/min), contact-force sensing, poziționat la nivelul ostiumului venei pulmonare. Procedura de ablație a fost considerată de succes în cazul în care au fost eliminate la nivelul atrului toate potențialele electrice provenind de la nivelul venelor pulmonare, sau a existat un bloc electric complet între miocardul atrial și venele pulmonare.

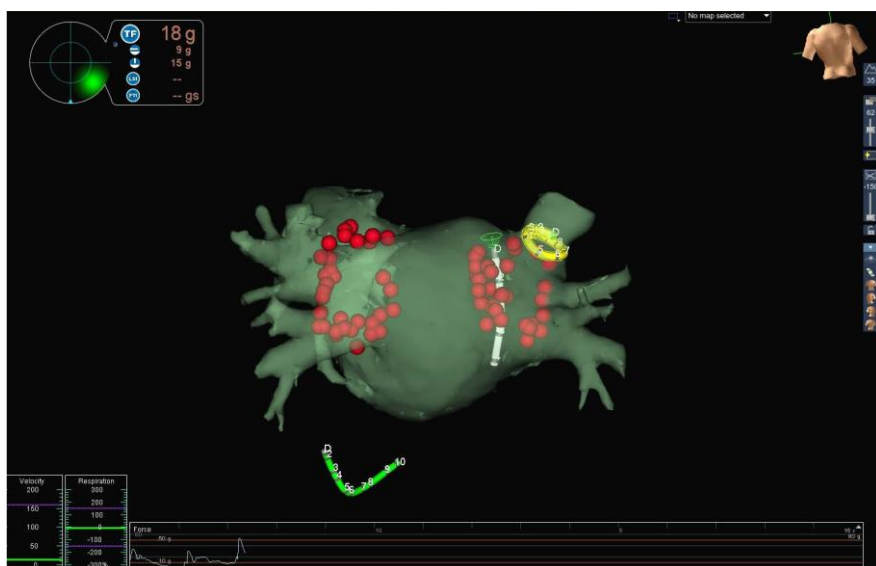


Figura 4.3 Harta electroanatomică tridimensională fuzionat cu CT atrului stângi. Vedere postero-anterioară a atrului stâng în timpul ablației FA. Punctele roșii reprezintă puncte de ablație în jurul ostiei venelor pulmonare drepte și stângi. Cateterul galben este cateterul Lasso, care este poziționat în interiorul venei pulmonare superioare drepte. Cateterul alb este cateterul de ablație. Cateterul verde este plasat în sinusul coronarian.

4.3.5 Prelucrarea statistică

Prelucrarea statistică a fost realizată folosind softul statistic GraphPad Prism Version 7 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Testul D'Agostino Pearson Omnibus a fost utilizat pentru testarea normalității distribuției variabilelor continue. De asemenea, pentru compararea variabilelor s-au utilizat testele t Student și testul Mann-Whitney, după caz. Testul Chi pătrat a fost folosit pentru analizarea datelor binare. Datele sunt prezentate de Medie+/-Deviație Standard, numere și procente. Toate testele utilizate au fost cu două terminații (two-tailed), iar valoarea prag pentru semnificație statistică a fost stabilită la $\alpha=0,05$.

4.4 Rezultate

Pentru realizarea acestui studiu am analizat datele demografice și clinice la 24 de subiecți internați cu diagnosticul de FA. După colectarea informațiilor și datelor, lotul total de studiu a fost divizat în 2 grupuri în funcție de prezența ritmului sinusal la un an post-ablație: grupul 1 – subiecți cu recurența fibrilației atriale la un an și grupul 2 – subiecți ritm sinusal menținut la un an post-ablație. Caracteristici principale ale lotului total sunt reprezentate în Tabelul 4.1 și în Tabelul 4.2, respectiv în figurile prezentate mai jos.

Rata de succes a procedurii de ablație după o perioadă de 1 an este evidențiată în Figura 4.4, observându-se că o treime ($n=8$, 33.33%) dintre pacienții luați în evaluare au prezentat recurența FA la o perioadă de 1 an după efectuarea procedurii de ablație cu radiofrecvență, în timp ce $n=16$ (66.66%) au prezentat ritm sinusal la o perioadă de 1 an.

Media vârstei a subiecților este $57,25 \pm 11,72$ ani, iar din totalul subiecților un număr de 14 (58,33%) au fost de sex masculin, 17 (70,83%) prezintă antecedente de hipertensiune arterială, un număr de 7 (29,16%) au diabet zaharat de tip 2, un număr de 5 (20,86%) au dislipidemie și un număr de 12 (50%) subiecți au prezentat obezitate.

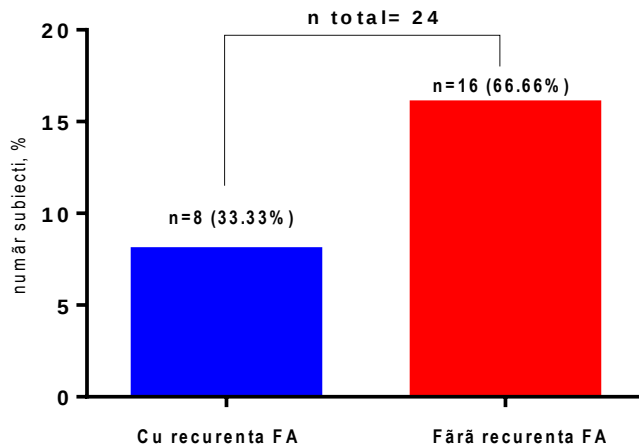


Figura 4.4 Rata de succes a procedurii de ablație după o perioadă de 1 an

Valoarea medie a ratei de filtrare glomerulară a întregului lot de pacienți evaluat în acest studiu a fost $79,85 \pm 17,51$ ml/min/1.73 m², FE a avut valoarea medie de $53,21 \pm 5,09\%$, iar diametrul mediu al AS a fost de $41,54 \pm 6,43$ mm. Număr de 10 (41,66%) subiecți au fost diagnosticați cu cardiopatie ischemică cronică și 10 (41,66%) pacienți au avut IC.

Volumul atrial stâng indexat obținut pentru tot eșantionul a avut valoarea medie de $57,18 \pm 10,98$ ml/m², RAVI obținut a fost $47,45 \pm 10,41$ ml/m², iar BAVI a avut valoarea medie de $102,6 \pm 20,08$ ml/m². Iar media volumului țesutului adipos epicardic a fost $133 \pm 73,14$ ml pentru întregul eșantion (Tabel 4.1).

În Figura 4.5 se poate observa comparația dintre cele două grupuri care evidențiază o diferență nesemnificativă statistic privind vârsta ca factor de prognostic ($p < 0,24$), deși grupul 1, pacienții cu recurența FA au prezentat o vârstă mai înaintată față de grupul 2, cel al pacienților fără recurența FA ($61,25 \pm 8,09$ față de $55,25 \pm 12,68$ ani).

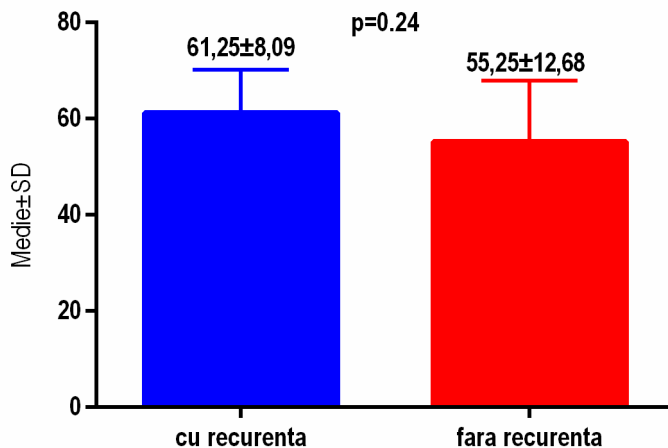


Figura 4.5 Comparație între media vârstei la grupurile evaluate

De asemenea, în urma analizei statistice se observă că nici unul din factori: sexul masculin, istoricul de hipertensiune arterială, diabet zaharat, obezitate (Figura 4.6) și dislipidemie nu au avut semnificație statistică între cele două grupuri (Tabel 4.1).

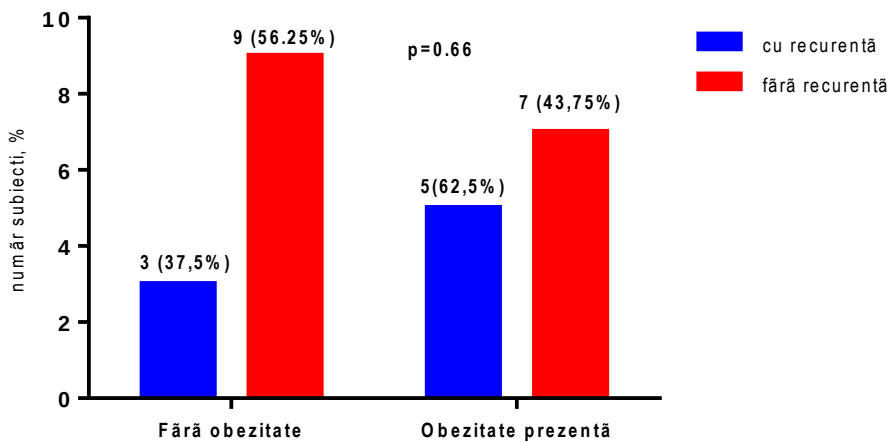


Figura 4.6 Distribuția cazurilor de obezitate în cele două grupuri

În Figura 4.7 se observă că pacienții grupului 1, cu recurența FA au prezentat semnificativ mai frecvent insuficiență cardiacă, față de subiecții aparținători grupului 2 (75% versus 18,75%, p=0,02).

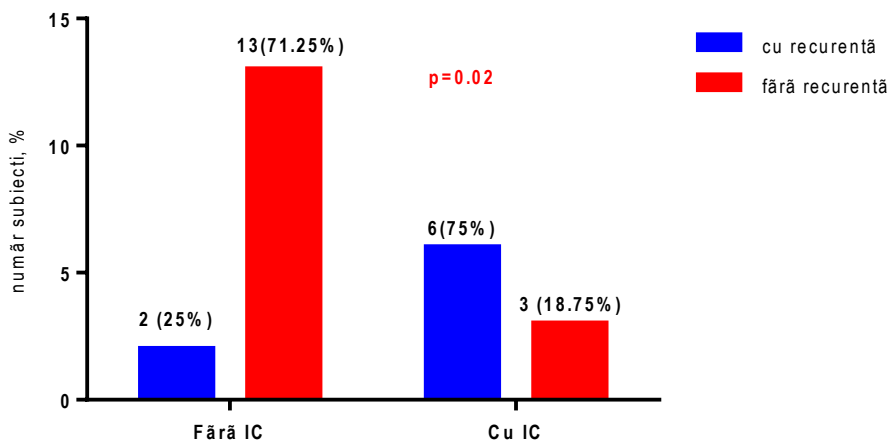


Figura 4.7 Frecvența cazurilor cu insuficiență cardiacă

În grupul subiecților care au menținut ritmul sinusal, 10 (62,5%) au avut un scor $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ mai mare decât 2, iar în grupul pacienților care nu au menținut ritmul sinusal, un număr de 6 (75%) pacienți au avut un scor $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ mai mare decât 2, diferența dintre cele două grupuri fiind nesemnificativă ($p=0,66$) (Figura 4.8).

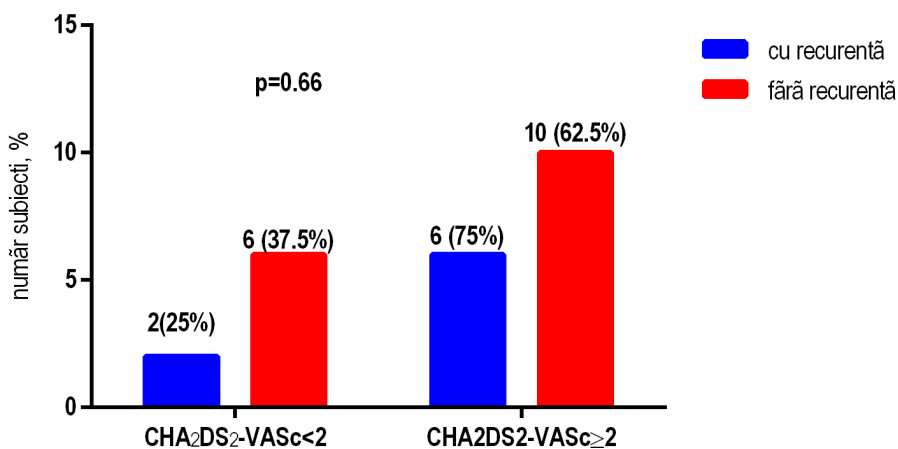


Figura 4.8 Scorul $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ la cele două grupuri

Referitor la scorul APPLE distribuția acestuia se află în Figura 4.9, care evidențiază o diferență semnificativă între cele două grupuri, și anume pacienții care nu au menținut ritmul sinusal la o perioadă de 1 an, au avut un scor $\text{APPLE} \geq 3$ semnificativ

mai frecvent, față de pacienții care au menținut ritmul sinusal (4(50%) față de 1(6.25%), $p=0,02$).

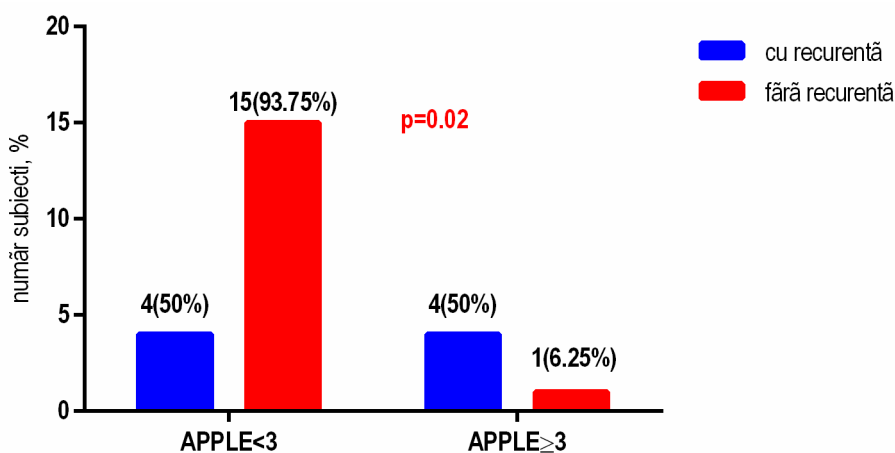


Figura 4.9 Distribuția scorului APPLE la cele două grupuri

Cu privire la funcția renală (Figura 4.10) și fracția de ejeție (Figura 4.11) a celor 2 grupuri de pacienți, analiza rezultatelor nu a evidențiat nici o semnificație statistică referitoare la valorile medii ale acestor parametrii pentru grupurile studiate.

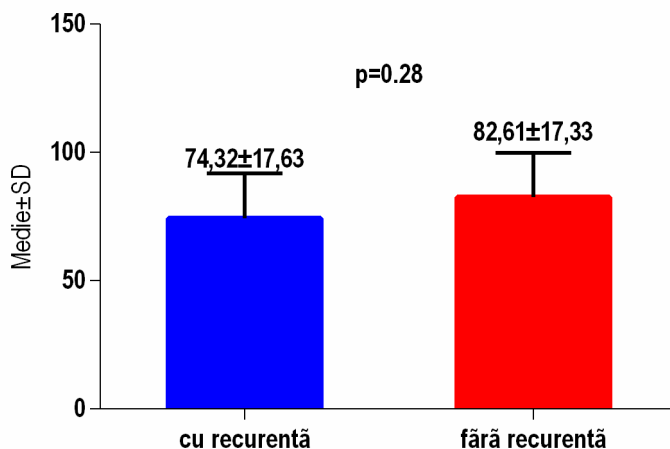


Figura 4.10 Funcția renală exprimată prin eRFG (ml/min/1,73 m²)

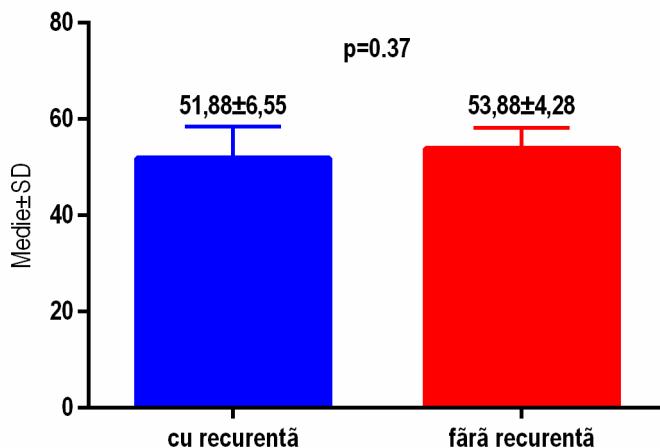


Figura 4.11 Distribuția medie a fracției de ejeție a celor 2 grupuri (%)

Valoarea medie a volumului atriului stâng la cele două grupuri este prezentată în Figura 4.12, putându-se observa o diferență semnificativă din punct de vedere statistic, valoarea grupului 1 fiind mai mare decât valoarea grupului 2 ($127 \pm 21,39$ ml față de $94,38 \pm 27,80$ ml, $p=0,008$).

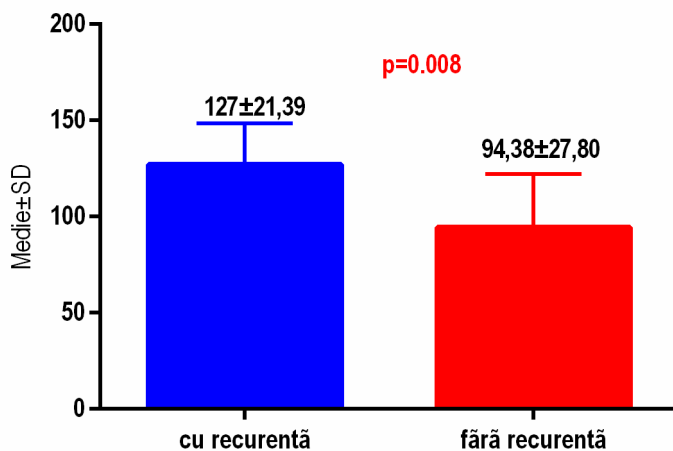


Figura 4.12 Valoarea medie a volumului atriului stâng la cele două grupuri (ml)

Valoarea medie a volumului atriului drept la cele două grupuri este prezentată în Figura 4.13, putându-se observa o diferență semnificativă din punct de vedere statistic, valoarea grupului care nu a menținut ritmul sinusal fiind mai mare decât valoarea grupului care nu a prezentat recurența FA ($120 \pm 8,65$ ml față de $85,32 \pm 24,93$ ml, $p=0,001$).

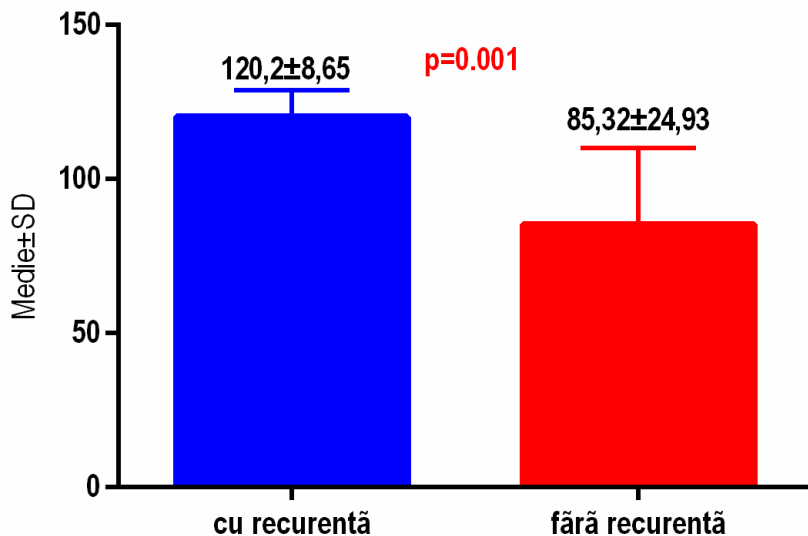


Figura 4.13 Valoarea medie a volumului atriului drept la cele două grupuri (ml)

În urma prelucrării datelor s-a demonstrat că BAVI, LAVI și RAVI diferă semnificativ statistic la cele 2 grupuri, astfel: la subiecții grupului 1, care nu au menținut ritmul sinusal la un an după procedura de ablație, media volumului atrial stâng indexat (LAVI) este $63,88 \pm 11,80$ ml/m² versus $47,83 \pm 12,89$ ml/m², media grupului 2, fără recurența FA ($p=0,007$) (Figura 4.14).

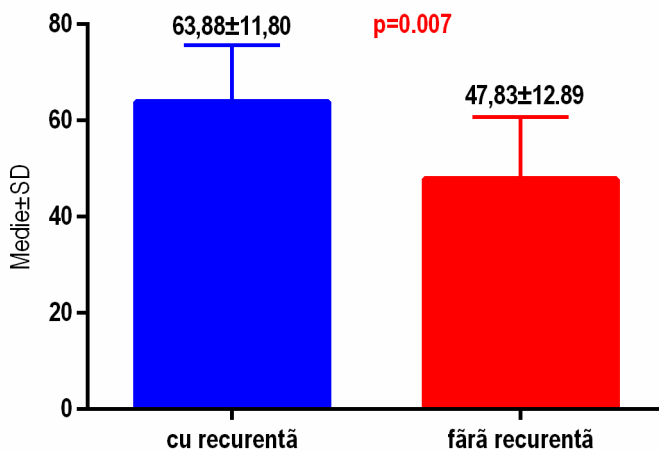


Figura 4.14 Media volumului atriului stâng indexat (LAVI) la cele 2 grupuri (ml/m²)

RAVI are o valoare medie mai mare în grupul 1, pacienți care nu au menținut ritmul sinusal (60,40±6,48 vs 42,94±10,04 ml/m²; p=0,0002) (Figura 4.15).

La fel și volumul biatrial indexat (BAVI) are o valoare semnificativ mai crescută în grupul pacienților cu recurență (124,3±17,92 vs 90,77±21,47 ml/m²; p=0,001) (Figura 4.16).

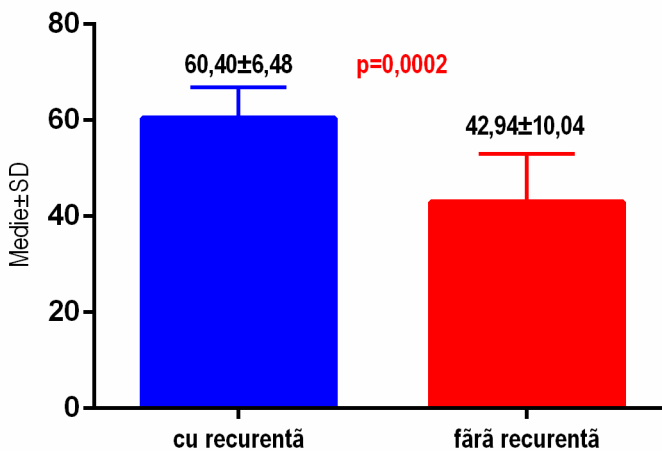


Figura 4.15 Media volumului atriului drept indexat (RAVI) la cele 2 grupuri (ml/m²)

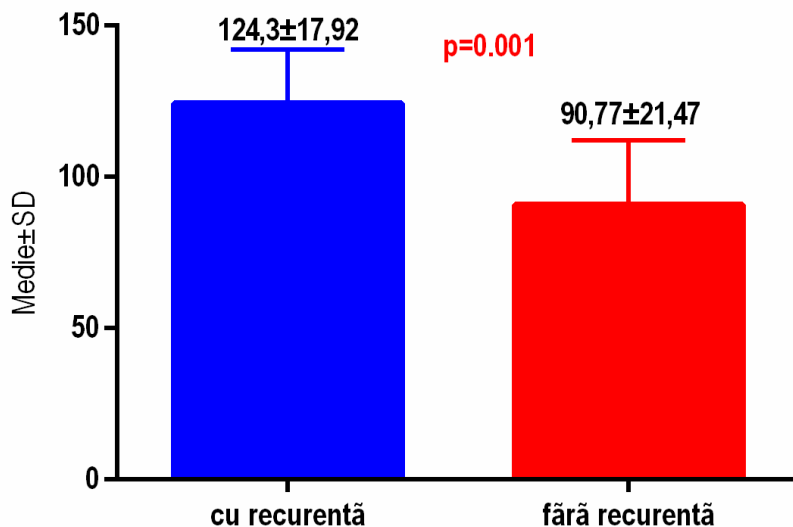


Figura 4.16 Media volumului biatrial indexat (BAVI) (ml/m²)

Figura 4.17 prezintă volumul țesutului adipos epicardic, de unde se poate observa faptul că pacienții care nu au menținut ritmul sinusal, la un an de la realizarea procedurii de ablație, au prezentat o medie a volumului țesutului adipos epicardic semnificativ mai mare față de pacienții care nu au prezentat recurența FA (p=0.03).

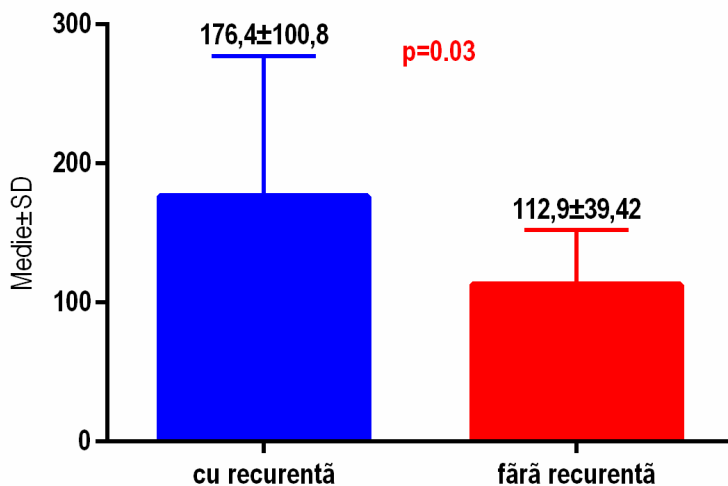


Figura 4.17 Volumul țesutului adipos epicardic (ml)

Tabel 4.1 Caracteristicile generale și imagistice (ecocardiografie și computer tomografie) ale populației studiate

Variabile	Medie±DS, n, %
Vârsta (ani), Medie±SD	57,25±11,72
Sex, masculin, n(%)	14 (58,33%)
Factori de risc cardiovascular	
Hipertensiune arterială, n(%)	17 (70,83%)
Diabet zaharat, n(%)	7 (29,16%)
Dislipidemie, n(%)	5 (20,86%)
Obezitate, n(%)	12 (50%)
Caracteristici clinice	
eRFG (ml/m ² /min)	79,85±17,51
FE (%)	53,21±5,09
Dimensiunile atriului stâng (mm)	41,54±6,43
Insuficiență cardiacă, n(%)	10 (41,66%)
CIC, n(%)	10 (41,66%)
Tipul FA	
FA persistentă, n(%)	10 (41,66%)
Volumul atrial indexat	
LAVI (ml/m ²)	57,18±10,98
RAVI (ml/m ²)	47,45±10,41
BAVI (ml/m ²)	102,6±20,08
Volumul grăsimii epicardice (ml)	
	133±73,14

Tabel 4.2 Caracteristicile generale și imagistice(ecocardiografie si computer tomografie) ale celor 2 grupuri investigate

Variabile	Grup 1 N=8 Cu recurența FA	Grup 2 N=16 Fără recurența FA	P
Vârsta (ani), Medie±SD	61,25±8,09	55,25±12,68	0,24
Sex, masculin, n(%)	5 (62,5%)	9 (56,25%)	0,83
Factori de risc cardiovascular			
Hipertensiune arterială, n(%)	6 (75%)	11 (68,75%)	>0,99
Diabet zaharat, n(%)	2(25%)	5 (31,25%)	>0,99
Dislipidemie, n(%)	2 (25%)	3 (18,75%)	>0,99
Obezitate, n(%)	5(62,5%)	7 (43,75%)	0,66
Caracteristici clinice			
eRFG (ml/m ² /min), Medie±SD	74,32±17,63	82,61±17,33	0,28
FE (%)	51,88±6,55	53,88±4,28	0,37
Insuficiență cardiacă, n(%)	6 (75%)	3 (18,75%)	0,02
CIC, n(%)	5 (62,50%)	5 (31,25%)	0,20
Tipul FA			
FA persistentă, n(%)	5 (62,50%)	5 (31,25%)	0,20
Volume atriale (ml)			

Volumul atriului stâng (ml)	127±21,39	94,38±27,80	0,008
Volumul atriului drept (ml)	120,2±8,65	85,32±24,93	0,001
LAVI (ml/m ²)	63,88±11,80	47,83±12,89	0,007
RAVI (ml/m ²)	60,40±6,48	42,94±10,04	0,0002
BAVI (ml/m ²)	124,3±17,92	90,77±21,47	0,001
Volumul grăsimii epicardice (ml)			
	176,4±100,8	112,9±39,42	0,03

4.5 Discuții

Această cercetare este un studiu de cohortă, prospectiv realizat într-un singur centru, care a avut scopul de a investiga impactul remodelării atriale și a țesutului adipos epicardic asupra riscului de reapariție a FA după procedura ablație prin cateter cu radiofrecvență.

Deși procedurile de ablație a FA se îmbunătățesc constant, recurențele continuă să fie problematice, deoarece o proporție semnificativă a pacienților se prezintă cu recidivă FA, în ciuda unui management optim în perioada post-ablație [169,171-174]. În ultimii ani, un număr mare de studii au încercat să identifice predictori pentru un rezultat reușit pe termen lung după ablația FA, însă markeri clinici fiabili pentru a prezice menținerea ritmului sinusal sau recurența FA nu au fost identificați până acum. Principala contribuție a prezentului studiu este validarea și identificarea noilor caracteristici clinice și imagistice, cum ar fi biomarkerii clinici, grăsimea epicardică, remodelarea atrială ca predictori ai recurenței FA la pacienții care sunt programați pentru procedura de ablație. În acest studiu, am pornit de la ipoteza că mai mulți markeri imagistici asociați cu alterarea structurală cardiacă, furnizați de tomografia computerizată (volumele atriale sau volumul țesutului adipos epicardic), și asociați cu biomarkerii clinici și comorbiditățile pacienților ar putea forma un panou puternic de predicție pentru a prezice riscul reapariției FA în perioada post ablație, reflectând impactul remodelării atriale asupra riscului de aritmie.

În ciuda tehnologiei medicale avansate, rata de succes a ablației FA este doar de 70% la pacienții cu fibrilație atrială paroxistică și o rată de 50% în fibrilația atrială persistentă [175,176]. În prezent, în practica clinică se ține cont de diferiți factori de risc, care pot fi determinați imagistic și biochimic, aceștia determinând inițierea și recurența fibrilației atriale post-ablație, acești factori fiind: remodelarea atrială, țesutul adipos epicardic, disfuncția ventriculului stâng și fibroza miocardică cauzată de inflamația atrială locală [177-180].

Volumul atrial drept și stâng indexat pe suprafața corpului joacă un rol important, reprezentând un factor independent în recurența FA după procedura de ablație.

O serie de studii au demonstrat că volumele atriale crescute (LAVI, RAVI) sunt asociate cu recurența crescută a FA [181-187].

Studiile observaționale anterioare au arătat că creșterea mai multor biomarkeri serici inflamatori, precum hsCRP sau IL-6, sunt asociați cu apariția și reparația FA, deoarece pacienții cu FA prezintă niveluri semnificativ mai mari de biomarkeri inflamatori în comparație cu subiecții care mențin ritmul sinusal[171]. Pe lângă inflamație, activarea neurohormonală, asociată clasic cu disfuncția ventriculară, s-a dovedit a juca un rol semnificativ în reparația FA după izolarea venelor pulmonare [188,189,190-194]. Un studiu foarte recent condus de autorul acestei cercetări a demonstrat că la pacienții internați la unitatea de terapie intensivă, prezența remodelării ventriculare care duce la disfuncția ventriculară a fost asociată cu o incidență mai mare de FA și anomalii de conducere [195].

Numeroase studii au demonstrat că țesutul adipos epicardic este un factor de risc independent care poate provoca FA și prezintă o asociere cantitativă cu severitatea FA [196-202].

Analiza lotului total de subiecți după procedura de ablație a avut ca obiectiv identificarea unor factori/markeri de predicție pentru o intervenție reușită și descoperirea variabilelor care sunt diferite între pacienții care prezintă recurența FA și cei care nu prezintă recurența FA.

Vârsta înaintată determină un impact accentuat asupra dezvoltării fibrilației atriale, aceasta fiind cea mai frecventă aritmie la pacienții cu o vârstă înaintată. Având în vedere riscul crescut pentru apariția unui accident vascular cerebral ischemic, prezența IC, și rata de mortalitate ridicată în cadrul FA, se demonstrează nevoia esențială pentru identificarea factorilor care ajută la realizarea unor proceduri terapeutice cu un rezultat favorabil pentru acest grup de persoane cu vârsta înaintată. În ciuda faptului că rata prevalenței fibrilației atriale este mai ridicată la subiecții în vârstă, cercetarea noastră nu a dovedit că vârsta și sexul reprezintă variabile care pot fi considerate ca factori predictivi pentru reparația FA.

Pentru a ușura identificarea pacienților cu risc ridicat de a dezvolta recurența fibrilației atriale, s-a dezvoltat un sistem de notare pe baza informațiilor clinice ale pacientului (vârsta mai mare de 65 ani, FE<50% , eRFG <60ml/min/1,73m², fibrilație atrială persistentă, diametrul atriului stâng peste 43 mm), acest sistem numit APPLE având rolul de predicție, cu ajutorul căruia există posibilitatea realizării unei stratificări a riscului, și de asemenea poate ajuta la luarea deciziilor în ceea ce privește metoda de tratament aplicată. În literatură au fost publicate cercetări care raportează despre puterea de predicție a unui nou sistem de notare (scor) CHADS₂ și CHA₂DS₂-VASc, pe lângă scorul APPLE, dar CHADS₂ și CHA₂DS₂-VASc nu au oferit rezultate foarte avantajoase

[202]. Studiul nostru raportează că subiecții care au prezentat un scor APPLE mai mic de valoarea 3, au manifestat un risc mai scăzut pentru reapariția fibrilației atriale.

HTA este cea frecventă comorbiditate la pacienții cu fibrilație atrială, având un rol definitoriu în remodelarea cardiacă care influențează apariția și recurența fibrilației atriale [202]. Dintr-un număr de 11 studii care au investigat rolul HTA asupra ratei de reapariție a fibrilației atriale post-ablație, doar 2 cercetări au reușit să demonstreze o legătură între HTA și recurențe de FA mai dese [203].

Date din literatură au dovedit că obezitatea reprezintă un factor de risc atât pentru apariția fibrilației atriale [204] cât și pentru apariția recurențelor fibrilației atriale post-ablație [205-207]. Cât privește diabetul zaharat, este cunoscută legătura dintre această comorbiditate și riscul de apariție a fibrilației atriale, însă rezultatele studiilor nu au evidențiat că diabetul zaharat ar avea valoare predictivă pentru apariția recurențelor [208,209]. Rate de recurență ale fibrilației atriale mai ridicate au fost observate la pacienții cu multiple comorbidități prezente (DZ, hipertensiune arterială, obezitate și dislipidemie) [210,211].

Deși cardiopatia ischemică cronică și fibrilația atrială se caracterizează factori de risc comuni în cercetarea noastră nu am putut dovedi existența unei corelații între cardiopatia ischemică cronică și riscul de reapariție a aritmiilor în urma ablației ($p=0,2$).

Cercetările care au investigat valorile FE au identificat și evidențiat rezultate opuse. Pentru a exprima funcția sistolică în totalitate în mod optim, se determină FE a VS, care se determină prin sistemul de calculare Simpson modificat. În ciuda faptului că jumătate din pacienții (41,66%) studiului au prezentat insuficiență cardiacă, fiind identificată la un procent de 75% dintre subiecții grupului care a prezentat reapariția fibrilației atriale, în cercetarea de față nu am identificat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între valorile FE ale celor două grupuri evaluate ($p=0,37$). Rezultatul nesemnificativ este datorită probabil numărului crescut a pacienților, incluși în studiu, cu IC cu FE păstrată.

Unele cercetări prezintă o incidență mai mare a fibrilației atriale după efectuarea procedurii de ablație la subiecții diagnosticați cu fibrilație atrială persistentă, decât la subiecții cu fibrilație atrială paroxistică. Activitatea atrială rapidă și dezorganizată reprezintă un element specific esențial al fibrilației atriale, putând fi determinată de fenomene de reintrare sau focare rapide. De obicei, pentru instalarea fibrilației atriale este necesară prezența unui factor declanșator, însă pentru perpetuarea aritmiei sunt necesari mai mulți factori și prezența unui substrat vulnerabil. Acest substrat poate fi creat și susținut prin factori precum: predispoziția genetică, remodelarea cardiacă sau modificări în modularea neurohormonală (de exemplu dezechilibrul autonomic). Remodelarea atriilor determinată de existența bolilor cardiace și vârsta înaintată reprezintă un aspect important în mecanismul fiziopatologic al fibrilației atriale [212].

Studiile au identificat și demonstrat că pacing-ul atrial rapid conduce la o diminuare progresivă a duratei refractare și la o creștere a duratei episodului de fibrilație atrială după ce a fost inițiat. În consecință, cu cât perioada pacing-ului atrial a fost mai ridicată, cu atât fibrilația atrială a durat o perioadă mai mare de timp, acest proces numit „fibrilația atrială generează fibrilație atrială” a atras atenția medicilor cu specialitate clinică, deoarece acest fenomen apare în practica clinică unde episoadele multiple de fibrilație atrială paroxistică, frecvent se dezvoltă către tipuri de fibrilație atrială persistentă [213]. Mecanismul care influențează progresia și dezvoltarea fibrilației atriale se manifestă probabil prin remodelarea atriului stâng și a atriului drept și este caracterizat în special de fibroza interstițială care duce la apariția tulburărilor de conducere. Este bine știut faptul că episoadele cu o durată prelungită de fibrilație atrială determină modificări de natură anatomică și electrofiziologică la nivelul atriului, cauzând o rată mai crescută a reapariției FA, fenomen investigat și dovedit de numeroase cercetări de specialitate [214,215] însă, în mod interesant, rezultatele studiului prezent au arătat că tipul fibrilației atriale nu a avut valoare semnificativ predictivă ($p=0.20$).

Rata filtrării glomerulare (RFG) reprezintă un element component al funcției excretorie, fiind de asemenea cunoscută ca fiind cel mai bun element indicator per total al funcției renale, datorită faptului că în general după o producere a unei modificări structurale importante, RFG are o valoare redusă, precum și aproape toate celelalte funcții ale aparatului renal scad în paralel cu rata filtrării glomerulare în toate afecțiunile cronice ale rinichiului. Într-un studiu de tip meta-analiză a fost identificată o asociere invers proporțională între rata filtrării glomerulare și incidența fibrilației atriale, constatând și faptul că s-a identificat o corelație între fibroza miocardică care este un element caracteristic în fibrilația atrială și dereglarea renală. De asemenea dereglarea homeostaziei electrolitilor, poate fi un alt factor cauzal ce poate fi legat, și poate contribui la riscul apariției fibrilației atriale [216]. Până în prezent, puține studii au investigat date despre legătura dintre rata filtrării glomerulare și recurența fibrilației atriale, deși asocierea dintre cele două fenomene este cunoscută, însă există o cercetare care a identificat o posibilă asociere [214]. În studiul prezent nu s-a identificat o legătură între eRFG și riscul recurenței fibrilației atriale în urma procedurii de ablație ($p=0.28$).

Insuficiența cardiacă este definită ca fiind o afecțiune clinică cauzată de dereglarea debitului circulator datorită incapacității funcționale a inimii de a asigura debitul necesar, care este indispensabil pentru asigurarea funcțiilor metabolice ale organismului [217]. Literatura de specialitate prezintă faptul că fibrilația atrială și IC sunt două condiții medicale care se predispun reciproc și sunt vinovate de rate considerabile de mortalitate și morbiditate. La subiecții diagnosticați cu IC prevalența fibrilației atriale variază de la 10% la o pondere de 30%, iar modificarea acestor procente a fost evidențiată ca fiind proporțională cu rata creșterii severității IC. În cercetarea noastră am identificat că subiecții diagnosticați cu IC au avut o rată de predispunere la dezvoltarea recurenței fibrilației atriale semnificativ mai mare față de subiecții fără IC (75% vs 18,75%; $p=0.02$).

Până în prezent, procedeul de natură fiziopatologică care leagă creșterea în dimensiuni a atriului stâng de reapariția fibrilației atriale, rămâne destul de discutabil.

Factorul care reflectă tulburarea diastolică și presiunea de umplere ridicată, datorită remodelării atriale, este diametrul mărit al atriului stâng, și acesta predispune la modificări structurale și la creșterea vulnerabilității în apariția aritmiilor. La momentul actual studiile au identificat că un factor important în dezvoltarea și menținerea fibrilației atriale îl reprezintă dimensiunea atriului stâng, acest factor putând fi utilizat ca și criteriu de prognostic pentru stabilizarea ritmului sinusal după efectuarea procedurii de ablație. Studiile de specialitate care au investigat factorii de risc care influențează reapariția aritmiilor, au identificat că diametrul atriului stâng reprezintă un factor cu valoare predictivă pentru recurența fibrilației atriale [218]. În studiul nostru, subiecții care nu au prezentat recurența fibrilației atriale au avut un diametru atrial stâng mai mic decât pacienții care nu au menținut ritmul sinusal. Un indicator esențial al stadiului bolii cardiovasculare și al cuantificării gradului de remodelare structurală și funcțională a atriului îl reprezintă valoarea unidimensională a diametrului atrial stâng.

Numeroase cercetări au identificat ca volumul atrial stâng indexat reprezintă un factor de predicție pentru reapariția fibrilației atriale, dar până în prezent nu s-a luat o hotărâre comună în ceea ce privește valoarea cut-off (valoare prag) care poate prezice recurența fibrilației atriale [219-223]. În această cercetare de doctorat am demonstrat că volumul atrial stâng indexat determinat înainte de procedura de ablație reprezintă un factor predictiv esențial pentru succesul procedurii de ablație și pentru menținerea ritmului sinusal la 1 an după intervenție. Până la momentul actual, există puține cercetări de specialitate care să evalueze legătura volumul atrial drept indexat asupra riscului de reapariție a fibrilației atriale. Totuși în literatură este menționat faptul că extinderea crescută a atriului drept furnizează un număr de potențiale declanșatoare mai ridicate și un substrat mai crescut pentru instalarea fibrilației atriale. Datorită faptului că procedura de ablație este realizată la nivelul venelor pulmonare, iar atriul drept rămâne "neatins", astfel reprezintă un risc ridicat de reapariție a aritmiei la subiecții cu un volum atrial drept mai crescut. Într-o cercetare s-a demonstrat că volumul atrial drept indexat este un factor care are valoare de predicție doar pentru recurențele timpurii ale fibrilației atriale, iar volumul atrial stâng indexat prezintă valoare de predicție în cazul reapariției aritmiilor la o perioadă de un an [224]. De asemenea, nivelul ridicat al volumul biatrial indexat a fost dovedit ca fiind factor cu valoare predictivă pentru menținerea ritmului sinusal la o perioadă de un an post-ablație [91]. În urma analizei realizate în cercetarea noastră s-a identificat și demonstrat că valorile medii ale volumele atriale indexate diferă din punct de vedere statistic între cele două loturi de pacienți evaluați, și anume: la subiecții care nu au menținut ritmul sinusal la un an media volumului atrial stâng indexat (LAVI) a fost $63,88 \pm 11,80 \text{ ml/m}^2$ versus $47,83 \pm 12,89 \text{ ml/m}^2$ în grupul subiecților care au menținut ritmul sinusal ($p = 0,007$). În plus, media volumul atrial drept indexat este mai crescută în grupul care prezintă recurența fibrilației atriale, același lucru fiind observat și în cazul volumului biatrial indexat (BAVI), valoarea lui fiind mai crescută în grupul de pacienți

care nu au menținut ritmul sinusal. În cercetarea de față, LAVI, RAVI, BAVI au fost semnificativ statistic mai mici la subiecții care nu au prezentat aritmii la o perioadă de un an, însă evaluări suplimentare ar trebui realizate pentru a identifica și valida valorile cut-off peste care mărește riscul recurenței fibrilației atriale.

În fibrilația atrială, combinarea informațiilor structurale și funcționale despre atriul drept și stâng ar putea conduce la o predicție mai precisă. Volumele atriale obținute utilizând tomografia computerizată cardiacă și imagistică prin rezonanță magnetică cardiacă sunt adesea mai mari decât cele care sunt obținute prin utilizarea metodelor ecocardiografice bidimensionale. În ciuda acestor diferențe, volumele ecocardiografice bidimensionale reprezintă singura modalitate care are limite prognostice bine stabilite, cel puțin în ceea ce privește volumul atriului stâng. Relevanța volumului atriului drept este un aspect investigat foarte intens. Ca parte a strategiei de control al ritmului la FA simptomatică, volumele atriale indexate la suprafața corporală preprocedural, în special RAVI și BAVI, ar putea furniza informații importante despre prognosticul pacienților după procedură de ablație cu radiofrecvență.

Țesutul adipos epicardic reprezintă depozitul de grăsime care se află pe suprafața miocardului și este în întregime sub pericard, astfel înconjurând și este în contact direct cu arterele coronare majore și ramurile acestora. Țesutul adipos epicardic nu conține doar celule adipoase, acesta reprezintă un țesut activ care eliberează citokine și hormoni proinflamatori, studiile demonstrând implicarea lui atât în patogenia bolilor cardiace structurale cât și în dezvoltarea bolii coronariene independent de indicii de masă corporală [92]. Numeroase cercetări care au investigat gradul de asociere și legătura dintre țesutul adipos epicardic și fibrilația atrială au demonstrat că prezența unui volum ridicat al țesutului adipos epicardic, independentă de țesutul adipos intratoracic sau cea intrabdominală, predispune la existența unui risc ridicat de dezvoltare a fibrilației atriale [93,94,225]. Câteva cercetări, după realizarea procedurii de ablație prin radiofrecvență, au dovedit că subiecții care au prezentat cu un volum crescut al țesutului epicardic au manifestat mai frecvent recurențe ale fibrilației atriale, independent de indicii de masă corporală și suprafața corporală prezentată [96,226]. În acest studiu, s-a determinat volumul țesutului adipos epicardic (utilizând tomografia computerizată), și nu cel pericardic și în urma analizării lotului de pacienți, rezultatele evidențiază că un volum mai mic al țesutului adipos epicardic a reprezentat un factor predictiv pentru o procedură de ablație reușită la o perioadă de un an.

Luând în considerare aspectele afirmate în cadrul lucrării de față putem afirma că IC, dimensiunile atriului stâng, RAVI și LAVI și respectiv volumul țesutului adipos epicardic reprezintă markeri esențiali predictivi pentru o procedură de ablație reușită în fibrilația atrială. De asemenea, acest studiu are câteva limitări, aspecte care necesită evaluări viitoare în alte cercetări. Prima limitare care ar trebui evaluată: investigarea și validarea unei valori cut-off pentru volumele atriale indexate și pentru volumul țesutului adipos epicardic, această valoare reprezentând valoarea prag peste care crește riscul de recurență. Iar a doua limitare care ar putea fi adresată este: includerea în cercetare și a pacienților cu fibrilație atrială valvulară, nu doar cu fibrilație atrială non-valvulară.

4.6 Concluzii

Prezentul studiu este prima cercetare bazată pe tomografie computerizată care a investigat influența remodelării atriale mediate de volumul țesutului adipos epicardic asupra riscului de reapariție a fibrilației atriale după ablația cu radiofrecvență, urmărind validarea factorilor de risc predictori pentru reapariția FA.

FA este o aritmie supraventriculară frecventă în practica clinică și este definită de multe ori prin reapariții. În consecință, identificarea unor markeri, cu ajutorul cărora să se poată prezice succesul procedurii de ablație a venelor pulmonare, reprezintă un obiectiv important. În această cercetare, au fost investigați numeroși parametri clinici și paraclinici, fiecare având propria valoare predictivă.

Acești parametri evaluați evidențiază gradul de remodelare electrică și structurală cardiacă, care intervine pe toată durata fibrilației atriale. Din nefericire până în prezent, mecanismele care determină apariția fibrilației atriale nu sunt înțelese și descoperite în totalitate. Momentan nu este nici un parametru unic care să indice în mod predictiv apariția recurențelor FA. În consecință, prin folosirea unei combinații de factori, parametri și caracteristici, fiecare pacient trebuie să fie evaluat și consultat în mod individual, pentru estimarea riscului de recurență a fibrilației atriale.

Printre markerii predictori pentru menținerea ritmului sinusal la o perioadă de un an după procedura de ablație identificați în acest studiu se numără: un volum redus al țesutului adipos epicardic, volumele atriale indexate mai mici, respectiv severitatea insuficienței cardiace.

6. Discuții (generale)

Această cercetare a avut ca scop evaluarea și investigarea asocierii dintre remodelarea ventriculului stâng, fibrilația atrială și severitatea tahicardiei ventriculare la pacienții cu tulburări de ritm ventricular internați într-o unitate de îngrijire cardiacă acută de nivel 3, precum și investigarea corelației dintre nivelul de remodelare atrială determinat prin tehnica imagistica de tomografie computerizată și riscul de reapariție a fibrilației atriale după efectuarea intervenției de ablație cu radiofrecvență. De asemenea, s-au urmărit și relația dintre remodelarea structurală atrială, a volumului țesutului adipos epicardic și comorbidităților asociate la subiecții diagnosticați cu fibrilație atrială care au fost supuși intervenției de ablație, precum și impactul acestor caracteristici asupra rezultatelor pe termen lung în vederea stabilirii și validării unor markeri predictori pentru recurența FA.

Fibrilația atrială reprezintă o condiție medicală cardiacă cu o prevalență ridicată și este asociată cu morbiditate și mortalitate accentuată. Intervenția de ablație cu radiofrecvență a fibrilației atriale s-a propus ca metodă de tratament utilizată pe scară largă. În urma realizării procedurii au fost obținute rate de succes imediate, însă păstrarea ritmului sinusal pe termen îndelungat încă rămâne o controversă. Luând în considerare că până acum au fost obținute rate de succes medii, se impune necesitatea de investigare și evaluare a unor factori care să ușureze eligibilitatea pacienților pentru această procedură de ablație și în acest fel obținerea unor rezultate semnificativ mai bune. Multe cercetări au avut ca scop identificarea unor factori predictivi pentru un rezultat și prognostic pozitiv pe o perioadă îndelungată pentru menținerea ritmului sinusal după ablație cu radiofrecvență, dar până la acest moment au fost doar cu rezultate parțial favorabile. Contribuția acestei cercetări este validarea unor caracteristici noi, cum ar fi: LAVI, RAVI, BAVI și volumul țesutului adipos epicardic, precum și investigarea unor markeri deja analizați în alte cercetări, spre exemplu: tipul de fibrilație atrială, hipertensiunea arterială, obezitatea, dislipidemia, insuficiența cardiacă, cardiopatia ischemică cronică, diametrul atriului stâng, fracția de ejeție, și funcția renală.

În studiul curent, examenul ecocardiografic și tomografia computerizată cu substanță de contrast detaliată a fost utilizată pentru a prezenta noi informații cu privire la interrelațiile dintre depozitele de grăsime epicardice localizate și fibrilația atrială. Rezultatele au evidențiat faptul că pacienții care nu au menținut ritmul sinusal la o perioadă de 1 an după procedura de ablație cu radiofrecvență au avut un volum semnificativ statistic mai mare a țesutului adipos epicardic față de pacienții care au menținut ritmul sinusal. Aceste rezultate au fost în concordanță cu cele ale lui Al Chekakie et al. care a examinat asocierea dintre grăsimea epicardică și cronicitatea FA, folosind tomografia computerizată fără substanță de contrast și a demonstrat o asociere semnificativă a volumului țesutului adipos epicardial cu FA paroxistică și persistentă.

Volumului țesutului adipos epicardial a fost asociat atât cu FA paroxistică (proporție de risc 1,11, IC 95%: 1,01-1,23; $p = 0,04$), cât și cu FA persistentă (proporție de risc 1,18, IC 95%: 1,05–1,33; $P = 0,004$) [202].

Cercetătorul Iacobellis et al. [227], care a investigat relația dintre țesutul adipos epicardic și dimensiunile atriale prin ecocardiografie la subiecți care prezentau obezitate morbidă, a descoperit că grăsimea epicardică a fost puternic asociată cu dimensiunile LA la pacienții cu FA, deși cercetarea condusă de Iacobellis et al. a avut două limitări, prima fiind: evaluarea țesutului adipos epicardic folosind ecocardiografia în loc de tehnica imagistică tomografie computerizată cardiacă, despre care se știe că este o măsură mai exactă; în al doilea rând, au utilizat volumul LA în loc de indicele volumului LA [227].

În ciuda faptului că rezultatele noastre sunt în concordanță cu multe studii anterioare, din cunoștințele noastre, studiul de față este unic în utilizarea tomografiei computerizate pentru a evalua volumul țesutului adipos epicardic în corelație directă cu cuantificarea computer tomografică a volumului LA la pacienții cu FA. Acest studiu oferă primul raport al unei asocieri clare între grăsimea epicardică, indicele de volum al LA/RA și apariția FA.

Această cercetare de doctorat este supusă la câteva posibile limitări care necesită a fi luate în considerare în cercetările viitoare. Prima limitare fiind: lotul mic de subiecți înrolați în studiu, care poate afecta acuratețea estimării influenței factorilor evaluați asupra riscului de reapariție a fibrilației atriale. Un alt potențial aspect care ar putea reprezenta o limitare este faptul că: există posibilitatea prezenței și a altor factori care sunt implicați în patogeniza recurențelor, factori care în prezenta cercetare de doctorat nu au fost analizați. De asemenea, modalitatea de diagnostic a recurenței FA, poate constitui o limitare, deoarece diagnosticul se efectuează cu ajutorul unor monitorizări intermitente realizate atunci când pacientul se prezintă în clinica de cardiologie. În acest fel este probabil că episoadele tranzitorii sau asimptomatice ale aritmiilor să nu fi fost înregistrate.

7. Concluzii (generale)

Prin realizarea acestei cărți s-a identificat și dovedit că diametrul atriului stâng, prezența disfuncției ventriculare, volumele atriale indexate și volumul grăsimii epicardice sunt predictorii semnificativi ai riscului de recurență la un an post-ablație prin cateter cu radiofrecvență a venelor pulmonare.

În această cercetare subiecții diagnosticați cu insuficiență cardiacă au avut un grad mai înalt de predispoziție pentru recurenței fibrilației atriale, față de pacienții care nu au prezentat această condiție medicală, în timp ce nici una din următoarele comorbidități: diabetul zaharat, dislipidemia și obezitatea, nu au avut valoare predictivă pentru menținerea ritmului sinusal.

Lucrarea de față a arătat că LAVI și RAVI pre-ablație, respectiv un volum al țesutului adipos epicardic mai redus reprezintă factori de predicție semnificativi pentru succesul intervenției și menținerea ritmului sinusal la un an post-ablație.

Totodată, această cercetare a dovedit și a evidențiat că prezența remodelării ventriculare la pacienții diagnosticați cu orice tip de tahicardie ventriculară, internați într-o unitate de terapie intensivă cardiacă, este asociată cu o incidență mai ridicată a fibrilației atriale.

8. Originalitatea cercetării

Această carte reprezintă primul studiu bazat pe tomografie computerizată, care a investigat corelația dintre remodelarea structurală a atriului stâng și drept, volumul țesutului adipos epicardial și comorbiditățile prezente la pacienții diagnosticați cu fibrilație atrială care au fost supuși intervenției de ablație, precum și impactul acestora asupra rezultatelor pe termen lung în vederea stabilirii și validării unor markeri predictori pentru recurența FA.

Din cunoștințele autorului, această cercetare din cadrul tezei de doctorat reprezintă primul studiu care a demonstrat impactul volumului țesutului adipos epicardic asupra remodelării atriale la pacienții cu FA concomitent cu efectul asupra remodelării ventriculare. Acest studiu este primul care sugerează o corelație directă între grăsimea epicardică, indicele de volum al LA și RA, respectiv apariția FA.

Pentru prima dată în literatură, acest studiu demonstrează ***o relație directă între remodelarea ventriculului stâng, fibrilația atrială, tulburările de conducere și apariția aritmiei ventriculare severe***, demonstrând că prezența remodelării ventriculare la pacienții diagnosticați cu orice tip de tahicardie ventriculară internă în într-o unitate de terapie intensivă cardiacă, este asociată cu o incidență mai ridicată a fibrilației atriale.

Un alt aspect original reliefat de cercetarea de față constă în faptul că ***fibrilația atrială pare să reprezinte cel mai puternic factor predictiv pentru degenerarea tahicardiei ventriculare în fibrilație ventriculară, independent de tipul tahicardiei ventriculare***.

Totodată, această cercetare este primul studiu care sugerează că mai mulți markeri imagistici asociați cu alterarea structurală cardiacă, furnizați de tomografia computerizată (volumele atriale sau volumul țesutului adipos epicardic), și asociați cu biomarkerii clinici și comorbiditățile pacienților ar putea forma un ***nou panel puternic de predicție pentru a prezice riscul reapariției FA în perioada post ablație, reflectând impactul remodelării atriale asupra riscului de aritmie***.

REFERINȚE

1. Benedek I. Heart Failure in Dilated Cardiomyopathy. Publisher – Editura Didactica si Pedagogica, Bucuresti. 2005, ISBN – 973-30-1054-5.
2. Benedek I, Kovacs I, Suci Z, et al. Three-dimensional assesment of left atrial mechanical and structural remodelling in patients with heart failure and atrial fibrillation. European Congress of Heart Failure. European Journal of Heart Failure. 2011;10 (1):S239.
3. Benedek T, Chitu M, Beata J, Suci ZS, Kovacs I, Bucur O, Benedek I. Three-dimensional assesment of left atrial remodelling in atrial fibrillation using 3D echocardiography and angio CT multislice 64. Eur J Echocardiography Abstracts Supplement. 2011;12(S2):ii16.
4. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, et al. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. N Engl J Med. 1982;306:1018–22.
5. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. Am J Cardiol. 1998;82:2N–9N.
6. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). Am J Cardiol. 1994;74: 236–241.
7. Wolf PA, D’Agostino RB, Belanger AJ, et al. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham study. Stroke. 1991;22:312–318.
8. Reisinger J, Gatterer E, Heinze G, et al. Prospective comparison of flecainide versus sotalol for immediate cardioversion of atrial fibrillation. Am J Cardiol. 1998;81:1450–1454.
9. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2002;347: 1825–1833.
10. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. N Engl J Med. 2002;347:1834–1840.
11. Boriani G, Biffi M, Capucci A, et al. Conversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: effects of different drug protocols. Pacing Clin Electrophysiol. 1998;21(2):2470–2474.
12. Singh S, Zoble RG, Yellen L, et al. Efficacy and safety of oral dofetilide in converting to and maintaining sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation or atrial flutter: the symptomatic atrial fibrillation investigative research on dofetilide (SAFIRE-D) study. Circulation. 2000; 102:2385–2390.
13. Jais P, Weerasooriya R, Shah DC, et al. Ablation therapy for atrial fibrillation (AF): past, present and future. Cardiovasc Res. 2002;54:337–346.

14. Carballo D, Noble S, Carballo S, et al. Biomarkers and arrhythmia recurrence following radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Journal of International Medical Research*. 2018;46(12):5183–5194.
15. Haissaguerre M, Marcus FI, Fischer B, et al. Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation: report of three cases. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1994;5(9):743–751.
16. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*. 1997;95(3):572–576.
17. 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.
18. Lin Y, Wu H-K, Wang T-H, et al. Trend and risk factors of recurrence and complications after arrhythmias radiofrequency catheter ablation: a nationwide observational study in Taiwan. *BMJ Open*. 2019;9:e023487.
19. Arya A, Hindricks G, Sommer P, et al. Long-term results and the predictors of outcome of catheter ablation of atrial fibrillation using steerable sheath catheter navigation after single procedure in 674 patients. *Europace*. 2010;12:173–180.
20. Oral H, Knight BP, Ozaydin M, et al. Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation, *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:100104.
21. Choy-Lye C, Prassanna R, Ching CK, et al. Prevalence and Risk Factors of Atrial Fibrillation in Chinese Elderly: Results from the Chinese Longitudinal Healthy Longevity Survey. *Chin Med J*. 2015;128(18): 2426–2432.
22. Cheema A, Dong J, Dalal D, et al. Circumferential ablation with pulmonary vein isolation in permanent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2007;99: 1425–1428.
23. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relation of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2013;107:2920–2925.
24. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, et al. Epidemiology of atrial fibrillation. European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014;6:213–220.
25. Pappone C, Vicedomini G, Mangusto F, et al. Wolff-Parkinson-White syndrome in the era of catheter ablation. *Circulation*. 2014;130:811–819.
26. Havmoeller R, Narayanan K, Chugh SS, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837–847.
27. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, et al. Atrial fibrillation: Profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol*. 2013; 167:1807–1824.
28. Kennel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing condition for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1998;82:2n–9n.

29. Nguyen TN, Hilmer SN, Cummings RG, et al. Review on epidemiology and management of atrial fibrillation in developing countries. *Int J Cardiol.* 2013;167:2412-2420.
30. Staerk L, Sherer JA, Darae K, et al. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res.* 2017;120:1501-1517.
31. Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 years trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study. *Lancet.* 2015;386:154-162.
32. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ.* 2016;532.
33. Kohn D, Rahman F, Schnabel RB, et al. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13:321-332.
34. Ball J, Carrington MJ, Wood KA, et al. Women vs men with chronic atrial fibrillation: Insights from the standard vs atrial fibrillation specific management study. *PLoS One.* 2013;8.
35. Pancholy SB, Sharma PS, Pancholy DS, et al. Meta-analysis of gender differences in residual stroke risk and major bleeding in patients with non valvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants. *Am J Cardiol.* 2014;113:485-490.
36. Forleo GB, Tondo C, De Luca L, et al. Gender-related differences in catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace.* 2007;9:613-620.
37. Rodriguez CJ, Soliman EZ, Alonso A, et al. Atrial fibrillation incidence and risk factors in relation to race-ethnicity and the population attributable fraction of atrial fibrillation risk factors: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Ann Epidemiol.* 2015;25:71-76.
38. Dewland TA, Olgin JE, Vittinghoff E, et al. Incident atrial fibrillation among Asians, Hispanics, blacks, and whites. *Circulation.* 2013;128:2470-2477.
39. Calvo N, Ramos P, Monserrat S, et al. Emerging risk factors and the dose-response relationship between physical activity and lone atrial fibrillation. *Europace.* 2016;18:57-63.
40. Drca N, Wolk A, Jensen-Urstad M, et al. Atrial fibrillation is associated with different levels of physical activity levels at different ages in men. *Heart.* 2014;100:1037-1042.
41. Mohanty S, Mohanty P, Tamaki M, et al. Differential association of exercise intensity with risk of atrial fibrillation in men and women: evidence from meta-analysis. *J Cardiol Electrophysiol.* 2016;27: 1021-1029.
42. Thorp AA, Owen N, Neuhaus M, et al. Sedentary behaviors and subsequent health outcomes in adults, a systematic review of longitudinal data. *Am J Prev Med.* 2011;41:207-215.
43. Hu FB, Leitzmann MF, Stampfer MJ, et al. Physical activity and television watching in relation to risk for type 2 diabetes mellitus in men. *Arch Intern Med.* 2001;161:1542-1548.

44. Moreno CR, Carvalho FA, Lorenzi C, et al. High risk for obstructive sleep apnea in truck drivers estimated by Berlin questionnaire: prevalence and associated factors. *Chronobiol Int.* 2004;21:871-879.
45. Allison MA, Jansky NE, Marshall SJ, et al. Sedentary behaviour and adiposity-associated inflammation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Prev Med.* 2012;42:8-13.
46. Levitsky YS, Guo CY, Rong J, et al. Relation of smoke status to a panel of inflammatory markers: the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis.* 2008;201:2017-224.
47. Buch P, Friberg J, Scharling H. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J.* 2003;21:1012-1016.
48. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, et al. Atrial fibrillation and obesity-result of a meta-analysis. *Am Heart J.* 2008;155:310-315.
49. Tedrow WB, Conen D, Ridker PM, et al. The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation the WHS. *J Am Coll Cardiol.* 2010;2010:2319-2327.
50. Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA.* 2004;292:2471-2477.
51. Abed H, Samuel CS, Lau DH, et al. Obesity results in progressive in atrial structural and electrical remodeling, implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2013;10:90-100.
52. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA.* 1994;271:840-844.
53. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA.* 2003;290:1906-1914.
54. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al. "Sleep Health Heart Study. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the Sleep Health Heart Study. *Am J Resp Crit Care Med.* 2006;173:910-916.
55. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Left atrial volume as morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol.* 2002;90:1284-1289.
56. Ng CY, Liu T, Shehata M, et al. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol.* 2011;108:47-51.
57. Leuenberger U, Jacob E, Sweer L, et al. Surges of muscle sympathetic nerve activity during obstructive sleep apnea are linked to hypoxemia. *J Appl Physiol.* 1995;79:581-588.
58. Orban M, Bruce CJ, Pressman GS, et al. Dynamic changes of left ventricular performance and left atrial volume induced by the Mueller maneuver in healthy young adults and implications for obstructive sleep apnea, atrial fibrillation, and heart-failure. *Am J Cardiol.* 2008;102:1557-1561.

59. Ntalapascha M, Makris D, Kyparos A, et al. Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2013;17:549-555.
60. Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, et al. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *J Am Heart Assoc*. 2013;2.
61. Grundvold I, Skretteberg PT, Liestøl K, et al. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-years follow-up study. *Hypertension*. 2012;59:198-205.
62. Conen D, Tedrow UB, Koplan BA, et al. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation*. 2009;119:2146-2152.
63. Lau DH, Mackenzie L, Kelly DJ, et al. Short-term hypertension is associated with the development of atrial fibrillation substrate: a study in an ovine hypertensive model. *Heart Rhythm*. 2010;7:396-404.
64. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659-666.
65. Hocini M, Ho SY, Kawara T, et al. Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation. *Circulation*. 2002;105:2442-2448, 2002.
66. Perez-Lugones A, McMahon JT, Ratliff NB, et al. Evidence of specialized conduction cells in human pulmonary veins of patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:803-809.
67. El-Armouche A, Boknik P, Eschenhagen T, et al. Molecular determinants of altered Ca²⁺ handling in human chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2006;114:670-680.
68. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-2962.
69. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, et al. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. In *J Fam Practice*. 2000;112:47-59.
70. Schreck DM, Rivera AR, Tricarico VJ. Emergency management of atrial fibrillation and flutter: intravenous diltiazem versus intravenous digoxin. *Ann Emerg Med*. 1997;29:135-140.
71. Siu CW, Lau CP, Lee WL, et al. Intravenous diltiazem is superior to intravenous amiodarone or digoxin for achieving ventricular rate control in patients with acute uncomplicated atrial fibrillation. *Crit Care Med*. 2009;37:2174-2179.
72. Tisdale JE, Padhi ID, Goldberg AD, et al. A randomized, double-blind comparison of intravenous diltiazem and digoxin for atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Am Heart J*. 1998;135:739-747.
73. Scheuermeyer FX, Grafstein E, Stenstrom R, et al. Safety and efficiency of calcium channel blockers versus betablockers for rate control in patients with

- atrial fibrillation and no acute underlying medical illness. *Acad Emerg Med.* 2013;20:222-230.
74. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines, "Atrial fibrillation: management". 2016.
75. Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet.* 2014;384. 2235-2243.
76. Ziff OJ, Kotecha D. Digoxin: The good and the bad. *Trands in Cardiovascular Medicine.* 2016;26:585-595.
77. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, et al. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2014;160:760-773.
78. Koh KK, Song JH, Kwon KS, et al. Comparative study of efficacy and safety of low-dose diltiazem or betaxolol in combination with digoxin to control ventricular rate in chronic atrial fibrillation: randomized crossover study. *Int J Cardiol.* 1995;52:167-174.
79. Chatterjee S, Sardar P, Lichstein E, et al. Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: an update comprehensive review and meta-analysis. *PACE.* 2013;36:122-133.
80. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358:2667-2677, 2008.
81. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;374:1825-1833.
82. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. Rate control versus electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation study group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;374:1834-1840.
83. Kong MH, Shaw LK, O'Connor C, et al. Is rhythm control superior to rate-control in patients with atrial fibrillation and diastolic heart failure?. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2010;15:209-217.
84. Kotecha D, Kirchhof P. Rate and rhythm control have comparable effects on mortality and stroke in atrial fibrillation but better data are needed. *Evid Based Med.* 2014;19:222-223.
85. Dankner R, Shahar A, Novikov I, et al. Treatment of stable atrial fibrillation in the emergency department: a population-based comparison of electrical direct-current versus pharmacological cardioversion or conservative management. *Cardiology.* 2009;112:270-278.
86. Chen WS, Gao BR, Chen WQ, et al. Comparison of pharmacological and electrical cardioversion in permanent atrial fibrillation after prosthetic cardiac valve replacement a prospective randomized trial. *J Int Med Res.* 2013;41:1067-1073.

87. Gitt AK, Smolka W, Michailov G, et al. Types and outcomes of cardioversion in patients admitted to hospital for atrial fibrillation: results of the German RHYTHM-AF Study. *Clin Res Cardiol.* 2013;102:713-723.
88. Mittal S, Ayati S, Stein KM, et al. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation.* 2000;101:1282-1287.
89. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, et al. Anterior-posterior versus anterior lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet.* 2002;360:1275-1279.
90. Kirchhof P, Monnig G, Wasmer K, et al. A trial of self-adhesive patch electrodes and hand-held paddle electrodes for external cardioversion of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2005;26:1292-1297.
91. Singh SN, Tang XC, Reda D, et al. Systematic electrocardioversion for atrial fibrillation and role of antiarrhythmic drugs: a substudy of the SAFE-T trial. *Heart Rhythm.* 2009;6:152-155.
92. Channer KS, Birchall A, Steeds RP, et al. A randomized placebo-controlled trial of pre-treatment and short- or long-term maintenance therapy with amiodarone supporting DC cardioversion for persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2004;25:144-150.
93. Oral H, Souza JJ, Michaud GF, et al. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med.* 1999;340: 1849-1854.
94. Mussigbrodt A, John S, Kosiuk J, et al. Vernakalant facilitate electrical cardioversion: comparison of intravenous vernakalant and amiodarone for drug-enhanced electrical cardioversion of atrial fibrillation after failed electrical cardioversion. *Europace.* 2016;18:51-56.
95. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet.* 2012;380:238-246.
96. Bianconi L, Mennuni M, Lukic V, et al. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:700-706.
97. Nergårdh AK, Rosenqvist M, Nordlander R, et al. Maintenance of sinus rhythm with metoprolol CR initiated before cardioversion and repeated cardioversion of atrial fibrillation: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur Heart J.* 2007;28:1251-1257.
98. Hemels ME, Van Noord T, Crijns HJ, et al. Verapamil versus digoxin and acute versus routine serial cardioversion for the improvement of rhythm control for persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1001-1006.
99. Villani GQ, Piepoli MF, Terracciano C, et al. Effects of diltiazem pretreatment on direct-current cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation: a single-blind, randomized, controlled study. *Am Heart J.* 2000;140.

100. De Simone A, Stabile G, Vitale DF, et al. Pretreatment with verapamil in patients with persistent or chronic atrial fibrillation who underwent electrical cardioversion/ablation. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:810-814.
101. The Digitalis in Acute Atrial Fibrillation (DAAF) Trial Group. Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation. Results of a randomized placebo-controlled multicentre trial in 239 patients. *Eur Heart J*. 1997;18:649-654.
102. Atarashi H, Inoue H, Fukunami M, et al. Double-blind placebo-controlled trial of aprindine and digoxin for the prevention of symptomatic atrial fibrillation. *Circ J*. 2002;66:553-556.
103. Hansen ML, Jepsen RM, Olesen JB, et al. Thromboembolic risk in 16274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *Europace*. 2015;17:18-23.
104. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2012;367:1587-1595.
105. Mont L, Bisbal F, Hernandez-Madrid A, et al. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized controlled trial (SARA study). *Eur Heart J*. 2014; 2014;35:501-507.
106. Kircher S, Hindricks G, Sommer P. Long term success and follow-up after atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rev*. 2012;8:354-361.
107. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: proceedings from the 2nd AFNET/EHRA consensus conference on atrial fibrillation entitled "research perspectives in atrial fibrillation. *Europace*. 2009;11:860-885.
108. Arya A, Hindricks G, Sommer P, et al. Long-term results and the predictors of outcome of catheter ablation of atrial fibrillation using steerable sheath catheter navigation after single procedure in 674 patients. *Europace*. 2010;12:173-180.
109. Oral H, Knight BP, Ozaydin M, et al. Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:100-104.
110. Kornej J, Hindricks G, Shoemaker MB, et al. The APLLE score: a novel and simple score for the prediction of rhythm outcome after catheter ablation of atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2015;104:871-876.
111. McCready JW, Smedley T, Lambiase P, et al. Predictors of recurrence following radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation. *EP Europace*. 2011;13(3):355-361.
112. Shah AJ, Jadidi A, Liu X, et al. Atrial Tachycardias Arising from Ablation of Atrial Fibrillation: A Proarrhythmic Bump or an Antiarrhythmic Turn?. *Cardiol Res Pract*. 2010.
113. Rostock T, Salukhe TV, Steven D, et al. Long-term single- and multiple-procedure outcome and predictors of success after catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2011;8:1391-1397.

114. Yamada T, Murakami Y, Okada T, et al. Plasma brain natriuretic peptide level after radiofrequency catheter ablation of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation. *Europace*. 2007;9:770-774.
115. Akoum N, Daccarett M, McGann C, et al. Atrial Fibrosis Helps Select the Appropriate Patient and Strategy in Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A DE-MRI Guided Approach. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22:16-22.
116. Matsuo S, Lellouche N, Wright M, et al. Clinical Predictors of Termination Termination and Clinical Outcome of Catheter Ablation of Persistent Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54 788-795.
117. Drewitz I, Willems S, Salukhe TV, et al. Atrial Fibrillation Cycle Length Is a Sole Independent Predictor of a Substrate for Consecutive Arrhythmias in Patients With Persistent Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:351-360.
118. Themistoclakis S, Schweikert RA, Saliba WI, et al. Clinical predictors and relationship between early and late atrial tachyarrhythmias after pulmonary vein antrum isolation. *Heart Rhythm*. 2008;5:679-685.
119. Choi J-I, Pak H-N, Park JS, et al. Clinical Significance of Early Recurrences of Atrial Tachycardia After Atrial Fibrillation Ablation. *J Cardiovasc Electrohyiol*. 2010;21:1331-1337.
120. Bertaglia E, Stabile G, Senatore G, et al. Predictive value of early atrial tachyarrhythmias recurrences after circumferential anatomical pulmonary vein ablation. *Pacin Clin Electrophysiol*. 2005;28:366-371.
121. O'Neill L, Harrison J, O'Neill M, et al. Clinical, electrophysiological and imaging predictors of atrial fibrillation ablation outcome. *Expert Review Of Cardiovascular Therapy*. 2017;15:289-305.
122. Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, Paiva SA, Zornoff LA. Cardiac Remodeling: Concepts. Clinical Impact. Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106:62-69.
123. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling - concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am CollCardiol*. 2000;35:569-582.
124. Anand IS, Florea VG, Solomon SD, Konstam MA, Udelson JE. Noninvasive assessment of left ventricular remodeling: concepts, techniques, and implications for clinical trials. *J Card Fail*. 2002;8:S452-64.
125. Liu L, Eisen HJ. Epidemiology of heart failure and scope of the problem. *Cardiol Clin*. 2014;32:1-8.
126. Pimentel M, Zimmerman LI, Rohde LE. Stratification of the risk of sudden death in nonischemic heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103:348-357.
127. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1:1-20.
128. Suthahar N, Meijers WC, Silljé HHW, de Boer RA. From Inflammation to Fibrosis-Molecular and Cellular Mechanisms of Myocardial Tissue Remodelling and Perspectives on Differential Treatment Opportunities. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14:235-250.

129. Yndestad A, Damås JK, Oie E, Ueland T, Gullestad L, Aukrust P. Systemic inflammation in heart failure—the whys and wherefores. *Heart Fail Rev.* 2006;11:83–92.
130. Heymans S, Hirsch E, Anker SD, Aukrust P, Balligand J-L, Cohen-Tervaert JW, et al. Inflammation as a therapeutic target in heart failure? A scientific statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:119–129.
131. Dick SA, Epelman S. Chronic heart failure and inflammation: what do we really know? *Circ Res.* 2016;119:159–176.
132. Grieve DJ, Shah AM. Oxidative stress in heart failure: More than just damage. *Eur Heart J.* 2003;24:2161–2163.
133. de Jong S, van Veen TA, de Bakker JM, Vos MA, van Rijen HV. Biomarkers of myocardial fibrosis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011;57:522–35.
134. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *Eur Heart J.* 2015;36:3250–3257.
135. Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation.* 2009;119:2516–2525.
136. Lee Park K, Anter E. Atrial Fibrillation and Heart Failure: A Review of the Intersection of Two Cardiac Epidemics. *J Atr Fibrillation.* 2013;6:751.
137. Kalifa J, Jalife J, Zaitsev AV, et al. Intra-atrial pressure increases rate and organization of waves emanating from the superior pulmonary veins during atrial fibrillation. *Circulation.* 2003;108:668–671.
138. Lalani GG, Schricker A, Gibson M, Rostamian A, Krummen DE, Narayan SM. Atrial conduction slows immediately before the onset of human atrial fibrillation: a bi-atrial contact mapping study of transitions to atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:595–606.
139. Mills RW, Narayan SM, McCulloch AD. Mechanisms of conduction slowing during myocardial stretch by ventricular volume loading in the rabbit. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;295:H1270–H1278.
140. Stiles MK, John B, Wong CX, et al. Paroxysmal lone atrial fibrillation is associated with an abnormal atrial substrate: characterizing the ‘second factor’. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1182–1191.
141. Healey JS, Israel CW, Connolly SJ, et al. Relevance of electrical remodeling in human atrial fibrillation: results of the asymptomatic atrial fibrillation and stroke evaluation in pacemaker patients and the atrial fibrillation reduction atrial pacing trial mechanisms of atrial fibrillation study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5:626–631.
142. Kareti KR, Chiong JR, Hsu SS, Miller AB. Congestive heart failure and atrial fibrillation: rhythm versus rate control. *J Card Fail.* 2005;11:164–172.
143. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol.* 2003;91:2D–8D.
144. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7:79–108.

145. Pedersen TC, Kay GN, Kalman J, et al. ESC Scientific Document Group; EHRA/HRS/APHR expert consensus on ventricular arrhythmias. *EP Europace*. 2014;16:1257–1283.
146. Demosthenes G Katritsis, A JohnCamm. Nonsustained ventricular tachycardia: where do we stand?. *European Heart Journal*. 2004;15:1093–1099.
147. Hadid C. Sustained ventricular tachycardia in structural heart disease. *Cardiol J*. 2015;22:12–24.
148. Katritsis DG, Zareba W, Camm AJ. Nonsustained Ventricular Tachycardia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60:1993–2004.
149. Myerburg RJ, Junttila MJ. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease. *Circulation*. 2012;125:1043–52.
150. Benito B, Josephson ME. Ventricular tachycardia in coronary artery disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65:939–55.
151. Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 2017;390(10092):400–414.
152. Merlo M, Cannatà A, Gobbo M, Stolfo D, Elliott PM, Sinagra G. Evolving concepts in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:228–239.
153. Mazur A, Kusniec J, Strasberg B. Bundle branch reentrant ventricular tachycardia. *Indian pacing and electrophysiology*. 2005;5:86–95.
154. Hodkinson EC, Aston K, Walsh SJ. Left bundle branch block morphology ventricular tachycardia in a marathon runner. *Ulster Med J*. 2012;81:130–133.
155. Gorennek B, Cengiz O, Kudaiberdieva G, et al. Mode of onset of polymorphic ventricular tachycardia in acute myocardial infarction. *Can J Cardiol*. 2010;26:e254–257.
156. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119–177.
157. Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2015;36:2793–2867.
158. Ellis ER, Josephson ME. What About Tachycardia-induced Cardiomyopathy? *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2013;2:82–90.
159. Elliot P. Defining Tachycardia-Induced Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69:2173–2174.
160. Schotten U, Verheule S, KirchhofP, Goette A. Pathophysiological Mechanisms of Atrial Fibrillation:A Translational Appraisal. *Physiol Rev*. 2011;91:265–325.

161. Ulus T, Kudaiberdieva G, Gorennek B. The onset mechanisms of ventricular tachycardia. *Int J Cardiol.* 2013;167:619-623.
162. López Gil M, Arribas F, Cosío FG. Ventricular fibrillation induced by rapid atrial rates in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Europace.* 2000;2:327-332.
163. Korodi Sz, Benedek T, Bordi L, et al. Inflammatory and Imaging-based Predictors of Atrial Fibrillation Recurrence after Pulmonary Vein Isolation Using Electroanatomical Mapping – the INFLAMAP Study. *Journal of Interdisciplinary Medicine.* 2018;3(1):10-15.
164. Korodi Sz, Toganel R, Benedek T, et al. Impact of inflammation-mediated myocardial fibrosis on the risk of recurrence after successful ablation of atrial fibrillation – the FIBRO-RISK study. Protocol for a non-randomized clinical trial. *Medicine.* 2019;98:9(e14504).
165. Link MS, Bockstall K, Weinstock J, et al. Ventricular Tachyarrhythmias in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Defibrillators: Triggers, Treatment, and Implications. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017;28:531-537.
166. Espinoza CA, Mehra S, DeAntonio H. Double Trouble: Concurrent Atrial Fibrillation and Ventricular Tachycardia. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016;69:779-780.
167. Osman F, Ward R, Morley-Davies A. Simultaneous spontaneous onset of ventricular tachycardia and termination of atrial fibrillation. *Europace.* 2008;10:171-172.
168. Boriani G, Rapezzi C, Biffi M, Branzi A, Spirito P. Atrial fibrillation precipitating sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002;13:954.
169. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, et al. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationship among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res.* 2014;114:1453–68.
170. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation.* 2005;111:1100–5.
171. Aviles R, Martin D, Apperson-Hansen C, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation.* 2003;108:3006–10.
172. Nattel S, Guasch E, Savelieva I, et al. Early management of atrial fibrillation to prevent cardiovascular complications. *Eur Heart J.* 2014;35:1448–56.
173. Opincariu D, Chitu M. Atrial fibrillation and acute myocardial infarction – an inflammation-mediated association. *J Cardiovasc Emerg.* 2018;4:123–32.
174. Pallisgaard JL, Gislason GH, Hansen J, et al. Temporal trends in atrial fibrillation recurrence rates after ablation between 2005 and 2014 – a nationwide Danish cohort study. *Eur Heart J.* 2018;39:442–9.
175. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, et al. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:e004549.

176. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2:349-361.
177. Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2335-2345.
178. Tan AY, Zimetbaum P. Atrial fibrillation and atrial fibrosis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011;57:625-629.
179. Peters DC, Wylie JV, Hauser TH, et al. Detection of pulmonary vein and left atrial scar after catheter ablation with three-dimensional navigatortorgated delayed enhancement MR imaging: initial experience. *Radiology.* 2007;243:690-5.
180. McGann C, Kholmovski E, Oakes R, et al. New magnetic resonance imaging-based method for defining the extent of left atrial wall injury after the ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1263-71.
181. Tong L, Guangping L, Lijian L, Korantzopoulos P. Association Between C-Reactive Protein and Recurrence of Atrial Fibrillation After Successful Electrical Cardioversion. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1642-1648.
182. Marchese P, Malavasi V, Rossi L, et al. Indexed left atrial volume is superior to left atrial diameter in predicting nonvalvular atrial fibrillation recurrence after successful cardioversion: a prospective study. *Echocardiography.* 2012;29:276-284.
183. D'Ascenzo F, Corleto A, Biondi-Zoccai G, et al. Which are the most reliable predictors of recurrence of atrial fibrillation after transcatheter ablation?: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013;167:1984-1999.
184. Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA.* 2004;292:2471-2477.
185. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity – results of a meta-analysis. *Am Heart J.* 2008;155:310-315.
186. Harrison J, Sohns C, Linton N, et al. Repeat left atrial catheter ablation: cardiac magnetic resonance prediction of endocardial voltage and gaps in ablation lesions sets. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8:270-8.
187. Ommen S, Odell J, Stanton M. Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. *N Engl J Med.* 1997;336:1429-34.
188. Bruins P, Velthuis H, Yazdanbakhsh A, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation.* 1997;96:3542-8.
189. Chung M, Martin D, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias. *Circulation.* 2001;104:2886-91.
190. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation.* 1997; 96:1180-4.
191. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, et al. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev.* 2011;91: 265-325.

192. Issac T, Dokainish H, Lakkis N. Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation: a systematic review of the published data. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:2021–8.
193. Letsas K, Weber R, Burkle G, et al. Preablative predictors of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation: the potential role of inflammation. *Europace* 2009;11:158–63.
194. Anderson J, Allen Maycock C, Lappe D, et al. Frequency of elevation of C-reactive protein in atrial fibrillation. *J Am Cardiol.* 2004;94:1255–9.
195. Korodi Sz, Opincariu D, Benedek A. Atrial fibrillation, ventricular arrhythmia, and left ventricular remodeling in the ICU – First results of the single-center RHYTHM-ACC Registry. *J Cardiovasc Emerg.* 2018; 4:187–96.
196. Thanassoulis G, Massaro JM, O'Donnell CJ, et al. Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3:345–350.
197. Gaeta M, Bandera F, Tassinari F, et al. Is epicardial fat depot associated with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2017;19:747–752.
198. Al-Rawahi M, Proietti R, Thanassoulis G. Pericardial fat and atrial fibrillation: Epidemiology, mechanisms, and interventions. *Int J Cardiol.* 2015;195:98–103.
199. Batal O, Schoenhagen P, Shao M, et al. Left atrial epicardial adiposity and atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3:230–236.
200. Greif M, von Ziegler F, Wakili R, et al. Increased pericardial adipose tissue is correlated with atrial fibrillation and left atrial dilatation. *Clin Res Cardiol.* 2013;102:555–562.
201. Chekakie MO, Akar JG. Epicardial Fat and Atrial Fibrillation: A Review. *J Atr Fibrillation.* 2012;4:483.
202. Chekakie MO, Welles CC, Metoyer R, et al. Pericardial fat is independently associated with human atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:784–788.
203. Lau YF, Yiu KH, Siu CW, et al. Hypertension and atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology and therapeutic implications. *Journal of Human Hypertension.* 2012;26:563–569.
204. Balk EM, Garlitski AC, Alsheikh AA, et al. Predictors of Atrial Fibrillation Recurrence After Radiofrequency Catheter Ablation: A Systematic Review. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21:1208–1216.
205. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, et al. Atrial fibrillation and obesity- result of a meta-analysis. *Am Heart J.* 2008;155:310–315.
206. Cai L, Yin Y, Ling J, Ling Z, et al. Predictors of late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Int J Cardiol.* 2013;164:82–87.
207. Mainigi SK, Sauer WH, Cooper JM, et al. Incidence and predictors of very late recurrence of atrial fibrillation after ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:69–74.
208. Needleman M, Calkins H. The role of obesity and sleep apnea in atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol.* 2010;26:40–45.

209. ChaYM, Friedman PA, Asirvatham SJ, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in patients with obesity. *Circulation*. 2008;117:2583-2590.
210. Jais P, Cauchemez B, MacLe L, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: The A4 study. *Circulation*. 2008;118:2498-2505.
211. Tang RB, Dong JZ, Liu XP, et al. Metabolic syndrome and risk of recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Circ J*. 2009;73:438-443.
212. Chang SL, Tuan TC, Tai CT. Comparison of outcome in catheter ablation of atrial fibrillation in patients with versus without the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2009;103:67-72.
213. Staerk L, Sherer JA, Darae K, et al. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res*. 2017;120:1501-1517.
214. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995;92:1954-1968.
215. Sultan A, Luker J, Andresen D, et al. Predictors of Atrial Fibrillation Recurrence after Catheter Ablation: Data from the German Ablation Registry. *Scientific Reports*. 2017;7.
216. Vizzardi E, Curnis A, Latinii MG, et al. Risk factors for atrial fibrillation recurrence: a literature review. *J Cardiovasc Med*. 2014;15:235-253.
217. Bansal N, Zelnick LR, Alonso A et al. eGFR and Albuminuria in Relation to Risk of Incident Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:1386-1398.
218. Ginghina C. *Mic tratat de cardiologie*. Bucuresti: Editura Academiei Romane. 2010, p. 583.
219. Zhuang J, Wang Y, Tang K, et al. Association between left atrial size and atrial fibrillation recurrence after single circumferential pulmonary vein isolation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Europace*. 2012;14:638-645.
220. Mehrnough Toufan, Babak Kazemi, Negin Molazadeh. The significance of the left atrial volume index in prediction of atrial fibrillation recurrence after electrical cardioversion. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2017;9:54-59.
221. Yi Chih Wang, Lung-Chun Lin, Mao-Shin Lin, et al. Identification of Good Responders to Rhythm Control of Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation by Transthoracic and Transesophageal Echocardiography. *Cardiology*. 2005;104:202-209.
222. Marchese P, Bursi F, Donne GD, et al. Indexed left atrial volume predicts the recurrence of non-valvular atrial fibrillation after successful cardioversion. *European Journal of Echocardiography*. 2011;12:214-221.
223. Kataoka T, Hamasaki S, Inoue K, et al. Left atrium volume index and pathological features of left atrial appendage as a predictor of failure in postoperative sinus conversion. *J Cardiol*. 2010;56:274-282.

224. Lee YS, Hyun DW, Jung BC, et al. Left atrial volume index as a predictor for occurrence of atrial fibrillation after ablation of typical atrial flutter. *J Cardiol.* 2010;56:348-353.
225. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet.* 2012;380:238-246.
226. Nergårdh AK, Rosenqvist M, Nordlander R, et al. Maintenance of sinus rhythm with metoprolol CR initiated before cardioversion and repeated cardioversion of atrial fibrillation: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur Heart J.* 2007;28:1351-1257.
227. Iacobellis G, Leonetti F, Singh N. Relationship of epicardial adipose tissue with atrial dimensions and diastolic function in morbidly obese subjects. *Int J Cardiol.* 2007;115:272-273.