



UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA

CIPRIAN ILIE ROȘCA

CORELAȚII CARDIO-NEUROLOGICE ÎN FIBRILAȚIA ATRIALĂ PERMANENTĂ



**CERCETARE
ȘTIINȚIFICĂ**

Editura „Victor Babeș”

Timișoara, 2024

Editura „Victor Babeș”

Piața Eftimie Murgu nr. 2, cam. 316, 300041 Timișoara

Tel./ Fax 0256 495 210

e-mail: evb@umft.ro

www.umft.ro/editura

Director general: Prof. univ. dr. SORIN URSONIU

Colecția: CERCETARE ȘTIINȚIFICĂ

Coordonatori colecție: Prof. univ. dr. MARIUS RAICA

Prof. univ. dr. DALIBORCA VLAD

Referenți științifici: Prof. univ. dr. DALIBORCA VLAD

Prof. univ. dr. VICTOR DUMITRAȘCU

© 2024 Toate drepturile asupra acestei ediții sunt rezervate.

Reproducerea parțială sau integrală a textului, pe orice suport, fără acordul scris al autorilor este interzisă și se va sancționa conform legilor în vigoare.

ISBN 978-606-786-367-3

Ciprian Ilie Roșca

- medic primar medicină internă și medicină de familie, specialist cardiolog
- asistent universitar, Disciplina de Semiologie Medicală I, Facultatea de Medicină Generală, Universitatea de Medicină și farmacie „Victor Babeș” Timișoara
- doctor în științe medicale

DEDICAȚIE

Familiei mele

pentru suportul, răbdarea și înțelegerea de care au dat dovadă,
dar și pentru dragostea lor necondiționată

MULȚUMIRI

Domnului Prof. Univ. Dr. Daniel Florin Lighezan fără a cărui încredere, susținere și ajutor nimic din toate acestea nu ar fi fost posibil.

Doamnei Prof. Univ. Dr. Mihaela Simu.

Colegilor și prietenilor Dr. Nilima Rajpal Kundnani și Dr. Abhinav Sharma pentru ajutorul și susținerea pe care mi le-au acordat.

Colegilor Dr. Daniel Dumitru Nișulescu și Dr. Violeta Nicoraș, foștii mei studenți, pentru ajutorul oferit în introducerea electronică a datelor pacienților analizați.

Doamnei Mat. Dr. Anca Tudor, șef de lucrări în cadrul discipline de Informatică și biostatistică medicală a Universității de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara pentru răbdarea, profesionalismul și promptitudinea cu care a prelucrat statistic datele culese pentru actualul studiu.

Colegilor medici ai Clinicii de Medicină Internă a Spitalului Clinic Municipal de Urgență Timișoara pentru eforturile depuse în îngrijirea pacienților a căror patologie a fost analizată în acest studiu.

Doamnei Laura Gabriela Dariciuc „Diva” pentru ajutorul necondiționat oferit în accesarea foilor de observație ale pacienților analizați.

CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR.....	9
INDEXUL FIGURILOR	11
INDEXUL TABELELOR.....	14
PREFAȚĂ	15
1. ISTORIC	16
2. IMPORTANȚA ȘI ACTUALITATEA TEMEI	18
3. NOȚIUNI DE EPIDEMIOLOGIE A FIBRILAȚIEI ATRIALE ȘI A ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL CARDIO-EMBOLIC	20
4. DEFINIREA FIBRILAȚIEI ATRIALE	26
5. ABORDAREA PACIENTULUI CU FIBRILAȚIE ATRIALĂ	30
6. FIBRILAȚIA ATRIALĂ ȘI PREVESTITORII SĂI (FACTORII DE RISC)	36
VÂRSTA ȘI SEXUL.....	39
DECLINUL COGNITIV	44
ÎNĂLȚIMEA PACIENTULUI	44
GREUTATEA PACIENTULUI	45
TULBURĂRILE METABOLISMULUI LIPIDIC	46
HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ	47
DIABETUL ZAHARAT	49
SINDROMUL METABOLIC.....	50
SINDROMUL CORONARIAN CRONIC	51
VALVULOPATIILE.....	52
INSUFICIENȚA CARDIACĂ	53
BOALA CRONICĂ DE RINICHI.....	54
BOALA ARTERIALĂ PERIFERICĂ.....	54
CARDIOMIOPATIILE CU DILATAȚIE.....	55
ACIDUL URIC SERIC	55
BOALA PULMONARĂ OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ	55
SINDROMUL DE APNEE OBSTRUCTIVĂ ÎN SOMN.....	56
HIPERALDOSTERONISMUL PRIMAR	57

CORTIZOLUL.....	58
HIPERTIROIDISMUL.....	58
VITAMINA D.....	59
TESTOSTERONUL.....	59
ESTROGENII	59
HOMOCISTEINA.....	60
FIBRINOGENEMIA.....	60
MODIFICĂRILE LEUCOGRAMEI	60
MODIFICĂRILE TRANSAMINAZELOR SERICE	61
ANTIINFLAMATORIIILE NON-STEROIDIENE.....	62
CONSUMUL DE ALCOOL.....	62
POLUAREA ȘI MEDIUL DE PROVENIENȚĂ	63
FACTORII GENETICI ȘI EPIGENETICI.....	64
PRINCIPALII PARAMETRI ECOCARDIOGRAFICI	64
7. LEGĂTURA DINTRE FIBRILAȚIA ATRIALĂ ȘI BOLILE NEURO-PSIHICE UN DANS ÎN TREI	66
VÂRSTA ȘI SEXUL.....	71
GREUTATEA PACIENTULUI	78
TULBURĂRILE METABOLISMULUI LIPIDIC	82
HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ	87
DIABETUL ZAHARAT	91
SINDROMUL CORONARIAN CRONIC	91
INSUFICIENȚA CARDIACĂ	93
BOALA CRONICĂ DE RINICHI.....	93
BOALA ARTERIALĂ PERIFERICĂ ȘI ATEROMATOZA GENERALIZATĂ	94
ACIDUL URIC SERIC	97
BOALA PULMONARĂ OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ ȘI ASTMUL BRONȘIC	100
ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL.....	101
<i>AVC și demența.....</i>	<i>102</i>
<i>Asocierea dintre tipul de AVC și atrofia corticală respectiv declinul cognitiv.....</i>	<i>103</i>
<i>Asocierea dintre tipul de AVC și boala Parkinson.....</i>	<i>104</i>
<i>Asocierea dintre AVC și epilepsie la pacientul cu fibrilație atrială.....</i>	<i>105</i>
<i>Asocierea dintre AVC și sindromul vertiginos, cefalee, boala bipolară, sindromul anxios-depresiv, insomnie.....</i>	<i>106</i>
SINDROMUL DE APNEE OBSTRUCTIVĂ ÎN SOMN.....	111

FIBRINOGENEMIA.....	111
MODIFICĂRILE LEUCOGRAMEI	112
MODIFICĂRILE TRANSAMINAZELOR SERICE	112
CONSUMUL DE ALCOOL.....	114
POLUAREA ȘI MEDIUL DE PROVENIENȚĂ	114
FACTORII GENETICI ȘI EPIGENETICI.....	115
CORELAREA COMPLICAȚIILOR NEURO-PSIHICE ALE FIBRILAȚIEI ATRIALE CU PARAMETRII ECOCARDIOGRAFICI UZUALI.....	116
<i>FEVS determinată prin metoda Simpson</i>	116
<i>Determinarea în mod 2D a dimensiunilor pereților ventriculului stâng și cavităților cardiace</i>	118
<i>Estimarea presiunii sistolice în artera pulmonară</i>	120
SCORUL CHA2DS2-VASC ȘI COMPLICAȚIILE NEURO-PSIHICE DIN FIBRILAȚIA ATRIALĂ.....	121
POT OARE VALORILE SODIULUI SERIC ȘI ALE POTASIULUI SERIC SĂ NE ADUCĂ DATE SUPLIMENTARE?.....	127
8. BUTURUGA MICĂ RĂSTOARNĂ CARUL MARE SAU CUM BOLILE NEURO-PSIHICE POT INDUCE APARIȚIA FIBRILAȚIEI ATRIALE...	129
9. ELEMENTE DE TERAPIE	131
TRATAMENTUL ANTICOAGULANT	132
CONTROLUL RITMULUI CARDIAC.....	136
CONTROLUL FRECVENȚEI CARDIACE	137
INTERNAREA ÎN SPITAL A PACIENȚILOR CU FIBRILAȚIE ATRIALĂ	137
10. EPILOG.....	142
BIBLIOGRAFIE.....	145
ANEXE.....	167
ANEXA I - SCURTĂ DESCRIERE A STUDIULUI PERSONAL.....	167

LISTA ABREVIERILOR

AB – astm bronșic

AD – atriu drept

AS – atriu stâng

AVC – accident vascular cerebral

AVCE – accident vascular cerebral embolic

BCR – boală cronică de rinichi

BPOC – bronhopneumopatia obstructivă cronică

bpm – bătăi pe minut

CAMDES – The Cambridge Examination for Mental Disorders (examinarea Cambridge pentru bolile mentale)

CES-D - *Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale* (Centrul pentru Studiul Epidemiologic al Depresiei)

CHA₂DS₂-VASc – scor folosit în evaluarea riscului cardio-embolic la pacienții cu fibrilație atrială fiecare literă majusculă reprezentând itemul investigat (C – insuficiență cardiacă congestivă, H – hipertensiune arterială, A – vârsta ≥75 ani, D – diabet zaharat, S – accident vascular cerebral, V – boală vasculară, A – vârsta între 65-74ani, Sc – sexul feminin)

CMD – cardiomiopatie dilatativă

CRP – proteina C reactivă

CT – computer tomografie

DALY – *disability-adjusted life years* (ani de viață sănătoasă pierduți prin boală)

DSM – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (criteriilor manualului de diagnostic și statistică al bolilor mentale)

DTD – diametrul telediastolic

DTS – diametrul telesistolic

DZ – diabet zaharat

ECG / EKG – electrocardiografie

EHRA – European Heart Rhythm Association (Societatea Europeană de Ritm Cardiac)

ESC – *European Society of Cardiology* (Societatea Europeană de Cardiologie)

ESO – *European Stroke Organisation* (Organizația Europeană de Stroke)

FA – fibrilație atrială

FEVS – fracția de ejeție a ventriculului stâng

FR – factori de risc

HTA – hipertensiune arterială

HTAE – hipertensiune arterială esențială

IC – insuficiență cardiacă

ICD – International Classification of Disease (clasificarea internațională a bolilor)

IM – infarct miocardic

IMC – indicele de masă corporală

LCR – lichid cefalorahidian

NYHA – New York Heart Association

NT-proBNP – *N-Terminal-pro B type Natriuretic Peptide* (porțiunea N terminală a peptidului natriuretic de tip B sau cerebral)

OMS – Organizația Mondială a Sănătății

PPVS – peretele posterior al ventriculului stâng

PSAP – presiunea sistolică din artera pulmonară

Ref – referință biografică

RFG – rata de filtrare glomerulară

SIV – septul interventricular

TA – tensiunea arterială

VSH – viteza de sedimentare a hematiilor

VTD – volum telediastolic al ventriculului drept

VTs – volum telesistolic al ventriculului stâng

WHO – World Health Organisation (Organizația Mondială a Sănătății)

YLD – *years lived with disability* (ani trăiți cu boală)

YLL – *years of life lost* (ani de viață pierduți raportați la speranța de viață)

INDEXUL FIGURILOR

Figura 1. Dinamica ghidurilor legate de abordarea fibrilației atriale – adaptat după ref. [2].....	18
Figura 2. Cauzele principale de deces la nivel global – adaptat după ref. [1]...	20
Figura 3. Principalele 10 cauze de deces pentru populațiile țărilor cu venit crescut – adaptat după ref. [1]	21
Figura 4. Principalele 10 cauze de deces pentru populațiile țărilor cu venit mediu-superior – adaptat după ref. [1].....	21
Figura 6. Incidența FA ajustată la vârstă pentru femei și bărbați în țările dezvoltate versus țările în curs de dezvoltare – adaptat după ref. [2].....	22
Figura 5. Prevalența FA ajustată la vârstă pentru femei și bărbați în țările dezvoltate versus țările în curs de dezvoltare – adaptat după ref. [2].....	22
Figura 7. DALY în FA ajustat la vârstă pentru femei și bărbați în țările dezvoltate versus țările în curs de dezvoltare – adaptat după ref. [2].....	23
Figura 8. Managementul pacientului cu FA urmând calea „CC To ABC”	30
Figura 9. Imaginea centrală a ghidului ESC de management al fibrilației atriale – adaptat după ref. [9]	32
Figura 10. Repartiția pe sexe a lotului de pacienți cu FA paroxistică	41
Figura 11. Repartiția pe sexe a lotului de pacienți cu FA permanentă	42
Figura 12. Histogramele valorilor vârstei pentru cele 2 tipuri de fibrilație atrială43	
Figura 13. Vârsta pacienților, comparativ, în cele două loturi	43
Figura 14. Proporția pacienților cu torace emfizematos în cele 2 loturi	55
Figura 15. Proporția pacienților cu scleroemfizem pulmonar în cele 2 loturi...	56
Figura 16. Repartiția pacienților pe mediul în care trăiesc.....	63
Figura 17. Curba ROC pentru evaluarea efectului dat de tipul FA și a factorilor de risc (sex și vârstă) asupra modificărilor neuro-psihiice	76
Figura 18. Efectul protectiv al creșterii IMC peste limita normală pentru pacienții din lotul cu FA permanentă	81
Figura 19. Efectul obezitității asupra incidenței demenței la pacienții cu FA permanentă	81
Figura 20. Efectul protector al metforminului oferit de pacienților diabetici cu FA.....	82
Figura 21. Impactul prezenței hipertrigliceridemieiei în apariția AVC ischemic la pacienții cu FA permanentă.....	83
Figura 22. Impactul hiper LDL colesterolmieiei asupra AVC la pacienții cu FA permanentă	85
Figura 23. Incidența crescută a AVC ischemic la pacientul cu FA permanentă și dislipidemie mixtă.....	85

Figura 24. Hipercolesterolemia mixtă factor de risc pentru apariția demenței la pacienții cu FA permanentă.....	86
Figura 25. Corelația dintre gradul HTA și prezența AVC la pacienții cu FA ...	90
Figura 26. Repartiția cazurilor de AVC după sexul pacientului și gradul HTA pentru lotul integral de pacienți cu FA, lotul cu FA paroxistică și lotul cu FA permanentă	91
Figura 27. Corelația demenței cu sindromul coronarian cronic la pacienții cu FA paroxistică.....	92
Figura 28. Ateromatoza este un factor de risc semnificativ în apariția AVC ischemic la pacienții cu FA permanentă	96
Figura 29. Arteriopatia factor de risc semnificativ pentru AVC ischemic la pacientul cu FA permanentă.....	96
Figura 30. Ateromatoza și riscul de apariție al demenței la pacienții cu FA permanentă	97
Figura 31. Corelația între valorile acidului uric seric și dimensiunea VD.....	98
Figura 32. Corelațiile între valoarea acidului uric seric și DTS	99
Figura 33. Corelațiile între acidul uric seric și FEVS	99
Figura 34. Astmul bronșic factor de risc semnificativ pentru apariția demenței la pacientul cu FA paroxistică	100
Figura 35. Efectul protector al tratamentului bronhodilatator în apariția demenței la pacienții cu FA.....	101
Figura 36. Riscul de apariție al demenței la pacienții având FA și istoric de AVC.....	102
Figura 37. Riscul de apariție al demenței după AVC la pacienții cu FA permanentă	102
Figura 38. Corelația dintre tipurile de AVC și atrofia corticală la pacienții cu FA.....	103
Figura 39. Corelația dintre tipul de AVC și incidența declinului cognitiv la pacienții cu FA.....	104
Figura 40. Corelația dintre tipul de AVC și prezența bolii Parkinson	104
Figura 41. Ponderea bolii Parkinson la pacientul cu FA din lotul analizat cu sau fără AVC	105
Figura 42. Corelația dintre epilepsie și AVC la pacienții cu FA	106
Figura 43. Asocierea dintre vertij și AVC la pacientul cu FA	107
Figura 44. Corelația dintre sindromul anxios-depresiv și AVC la pacienții cu FA.....	107
Figura 45. Corelația dintre insomnie și AVC la pacientul cu FA.....	108
Figura 46. Fibrinogenul factor de risc semnificativ pentru apariția AVC la pacienții cu FA.....	112
Figura 47. Corelația dintre AVC ischemic decelat la CT cranian și FEVS	117
Figura 48. Corelația dintre FEVS și valorile potasiului seric.....	117

Figura 49. Repartiția pacienților cu FA în funcție de valoarea scorului CHA ₂ DS ₂ -VASc	122
Figura 50. Repartiția pacienților din lotul de FA paroxistică în funcție de valoarea scorului CHA ₂ DS ₂ -VASc	122
Figura 51. Repartiția cazurilor de FA permanentă în funcție de valoarea scorului CHA ₂ DS ₂ -VASc	123
Figura 52. Scorul CHA ₂ DS ₂ -VASc și incidența AVC după numărul de AVC pentru lotul pacienților cu FA paroxistică.....	124
Figura 53. Scorul CHA ₂ DS ₂ -VASc corelat cu incidența AVC pe număr de evenimente pentru fiecare pacient din lotul cu FA permanentă	124
Figura 54. Comorbiditățile pacienților care au suferit AVC hemoragic.....	135
Figura 55. Proporția reinternărilor pentru FA în lotul analizat	138
Figura 56. Histograma valorilor numărului de zile de spitalizare	139
Figura 57. Histograma valorilor vârstei pacienților	139
Figura 58. Rata decesului intraspitalicesc pentru pacienții după tipul de FA .	140
Figura 59. Curbele Kaplan-Maier de supraviețuire, comparative, după tipul de FA.....	141
Figura 60. Formula pentru calculul RFG – adaptat după ref. [158]	171
Figura 61. Interfața paginii de internet folosită pentru calculul RFG – adaptat după ref. [158]/.....	172
Figura 62. Profilul pacienților cu demență din lotul cu FA permanentă în funcție de greutate.....	176

INDEXUL TABELELOR

Tabel 1. Scala de simptome EHRA – adaptat după ref. [6]	27
Tabel 2. Factorii de risc pentru apariția și progresia fibrilației atriale – adaptat după ref. [39]	37
Tabel 3. Rezultatele testului Mann-Whitney pentru criteriul vârstă.....	40
Tabel 4. Regresie logistică considerând FA variabilă dependentă	47
Tabel 5. Analiza riscului de apariție al modificărilor neuropsihice ulterior diagnosticului de FA	71
Tabel 6. Analiza impactului sexului, vârstei și al mediului de proveniență pentru modificările neuro-psihice la pacienții FA paroxistică	72
Tabel 7. Regresia logistică considerând AVC variabila dependentă.....	73
Tabel 8. Rezultatele asocierilor dintre prezența AVC și alte variabile pentru toți pacienții indiferent de FA și pentru cei cu FA paroxistică (comparativ)	74
Tabel 9 Rezultatele asocierilor dintre prezența demenței și alte variabile (valorile p-test Chi2 si OR împreună cu intervalele 95% C.I. pt OR, pentru întregul lot de pacienți și împărțit pe FA paroxistică și FA permanentă	80
Tabel 10. Rezultatele asocierilor dintre prezența AVC și alte variabile (valorile p - test Chi2 și OR împreună cu intervalul 95% CI pentru OR).....	84
Tabel 11. Regresie logistică considerând demența variabilă dependentă pentru FA paroxistică.....	88
Tabel 12. Regresie logistică considerând demența variabilă dependentă pentru FA permanentă	89
Tabel 13. t-Test pentru AS la pacienții cu lacunarism cerebral.....	118
Tabel 14. Testul t-student pentru DTD, DTS și VTS la pacienții cu FA care acuză vertij	119
Tabel 15. Determinările prin t-test nepereche pentru VTD și VTS la pacienții cu FA și sindrom anxios-depresiv	120
Tabel 16. Testul-t nepereche pentru valorile PSAP la pacienții cu FA și sindrom anxios-depresiv	120
Tabel 17. Analiza valorilor CHA ₂ DS ₂ -VASc la pacienții cu FA complicată cu AVC ischemic.....	125
Tabel 18. Corelația dintre valoarea CHA ₂ DS ₂ -VASc și tipul de FA.....	125
Tabel 19. Media și media supraviețuirii pacienților în cele două loturi	140
Tabel 20. Caracteristicile comparative a celor două loturi de fibrilație atrială	175

PREFAȚĂ

Fibrilația atrială este cea mai frecventă și probabil cea mai studiată aritmie cardiacă. Acest lucru face ca foarte mulți oameni să trăiască sub povara acestei boli.

Îngrijirea pacientului cu fibrilație atrială, chiar dacă pare un lucru extrem de facil (un pic de antiaritmie, un pic de anticoagulant...ce mare filozofie?!) este extrem de complicată. Încercarea restaurării ritmului sinusal folosind medicație antiaritmie, procedurile intervenționale sau chiar chirurgicale comportă riscuri. Prevenirea accidentelor vasculare cerebrale prin utilizarea tratamentului anticoagulant implică expunerea pacientului la riscul sângerării. Un alt aspect care trebuie avut în vedere este acela că de cele mai multe ori tratamentul acestor pacienți este de foarte lungă durată sau chiar pe viață. Astfel că o abordare mult mai utilă pare a fi aceea a depistării persoanelor la risc de a dezvolta această aritmie și a monitorizării proactive a acestora pentru a împiedica instalarea fibrilației atriale.

Lucrarea de față reprezintă o continuare firească a cercetărilor desfășurate pe perioada studiilor doctorale pentru elaborarea Tezei de Doctorat cu același titlu și se adresează mai ales personalului medical ce dorește să privească fibrilația atrială din punctul de vedere al noilor idei vehiculate în studiile medicale și care poate că încă nu se regăsesc în ghidul actual de tratament.

Pentru a facilita interpretarea datelor care poartă mențiunea „date din cercetarea proprie”, la sfârșitul acestei lucrări este prezentată o prezentare succintă a lotului analizat.

1. ISTORIC

Cu toate că starea asociată cu un puls complet neregulat este cunoscută de milenii [3], pentru enunțarea fibrilației atriale ca boală a fost necesară apariția electrocardiografiei (EKG).

Astfel se pare că prima mențiune ce are legătură cu fibrilația atrială (FA) este făcută de Huang Ti Nei Ching Su Wen, legendarul împărat medic care a condus China între 1696 și 2598 Î.C., în „The Yellow Emperor’s Classic of Internal Medicine” și era formulată cam așa: *când pulsul este neregulat și tremurat iar bătăile (pulsul) apar la intervale, atunci impulsul vieții dispare* (“When the pulse is irregular and tremulous and the beats occur at intervals, then the impulse of life fades”) [4].

Galen atribuia „tremor cordis” unei stări caracterizată prin „supraîncălzirea” sângelui și pentru tratamentul căreia folosea veneseecția. Această idee a fost acceptată până în secolul al XVI-lea când medicii acelor vremuri au corelat „tremor cordis” cu un simptom comun ce consta în palpitații involuntare ale inimii ce indică o boală nedeterminată cu acțiune aproape infinită.

În 1628 Willian Harvey descria pentru prima dată fibrilațiile auriculului la câine.

Legătura dintre stenoza mitrală și fibrilația atrială a fost pentru prima dată observată de Jean Baptist de Sénac (medicul personal al lui Louis XV) care a afirmat că „dacă auriculii sunt în tensiune și crescuți în volum vor produce palpitații”, iar „cauza (originea) palpitațiilor nu este originea bătăii cardiace normale (naturale)”, pentru ca mai apoi aceeași legătură să fie menționată în 1827 de Robert Adams. [4]

Heinrich Ewald Withering folosește pentru prima dată noțiunea de „pulsus irregularis perpetuus” pentru ca Sir James Mackenzie să sesizeze că pe înregistrările simultane ale curbelor presiunii arteriale și venoase la acești pacienți nu poate fi

decelată unda presistolice „a”, aceste curbe fiind „cele mai încurcate dintre toate formele de neregularități ale bătăilor inimii, în care inima nu este niciodată regulată în acțiunea sa și unde cel mai adesea sau niciodată două bătăi cardiace consecutive nu au aceleași caractere” [4, 5].

Arthur Cushny a demonstrat similitudinea dintre curbele pulsului la pacienții cu „delirium cordis” și câinii cu fibrilație atrială [4].

În 1894 Theodor Wilhelm Engelmann propune teoria conform căreia fibrilația atrială este produsă de focare multiple, această teorie fiind dezvoltată ulterior de Rothenberger și Winterberg (care au postulat că ritmul neregulat rezultă în urma interacțiunii dintre frontul de undă generat de focare și perioada refractară variabilă a țesutului atrial) și mai apoi de Sir Thomas Lewis (care a arătat că mecanismul care stă la baza perpetuării aritmiei este mișcarea circulară a impulsului electric – reintrarea).

În 1906 Willem Einthoven a publicat primul EKG cu fibrilație atrială la om.

După descoperirile anunțate de Sir Thomas Lewis teoria circuitelor multiple de reintrare a fost introdusă de Garrey (care a mai avansat și faptul că pentru ca fibrilația atrială să devină susținută este necesară o masă critică a atriului) și continuată de Moe și Abildskov. [5]

2. IMPORTANȚA ȘI ACTUALITATEA TEMEI

Chiar dacă subiectul fibrilației atriale este unul intens discutat el rămâne de actualitate prin lipsa unor protocoale de screening al pacienților predispuși să dezvolte fibrilație atrială ca și complicație a condițiilor patologice, precum și prin lipsa unor metode curative eficiente astfel încât întregul corolar de complicații neuro-psihice asociate evoluției în timp a fibrilației atriale să poată fi stopat.

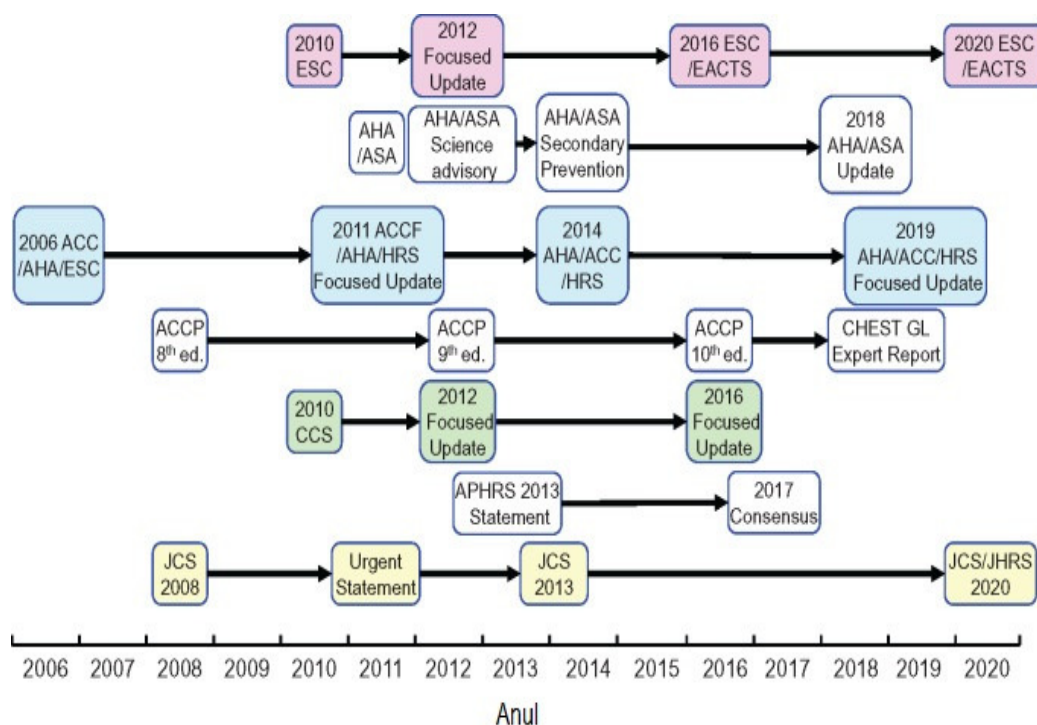


Figura 1. Dinamica ghidurilor legate de abordarea fibrilației atriale – adaptat după ref. [2]

Cercetările actuale au evidențiat implicarea unor factori de risc ca vârsta, sexul masculin, diabetul zaharat, insuficiența cardiacă în apariția fibrilației atriale [3, 6]. Implicarea acestora este în curs de evaluare fiind încă necesare studii clinice ample pentru a putea stabili gradul lor de implicare în geneza și autoîntreținerea fibrilației atriale.

Multiplele studii aduc date contradictorii despre impactul comorbidităților și al tratamentului acestora.

Metforminul, thiazolidionele, dapaglifozinul par a avea efect protectiv în ceea ce privește apariția fibrilației atriale la pacienții diabetici [7, 8].

Tratamentul anticoagulant este în acest moment unealta cea mai eficientă în prevenirea accidentului vascular cerebral embolic (AVCE) implicând costuri relativ scăzute. Multiple studii au demonstrat eficiența anticoagulării în prevenirea AVCE fie folosind anticoagulante anti vitamină K fie folosind anticoagulante directe. Cu toate acestea anticoagularea nu este pe deplin eficientă existând evenimente cardio-embolice, dar și evenimente cerebrale hemoragice (ca o complicație a anticoagulării). De aici întrebarea legitimă, putem oare prevedea aceste evenimente altfel decât folosind actualele instrumente (scorurile de risc de sângerare sau de apariție a AVCE)? Am putea identifica mai bine pacienții care prezintă riscul de a dezvolta ca o evoluție naturală a fibrilației atriale AVC, modificări degenerative ale substanței cerebrale, modificări cognitive, depresie?

Ghidul European de Management al Fibrilației Atriale recomandă restaurarea ritmului sinusal ori de câte ori este posibil având drept scop creșterea calității vieții pacientului prin reducerea sau dispariția simptomelor legate de prezența fibrilației atriale [6, 9].

Pentru restaurarea ritmului sinusal trebuie să se folosească diverse abordări terapeutice adesea chiar în combinație [6, 9].

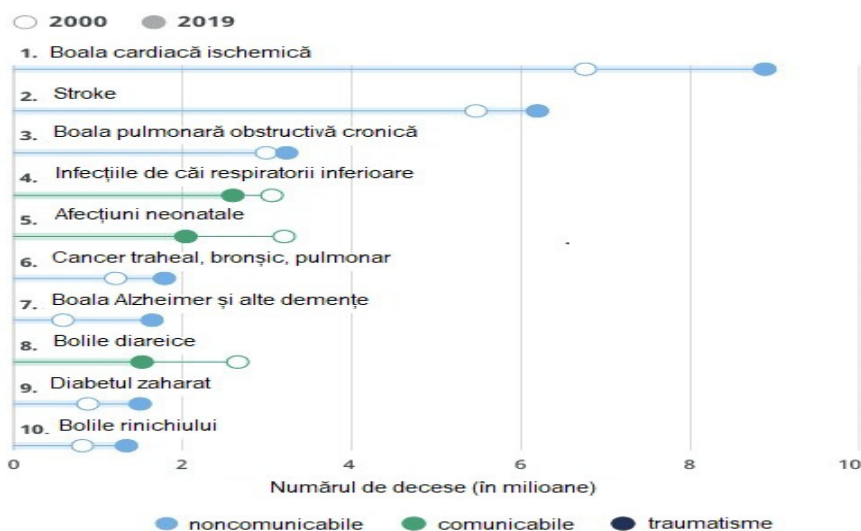
Controlul frecvenței cardiace ar trebui utilizat doar dacă restaurarea ritmului sinusal nu poate fi făcută [6, 9].

Terapia personalizată pare a fi cheia succesului controlului acestei patologii. Utilizarea caracteristicilor clinice ale pacientului, interpretarea în dinamică a biomarkerilor, elucidarea neinvazivă a substratului (ecocardiografic, CT cardiac, RMN cardiac) contribuie la o amendare cât mai eficientă a procesului fiziopatologic care stă la baza apariției precum și a menținerii acestei aritmii [6, 9].

3. NOȚIUNI DE EPIDEMIOLOGIE A FIBRILAȚIEI ATRIALE ȘI A ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL CARDIO-EMBOLIC

În anul 2019 cele mai frecvente 10 cauze de deces au fost responsabile de 55% din decesele întregii lumi [10]. Gruparea cauzelor de deces a fost realizată ținând cont de încadrarea lor în 3 categorii [10]:

- comunicabile (raportabile) fiind vorba despre bolile infecțioase și parazitare, bolile apărute la gravidă în timpul sarcinii dar și a celor perinatale, bolile de nutriție;
- necomunicabile fiind vorba de bolile cu evoluție cronică;
- traumatisme

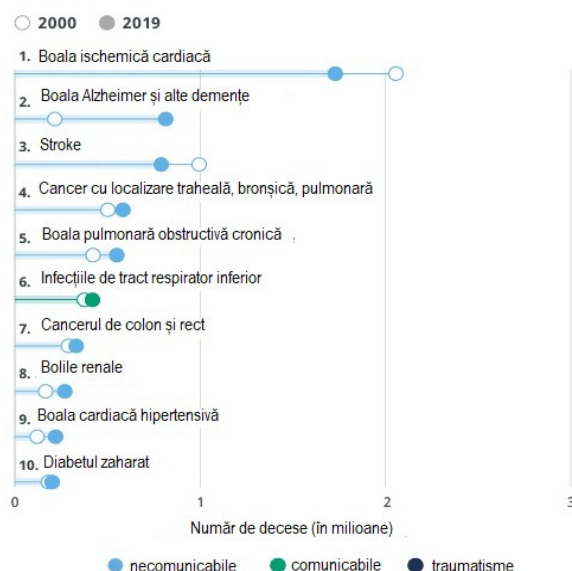


Sursa: WHO Global Health Estimates.

Figura 2. Cauzele principale de deces la nivel global – adaptat după ref. [1]

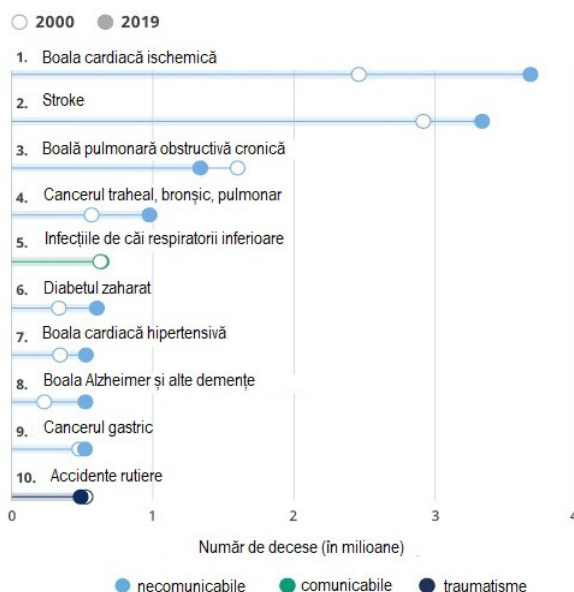
În acest „top 10 mondial” conduc detașat bolile cardio-vasculare și anume boala cardiacă ischemică și stroke-ul [10]. Boala ischemică cardiacă provoacă 16% din totalul deceselor iar accidentul vascular ischemic 11%, ambele procente fiind în creștere față de anii anteriori [10]. Boala Alzheimer și demența ocupă locul 7 fiind mai frecvente la femei, 65% din decesele avute la bază boala Alzheimer și demență fiind apărute la femei.

Acest „top 10” [10] arată diferit, însă nu radical, pentru țările cu venituri de tip mediu-superior și de tip mare printre care se regăsește și România începând cu anul 2019 (în anul 1990 România se încadra în tranșa de economii cu venit mijlociu-inferior ajungând aici prin retrogradare din tranșa veniturilor mediu-superioare cu revenirea abia în anul 2005 poziție pe care o păstrează până la finele anului 2018) [11]. Astfel în grupa cu venit mediu-superior bolile cardiovasculare prezintă o creștere a ponderii între



Sursa: WHO Global Health Estimates. Note: World Bank 2020 income classification.

Figura 3. Principalele 10 cauze de deces pentru populațiile țărilor cu venit crescut – adaptat după ref. [1]



Sursa: WHO Global Health Estimates. Note: World Bank 2020 income classification.

Figura 4. Principalele 10 cauze de deces pentru populațiile țărilor cu venit mediu-superior – adaptat după ref. [1]

cauzele de deces (cât și cea mai mare creștere dintre toate tipurile de venit) ajungând în 2019 cu peste 1,2 milioane mai mare decât în 2000. Pentru grupul cu venituri mari decesul prin boală cardiacă ischemică pentru aceeași perioadă este crescut cu 16% (în cifre absolute 327000 decese) iar cel prin accident vascular cerebral crește cu 21% (în cifre absolute cu 205000), însă o surpriză neplăcută este creșterea covârșitoare a decesului prin boală Alzheimer și alte demențe acestea ajungând pe locul 2 (devansând AVC) fiind responsabile de 814000 în 2019 [10].

Povara dată de fibrilația atrială (atât persoanei în cauză, cât și familiei acestuia dar nu în ultimul rând sistemului sanitar) este imensă [12-14]. Impactul negativ al fibrilației atriale asupra supraviețuirii este major [15], aproape dublând mortalitatea de toate cauzele.

Povara (încărcătura) globală a bolii este un proiect demarat în anul 1996 prin colaborarea a trei instituții Harvard School of Public Health, OMS și Banca Mondială și care își propune să realizeze interconexiuni între diversele patologii (având în vedere morbiditatea și mortalitatea) plecând de la zona geografică în care își trăiesc viața indivizii și împărțindu-i pe sexe și grupe de vârstă.

În „Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study” se estimează un

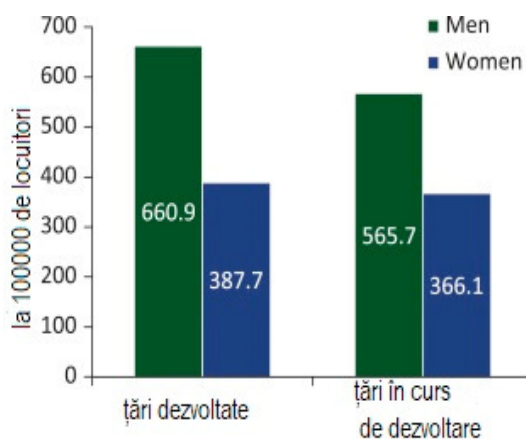


Figura 6. Prevalența FA ajustată la vârstă pentru femei și bărbați în țările dezvoltate versus țările în curs de dezvoltare – adaptat după ref. [2]

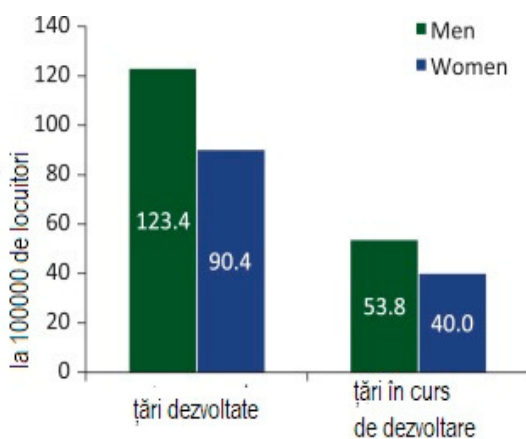


Figura 5. Incidența FA ajustată la vârstă pentru femei și bărbați în țările dezvoltate versus țările în curs de dezvoltare – adaptat după ref. [2]

număr de 33.5 milioane de bărbați și 12.6 milioane de femei ca având fibrilație atrială [12]. Mai mult încărcătura asociată cu fibrilația atrială măsurată în DALY (ani de viață sănătoasă pierduți prin boală) prezintă o creștere de aproape 20% în 20 de ani (perioada 1990-2010 – o creștere de 18.8% pentru bărbați și o creștere de 18.9 la femei) [12].

Prevalența și mortalitatea estimate a FA sunt mai mici în țările cu venit scăzut [12, 16].

O predispoziție mai mare pentru a dezvolta FA a fost observată la locuitorii țărilor europene cu un venit mare (țările dezvoltate) [16].

Între anii 1990 și 2010 a fost realizată o creștere modestă a prevalenței FA dar cu creștere importantă a incidenței, valori mai mari ale acestora fiind identificate pentru țările dezvoltate comparativ cu țările în curs de dezvoltare atât pentru bărbați cât și pentru femei (cu excepția prevalenței pentru femei unde cifrele sunt sensibil egale) [16].

Din punct de vedere al DALY pierduți prin FA la nivelul anului 2010 se menționau pentru 100000 de locuitori 64,5 ani pierduți în rândul bărbaților și 45,9 ani pierduți în rândul femeilor, ambele valori fiind în creștere [16]. Ținând cont de limitarea veridicității informațiilor obținute din datele provenite din țările în curs de dezvoltare se poate concluziona că DALY pierduți sunt mai mulți în țările dezvoltate comparativ cu țările în curs de dezvoltare [16].

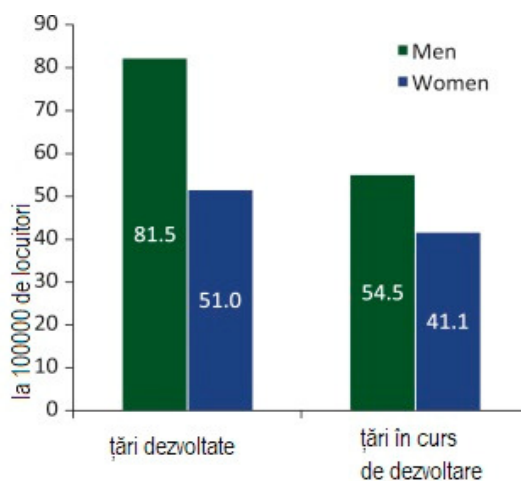


Figura 7. DALY în FA ajustat la vârstă pentru femei și bărbați în țările dezvoltate versus țările în curs de dezvoltare – adaptat după ref. [2]

Pe de altă parte diferențe importante par a fi în ceea ce privește mortalitatea asociată FA între țările dezvoltate și cele în curs de dezvoltare [12].

Chiar dacă datele ce privesc mortalitatea în țările dezvoltate sunt mai mari comparativ cu cele din țările în curs de dezvoltare trebuie remarcate unele diferențe deloc de neglijat.

Mortalitatea prin FA la 100000 de persoane a crescut la 1,6 pentru bărbați și la 1,7 pentru femei pentru perioada 1990-2010 această creștere corespunzând unei augmentări de 2 ori în ceea ce privește bărbații și de 1,9 ori în ceea ce privește femeile și toate acestea în condițiile în care prevalența FA este mai mică la femei comparativ cu bărbații [16]. Una dintre explicațiile acestui fenomen ar fi rata crescută a mortalității generale a femeilor din țările în curs de dezvoltare. De asemenea prevalența crescută a valvulopatiilor post reumatismale (cu frecvență mai mare la femei) în aceste țări poate fi un argument suplimentar pentru susținerea mortalității mai mari în rândul femeilor [16]. Mai mult manifestările bolii reumatismale cardiace devin manifeste într-o proporție covârșitoare în timpul sarcinii [16-18]. La aceste aspecte se mai adaugă statutul social inferior al femeii și accesul mai dificil al acesteia la asistența medicală în țările în curs de dezvoltare [16].

Ultimele decade au adus importante date legate de fibrilația atrială atât în ceea ce privește fiziopatologia cât și terapeutică [19]. Mai mult de la apariția deja a penultimului Ghid European ce privește acest subiect datând din anul 2016 [20] și până la apariția ultimului Ghid European în anul 2020 [6] au fost publicate date importante care au contribuit la statuarea de factori de risc pentru apariția și întreținerea fibrilației atriale.

Incidența, prevalența și mortalitatea corelate cu AVC ischemic sau hemoragic prezintă variații importante de la o regiune la alta și de la o economie la alta [21]. Incidența AVC ischemic variază de până la 399 cazuri/100000 persoane anual în țările în curs de dezvoltare și până la 1015-1184 cazuri/100000 persoane anual în

țările dezvoltate [21-23]. În ceea ce privește mortalitatea prin AVC ischemic este exact invers aceasta fiind mică (sub 25 de decese la 100000 persoane/an) în țările din Europa de vest, America de Nord, America Centrală, Turkmenistan și Papua Noua Guinee, pe când în Rusia și Kazahstan mortalitatea fiind de 124-174 decese la 100000 persoane/an [21-23].

Pentru anul 2010 cea mai mică pierdere în DALY prin AVC ischemic a fost în Australasia și America de Nord, pe când cea mai mare pierdere de DALY a fost în Europa de est [22]. Unul dintre aspectele cheie identificate de Global Burden of Diseases 2010 a fost că pentru statele cu venit incidenta AVC-ului ischemic, dar și a mortalității și a DALY prin acesta este semnificativ scăzută pentru grupele de vârstă standardizată (atât pentru grupa de vârstă < 75 de ani cât și pentru cea de ≥75 ani) [22]. Pentru țările cu venit mediu-scăzut în perioada analizată a fost observată o scădere a mortalității și a numărului de DALY pierduți fără a avea însă semnificație statistică [22]. De asemenea s-a constatat că vârsta medie a AVC ischemic fatal a fost cu aproximativ 5 ani mai mare în țările cu venit mare față de cele cu venit mediu-scăzut, diferență de vârstă menținută constant între anii 1990-2010 [22].

Pentru AVC hemoragic prevalența a fost de 232-270 de cazuri la 100000 persoane/an în SUA pe când în America Latină, Africa, Orientul Mijlociu, Franța, Europa de est, Asia de nord și Rusia a fost ≤ 25 de cazuri la 100000 de persoane/an [21, 23]. Mortalitatea prin AVC hemoragic a fost cea mai mare în Mongolia și Madagascar iar cifrele cele mai mici (≤ 32 la 100000 persoane/an) au fost înregistrate în America de Nord, cea mai mare parte a Europei de est, Rusia, Arabia Saudită, Maroc, Japonia, Australia și Noua Zeelandă [21, 23].

4. DEFINIREA FIBRILAȚIEI ATRIALE

Fibrilația atrială este o boală a cărei incidență și prevalență au crescut în ultimii 20 de ani acestea continuând crească în următorii 30 de ani, mai ales în țările cu index socio-demografic de mijloc [6] căpătând astfel un caracter pandemic.

În conformitate cu ghidul ESC din 2020 fibrilația atrială (FA) [6] este definită ca tahiaritmie supraventriculară caracterizată printr-o activitate electrică atrială neordonată (dezordonată) a cărei consecință mecanică este o contracție atrială inefficientă.

Din punct de vedere electrocardiografic diagnosticul FA include:

- iregularitatea intervalelor R-R (atunci când conducerea atrio-ventriculară nu este afectată ca în situația blocului total atrio-ventricular)
- absența undelor P net conturate și repetitive
- activare atrială neregulată

De asemenea se acceptă prin convenție diagnosticul de fibrilație atrială pentru aritmiile obiectivate prin înregistrarea unei singure derivații EKG care prezintă modificările mai sus menționate pentru cel puțin 30 de secunde [6].

Clasificarea FA a fost conturată după introducerea în practica medicală a terapiei antiaritmice însă a fost rafinată la forma actuală după introducerea în urmă cu câteva decade a terapiei ablativă prin cateterism [3, 6, 20, 24, 25].

Fibrilație atrială clinică este denumită situația în care documentarea aritmiei este realizată printr-o înregistrare electrocardiografică de suprafață ce respectă definiția fibrilației atriale în prezența sau absența simptomelor. Prezența simptomelor va duce la încadrarea aritmiei ca fiind fibrilație atrială clinică simptomatică pe când

absența acestora va caracteriza fibrilația atrială clinică asimptomatică sau silențioasă. Fibrilația atrială clinică silențioasă (asimptomatică) poate sau nu să fie însoțită de episoade simptomatice sau poate să fie însoțită de simptome nespecifice fibrilației atriale [3, 6, 25].

Șase simptome apărute în perioada de manifestare a FA sunt analizate pentru a încadra FA clinică simptomatică, iar gradul de afectare al activității zilnice corelat cu acestea este cuantificat de scala EHRA (European Heart. Rhythm Association) a simptomelor (vezi tabel). Chiar dacă această cuantificare permite existența unor discrepanțe foarte mari în ceea ce privește percepția pacientului și a medicului (dar și a percepției interobservator) ea poate fi folosită cu succes în cadrul aceleiași formule pacient-medic fiind utilă mai ales în aprecierea evoluției sub tratament. Aceste simptome sunt: palpitațiile, fatigabilitatea, amețeala, dispneea, durerea toracică și anxietatea [6].

Tabel 1. Scala de simptome EHRA – adaptat după ref. [6]

Scorul (Clasa)		Prezența simptomelor	Descrierea noțiunii
1		fără	FA nu produce niciun simptom
2	a	ușoară	activitatea zilnică nu este afectată de prezența simptomelor corelate cu FA
	b	moderată	activitatea zilnică a pacientului nu este afectată de simptomele corelate cu FA, însă prezența acestora cauzează disconfort pacientului
3		severă	activitatea zilnică a pacientului este afectată în sens negativ de prezența simptomelor corelate cu FA
4		invalidantă	prezența simptomelor corelate cu fibrilația atrială fac imposibilă desfășurarea activității zilnice

Fibrilația atrială subclinică și episoadele de frecvențe atriale crescute sunt enunțuri atribuite persoanelor fără simptome atribuibile FA și la care FA clinică nu a fost niciodată decelată printr-o electrocardiografie de suprafață. ***Fibrilația atrială subclinică*** include episoade de frecvențe atriale crescute confirmate prin examinarea de către medic a traseelor înregistrate ca fiind fibrilație atrială, flutter atrial, tahicardii atriale sau episoade de fibrilație atrială de către dispozitive implantabile intracardiace sau a dispozitivelor de monitorizare portabile (Holter). ***Episoadele de frecvențe atriale crescute*** sunt definite de evenimentele cu frecvențele atriale crescute ≥ 175 bpm pe intervale de timp de minim 5 minute și care au fost obiectivate cu ajutorul dispozitivelor electronice cardiace implantabile și care au fost validate de medic ca ne fiind artefacte electrice [6].

Fibrilația atrială diagnosticată pentru prima dată (inaugurală) se referă la primul episod de fibrilație atrială decelat vreodată în viața unui pacient prin electrocardiografie indiferent de durata acestuia sau de prezența ori absența simptomelor ce pot fi atribuite FA [6].

Fibrilația atrială care se convertește la ritm sinusal spontan sau prin intervenție medicală în maxim 7 zile de la instalare poartă numele de ***fibrilație atrială paroxistică*** [6].

Episoadele de fibrilație atrială susținute (menținute) peste 7 zile sau a căror conversie la ritm sinusal s-a întâmplat la peste 7 zile de la instalare sunt definite ca fiind ***fibrilație atrială persistentă*** [6].

Fibrilația atrială persistentă timp îndelungat înglobează episodul de fibrilație atrială a cărui durată este de minim 12 luni și a cărui strategie terapeutică este încă de control a ritmului cardiac [6].

Fibrilația atrială permanentă definește situația în care atât medicul cât și pacientul au acceptat diagnosticul de fibrilație atrială și nu mai încearcă conversia acestuia la ritm sinusal schimbând strategia terapeutică în favoarea controlului

frecvenței ventriculare. Această enunțare diagnostică nu trebuie să fie folosită atâta timp cât se folosește terapie antiaritmică (medicamentoasă sau ablativă). Dacă pe parcursul evoluției acestei etape este necesară reintroducerea strategiilor de control al ritmului încadrarea fibrilației va fi reconsiderată în fibrilație atrială persistentă pentru timp îndelungat [6].

Încărcarea cu fibrilație atrială (atrial fibrillation burden) este o noțiune tot mai des vehiculată în ultima perioadă și face referire la perioada totală pe care pacientul o petrece în fibrilație atrială [26], apărută în urma diversificărilor tehnicilor de monitorizare a ritmului cardiac pe perioade mai lungi [27]. Ca și în cazul FA există factori de risc care cresc semnificativ perioada de timp pe care pacientul o petrece în FA [28].

Comparativ cu vechiul ghid de fibrilație atrială în ediția din 2020 există recomandări potrivit cărora unii termeni nu ar mai trebui utilizați. Astfel fibrilația atrială izolată (idiopatică) a cărei semnificație este de fapt incapacitatea găsirii de boli cardiace subiacente capabile să mențină relația de cauzalitate cu fibrilația atrială [29] este în acest moment un termen desuet, cauzator de confuzie, pe fondul creșterii de cunoștințe legate de fiziopatologia fibrilației atriale [6, 30]. Noțiunea de fibrilație atrială valvulară sau non valvulară, generatoare de confuzie la rândul ei, [31] diferențiază fibrilația atrială decelată la pacienții cu stenoză mitrală moderată/severă sau proteză mecanică în poziție mitrală de restul pacienților cu fibrilație atrială [6]. Confuzia în această situație este generată de percepția unei părți a lumii medicale potrivit căreia orice afectare valvulară ar trebui să catalogheze fibrilația atrială apărută ulterior instalării valvulopatiei ca fiind valvulară [31] contrar recomandării ghidului din 2016 care prevede expres definirea ca valvulară doar a fibrilației ce întrunește criteriile deja enunțate [20]. O altă exprimare care trebuie evitată este cea de fibrilație atrială cronică iar motivul pentru care nu trebuie folosită este dat de marea variabilitate a intervalului de timp utilizat pentru încadrarea ca fiind cronică [6].

5. ABORDAREA PACIENTULUI CU FIBRILAȚIE ATRIALĂ

Ghidul de Management al Fibrilației Atriale a ESC din 2020 propune ca linie directoare a abordării pacientului cu FA următoarele etape: confirmarea prezenței FA, caracterizarea pacientului cu FA (riscul de apariție al AVC, severitatea simptomelor, severitatea poverii FA precum și substratul severității) urmată de instituirea tratamentului FA (anticoagulare, un bun control al simptomelor precum și controlul/managementul comorbidităților). Această ghidare a acțiunilor ar putea fi sintetizată astfel „CC To ABC” [6, 9].

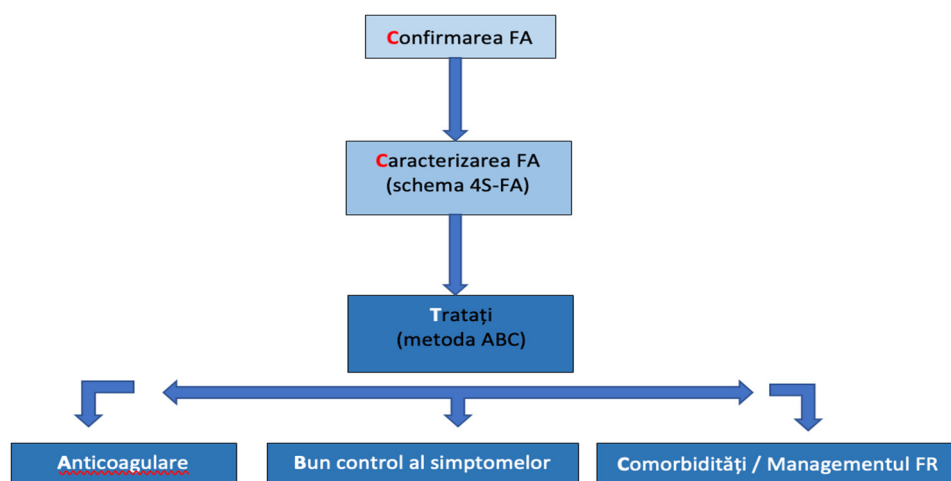


Figura 8. Managementul pacientului cu FA urmând calea „CC To ABC”

Confirmarea diagnosticului de fibrilație atrială se face prin electrocardiografie. Fără doar și poate cea mai la îndemână tehnică de electrocardiografie este EKG standard în 12 derivații, iar obiectivarea absenței unei P și prezența undelor „f” oferă criteriul suficient pentru diagnosticul fibrilației atriale [6]. Identificarea a cel puțin 30 de secunde de FA folosind EKG cu o singură derivație este un alt criteriu posibil de diagnostic [6].

Avântul tehnologic face posibilă identificarea FA prin folosirea de dispozitive medicale (monitorizările Holter EKG pentru 24 de ore sau pentru perioade mai lungi, interogarea dispozitivelor implantabile, utilizarea de patch externe de monitorizare EKG, folosirea de dispozitive de monitorizare implantabile, aparate electronice de monitorizare individuală a valorilor tensionale care au fost adaptat pentru a discrimina pulsul neregulat cum ar fi cele de la Microlife AFib sau de la Hartmann duo control, monitorizările ambulatorii ale valorilor tensionale pentru 24 de ore folosind dispozitive adaptate pentru discriminarea pulsului neregulat cum ar fi cel de la Microlife dar cu amendamentul că ultimele 2 metode necesită confirmare electrocardiografică ulterioară) sau a telefoanelor ori a ceasurilor inteligente care cu ajutorul unor softuri dedicate folosind tehnicile fotopletismografice pot oferi date utile în diagnosticul și cuantificarea încărcării cu fibrilație atriale [6, 32].

Stabilirea electrocardiografică a diagnosticului de fibrilație atrială acesta trebuie urmat de o evaluare extensivă a pacientului pentru a putea identifica eventuale triggeri ce pot fi controlați/îndepărtați, identificarea și controlul factorilor de risc, identificarea comorbidităților asociate precum și evaluarea existenței complicațiilor cardio-embolice cerebrale.

Riscul de apariție al AVC va fi evaluat folosind scala CHA₂DS₂-VASc [6, 9].

Severitatea simptomelor percepute de pacient va fi făcută utilizând scala EHRA, care este detaliată în tabelul 1 [6, 9].

Severitatea poverii FA este dată printre altele de durată episodului, modul de terminare al acestuia iar substratul severității este conturat de vârsta pacientului, prezența comorbidităților precum și de substratul fiziopatologic (dilatarea, fibroza AS) [9].

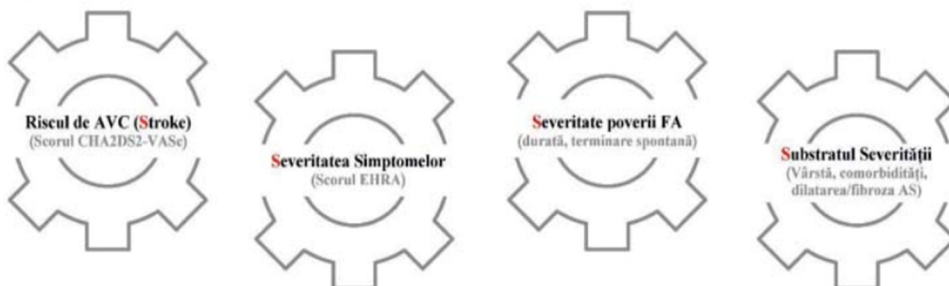
CC La ABC

Confirmați FA



Un ECG în 12 derivații cu ritm de FA ≥ 30 s

Caracterizați FA (schema 4S-FA)



Tratați FA: Metoda ABC



1. Identificați pacienții la risc scăzut
CHA2DS2-VASc 0(b), 1 (f)

2. Prevenția AVC-ului dacă
CHA2DS2-VASc ≥ 1 (b), 2(f)
Evaluati factorii de risc de
sângerare modificabili

3. Alegeți ACO (ACON sau
AVK în interval terapeutic)

Evaluati simptomele,
QoL și preferințele
pacientului.

Optimizați controlul
frecvenței cardiace

Considerați o
abordare de control
a ritmului
(CV, AA, ablație)

Comorbidități și factori
de risc cardiovasculari

Schimbări în stilul de
viață
(scăderea în greutate,
activitate fizică regulată,
reducerea consumului de
alcool etc.)

Figura 9. Imaginea centrală a ghidului ESC de management al fibrilației atriale – adaptat după ref. [9]

Implicarea pacientului în tot lanțul diagnostic și terapeutic prin asumarea deciziilor legate de boala sa este un alt element important și se soldează, cel mai adesea, cu o mai bună aderență și complianță a pacientului la recomandările medicului.

Aceste aspecte au fost grupate și schematizate în **imaginea centrală** a acestui ghid.

Toptara et al propun o nouă modalitate de abordare a pacientului cu FA utilizând schema 4S-AF. Cei 4 „S” provin de la riscul de a dezvolta un accident vascular ischemic (stoke), severitatea simptomelor asociate fibrilației atriale (prin folosirea scalei EHRA), severitatea încărcării cu fibrilație atrială (perioada totală în care pacientul se află în fibrilație atrială, durata celui mai lung episod de FA, numărul de episoade) și substratul [33]. Rafinarea și validarea acestei scheme de abordare a pacientului cu FA, chiar dacă nu include evaluarea riscului de sângerare, poate scădea costurile îngrijirii pacienților cu FA atât prin reșezarea indicațiilor de tratament anticoagulant oral dar și prin evitarea de evaluări repetate în serviciile de cardiologie sau în departamentele specializate de tratament al pacienților cu FA [33].

Bateria de teste și evaluări inițiale a pacientului cu FA cuprinde teste obligatorii și teste suplimentare ghidate de suspiciunile clinice. Astfel tuturor pacienților cu FA trebuie să li efectueze o electrocardiogramă de suprafață în 12 derivații, radiografia toraco-pulmonară postero-anterioară, ecocardiografia transtoracică, măsurarea valorilor tensiunii arteriale, a greutății, a înălțimii precum și a circumferinței abdominale, informarea despre obiceiurile nesănătoase (fumat și consum de alcool cu cuantificarea acestora în pachete-ani țigări respectiv unități de alcool pe zi sau pe săptămână, abuzul alimentar de sodiu, cafea, băuturi energizante sau pe bază de „cola”) sau e componentei ereditare (prezența FA la rudele apropiate - părinți, unchi/mătuși cu legătură de sânge cu părinții, frați sau surori, bunici materni sau paterni). De asemenea efectuarea hemoleucogramei, creatininei serice și

estimarea ratei de filtrare glomerulară, ionogramei serice, dozarea hormonilor pentru evaluarea funcției tiroidiene (TSH, FT4, FT3), transaminazelor serice, peptidelor natriuretice, PCR ultra-senzitivă (sau înalt senzitivă), enzimelor de citoliză miocardică, glicemiei și lipidogramei. Pentru pacienții la care se suspicionează existența bronhopneumopatie obstructive cronice se va efectua o spirometrie urmată de evaluarea testelor de bronhodilatație, polisomnografia la pacienții cu suspiciune de apnee de somn, ecografia transesofagiană pentru identificarea trombilor intra auriculari la pacienții la care se impune convertirea sau încercarea convertirii la ritm sinus al înainte de finalizarea perioadei de anticoagulare inițială, efectuarea de angiografie coronariană tomografică cu menționarea scorului de calciu sau a angiocoronarografiei prin puncție transcutanată la pacienții la care se suspicionează prezența sindromului coronarian, efectuarea RMN cardiac la pacienții la care se suspicionează afectarea miocardică din miocardite sau existența de cicatrici miocardice), ecografia doppler carotidiană, indicele gleznă-braț, testul de mers 6 minute, examinare cerebrală tomografică, aplicarea de teste pentru evaluarea cogniției .

Utilizarea de scoruri care să prezică riscul de apariție al FA este dezideratul oricărui clinician.

Un astfel de exemplu este scorul HATCH (Hipertensiune arterială, Age - vârsta >75ani-, accident ischemic Tranzitor sau stroke, boala pulmonară obstructivă Cronică, Heart failure - insuficiența cardiacă-) acesta fiind util atât în estimarea riscului de apariție a unui prim episod de FA cât și la transformarea FA paroxistice în FA persistentă [34]. Utilizarea acestui scor în predicția riscului de apariție a evenimentelor cardio-embolice cerebrale a fost încununată cu succes. Aydın și Aksakal au demonstrat în studiul lor prin analiza ROC o arie de sub curbă (AUC) pentru scorul CHA₂DS₂-VASc de 0.884 (95%CI 0.828-0.940, $p=0.001$) iar pentru scorul HATCH de 0.978 (95%CI 0.966-0.991, $p=0.001$), și astfel atribuind scorului

HATCH caracteristica de predictor independent de apariție a evenimentelor cardio-embolice cerebrale [35].

Gu et al au raportat utilitatea unui scor simplu în predicția riscului de apariție a unui prim episod de FA după ablația în flutter atrial tipic. Astfel HAD-AF (Hipertensiunea arterială, Age - vârsta >70 ani-, Diametrul atriului stâng ≥ 42 mm, durata undei P ≥ 120 ms și durata componentei negative a undei de flutter atrial în derivația DII ≥ 120 ms) cu o scalare între 0-9 s-a dovedit a fi superior atât scorului CHA₂DS₂-VASc cât și scorului HATCH ($p < 0.001$) [36].

Scorul FIND-AF este un model recent de predicție al riscului de apariție a FA fiind prezentat sub forma unui calculator on-line. Future Innovations in Novel Detection of Atrial Fibrillation (FIND-AF, inovații viitoare în detecția fibrilației atriale) a reușit să prezică apariția primului episod de FA pentru toate perioadele de timp pentru care a fost analizat (6 luni, 1 an, 2 ani, 5 ani respectiv 10 ani) fiind superior scorurilor CHA₂DS₂-VASc și C₂HEST [37].

Scorul C₂HEST (sindrom coronarian cronic -1punct pentru fiecare; hipertensiune arterială -1punct; vârsta ≥ 75 ani -2 puncte; insuficiență cardiacă sistolică 2 puncte; boală tiroidiană -1 punct) precum și mai recentul mC₂HEST (o variantă a scorului C₂HEST în care a fost introdusă încă o variabilă pentru vârstă și anume vârsta ≥ 65 ani, dar < 75 ani, primește 1punct) sunt alte unelte utile pentru clinician în încercarea acestuia de a prezice riscul de apariție a primului episod de FA la pacienții cu sindrom coronarian acut [38].

6. FIBRILAȚIA ATRIALĂ ȘI PREVESTITORII SĂI (FACTORII DE RISC)

Eforturile de limitare a incidenței și a complicațiilor FA sunt în zadar dacă nu se insistă pe descoperirea factorilor de risc ai FA precum și pe înlăturarea sau minimizarea acestora sau a efectului lor.

O multitudine de condiții patologice au fost analizate ca potențiali factori de risc pentru apariția FA. Unii dintre ei sunt deja cunoscuți ca factori de risc pentru bolile cardiovasculare și au fost rapid acceptați ca fiind implicați în geneza FA. Alții sunt încă analizați, având statutul de factori de risc mai puțin validați sau chiar nevalidați.

O serie de factori au fost demonstrați a avea implicații în geneza fibrilației atriale crescând susceptibilitatea apariției acestora prin efecte cumulative asupra atriilor inducând modificări de tip remodelare atât structurală cât și electrică [19].

Mai mult există factori de risc a căror existență este agravată de apariția fibrilației atriale instalându-se cercuri vicioase în care factorul de risc generează fibrilația atrială iar aceasta din urmă agravează factorul de risc ce va augmenta astfel modificările ce stau la baza apariției și mai apoi a menținerii fibrilației atriale cu reluarea circuitului (ca de exemplu infarctul miocardic și insuficiența cardiacă).

Valvulopatiile post reumatismale reprezintă în continuare o sursă importantă pentru FA valvulară în țările în curs de dezvoltare [16].

Factorii de risc implicați în apariția FA au fost împărțiți în anul 2011 de Kirchhof, Lip și colaboratorii în factori de risc validați, mai puțin validați și nevalidați (factori de risc noi) [39]. Acești factori sunt regăsiți în tabelul 2.

Tabel 2. Factorii de risc pentru apariția și progresia fibrilației atriale – adaptat după ref. [39]

Factori de risc validați, afecțiuni cardiovasculare concomitente	Factori și markeri de risc mai puțin validați	Factori și markeri de risc noi, încă nevalidați
• vârsta • sexul masculin • HTA • valvulopatiile • insuficiența cardiacă • diabetul zaharat • boala ischemică miocardică • factori genetici	• obezitatea (indexul de masă corporală peste limita superioară a normalului) • presiunea pulsului • înălțimea • sindromul de apnee în somn • hipertiroidismul subclinic • consumul de alcool (adesea abuzul) • boala cronică de rinichi • sporturile de duranță la nivel competițional • boala pulmonară obstructivă cronică • fumatul • cafeaua (mai ales abuzul) • intervalul PR • biomarkeri ai stresului hemodinamic • biomarkeri ai inflamației	• greutatea la naștere >4Kg • biomarkerii de leziune miocardică (troponina T) • ateroscleroza subclinică • factori psihologici

Ghidul ESC apărut în anul 2020 reconsideră împărțirea lor renunțând la ideea factorilor mai puțin validați și nevalidați preferând să îi grupeze în factori demografici, comportamente nesănătoase, factori ce influențează sănătatea și alți factori de risc, boli sau condiții cardiovasculare, ateroscleroză subclinică, afectări ale ritmului cardiac, factori genetici, inflamația și alții. De asemenea sunt introduși factori de risc noi: rasa caucaziană, sărăcia, sedentarismul, tensiunea arterială (TA) sistolică (la fiecare 10-22mmHg sau dacă TA este ≥ 160 mmHg), TA diastolică (la fiecare 10-11mmHg sau dacă TA ≥ 95 -100mmHg), creșteri ale colesterolului total (CT) la fiecare 10-50mg/dl sau dacă acesta este ≥ 220 -280mg/dl, colesterolul cu

densitate mică (LDLc) aduce un risc suplimentar la fiecare creștere de 10-40mg/dl sau dacă valoarea lui este $\geq 150\text{mg/dl}$, colesterolul cu densitate mare (HDLc), trigliceridele serice totale, prediabetul, bolile cardiace congenitale, calcificările coronariene, indicele intimă-medie carotidian, plăcile ateromatoase carotidiene, sindromul sinusului bolnav, sindromul Wolff-Parkinson-White, sindromul de QT scurt, istoricul familial de FA, poluarea, sepsa [40].

Unii dintre acești factori de risc, sau condiții predispozante, nu pot fi modificați fiind considerați factori de risc independenți (precum vârsta avansată, sexul, etnicitatea sau predispoziția genetică), totuși majoritatea factorilor de risc pot fi modificați sau tratați optim.

Intervenind asupra acestor factori de risc și factori predispozanți cât mai devreme posibil, ideal înainte ca FA să devină simptomatică ar duce la reversibilitatea remodelării și fibrozei atriale ducând în consecință de cauză la limitarea și prevenirea progresiei FA, dar și la îmbunătățirea celorlalte afecțiuni cardiovasculare concomitente [41, 42].

Evaluarea riscului cardiovascular este importantă a fi făcută folosind scalele de risc. Vârsta biologică sau vârsta vasculară folosite ca elemente de predicție a riscului cardiovascular au fost surclasate de utilizarea scorurilor de risc. Un studiu clinic randomizat pe 27347 de femei (perioada de recrutare a pacientelor a fost 1993-1999) cu vârsta cuprinsă între 50 și 79 de ani aflate în postmenopauză publicat în mai 2021 a demonstrat superioritatea scorurilor de risc ale AHA/ACC și Framingham (acesta din urmă fiind superior statistic) [43].

Continuarea acumulării de date legate de FR a dus la apariția de scale de predicție a riscului de apariție a FA incidentale însă niciuna până la acest moment nu este larg folosită în activitatea clinică de rutină [44].

Importanța factorilor de risc este subliniată și de studiile care au evaluat încărcarea pacientului cu fibrilație atrială (atrial fibrillation burden). Astfel prezența vârstei înaintate, valori crescute ale scorului CHA₂DS₂-VASc, o rată de filtrare glomerulară scăzută, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială cu valori crescute ale tensiunii diastolice, masa ventriculului stâng crescută, valorile crescute ale scorului de calciu coronarian, valori crescute ale indexului intimă-medie la nivelul arterei carotide comune, un număr mare de comorbidități asociate, dar și tratamentul cu antiaritmice de clasă I și statine sunt asociate cu o încărcătură mare cu FA [28].

VÂRSTA ȘI SEXUL

Atât vârsta cât și sexul (genul) omului au încă un impact necunoscut asupra apariției demenței.

Alături de factorii subclinici și mai apoi clinici precum și de cei genetici vârsta este un determinant important al riscului de apariție al FA [40].

În studiul Framingham incidența cumulativă a demenței a fost similară pentru ambele sexe. Însă riscul de-a dezvolta demență de-a lungul vieții a fost pentru vârsta de 45 de ani de 1 din 5 femei și 1 din 10 bărbați [45]. Această incidență crescută la sexul feminin se păstrează și pentru vârsta de peste 85 de ani. Explicația acestui fenomen ar consta în faptul că pentru bărbați supraviețuirea selectivă este foarte importantă (supraviețuiesc bărbații cu un profil de risc cardiovascular mult mai bun) [46].

Creșterea incidenței FA este observată peste vârsta de 50 ani la bărbați și peste vârsta de 60 de ani la femei [40].

Creșterea riscului relativ de a face FA este înregistrat pentru fiecare creștere a vârstei cu 1 an, însă creșteri mai mari ale riscului relativ au fost evidențiate pentru evaluările efectuate la 5 ani sau 10 ani [47].

Un studiu din 2013 publicat de Nyrenes și colaboratorii a evidențiat o asocierie semnificativă statistic între creșterea vârstei și riscul de apariție al FA menționând totodată și o asocierie între riscul de a prezenta FA incidentală la pacienții care acuză palpitații și au o vârstă înaintată [48].

Prevalența și incidența FA ajustate cu vârsta s-au cvadruplat în ultimii 50 de ani [49].

Datele privitoare la vârsta pacienților cu FA paroxistică comparativ cu cei cu FA permanentă obținute în studiul nostru arată astfel:

Vârsta este semnificativ crescută pentru pacienții cu FA permanentă (test Mann-Whitney, $p < 0,001$) comparativ cu pacienții cu FA paroxistică.

Tabel 3. Rezultatele testului Mann-Whitney pentru criteriul vârstă

Tip FA	Nr	Media	Deviația standard	Eroarea standard medie	Media rangurilor	Suma rangurilor
Paroxistică	388	68,06	10,816	0,549	615,24	308235,50
Permanentă	723	72,48	9,948	0,370	778,78	733610,50

Valorile vârstei sunt normal distribuite (testul Shapiro Wilk, $p = 0.085$) și sunt descrise sub forma $\text{mean} \pm \text{std}$ (media $\pm$ deviația standard). Comparațiile dintre vârste după tipul de FA s-au realizat cu testul t-nepereche.

Se pare că influența sexului depinde de arealul geografic din care provine pacientul.

De asemenea există informații încă discordante în ceea ce privește rolul jucat de sex [47].

Pentru populația caucaziană riscul de a dezvolta FA este de 36% pentru bărbați respectiv 30% pentru femei [49]. Incidența mai mare în rândul bărbaților este susținută și de alte studii [50]. Există câteva studii care au arătat o corelație cu sexul feminin însă fără a avea semnificație statistică [51, 52].

Populația afro-americană prezintă un risc mai mare de apariție a FA în rândul femeilor acesta fiind de 22% pe când în rândul bărbaților riscul este de 21% [49, 53].

Chinezii prezintă un risc mai mare de apariție a FA în rândul femeilor (21.1%) și mai scăzut în rândul bărbaților (16,7%) [49, 53].

Corelația incidenței FA cu sexul feminin a fost arătată și de câteva studii care au analizat populația hispanică [53]

În studiul propriu desfășurat pe pacientul cu fibrilație atrială din viața reală am constatat următoarele aspecte pentru loturile analizate:

- pentru pacienții diagnosticați cu fibrilație atrială paroxistică numărul pacienților incluși în studiu este de 388 de pacienți din care 192 de femei reprezentând 49% din totalul subiecților (figura 10).

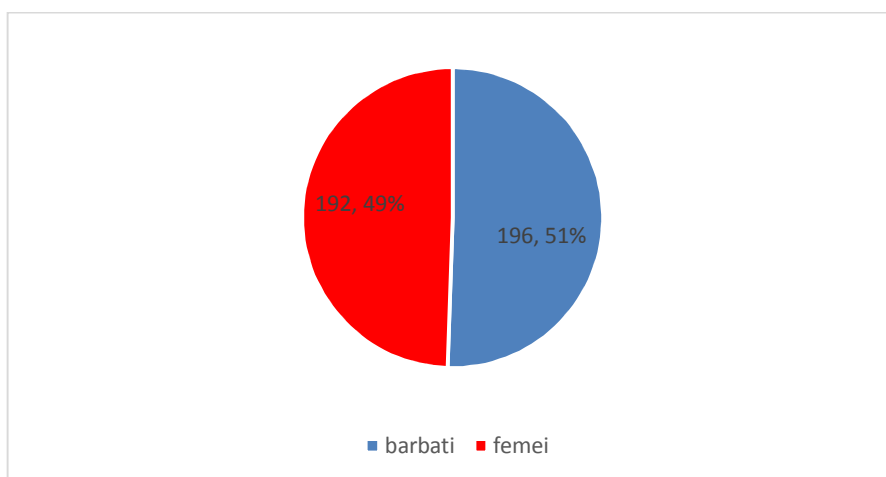


Figura 10. Repartiția pe sexe a lotului de pacienți cu FA paroxistică

- lotul pacienților cu fibrilație atrială paroxistică include un număr de 723 pacienți din care 387 sunt femei reprezentând 54% din totalul subiecților (figura 11).

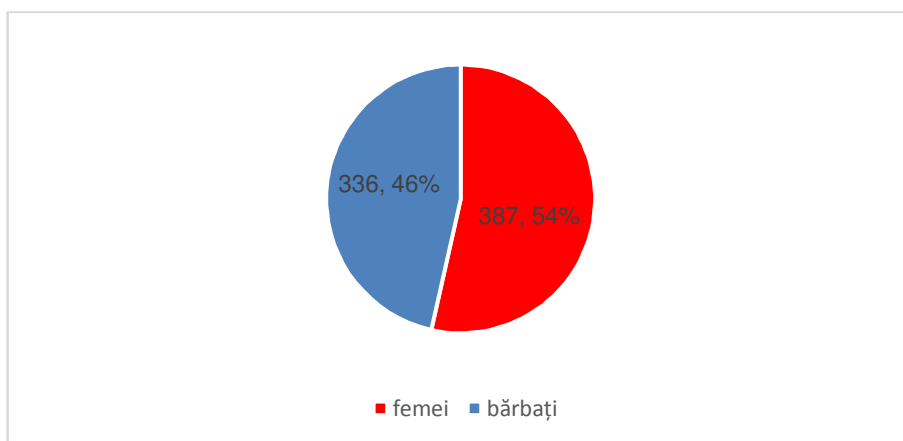


Figura 11. Repartiția pe sexe a lotului de pacienți cu FA permanentă

- pentru lotul analizat putem constata o ușoară creștere a prevalenței FA pentru sexul masculin pentru FA paroxistică și a celui feminin pentru FA permanentă (unde diferența în favoarea sexului feminin este destul de consistentă).

- vârsta pacienților înrolați în cele două loturi cunoaște de asemenea diferențe între cele 2 loturi, pacienții cu FA paroxistică prezentând primul eveniment la vârste mai tinere comparativ cu pacienții cu FA permanente

- vârful incidenței raportat la vârsta pacienților cu FA este atins pentru vârste mai mici.

Raportându-ne la datele din literatură [54-56]. în ceea ce privește caracterizarea pacienților cu FA permanentă în funcție de sexul (genul) și vârsta acestora putem constata că sexul masculin păstrează în ambele situații o vârstă mai înaintată la debutul FA permanente ceea ce vine să contrasteze cu situația României unde vârstnicii de sex feminin sunt mai bine reprezentați (cu o speranță de 72 de ani comparativ cu 79,3 pentru femei [57]) și au o adresabilitate mai mare către sisteme de sănătate.

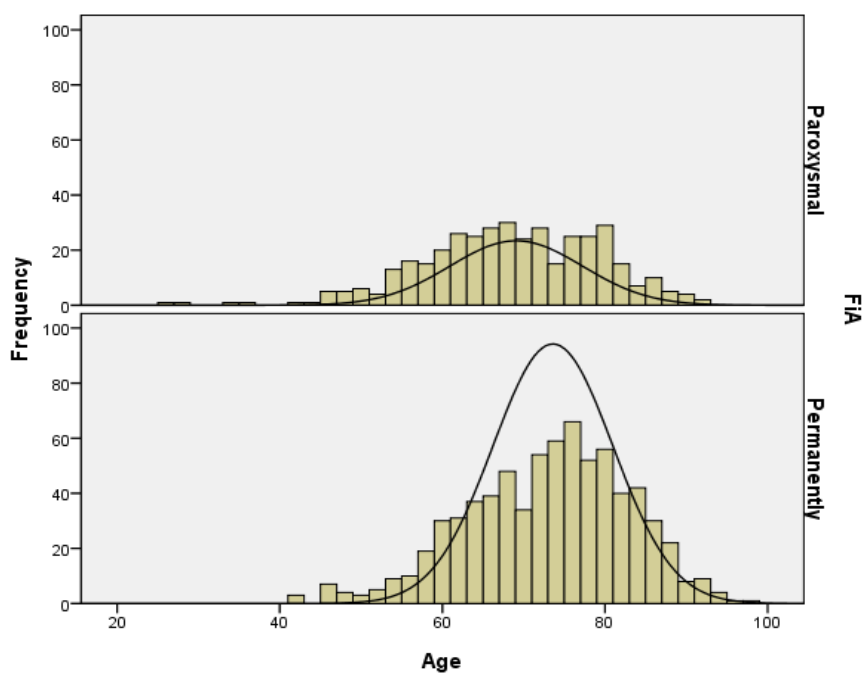


Figura 12. Histogramele valorilor vârstei pentru cele 2 tipuri de fibrilație atrială

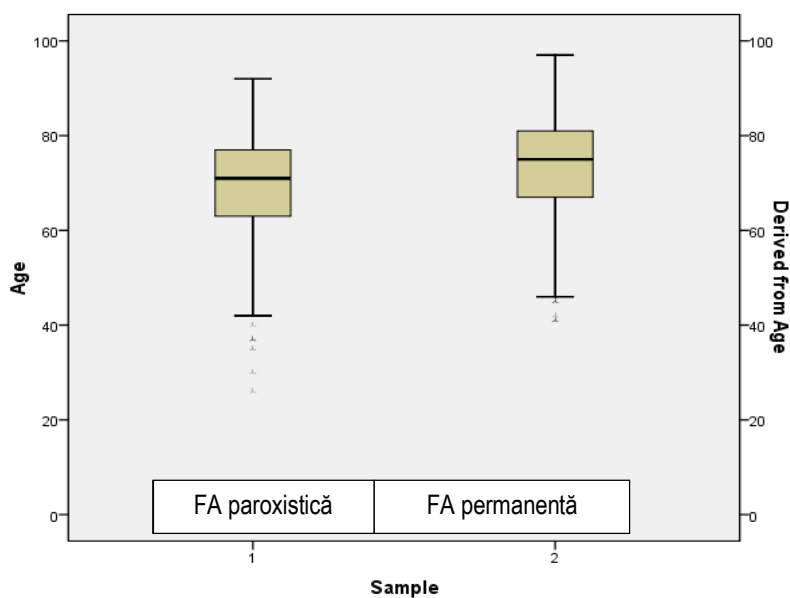


Figura 13. Vârsta pacienților, comparativ, în cele două loturi

DECLINUL COGNITIV

Asocierea dintre declinul cognitiv și sex este încă un subiect de discuții. În februarie 2021 a fost publicat JAMA Network Open un articol ce analizează declinul funcției cognitive la adulții din Statele Unite. Astfel, dacă inițial femeile au avut performanțe cognitive mai bune decât bărbații tot acestea au avut ulterior și un declin cognitiv mult mai rapid (un declin de 0,21 puncte pe an pentru bărbați comparativ cu un declin de 0,27 puncte pe an pentru femei) [58]. Un alt studiu publicat în 2001 afirmă că nu este o incidență crescută a demenței Alzheimer la femei, percepția incidenței crescute datorându-se supraviețuirii mai mari a femeilor comparativ cu bărbații aspect preluat și de studii mult mai recente [59].

ÎNĂLȚIMEA PACIENTULUI

Studii observaționale au evidențiat o legătură puternică între creșterea în înălțime a omului și riscul de a dezvolta FA [60]. Această observație este cu atât mai importantă cu cât s-a constatat în ultimul secol o creștere în înălțime a populației generale [61]. Pentru a verifica dacă această asociere este pur întâmplătoare sau se bazează pe un substrat genetic Levin et al au imaginat un studiu Medelian randomizat ajungând la concluzia că pentru fiecare creșterea cu 1-SD a înălțimii prezise genetic crește riscul de a dezvolta FA (OR1.34; 95%CI 1.29 to 1.4; $p=5*10^{-42}$) [60]. Înălțimea pacientului este un factor de risc în apariția FA [62] indiferent de sexul pacientului [62] mai ales dacă asociază activitate fizică intensă de-a lungul vieții și o creștere în dimensiuni a atriului stâng [63-65]. Mai mult, înălțimea mare a pacientului este un factor de risc de apariție al FA și ulterior al insuficienței cardiace (IC) cum înălțimea mică pare a fi asociată cu riscul de a dezvolta IC fără a avea vreo legătură cu riscul de apariție ulterioară a FA [66]. Mai mult se pare că există o predispoziție la apariția modificărilor de repolarizare printre care cea mai frecventă fiind alungirea complexului QRS [67] și care se asociază cu riscul de apariție a FA

dar și a IC [66]. În the Copenhagen City Heart study Marott et al au demonstrat o creștere cu 35-40% a riscului de a dezvolta FA la fiecare creștere de 10cm în înălțime [61].

GREUTATEA PACIENTULUI

Johansson et al publică în 2020 rezultatele unui studiu ce a cuprins 108417 pacienți care nu se aflau în evidență cu FA și care s-a desfășurat în Suedia cuprinzând evaluarea datelor antropometrice la 10 ani distanță și corelarea acestora cu episoadele de FA apărute la acești pacienți în perioada de urmărire. Astfel au reușit să demonstreze un risc crescut de apariție a FA corelat cu înălțimea pacienților, greutatea pacienților, valoarea indicelui de masă corporală precum și a ariei suprafeței corporale [62]. Cu toate acestea nu au reușit să demonstreze existența unei legături între creșterea în greutate în perioada urmărită și riscul de apariție al FA, chiar dacă creșterea medie în greutate a fost de 4,8% [62].

Utilizarea raportului circumferința taliei/înălțime (ambele dimensiuni exprimate în aceeași unitate de măsură) poate fi utilă în evaluarea riscului de a dezvolta FA. Astfel Savran et al a demonstrat că o creștere a acestui raport se asociază cu creșterea riscului de a dezvolta FA în rândul pacienților care au suferit un by-pass aorto-coronarian fiind un predictor independent pentru apariția FA [68].

Țesutul adipos epicardic, localizat între mușchiul cardiac și pericardul visceral, poate fi evaluat cu ușurință prin ecocardiografia transtoracică, este considerat în ultima perioadă un biomarker important pentru patologia cardiovasculară printre care și fibrilația atrială astfel cu cât dimensiunile acestuia sunt mai mari cu atât riscul de apariție al patologiei cardio-vasculare, și nu numai, este mai mare [69]. Mecanismul cel mai incriminat în producerea complicațiilor

cardio-vasculare este cel inflamator, iar încercările de diminuare a țesutului adipos epicardic par a limita acest risc [69].

TULBURĂRILE METABOLISMULUI LIPIDIC

Dislipidemia este un important factor de risc pentru bolile cardiovasculare.

Valori scăzute ale HDL colesterol au fost corelate cu o creștere a riscului de apariție a FA la femei dar nu și la bărbați [70]. Pentru creșterea valorii HDL peste 60mg/dl a fost de asemenea constată o scădere a incidenței FA [71].

Pentru valorile LDL colesterol și ale trigliceridelor există studii care nu au găsit influențe asupra riscului de apariție a FA [47, 71].

Există „un paradox” al dislipidemiei. Astfel unele studii au arătat că scăderea incidenței FA și creșterea colesterolului total se află într-o relație inversă [72]. Aceste studii au arătat că această corelație inversă apare pentru o creștere a colesterolului total peste 220mg/dl [47, 70].

Acest „paradox” a fost semnalat și pentru LDL colesterol de unele studii [73].

Pentru studiul nostru există câteva elemente a căror prezență are valoare semnificativă statistică în ceea ce privește riscul de apariție (predictivi) în favoarea FA permanente: boala cronică de rinichi, infarctul miocardic, cardiomiopatia dilatativă, hipercolesterolemia ($p=0.004$), boala arterială periferică (vezi tabelul 4).

Tabel 4. Regresie logistică considerând FA variabilă dependentă

Variabilele incluse în ecuație (da)	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
DZ	0.173	0.150	1.336	1	0.248	1.189	0.887	1.594
BCR	-0.043	0.249	0.030	1	0.862	0.958	0.587	1.561
Obezitate + suprapondere	-0.314	0.153	4.221	1	0.375	0.731	0.542	2.986
IM	0.368	0.215	2.919	1	0.048*	2.444	1.947	4.202
Cardiopatie ischemică	-0.056	0.157	0.126	1	0.722	0.946	0.694	1.287
Angina pectorală	0.035	0.158	0.049	1	0.824	1.036	0.759	1.413
Astm bronșic	0.073	0.218	0.111	1	0.739	1.076	0.701	1.650
CMD	1.158	0.259	20.055	1	0.094	0.314	0.189	2.521
Hiperuricemie	-0.221	0.203	1.183	1	0.277	0.802	0.538	1.194
Hipercolesterolemie	0.475	0.235	4.107	1	0.043*	1.609	1.016	2.548
Hipertrigliceridemie	0.846	0.530	2.551	1	0.110	2.330	0.825	6.579
Hiper LDL	-0.035	0.289	0.015	1	0.903	0.965	0.547	1.703
Dislipidemie mixtă	-0.992	0.578	2.947	1	0.086	0.371	0.119	1.151
HTA	0.281	0.195	2.079	1	0.149	1.324	0.904	1.940
Ateromatoza	0.171	0.175	0.955	1	0.328	1.186	0.842	1.672
Boala arterială periferică	-0.605	0.229	6.999	1	0.078	0.546	0.349	2.855
Sexul masculin	0.101	0.137	0.541	1	0.462	1.106	0.845	1.447
Vârsta la debut	0.047	0.007	40.649	1	0.000*	1.048	1.033	1.064
Constant	-1.495	0.648	5.318	1	0.021	0.224		

DZ- diabet zaharat, BCR – boală cronică de rinichi, IM – infarct miocardic, CMD – cardiomiopatie dilatativă, HTA – hipertensiune arterială

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

Hipertensiunea arterială, intim legată de boala vaselor mici cerebrale este o cauză importantă de AVC ischemic (fiind responsabilă pentru aproximativ 25% dintre AVC ischemice) și AIT dar și de demență (implicarea HTA este la aproximativ 45% din cazuri) [74].

Hipertensiunea arterială este unul dintre principalii factori de risc implicați în FA. Prevalența HTA la pacienții cu FA variază între 49-90% (32). În studiul Framingham, nu doar HTA încadrată în gradul II sau mai mare a fost corelată cu o asocieră mai mare a incidentei FA, dar și TA sistolică „de graniță” a fost asociată de asemenea cu un risc mai crescut de apariție a FA [47, 53, 54, 56, 75].

Studiul SPRINT (Systolic Blood Pressure Interventional Trial) al cărui obiectiv primar compozit a fost incidența infarctului miocardic sau a altor sindroame coronariene acute, AVC, insuficiență cardiacă sau moarte de cauză cardiovasculară la pacienții hipertensivi cu risc cardiovascular crescut dar fără diabet zaharat la pacienții cu tratament antihipertensiv intensiv (TA sistolică < 120mmHg) sau standard (TA sistolică<140mmHg) a demonstrat o incidență mai mică a obiectivului primar pentru lotul tratat intensiv comparativ cu lotul tratat standard (HR cu tratament intensiv=0,75; CI 0,64-0,89; P<0,001) [41].

Datele din ARIC (Atherosclerotic Risk in Communities) au demonstrat că HTA este implicată în 22% din cazurile de FA, incidența a fost și mai crescută dacă s-au adăugat și cazurile de FA cu valori tensionale de graniță, ducând rezultatul la un procentaj de 24.5%.

Rezultate asemănătoare au fost prezentate de multe alte studii [76, 77], iar de curând au fost publicate date care realizează legătura genetică între FA și HTA [78, 79].

Totuși există date care demonstrează că tratamentul optim al HTA poate preveni FA. Studiul LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension) care a comparat losartanul cu atenololul, a dovedind capacitatea superioară de prevenție a evenimentelor cardiovasculare ale losartanului. O analiză pe datele studiului după încheierea acestuia a concluzionat că grupul de pacienți care au avut o TA sistolică sub 130mmHg a beneficiat de cea mai mare scădere a riscului de a dezvolta FA (40%). De asemenea aceeași analiză a demonstrat o scădere

superioară a riscului în rândul pacienților care au fost tratați cu losartan, față de cei tratați cu atenolol, indiferent de valorile tensionale [80].

Efectele antifibrotice, de diminuare a tonusului simpatic, de scădere a presiunii intra atriale și antiinflamatoare ale inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei și ale inhibitorilor receptorului de angiotensină au fost demonstrate de multiple studii, fără a putea fi decelate diferențe majore între cele două clase de preparate antihipertensive cu privire la protecția pentru apariția FA [81].

Chiar dacă părerile despre legătura dintre colesterol, trigliceride, LDL colesterol sunt împărțite predominând cele care arată mai degrabă o corelație negativă cu valorile acestora [47, 71, 72] în studiul nostru creșterile valorilor LDL colesterolului ($p=0.046$) și ale trigliceridelor serice ($p=0.014$) se însoțesc de creșterea riscului de apariție a AVC ischemic în cazul pacienților cu fibrilație atrială permanentă. La acești pacienți dislipidemia mixtă cu un $p=0.016$ asociază de asemenea un risc crescut de apariția al AVC. Pentru fibrilația atrială paroxistică pe lângă aspectele legate de dislipidemii menționate anterior (cu semnificație statistică mult mai importantă) se adaugă și prezența hipercolesterolemiei printre factorii care favorizează apariția AVC ischemic. Astfel la pacienții la care dislipidemiile sunt prezente măsurile energice și complexe (dieta, activitatea fizică rezonabilă, scăderea în greutate, controlul diabetului zaharat, tratamentul cu statine și fibrați) pot temporiza apariția fibrilației atriale iar dacă aceasta este prezentă pot, alături de medicația anticoagulantă, îndepărta momentul apariției primului AVC.

DIABETUL ZAHARAT

Și în ceea ce privește rolul DZ există studii contradictorii. Unele arată o corelație inversă, este drept puține numeric, iar altele arată o corelație directă cu apariția FA (unele cu semnificație statistică și altele fără semnificație statistică) [47].

În 2019 Wang și colaboratorii publică un review ce analizează legătura complexă dintre DZ și FA admitând că mecanismele care stau la baza acestei legături încă nu sunt pe deplin elucidate însă remodelările structurale, electrice, autonome și electromecanice sunt cele mai incriminate mecanisme. Aceste remodelări au la bază fluctuațiile valorilor glicemiei, stresul oxidativ și inflamația. De asemenea aceștia arată efectul protectiv al tratamentului cu metformin și thiazolidione în ceea ce privește apariția FA [7].

Dapaglifozinul este asociat cu o reducere a riscului de apariție a FA sau a flutterului atrial la pacienții cu diabet zaharat tip 2 chiar și în prezența altor factori de risc. Astfel în studiul DECLARE-TIMI 58 (Dapaglifozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58) a fost raportată o scădere cu 19% a episoadelor de FA sau flutter atrial ([HR] 0,81, [95%CI, 0.68-0.95], $p=0.0009$) [8].

SINDROMUL METABOLIC

Sindromul metabolic (SMet) este o asociere de factori de risc cardiovasculari care prin prezența lor concomitentă au o acțiune sinergică în ceea ce privește creșterea incidenței bolilor cardiovasculare și nu numai. Acești factori sunt: obezitatea sau creșterea circumferinței abdominale, scăderea nivelului seric a HDL colesterolului, prezența hipetrigliceridemiei, prezența diabetului zaharat tip 2 sau a creșterii rezistenței periferice la insulină precum și a hipertensiunii arteriale [82].

SMet este asociat cu scăderea intervalelor RR dar și cu creșterea dimensiunilor AS și a tensiunii arteriale medii [83].

Prezența SMet este asociată cu valori scăzute ale strain-ului AS la pacienții diagnosticați cu FA de novo [84].

Calea patogenetică prin care SMet induce apariția FA este reprezentată de asocierea dintre prezența inflamației, a stresului oxidativ și a disfuncției mitocondriale [85].

La pacienții cu SMet un efect pozitiv asupra funcției AS a fost observat în cazul utilizării inhibitorilor sistemului renină-angiotensină prin îmbunătățirea parametrilor mecanici atriali astfel reconfigurându-se și riscul apariției FA la acești pacienți [86].

SINDROMUL CORONARIAN CRONIC

Boala coronariană reprezintă un FR bine-cunoscut pentru FA foarte bine cunoscut, pietrele de temelie ale acestei afirmații fiind reprezentate de studiul Framingham precum și de studiul ARIC care au demonstrat că un istoric de infarct miocardic (IM) duce la o incidență mai mare a FA [87].

Studiul PREVEND a dovedit o asociere între IM, FA și incidența AVC [75].

Weijs și colaboratorii au descris o proporție importantă de pacienți cu boală coronariană subclinică la o vârstă relativ tânără (o medie de 55 ani) care au avut diagnostic inițial doar FA, față de pacienții în ritm sinusal, iar unii dintre aceștia aveau deja o boala coronariană avansată [88].

Pornind de la aceste date putem spune că există o corelație între FA și boala coronariană, ceea ce ar putea include pe viitor un screening pentru boala coronariană al pacienților cu diagnostic inițial de FA fără cauză evidentă.

Pentru studiul nostru există câteva elemente a căror prezență are valoare semnificativă statistică în ceea ce privește riscul de apariție (predictivi) în favoarea FA permanente: boala cronică de rinichi, infarctul miocardic ($p=0.006$; test Chi², OR=1.8, 95%CI=1.19 la 2.72), cardiomiopatia dilatativă, hipercolesterolemia, boala arterială periferică.

VALVULOPATIILE

Nu există niciun dubiu că FA este asociată valvulopatiile.

Valvulopatiile semnificative, indiferent că sunt regurgitări sau stenoze, implică modificări structurale și remodelare atrială, ce apar pe fondul creșterii de presiune sau de volum de la nivel atrial, și care vor induce fibroză atrială și alterarea cuplării miocitare de la nivel atrial [89, 90].

Cu toate acestea incidența fibrilației atriale este mai mare la pacienții cu boli valvulare mitrale decât la cei cu boli valvulare aortice (26-54% comparativ cu 10-13%) cel mai probabil din cauza încărcărilor atriale stângi mai importante în valvulopatiile mitrale [91].

Datele care să asocieze valvulopatiile cu fibrilația atrială sunt relativ puține însă încă există probleme în a defini fibrilația atrială valvulară.

Termenul de fibrilație atrială valvulară acordat FA apărute în cazul pacienților cu stenoză mitrală moderată sau severă și a celor cu proteze valvulare mecanice este ambiguu iar utilizarea lui acum nu mai este recomandată [6]. Ca o consecință ar trebui ca termenul de fibrilație atrială nonvalvulară să cuprindă celelalte valvulopatii care pot contribui la apariția FA fără a exclude bolile valvulare cardiace (exprimare generatoare de ambiguități) [92].

FA valvulară este un termen arbitrar atribuit iar din 2016 ghidul european de FA a încercat să se distanțeze de el încurajând folosirea termenului de FA secundară stenozei mitrale sau protezelor valvulare mecanice [93].

Trecând mai departe de terminologia folosită este imperios necesar efectuare de studii clinice suplimentare pentru a putea stabili legătura dintre valvulopatii și fibrilația atrială cu scopul final de a putea preveni optim evenimentele cardio-embolice.

Stenoza mitrală este una din cele mai frecvente cauze de FA, iar dintre cauzele stenozei mitrale cea mai frecventă este cea reumatismală, chiar dacă actualmente este într-un declin în țările dezvoltate.

Stenoza aortică este asociată cu o creștere a incidenței FA, această asocieră fiind frecvent întâlnită în practica clinică mai ales la persoanele vârstnice unde ambele patologii au frecvență crescută [92].

O creștere a incidenței fibrilației atriale în primele 30 de zile după înlocuirea valvulară aortică transcater (TAVR) a fost raportată, iar apariția FA la acești pacienți a fost asociată cu o creștere a mortalității postprocedurale, cu o creștere a sângerărilor precum și a AVC [94].

Creșterea incidenței FA a fost raportată și post operator în chirurgia valvulară cardiacă, fibrilația atrială nou apărută fiind mai frecventă la pacienții care au suferit intervenții chirurgicale pentru valva mitrală [91].

INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Insuficiența cardiacă (IC) este după vârstă principalul FR pentru dezvoltarea FA, crescând riscul apariției acesteia de 2 până la 3 ori [95].

Comparativ cu alți FR, IC și FA coexistă frecvent și au o relație complexă, împărțind mecanisme fundamentale fiziopatologice care duc la o promovare și întreținere a acestor 2 boli [96].

Optimizarea tratamentului pentru IC poate preveni FA sau cel puțin poate prelungi menținerea ritmului sinusal, însoțit de o scădere a valorilor peptidelor natriuretice la un an de la inițierea medicației, așa cum arată studiul RACE 3 [97].

Studiul EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) a demonstrat că adăugarea unui diuretic

antialdosteronic la tratamentul pentru IC corect instituit pacienților cu o scădere ușoară a fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) duce la o scădere semnificativă a cazurilor noi de FA [98].

BOALA CRONICĂ DE RINICHI

Prevalența FA este invers corelată cu funcția renală [99]. Pacienții cu boală cronică de rinichi (BCR) sunt predispuși la dezvoltarea tulburărilor de ritm cardiac cu origine supraventriculară (printre care și fibrilația atrială sau flutterul atrial) dar și ventriculare (crescând astfel riscul de moarte subită) incidența și severitatea acestora fiind invers proporțională cu stadializarea BCR sau a ratei de filtrare glomerulară [100].

Pentru studiul nostru există câteva elemente a căror prezență are valoare semnificativă statistică în ceea ce privește riscul de apariție (predictivi) în favoarea FA permanente: boala cronică de rinichi ($p=0.015$; test Chi2, OR=1.75, 95%CI 1.13 la 2.7), infarctul miocardic, cardiomiopatia dilatativă, hipercolesterolemia, boala arterială periferică (vezi tabelul 4).

BOALA ARTERIALĂ PERIFERICĂ

Asocierea dintre FA și boala arterială periferică (BAP) este relativ frecventă [101].

Pentru studiul nostru există câteva elemente a căror prezență are valoare semnificativă statistică în ceea ce privește riscul de apariție (predictivi) în favoarea FA permanente: boala cronică de rinichi, infarctul miocardic, cardiomiopatia dilatativă, hipercolesterolemia, boala arterială periferică ($p=0.008$; test Chi2, OR=1.72, 95%CI=1.15 la 2.58), detaliile pot fi găsite în tabelul 4.

CARDIOMIOPATIILE CU DILATAȚIE

Pentru lotul nostru există câteva elemente a căror prezență are valoare semnificativă statistică în favoarea FA permanente: boala cronică de rinichi, infarctul miocardic, cardiomiopatia cu dilatație ($p < 0.001$; test Chi2, OR=2.64, 95%CI=1.63 la 2.72), hipercolesterolemia, boala arterială periferică (vezi tabelul 4).

ACIDUL URIC SERIC

Valori ale acidului uric seric $>5\text{mg/dl}$ sunt asociate cu o incidență mai mare FA într-un studiu publicat de Muszynski și coalb. Asocierea la aceste valori a sexului masculin și a unui IMC crescut crește și mai mult acest risc [102].

BOALA PULMONARĂ OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ

În studiul nostru proporția pacienților cu torace emfizematos este nesemnificativ crescută în rândul pacienților cu FA permanentă (test Chi2, $p=0.136$).

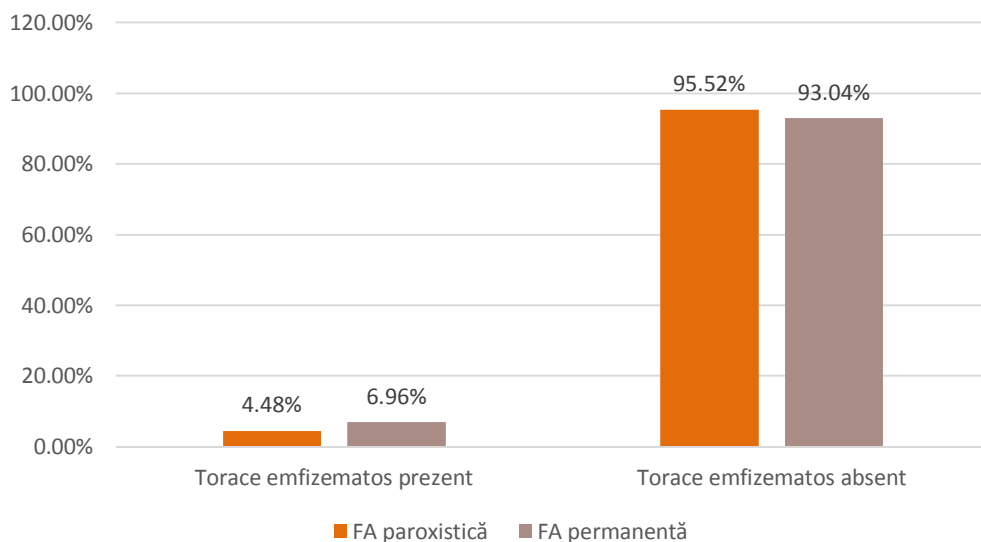


Figura 14. Proporția pacienților cu torace emfizematos în cele 2 loturi

Proporția pacienților cu scleroemfizem pulmonar difuz este semnificativ crescută în rândul pacienților cu FA paroxistică (Chi2 test, $p < 0.001$).

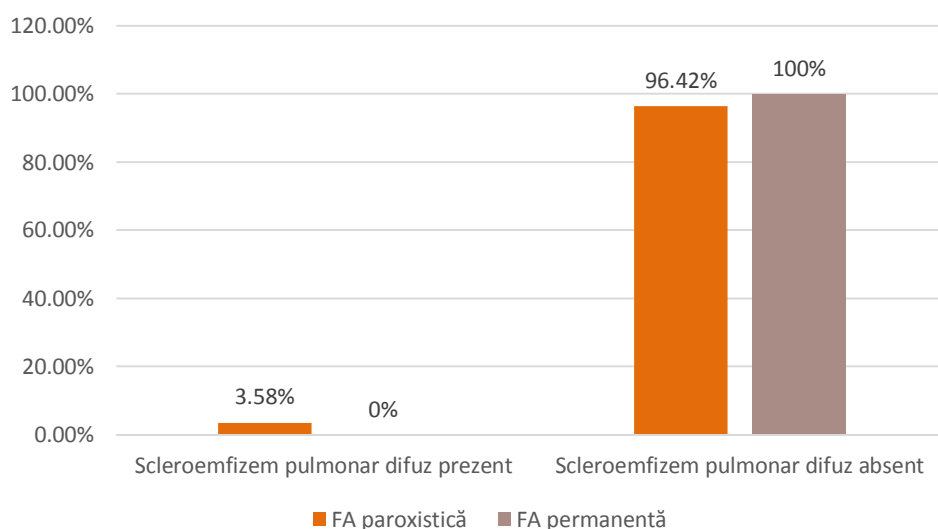


Figura 15. Proporția pacienților cu scleroemfizem pulmonar în cele 2 loturi

SINDROMUL DE APNEE OBSTRUCTIVĂ ÎN SOMN

Sindromul de apnee obstructivă în somn (SAOS) are o incidență în creștere în rândul populației generale, înregistrându-se prevalențe cuprinse între 6-24% [103, 104]. Printre factorii de risc incriminați în apariția SAOS sunt obezitatea, sexul masculin, vârsta, istoricul de sforăit, istoric de anomalii ale căilor aeriene superioare, instalarea menopauzei, prezența bolilor cardiovasculare și metabolice [105]. De asemenea SAOS este un factor de risc pentru apariția FA, rezistenței la insulină, diabetului zaharat, [103]. Chiar dacă nu au putut fi stabilite cauzalități între prezența SAOS și dislipidemie există studii care au demonstrat că ameliorarea gradului de SAOS a fost asociată cu îmbunătățirea lipidogramei [104]. De asemenea există încă dubii în ceea ce privește implicarea directă a SAOS în patologii în care este incriminată deoarece majoritatea pacienților evaluați prezentau modificări ale IMC iar ameliorarea acestuia a dus și la ameliorarea SAOS dar și a patologiilor cu care

acesta este corelat [104]. Legătura dintre FA și SAOS este demonstrată de mai multe studii fiind raportată încă de la indici mici de apnee-hipopnee cu valori ale saturație în oxigen a sângelui periferic cel mult egale cu 90%, demonstrând că incidența FA este direct dependentă de severitatea acestor parametrii [106, 107]. Tratamentul cu ventilație cu presiune pozitivă continuă în căile aeriene (CPAP) al pacienților cu FA care au fost convertiți la ritm sinusal este asociat cu o mai bună menținere a ritmului sinusal [108]. Asocierea frecventă dintre SAOS și FA face necesară evaluarea pacienților pentru identificarea celeilalte în cazul diagnosticării inițiale a oricăreia dintre aceste două patologii [109].

HIPERALDOSTERONISMUL PRIMAR

Hiperaldosteronismul primar asociază un risc mult mai mare de dezvoltare a complicațiilor cardiovasculare comparativ cu pacienții care au doar hipertensiune arterială esențială (HTAE). Mecanismul principal care stă la baza complicațiilor aritmice este oferit de fibroza atrială [110]. Astfel în prezența hiperaldosteronismului primar a fost raportat un risc de 5 ori mai mare de dezvoltare a FA comparativ cu HTAE [111]. În 2018 o meta-analiză pe 31 de studii cuprinzând un total de 3838 de pacienți publicată în Lancet Diabetes Endocrinol de către Silvia Monticone și colaboratorii a demonstrat de asemenea o creștere a riscului de apariție a FA de 3,52 ori dar și a riscului de AVC de 2,58 ori la pacienții cu hiperaldosteronism primar [112]. Prezența hiperaldosteronismului indus la șoarecii de laborator a fost asociată cu o creștere a statusului pro aritmic pe fondul fibrozei atriale și al hipertrofiei miocitare [113]. Ca o confirmare suplimentară a acestor aspecte vine o meta-analiză pe 14 studii incluzând un total de 92817 pacienți care arată că inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron asociază o rată mult mai mică de apariție a fibrilației atriale [114].

CORTIZOLUL

Nivelurile de cortizol seric par să influențeze apariția FA. Astfel în 2006 Cornelis S van der Hooft și colaboratorii au publicat un substudiu caz-control din Rotherham Study ce a analizat persoanele cu FA incidentală apărută în perioada 1 iulie 1991 și până în 1 ianuarie 2000. Pentru un număr de 385 de persoane eligibile aceștia au arătat OR de 3,75% privitor la apariția FA la administrarea cu o lună înainte a unor doze mari de corticoizi [115].

Nivelurile de cortizol din lichidul cefalorahidian (LCR) sunt asociate negativ cu nivelul cognitiv (evaluate prin Mini-Mental Status Examination Score) și pozitiv cu nivelurile de amiloid β de la nivelul cortexului frontal însă doar pentru pacienții cu boală Alzheimer [116]. Tot cortizolul, însă de această dată salivar, a fost demonstrat a avea legătură cu cantitatea (grosimea) de cortex cerebral. Astfel creșterea concentrației cortizolului salivar este asociată cu atrofia regiunilor prefrontale (girusul frontal superior drept și stâng, pars opercularis stângă, pars triangularis stângă, cortexul frontal drept – orbital medial) [117].

HIPERTIROIDISMUL

Hipertiroidismul este o altă entitate patologică asociată cu o creștere semnificativă a riscului de a dezvolta FA [118-121]. O analiză a unui număr de 40628 de pacienți diagnosticați cu hipertiroidism din Registrul Național Danez de Pacienți a arătat o incidență de 8,3% a FA în prima lună de la diagnosticul inițial de hipertiroidism [122]. Acest risc este mai mare la pacienții care asociază hipertiroidismului sexul masculin, vârsta înaintată, boala ischemică coronariană, valvulopatii sau insuficiență cardiacă [122].

De asemenea pacienții cu hipertiroidism au o predispoziție crescută la tromboză și tromboembolie [118] însă doar prezența hipertiroidismului nu justifică inițierea tratamentului anticoagulant.

VITAMINA D

Deficitul de vitamină D pare a fi și el legat de apariția FA. Câteva studii au demonstrat predispoziția la FA a persoanelor cu deficit de vitamina D [123-125]. Prezența nivelurilor crescute de vitamină D pare a avea rol protector la pacienții cu vârsta peste 65 ani [124]. Însă implicarea deficitului vitaminei D nu este pe deplin recunoscut ca factor de risc în instalarea FA [126, 127].

TESTOSTERONUL

Deficitul de testosteron, al cărui declin este fiziologic la bărbați odată cu înaintarea în vârstă, pare a fi asociat cu un risc aritmogen crescut [128, 129] prin afectarea circuitului calciului în reticulul sarcoplasmatic, însă date din literatură sunt încă inconsistente și contradictorii [128]. De asemenea disfuncția erectilă este asociată cu un risc crescut de apariție a FA, risc ce crește cu înaintarea în vârstă [130].

ESTROGENII

Nivelurile scăzute de estrogeni postmenopauză par a fi și ele legate de creșterea incidenței FA odată cu înaintarea în vârstă. Astfel un studiu publicat în 2015 arată o incidență scăzută a FA sub vârsta de 61 de ani la femei fiind incriminată ideea generală că prezența hormonilor estrogeni în limite normale are efect antiaritmie, idee reluată și nuanțată în 2014 într-un studiu complex ce a analizat diverși markeri endocrini [131]. Creșterea incidenței FA a fost observată și în cazul

femeilor tinere care au suferit o histerectomie cu anexectomie, incidența fiind foarte apropiată de cea a femeilor aflate la menopauza fiziologică [132].

HOMOCISTEINA

Creșterea nivelurilor serice de homocisteină poate fi asociată cu o creștere a riscului de apariție a FA [133] și a riscului de AVC asociat FA [134, 135] chiar și la pacienții cu un scor CHA₂DS₂-VASc scăzut [136] precum și de recurență a AVC în FA [137]. Nivelurile crescute de homocisteină sunt asociate cu o rată crescută a mortalității în AVC ischemic acut [138]. De asemenea s-a analizat dacă asocierea hiperhomocisteinemiei cu disfuncția tiroidiană poate influența apariția și evoluția FA fără a putea fi încă enunțată această asociere, însă datele sunt încă în continuă schimbare studii mult mai ample fiind necesare [135].

FIBRINOGENEMIA

Asocierea dintre dimensiunea atriului stâng și valorile fibrinogenemiei precum și riscul de formare a trombilor intra auriculari atriali a fost raportată Batko et al [139] aceștia reușind să demonstreze scăderea valorilor fibrinogenemiei după ocluzia urechiușei atriale.

Creșterea nivelurilor de fibrinogen este asociată cu o creștere a riscului tromboembolic în FA [140].

MODIFICĂRILE LEUCOGRAMEI

Recent (2020) au fost semnalate de Hitoshi Suzuki și colaboratorii asocieri semnificative statistic între numărul de monocite și raportul neutrofile/limfocite și

apariția FA mai ales în condiții de stres asociat [141]. Aceeași corelație între raportul neutrofile/limfocite a fost descrisă în 2010 de către Gibson și colaboratorii care au demonstrat o asociere semnificativă între valoarea acestui raport peste 2,63 și incidența FA pe un lot de 275 de pacienți ce urmau să fie supuși intervenției chirurgicale de by-pass aorto-coronarian aspect reluat și demonstrat încă odată de Suzuki H și colaboratorii în anul 2021 [142].

MODIFICĂRILE TRANSAMINAZELOR SERICE

Valorile crescute ale transaminazelor serice (alanin aminotransferaza respectiv aspartat aminotransferaza) sunt asociate o incidență crescută a fibrilației atriale, fără însă a putea fi, încă, precizate mecanismele care stau la baza acestei asocieri [143].

Modificările la nivel hepatic induse de disfuncția metabolică asociată bolii ficatului gras (MAFLD) sunt asociate cu un risc crescut de apariție a FA dar și a insuficienței cardiace [144].

Un studiu desfășurat de-a lungul a 14 ani și care a analizat un număr de 9333 de pacienți a demonstrat existența unei curbe în U în ceea ce privește nivelul transaminazelor serice și a ̢ glutamil transpeptidaza și incidența fibrilației atriale, astfel valori crescute ale incidenței acesteia au fost înregistrate atât pentru valorile scăzute cât și crescute ale acestor parametri [145].

Valorile scăzute ale alanine aminotransferazei (putând reflecta printre altele îmbătrânirea, sarcopenia, malnutriția) sunt asociate cu o rată mai mare de deces a pacienților cu FA [146].

ANTIINFLAMATORIIILE NON-STEROIDIENE

Utilizarea de antiinflamatorii non-steroidiene (AINS) pentru perioade mai lungi de un an asociază un risc important de a dezvolta fibrilație atrială permanentă. De Caterina și colaboratorii a reconfirmat acest risc în 2010 prin publicarea rezultatelor unui studiu pe pacienții cu un episod inaugural de FA înregistrați într-o bază de date a medicilor de familie din Regatul Unit în anul 1996. Acești pacienți aveau vârsta cuprinsă între 40 și 89 de ani. Pentru lotul analizat s-a înregistrat o creștere a riscului de FA de 1,8% pentru consumul de AINS peste 1 an de zile, iar acest risc nu a putut fi explicat prin creșterea incidenței insuficienței cardiace. În 2018 de Shao-Yuan Chuang și colaboratorii reconfirmă afirmațiile lui De Caterina pe un lot de studiu format din 57058 participanți [147]. Alte studii au arătat creșterea incidenței FA diferențiat pe utilizarea AINS și anti inflamatorii COX2-selective [148-150]. Astfel un risc de 1,33% pentru utilizarea de AINS și 1,5% pentru COX2-selective a fost raportat de Morten Schmidt și colaboratorii în 2011 [148]

CONSUMUL DE ALCOOL

Consumul de alcool în cantități mari într-o perioadă scurtă de timp (consumul la petreceri sau în vacanțe) este bine-cunoscut pentru implicarea în apariția primului episod de fibrilație paroxistică, mai ales la pacientul care nu consumă alcool cu regularitate.

Relația dintre consumul de alcool și riscul de apariție a fibrilației atriale este de tip direct între cantitate și incidență, fără a putea preciza cu siguranță tipul de legătură între incidența FA și consumul de cantități mici de alcool [151].

Frederiksen și colab. au realizat un studiu pe 43758 de danezi fără evidență anterioară de fibrilație atrială și au demonstrat existența unui risc crescut de a dezvolta FA pentru consumul crescut de alcool pentru o perioadă de 5 ani, comparativ cu persoanele care au un consum constant de alcool în cantități mici sau moderate [152].

J-W Lee și colab. au prezentat într-un studiu pe 19425 de participanți că pacienții consumatori de mari cantități de alcool și care au trecut în stadiul de abținere au redus incidența FA. Nu același lucru se întâmplă dacă aceștia au redus cantitatea de alcool consumată, riscul de apariție al FA fiind același la persoanele cu un consum redus de alcool comparativ cu cei cu consum susținut de alcool [153].

Scăderea incidenței FA a fost demonstrată și în cazul pacienților cu diabet zaharat tip 2 recent depistat și care au ales să fie aderenți la abținerea față de consumul de alcool comparativ cu aceia care au decis să consume alcool chiar și în cantități mici [154].

POLUAREA ȘI MEDIUL DE PROVENIENȚĂ

În ceea ce privește mediul de proveniență al pacienților s-a constatat că pentru lotul de FA permanentă nu există diferențe importante statistice. Pentru lotul de FA paroxistică proporția pacienților din mediul urban este semnificativ crescută (Chi2 test, $p < 0.001$), viața în mediu urban reprezentând un factor de risc semnificativ pentru FA paroxistică (OR=1.81 cu 95%CI=1.39,2.35).

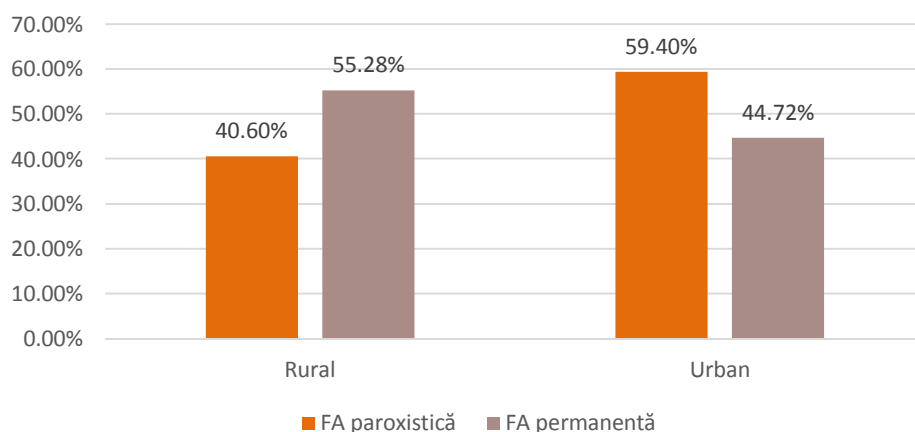


Figura 16. Repartiția pacienților pe mediul în care trăiesc

FACTORII GENETICI ȘI EPIGENETICI

Se încearcă tot mai frecvent stabilirea le corelații dintre determinismul genetic și riscul de fibrilație atrială.

Așa cum a fost deja menționat există semnalarea unei legături între determinismul genetic al înălțimii și riscul de apariție al FA (cu cât înălțimea este mai mare cu atât riscul de apariție al FA este mai mare) dar pentru stabilirea unei cauzalități certe între acestea sunt necesare studii suplimentare [60] . Unul dintre mecanismele vehiculate este cel al deficienței (sau chiar al absenței) genei PITX2 (pituitary homeobox 2 gene) fiind astfel legată de asimetriile dezvoltamentale stâna-dreapta și mai apoi de sinteza de micro-ARN a cărei scădere va duce la reprimarea programării genetice atriale lăsând calea liberă instalării predispoziției aritmogene inclusiv pentru dezvoltarea FA [155].

Biodisponibilitatea oxidului nitric este afectată de prezența în exces a dimetilargininelor (simetrice și asimetrice) crescând astfel riscul de apariție a FA. Variațiile genei care codifică alanin-glioxilate aminotransferaza 2 stau la baza riscului de apariție al FA prin scăderea producerii acestei enzime, singura capabilă să metabolizeze dimetilargininelor [156].

PRINCIPALII PARAMETRI ECOCARDIOGRAFICI

Park et al publicau în 2015 un studiu pe 4067 de coreeni ce trăiau în mediul rural și care erau aparent sănătoși demonstrând existența unei corelații dintre diametrul telesistolic și telediastolic al VS și fracția de ejeție a VS și FA. Tot ei au demonstrat o corelație între prevalența FA și diametrul telediastolic și telesistolic al VS precum și diametrul atriului stâng. Pentru populația din studiu a fost raportată o prevalența a FA de 1,3% și o creștere a acesteia odată cu înaintarea în vârstă [157].

Determinarea volumelor atriului stâng și drept poate fi extrem de utilă în aprecierea riscului de recurență a FA după ablația pe cateter cu radiofrecvență. Astfel dimensiunile atriului drept sunt mult mai fidele pentru recurența pe termen scurt a FA înregistrându-se o creștere a odds ratio de 1,31 la fiecare 10ml/m^2 , pe când dimensiunile atriului stâng pot fi folosite pentru evaluarea riscului de recurență pe termen lung înregistrându-se un odds ratio de 1,36 la fiecare creștere de 10ml/m^2 (la mai mult de 1 an distanță de ablație) [158].

7. LEGĂTURA DINTRE FIBRILAȚIA ATRIALĂ ȘI BOLILE NEURO-PSIHICE UN DANS ÎN TREI

Factorii de risc incriminați în apariția FA sunt în cea mai mare parte regăsiți și printre cei ce predispun la apariția complicațiilor neuro-psihiice ale FA, acestora adăugându-li-se însăși fibrilația atrială.

Și mai important pare a fi în acest moment abordarea pacientului cu fibrilație atrială într-o manieră mult mai laxă prin introducerea noțiunii de încărcătură cu fibrilație atrială, riscul complicațiilor cardio-embolice cerebrale fiind direct dependent de aceasta [159].

De-a lungul timpului, mai multe studii și registre au semnalat existența unei corelații între FA și tulburările cognitive, demență și declinul cognitiv. Majoritatea studiilor au urmărit corelația cu boala Alzheimer și demența vasculară. Mecanismul fiziopatologic implicat este unul multifactorial, incluzând AVC (atât cel clinic manifest cât și cel silențios), microinfarctele cerebrale, hemoragiile intraparechimatoase, combinate cu un debit sanguin scăzut.

Așa cum a mai fost deja menționat, FA este o boală cu evoluție îndelungată ce apare cu preponderență la persoanele de vârstă înaintată, incidența ei crescând odată cu înaintarea în vârstă. Aceeași corelație este observată și în bolile neurodegenerative, coexistența acestor 2 boli având ca principal factor de risc comun bătrânețea. În ultimii ani au fost publicate studii care indică faptul că factorii de risc cardiovasculari cât și bolile cardiovasculare nu cresc doar riscul de apariție al demenței vasculare ci și al altor boli neurodegenerative, precum boala Alzheimer [160]. De asemenea pacienții cu FA prezintă un risc de 5 ori mai mare de a dezvolta un AVC ischemic, risc ce este asociat unei incidențe mai crescute a declinului cognitiv chiar și fără un eveniment ischemic cerebral în antecedente [161].

Din păcate nu există încă un consens la nivel științific în terminologia declinului cognitiv, termenii descriși pentru această afecțiune fiind diverși de la afectare cognitivă, la performanță cognitivă scăzută, la funcție cognitivă redusă și până la demența nespecifică. Această varietate de termeni îngreunează foarte mult identificarea studiilor care urmăresc asocierea dintre FA și afecțiunile neuropsihice. O altă problemă este diagnosticarea precoce și obiectivă a afecțiunilor neurodegenerative, de multe ori acestea trecând neobservate o lungă perioadă de timp [162].

De asemenea există o mare diversitate în ceea ce prevede definiția și încadrarea diagnosticului de demență.

Astfel definirea demenței se face conform criteriilor manualului de diagnostic și statistică al bolilor mentale (DSM), clasificarea internațională a bolilor (ICD) sau examinarea Cambridge pentru bolile mentale (CAMDEX), în funcție de opțiunile profesioniștilor locali . În prezent prevalența demenței se regăsește între 3% și 29%, în funcție de criteriile de definiție folosite [163]. Aplicând criteriile DSM-IV populației generale ar rezulta o incidență a cazurilor de demență cuprinsă între 3,1% și 9,6% [164].

Trebuie menționat faptul că atât FA cât și bolile neurodegenerative prezintă factorii de risc descriși în capitolele anterioare.

Studiul Cardiovascular Health Study a demonstrat un declin cognitiv mai rapid la pacienții ce au dezvoltat fibrilație atrială pe o perioadă de 7 ani de urmărire [165]. De asemenea, studiul prospectiv Intermountain Heart Collaborative Study care a urmărit 37025 de persoane timp de 5 ani a demonstrat un risc mai crescut de demență la pacienții cu FA, mai ales la cei cu vârste sub 75 de ani [166].

Fibrilația atrială este corelată cu apariția demenței chiar și în absența AVC cardioembolic. Asocierea dintre demență (și mai ales pentru boala Alzheimer) și

declinul cognitiv în absența AVC ischemic este mai evidentă pentru femei și pentru „bătrânii relativ mai tineri” [167]. O analiză făcută de Marzona I. și colaboratorii după încheierea studiilor TRASCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in Angiotensin converting Enzyme inhibitor intolerant subjects with Cardiovascular Disease) și ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint) pe un lot de 31506 persoane pe o perioadă de 5 ani a arătat un risc mai crescut de declin cognitiv în lotul de pacienți cu FA (HR: 1.14; 95%CI: 1.03 to 1.26), apariția de noi cazuri de demență (HR: 1.30; 95% CI: 1.14 to 1.49), de pierdere a independenței și autonomie în activitățile zilnice (HR: 1.35; 95% CI: 1.19 to 1.54), însoțită de internări în servicii de îngrijire pe termen lung (HR: 1.53; 95% CI: 1.31 to 1.79) [168].

De Bruijn și colaboratorii au arătat de asemenea în 2015 că fibrilația atrială este asociată cu o creștere a incidenței demenței independent de AVC clinic manifest, fenomen mai evident la indivizii mai tineri și cu o perioadă mai lungă de prezență a FA [169].

În 2012 Santangeli și colaboratorii publică o analiză a opt studii totalizând 77668 de pacienți și concluzionează că FA este un factor de risc independent pentru apariția demenței și recomandă evaluarea periodică pentru demență a pacienților cu FA [170].

Există mai multe studii care au demonstrat asocierea anumitor factori de risc comuni cu accelerarea declinului cognitiv și apariția demenței, aceste aspecte fiind detaliate în paragrafele următoare.

Într-un studiu publicat în 2021 Swiatoniowska-Lonc Natalia și colaboratorii citează un studiu din 2004 aparținând lui Arvanitakis și colaboratorii care a demonstrat faptul că pacienții cu diabet zaharat au un risc cu 65% de a dezvolta maladia Alzheimer față de cei fără diabet zaharat HR 1.65 (95% CI 1.10–2.47) [171].

În boala cronică de rinichi declinul cognitiv este o cauză importantă de morbiditate. Afectarea moderată apare indiferent de valoarea eRFG însă este cu atât mai importantă cu cât eRFG este mai mic [172]. De asemenea acești pacienți prezintă un risc mult mai mare de a dezvolta demență și prodromele ei [173].

Apneea obstructivă de somn dar și alte tulburări ale somnului sunt asociate cu creșterea incidenței bolilor neurodegenerative, modificările care stau la baza acestora fiind creșterea amiloidului și a proteinei *tau* [174, 175], mecanismele implicate în acest proces fiind printre altele inflamația, stresul oxidativ, disfuncția endotelială [176, 177], perturbările metabolice și edemul cerebral.

Böhm *et al.*, în 2015 a asociat hipertensiunea arterială cu declinul cognitiv după ajustarea celorlalți factori de risc (OR 1.32 (95% CI 1.10–1.58) [178].

Mai mult prezența a peste 4 microhemoragii cerebrale a fost asociată cu un risc crescut de declin cognitiv și demență (HR 2,02, 95% CI 1,21-3,64) într-un studiu publicat de Akoudad S și colaboratorii [179].

Studiul Whitehall II, ale cărui concluzii au fost publicate în 2015 de către Sing-Manoux A și colaboratorii, a concluzionat o incidență mai mare a demenței în lotul ce a dezvoltat FA (HR: 1.87; 95% CI: 1.37 la 2.55). De asemenea a atras atenția asupra faptului că persoanele cu vârste între 45 și 85 ani și având FA prezintă o accelerare a declinului cognitiv și un risc mai mare de demență la vârste la care incidența FA este mică, aspect pus pe seama prezenței bolilor cardio-vasculare la acești pacienți. De asemenea un alt aspect important este cel care arată că incidența demenței este mai mare la pacienții cu FA fără AVC (HR 1,67, 95% CI 1,17-2,38) și mai mică la subiecții fără AVC dar cu boală coronariană ischemică (HR 1,29, 95% CI 0,74-2,24) [180].

Ca o concluzie a aspectelor menționate mai sus se poate spune că FA crește riscul de a dezvolta AVC de până la 4-5 ori, iar 15% din AVC sunt datorate acesteia

[20]. Demența nou diagnosticată a apărut la 1/3 din pacienții post AVC. Pe lângă AVC clinic manifest infarctele cerebrale silențioase sunt o altă cauză a dementei la pacienții cu FA. AVC ischemice silențioase se găsesc în 7-28% dintre indivizi în populația generală dar între 28% și până la 90% la pacienții cu FA.

De asemenea tot mai multe studii arată că FA este un factor de risc independent pentru a dezvolta demență vasculară sau boala Alzheimer, dar din păcate studiile care au urmărit această corelație nu au metode obiective de cuantificare prin imagistică cerebrală pentru a estima incidența infarctelor cerebrale decât într-o mică măsură. În februarie 2021 este publicat un amplu review pe acest subiect fiind analizat și studiul întocmit de către Knecht S și colaboratorii care demonstrează prin metode obiective imagistice (RMN) și teste clinice obiective o atrofie a hipocampului ce asociază o scădere a cogniției în lotul pacienților cu FA față de lotul de control [181].

Pentru a explica declinul cognitiv din FA fără AVC au fost formulate mai multe ipoteze. O ipoteză ar fi că FA este corelată cu scăderea debitului cardiac și a perfuziei cerebrale, iar hipoxia cerebrală cronică rezultată astfel ar putea fi o cauză a declinului cognitiv accelerat. Un studiu care a demonstrat această corelație este Framingham Offspring Study care a arătat că pacienții cu insuficiență cardiacă și cu o fracție de ejeție a ventriculului stâng redusă au o performanță cognitivă scăzută direct proporțională cu debitul cardiac [182]. Scăderea debitului cardiac fără insuficiență cardiacă este corelat cu scăderea oxigenării cerebrale la bătrâni, mai ales în lobi temporali, fiind mai apoi corelat cu o incidență mai mare a dementei și a bolii Alzheimer [183, 184]. Dacă această ipoteză este una reală ar însemna că o restabilire a ritmului sinusal ar avea un impact pozitiv asupra declinului cognitiv. Trialul randomizat EAST (Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial) investighează aceste corelații [185].

Tulburările neuro-psihiice investigate în cadrul studiului nostru sunt reprezentate de AVC ischemic, AVC hemoragic, demență, epilepsie, boală parkinson, atrofie corticală, lacunarism cerebral, insuficiența circulatorie vertebro-bazilară, sindromul vertiginos, cefaleea.

VÂRSTA ȘI SEXUL

Aplicând regresia logistică de pacienți cu fibrilație atrială paroxistică respectiv celor cu fibrilație atrială permanentă am obținut risc crescut de modificări neuro-psihiice ulterior stabilirii diagnosticului de FA paroxistică pentru bărbații de vârstă înaintată.

Tabel 5. Analiza riscului de apariție al modificărilor neuropsihiice ulterior diagnosticului de FA

	Pacienți cu modif neuro-psihiice n (%)*	OR (95% IC)	p-valoare
Tipul de FA			
Lot 1 – FA paroxistică	298 (26.82%)	1.848 (1.373; 2.486)	<0.001
Lot 2 – FA permanentă	596 (53.65%)	1	
Sex			
Feminin	447 (40.23%)	1	<0.001
Masculin	447 (40.23%)	1.657 (1.250; 2.197)	
Vârsta (ani)	894 (80.47%)	1.041 (1.027; 1.056)	<0.001

OR – odds ratio, 95%IC – interval de încredere 95%, FA – fibrilație atrială

Pacienții cu FA paroxistică au un risc crescut de a avea modificări neuro-psihiice cu un factor de 1.848 față de pacienții cu FA permanenta (OR=1.848, 95%CI 1.373; 2.486). Cu alte cuvinte, grupul de pacienți cu FA paroxistică are o șansă cu 84.8% mai mare de avea modificări neuro-psihiice față de grupul de pacienți cu FA permanentă.

Pacienții de sex masculin au un risc crescut de a avea modificări neuro-psihiice cu un factor de 1.657 față de pacienții de sex feminin (OR=1.657, 95%CI 1.250; 2.197). Cu alte cuvinte, grupul de bărbați are o șansă cu 65.7% mai mare de avea modificări neuro-psihiice față de grupul de femei.

Riscul de modificări neuro-psihiice este mai mare pentru un pacient vârstnic. Pentru o creștere cu o unitate în vârstă, șansa de apariție a modificărilor neuro-psihiice este crescută de un factor de 1.041 (OR=1.035, 95%CI 1.027; 1.056). Cu alte cuvinte, o creștere cu o unitate în vârstă este asociată cu o șansă cu 4.1% mai mare de avea modificări neuro-psihiice.

Tabel 6. Analiza impactului sexului, vârstei și al mediului de proveniență pentru modificările neuro-psihiice la pacienții FA paroxistică

variabilele introduse în pasul 1^a: Lot (1) – FA paroxistică

		B	S.E.	Wald	df	Sig. (p)	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Pasul 1 ^a	Lot (1)	-.626	.153	16.800	1	.000	.535	.396	.721
	sex_n(1)	.507	.144	12.418	1	.000	1.661	1.252	2.202
	vârsta	.040	.007	31.655	1	.000	1.041	1.027	1.056
	urban_rural_num(1)	.088	.144	.371	1	.543	1.091	.823	1.447
	Constant	-2.638	.525	25.264	1	.000	.071		

Introducerea mediului de proveniență al pacientului (urban sau rural) în analiza regresională a factorilor de risc sex și vârstă nu a produs semnificație statistică astfel că modelul regresional statistic a fost redus la cel prezentat în tabelul 7.

Tabel 7. Regresia logistică considerând AVC variabila dependentă.

Variabilele analizate	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
DZ	-0.136	0.146	0.862	1	0.353	0.873	0.656	1.163
BPOC	-0.017	0.162	0.011	1	0.916	0.983	0.716	1.350
BCR	0.155	0.256	0.364	1	0.546	1.167	0.706	1.929
Suprapondere	-0.125	0.264	0.223	1	0.637	0.883	0.526	1.481
Obezitate	0.611	0.284	4.614	1	0.032*	1.841	1.055	3.214
IM	-0.309	0.209	2.176	1	0.140	0.734	0.487	1.107
Cardiopatie ischemică	-0.231	0.152	2.325	1	0.127	0.793	0.589	1.068
Angină pectorală	0.243	0.152	2.561	1	0.110	1.276	0.947	1.719
Astm bronșic	0.045	0.220	0.042	1	0.838	1.046	0.680	1.609
CMD	-0.009	0.211	0.002	1	0.966	0.991	0.655	1.499
Hiperuricemie	0.172	0.191	0.812	1	0.368	1.188	0.817	1.727
Hipercolesterolemie	0.438	0.246	3.165	1	0.075	1.550	0.956	2.511
Hipertrigliceridemie	-0.245	0.546	0.202	1	0.653	0.783	0.269	2.281
Hiper LDL	-0.448	0.304	2.172	1	0.141	0.639	0.352	1.159
Dislipidemie mixtă	-0.166	0.592	0.079	1	0.779	0.847	0.265	2.702
HTA	-0.249	0.185	1.803	1	0.179	0.780	0.542	1.121
Ateromatoză	0.522	0.165	10.027	1	0.002*	1.593	1.429	1.819
Boala arterială periferică	0.719	0.207	12.038	1	0.001*	1.487	1.325	1.731
Vârsta la debut	0.032	0.007	20.014	1	0.000*	1.032	1.018	1.047
Constant	-1.424	0.617	5.329	1	0.021	0.241	-1.424	

* - factor predictiv semnificativ statistic; DZ – diabet zaharat, BPOC – bronhopneumopatie obstructivă cronică, BCR – boală cronică de rinichi, IM – infarct miocardic, CMD – cardiomiopatia dilatativă, HTA – hipertensiunea arterială

În prezența fibrilației atriale (indiferent dacă este paroxistică sau permanentă) în urma prelucrării prin regresie logistică folosind metoda Enter a datelor obținute din lotul nostru putem concluziona că obezitatea, ateromatoza,

boala arterială periferică și vârsta înaintată sunt predictorii semnificativi ai apariției AVC ischemic (vezi tabel 7).

Aplicând regresia logistică folosind metoda Enter separat pentru cele două loturi observăm că factorii predictivi pentru apariția AVC la pacienții cu fibrilație atrială diferă în FA paroxistică față de FA permanentă. Astfel în prezența FA paroxistice BCR, obezitatea și vârsta înaintată sunt factori predictivi spre deosebire de FA permanentă unde arteriopatia și ateromatoza sunt factorii predictivi ai apariției AVC (vezi tabel 8).

Tabel 8. Rezultatele asocierilor dintre prezența AVC și alte variabile pentru toți pacienții indiferent de FA și pentru cei cu FA paroxistică (comparativ)

Variabilele asociate cu AVC	N=1111 pacienți (total)				FA paroxistică N=388 pacienți			
	p	OR	95% C.I. for OR		p	OR	95% C.I. for OR	
			Lower	Upper			Lower	Upper
DZ	0.365	1.126	0.871	1.457	0.624	1.124	0.704	1.793
BPOC	0.708	1.057	0.792	1.411	0.182	1.451	0.867	2.403
BCR	0.192	1.346	0.860	2.105	0.122	1.764	0.900	3.461
Obezitate+suprapondere	<0.001*	1.659	1.303	2.113	0.080	1.532	0.976	2.405
Obezitate	<0.001*	1.634	1.273	2.095	0.094	1.487	0.938	2.358
IM	0.094	1.409	0.960	2.068	0.297	1.428	0.744	2.740
Cardiopia ischemica	0.005*	1.414	1.108	1.806	<0.001*	2.365	1.461	3.827
Angina pectorala	0.655	1.057	0.829	1.349	0.083	1.494	0.953	2.340
Astm bronșic	0.947	0.987	0.67	1.46	0.585	1.214	0.604	2.441
CMD	0.771	0.933	0.637	1.368	0.807	0.741	0.266	2.060
Hiperuricemia	0.796	1.048	0.748	1.470	0.604	1.232	0.638	2.378
Hipercolesterolemia	0.226	1.166	0.910	1.494	0.027*	1.800	1.074	3.017
Hipertrigliceridemia	<0.001*	1.587	1.250	2.015	<0.001*	2.476	1.563	3.921
HiperLDL	0.002*	1.456	1.146	1.850	0.001*	2.292	1.421	3.696
Dislipidemia mixta	<0.001*	1.589	1.251	2.019	<0.001*	2.401	1.523	3.784
HTA	0.021*	1.491	1.168	2.082	<0.001*	4.765	1.849	12.278
Ateromatoza	<0.001*	2.269	1.690	3.047	<0.001*	3.198	1.907	5.363
Boala arterială periferică	<0.001*	2.759	1.906	3.993	0.014*	2.371	1.170	4.804

* - semnificație statistică, DZ – diabet zaharat, BPOC – bronhopneumopatie obstructivă cronică, BCR – boală cronică de rinichi, IM – infarct miocardic, CMD – cardiomiopatia dilatativă, HTA – hipertensiunea arterială

Vârsta pacienților este semnificativ crescută în lotul cu FA permanentă, iar sexul masculin prezintă o incidență mai crescută a FA permanente, aspecte ce reiese și din literatură [54-56].

Analizând aceste aspecte și din punct de vedere al apariției complicațiilor neuro-psihice la pacienții cu fibrilație atrială am ajuns la concluzia că sexul masculin și vârsta înaintată reprezintă de asemenea factori de risc.

Folosind analiza regresională logistică a loturilor examinate am putut stabili probabilitatea apariției modificărilor neuro-psihice generând astfel un model matematic de estimare a acestei probabilități:

$$\frac{\exp(RS)}{1+\exp(RS)}$$

unde,

$$RS = -3.224 + 0.614 * (\text{lot}) + 0.505 * (\text{sex}) + 0.040 * (\text{vârsta})$$

Lot = 1 dacă pacientul are FA paroxistică respectiv 0 dacă pacientul prezintă FA paroxistică,

Sex = 1 pentru bărbați respectiv 0 pentru femei,

Vârsta – exprimată în ani.

Modelul a clasificat 65.66% dintre pacienți corect. Modelul are o sensibilitate de 80.69%, specificitate de 44.94%, valoare predictivă pozitivă de 66.88% și valoare predictivă negativă de 62.83%.

Aria de sub curba ROC pentru acest model prezentată în figura 57 este de 0.674 (AUROC=0.676, 95%CI 0.641; 0.712, p<0.001).

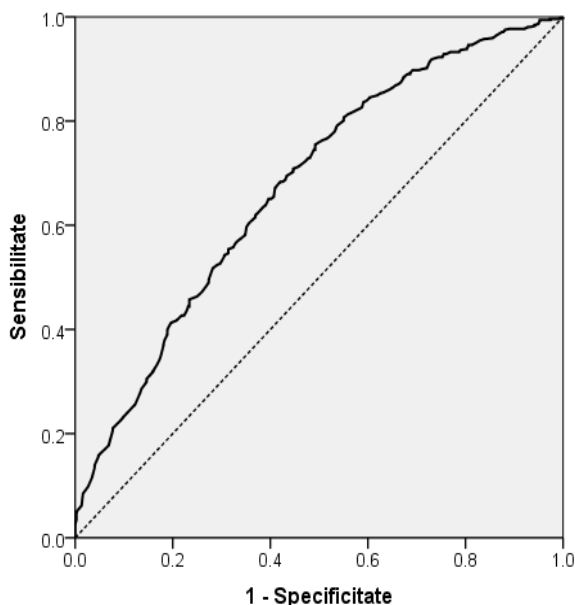


Figura 17. Curba ROC pentru evaluarea efectului dat de tipul FA și a factorilor de risc (sex și vârstă) asupra modificărilor neuro-psihe

Modul de aplicare al formulei va fi exemplificat în paragrafele următoare. Pacientul se prezintă la evaluarea inițială în contextul diagnosticului nou apărut – fibrilație atrială. Pentru a putea utiliza modelul matematic avem nevoie de următoarele date despre el: ce fel de FA are (permanentă sau paroxistică), sexul pacientului și vârsta. După care vor fi introduse în ecuație valorile conform lămuririlor menționate și se va calcula probabilitatea ca pacientul să facă modificări neuro-psihe ulterior instalării FA.

- Câteva exemple:
 - Pacient 1: FA paroxistică, sex feminin, vârsta 52 ani
 - $RS = -3.224 + 0.614 * 1 + 0.505 * 0 + 0.040 * 52 = -0.53$
 - Probabilitate de modificări neuro-psihe = $\exp(-0.53)/(1+\exp(-0.53)) = 0.37$
 - Putem afirma că pacientul 1 nu are o probabilitate mare de a face modificări neuro-psihe ulterior apariției FA.

- Pacient 2: FA paroxistică, sex masculin, vârstă 82 ani
 - $RS = -3.224 + 0.614 * 1 + 0.505 * 1 + 0.040 * 82 = 1.175$
 - Probabilitate de apariție a modificărilor neuro-psihiice = $\exp(1.175)/(1+\exp(1.175)) = 0.76$
 - Putem afirma că pacientul 2 are o probabilitate destul de mare de a dezvolta modificări neuro-psihiice ulterior FA.
- Pacient 3: FA permanentă, sex masculin, vârstă 60 ani
 - $RS = -3.224 + 0.614 * 0 + 0.505 * 1 + 0.040 * 60 = -0.319$
 - Probabilitate de apariție a modificărilor neuro-psihiice = $\exp(-0.319)/(1+\exp(-0.319)) = 0.42$
 - Putem afirma că pacientul 3 nu are o probabilitate mare de a face modificări neuro-psihiice ulterior FA.

Un alt aspect important la regresia logistică este interpretarea riscului și anume a OR-ului pentru variabilele numerice – în cazul de față vârstă.

La interpretare tabelului 5 pentru parametrul vârstă avem pentru o creștere cu o unitate în vârstă șansa de apariție a modificărilor neuro-psihiice crescută de un factor de 1.041 (OR=1.035, 95%CI 1.027; 1.056).

- 1.041 este de fapt exponențiala coeficientului din ecuație (și anume $\exp(0.040)=1.041$)
- Dacă ne interesează care este șansa de modificări neuro-psihiice dacă vârstă crește cu k ani, atunci calcul va fi $\exp(k * 0.040)$
- și anume, șansa de modificări neuro-psihiice dacă vârstă crește cu 10 ani este de $\exp(10 * 0.040)=\exp(0.4)=1.49$.
 - Cu alte cuvinte, o creștere cu 10 ani în vârstă este asociată cu o șansă cu 49% mai mare de avea modificări neuro-psihiice.

Utilizarea acestei formule alături de scorul CHA₂DS₂-VASc poate crește sensibilitatea estimării riscului de apariție al AVC cardio-embolic și va determina o utilizare adecvată a medicației anticoagulante minimalizând totodată riscul de supraestimare a probabilității apariției evenimentelor hemoragice (situație care stă cel mai adesea la neutilizarea medicației anticoagulante la pacienții vârstnici).

Având în vedere faptul că modele mult mai elaborate de evaluare a riscului cardio-embolic nu au dovedit superioritate în predicția riscului de AVC cardio-embolic în comparație cu scorul CHA₂DS₂-VASc [186] utilizarea acestui model matematic ar putea fi util și din prisma lipsei de costuri suplimentare implicate în determinări biochimice complexe precum și a lejerității folosirii lui în cabinetele medicale.

GREUTATEA PACIENTULUI

Obezitatea este un factor de risc independent extrem de potent, fiind implicată în cascada fiziopatologică a tot mai multor afecțiuni. Riscul pentru apariția fibrilației atriale a fost deja discutat.

Pe lângă influența directă asupra debutului FA există studii recente care leagă direct obezitatea, și mai ales poziționarea țesutului adipos la nivelul corpului uman, de apariția demenței și a bolii Alzheimer [187]. Mai mult asocierea unei cantități crescute de țesut grăsimi pancreatică la bărbatul de vârstă medie asociază o deteriorare a cogniției și o scădere a volumului cerebral, aspect neconstatat la femei [187].

O altă noțiune vehiculată în literatura medicală este cea a „paradoxului obezității”, reușindu-se demonstrarea unui rol protectiv al obezității în prevenirea apariției complicațiilor neuro-psihice la pacienții cu fibrilație atrială [82].

În prezența fibrilației atriale (indiferent dacă este paroxistică sau permanentă) în urma prelucrării prin regresie logistică folosind metoda Enter a datelor obținute din lotul nostru putem concluziona că obezitatea, ateromatoza,

boala arterială periferică și vârsta înaintată sunt predictorii semnificativi ai apariției AVC ischemic (vezi tabel 7).

Aplicând regresia logistică folosind metoda Enter separat pentru cele două loturi observăm că factorii predictivi pentru apariția AVC la pacienții cu fibrilație atrială diferă în FA paroxistică față de FA permanentă. Astfel în prezența FA paroxistice BCR, obezitatea și vârsta înaintată sunt factori predictivi spre deosebire de FA permanentă unde arteriopatia și ateromatoza sunt factorii predictivi ai apariției AVC (vezi tabel 8).

Privind cele 2 loturi ca un tot unitar (toți pacienții incluși în lotul de studiu) supraponderea și/sau obezitatea, infarctul miocardic, sindromul coronarian cronic (cardiopatia ischemică), hipertrigliceridemia, hiper LDL colesterolemia, dislipidemia mixtă, hipertensiunea arterială, ateromatoza și arteriopatia sunt patologii semnificativ asociate prezenței AVC ischemic.

Pentru pacienții înregistrați cu FA paroxistică incidența mai mare a AVC ischemic este în prezența factorilor enunțați mai sus cu 2 observații: obezitatea și supraponderea nu influențează apariția AVC însă hipercolesterolemia are un rol important în apariția AVC ischemic.

Creșterea indicelui de masă corporală (IMC) peste limita superioară a normalului (supraponderea și obezitatea) pare a avea rol protectiv în apariția demenței la pacientul cu FA permanentă, pe când dislipidemia mixtă și ateromatoza sunt comorbidități care asociate FA permanente cresc semnificativ riscul de apariție al demenței (tabelul 9).

Tabel 9 Rezultatele asocierilor dintre prezența demenței și alte variabile (valorile p- test Chi2 si OR împreună cu intervalele 95% C.I. pt OR, pentru întregul lot de pacienți și împărțit pe FA paroxistică și FA permanentă

Variabilele asociate cu demența	N=1111 pacienți				FA paroxistică N=388 pacienți				FA permanentă N=723 pacienți			
	p	OR	95%C.I.for OR		p	OR	95%C.I.for OR		p	OR	95%C.I.for OR	
			Lower	Upper			Lower	Upper			Lower	Upper
DZ	0.336	1.251	0.793	1.973	0.563	0.730	0.228	2.340	0.137	1.474	0.891	2.438
BPOC	0.592	0.861	0.497	1.491	0.811	1.398	0.433	4.511	0.456	0.754	0.403	1.411
BCR	0.203	1.928	0.690	5.384	0.341	1.045	1.022	1.069	0.877	1.242	0.433	3.563
Obezitate+suprapondere	0.001	0.370	0.206	0.663	0.058	0.370	0.018	1.090	0.005	0.421	0.227	0.784
Obezitate	0.001	0.342	0.175	0.670	0.178	0.142	0.023	1.367	0.007	0.393	0.192	0.807
IM	0.393	0.708	0.319	1.570	0.161	2.866	0.873	9.406	0.120	0.361	0.111	1.178
Cardiopatia ischemica	0.060	1.564	0.978	2.499	0.044	4.883	1.086	21.943	0.450	1.260	0.759	2.099
Angina pectorala	0.102	0.677	0.424	1.082	0.930	1.048	0.365	3.007	0.077	0.612	0.361	1.039
Astm	0.030	1.911	1.057	3.457	0.042	3.302	1.017	10.895	0.150	1.683	0.842	3.364
CMD	0.722	0.794	0.374	1.686	0.069	0.959	0.939	0.980	0.592	0.743	0.345	1.600
Hiperuricemia	0.940	0.928	0.493	1.747	0.288	0.956	0.934	0.978	0.865	1.063	0.553	2.043
Hipercolesterolemia	0.992	1.002	0.638	1.574	0.999	1.001	0.291	2.601	0.707	1.127	0.684	1.855
Hipertrigliceridemia	0.060	1.524	0.985	2.357	0.557	1.574	0.549	4.511	0.065	1.587	0.978	2.574
HiperLDL	0.439	1.197	0.771	1.856	0.999	1.102	0.385	3.160	0.328	1.284	0.789	2.089
Dislipidemia mixta	0.059	1.545	0.999	2.388	0.793	1.307	0.465	3.678	0.048	1.658	1.022	2.690
HTA	0.880	1.117	0.606	2.060	0.205	1.047	1.023	1.072	0.869	0.926	0.492	1.746
Ateromatoza	0.014	1.827	1.139	2.932	0.329	2.055	0.682	6.195	0.037	1.763	1.040	2.989
Arteriopatia	0.134	1.569	0.885	2.782	0.296	2.648	0.710	9.875	0.487	1.274	0.673	2.411

Efectul protector împotriva apariției demenței se înregistrează și în cadrul pacienților cu obezitate ($IMC > 30 \text{ Kg/m}^2 \text{ s.c.}$) fiind obținut prin testul Chi2 un $p=0.007$ cu $OR=0.393$, cu $95\%CI=0.192$ la 0.807).

În lotul pacienților cu FA permanentă din acest studiu prezența unui IMC crescut (peste valoarea de $25 \text{ Kg/m}^2 \text{ s.c.}$) are un rol semnificativ de protecție în apariția demenței (Chi2 test, $p=0.005$, $OR=0.421$, cu $95\%CI=0.227$ la 0.784).

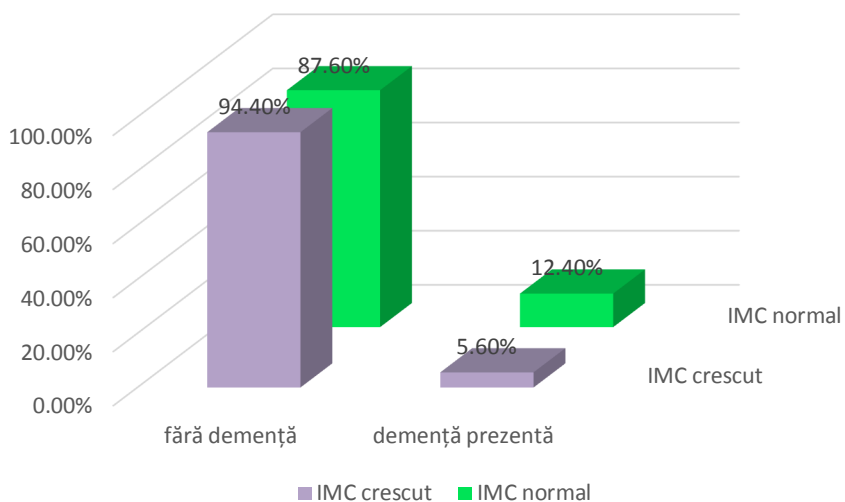


Figura 18. Efectul protectiv al creșterii IMC peste limita normală pentru pacienții din lotul cu FA permanentă

La fel ca și în cazul supraponderiei, obezitatea în rândul pacienților noștri are efect protectiv semnificativ în ceea ce privește incidența demenței (Chi2 test, $p=0.007$, OR=0.393, cu 95%CI=0.192 la 0.807).

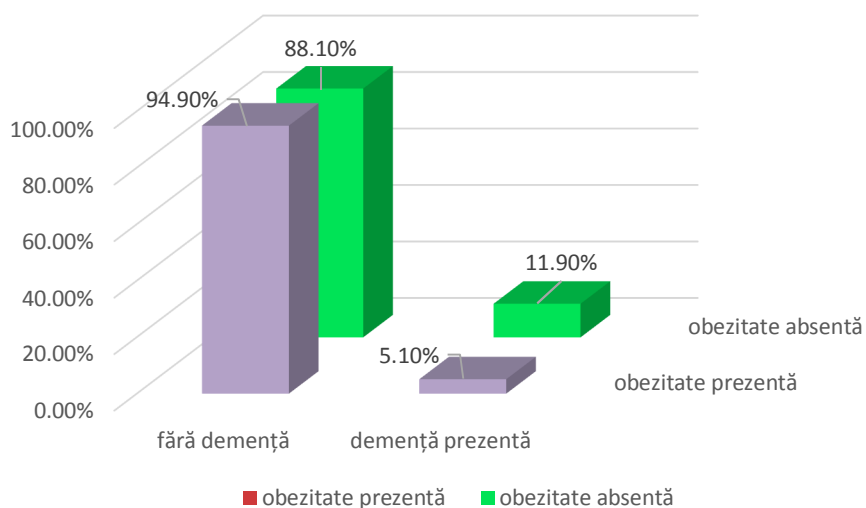


Figura 19. Efectul obezității asupra incidenței demenței la pacienții cu FA permanentă

Fibrilația atrială se complică adesea în evoluție cu apariția demenței. Demența poate fi datorată AVC ischemice sau poate să apară la pacienți la care AVC nu a fost încă decelat [188]. Un alt element contradictoriu decelat în analiza lotului nostru apare în timpul prelucrării comorbidităților asociate demenței apărute la pacientul cu FA permanentă. Astfel chiar dacă este demonstrată asocierea dintre fibrilație atrială cu demența și obezitatea în lotul nostru creșterea IMC peste limita superioară a normalului este asociată cu o protecție împotriva asocierii demenței la acești pacienți. Acest aspect poate fi explicat prin prisma acțiunilor întreprinse pentru controlul complicațiilor asociate obezității: tratamentul antihipertensiv, administrarea de statine, medicația antidiabetică. În acest sens pentru lotul nostru de studiu avem documentată semnificație statistică pentru efectul protector împotriva apariției demenței al metforminului (Chi2 Fisher Exact test, $p=0.045$, $OR=0.341$, $95\%CI=0.122$ la 0.945).

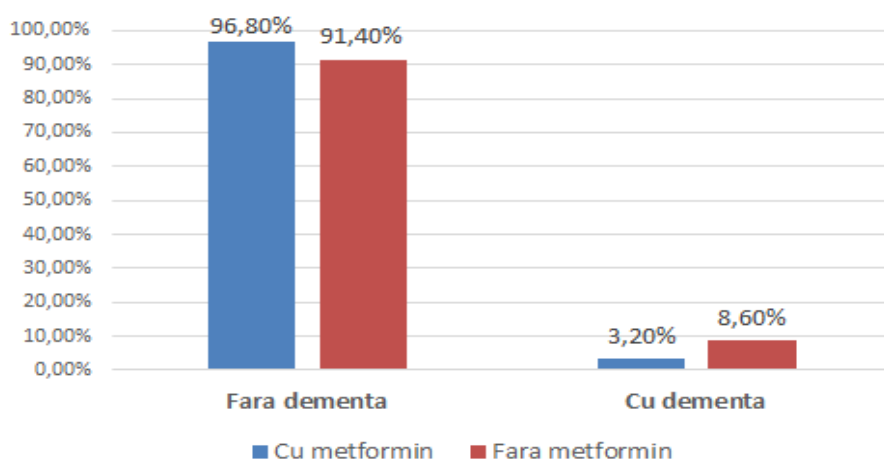


Figura 20. Efectul protector al metforminului oferit de pacienților diabetici cu FA

TULBURĂRILE METABOLISMULUI LIPIDIC

Privind cele 2 loturi incluse în studiul nostru ca un tot unitar (toți pacienții incluși în lotul de studiu) supraponderea și/sau obezitatea, infarctul miocardic,

sindromul coronarian cronic (cardiopatia ischemică), hipertrigliceridemia, hiper LDL colesterolemia, dislipidemia mixtă, hipertensiunea arterială, ateromatoza și arteriopatia sunt patologii semnificativ asociate prezenței AVC ischemic.

Pentru pacienții înregistrați cu FA paroxistică incidența mai mare a AVC ischemic este în prezența factorilor enunțați mai sus cu 2 observații: obezitatea și supraponderea nu influențează apariția AVC însă hipercolesterolemia are un rol important în apariția AVC ischemic.

În ceea ce privește pacienții cu FA permanentă AVC se însoțește în mod semnificativ de prezența hipertrigliceridiei, hiper LDL colesterolemiei, dislipidiei mixte, ateromatozei și arteriopatiei.

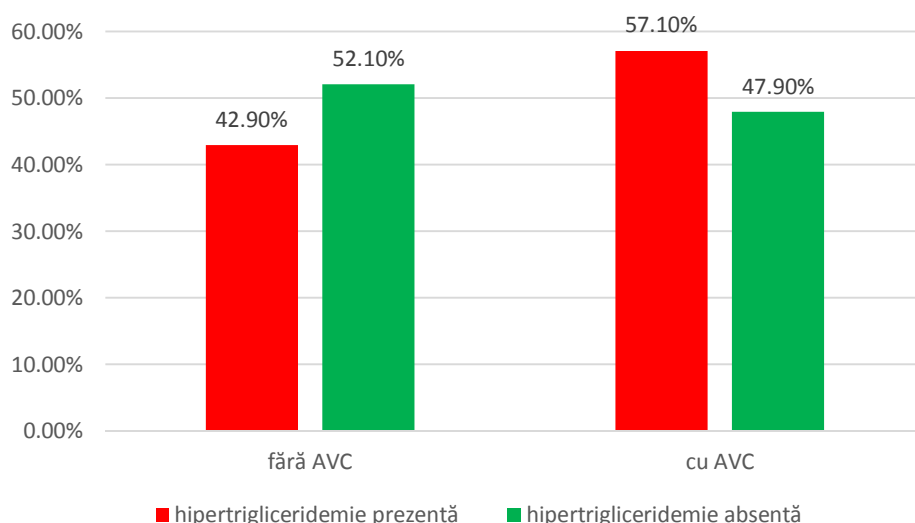


Figura 21. Impactul prezenței hipertrigliceridiei în apariția AVC ischemic la pacienții cu FA permanentă

Pacienții cu FA permanentă cu valori normale ale trigliceridelor serice au o incidență mai scăzută a AVC spre deosebire de cei cu hipertrigliceridemie care dezvoltă această complicație mai frecvent ($p=0.014$; $OR=1,447$; $95\%CI=1.078$ la 1.994).

Tabel 10. Rezultatele asocierilor dintre prezența AVC și alte variabile (valorile p - test Chi2 și OR împreună cu intervalul 95% CI pentru OR).

Variabilele asociate cu AVC	N=1111 pacienți (total)				FA permanentă N=723 pacienți			
	p	OR	95% C.I. for OR		p	OR	95% C.I. for OR	
			Lower	Upper			Lower	Upper
DZ	0.365	1.126	0.871	1.457	0.251	1.219	0.882	1.683
BPOC	0.708	1.057	0.792	1.411	0.527	1.135	0.796	1.620
BCR	0.192	1.346	0.860	2.105	0.365	1.369	0.756	2.481
Obezitate+suprapondere	<0.001*	1.659	1.303	2.113	0.793	1.040	0.775	1.397
Obezitate	<0.001*	1.634	1.273	2.095	0.262	1.211	0.884	1.659
IM	0.094	1.409	0.960	2.068	0.081	1.571	0.950	2.598
Cardiopatia ischemică	0.005*	1.414	1.108	1.806	0.436	1.127	0.835	1.520
Angina pectorală	0.655	1.057	0.829	1.349	0.588	0.920	0.682	1.243
Astm	0.947	0.987	0.67	1.46	0.804	0.915	0.562	1.488
CMD	0.771	0.933	0.637	1.368	0.279	0.773	0.505	1.183
Hiperuricemia	0.796	1.048	0.748	1.470	0.177	1.316	0.899	1.927
Hipercolesterolemia	0.226	1.166	0.910	1.494	0.388	1.141	0.846	1.539
Hipertrigliceridemia	<0.001*	1.587	1.250	2.015	0.014*	1.447	1.078	1.944
HiperLDL	0.002*	1.456	1.146	1.850	0.046*	1.347	1.005	1.805
Dislipidemia mixta	<0.001*	1.589	1.251	2.019	0.016*	1.438	1.070	1.932
HTA	0.021*	1.491	1.168	2.082	0.424	1.193	0.806	1.765
Ateromatoza	<0.001*	2.269	1.690	3.047	<0.001*	1.986	1.373	2.873
Boala arterială periferică	<0.001*	2.759	1.906	3.993	<0.001*	2.677	1.705	4.203

* - semnificație statistică, DZ – diabet zaharat, BPOC – bronhopneumopatie obstructivă cronică, BCR – boală cronică de rinichi, IM – infarct miocardic, HTA – hipertensiune arterială.

Analizând prezenta LDL colesterolului la pacienții cu FA permanentă putem afirma că valorile normale ale acestuia asociază mai rar AVC ischemic chiar dacă FA este prezentă spre deosebire de pacienții cu hiper LDL colesterolemie care dezvoltă mai frecvent AVC ischemic ($p=0,046$, $OR=1,1347$, cu $95\%CI=1.005$ la 1.805).

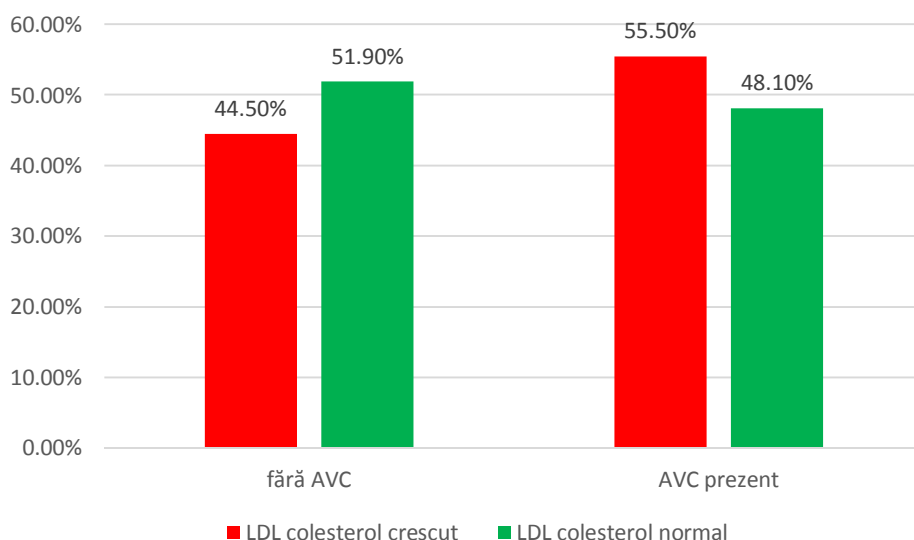


Figura 22. Impactul hiper LDL colesterolemiei asupra AVC la pacienții cu FA permanentă

În ceea ce privește dislipidemia mixtă absența ei se asociază cu o rată mai mică a AVC ischemic la pacienții cu FA permanentă, însă prezența ei are un impact nefavorabil asupra incidenței AVC ischemic prin creșterea semnificativ statistic a numărului de AVC ischemice ($p=0.016$, $OR=1.438$, cu $95\%CI=1.070$ la 1.932).

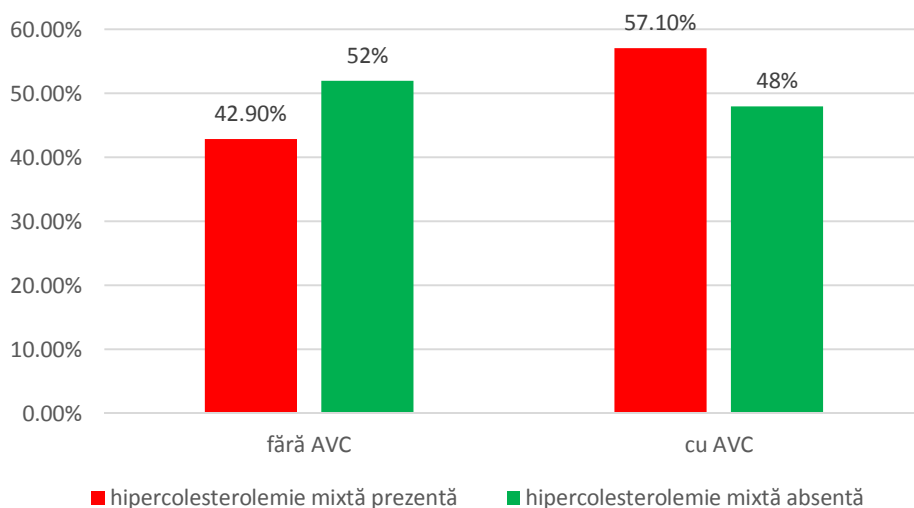


Figura 23. Incidența crescută a AVC ischemic la pacientul cu FA permanentă și dislipidemie mixtă

Dislipidemia mixtă reprezintă o comorbiditate care asociată FA permanente crește semnificativ riscul de apariție al demenței (tabelul 9).

În lotul cu FA permanentă am analizat, prin aplicând testul Chi2, implicarea factorilor de risc implicați în apariția demenței. Dintre aceștia dislipidemia mixtă și ateromatoza au prezentat semnificație statistică în ceea ce privește riscul apariției demenței la pacienții cu FA permanentă. Pentru diabetul zaharat, BCR, sindromul coronarian cronic, astmul bronșic, hiperuricemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiper LDL colesterolemia și arteriopatia nu au fost obținute semnificații statistice în ceea ce privește riscul de apariție al demenței în lotul de pacienți cu FA permanentă iar pentru BPOC, infarctul miocardic, angina pectorală, cardiomiopatia cu dilatație, hipertensiunea arterială „protecția” oferită nu are semnificație statistică.

Pentru dislipidemia mixtă a fost determinat un risc semnificativ pentru apariția demenței la pacienții cu FA permanentă (Chi2 test, $p=0.048$, OR=1.658, cu 95%CI=1.022 la 2.690).

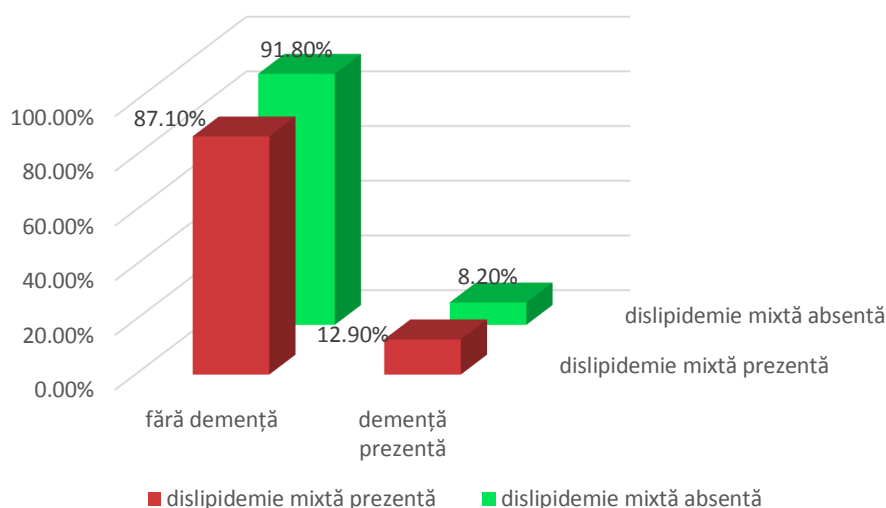


Figura 24. Hipercolesterolemia mixtă factor de risc pentru apariția demenței la pacienții cu FA permanentă

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

În studiul nostru privind cele 2 loturi ca un tot unitar (toți pacienții incluși în lotul de studiu) supraponderea și/sau obezitatea, infarctul miocardic, sindromul coronarian cronic (cardiopatia ischemică), hipertrigliceridemia, hiper LDL colesterolemia, dislipidemia mixtă, hipertensiunea arterială, ateromatoza și arteriopatia sunt patologiile semnificativ asociate prezenței AVC ischemic.

Pentru pacienții înregistrați cu FA paroxistică incidența mai mare a AVC ischemic este în prezența factorilor enunțați mai sus cu 2 observații: obezitatea și supraponderea nu influențează apariția AVC însă hipercolesterolemia are un rol important în apariția AVC ischemic.

Tabel 11. Regresie logistică considerând demența variabilă dependentă pentru FA paroxistică

Variabilele analizate	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
DZ	.307	.684	.201	1	.654	1.359	.356	5.197
BPOC	-.226	.761	.088	1	.767	.798	.179	3.548
BCR	-16.553	4987.309	.000	1	.997	.000	.000	.
Suprapondere și obezitate	17.407	8197.260	.000	1	.998	3.630	.000	.
Obezitate	-16.451	8197.260	.000	1	.998	.000	.000	.
IM	-1.032	.758	1.854	1	.173	.356	.081	1.573
Cardiopatie ischemică	-1.429	.915	2.439	1	.118	.239	.040	1.440
Angina pectorală	.821	.661	1.541	1	.214	2.273	.622	8.310
Astm bronșic	-1.256	.811	2.402	1	.121	.285	.058	1.394
CMD	17.217	7240.816	.000	1	.998	3.002	.000	.
Hiperuricemie	17.717	5237.785	.000	1	.997	4.946	.000	.
Hipercolesterolemie	.025	1.257	.000	1	.984	1.025	.087	12.048
Hipertrigliceridemie	-1.640	1.373	1.427	1	.232	.194	.013	2.860
Hiper LDL colesterol	.040	1.523	.001	1	.979	1.041	.053	20.575
Dislipidemie mixtă	1.004	1.809	.308	1	.579	2.728	.079	94.507
HTA	-16.789	4588.936	.000	1	.997	.000	.000	.
Ateromatoză	-.010	.682	.000	1	.988	.990	.260	3.771
Boala arterială periferică	-.389	.873	.199	1	.656	.678	.122	3.750
Vârsta	.110	.042	6.887	1	.009*	1.116	1.028	1.212
Constant	-44.366	8936.656	.000	1	.996	.000		

*-semnificație statistică, DZ-diabet zaharat, BPOC-bronhopneumopatie obstructivă cronică, BCR-boală cronică de rinichi, IM-infarct miocardic, CMD-cardiomiopatia dilatativă, HTA-hipertensiune arterială

Tabel 12. Regresie logistică considerând demența variabilă dependentă pentru FA permanentă

Variabilele analizate	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
DZ	-.793	.290	7.450	1	0.006*	.453	.256	.800
BPOC	.419	.347	1.456	1	0.228	1.520	.770	2.999
BCR	.533	.589	.819	1	0.365	1.704	.537	5.407
Suprapondere obezitate	.504	.563	.803	1	0.370	1.656	.550	4.986
Obezitate	.595	.653	.830	1	0.362	1.812	.504	6.512
IM	1.120	.628	3.179	1	0.045*	3.065	1.895	10.502
Cardiopatie_ischemică	-.289	.297	.947	1	0.330	.749	.418	1.341
Angina_pectorală	.753	.309	5.949	1	0.015*	2.124	1.159	3.891
Astm bronșic	-.684	.389	3.092	1	0.079	.505	.236	1.082
CMD	.176	.431	.167	1	0.683	1.192	.513	2.773
Hiperuricemie	-.111	.375	.088	1	0.767	.895	.429	1.865
Hipercolesterolemia	.359	.573	.392	1	0.531	1.432	.465	4.407
Hipertrigliceridemie	17.788	14831.907	.000	1	0.999	5.312E7	.000	.
HiperLDLcolesterolemie	.364	.908	.161	1	0.688	1.439	.243	8.530
Dislipidemie_mixtă	-19.170	14831.907	.000	1	0.999	.000	.000	.
HTA	.003	.351	.000	1	0.994	1.003	.504	1.994
Ateromatoză	-.311	.306	1.033	1	0.309	.733	.402	1.335
Boală arterială periferică	.082	.369	.049	1	0.825	1.085	.526	2.237
Vârsta	.057	.016	12.277	1	0.000*	1.059	1.025	1.093
Constant	-7.443	1.458	26.047	1	0.000	.001		

*-semnificație statistică, DZ-diabet zaharat, BPOC-bronhopneumopatie obstructivă cronică, BCR-boală cronică de rinichi, IM-infarkt miocardic, CMD-cardiomiopatia cu dilatație, HTA-hipertensiunea arterială

Riscul cu semnificație statistică de apariție al AVC corelat cu HTA în ansamblu sau diferențiat pe gradul HTA nu a putut fi demonstrat în lotul de pacienți cu FA analizat. Cu toate acestea datele științifice actuale demonstrează că HTA este corelată cu o creștere a mortalității, a evenimentelor cardiovasculare fatale sau nonfatale, AVC și insuficiență cardiacă atunci când se asociază fibrilație atrială [189]. Mai mult de atât cu cât perioada de timp trăită cu valori tensionale crescute este mai mare cu atât riscul de apariție al AVC ischemic este mai mare [190].

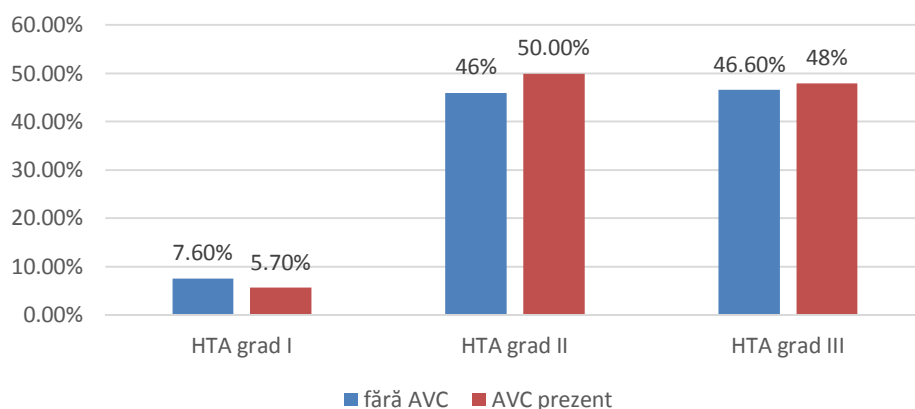


Figura 25. Corelația dintre gradul HTA și prezența AVC la pacienții cu FA

Una dintre explicațiile acestei evidențe ar fi că pacienții cu HTA urmează tratament antihipertensiv, unele dintre medicamentele folosite dovedindu-se a induce protecție în apariția AVC.

Cu toate acestea trebuie menționat faptul că în lotul analizat incidența HTA grad III este mai mare în rândul femeilor (Chi2 test, $p=0.031$) cu fibrilație atrială ceea ce poate justifica evaluarea ritmului cardiac prin monitorizare Holter EKG/24 ore a acestor paciente cu scopul realizării profilaxiei secundare a AVC cardio-embolic.

O meta-analiză recent publicată de Zheng și colaboratorii arată că pacienții cu HTA și FA prezintă un risc mai mare de a suferi un AVC. Cu toate acestea utilizarea medicației anticoagulante diminuează acest risc, reducerea lui fiind mai

importantă la pacienții tratați cu anticoagulate non-vitamină K comparativ cu cei care au urmat tratament cu anti-vitamine K [191].

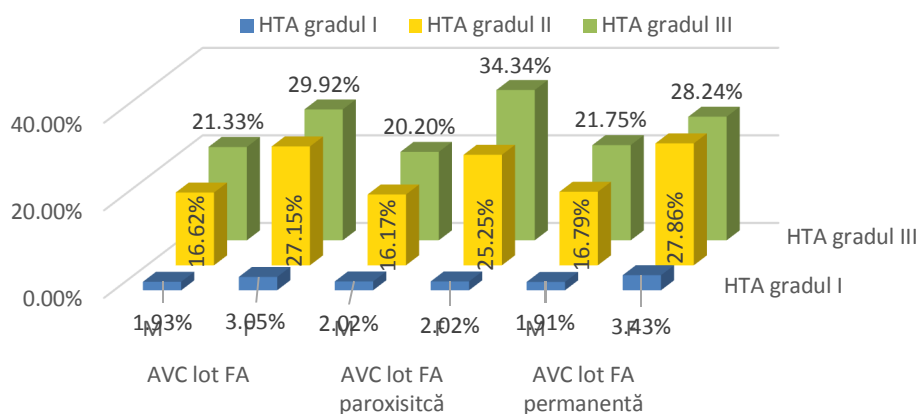


Figura 26. Repartiția cazurilor de AVC după sexul pacientului și gradul HTA pentru lotul integral de pacienți cu FA, lotul cu FA paroxistică și lotul cu FA permanentă

DIABETUL ZAHARAT

În lotul cu FA permanentă am analizat în studiul nostru, prin aplicând testul Chi2, implicarea factorilor de risc implicați în apariția demenței. Pentru diabetul zaharat nu au fost obținute semnificații statistice în ceea ce privește riscul de apariție al demenței în lotul de pacienți cu FA permanentă .

SINDROMUL CORONARIAN CRONIC

Analizând datele din studiul nostru prin prisma celor 2 loturi ca un tot unitar (toți pacienții incluși în lotul de studiu) supraponderea și/sau obezitatea, infarctul miocardic, sindromul coronarian cronic (cardiopatia ischemică), hipertrigliceridemia, hiper LDL colesterolemia, dislipidemia mixtă, hipertensiunea arterială, ateromatoza și arteriopatia sunt patologii semnificativ asociate prezenței AVC ischemic.

Pentru pacienții înregistrați cu FA paroxistică incidența mai mare a AVC ischemic este în prezența factorilor enunțați mai sus cu 2 observații: obezitatea și supraponderea nu influențează apariția AVC însă hipercolesterolemia are un rol important în apariția AVC ischemic.

În cazul pacienților cu FA paroxistică semnificație statistică pentru riscul de apariție al demenței a fost înregistrată pentru prezența sindromului coronarian cronic și a astmului bronșic.

Sindromul coronarian cronic (cardiopatia ischemică) adaugă un risc semnificativ (Chi2 test, $p=0.044$, OR=4.883, cu 95%CI=1.086 la 21.943) apariției demenței la pacientul cu FA paroxistică comparativ cu pacienții diagnosticați cu FA paroxistică în absența cardiopatiei ischemice.

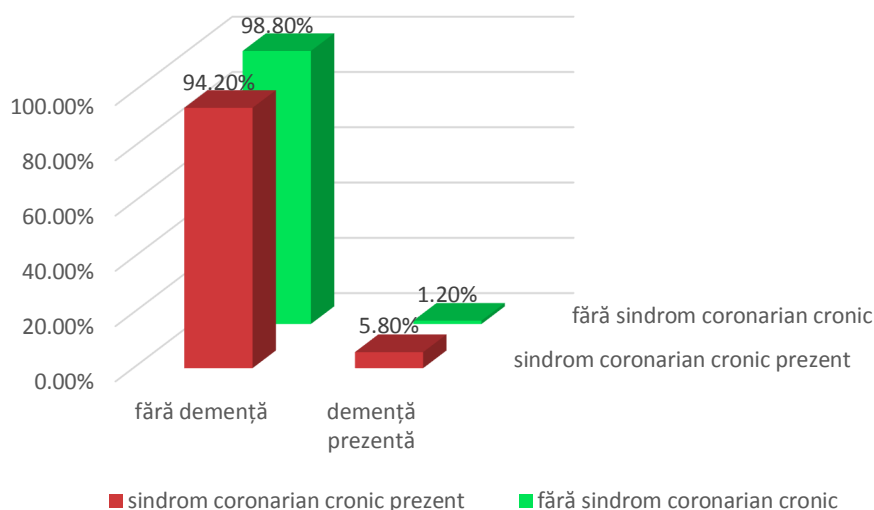


Figura 27. Corelația demenței cu sindromul coronarian cronic la pacienții cu FA paroxistică

În lotul cu FA permanentă am analizat, prin aplicând testul Chi2, implicarea factorilor de risc implicați în apariția demenței. Pentru sindromul coronarian cronic, nu au fost obținute semnificații statistice în ceea ce privește riscul de apariție al

demenței în lotul de pacienți cu FA permanentă, iar pentru BPOC, infarctul miocardic, angina pectorală, cardiomiopatia cu dilatație, hipertensiunea arterială „protecția” oferită nu are semnificație statistică.

INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Insuficiența cardiacă chiar și în prezența ritmului sinusal este un factor de risc pentru AVC cardio-embolic. Așa cum am arătat deja literatura medicală prezintă corelații crescute ale AVC ischemic și scorul CHA₂DS₂-VASc calculat la pacienții fără fibrilație atrială.

Recent Andreas Schäfer și colaboratorii publică în august 2021 un review pe tema insuficienței cardiace la pacienții în ritm sinusal și FA atrăgând atenția asupra incidenței crescute a AVC cardio-embolic la pacienții cu insuficiență cardiacă și ritm sinusal [192]. Într-o analiză post-hoc a studiului COMMANDER HF publicată în 2019 de Greenberg și colaboratorii se arată de asemenea beneficiile terapiei anticoagulante în prevenția AVC cardio-embolic la pacienții cu IC și FEVS scăzută chiar și în absența FA însă fără ca această medicație să aibă vreun beneficiu pe agravarea IC [193]. De asemenea autorii aduc în discuție eficiența tratamentului anticoagulant profilactic la acești pacienți lăsând însă deschisă discuția legată de doza de anticoagulant pe care ar trebui să o folosim.

BOALA CRONICĂ DE RINICHI

Pacienții cu boală cronică de rinichi (BCR) și fibrilație atrială prezintă o creștere de 2-3 ori a riscului de a dezvolta accident vascular cerebral ischemic în comparație cu populația generală [99].

Riscul de a dezvolta evenimente ischemice sau hemoragice cerebrale la pacienții cu FA și BCR este invers proporțional cu valoarea eRFG [194].

Coexistența riscului hemoragic cu cel trombotic la pacienții cu BCR face extrem de delicată decizia instiurii tratamentului anticoagulant sau a continuării acestuia [101].

Statusul pro coagulant al pacienților care beneficiază de hemodializă pare a nu fi combătut prin utilizarea tratamentului anticoagulant în situația în care aceștia dezvoltă fibrilație atrială [195].

Pentru studiul nostru aplicând regresia logistică folosind metoda Enter separat pentru cele două loturi observăm că factorii predictivi pentru apariția AVC la pacienții cu fibrilație atrială diferă în FA paroxistică față de FA permanentă. Astfel în prezența FA paroxistice BCR, obezitatea și vârsta înaintată sunt factori predictivi spre deosebire de FA permanentă unde arteriopatia și ateromatoza sunt factorii predictivi ai apariției AVC (vezi tabel 8).

În lotul cu FA permanentă am analizat, prin aplicând testul Chi², implicarea factorilor de risc implicați în apariția demenței. Pentru BCR nu au fost obținute semnificații statistice în ceea ce privește riscul de apariție al demenței în lotul de pacienți cu FA permanentă.

BOALA ARTERIALĂ PERIFERICĂ ȘI ATEROMATOZA GENERALIZATĂ

Prezența bolii arteriale periferice (BAP) la pacienții cu fibrilație atrială crește semnificativ riscul de complicații cardio-embolice [101].

În prezența fibrilației atriale (indiferent dacă este paroxistică sau permanentă) în urma prelucrării prin regresie logistică folosind metoda Enter a datelor obținute din lotul nostru putem concluziona că obezitatea, ateromatoza, boala arterială periferică și vârsta înaintată sunt predictorii semnificativi ai apariției AVC ischemic (vezi tabel 7).

Aplicând regresia logistică folosind metoda Enter separat pentru cele două loturi observăm că factorii predictivi pentru apariția AVC la pacienții cu fibrilație atrială diferă în FA paroxistică față de FA permanentă. Astfel în prezența FA paroxistice BCR, obezitatea și vârsta înaintată sunt factori predictivi spre deosebire de FA permanentă unde arteriopatia și ateromatoza sunt factorii predictivi ai apariției AVC (vezi tabel 8).

Privind cele 2 loturi ca un tot unitar (toți pacienții incluși în lotul de studiu) supraponderea și/sau obezitatea, infarctul miocardic, sindromul coronarian cronic (cardiopatia ischemică), hipertrigliceridemia, hiper LDL colesterolemia, dislipidemia mixtă, hipertensiunea arterială, ateromatoza și arteriopatia sunt patologii semnificativ asociate prezenței AVC ischemic.

Pentru pacienții înregistrați cu FA paroxistică incidența mai mare a AVC ischemic este în prezența factorilor enunțați mai sus cu 2 observații: obezitatea și supraponderea nu influențează apariția AVC însă hipercolesterolemia are un rol important în apariția AVC ischemic.

Prezența ateromatozei sistemice este un factor de risc semnificativ pentru apariția AVC ischemic la pacienții cu FA permanentă ($p < 0.001$, $OR = 1.986$, cu $95\%CI = 1.373$ la 2.873).

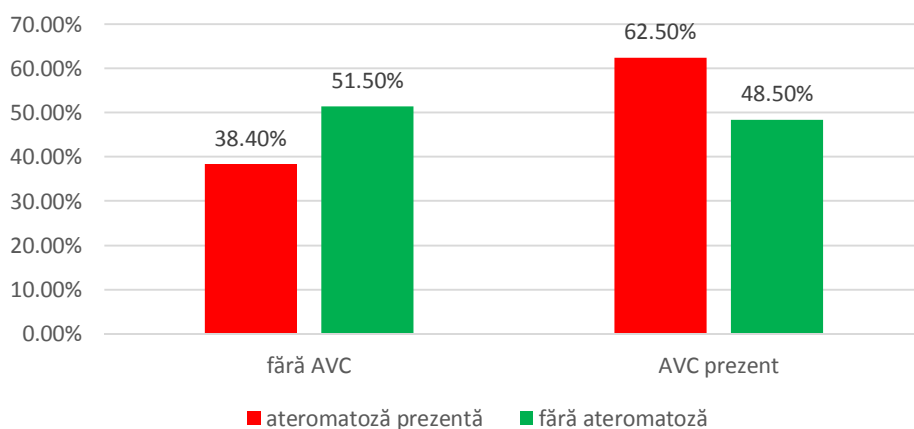


Figura 28. Ateromatoza este un factor de risc semnificativ în apariția AVC ischemic la pacienții cu FA permanentă

AVC ischemic este mult mai prezent la pacientul cu FA permanentă și arteriopatie ($p < 0.001$, $OR = 2.677$, cu $95\%CI = 1.705$ la 4.203) comparativ cu pacienții cu FA permanentă dar fără a fi diagnosticați cu arteriopatie.

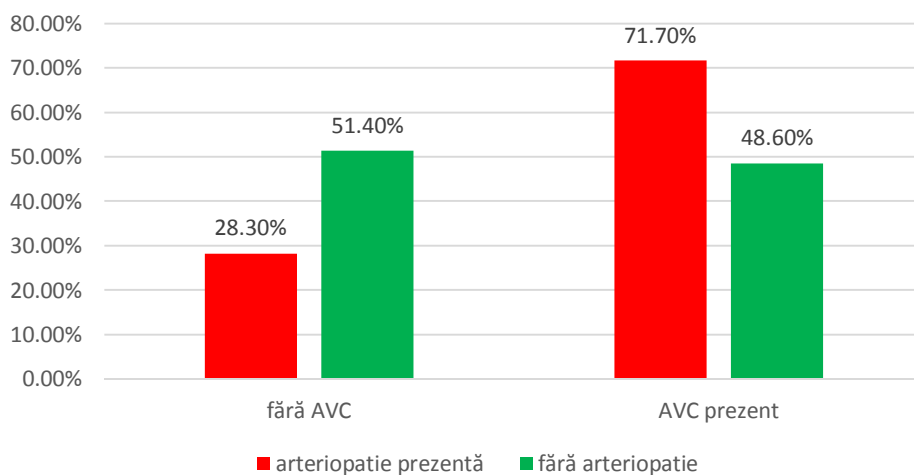


Figura 29. Arteriopatia factor de risc semnificativ pentru AVC ischemic la pacientul cu FA permanentă

Ateromatoza asociată FA permanente cresc semnificativ riscul de apariție al demenței (tabelul 9).

În lotul cu FA permanentă am analizat, prin aplicând testul Chi2, implicarea factorilor de risc implicați în apariția demenței. Dintre aceștia dislipidemia mixtă și ateromatoza au prezentat semnificație statistică în ceea ce privește riscul apariției demenței la pacienții cu FA permanentă. Pentru arteriopatie nu au fost obținute semnificații statistice în ceea ce privește riscul de apariție al demenței în lotul de pacienți cu FA permanentă.

Ateromatoza prin prezența ei implică un risc semnificativ în apariția demenței (Chi2 test, $p=0.037$, OR=1.763, cu 95%CI=1.0404 la 2.989).

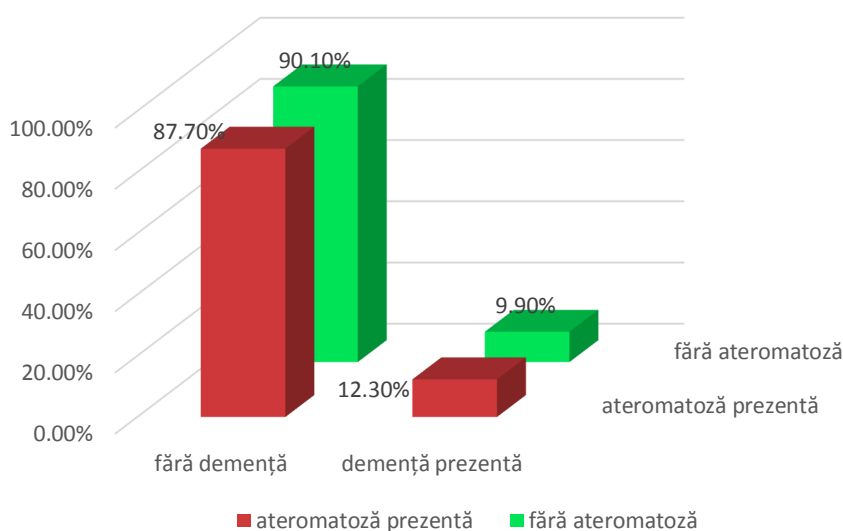


Figura 30. Ateromatoza și riscul de apariție al demenței la pacienții cu FA permanentă

ACIDUL URIC SERIC

Date recente indică faptul că acidul uric seric crescut se asociază cu o creștere a incidenței AVC.

În lotul cu FA permanentă am analizat, prin aplicând testul Chi2, implicarea factorilor de risc implicați în apariția demenței. prezența hiperuricemiei nu au fost obținute semnificații statistice în ceea ce privește riscul de apariție al demenței în lotul de pacienți cu FA permanentă.

Chiar dacă acidul uric nu reușește să fie un factor de risc independent pentru AVC la pacienții cu fibrilație atrială există unele corelații care pot trage un semnal de alarmă legat de prezența AVC la acești pacienți:

- variația în același sens a valorilor acidului uric cu dimensiunile VD, adică valorile VD sunt crescute/scăzute după cum sunt și valorile acidului uric seric (corelație directă, semnificativă și slabă, $\rho=0.202$, $p=0.001$)

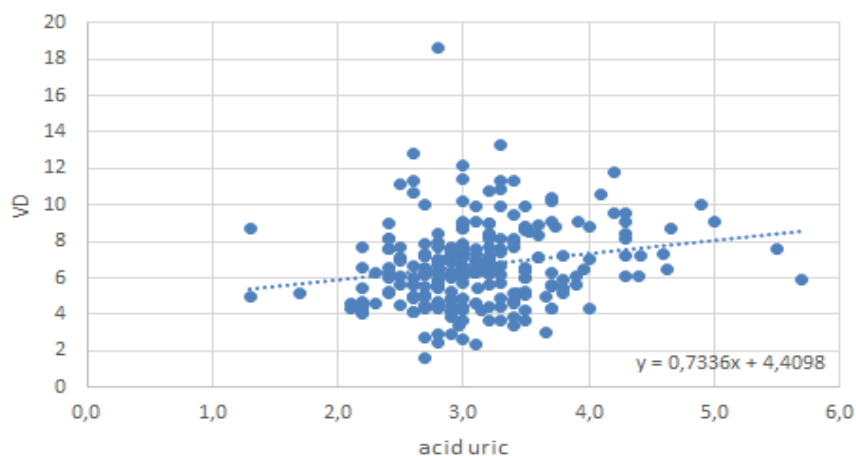


Figura 31. Corelația între valorile acidului uric seric și dimensiunea VD

- valorile DTS variază în același sens cu acidul uric seric (corelație directă, semnificativă și slabă, $\rho=0.128$, $p=0.008$)

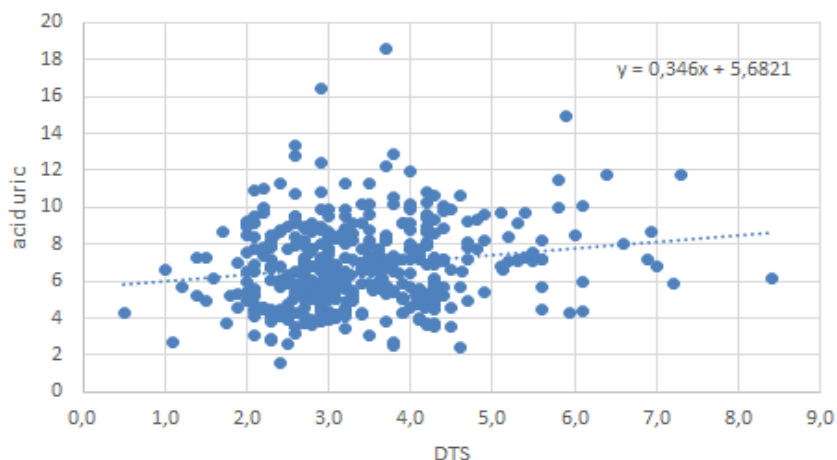


Figura 32. Corelațiile între valoarea acidului uric seric și DTS

- valorile FEVS și ale acidului uric seric variază în sens opus, acidul uric crescut asociază o FEVS scăzută și invers (corelație directă, semnificativă și slabă, $\rho=0.123$, $p=0.008$)

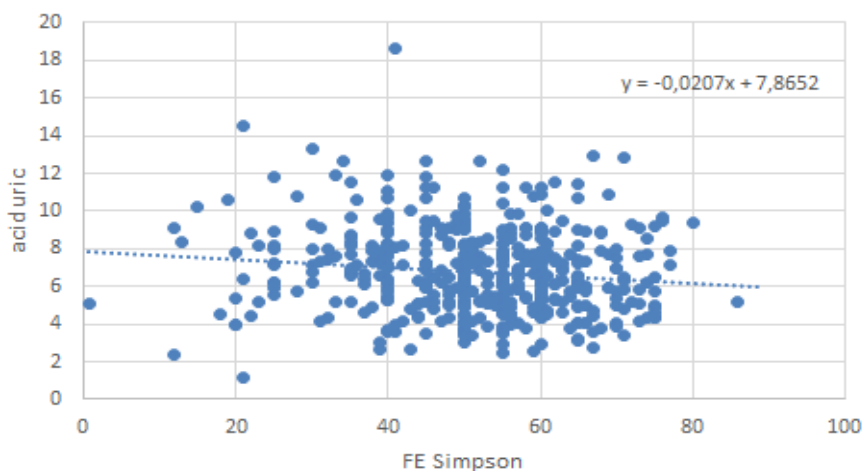


Figura 33. Corelațiile între acidul uric seric și FEVS

- valorile PSAP variază în același sens cu valorile acidului uric seric (corelație directă, semnificativă și slabă, $\rho=0.116$, $p=0.032$)

Pentru lotul nostru acidul uric a avut importanță statistică doar în creșterea incidenței complicațiilor neuro-psihiice altele decât AVC.

BOALA PULMONARĂ OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ ȘI ASTMUL BRONȘIC

În lotul analizat de noi astmul bronșic s-a dovedit a fi un factor de risc suplimentar FA paroxistice în apariția demenței (Chi2 test, $p=0.042$, OR=3.302, cu 95%CI=1.017 la 10.895), crescând astfel riscul apariției demenței la acești pacienți.

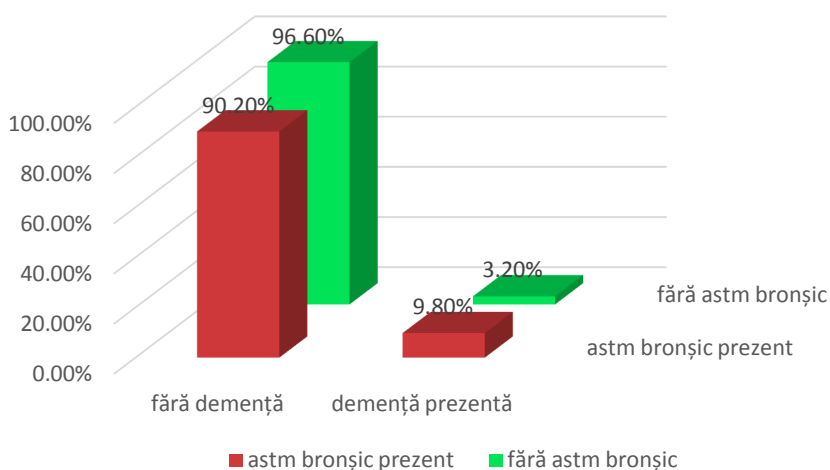


Figura 34. Astmul bronșic factor de risc semnificativ pentru apariția demenței la pacientul cu FA paroxistică

În lotul cu FA permanentă am analizat, prin aplicând testul Chi2, implicarea factorilor de risc implicați în apariția demenței. Pentru pacienții cu BPOC care prezintă FA permanentă în cadrul analizei noastre am descoperit „protecția” oferită nu are semnificație statistică, însă privind din punctul de vedere al optimistului putem să spunem că dacă nu ajută măcar nu strică.

Un alt „protector” orientat împotriva demenței este tratamentul bronhodilatator care în urma analizei statistice a ieșit ca factor de protecție (Chi2 test, $p=0.046$, OR=0.232, 95%CI=0.056 la 0.960).

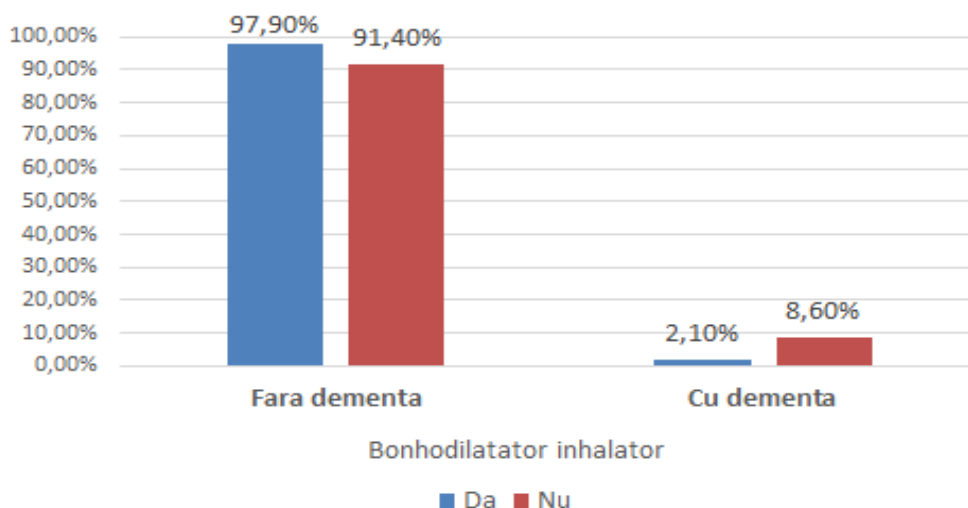


Figura 35. Efectul protector al tratamentului bronhodilatator în apariția demenței la pacienții cu FA

ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL

Din nefericire prezența unui accident vascular cerebral este urmată de inițierea și autoîntreținerea continuumului degradării cerebrale fie prin repetarea AVC fie prin apariția altor patologii neuro-psihiatrice.

Pentru lotul analizat în cadrul studiului nostru au fost decelate corelații semnificative statistic între prezența AVC și epilepsie, atrofia corticală, lacunarismul cerebral, declinul cognitiv, boala Parkinson, demențe (altele decât boala Parkinson), vertij, sindromul anxios-depresiv, insomnie însă nu au putut fi stabilite semnificații statistice pentru boala bipolară, insuficiența circulatorie vertebro-bazilară și cefalee.

AVC și demența

În literatură există deja statuată relația de cauzalitate dintre AVC și apariția demenței la pacienții cu FA. Și în lotul nostru a fost identificat un risc semnificativ de apariție a demenței la pacienții care au istoric de AVC (Chi2 test, $p < 0.001$, OR=3.65 cu 95%CI=2.26 la 5.90).

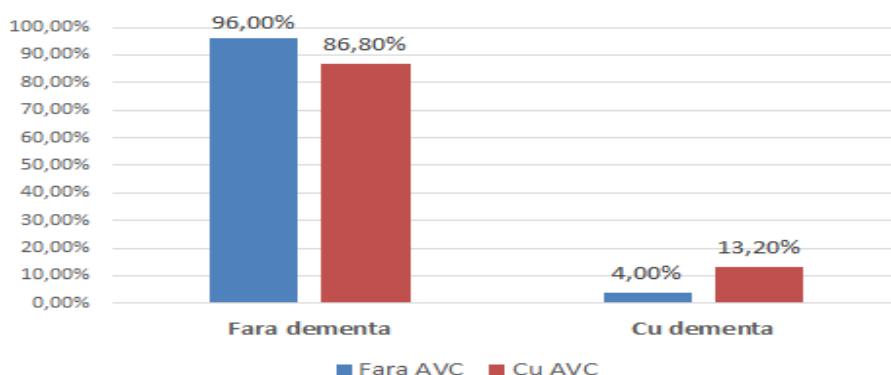


Figura 36. Riscul de apariție al demenței la pacienții având FA și istoric de AVC

Dacă privim în mod separat cele 2 forme de FA lucrurile sunt nuanțate. Astfel pentru pacienții cu FA paroxistică nu se poate stabili această asociere însă pentru lotul cu FA permanentă asocierea este semnificativă (Chi2 test, $p < 0.001$, OR=3.47 cu 95%CI=1.98 la 6.09).

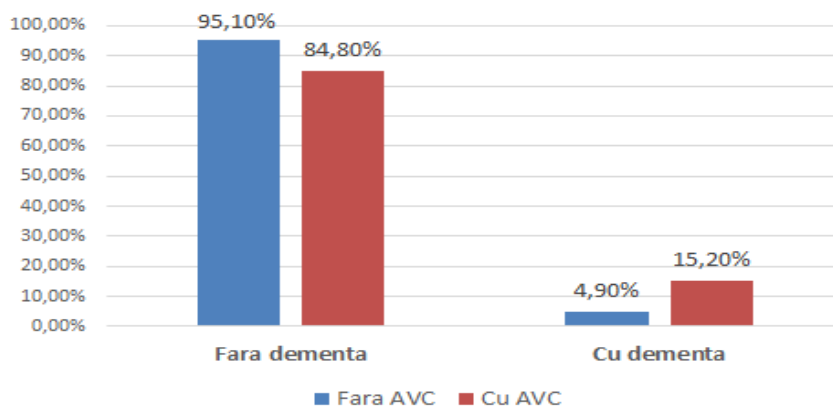


Figura 37. Riscul de apariție al demenței după AVC la pacienții cu FA permanentă

Asocierea dintre tipul de AVC și atrofia corticală respectiv declinul cognitiv

Pentru lotul de 1111 pacienți analizat în prezenta lucrare am stabilit existența unei corelații semnificative statistice pentru asocierea dintre AVC hemoragic și incidența atrofiei corticale (Chi2 test, $p < 0.001$).

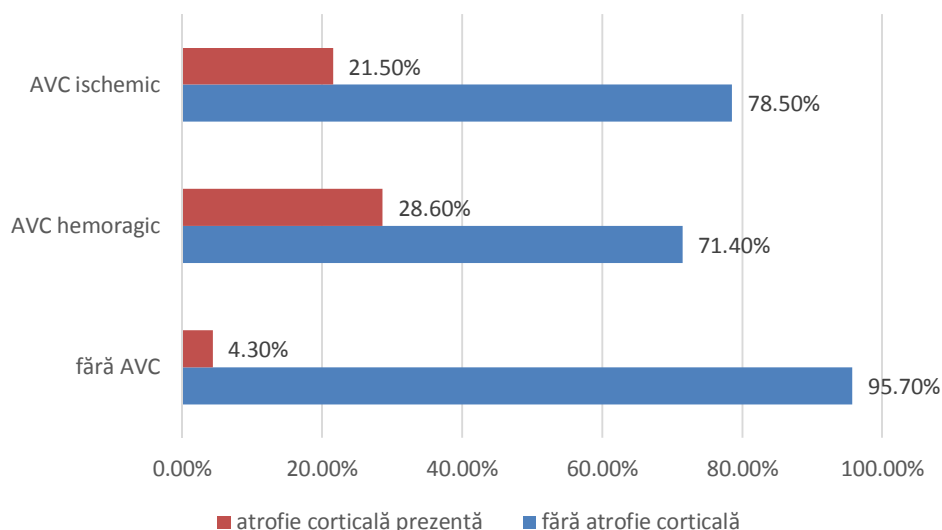


Figura 38. Corelația dintre tipurile de AVC și atrofia corticală la pacienții cu FA

Declinul cognitiv este asociat semnificativ cu AVC ischemic la pacienții cu FA (Chi2 test, $p = 0.011$)

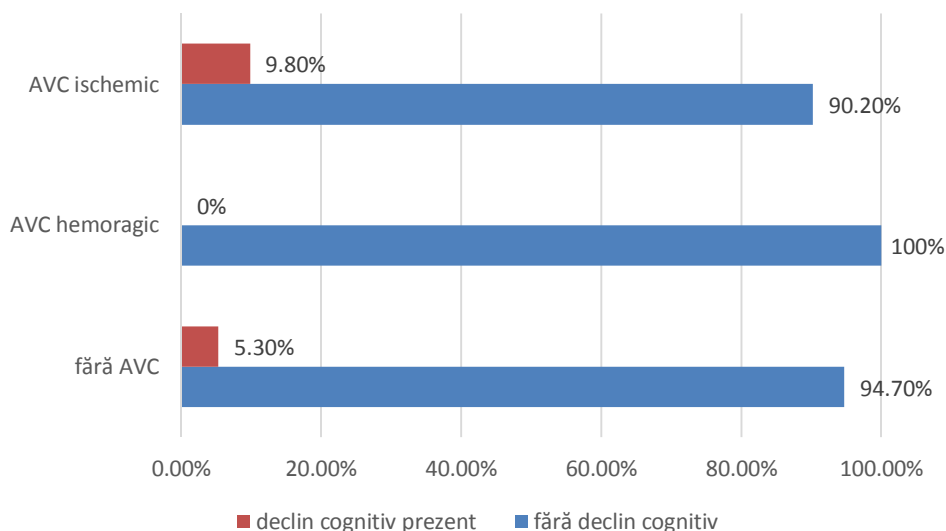


Figura 39. Corelația dintre tipul de AVC și incidența declinului cognitiv la pacienții cu FA

Asocierea dintre tipul de AVC și boala Parkinson

Boala Parkinson este mai frecvent întâlnită la pacientul cu FA și AVC ischemic. Pentru lotul analizat s-a obținut prin testul Chi2 un $p < 0.001$.

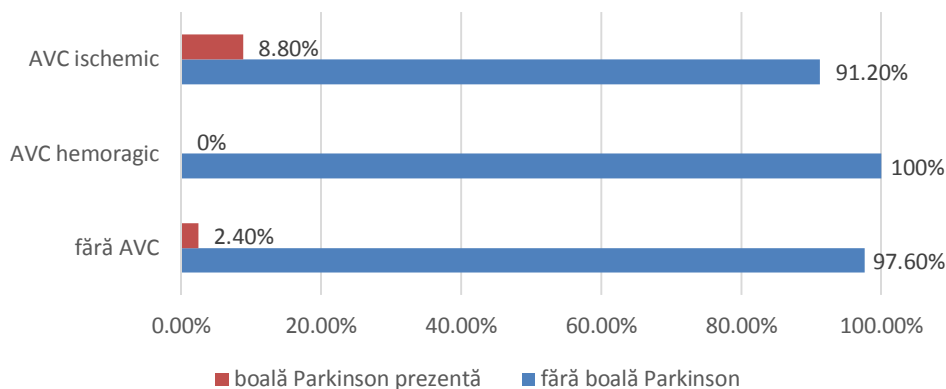


Figura 40. Corelația dintre tipul de AVC și prezența bolii Parkinson

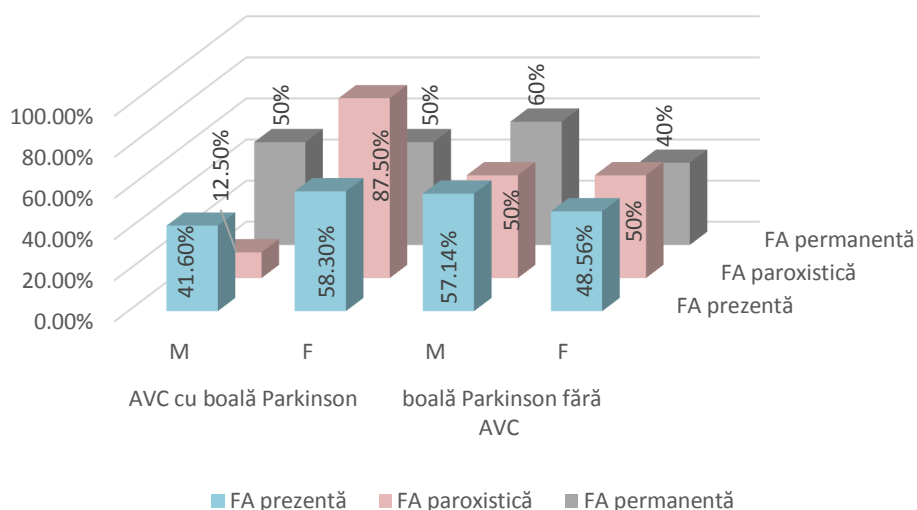


Figura 41. Ponderea bolii Parkinson la pacientul cu FA din lotul analizat cu sau fără AVC

În lotul analizat incidența bolii Parkinson a fost foarte mică fiind întâlnită la 1,89% dintre pacienții cu FA fără AVC pentru ca în rândul pacienților cu AVC și FA procentul să fie de 3,24%. Corelarea prezenței FA cu existența bolii Parkinson este nesemnificativă pentru lotul evaluat.

Asocierea dintre AVC și epilepsie la pacientul cu fibrilație atrială

Incidența cazurilor cu epilepsie este relativ mică fiind decelate 28 de cazuri la pacienții cu FA și AVC.

Cu toate acestea pentru situația dată am stabilit existența unei asocieri semnificative a AVC hemoragic cu epilepsia (Chi2 test, $p < 0.001$).

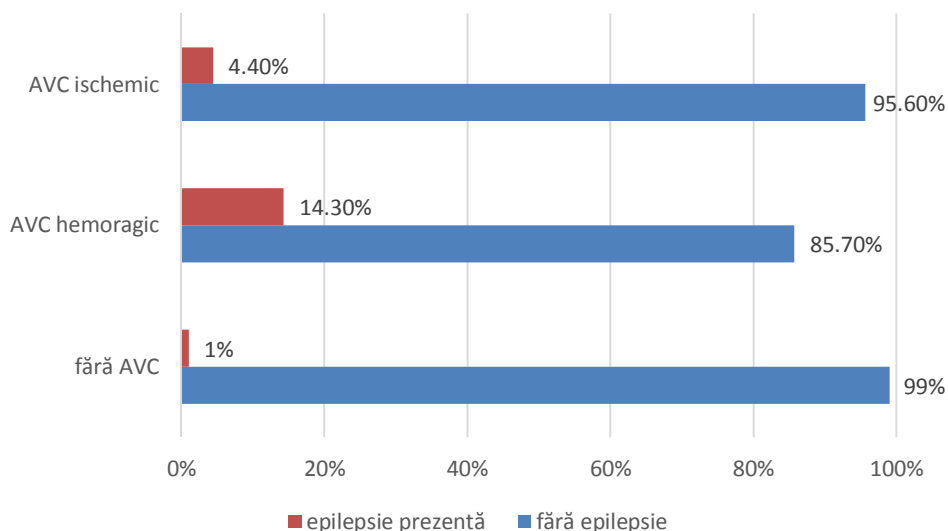


Figura 42. Corelația dintre epilepsie și AVC la pacienții cu FA

Asocierea dintre AVC și sindromul vertiginos, cefalee, boala bipolară, sindromul anxios-depresiv, insomnie

Cefaleea este o manifestare a AVC ischemic cerebelos alături de vertij și vărsături.

În lotul analizat cefaleea și boala bipolară nu au reușit să obțină semnificație statistică la pacientul cu AVC și fibrilație atrială (Chi2 test, $p=0.851$ respectiv $p=0.928$).

Sindromul vertiginos este semnificativ asociat cu AVC și fibrilația atrială în lotul analizat de noi. Astfel pentru AVC hemoragic din cadrul studiului nostru a putut fi stabilită o asociere semnificativă (Chi2 test, $p<0.001$).

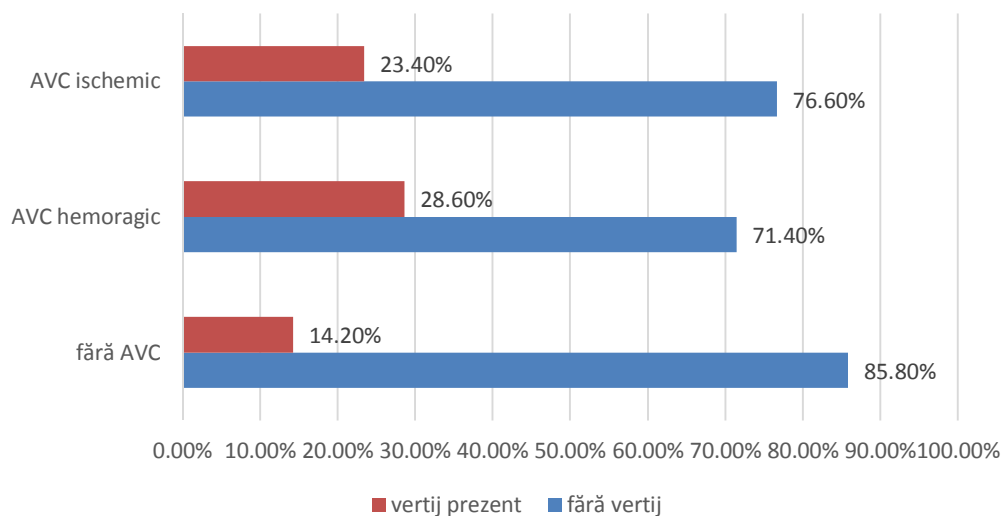


Figura 43. Asocierea dintre vertij și AVC la pacientul cu FA

Pentru sindromul anxios-depresiv de asemenea s-a obiectivat existența unei corelații semnificative statistic pentru pacientul cu AVC ischemic (Chi2 test, $p=0.001$).

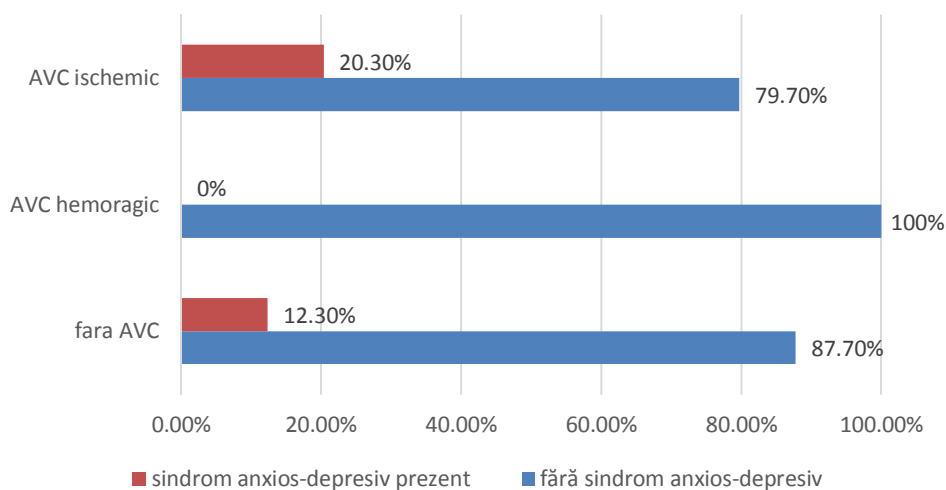


Figura 44. Corelația dintre sindromul anxios-depresiv și AVC la pacienții cu FA

Insomnia este de asemenea o manifestare ce însoțește AVC. Pentru lotul nostru fibrilația atrială asociază insomnia semnificativ AVC hemoragic (chi2 test, $p=0.012$).

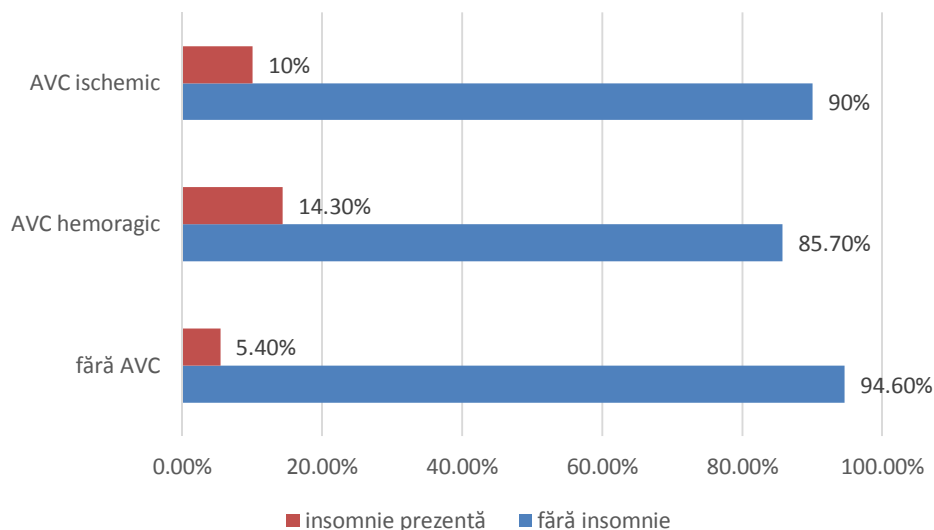


Figura 45. Corelația dintre insomnie și AVC la pacientul cu FA

Declinul cognitiv important este observat imediat după faza acută a unui accident vascular cerebral și implică atât învățatul de lucruri noi cât și memoria verbală. Ulterior declinul cognitiv este mai evident pe funcțiile executive și cogniția globală și mai puțin pe învățatul de lucruri noi și memoria verbală [196].

Pentru asocierea dintre AVC și atrofia corticală majoritatea studiilor au fost realizate analizând fie legătura dintre AVC ischemic și atrofia corticală sau AVC hemoragic și atrofia corticală [197]. Impactul asupra atrofiei corticale pare să fie același indiferent de tipul de AVC experimentat de pacient [197]. Multe meta-analize au relevat legătura dintre AVC ischemic sau accidentul ischemic tranzitor cerebral stabilind existența de interrelații între aceste evenimente și microhemoragiile cerebrale și episoadele recurente de hemoragii cerebrale [198]. Pentru pacienții cu FA și tratament anticoagulant anterior AVC se pare că pe lângă AVC hemoragic

secundar medicației anticoagulante sunt prezente consistent mai multe microhemoragii cerebrale, situație care asociază o pierdere mai importantă de materie albă cerebrală și atrofie cerebrală [199]. În ceea ce privește AVC ischemic incidența mare a atrofiei corticale și a deteriorării cognitive la pacienții cu FA pare să fie sensibil crescută în favoarea pacienților cu FA paroxistică [200]. Declinul cognitiv este de asemenea influențat de tratamentul anticoagulant incorect condus cu folosirea eronată a agenților antiagreganți plachetari în detrimentul anticoagulării sau prin neobținerea unei anticoagulări eficiente terapeutic (mai ales în cazul varfarinei/acenocumarolului) [201].

În ceea ce privește boala Parkinson există unele datele care arată că există o predispoziție pentru apariția bolii chiar și în absență AVC, această predispoziție fiind legată de alungirea timpului de conducere intra atrial direct proporțional cu severitatea bolii [202, 203]. Pe de altă parte există studii care nu au reușit să deceleze o corelație directă între existența bolii Parkinson și apariția FA [204]. De asemenea există meta-analize care arată creșterea incidenței AVC la pacienții cu boală Parkinson fără a avea însă impact pe mortalitatea cardiovasculară [205]. Alte studii arată că FA poate fi un semnal predictiv pentru boala Parkinson [206].

Datele obținute prin prelucrarea statistică a lotului nostru arată că incidența bolii Parkinson la pacienții cu FA care au experimentat sau nu un AVC este nesemnificativă, confirmând studiile care nu au stabilit corelații între prezența FA și boala Parkinson.

În ceea ce privește corelația dintre tipul de AVC și incidența bolii Parkinson studiul nostru a reușit să demonstreze existența unei corelații semnificative (Chi2 test, $p < 0.001$) pentru AVC ischemic.

Epilepsia este o complicație relativ tardivă (în medie $22,5 \pm 31,6$ luni) importantă a AVC cardio-embolic din FA [207, 208] însă fenomenul este încă puțin studiat. O potențare a acestei asocieri este dată de prezența diabetului zaharat. Mai

mult există date care indică prezența aritmiilor cardiace printre care și fibrilația atrială ca manifestări epileptice parțiale care să nu asocieze și crizele epileptice generalizate [209].

Pentru lotul nostru incidența epilepsiei a fost mai mare în lotul cu pacienți cu AVC hemoragic situație mai puțin întâlnită în literatură.

Accidentul vascular cerebelos este mai puțin frecvent ceea ce va genera o subdiagnosticare a acestuia [210]. Printre manifestările cele mai frecvente se numără vertijul, cefalee, ataxia și vărsăturile inexplicabile. Fibrilația atrială este una dintre cauzele frecvente ale acestuia. Pe lângă aceasta hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și dislipidemia cresc riscul exponențial de apariție a AVC cerebelos. Dezvoltarea de scoruri diagnostice cum ar fi TriGe+ poate crește sensibilitatea diagnostică a acestui tip de AVC [211].

Asocierea semnificativă obținută în studiul nostru pentru vertij la pacienții cu AVC și FA justifică evaluarea pentru diagnosticul aritmiilor cardiace a pacienților care acuză vertij neexplicat altfel și care uneori poate asocia leziuni ischemice cerebrale vechi care nu au încă explicație. Chiar dacă în lotul nostru cefaleea nu a reușit să obțină semnificație statistică nu trebuie ignorată posibilitatea unui AVC cerebelos și mai mult nu trebuie uitată originea aritmică a acesteia.

Depresia este o altă complicație posibilă a AVC. De asemenea depresia este asociată cu un risc crescut de apariție a fibrilației atriale și AVC [212]. Studii publicate în ultima decadă asociază ca trigger în această ecuație psoriazisul [213]. Cu toate acestea tratamentul anticoagulant trebuie prescris cu mare atenție datorită riscurilor de sângerare uneori induse de pacient prin supradozaj voluntar [214].

În lotul nostru prezența sindromului anxios-depresiv are semnificație statistică pentru asocierea cu AVC ischemic ceea ce vine să confirme datele din literatură.

SINDROMUL DE APNEE OBSTRUCTIVĂ ÎN SOMN

Prezența sindromului de apnee obstructivă în somn (SAOS) este considerată un factor de risc independent pentru apariția accidentului vascular cerebral [104].

Un studiu efectuat pe pacienții cu obezitate morbidă care au beneficiat de chirurgie bariatrică pentru tratamentul obezității au avut incidențe mai mari ale FA și ale accidentelor vasculare cerebrale dacă au asociat și SAOS [215].

De asemenea pacienții care prezintă SAOS au un scor CHA₂DS₂-VASc mult mai mare decât cei fără SAOS și prezintă o incidență mai mare a cardioemboliilor cerebrale și sistemice [216]. Mai mult a fost arătat că pacienții cu un scor CHA₂DS₂-VASc < 2 și SAOS au o incidență mai mare a accidentului vascular cerebral decât pacienții care au doar FA fără a avea SAOS [216].

Devenish și colaboratorii au demonstrat existența unei incidențe mai mari a accidentelor vasculare cerebrale hemoragice la pacienții de sex masculin care asociază SAOS fibrilației atriale [217].

Brunetti și colaboratorii în urma studiului realizat pe un număr de 174 de pacienți și care a fost publicat în martie 2023 au ajuns la concluzia că atât FA cât și SAOS asociază frecvent accidente vasculare cerebrale dar nu au putut identifica o legătură între cele două patologii și incidența accidentului vascular cerebral concluzionând că în ceea ce privește incidența accidentului vascular cerebral acestea acționează mai curând ca factori de risc majori individuali dar fără acțiune sinergică [218].

FIBRINOGENEMIA

Valorile crescute ale fibrinogenului seric se asociază cu prezența leucoaraiozei la pacienții cu fibrilație atrială și AVC [219]. De asemenea valori crescute ale acestuia sunt asociate cu un scor CHA₂DS₂-VASc mai mare [220].

În studiul nostru prezența leucoaraiozei nu a fost demonstrată imagistic însă valorile crescute ale fibrinogenului au putut fi corelate cu AVC documentat prin examen CT sau din datele anamnestice și de examen clinic.

În cadrul studiului nostru fibrinogenul seric >350mg/dl este asociat semnificativ cu apariția AVC (Chi2 test, $p=0.014$) fiind un factor de risc semnificativ (OR=1,61, cu 95%CI=1.107 la 2.339).

		Outcome		
		Yes	No	Total
Exposure	Yes	114	136	250
	Row %	45,60 %	54,40 %	100,00 %
	Col %	60,32 %	48,57 %	53,30 %
	No	75	144	219
	Row %	34,25 %	65,75 %	100,00 %
	Col %	39,68 %	51,43 %	46,70 %
Total		189	280	469
Row %		40,30 %	59,70 %	100,00 %
Col %		100,00 %	100,00 %	100,00 %

Odds-based Parameters			
	Estimate	Lower	Upper
Odds Ratio	1,6094	1,1073	2,3392
MLE Odds Ratio (Mid-P)	1,6078	1,1067	2,3424
Fisher-Exact		1,0888	2,3820

Statistical Tests		
	X ²	2 Tailed P
Uncorrected	6,2545	0,01238799
Mantel-Haenszel	6,2411	0,01248161
Corrected	5,7915	0,01610408

Risk-based Parameters			
	Estimate	Lower	Upper
Risk Ratio	1,3315	1,0600	1,6726
Risk Difference	11,3534	2,5433	20,1636

	1 Tailed P	2 Tailed P
Mid-P Exact	0,00630370	
Fisher Exact	0,00795600	0,01416412

Figura 46. Fibrinogenul factor de risc semnificativ pentru apariția AVC la pacienții cu FA

MODIFICĂRILE LEUCOGRAMEI

MODIFICĂRILE TRANSAMINAZELOR SERICE

Afectarea hepatică din infecțiile virale cu tropism hepatic, abuzul de alcool etilic, ficatul gras non-alcoolic pare a fi legată de creșterea incidenței FA [221].

Chiar dacă nu reprezintă încă un factor de risc cardiovascular pe deplin acceptat, nivelul scăzut al transaminazelor serice reprezintă un risc crescut pentru apariția demenței, accidentului vascular cerebral și ateroscleroză, cel mai frecvent incriminat intermediar fiind steatoza hepatică non-alcoolică [222]. Astfel un articol publicat în februarie 2021 în Journal of Alzheimer's Disease arată că un nivel scăzut al transaminazelor la vârsta adultă, ca marker surogat al scăderii funcției hepatice, este asociat cu scăderea metabolismului cerebral, afectarea producerii de neurotransmițători, afectarea legăturii sinapselor și o prevalență crescută a demenței (alanin aminotransferaza < percentila 10 a fost asociată cu un risc crescut de dezvoltare a demenței HR 1,34 cu CI 1,08-1,65 iar pentru aspartat aminotransferază pentru aceeași limită HR a fost de 1,22 pentru un CI 0,99-1,51) [223].

Evaluarea gradului de fibroză prin scorurile FIB-4 (care are în componență vârsta, valoarea ALT și numărul de trombocite) și FIB-5 (care are în componență (valoarea albuminiei, fosfatază alcalină, raportul AST/ALT și numărul de trombocite) la pacienții care au făcut un accident vascular cerebral ischemic [224].

Într-un alt studiu efectuat de Tsuji et al s-a constatat o asociere între nivelurile crescute ale aninotransaminazelor serice și accidentul vascular cerebral hemoragic indiferent de prezența sau absența SMet sau a consumului de alcool. Această asociere nu a putut fi demonstrată pentru accidentul vascular cerebral ischemic [225].

Studiul REGARDS și-a propus să identifice factori de risc suplimentari (cystatin-C, factorul VIII, interleukina-6, NT-pro-BNP, alanin aninotransferaza, aspartat aminostrasferaza, leptinele, lipoproteina (a), rezistina, enkefalinele) celor introduși în scorul CHA₂DS₂-VASc nu a reușit să demonstreze vreo legătură între nivelul transaminazelor serice și riscul de apariție al accidentului vascular cerebral ischemic [226].

Într-un alt studiu efectuat de Fumagalli și colaboratorii a fost raportată asocierea dintre valorile crescute ale IL-6 și alterarea MMSE, iar nivelurile IL-6 au

fost direct asociate cu nivelurile fibrinogenului, alanin aminotransferazei și cu hiperuricemia [227].

Modificările nivelurilor plasmatice ale bilirubinei serice totale au fost corelate cu incidența accidentului vascular cerebral ischemic la pacienții cu FA și SAOS înregistrându-se o curbă în „J” pentru această corelație. Incidența crescută a accidentului vascular cerebral ischemic a fost înregistrată atât pentru valori joase cât și crescute ale bilirubinei totale, incidența cea mai mică fiind înregistrată pentru valori ale bilirubinei totale în jurul valorii de 11,5 μ mol/L (0,67mg/dl) [228].

Mai mult există date care arată că valorile crescute ale bilirubinei serice totale sunt asociate cu tromboza auriculului stâng la pacienții cu FA nonvalvulară [229].

Administrarea de tratament anticoagulant oral cronic la pacienții cu afectare hepatică se asociază cu creștere a incidenței sângerărilor fără a asocia o creștere a evenimentelor trombo-embolice [230].

CONSUMUL DE ALCOOL

Consumul de alcool este asociat cu o creștere a riscului de a accident vascular ischemic la pacienții cu fibrilație atrială nou diagnosticată [231]. De asemenea abținerea față de alcool după diagnosticarea primului episod de fibrilație atrială se asociază cu reducerea riscului de accident vascular cerebral ischemic [231].

POLUAREA ȘI MEDIUL DE PROVENIENȚĂ

Mediul de proveniență al pacientului cu FA este una dintre primele contradicții întâlnite în lotul analizat. Astfel poluarea atmosferică, viața în mediul urban sunt desemnate ca elemente de risc pentru apariția FA [232, 233]. Pentru mediul rural datele din literatură susțin că incidența FA este mult scăzută, însă este

adevărat că studiile au în componență mai ales populațiile sărace din mediul rural [234].

Pentru lotul analizat FA permanentă pare că nu este influențată de mediul de proveniență al pacientului spre deosebire de pacienții cu FA paroxistică unde pacienții proveniți din mediul rural dezvoltă mai frecvent FA.

Dacă însă analizăm impactul mediului de proveniență asupra riscului de apariție al complicațiilor neuro-psihice la pacienții cu FA concluzia este că acesta nu are o semnificație statistică.

Poate că această dilemă poate fi înlăturată prin analiza sistematică a pacienților din mediul rural pentru a combate subraportarea acestei patologii mai ales în prezența factorilor de risc [235].

Preponderența proastei aderențe la tratamentul anticoagulant a fost raportată la orășeni explicând rata mai mare a AVC ischemic la aceștia când îi comparăm cu locuitorii din mediul rural care par a fi mai aderenți la tratament dar pentru care rata de AVC ischemic pare a fi similară cu a orășenilor [236, 237]. Există studii care arată o incidență mai mare a AVC la pacienții tineri din mediul rural [238].

FACTORII GENETICI ȘI EPIGENETICI

Afectarea genelor care codifică producerea alanin-glioxilate aminotransferaza asociază pe lângă creșterea incidenței FA și creșterea evenimentelor cardio-embolice cerebrale [156].

CORELAREA COMPLICAȚIILOR NEURO-PSIHICE ALE FIBRILAȚIEI ATRIALE CU PARAMETRII ECOCARDIOGRAFICI UZUALI

Alterarea fracției de ejeție a ventriculului stâng, ca un determinant al insuficienței cardiace, poate fi considerată un factor de risc pentru complicațiile cardio-embolice din FA cât și pentru FA per se. Există informații în literatură care susțin acest aspect determinând de asemenea corelații între supraviețuirea și recuperarea funcționalității la 90 de zile după un AVC ischemic la pacienții cu insuficiență cardiacă. Astfel cu cât deteriorarea funcției sistolice a ventriculului stâng este mai severă cu atât afectarea post AVC ischemic este mai importantă [239-241]. În septembrie 2021 Maryam Hosseini Farahabadi și colaboratorii publică un studiu pe 453 de pacienți cu AVC ischemic internați în decursul a doi ani în care arată că dilatarea AS împreună cu alterarea FEVS este un predictor al FA și a AVC cardio-embolic [242]. Există și păreri care contrazic afirmațiile anterioare. Astfel a fost afirmat faptul că între stadiul disfuncției sistolice a ventriculului stâng sau gradul de severitate al simptomatologiei insuficienței cardiace și riscul de evenimente embolice nu există o corelație [243].

Mai mult scăderea strain-ului de rezervor al AS este util în identificarea pacienților care prezintă FA ocultă, pacienții care prezintă valori ale acestuia $\leq 34,1\%$ fiind la risc pentru dezvoltarea FA [244].

FEVS determinată prin metoda Simpson

Pentru AVC ischemice decelate la examinare prin tomografie computerizată a craniului s-a determinat existența unei semnificații statistice în cazul alterării fracției de ejeție fiind calculat un $p=0.029$ (Chi2 Test).

Atrofia corticală, lacunarismul cerebral, declinul cognitiv, boala Parkinson, vertijul, boala bipolară, sindromul anxios-depresiv, sindromul depresiv nu se asociază semnificativ cu deteriorarea FEVS.

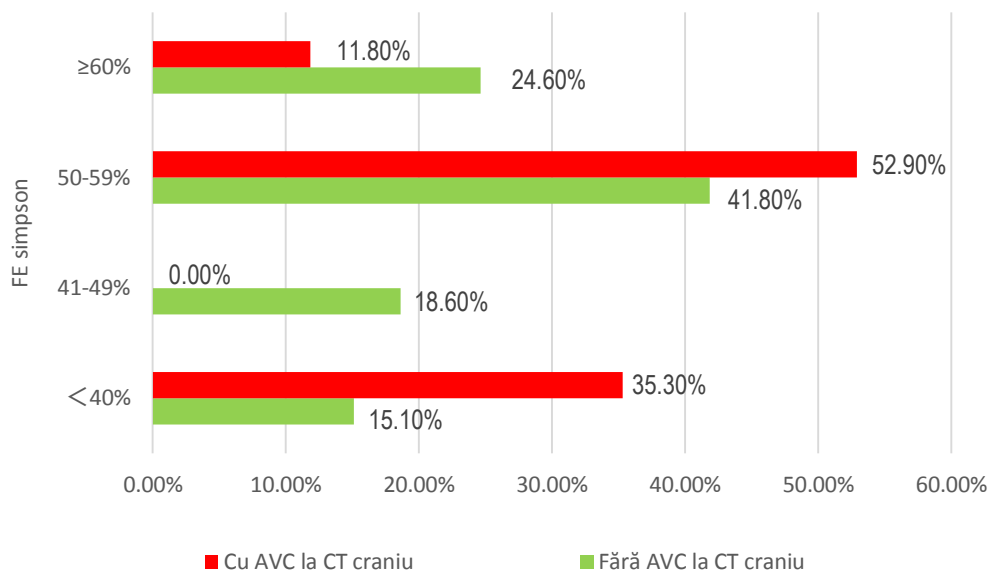


Figura 47. Corelația dintre AVC ischemic decelat la CT cranian și FEVS

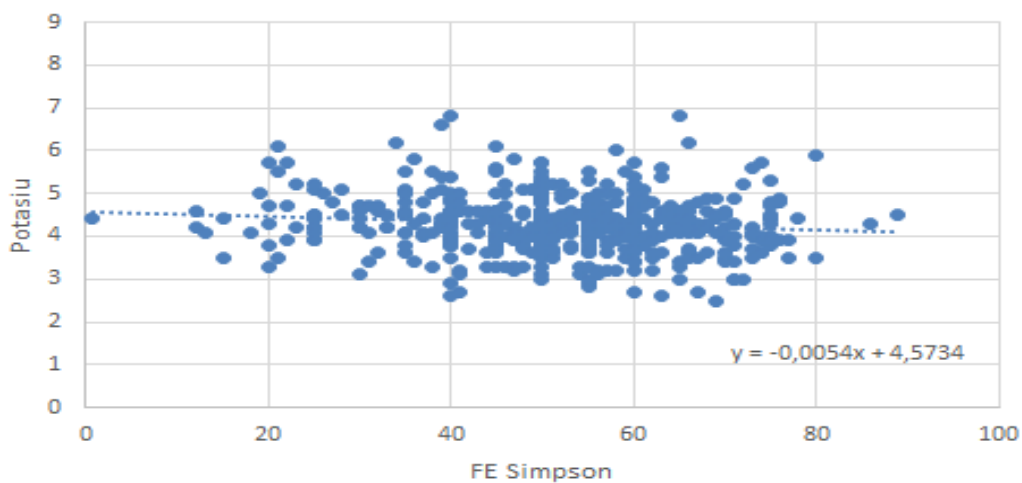


Figura 48. Corelația dintre FEVS și valorile potasiului seric

Determinarea în mod 2D a dimensiunilor pereților ventriculului stâng și cavităților cardiace

Au fost evaluate din punct de vedere al impactului asupra modificărilor neuro-psihice secundare fibrilație atriale dimensiunile septului interventricular (SIV), peretelui posterior al ventriculului stâng (PPVS), atriului stâng (AS), ventriculului drept (VD), diametrului telediastolic al ventriculului stâng (DTD), diametrului telesistolic al ventriculului stâng (DTS), volumului telediastolic al ventriculului stâng (VTD), volumului telesistolic al ventriculului stâng (VTS).

Tabel 13. t-Test pentru AS la pacienții cu lacunarism cerebral

	t-test for Equality of Means						
						95% Confidence Interval of the Difference	
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
AS	-2,545	563	,011	-,4136	,1625	-,7329	-,0944
	-2,046	36,777	,048	-,4136	,2021	-,8233	-,0040

AS - atriul stâng

Tabel 14. Testul t-student pentru DTD, DTS și VTS la pacienții cu FA care acuză vertij

	t-test for Equality of Means						
						95% Confidence Interval of the Difference	
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
DTD	1,719	568	,036	,5908	,3437	-,0843	1,2659
	3,149	559,644	,002	,5908	,1876	,2223	,9593
DTS	2,515	492	,012	,5425	,2157	,1187	,9663
	3,800	386,246	,000	,5425	,1428	,2618	,8232
VTD	1,691	262	,022	12,274	7,261	-2,022	26,571
	1,896	94,330	,021	12,274	6,472	-,576	25,124
VTS	1,380	240	,169	7,358	5,330	-3,143	17,858
	1,649	105,532	,102	7,358	4,461	-1,487	16,202
FE_Simpson	-2,245	532	,025	-3,266	1,455	-6,124	-,408
	-2,223	170,024	,028	-3,266	1,469	-6,167	-,366

DTD – diametrul telediastolic, DTS – diametrul telesistolic, VTD – volumul telediastolic, VTS – volumul telesistolic

Pentru parametrii enunțați nu au fost decelate modificări semnificative statistic decât cu câteva excepții: lacunarismul cerebral analizat cu AS; vertijul analizat cu valorile DTD, DTS, VTD; sindromul anxios-depresiv corelat cu VTD, VTS; depresia corelată cu VD.

Astfel pentru AS valorile acestuia sunt semnificativ crescute pentru cei cu lacunarism cerebral (Test-t nepereche, $p=0.011$).

În cazul pacienților cu FA care acuză vertij au fost obținute următoarele date cu privire la valorile DTD (testul t nepereche, $p=0.002$), DTS (testul t nepereche, $p=0.012$) și VTD (test t nepereche, $p=0.021$) sunt semnificativ scăzute.

Pentru sindromul anxios-depresiv au fost determinate ca fiind semnificativ scăzute valorile VTD (t-test nepereche, $p=0.038$) și pentru VTS (t-test nepereche, $p=0.036$).

Tabel 15. Determinările prin t-test nepereche pentru VTD și VTS la pacienții cu FA și sindrom anxios-depresiv

Parametrul ecografic evaluat	t-test for Equality of Means						
						95% Confidence Interval of the Difference	
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
VTD	1,713	262	,028	15,261	8,910	-2,283	32,804
	2,134	47,881	,038	15,261	7,150	,884	29,637
VTS	1,581	240	,115	10,274	6,497	-2,524	23,073
	1,908	46,050	,036	10,274	5,384	-,564	21,112

VTD – volum telediastolic , VTS – volum telesistolic

Estimarea presiunii sistolice în artera pulmonară

Pentru presiunea sistolică în artera pulmonară (PSAP) estimată ecocardiografic creșterea valorilor acesteia a fost asociată semnificativ statistic pentru pacienții care asociază sindrom anxios-depresiv (test-t nepereche, $p=0.024$).

Tabel 16. Testul-t nepereche pentru valorile PSAP la pacienții cu FA și sindrom anxios-depresiv

Parametrul ecografic evaluat	t-test for Equality of Means						
						95% Confidence Interval of the Difference	
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
PSAP	-2,266	350	,024	-4,703	2,076	-8,785	-,621
	-2,353	60,984	,022	-4,703	1,998	-8,699	-,707

PSAP – presiunea sistolică în artera pulmonară

SCORUL CHA₂DS₂-VASc ȘI COMPLICAȚIILE NEURO-PSIHICE DIN FIBRILAȚIA ATRIALĂ

Pentru lotul analizat în totalitatea lui proporțiile cele mai mari au fost întâlnite pentru valorile de 4 (15,6% dintre pacienți), 5 (21,08%) și 6 (21,89%) ale scorului CHA₂DS₂-VASc, fiind totodată și scorurile cu ponderea cea mai mare a pacienților fără AVC.

Pentru lotul cu FA paroxistică cei mai mulți pacienți au fost încadrați de asemenea în scorul de risc 4 (18,81%), 5 (20,6%), 6 (18,8%) iar pe lângă acești 14,94% au fost încadrați în scorul 3 CHA₂DS₂-VASc. La acest lor de pacienți doar pentru valoarea de 9 a scorului CHA₂DS₂-VASc nu au fost decelați pacienți fără AVC.

În ceea ce privește lotul cu FA permanentă scorul CHA₂DS₂-VASc de 4 a fost întâlnit la 13,98% dintre pacienți, 5 la 21,32% dintre pacienți, 6 la 23,54% dintre pacienți, 7 la 12,46% dintre pacienți. Cu toate acestea la această grupă de pacienți pentru toate valorile de scor CHA₂DS₂-VASc au fost întâlniți pacienți fără AVC.

Prelucrarea statistică a valorilor scorului CHA₂DS₂-VASc legat de complicațiile neuro-psihiice a relevat următoarele date:

- semnificație statistică obținându-se un $p < 0.001$ pentru AVC decelate la examen CT cranian, atrofia corticală, lacunarismul cerebral, declinul cognitiv și boala Parkinson
- $p = 0.01$ pentru relația cu sindromul anxios-depresiv
- $p = 0.039$ în cazul sindromului depresiv
- în ceea ce privește asocierea cu boala bipolară nu a fost obținută semnificație statistică ($p > 0.05$).

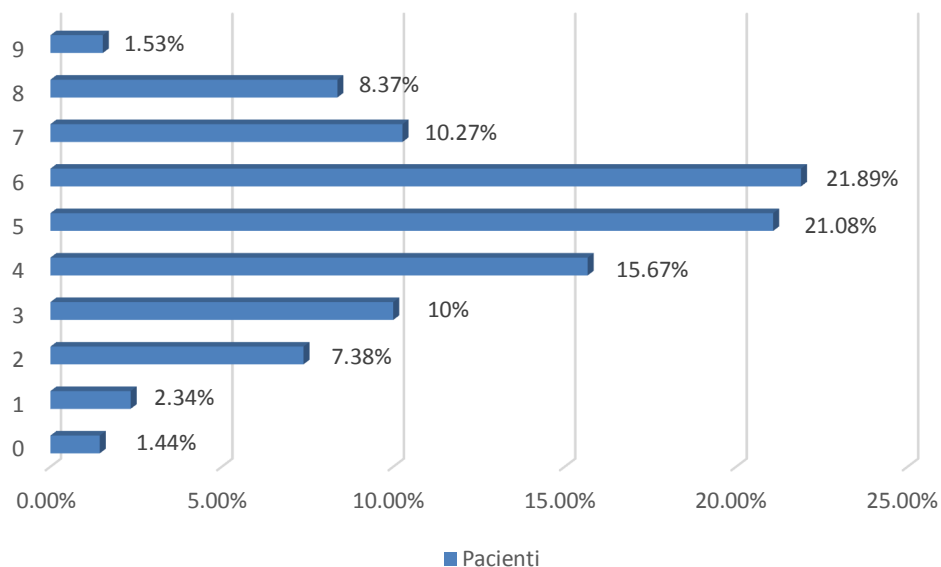


Figura 49. Repartiția pacienților cu FA în funcție de valoarea scorului CHA₂DS₂-VASc

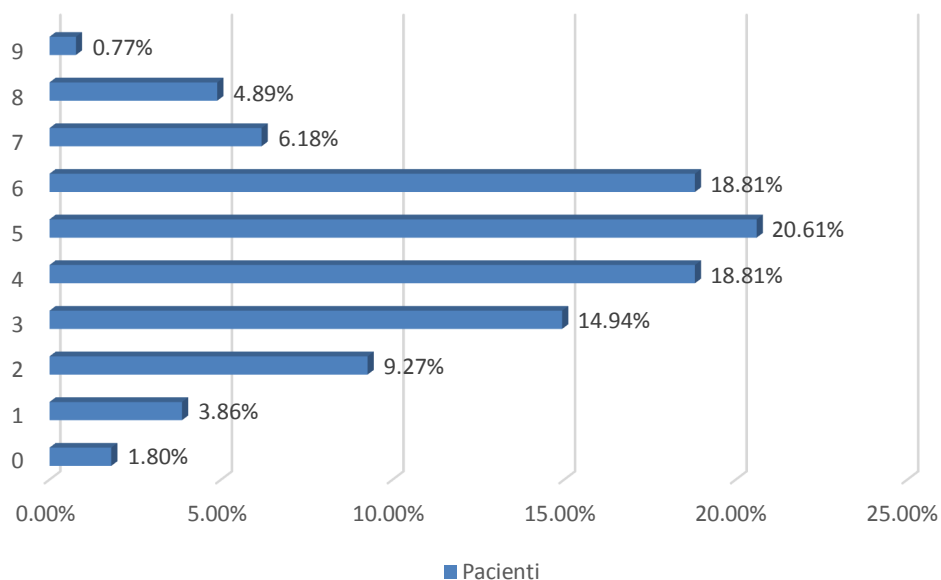


Figura 50. Repartiția pacienților din lotul de FA paroxistică în funcție de valoarea scorului CHA₂DS₂-VASc

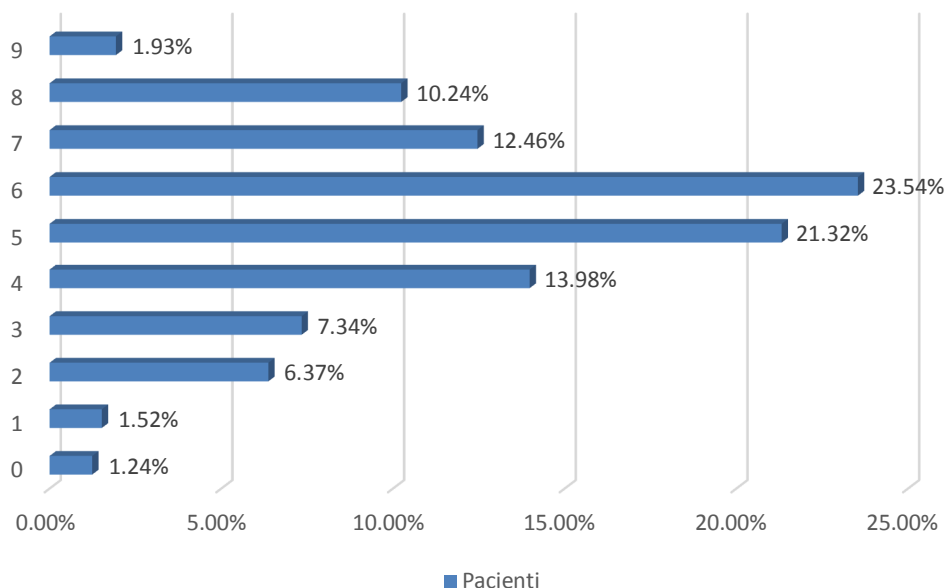


Figura 51. Repartiția cazurilor de FA permanentă în funcție de valoarea scorului CHA₂DS₂-VASc

Corelațiile neparametrice (Spearman, coeficientul de corelație= ρ) au evidențiat următoarele:

- valorile SIV variază în același sens (SIV crescute/scăzute semnificativ pentru CHA₂DS₂-VASc crescut sau scăzut) – corelație directă semnificativă și slabă ($\rho=0.127$, $p=0.002$)
- valorile PPVS variază în același sens (PPVS crescute/scăzute semnificativ pentru CHA₂DS₂-VASc crescut sau scăzut) – corelație directă semnificativă și slabă ($\rho=0.129$, $p=0.002$)
- valorile DTS variază în sens opus cu valorile CHA₂DS₂-VASc, adică DTS sunt crescute/scăzute semnificativ pentru CHA₂DS₂-VASc scăzut/crescut - corelație inversă, semnificativă și slabă, ($\rho=0.118$, $p=0.039$)
- aceeași direcție inversă de variație s-a observat și pentru VTD ($\rho=0.174$, $p=0.005$)
- valorile PSAP variază în același sens cu valorile CHA₂DS₂-VASc - corelație directă, semnificativă și slabă ($\rho=0.122$, $p=0.022$)

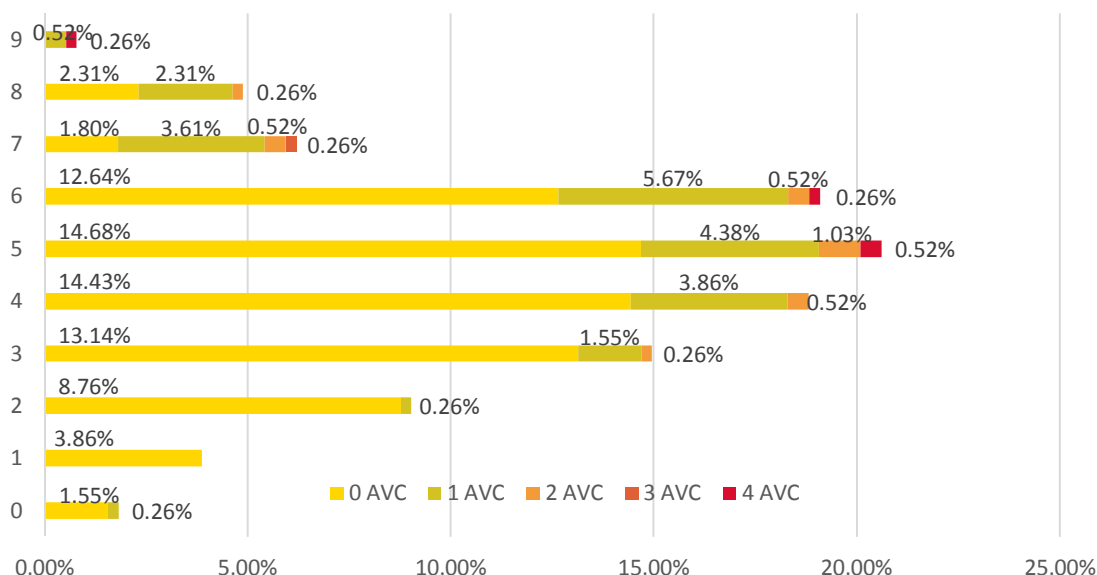


Figura 52. Scorul CHA₂DS₂-VASc și incidența AVC după numărul de AVC pentru lotul pacienților cu FA paroxistică

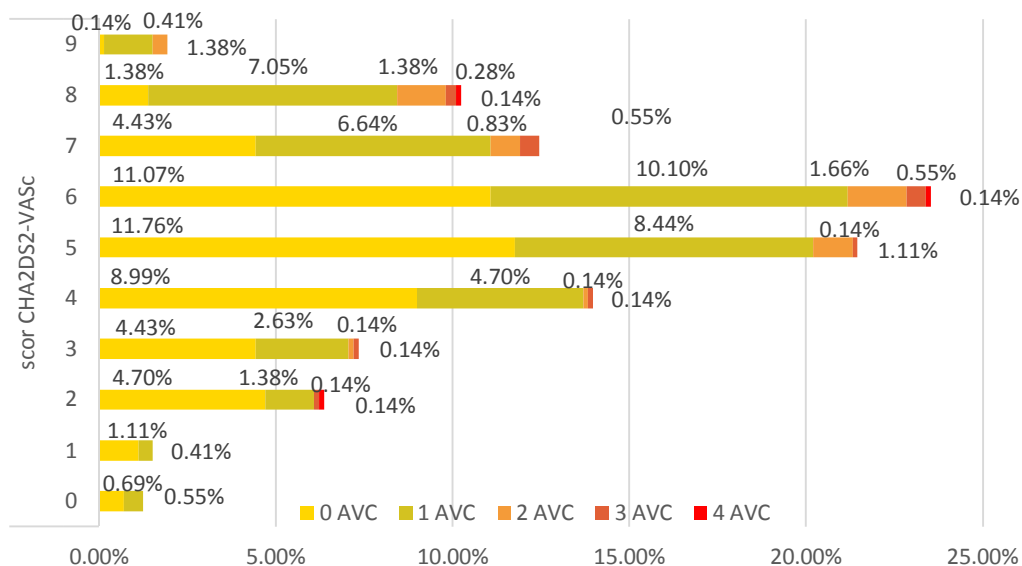


Figura 53. Scorul CHA₂DS₂-VASc corelat cu incidența AVC pe număr de evenimente pentru fiecare pacient din lotul cu FA permanentă

Valorile scorului CHA₂DS₂-VASc calculate pentru pacienții studiului nostru au fost semnificativ crescute la cei care au experimentat cel puțin un AVC comparativ cu cei care nu au avut în evoluția FA evenimente cardio-embolice cerebrale precum și pentru pacienții cu FA permanentă comparativ cu cei cu FA paroxistică.

Tabel 17. Analiza valorilor CHA₂DS₂-VASc la pacienții cu FA complicată cu AVC ischemic

AVC ischemic	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	Mean Rank
Nu	625	4,40	1,754	,070	455,33
Da	485	5,76	1,792	,081	684,58

Valorile CHA₂DS₂-VASc sunt semnificativ crescute pentru pacienții la care FA s-a complicat cu AVC ischemic (test Mann-Whitney, $p < 0.001$).

Tabel 18. Corelația dintre valoarea CHA₂DS₂-VASc și tipul de FA

FA	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	Mean Rank
Permanentă	723	5,27	1,860	,069	603,57
Paroxistică	388	4,48	1,852	,094	467,35

Pentru pacienții cu FA permanentă valorile înregistrate pentru scorul CHA₂DS₂-VASc au semnificativ mai mari decât cele pentru pacienții cu FA paroxistică (test Mann-Whitney, $p < 0.001$).

Folosind analiza regresională logistică a loturilor examinate am putut stabili probabilitatea apariției modificărilor neuro-psihice generând astfel un model matematic de estimare a acestei probabilități (vezi detalierea modelului în partea ce analizează impactul vârstei și al sexului).

Utilizarea acestei formule alături de scorul CHA₂DS₂-VASc poate crește sensibilitatea estimării riscului de apariție al AVC cardio-embolic și va determina o

utilizare adecvată a medicației anticoagulante minimalizând totodată riscul de supraestimare a probabilității apariției evenimentelor hemoragice (situație care stă cel mai adesea la neutilizarea medicației anticoagulante la pacienții vârstnici).

Având în vedere faptul că modele mult mai elaborate de evaluare a riscului cardio-embolic nu au dovedit superioritate în predicția riscului de AVC cardio-embolic în comparație cu scorul CHA₂DS₂-VASc [186] utilizarea acestui model matematic ar putea fi util și din prisma lipsei de costuri suplimentare implicate în determinări biochimice complexe precum și a lejerității folosirii lui în cabinetele medicale.

Asocierea dintre scorul CHA₂DS₂-VASc și predicția AVC ischemic este de asemenea importantă. Cu toate acestea scorul CHA₂DS₂-VASc nu este perfect.

În 2015 un studiu pe populația daneză efectuată de Line Melgaard și colaboratorii [245] a arătat că în cazul pacienților cu insuficiență cardiacă acuratețea predictivă a scorului CHA₂DS₂-VASc este modestă riscul trombo-embolic absolut fiind mai mare la pacienții fără FA comparativ cu cei care aveau FA.

În aceeași direcție merg multe date din literatură. Cel mai recent Andreas Schäfer și colaboratorii publică în august 2021 un review pe tema insuficienței cardiace la pacienții în ritm sinusal și FA atrăgând atenția asupra incidenței crescute a AVC cardio-embolic la pacienții cu insuficiență cardiacă și ritm sinusal [192]. Într-o analiză post-hoc a studiului COMMANDER HF publicată în 2019 de Greenberg și colaboratorii se arată de asemenea beneficiile terapiei anticoagulante în prevenția AVC cardio-embolic la pacienții cu IC și FEVS scăzută chiar și în absența FA însă fără ca această medicație să aibă vreun beneficiu pe agravarea IC [193]. De asemenea autorii aduc în discuție eficiența tratamentului anticoagulant profilactic la acești pacienți lăsând însă deschisă discuția legată de doza de anticoagulant pe care ar trebui să o folosim.

Chiar și în condițiile în care am arătat existența unei incidențe mai mari a prezenței AVC corelate cu scorul CHA₂DS₂-VASc am observat și unele particularități.

Pentru lotul nostru incidența AVC a fost mai mare în clasele de risc intermediare (4-6) însă de asemenea tot în aceste clase a fost observată și un număr mai mare de pacienți fără evenimente cardio-embolice cerebrale.

POT OARE VALORILE SODIULUI SERIC ȘI ALE POTASIULUI SERIC SĂ NE ADUCĂ DATE SUPLIMENTARE?

Cei mai frecvent investigați parametri ai ionogramei serice la pacientul cu fibrilație atrială sunt sodiu și potasiul. Această evaluare este făcută cel mai adesea pentru decelarea și corectarea dezechilibrelor induse de terapia cu diuretice sau de evoluția bolii renale cronice (pentru potasiu).

Consumul crescut de sodiu alimentar este independent asociat cu o creștere a incidenței FA și potențează riscurile aduse de ceilalți factori predispozanți (obezitate, fumat, HTA, vârstă) [246]. Există studii care au evaluat riscul FA corelat cu excreția urinară de sodiu. O asociere în „U” pentru FA a fost găsită pentru bărbați, însă rezultatele pentru sexul feminin nu au avut semnificație statistică [246, 247].

Utilizarea medicației antidepressive, diuretice și activarea sistemului renină-angiotensină este asociată cu niveluri scăzute de potasiu seric [248].

Pe de altă parte prezența unor valori ușor crescute par a avea o oarecare protecție în apariția fibrilației atriale [249].

Pentru sodiul seric informațiile sunt inconsistente la acest moment neputându-se aprecia cu exactitate impactul acestuia asupra genezei fibrilației atriale [249].

Prezența hipopotasemiei este asociată cu o creștere a evenimentelor aritmice atriale (inclusiv fibrilația atrială) și ventriculare [250]. De asemenea prezența ei crește de 10 ori mortalitatea intraspitalicească [251].

În ceea ce privește sodiul seric următoarea corelație cu semnificație statistică a putut fi realizată pentru lotul analizat:

- creșterea acestuia la pacienții cu AVC ischemic decelat la CT cranio-cerebral (test t nepereche, $p=0.007$)

Determinările statistice semnificative pentru metabolismul potasiului seric sunt următoarele:

- la pacienții cu AVC ischemic decelat la examenul CT cranio-cerebral valorile lui sunt scăzute (testul t nepereche, $p=0.037$)
- sindromul anxios-depresiv asociat AVC ischemic prezintă valori scăzute (testul t nepereche, $p=0.002$)
- asocierea depresiei la AVC ischemic relevă de asemenea valori scăzute (testul t nepereche, $p=0.031$)

În studiul nostru valori scăzute ale potasiului seric au fost semnificativ asociate cu fibrilația atrială și AVC ischemic, depresia și sindromul anxios-depresiv. Nu putem însă preciza dacă valoarea aceasta este rezultatul prezenței AVC sau a sindromului anxios-depresiv/depresiv sau dacă hipopotasemia are vreun impact pe apariția sindromului anxios-depresiv/depresiv.

8. BUTURUGA MICĂ RĂSTOARNĂ CARUL MARE SAU CUM BOLILE NEURO-PSIHICE POT INDUCE APARIȚIA FIBRILAȚIEI ATRIALE

Frecvent incriminat în diversele patologii stresul părea în 2017 a nu fi implicat semnificativ statistic în apariția FA incidentale la bărbați, așa cum era raportat de Svensson și colaboratorii. De asemenea stresul cronic părea să aibă același efect asupra riscului de apariție al FA [252].

De asemenea o meta-analiză efectuată de Younghui Fu și colaboratorii publicată în 2020 a ajuns la concluzia că furia, anxietatea și stresul legat de locul de muncă nu pot fi corelate cu riscul crescut de apariție al FA [253]. Observațiile acestora vin să contrazică concluziile enunțate în 2015 de către Torén și colaboratorii care au descoperit, după analiza unui lot de 6035 bărbați, o asociere semnificativă între stresul important la locul de muncă și FA [254].

În 2021 articolul publicat Trudel-Fitzgerald vine să confirme încă o dată faptul că furia și agresivitatea sunt legate de creșterea mortalității prin boli cardiovasculare, citând printre altele și o analiză efectuată de către Eaker și colaboratorii pe un grup de 3873 de persoane care au participat la studiul Framingham și care reușea să stabilească o legătură între comportamentul de tip A, furie respectiv ostilitate și FA la pacienții de sex masculin cu factori de risc cardiovasculari pentru boala coronariană, risc ce a dispărut după controlul factorilor de risc cardiovasculari modificabili [255].

Sindromul stresului post traumatic este însă asociat cu o creștere a incidenței FA de 31% inclusiv la vârste mai tinere comparativ cu cei fără această afecțiune. Aceste concluzii sunt rezultate în urma analizei unui lot de 988090 de veterani de

vârstă tânără și medie, analiză efectuată de Rosman și colaboratorii în anul 2019 [256].

Stresul psihologic este încă insuficient studiat în ceea ce privește implicarea lui în geneza fibrilației atriale. Un studiu publicat în 2021 care a urmărit părinții cu copii născuți în perioada 1973-2014 în Suedia a urmărit impactul produs asupra părinților de decesul unui copil a ajuns la concluzia că părinții care au pierdut un copil au avut un risc cu 15% mai mare de a dezvolta FA [257]. Văduvia în primele 2 săptămâni și la 6 luni de la apariție este asociată cu o creștere semnificativă a tahicardiei supraventriculare pusă pe fondul depresiei ($p=0.04$), anxietății ($p=0.005$) asociind valori crescute ale cortizolului seric ($p=0.03$) însă fără a putea fi legată semnificativ cu furia [258].

Afectul negativ, iar dintre componentele acestuia depresia, și impactul acestuia asupra ritmului cardiac a fost studiat pe un lot de 6664 de pacienți iar concluziile au fost că pacienții cu un scor CES-D (Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale) >16 sau cei care utilizau antidepressive au prezentat un risc mai mare de apariție a FA comparativ cu cei cu un scor CES-D <2 sau fără medicație antidepressivă [259].

9. ELEMENTE DE TERAPIE

Există diferențe importante în ceea ce privește abordările terapeutice ale FA între diversele regiuni, cel mai adesea plecând de la considerentul financiar [260].

Aceste diferențe se traduc mai ales prin afectarea capacități funcționale și a calității vieții pacienților la care terapia a fost incapabilă să realizeze cele mai mari deziderate ale ei pentru acești pacienți și anume restabilirea ritmului sinusal și împiedicarea emboliei cerebrale cu apariția secundară a unui AVC ischemic sau hemoragic important și invalidant sau a mai multor AVC ischemice mici al căror răsunet ulterior va fi instalarea demenței.

Dacă până în urmă cu nu mai mult de 10 ani cutumele terapeutice nu arătau beneficii pentru controlul ritmului față de controlul frecvenței [261] iar tratamentul antiaritmie era recomandat doar FA inaugurală sau a celei instabile hemodinamic studiile recente privitoare la mecanismele electrofiziologice au demonstrat auto-întreținerea FA prin remodelări structurale și electrofiziologice și astfel beneficii majore pe termen lung prin controlul ritmului cardiac [42].

În 2015 Hayden D K și colaboratorii publică o analiză a mortalității prin AVC, a recurenței AVC și a prescrierii de medicamente pentru prevenția secundară a AVC corelat cu prezența FA. În acest studiu supraviețuirea la 5 ani a fost de 39,2% (CI 31,5-46,8). De asemenea insuficiența cardiacă congestivă, sexul feminin, diabetul zaharat, AVC în antecedente, AIT, tromboembolismul dar și INR-ul subterapeutic ($<2,0$) sunt independent asociate cu creșterea mortalității la 5 ani. Folosirea statinelor a fost asociată cu o îmbunătățire a supraviețuirii (HR 0,52, $p=0.005$) [262].

Ghidul ESC din 2020 cu privire la Managementul Fibrilației Atriale aduce o nouă abordare a terapiei fibrilației atriale, abordare foarte bine sintetizată prin imaginea centrală a abordării pacientului cu FA.

TRATAMENTUL ANTICOAGULANT

Riscul embolic al FA este evaluat prin scorul CHA₂DS₂-VASc (C-insuficiență cardiacă congestivă, H-hipertensiune arterială, A-vârsta peste 75ani, D-diabet zaharat, S-accident vascular cerebral, V-boli vasculare, A-vârsta între 65-74ani, Sc-sexul feminin) ≥ 1 la bărbați sau ≥ 2 la femei impune inițierea medicației anticoagulante cu scopul prevenirii evenimentelor cardio-embolice.

Dacă tratamentul anticoagulant cronic oral (ACO) și-a dovedit importanța în prevenirea AVC ischemic nu la fel stau datele problemei pentru eficiența în prevenirea demenței la pacienții cu FA. Există studii care arată clar legătura dintre demență și FA la pacienții care nu au avut niciun AVC embolic.

Astfel în 1998 era publicată o analiză efectuată de Kilander și colaboratorii pe un lot de 952 de bărbați cu vârsta cuprinsă între 69 și 75 de ani ce trăiau în Uppsala, Suedia, care arăta o asociere între FA și disfuncția cognitivă în absența AVC, HTA și a diabetului zaharat însă ridică necesitatea efectuării de studii suplimentare pentru a vedea dacă tratamentul optimal al FA poate preveni sau încetini instalarea declinului cognitiv și al demenței. Aceste rezultate au fost preluate și rafinate în studii ulterioare [263].

Asocierea varfarinei la tratamentul standard al pacienților cu fibrilație atrială a fost urmată de reducerea riscului de demență la pacientul cu FA [264] însă există și studii care nu arată beneficii suplimentare față de administrarea de aspirină printre care și cel al lui Mavaddat și colaboratorii care în 2014 au urmărit pentru 2,7 ani pacienți care au primit fie aspirină fie varfarină [265].

Dacă este să comparăm varfarina cu anticoagulante non-vitamină K există date care arată o inferioritate a acestora în ceea ce privește reducerea riscului de apariție a demenței [266].

Utilizarea dabigatranului în asociere cu cilostazolul a demonstrat beneficii suplimentare în scăderea riscului de apariție a demenței [267], iar asocierea de donepezil la cilostazol pare a avea efecte importante în ameliorarea demenței comparativ cu donepezilul în monoterapie [268].

Tratamentul cu anticoagulante orale directe (DOAC) la persoanele obeze având greutatea mai mare de 120kg capătă amploare tot mai mulți medici începând să le prescrie acestor pacienți în detrimentul varfarinei, schimbându-se astfel paradigmele tratamentului anticoagulant oral [269].

În prevenția secundară a AVC ischemic anticoagulantele orale și-au dovedit eficiența într-o multitudine de studii indiferent de preparatul folosit [270-274].

Bolile arteriale periferice și boala coronariană sunt două entități patologice asociate frecvent FA permanentă adăugând un risc crescut de AVC ischemic în prezența FA dar și cu un risc mai crescut de hemoragie pe fondul tratamentului asociat anticoagulant și antiagregant plachetar. Asocierea terapeutică este găsită în diverse studii cu un risc crescut de hemoragii intra craniene dar în comparație cu tipul de anticoagulant diferențele găsite în favoarea anticoagulantelor directe comparativ cu varfarina nu au fost semnificative statistic [275, 276]. Există și date care ar arăta o creștere a riscului de sângerare în cazul asocierii de antiagregant plachetar și rivaroxaban comparativ cu asocierea antiagregantului plachetar cu antivitaminele K ($p=0.037$) [277].

Raportul risc-beneficiu nu este încă pe deplin stabilit în ceea ce privește tratamentul ACO la pacienții cu FA care necesită hemodializă cronică. Astfel asocierea tratamentului ACO cronic pare să asocieze o creștere a riscului hemoragic

fără a aduce beneficii în ameliorarea riscului trombotic sau a mortalității de orice cauză într-un studiu publicat de López-Gutiérrez și colaboratorii [195]. Pe de altă parte Lin și colaboratorii au prezentat rezultatele studiului lor retrospectiv desfășurat pe parcursul a 9 ani și care a cuprins peste 2300 de pacienți cu FA și BCR stadiul 4 și 5 tratați cu dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban sau antitrombine K demonstrând scăderea riscului trombo-embolic sistemic, raportând o superioritate a apixabanului la acești pacienți [278]. Mai mult tratamentul cu antivitamine-K pare a fi asociat cu o creștere a mortalității pacienților cu FA și BCR cu cât valoarea eRFG este mai mică [194]. Chiar și în cazul apariției unui eveniment hemoragic major la acești pacienți riscul crescut de evenimente cardio-embolice face imperioasă instituirea cât mai repede posibil a tratamentului ACO cu ajustarea corespunzătoare a dozei de anticoagulant oral folosit [101].

Pentru lotul analizat de noi am putut stabili aceleași corelații în ceea ce privește riscul de apariție al AVC ischemic la pacientul cu FA permanentă. Asocierea la acești factori a obezității și a vârstei înaintate, așa cum reiese și din literatura de specialitate [279-281], trebuie să determine o mult mai mare atenție prevenției primare a AVC cu medicația anticoagulantă. Chiar dacă per ansamblu diferențele în ceea ce privește eficacitatea prevenției AVC cardio-embolic și a emboliilor sistemice nu sunt diferențe notabile între anticoagulantele antivitamină K și cele non antivitamină K diferențele sunt ușor în favoarea ultimelor în ceea ce privește complicațiile hemoragice [274, 282-285]

În studiul nostru 7 pacienți (4 bărbați și 3 femei) cu FA permanentă au prezentat AVC hemoragic în condițiile în care tratamentul anticoagulant a fost prezent la 4 dintre ei (tratament cu anti vitamină K) ceilalți fiind doar sub tratament antiagregant plachetar. BCR de rinichi este prezentă astfel: 3 pacienți BCR stadiul 2, 2 pacienți BCR stadiul 3a, unul BCR stadiul 3b și unul BCR stadiul 5. Dintre aceștia 3 pacienți de sex masculin prezintă sindrom coronarian cronic iar unul dintre aceștia

asociază boală arterială periferică. Pacientul fără boală arterială periferică prezintă un scor HASBED=5, o BCR în stadiul 2, nu este anticoagulat și a suferit 2 AVC hemoragice. Cel de-al doilea pacient asociază ambele patologii, este anticoagulat cu antivitamină K (cu INR controlat), scor HASBLED=6, o BCR stadiul 3a. Având în vedere aspectele semnalate în studiul nostru putem concluziona că rata de hemoragie intracraniană nu se corelează cu tratamentul anticoagulant.

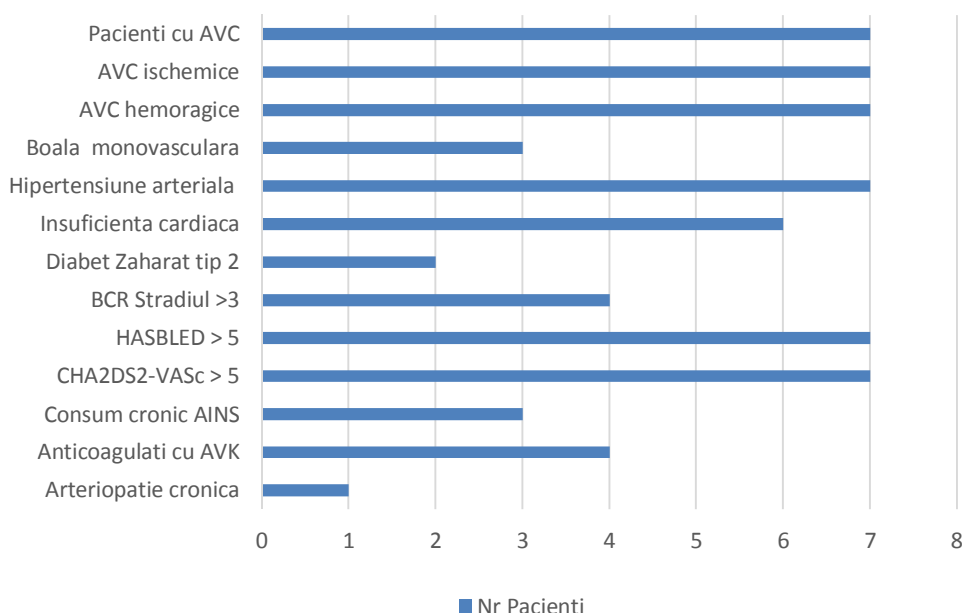


Figura 54. Comorbiditățile pacienților care au suferit AVC hemoragic

Beneficiul tratamentului anticoagulant la pacienții cu FA pentru prevenirea accidentului vascular cerebral cardio-embolic rămâne încă incert. Ballegaard și colab prin realizarea unui studiu retrospectiv pe pacienții cu BCR în stadiu avansat de evoluție au ajuns la concluzia că administrarea tratamentului anticoagulant oral cronic la acești pacienți s-a asociat la 1 an cu o scădere a riscului de evenimente trombo-embolice [99].

Pe de altă parte un alt studiu desfășurat în perioada 2016-2020 a ajuns la concluzia că doar 5,8% dintre pacienții cu FA și boală cronică de rinichi nu au tratament cu

anticoagulante orale cel mai adesea pe baza riscului de sângerare foarte mare, acești primind totuși tratament antiagregant plachetar [286].

Tratamentul cu CPAP al pacienților cu SAOS și FA utilizând rivaroxaban pare a fi mai eficient decât warfarina în ceea ce privește incidența sângerărilor cerebrale [287].

Utilizarea edoxabanului nu asociază o creștere a evenimentelor adverse când este comparat cu warfarina dacă a fost administrat la pacienții cu afectare hepatică [230].

CONTROLUL RITMULUI CARDIAC

Controlul ritmului cardiac este un obiectiv prioritar al tratamentului fibrilației atriale cu atât mai mult cu cât cele mai importante beneficii vin din partea creșterii calității vieții prin ameliorarea simptomatologiei [6].

Unul dintre cele mai recente trialuri clinice care a dorit să demonstreze superioritatea controlului ritmului cardiac față de tratamentul uzual al FA a fost oprit prematur datorită demonstrării eficienței controlului ritmului cardiac. Acest studiu este Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial (EAST-AFNET 4) [288].

Ablația pe în fibrilația atrială pare să aibă rezultate pozitive atât în ceea ce privește durata scursă până la prima recurență cât și în ceea ce privește mortalitatea de orice cauză cât și necesitatea spitalizării [289]. Un alt aspect extrem de important este legat de îmbunătățirea funcției ventriculare mai ales dacă fibroza ventriculară este absentă [290].

Pentru persoanele vârstnice polemica dintre restaurarea ritmului sinusal sau menținerea FA cu controlul frecvenței ventriculare este departe de a se termina deoarece există studii care arată beneficii pentru fiecare dintre aceste abordări [291].

CONTROLUL FRECVENȚEI CARDIACE

Controlul frecvenței ventriculare este un obiectiv important la pacientul cu fibrilație atrială permanentă.

Utilizarea digoxinului la pacientul cu insuficiență cardiacă și FA pare să aibă multiple beneficii. Printre cele mai importante sunt îmbunătățirea performanței cognitive. Mecanismul care stă la baza acestui rezultat pare să fie creșterea eliberării și a recaptării de neurotransmițători implicați în performanța cognitivă [263, 292].

Utilizarea tratamentului beta-blocant la pacientul cu FA fără insuficiență cardiacă nu pare să aducă prea multe beneficii spre deosebire de pacientul cu FA și insuficiență cardiacă unde beneficiile pe mortalitate sunt importante. Utilizarea beta-blocantelor pare să nu reducă mortalitatea în cazul pacienților cu IC cu fracție de ejeție redusă, existând opinii pentru a nu folosi de primă intenție beta-blocantul în obținerea controlului frecvenței ventriculare [293]. Pe de altă parte există dovezi că beta-blocantele sunt asociate cu reducere semnificativă a mortalității de orice cauză fără a influența însă rata reinternărilor [294-296].

Blocantele canalelor de calciu nondihidropiridinice (verapamil, diltiazem) par să aibă un efect mai bun pe îmbunătățirea simptomatologiei comparativ cu beta-blocantele însă trebuie să nu uităm faptul că sunt contraindicate în insuficiența cardiacă cu FEVS scăzută [297]. De asemenea există unele studii care arată că folosirea acestor preparate păstrează sau îmbunătățește capacitatea la efort și scade valoarea NT-proBNP spre deosebire de tratamentul cu metoprolol sau carvedilol [298].

INTERNAREA ÎN SPITAL A PACIENȚILOR CU FIBRILAȚIE ATRIALĂ

Pentru perioada analizată în cadrul studiului nostru proporția reinternărilor este de aproximativ o treime din totalul prezentărilor pentru FA.

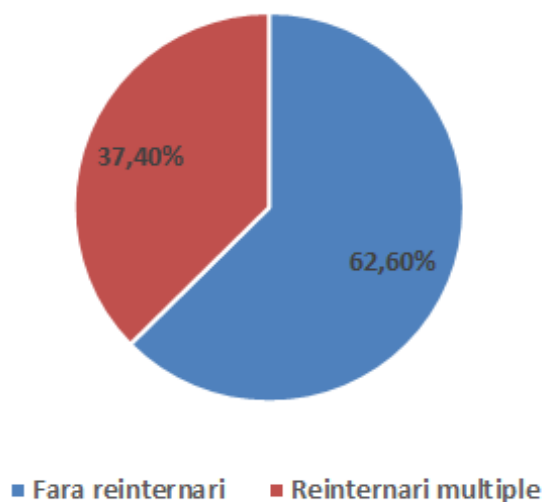


Figura 55. Proportia reinternărilor pentru FA în lotul analizat

Pentru studiul nostru însă nu au fost analizate decât datele aferente primei prezentări cu FA în perioada analizată deoarece proporția pacienților cu internări multiple este nesemnificativ crescută în lotul cu FA permanentă (Chi2 test, $p=0.541$).

Valorile vârstelor și ale numărului de zile de spitalizare nu urmează o distribuție normală ($p<0.001$) de aceea testele de semnificație care se vor aplica acestor variabile vor fi neparametrice.

De asemenea se poate observa că vârsta este semnificativ crescută în cazul pacienților din lotul cu FA permanentă (test Mann-Whitney, $p<0.001$), însă numărul de zile de internare este nesemnificativ crescut în cazul pacienților cu FA permanentă (test Mann-Whitney, $p=0.456$).

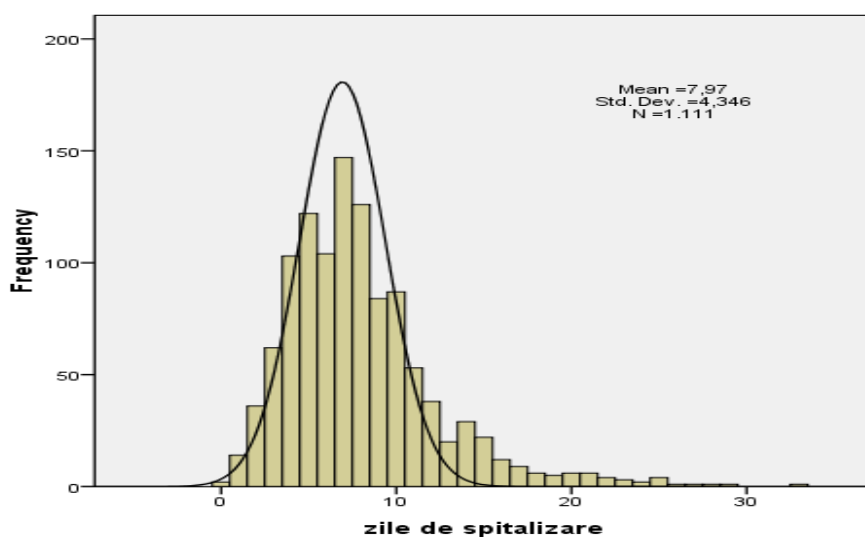


Figura 56. Histograma valorilor numărului de zile de spitalizare

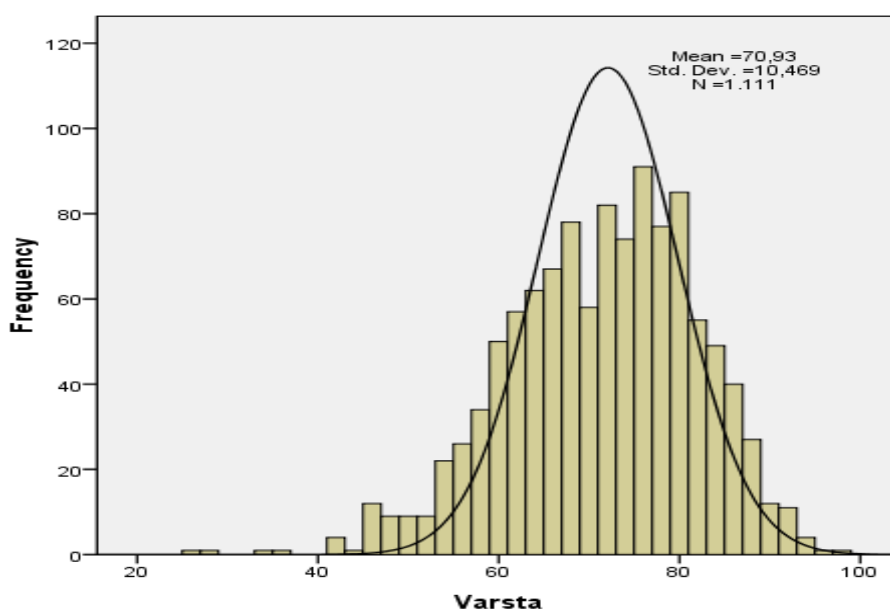


Figura 57. Histograma valorilor vârstei pacienților

În ceea ce privește mortalitatea intraspitalicească pentru lotul analizat a fost decelată o rată mai mare a decesului la pacienții cu FA permanentă (Chi2 test, $p < 0.001$, OR=4.18 și 95%CI=2.13 la 8.20) comparativ cu pacienții internați pentru FA paroxistică.

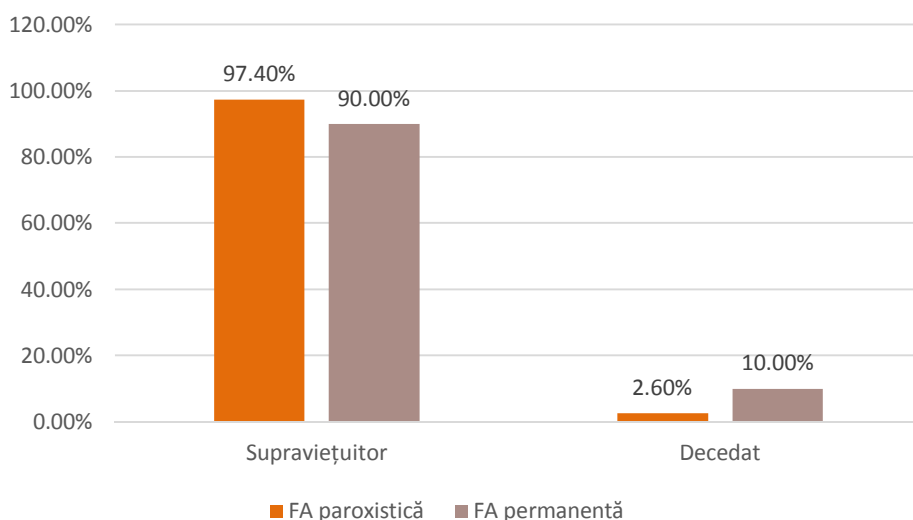


Figura 58. Rata decesului intraspitalicesc pentru pacienții după tipul de FA

Pe parcursul spitalizării pacienților din lotul nostru au fost înregistrate 97 de decese din care 86 la pacienții cu FA permanentă și 11 la pacienții cu FA paroxistică.

Analiza statistică realizată pentru rata decesului pe parcursul internării a arătat că nu sunt diferențe semnificative statistic între decesul pacienților din lotul cu FA permanentă și cel al pacienților din lotul cu FA paroxistică (testul Log Rank Mantel-Cox, $p=0.303$).

Tabel 19. Media și media supraviețuirii pacienților în cele două loturi

Tipul de FA	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
paroxistică	24,500	7,795	9,222	39,778	9,000	10,277	,000	29,144
permanentă	33,819	3,615	26,733	40,906	24,000	2,353	19,387	28,613
Toți pacienții	32,683	3,316	26,183	39,183	24,000	2,709	18,690	29,310

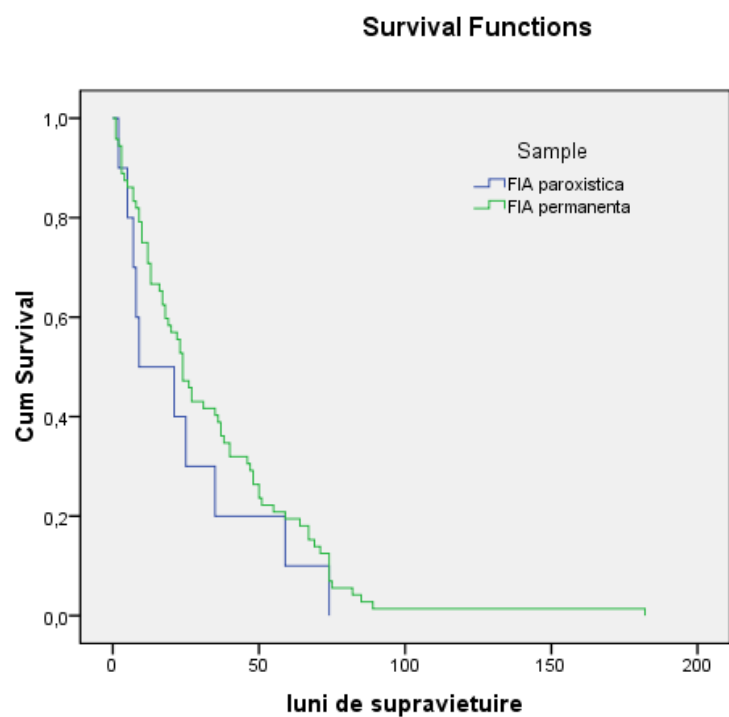


Figura 59. Curbele Kaplan-Maier de supraviețuire, comparative, după tipul de FA

10. EPILOG

Legătura inseparabilă dintre inimă și creier nu trebuie omisă niciodată iar abordarea interdisciplinară a patologiei cardio-cerebrale este cheia calității vieții pacienților ambelor specialități medicale (cardiologie și neurologie/psihiatrie).

Cardiologul trebuie să cunoască complicațiile neurologice ale bolilor cardiace iar neurologul trebuie să cunoască sursele cardiace ale bolilor neurologice.

La pacienții cu fibrilație atrială tratamentul anticoagulant asociat încercărilor de control al ritmului cardiac, iar dacă acest aspect nu este realizabil, și/sau al frecvenței cardiace poate încetini evoluția nefastă din punct de vedere neurologic al pacientului prin întârzierea cât mai mult a instalării demenței.

Controlul oprim al factorilor de risc ai fibrilației atriale pare a fi al patrulea pilon al tratamentului pacienților cu fibrilație atrială [299]. Ceilalți piloni de căpătâi sunt tratamentul anticoagulant, controlul ritmului iar dacă acesta nu poate fi obținut intervine controlul frecvenței ventriculare.

Pacienții cu fibrilație atrială care au experimentat în evoluția lor un accident vascular cerebral (indiferent dacă acesta este ischemic tranzitor, hemoragic sau ischemic) necesită monitorizare atentă pentru a putea amenda terapeutic manifestările deteriorării cognitive însă și mai important necesită regândirea schemelor terapeutice pentru controlarea eficientă a celorlalți factori de risc.

Evaluarea cardiologică este necesară la pacienții cu patologie neurologică a cărui substrat nu a fost încă elucidat. Efectuarea ecografiei cardiace pentru detectarea eventualelor surse emboligene este o necesitate. Monitorizările Holter EKG pentru 24-72 ore sau chiar mai îndelungate sau repetate poate descoperi originea aritmică a acestora.

Diagnosticul de AVC criptogen ar trebui să fie o ultimă variantă a cărei folosire să fie făcută după intense încercări de documentare aritmică a accidentului vascular mai ales în prezența unor manifestări mult bagatelizate ca vertijul, cefalee sau chiar depresia.

Monitorizarea periodică prin înregistrare Holter EKG/24 de ore la pacienții cu insuficiență cardiacă este necesară pentru documentarea episoadelor de FA paroxistică și inițierea tratamentului anticoagulant cu scopul prevenirii AVC ischemic. Chiar și în absența decelării de FA la monitorizarea Holter EKG/24 de ore pacienții cu IC cu fracție de ejeție scăzută pot beneficia de reducerea incidenței AVC cardio-embolic sub tratament anticoagulant.

Evaluarea neurologică alături de imagistica cerebrală de înaltă sensibilitate trebuie să devină o rutină la pacienții cu patologie cardiacă generatoare de emboli (chiar dacă nu este vorba de fibrilație atrială) cu scopul realizării prevenției secundare sau terțiare optime cu medicație anticoagulantă.

Folosirea medicației anticoagulante trebuie să intre în rutina medicului clinician indiferent de specialitatea acestuia, iar frica de efectele adverse hemoragice ale acestei medicații nu trebuie exagerată.

Limitările acestui studiu sunt date de:

- caracterul retrospectiv, fiind analizate datele așa cum au fost ele obținute pe parcursul internării fără a avea o procedură standardizată de evaluare și tratament a pacienților cu fibrilație atrială la nivelul Clinicii
- lipsa investigațiilor imagistice cranio-cerebrale de înaltă sensibilitate efectuate de rutină pacienților cu fibrilație atrială poate sta la baza omiterii de accidente vasculare cerebrale asimptomatice

- efectuarea în regim de urgență a CT cerebral este cea mai utilizată metodă imagistică cranio-cerebrală însă sensibilitatea acesteia este limitată în decelarea microhemoragiilor cerebrale, leucoarariozei cerebrale

BIBLIOGRAFIE

1. Vieira SS BM, Ferreira NMLA, Dupas G. 2012;25(n.spe 2):82-8. Discovery of hearing impairment by the family: seeing an idealized future collapse. Acta Paul Enferm. 2012;25 (n. spe 2):6.
2. Oliveira YCA CA, Costa GMC, França ISX. 2015 [cited 2016 Oct 10];9(2):957-64. . Communication between health professionals-deaf people: an integrative review. J Nurs UFPE On line [Internet]. 2015;9(2):8.
3. Camm A John LT, Maurer Gerald, Serruys Patrick (edited by). The ESC textbook of Cardiovascular Medicine, third edition. 3 ed. Oxford: Oxford University Press; 2019 2019. 2019-252 p.
4. Eysenck W, Saba M. Rhythm Control in Heart Failure Patients with Atrial Fibrillation. Arrhythm Electrophysiol Rev. 2020;9(3):161-6.
5. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. Circulation research. 2017;120(9):1501-17.
6. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. European Heart Journal. 2020;42.
7. Wang A, Green JB, Halperin JL, Piccini JP, Sr. Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2019;74(8):1107-15.
8. Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RHM, Mosenzon O, Kuder JF, Murphy SA, et al. Effect of Dapagliflozin on Atrial Fibrillation in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Insights From the DECLARE-TIMI 58 Trial. Circulation. 2020;141(15):1227-34.
9. Ghidurie ESC - Medicina Cardiovasculara - Compendiu de Ghiduri ESC Prescurtate 2021: Societatea Română de Cardiologie; 2021 [cited 2021 01 octombrie]. Available from: https://www.cardiportal.ro/wp-content/uploads/2021/09/Comp-ESC_2021.pdf.
10. Top 10 causes of death [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>].
11. World Bank Country and Leadind Groups [Available from: <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519>].
12. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. Circulation. 2014;129(8):837-47.
13. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2011;4(3):313-20.

14. Salinas-Martínez R, de Bie J, Marzocchi N, Sandberg F. Detection of Brief Episodes of Atrial Fibrillation Based on Electrocardiomatrix and Convolutional Neural Network. *Front Physiol.* 2021;12:673819.
15. Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF, Hernandez AF, Walkey AJ, Benjamin EJ, et al. Clinical course of atrial fibrillation in older adults: the importance of cardiovascular events beyond stroke. *Eur Heart J.* 2014;35(4):250-6.
16. Chugh SS, Roth GA, Gillum RF, Mensah GA. Global burden of atrial fibrillation in developed and developing nations. *Glob Heart.* 2014;9(1):113-9.
17. Snelgrove JW, Alera JM, Foster MC, Bett KCN, Bloomfield GS, Silversides CK, et al. Prevalence of Rheumatic Heart Disease and Other Cardiac Conditions in Low-Risk Pregnancies in Kenya: A Prospective Echocardiography Screening Study. *Glob Heart.* 2021;16(1):10.
18. Mulugeta T, Kumela K, Chelkeba L. Clinical, Echocardiographic Characteristics and Management Practices in Patients with Rheumatic Valvular Heart Disease. *Open Access Rheumatol.* 2020;12:233-9.
19. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res.* 2017;120(9):1501-17.
20. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal.* 2016;37(38):2893-962.
21. Valentin Fuster JN, Robert A. Harrington, Zubin J. Eapen. Hurst's the heart. In: Valentin Fuster JN, Robert A. Harrington, Zubin J. Eapen, editor. *Hurst's the heart.* 1. 14th ed: McGraw-Hill Education; 2017. p. 19-52.
22. Bennett DA, Krishnamurthi RV, Barker-Collo S, Forouzanfar MH, Naghavi M, Connor M, et al. The global burden of ischemic stroke: findings of the GBD 2010 study. *Glob Heart.* 2014;9(1):107-12.
23. Barker-Collo S, Bennett DA, Krishnamurthi RV, Parmar P, Feigin VL, Naghavi M, et al. Sex Differences in Stroke Incidence, Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years: Results from the Global Burden of Disease Study 2013. *Neuroepidemiology.* 2015;45(3):203-14.
24. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim Y-H, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *EP Europace.* 2017;20(1):157-208.
25. Charitos EI, Stierle U, Ziegler PD, Baldewig M, Robinson DR, Sievers H-H, et al. A Comprehensive Evaluation of Rhythm Monitoring Strategies for the Detection of Atrial Fibrillation Recurrence. *Circulation.* 2012;126(7):806-14.
26. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373-498.
27. Wineinger NE, Barrett PM, Zhang Y, Irfanullah I, Muse ED, Steinhubl SR, et al. Identification of paroxysmal atrial fibrillation subtypes in over 13,000 individuals. *Heart Rhythm.* 2019;16(1):26-30.

28. De With RR, Erküner Ö, Rienstra M, Nguyen BO, Körver FWJ, Linz D, et al. Temporal patterns and short-term progression of paroxysmal atrial fibrillation: data from RACE V. *Europace*. 2020;22(8):1162-72.
29. Lubitz SA, Moser C, Sullivan L, Rienstra M, Fontes JD, Villalon ML, et al. Atrial fibrillation patterns and risks of subsequent stroke, heart failure, or death in the community. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(5):e000126.
30. Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, Go AS, Kalman JM, Narayan SM, et al. Lone Atrial Fibrillation: Does it Exist? *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(17):1715-23.
31. Lip GYH, Collet JP, Caterina Rd, Fauchier L, Lane DA, Larsen TB, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *EP Europace*. 2017;19(11):1757-8.
32. Reissenberger P, Serfözö P, Piper D, Juchler N, Glanzmann S, Gram J, et al. Determine atrial fibrillation burden with a photoplethysmographic mobile sensor: the atrial fibrillation burden trial: detection and quantification of episodes of atrial fibrillation using a cloud analytics service connected to a wearable with photoplethysmographic sensor. *European Heart Journal - Digital Health*. 2023;4(5):402-10.
33. Potpara TS, Lip GYH, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Van Gelder IC, Heidbuchel H, et al. The 4S-AF Scheme (Stroke Risk; Symptoms; Severity of Burden; Substrate): A Novel Approach to In-Depth Characterization (Rather than Classification) of Atrial Fibrillation. *Thromb Haemost*. 2021;121(3):270-8.
34. Suenari K, Chao TF, Liu CJ, Kihara Y, Chen TJ, Chen SA. Usefulness of HATCH score in the prediction of new-onset atrial fibrillation for Asians. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(1):e5597.
35. Aydın S, Aksakal E. The Role of HATCH Score in the Prediction of Ischemic Cerebrovascular Events in Patients with Heart Failure and Atrial Fibrillation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2024;30:10760296241227935.
36. Gu Z, Jiao J, Shen Y, Ding X, Zhu C, Li M, et al. A Simple Score to Predict New-onset Atrial Fibrillation After Ablation of Typical Atrial Flutter. *Can J Cardiol*. 2024.
37. Wu J, Nadarajah R, Nakao YM, Nakao K, Arbel R, Haim M, et al. Risk calculator for incident atrial fibrillation across a range of prediction horizons. *American Heart Journal*. 2024.
38. Biccirè FG, Tanzilli G, Prati F, Sammartini E, Gelfusa M, Celeski M, et al. Prediction of new onset atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention using the C2HEST and mC2HEST scores: A report from the multicenter REALE-ACS registry. *International Journal of Cardiology*. 2023;386:45-9.
39. Kirchhof P, Lip GYH, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options—a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *EP Europace*. 2011;14(1):8-27.

40. Gerhard Hindricks* TP, Nikolaos Dagres, Elena Arbelo, Jeroen J. Bax, Carina Blomstro m-Lundqvist, Giuseppe Boriani, Manuel Castella, Gheorghe-Andrei Dan, Polychronis E. Dilaveris, Laurent Fauchier, Gerasimos Filippatos, Jonathan M. Kalman, Mark La Meir, Deirdre A. Lane, Jean-Pierre Lebeau, Maddalena Lettino, Gregory Y. H. Lip, Fausto J. Pinto, G. Neil Thomas, Marco Valgimigli, Isabelle C. Van Gelder, Bart P. Van Putte, Caroline L. Watkins. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Supplementary Data [Available from: https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/eurheartj/42/5/10.1093_eurheartj_ehaa612/3/ehaa612_supplementary_data.pdf?Expires=1629475752&Signature=kGhLjuMsKWF6KV V1fmivOpkdQ0LjMyn2epMoaoM8xkrrFh3OIIvdxl7oOxGnER-rRuN2H2ZhVTY1VK9j3HsZsYslznXMEtMnVJ~yxDg3pB3TLCzR5hr5fg6FilfLNmx82 Vd5hXzF30woprzQ0zvFd5YYk8BdSzcUYI~2Fkfbh-wrISzNgoa~CrRqshNxm-fFBrBplTFItx-Q1OgrIbWxmTqP7cbI0KK5DR1qBBRBeqw-9mnaoJpz2xfGGeEiGCVPRVPpnH1HaNpSYogFMoeCTpK~kYIH1yPSY4whr93TusgPy1ggm2Mxdsp846H4X9tGTgGTvBgO2W7q6mTwTLxnxw_&Key-Pair-Id=APKAIE5G5CRDK6RD3PGA].
41. Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-16.
42. Freedman B, Kamel H, Van Gelder IC, Schnabel RB. Atrial fibrillation: villain or bystander in vascular brain injury. *Eur Heart J Suppl*. 2020;22(Suppl M):M51-M9.
43. Wild RA, Hovey KM, Andrews C, Robinson JG, Kaunitz AM, Manson JE, et al. Cardiovascular disease (CVD) risk scores, age, or years since menopause to predict cardiovascular disease in the Women's Health Initiative. *Menopause*. 2021;28(6):610-8.
44. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2020;42(5):373-498.
45. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njølstad I, et al. Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts: Results From the BiomarCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation*. 2017;136(17):1588-97.
46. Chêne G, Beiser A, Au R, Preis SR, Wolf PA, Dufouil C, et al. Gender and incidence of dementia in the Framingham Heart Study from mid-adult life. *Alzheimer's & Dementia*. 2015;11(3):310-20.
47. Allan V, Honarbakhsh S, Casas J-P, Wallace J, Hunter R, Schilling R, et al. Are cardiovascular risk factors also associated with the incidence of atrial fibrillation? A systematic review and field synopsis of 23 factors in 32 population-based cohorts of 20 million participants. *Thrombosis and haemostasis*. 2017;117(5):837-50.
48. Nyrnes A, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, Løchen M-L. Palpitations are predictive of future atrial fibrillation. An 11-year follow-up of 22,815 men and women: the Tromsø Study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2013;20(5):729-36.

49. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254-e743.
50. Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, Stepas KA, Pencina MJ, Moser CB, et al. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(2):e000102-e.
51. Sano F, Ohira T, Kitamura A, Imano H, Cui R, Kiyama M, et al. Heavy Alcohol Consumption and Risk of Atrial Fibrillation ‐ The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS) ‐. *Circulation Journal*. 2014;78(4):955-61.
52. Chiang CH, Huang CC, Chan WL, Huang PH, Chen YC, Chen TJ, et al. Herpes simplex virus infection and risk of atrial fibrillation: a nationwide study. *Int J Cardiol*. 2013;164(2):201-4.
53. Perez MV, Wang PJ, Larson JC, Soliman EZ, Limacher M, Rodriguez B, et al. Risk factors for atrial fibrillation and their population burden in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Heart*. 2013;99(16):1173-8.
54. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528.
55. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34(35):2746-51.
56. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options--a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace*. 2012;14(1):8-27.
57. World Life Expectancy [Available from: <https://www.worldlifeexpectancy.com/ro/romania-life-expectancy>.
58. Levine DA, Gross AL, Briceño EM, Tilton N, Giordani BJ, Sussman JB, et al. Sex Differences in Cognitive Decline Among US Adults. *JAMA Network Open*. 2021;4(2):e210169-e.
59. Zhu D, Montagne A, Zhao Z. Alzheimer's pathogenic mechanisms and underlying sex difference. *Cell Mol Life Sci*. 2021;78(11):4907-20.
60. Levin MG, Judy R, Gill D, Vujkovic M, Verma SS, Bradford Y, et al. Genetics of height and risk of atrial fibrillation: A Mendelian randomization study. *PLoS Med*. 2020;17(10):e1003288.
61. Marott JL, Skielboe AK, Dixel U, Friberg JB, Schnohr P, Jensen GB. Increasing population height and risk of incident atrial fibrillation: the Copenhagen City Heart Study. *European Heart Journal*. 2018;39(45):4012-9.
62. Johansson C, Lind MM, Eriksson M, Johansson L. Weight, height, weight change, and risk of incident atrial fibrillation in middle-aged men and women. *J Arrhythm*. 2020;36(6):974-81.
63. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, Soliman EZ, Chambless LE, Crow R, et al. A Clinical Risk Score for Atrial Fibrillation in a Biracial Prospective Cohort (from the

Atherosclerosis Risk In Communities [ARIC] Study). *American Journal of Cardiology*. 2011;107(1):85-91.

64. Sohail H, Hassan SM, Yaqoob U, Hassan Z. The height as an independent risk factor of atrial fibrillation: A review. *Indian Heart J*. 2021;73(1):22-5.

65. Sepehri Shamloo A, Arya A, Dagres N, Hindricks G. Exercise and Atrial Fibrillation: Some Good News and Some Bad News. *Galen Med J*. 2018;7:e1401.

66. Wannamethee SG, Papacosta O, Lennon L, Hingorani A, Whincup P. Adult height and incidence of atrial fibrillation and heart failure in older men: The British Regional Heart Study. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021;35:100835.

67. Kofler T, Thériault S, Bossard M, Aeschbacher S, Bernet S, Krisai P, et al. Relationships of Measured and Genetically Determined Height With the Cardiac Conduction System in Healthy Adults. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(1).

68. Savran M, Engin M, Guvenc O, Yükses HF, Sünbül SA, Turk T, et al. Predictive Value of HATCH Scoring and Waist-to-Height Ratio in Atrial Fibrillation Following Coronary Artery Bypass Operations Performed with Cardiopulmonary Bypass. *J Saudi Heart Assoc*. 2021;33(2):117-23.

69. Bogdański A, Niziołek P, Kopeć S, Moszak M. Epicardial Adipose Tissue: A Precise Biomarker for Cardiovascular Risk, Metabolic Diseases, and Target for Therapeutic Interventions. *Cardiol Rev*. 2024.

70. Watanabe H, Tanabe N, Yagihara N, Watanabe T, Aizawa Y, Kodama M. Association between lipid profile and risk of atrial fibrillation. *Circ J*. 2011;75(12):2767-74.

71. Alonso A, Yin X, Roetker NS, Magnani JW, Kronmal RA, Ellinor PT, et al. Blood lipids and the incidence of atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(5):e001211.

72. Suzuki S. "Cholesterol Paradox" in Atrial Fibrillation. *Circulation Journal*. 2011;75(12):2749-50.

73. Mora S, Akinkuolie AO, Sandhu RK, Conen D, Albert CM. Paradoxical association of lipoprotein measures with incident atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(4):612-9.

74. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *The Lancet Neurology*. 2013;12(5):483-97.

75. Vermond RA, Geelhoed B, Verweij N, Tieleman RG, Van der Harst P, Hillege HL, et al. Incidence of Atrial Fibrillation and Relationship With Cardiovascular Events, Heart Failure, and Mortality: A Community-Based Study From the Netherlands. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(9):1000-7.

76. Verdecchia P, Angeli F, Reboldi G. Hypertension and Atrial Fibrillation: Doubts and Certainties From Basic and Clinical Studies. *Circ Res*. 2018;122(2):352-68.

77. Liatakis I, Manta E, Tsioufis C. Hypertension and Atrial Fibrillation: Epidemiological Data, Pathogenesis, and Therapeutic Implications. *Am J Hypertens*. 2019;32(8):725-6.

78. Hyman MC, Levin MG, Gill D, Walker VM, Georgakis MK, Davies NM, et al. Genetically Predicted Blood Pressure and Risk of Atrial Fibrillation. *Hypertension*. 2021;77(2):376-82.

79. Liao LZ, Wen XY, Zhang SZ, Li WD, Zhuang XD. Hypertension and Atrial Fibrillation: A Study on Epidemiology and Mendelian Randomization Causality. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:644405.

80. Nso N, Bookani KR, Metzl M, Radparvar F. Role of inflammation in atrial fibrillation: A comprehensive review of current knowledge. *J Arrhythm.* 2020;37(1):1-10.
81. Jansen HJ, Mackasey M, Moghtadaei M, Belke DD, Egom EE, Tuomi JM, et al. Distinct patterns of atrial electrical and structural remodeling in angiotensin II mediated atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol.* 2018;124:12-25.
82. Rosca CI, Lighezan DF, Nisulescu D-D, Sharma A, Neagu MN, Nistor D, et al. Metabolic Syndrome: A Strange Companion of Atrial Fibrillation; A Blessing in Disguise from the Neuropsychiatric Point of View. *Biomedicines.* 2023;11(7):2012.
83. Lozano WM, Ortiz-Guzmán JE, Arias-Mutis O, Bizy A, Genovés P, Such-Miquel L, et al. Modifications of long-term heart rate variability produced in an experimental model of diet-induced metabolic syndrome. *Interface Focus.* 2023;13(6):20230030.
84. Kim HJ, Kim HS. Left Atrial Strain Insights in Atrial Fibrillation and the Interplay with Metabolic Syndrome. *Adv Ther.* 2024;41(4):1685-97.
85. Balan AI, Halațiu VB, Scridon A. Oxidative Stress, Inflammation, and Mitochondrial Dysfunction: A Link between Obesity and Atrial Fibrillation. *Antioxidants (Basel).* 2024;13(1).
86. Peraza-Zaldivar JA, Ponce-Guarneros JM, Cardona-Muñoz EG, Esparza-Guerrero Y, Saldaña-Cruz AM, González-Vazquez SA, et al. Effects of Renin-Angiotensin System Inhibitors on Atrial Mechanics Parameters in Patients with Metabolic Syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2023;28:10742484231216807.
87. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet.* 2015;386(9989):154-62.
88. Weijs B, Pisters R, Haest RJ, Kragten JA, Joosen IA, Versteyleen M, et al. Patients originally diagnosed with idiopathic atrial fibrillation more often suffer from insidious coronary artery disease compared to healthy sinus rhythm controls. *Heart Rhythm.* 2012;9(12):1923-9.
89. Darby AE, Dimarco JP. Management of atrial fibrillation in patients with structural heart disease. *Circulation.* 2012;125(7):945-57.
90. Kumar S, Teh AW, Medi C, Kistler PM, Morton JB, Kalman JM. Atrial remodeling in varying clinical substrates within beating human hearts: relevance to atrial fibrillation. *Prog Biophys Mol Biol.* 2012;110(2-3):278-94.
91. van der Does L, Lanters EAH, Teuwen CP, Mouws E, Yaksh A, Knops P, et al. The Effects of Valvular Heart Disease on Atrial Conduction During Sinus Rhythm. *J Cardiovasc Transl Res.* 2020;13(4):632-9.
92. Iung B, Algalarrondo V. Atrial Fibrillation and Aortic Stenosis: Complex Interactions Between 2 Diseases*. *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2020;13(18):2134-6.
93. Lip GYH, Collet JP, de Caterina R, Fauchier L, Lane DA, Larsen TB, et al. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation Associated with Valvular Heart Disease: Executive Summary of a Joint Consensus Document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, Endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad

Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Thromb Haemost.* 2017;117(12):2215-36.

94. Mentias A, Saad M, Girotra S, Desai M, Elbadawi A, Briasoulis A, et al. Impact of Pre-Existing and New-Onset Atrial Fibrillation on Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2019;12(21):2119-29.

95. Koniari I, Artopoulou E, Velissaris D, Kounis N, Tsigkas G. Atrial fibrillation in patients with systolic heart failure: pathophysiology mechanisms and management. *J Geriatr Cardiol.* 2021;18(5):376-97.

96. Verma A, Kalman JM, Callans DJ. Treatment of Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation.* 2017;135(16):1547-63.

97. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, Tijssen JGP, Smit MD, Brügemann J, et al. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J.* 2018;39(32):2987-96.

98. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(18):1598-603.

99. Ballegaard ELF, Olesen JB, Kamper AL, Feldt-Rasmussen B, Gislason G, Torp-Pedersen C, et al. Oral anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation and advanced kidney disease. *Res Pract Thromb Haemost.* 2024;8(2):102350.

100. Franczyk B, Rysz J, Olszewski R, Gluba-Sagr A. Do Implantable Cardioverter-Defibrillators Prevent Sudden Cardiac Death in End-Stage Renal Disease Patients on Dialysis? *J Clin Med.* 2024;13(4).

101. Kropacheva ES, Zemlyanskaya OA, Panchenko EP. Chronic Kidney Disease is a Predictor of Recurrent Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation After Resuming Anticoagulant Therapy (based on REGistry of Long-term AnTithrombotic TherApy (REGATA-2). *Kardiologiia.* 2023;63(10):55-62.

102. Muszyński P, Dąbrowski EJ, Paślawska M, Niwińska M, Kurasz A, Świączkowski M, et al. Hyperuricemia as a Risk Factor in Hypertension among Patients with Very High Cardiovascular Risk. *Healthcare (Basel).* 2023;11(17).

103. Soontornrungsun B, Khamsai S, Sawunyavisuth B, Limpawattana P, Chindaprasirt J, Senthong V, et al. Obstructive sleep apnea in patients with diabetes less than 40 years of age. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 2020;14(6):1859-63.

104. Polysomnography in patients with obstructive sleep apnea: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2006;6(13):1-38.

105. Obstructive sleep apnea in adults: epidemiology, clinical presentation, and treatment options. *Adv Cardiol.* 2011;46:1-42.

106. Needleman M, Calkins H. The role of obesity and sleep apnea in atrial fibrillation. *Current Opinion in Cardiology.* 2011;26(1):40-5.

107. Sidhu K, Tang A. Modifiable Risk Factors in Atrial Fibrillation: The Role of Alcohol, Obesity, and Sleep Apnea. *Can J Cardiol.* 2017;33(7):947-9.

108. Goudis CA, Ketikoglou DG. Obstructive sleep and atrial fibrillation: Pathophysiological mechanisms and therapeutic implications. *Int J Cardiol.* 2017;230:293-300.

109. Ibdah RK, Zaitoun KJ, Altawalbeh RB, Tayyem SH, Nazzal UA, Rawashdeh SI, et al. Prevalence of Obstructive Sleep Apnea Among Atrial Fibrillation Patients: A Cross-Sectional Study from Jordan. *J Multidiscip Healthc*. 2024;17:701-10.
110. Mayyas F, Alzoubi KH, Van Wagoner DR. Impact of aldosterone antagonists on the substrate for atrial fibrillation: aldosterone promotes oxidative stress and atrial structural/electrical remodeling. *International journal of cardiology*. 2013;168(6):5135-42.
111. Savard S, Amar L, Plouin PF, Steichen O. Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertension*. 2013;62(2):331-6.
112. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, Williams TA, Veglio F, Gaita F, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(1):41-50.
113. Reil J-C, Hohl M, Selejan S, Lipp P, Drautz F, Kazakow A, et al. Aldosterone promotes atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2011;33(16):2098-108.
114. Khatib R, Joseph P, Briel M, Yusuf S, Healey J. Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) for primary prevention of non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2013;165(1):17-24.
115. Cintra FD, Figueiredo MJO. Atrial Fibrillation (Part 1): Pathophysiology, Risk Factors, and Therapeutic Basis. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(1):129-39.
116. Escher CM, Sannemann L, Jessen F. Stress and Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2019;126(9):1155-61.
117. Parker N, Vidal-Pineiro D, French L, Shin J, Adams HHH, Brodaty H, et al. Corticosteroids and Regional Variations in Thickness of the Human Cerebral Cortex across the Lifespan. *Cereb Cortex*. 2020;30(2):575-86.
118. Links TP, van der Boom T, Zandee WT, Lefrandt JD. Cardiovascular effects of overt and subclinical hyperthyroidism: focus on differentiated thyroid cancer. *Endocr Connect*. 2021;10(1):R43-r51.
119. Baumgartner C, da Costa BR, Collet TH, Feller M, Floriani C, Bauer DC, et al. Thyroid Function Within the Normal Range, Subclinical Hypothyroidism, and the Risk of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2017;136(22):2100-16.
120. Ellervik C, Roselli C, Christophersen IE, Alonso A, Pietzner M, Sitlani CM, et al. Assessment of the Relationship Between Genetic Determinants of Thyroid Function and Atrial Fibrillation: A Mendelian Randomization Study. *JAMA Cardiol*. 2019;4(2):144-52.
121. Liu Y, Shan Z. Expert consensus on diagnosis and treatment for elderly with thyroid diseases in China (2021). *Aging Med (Milton)*. 2021;4(2):70-92.
122. Omidi N, Khorgami M, Tajrishi FZ, Seyedhoseinpour A, Pasbakhsh P. The Role of Thyroid Diseases and their Medications in Cardiovascular Disorders: A Review of the Literature. *Curr Cardiol Rev*. 2020;16(2):103-16.
123. Demir M, Uyan U, Melek M. The effects of vitamin D deficiency on atrial fibrillation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014;20(1):98-103.
124. Liu X, Wang W, Tan Z, Zhu X, Liu M, Wan R, et al. The relationship between vitamin D and risk of atrial fibrillation: a dose-response analysis of observational studies. *Nutr J*. 2019;18(1):73.

125. Thompson J, Nitiahpapand R, Bhatti P, Kourliouros A. Vitamin D deficiency and atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2015;184:159-62.
126. Bie L. The Status and Research Progress on Vitamin D Deficiency and Atrial Fibrillation. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2019;34(5):605-9.
127. Rienstra M, Cheng S, Larson MG, McCabe EL, Booth SL, Jacques PF, et al. Vitamin D status is not related to development of atrial fibrillation in the community. *Am Heart J.* 2011;162(3):538-41.
128. Chang YT, Chen YL, Kang HY. Revealing the Influences of Sex Hormones and Sex Differences in Atrial Fibrillation and Vascular Cognitive Impairment. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16).
129. Berger D, Folsom AR, Schreiner PJ, Chen LY, Michos ED, O'Neal WT, et al. Plasma total testosterone and risk of incident atrial fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Maturitas.* 2019;125:5-10.
130. Tanaka Y, Bundy JD, Allen NB, Uddin SMI, Feldman DI, Michos ED, et al. Association of Erectile Dysfunction with Incident Atrial Fibrillation: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Med.* 2020;133(5):613-20.e1.
131. Devidi M, Buddam A, Dacha S, Rao DS. Atrial Fibrillation and Its Association with Endocrine Disorders. *J Atr Fibrillation.* 2014;6(5):959.
132. Perez MV, Wang PJ, Larson JC, Virnig BA, Cochrane B, Curb JD, et al. Effects of postmenopausal hormone therapy on incident atrial fibrillation: the Women's Health Initiative randomized controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(6):1108-16.
133. Kubota Y, Alonso A, Heckbert SR, Norby FL, Folsom AR. Homocysteine and Incident Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities Study and the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Heart Lung Circ.* 2019;28(4):615-22.
134. Yao Y, Shang MS, Dong JZ, Ma CS. Homocysteine in non-valvular atrial fibrillation: Role and clinical implications. *Clin Chim Acta.* 2017;475:85-90.
135. Wang L, Zhang Y. Role of hyperhomocysteine, thyroid dysfunction and their interaction in ischemic stroke patients with non-valvular atrial fibrillation. *Sci Rep.* 2020;10(1):12419.
136. Yao Y, Shang MS, Gao LJ, Zhao JH, Yang XH, Liu T, et al. Elevated homocysteine increases the risk of left atrial/left atrial appendage thrombus in non-valvular atrial fibrillation with low CHA₂DS₂-VASc score. *Europace.* 2018;20(7):1093-8.
137. Lauriola M, D'Onofrio G, Ciccone F, Germano C, Cascavilla L, Paris F, et al. Relationship of Homocysteine Plasma Levels with Mild Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease, Vascular Dementia, Psychobehavioral, and Functional Complications. *J Alzheimers Dis.* 2021;82(1):235-48.
138. Shi Z, Guan Y, Huo YR, Liu S, Zhang M, Lu H, et al. Elevated Total Homocysteine Levels in Acute Ischemic Stroke Are Associated With Long-Term Mortality. *Stroke.* 2015;46(9):2419-25.
139. Batko J, Rusinek J, Słomka A, Litwinowicz R, Burysz M, Bartuś M, et al. Postoperative Coagulation Changes in Patients after Epicardial Left Atrial Appendage Occlusion Varies Based on the Left Atrial Appendage Size. *Diseases.* 2023;12(1).
140. Shang L, Zhang L, Guo Y, Sun H, Zhang X, Bo Y, et al. A Review of Biomarkers for Ischemic Stroke Evaluation in Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:682538.

141. Suzuki H, Ohira T, Takeishi Y, Sakai A, Hosoya M, Yasumura S, et al. Association between atrial fibrillation and white blood cell count after the Great East Japan Earthquake: An observational study from the Fukushima Health Management Survey. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(6):e24177-e.
142. Suzuki H, Ohira T, Takeishi Y, Sakai A, Hosoya M, Yasumura S, et al. Association between atrial fibrillation and white blood cell count after the Great East Japan Earthquake: An observational study from the Fukushima Health Management Survey. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(6):e24177.
143. Rafaqat S, Rafaqat S. Liver Function Tests in Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiac Arrhythmias*. 2023;36.
144. Ohno R, Kaneko H, Suzuki Y, Okada A, Matsuoka S, Ueno K, et al. Association of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease With Risk of HF and AF. *JACC Asia*. 2023;3(6):908-21.
145. Alonso A, Misialek J, Amiin M, Hoogeveen R, Chen L, Agarwal S, et al. Circulating levels of liver enzymes and incidence of atrial fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities cohort. *Heart (British Cardiac Society)*. 2014;100.
146. Saito Y, Okumura Y, Nagashima K, Fukamachi D, Yokoyama K, Matsumoto N, et al. Low alanine aminotransferase levels are independently associated with mortality risk in patients with atrial fibrillation. *Scientific Reports*. 2022;12(1):12183.
147. Chuang SY, Hsu PF, Lin FJ, Huang YW, Wang GZ, Chang WC, et al. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and atrial fibrillation among a middle-aged population: a nationwide population-based cohort. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(6):1290-300.
148. Schmidt M, Christiansen CF, Mehnert F, Rothman KJ, Sørensen HT. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: population based case-control study. *Bmj*. 2011;343:d3450.
149. Liu G, Yan YP, Zheng XX, Xu YL, Lu J, Hui RT, et al. Meta-analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2014;114(10):1523-9.
150. Martins GL, Duarte RCF, Mukhamedyarov MA, Palotás A, Ferreira CN, Reis HJ. Inflammatory and Infectious Processes Serve as Links between Atrial Fibrillation and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(9).
151. Samokhvalov AV, Irving HM, Rehm J. Alcohol consumption as a risk factor for atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17(6):706-12.
152. Frederiksen TC, Christiansen MK, Benjamin EJ, Overvad K, Olsen A, Dahm CC, et al. Five-year changes in alcohol intake and risk of atrial fibrillation: a Danish cohort study. *Eur J Prev Cardiol*. 2023;30(11):1046-53.
153. Lee JW, Roh SY, Yoon WS, Kim J, Jo E, Bae DH, et al. Changes in alcohol consumption habits and risk of atrial fibrillation: a nationwide population-based study. *Eur J Prev Cardiol*. 2024;31(1):49-58.
154. Choi YJ, Han KD, Choi EK, Jung JH, Lee SR, Oh S, et al. Alcohol Abstinence and the Risk of Atrial Fibrillation in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus: A Nationwide Population-Based Study. *Diabetes Care*. 2021;44(6):1393-401.

155. Wang J, Bai Y, Li N, Ye W, Zhang M, Greene SB, et al. Pitx2-microRNA pathway that delimits sinoatrial node development and inhibits predisposition to atrial fibrillation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(25):9181-6.
156. Seppälä I, Kleber ME, Bevan S, Lyytikäinen L-P, Oksala N, Hernesniemi JA, et al. Associations of functional alanine-glyoxylate aminotransferase 2 gene variants with atrial fibrillation and ischemic stroke. *Scientific Reports*. 2016;6(1):23207.
157. Park HC, Park JK, Choi SI, Kim SG, Kim MK, Choi BY, et al. Prevalence of Atrial Fibrillation and Relation to Echocardiographic Parameters in a Healthy Asymptomatic Rural Korean Population. *J Korean Med Sci*. 2015;30(8):1078-84.
158. Moon J, Lee HJ, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Kim YJ, et al. Prognostic Implications of Right and Left Atrial Enlargement after Radiofrequency Catheter Ablation in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Korean Circ J*. 2015;45(4):301-9.
159. Reissenberger P, Serfözü PD, Piper D, Juchler N, Glanzmann S, Gram J, et al. Determine AF Burden with a Photoplethysmographic Mobile Sensor – The AF Burden Trial Detection and Quantification of Episodes of Atrial Fibrillation using a Cloud Analytics Service connected to a Wearable with Photoplethysmographic (PPG) Sensor. *European Heart Journal - Digital Health*. 2023;4.
160. Dietzel J, Haeusler KG, Endres M. Does atrial fibrillation cause cognitive decline and dementia? *Europace*. 2018;20(3):408-19.
161. Lip G, Freedman B, De Caterina R, Potpara TS. Stroke prevention in atrial fibrillation: Past, present and future. Comparing the guidelines and practical decision-making. *Thromb Haemost*. 2017;117(7):1230-9.
162. Connolly A, Gaehtl E, Martin H, Morris J, Purandare N. Underdiagnosis of dementia in primary care: variations in the observed prevalence and comparisons to the expected prevalence. *Aging Ment Health*. 2011;15(8):978-84.
163. Grasset L, Matthews FE, Pérès K, Foubert-Samier A, Helmer C, Dartigues JF, et al. Evolution of dementia diagnosis over time (1988-2013): Evidence from French and English cohorts. Implication for secular trends analyses. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2018;10:490-7.
164. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013;9(1):63-75.e2.
165. Thacker EL, McKnight B, Psaty BM, Longstreth WT, Jr., Sitlani CM, Dublin S, et al. Atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study. *Neurology*. 2013;81(2):119-25.
166. Kim D, Yang PS, Joung B. Prevention of Dementia in Patients with Atrial Fibrillation. *Korean Circ J*. 2021;51(4):308-19.
167. Papanastasiou CA, Theochari CA, Zareifopoulos N, Arfaras-Melainis A, Giannakoulas G, Karamitsos TD, et al. Atrial Fibrillation Is Associated with Cognitive Impairment, All-Cause Dementia, Vascular Dementia, and Alzheimer's Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gen Intern Med*. 2021.
168. Marzona I, O'Donnell M, Teo K, Gao P, Anderson C, Bosch J, et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Cmaj*. 2012;184(6):E329-36.

169. de Bruijn RF, Heeringa J, Wolters FJ, Franco OH, Stricker BH, Hofman A, et al. Association Between Atrial Fibrillation and Dementia in the General Population. *JAMA Neurol.* 2015;72(11):1288-94.
170. Santangeli P, Di Biase L, Bai R, Mohanty S, Pump A, Cereceda Brantes M, et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis. *Heart Rhythm.* 2012;9(11):1761-8.
171. Świątoniowska-Lonc N, Polański J, Tański W, Jankowska-Polańska B. Impact of Cognitive Impairment on Adherence to Treatment and Self-Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021;14:193-203.
172. Koren MJ, Blumen HM, Ayers EI, Verghese J, Abramowitz MK. Cognitive Dysfunction and Gait Abnormalities in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(5):694-704.
173. Viggiano D, Wagner CA, Martino G, Nedergaard M, Zoccali C, Unwin R, et al. Mechanisms of cognitive dysfunction in CKD. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(8):452-69.
174. Ju YS, Zangrilli MA, Finn MB, Fagan AM, Holtzman DM. Obstructive sleep apnea treatment, slow wave activity, and amyloid- β . *Ann Neurol.* 2019;85(2):291-5.
175. Yun CH, Lee HY, Lee SK, Kim H, Seo HS, Bang SA, et al. Amyloid Burden in Obstructive Sleep Apnea. *J Alzheimers Dis.* 2017;59(1):21-9.
176. Motamedi V, Kanefsky R, Matsangas P, Mithani S, Jeromin A, Brock MS, et al. Elevated tau and interleukin-6 concentrations in adults with obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2018;43:71-6.
177. Osorio RS, Ayappa I, Mantua J, Gumb T, Varga A, Mooney AM, et al. Interaction between sleep-disordered breathing and apolipoprotein E genotype on cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease in cognitively normal elderly individuals. *Neurobiol Aging.* 2014;35(6):1318-24.
178. Böhm M, Schumacher H, Leong D, Mancia G, Unger T, Schmieder R, et al. Systolic Blood Pressure Variation and Mean Heart Rate Is Associated With Cognitive Dysfunction in Patients With High Cardiovascular Risk. *Hypertension.* 2015;65(3):651-61.
179. Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A, de Bruijn RF, van der Lugt A, Hofman A, et al. Association of Cerebral Microbleeds With Cognitive Decline and Dementia. *JAMA Neurol.* 2016;73(8):934-43.
180. Singh-Manoux A, Fayosse A, Sabia S, Canonico M, Bobak M, Elbaz A, et al. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive decline and dementia. *European heart journal.* 2017;38(34):2612-8.
181. Santiago JA, Potashkin JA. The Impact of Disease Comorbidities in Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:631770.
182. Jefferson AL, Himali JJ, Au R, Seshadri S, Decarli C, O'Donnell CJ, et al. Relation of left ventricular ejection fraction to cognitive aging (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 2011;108(9):1346-51.
183. Jefferson AL, Liu D, Gupta DK, Pechman KR, Watchmaker JM, Gordon EA, et al. Lower cardiac index levels relate to lower cerebral blood flow in older adults. *Neurology.* 2017;89(23):2327-34.
184. Jefferson AL, Beiser AS, Himali JJ, Seshadri S, O'Donnell CJ, Manning WJ, et al. Low cardiac index is associated with incident dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2015;131(15):1333-9.
185. Early Therapy of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial (EAST) [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01288352>.

186. Rivera-Caravaca JM, Marín F, Vilchez JA, Gálvez J, Esteve-Pastor MA, Vicente V, et al. Refining Stroke and Bleeding Prediction in Atrial Fibrillation by Adding Consecutive Biomarkers to Clinical Risk Scores. *Stroke*. 2019;50(6):1372-9.
187. Golan Shekhtman S, Boccara E, Ravona-Springer R, Inbar Y, Zelicha H, Livny A, et al. Abdominal fat depots are related to lower cognitive functioning and brain volumes in middle-aged males at high Alzheimer's risk. *Obesity*. n/a(n/a).
188. AlTurki A, Maj JB, Marafi M, Donato F, Vescovo G, Russo V, et al. The Role of Cardiovascular and Metabolic Comorbidities in the Link between Atrial Fibrillation and Cognitive Impairment: An Appraisal of Current Scientific Evidence. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(12):767.
189. Antikainen RL, Peters R, Beckett NS, Rajkumar C, Bulpitt CJ. Atrial fibrillation and the risk of cardiovascular disease and mortality in the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens*. 2020;38(5):839-44.
190. Kim TH, Yang PS, Yu HT, Jang E, Shin H, Kim HY, et al. Effect of hypertension duration and blood pressure level on ischaemic stroke risk in atrial fibrillation: nationwide data covering the entire Korean population. *Eur Heart J*. 2019;40(10):809-19.
191. Zheng Y, Liu Y, Bi J, Lai W, Lin C, Zhu J, et al. Novel Oral Anticoagulants for the Prevention of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation and Hypertension: A Meta-Analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2019;19(5):477-85.
192. Schäfer A, Flierl U, Bauersachs J. Anticoagulants for stroke prevention in heart failure with reduced ejection fraction. *Clinical Research in Cardiology*. 2021.
193. Greenberg B, Neaton JD, Anker SD, Byra WM, Cleland JGF, Deng H, et al. Association of Rivaroxaban With Thromboembolic Events in Patients With Heart Failure, Coronary Disease, and Sinus Rhythm: A Post Hoc Analysis of the COMMANDER HF Trial. *JAMA Cardiol*. 2019;4(6):515-23.
194. Styczkiewicz M, Wawrzeńczyk M, Peller M, Krzowski B, Maciejewski C, Łodziński P, et al. Clinical outcomes and predictors of long-term mortality, hemorrhagic and thromboembolic events in atrial fibrillation patients at different stages of chronic kidney disease: The CRAFT trial. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2023;49:101306.
195. López-Gutiérrez LV, Mora-Atehortúa MI, Peláez-García S, Jaimes-Barragán FA, Saavedra-González YA, Ossa-Estrada DA, et al. [Increased risk of bleeding in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease on hemodialysis treated with anticoagulants. A four center serie]. *Arch Cardiol Mex*. 2024.
196. Levine DA, Galecki AT, Langa KM, Unverzagt FW, Kabeto MU, Giordani B, et al. Trajectory of Cognitive Decline After Incident Stroke. *JAMA*. 2015;314(1):41-51.
197. Rensma SP, van Sloten TT, Launer LJ, Stehouwer CDA. Cerebral small vessel disease and risk of incident stroke, dementia and depression, and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;90:164-73.
198. Wang DN, Hou XW, Yang BW, Lin Y, Shi JP, Wang N. Quantity of Cerebral Microbleeds, Antiplatelet Therapy, and Intracerebral Hemorrhage Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(12):2728-37.
199. Karayiannis C, Soufan C, Chandra RV, Phan TG, Wong K, Singhal S, et al. Prevalence of Brain MRI Markers of Hemorrhagic Risk in Patients with Stroke and Atrial Fibrillation. *Front Neurol*. 2016;7:151-.

200. Chander RJ, Lim L, Handa S, Hiu S, Choong A, Lin X, et al. Atrial Fibrillation is Independently Associated with Cognitive Impairment after Ischemic Stroke. *J Alzheimers Dis.* 2017;60(3):867-75.
201. Petroni R, Magnano R, Pezzi L, Petroni A, Di Mauro M, Mattei A, et al. Analysis of Risk Factors Independently Associated with Cognitive Impairment in Patients with Permanent Atrial Fibrillation: A Cross-sectional Observational Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(8):104895.
202. Çanga Y, Emre A, Yüksel GA, Karataş MB, Yelgeç NS, Gürkan U, et al. Assessment of Atrial Conduction Times in Patients with Newly Diagnosed Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis.* 2018;2018:2916905.
203. Han S, Moon I, Choi EK, Han KD, Cho HC, Lee SY, et al. Increased atrial fibrillation risk in Parkinson's disease: A nationwide population-based study. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8(1):238-46.
204. Alves M, Abrantes AM, Portugal G, Cruz MM, Reimão S, Caldeira D, et al. Does Parkinson's Disease Increase the Risk of Atrial Fibrillation? Insights From Electrocardiogram and Risk Scores From a Case-Control Study. *Front Neurol.* 2021;12:633900.
205. Alves M, Caldeira D, Ferro JM, Ferreira JJ. Does Parkinson's disease increase the risk of cardiovascular events? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2020;27(2):288-96.
206. Hong C-T, Chan L, Wu D, Chen W-T, Chien L-N. Association Between Parkinson's Disease and Atrial Fibrillation: A Population-Based Study. *Front Neurol.* 2019;10:22-.
207. Takase KI. Cardiogenic cerebral infarction in the parietal lobe predicts the development of post-stroke epilepsy. *Seizure.* 2020;80:196-200.
208. Naylor J, Churilov L, Johnstone B, Guo R, Xiong Y, Koome M, et al. The Association Between Atrial Fibrillation and Poststroke Seizures is Influenced by Ethnicity and Environmental Factors. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018;27(10):2755-60.
209. Dombrowski K, Laskowitz D. Cardiovascular manifestations of neurologic disease. *Handb Clin Neurol.* 2014;119:3-17.
210. Usui M, Mashiko T, Tsuda M, Suzuki M, Matsuzono K, Ozawa T, et al. Repetitive Episodic Isolated Vertigo in a Patient with Cerebellar Infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(7):e98-e9.
211. Kuroda R, Nakada T, Ojima T, Serizawa M, Imai N, Yagi N, et al. The TriAGE+ Score for Vertigo or Dizziness: A Diagnostic Model for Stroke in the Emergency Department. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26(5):1144-53.
212. Wang W, Saczynski J, Lessard D, Mailhot T, Barton B, Waring ME, et al. Physical, cognitive, and psychosocial conditions in relation to anticoagulation satisfaction among elderly adults with atrial fibrillation: The SAGE-AF study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019;30(11):2508-15.
213. Egeberg A, Khalid U, Gislason GH, Mallbris L, Skov L, Hansen PR. Association between depression and risk of atrial fibrillation and stroke in patients with psoriasis: a Danish nationwide cohort study. *Br J Dermatol.* 2015;173(2):471-9.
214. Schmitt SK, Turakhia MP, Phibbs CS, Moos RH, Berlowitz D, Heidenreich P, et al. Anticoagulation in atrial fibrillation: impact of mental illness. *Am J Manag Care.* 2015;21(11):e609-17.

215. Dalmar A, Singh M, Heis Z, Cumpian TL, Ceretto C, Mortada ME, et al. Risk of Atrial Fibrillation and Stroke After Bariatric Surgery in Patients With Morbid Obesity With or Without Obstructive Sleep Apnea. *Stroke*. 2021;52(7):2266-74.
216. Goudis C, Daios S, Korantzopoulos P, Liu T. Should we incorporate obstructive sleep apnea in CHA2DS2-VASc score? *Sleep Breath*. 2021;25(4):2099-101.
217. Devenish AN, Nisar T, Criswell A, McCane D, Thao D, Ling KC, et al. Sex Differences in 90-Day Functional Outcomes for Acute Ischemic Stroke Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Cureus*. 2023;15(5):e39652.
218. Brunetti V, Testani E, Losurdo A, Vollono C, Broccolini A, Di Iorio R, et al. Association of Obstructive Sleep Apnea and Atrial Fibrillation in Acute Ischemic Stroke: A Cross-Sectional Study. *J Pers Med*. 2023;13(3).
219. Wei CC, Zhang ST, Liu JF, Lin J, Yang TT, Zhang SH, et al. Association between Fibrinogen and Leukoaraiosis in Patients with Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(11):2630-7.
220. Semczuk-Kaczmarek K, Piatek AE, Ryś A, Adamowicz J, Legosz P, Kotkowski M, et al. CHA2DS2-VASc score and fibrinogen concentration in patients with atrial fibrillation. *Adv Clin Exp Med*. 2019;28(11):1451-7.
221. Obi MF, Reinberg Palmar A, Namireddy V, Campos FN, Cho HJ. The Liver-Heart Connection: A Literature Review of Liver Disease as a Risk Factor for Atrial Fibrillation. *Cureus*. 2023;15(5):e38536.
222. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(14):1341-50.
223. Lu Y, Pike JR, Selvin E, Mosley T, Palta P, Sharrett AR, et al. Low Liver Enzymes and Risk of Dementia: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2021;79:1775-84.
224. Eto F, Nezu T, Aoki S, Kuzume D, Hosomi N, Maruyama H. Liver fibrosis index is associated with functional outcome among acute ischemic stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2024;33(2):107537.
225. Tsuji H, Shiojima I. Elevated Aminotransferase Levels and Intracerebral Hemorrhage Deaths in a General Japanese Population. *Int Heart J*. 2023;64(4):678-83.
226. Singleton MJ, Yuan Y, Dawood FZ, Howard G, Judd SE, Zakai NA, et al. Multiple Blood Biomarkers and Stroke Risk in Atrial Fibrillation: The REGARDS Study. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10(15):e020157.
227. Fumagalli S, Ricciardi G, Di Serio C, La Marca G, Pieraccini G, Franci Montorzi R, et al. Inflammation, mitochondrial dysfunction and physical performance: a possible association in older patients with persistent atrial fibrillation-the results of a preliminary study. *Aging Clin Exp Res*. 2023;35(11):2831-7.
228. Gao Y, Zhao LB, Li K, Su X, Li X, Li J, et al. The J-shape Association between Total Bilirubin and Stroke in Older Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Multicenter Study. *J Nutr Health Aging*. 2023;27(9):692-700.
229. Meng W, Wang L, Fan H, Mao S, Song X, Zhang Z, et al. Total Bilirubin Level is Associated with the Risk of Left Atrial Appendage Thrombosis in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Glob Heart*. 2022;17(1):90.
230. Qamar A, Antman EM, Ruff CT, Nordio F, Murphy SA, Grip LT, et al. Edoxaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and History of Liver Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(2):179-89.

231. Lee SR, Choi EK, Jung JH, Han KD, Oh S, Lip GYH. Lower risk of stroke after alcohol abstinence in patients with incident atrial fibrillation: a nationwide population-based cohort study. *Eur Heart J*. 2021;42(46):4759-68.
232. Dahlquist M, Frykman V, Kemp-Gudmundsdottir K, Svennberg E, Wellenius GA, P LSL. Short-term associations between ambient air pollution and acute atrial fibrillation episodes. *Environ Int*. 2020;141:105765.
233. Wang YJ, Li ZX, Gu HQ, Zhai Y, Jiang Y, Zhao XQ, et al. China Stroke Statistics 2019: A Report From the National Center for Healthcare Quality Management in Neurological Diseases, China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, the Chinese Stroke Association, National Center for Chronic and Non-communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention and Institute for Global Neuroscience and Stroke Collaborations. *Stroke Vasc Neurol*. 2020;5(3):211-39.
234. Del Brutto OH, Costa AF, Cano JA, Peñaherrera E, Plaza KJ, Ledesma EA, et al. Low prevalence of atrial fibrillation in Amerindians: a population-based study in frequent fish consumers living in rural coastal Ecuador (The Atahualpa Project). *Aging Clin Exp Res*. 2018;30(5):539-42.
235. Gavino AI, McLachlan CS. Review of screening studies for atrial fibrillation in rural populations of 11 countries. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2017;30(3):280-5.
236. Guo J, He M, Magnani JW, Brooks MM, Gellad WF, Hernandez I. Comparison of Oral Anticoagulant Use and Stroke Risk Among Older Adults Newly-Diagnosed Atrial Fibrillation Living in Urban-Versus-Rural Areas. *Am J Cardiol*. 2020;130:64-9.
237. Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E, Pilote L. Warfarin Treatment and Outcomes of Patients With Atrial Fibrillation in Rural and Urban Settings. *J Rural Health*. 2015;31(3):310-5.
238. El Nahas NM, Shokri HM, Roushdy TM, Aref HM, Hamed SM, Shalash AS, et al. Urban Versus Rural Egypt: Stroke Risk Factors and Clinical Profile: Cross-Sectional Observational Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(11):104316.
239. Li Y, Fitzgibbons TP, McManus DD, Goddeau RP, Jr., Silver B, Henninger N. Left Ventricular Ejection Fraction and Clinically Defined Heart Failure to Predict 90-Day Functional Outcome After Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(2):371-80.
240. Kim WJ, Nah HW, Kim DH, Cha JK. Association between Left Ventricular Dysfunction and Functional Outcomes at Three Months in Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(9):2247-52.
241. McManus DD, Hsu G, Sung SH, Saczynski JS, Smith DH, Magid DJ, et al. Atrial fibrillation and outcomes in heart failure with preserved versus reduced left ventricular ejection fraction. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(1):e005694-e.
242. Hosseini Farahabadi M, Milani-Nejad S, Liu S, Yu W, Shafie M. Left Atrial Dilatation and Reduced Left Ventricular Ejection Fraction Are Associated With Cardioembolic Stroke. *Front Neurol*. 2021;12:680651.
243. Sandhu RK, Hohnloser SH, Pfeiffer MA, Yuan F, Hart RG, Yusuf S, et al. Relationship between degree of left ventricular dysfunction, symptom status, and risk of embolic events in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Stroke*. 2015;46(3):667-72.

244. Zhao Y, Wang Y, Hu C, Liu Y, Cheng Y, Chen H, et al. Left atrial strain superior to structural remodeling in identifying occult atrial fibrillation. *J Clin Ultrasound*. 2023;51(8):1301-7.
245. Melgaard L, Gorst-Rasmussen A, Lane DA, Rasmussen LH, Larsen TB, Lip GY. Assessment of the CHA2DS2-VASc Score in Predicting Ischemic Stroke, Thromboembolism, and Death in Patients With Heart Failure With and Without Atrial Fibrillation. *Jama*. 2015;314(10):1030-8.
246. Pääkkö TJW, Perkiömäki JS, Silaste ML, Bloigu R, Huikuri HV, Antero Kesäniemi Y, et al. Dietary sodium intake is associated with long-term risk of new-onset atrial fibrillation. *Ann Med*. 2018;50(8):694-703.
247. Wuopio J, Orho-Melander M, Ärnlöv J, Nowak C. Estimated salt intake and risk of atrial fibrillation in a prospective community-based cohort. *J Intern Med*. 2021;289(5):700-8.
248. Danielsson B, Collin J, Nyman A, Bergendal A, Borg N, State M, et al. Drug use and torsades de pointes cardiac arrhythmias in Sweden: a nationwide register-based cohort study. *BMJ Open*. 2020;10(3):e034560.
249. Alonso A, Rooney MR, Chen LY, Norby FL, Saenger AK, Soliman EZ, et al. Circulating electrolytes and the prevalence of atrial fibrillation and supraventricular ectopy: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020;30(7):1121-9.
250. Farah R, Nassar M, Aboraya B, Nseir W. Low serum potassium levels are associated with the risk of atrial fibrillation. *Acta Cardiol*. 2020:1-4.
251. Tazmini K, Frisk M, Lewalle A, Laasmaa M, Morotti S, Lipsett DB, et al. Hypokalemia Promotes Arrhythmia by Distinct Mechanisms in Atrial and Ventricular Myocytes. *Circulation research*. 2020;126(7):889-906.
252. Svensson T, Kitlinski M, Engström G, Melander O. Psychological stress and risk of incident atrial fibrillation in men and women with known atrial fibrillation genetic risk scores. *Sci Rep*. 2017;7:42613.
253. Fu Y, He W, Ma J, Wei B. Relationship between psychological factors and atrial fibrillation: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(16):e19615.
254. Torén K, Schiöler L, Söderberg M, Giang KW, Rosengren A. The association between job strain and atrial fibrillation in Swedish men. *Occup Environ Med*. 2015;72(3):177-80.
255. Trudel-Fitzgerald C, Reduron LR, Kawachi I, Kubzansky LD. Specificity in Associations of Anger Frequency and Expression With Different Causes of Mortality Over 20 Years. *Psychosom Med*. 2021;83(5):402-9.
256. Rosman L, Lampert R, Ramsey CM, Dziura J, Chui PW, Brandt C, et al. Posttraumatic Stress Disorder and Risk for Early Incident Atrial Fibrillation: A Prospective Cohort Study of 1.1 Million Young Adults. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(19):e013741.
257. Wei D, Olofsson T, Chen H, Janszky I, Fang F, Ljung R, et al. Death of a child and the risk of atrial fibrillation: a nationwide cohort study in Sweden. *European heart journal*. 2021;42(15):1489-95.
258. Buckley T, Stannard A, Bartrop R, McKinley S, Ward C, Mihailidou AS, et al. Effect of Early Bereavement on Heart Rate and Heart Rate Variability. *American Journal of Cardiology*. 2012;110(9):1378-83.

259. Garg PK, O'Neal WT, Diez-Roux AV, Alonso A, Soliman EZ, Heckbert S. Negative Affect and Risk of Atrial Fibrillation: MESA. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(1):e010603.
260. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012;380(9859):2224-60.
261. Forleo GB, Di Biase L, Della Rocca DG, Fassini G, Santini L, Natale A, et al. Exploring the Potential Role of Catheter Ablation in Patients with Asymptomatic Atrial Fibrillation: Should We Move away from Symptom Relief? *J Atr Fibrillation*. 2013;6(3):961.
262. Hayden DT, Hannon N, Callaly E, D NC, Horgan G, Kyne L, et al. Rates and Determinants of 5-Year Outcomes After Atrial Fibrillation-Related Stroke: A Population Study. *Stroke*. 2015;46(12):3488-93.
263. Lee H, Kim E. Repositioning medication for cardiovascular and cerebrovascular disease to delay the onset and prevent progression of Alzheimer's disease. *Arch Pharm Res*. 2020;43(9):932-60.
264. Madhavan M, Hu TY, Gersh BJ, Roger VL, Killian J, Weston SA, et al. Efficacy of Warfarin Anticoagulation and Incident Dementia in a Community-Based Cohort of Atrial Fibrillation. *Mayo Clinic Proceedings*. 2018;93(2):145-54.
265. Mavaddat N, Roalfe A, Fletcher K, Lip GYH, Hobbs FDR, Fitzmaurice D, et al. Warfarin Versus Aspirin for Prevention of Cognitive Decline in Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2014;45(5):1381-6.
266. Jacobs V, May HT, Bair TL, Crandall BG, Cutler MJ, Day JD, et al. Long-Term Population-Based Cerebral Ischemic Event and Cognitive Outcomes of Direct Oral Anticoagulants Compared With Warfarin Among Long-term Anticoagulated Patients for Atrial Fibrillation. *American Journal of Cardiology*. 2016;118(2):210-4.
267. Cortes-Canteli M, Kruyer A, Fernandez-Nueda I, Marcos-Diaz A, Ceron C, Richards AT, et al. Long-Term Dabigatran Treatment Delays Alzheimer's Disease Pathogenesis in the TgCRND8 Mouse Model. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(15):1910-23.
268. Ihara M, Nishino M, Taguchi A, Yamamoto Y, Hattori Y, Saito S, et al. Cilostazol add-on therapy in patients with mild dementia receiving donepezil: a retrospective study. *PLoS One*. 2014;9(2):e89516.
269. O'Byrne S, Tangedal K, Kennedy B, Semchuk W. Characterization of Antithrombotic Regimens for Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Obesity Discharged from Cardiology Wards. *Can J Hosp Pharm*. 2024;77(1):e3425.
270. Gundlund A, Xian Y, Peterson ED, Butt JH, Gadsbøll K, Bjerring Olesen J, et al. Prestroke and Poststroke Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation: Results From a Nationwide Cohort. *JAMA Netw Open*. 2018;1(1):e180171.
271. Stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation with rivaroxaban. *Cardiovasc J Afr*. 2014;25(4):196.
272. Klein L. Apixaban reduced stroke and systemic embolism compared with warfarin in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2012;156(2):Jc1-2, jc1-3.

273. Kundnani NR, Rosca CI, Sharma A, Tudor A, Rosca MS, Nisulescu DD, et al. Selecting the right anticoagulant for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(13):4499-505.
274. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-104.
275. Zhang H, Xue Z, Yi D, Li X, Tan Y, Li J. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation with Coronary or Peripheral Artery Disease
A Meta-Analysis. *International Heart Journal*. 2020;61(2):231-8.
276. Lamberts M, Gislason GH, Lip GYH, Lassen JF, Olesen JB, Mikkelsen AP, et al. Antiplatelet Therapy for Stable Coronary Artery Disease in Atrial Fibrillation Patients Taking an Oral Anticoagulant. *Circulation*. 2014;129(15):1577-85.
277. Jones WS, Hellkamp AS, Halperin J, Piccini JP, Breithardt G, Singer DE, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin in patients with peripheral artery disease and non-valvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF. *European Heart Journal*. 2013;35(4):242-9.
278. Lin Y, Chao TF, Tsai ML, Tseng CJ, Wang TH, Chang CH, et al. Cardiovascular and renal outcomes in patients with atrial fibrillation and stage 4-5 chronic kidney disease receiving direct oral anticoagulants: a multicenter retrospective cohort study. *J Thromb Thrombolysis*. 2024;57(1):89-100.
279. Schäfer A, Flierl U, Berliner D, Bauersachs J. Anticoagulants for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation in Elderly Patients. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020;34(4):555-68.
280. Falsetti L, Rucco M, Proietti M, Viticchi G, Zacccone V, Scarponi M, et al. Risk prediction of clinical adverse outcomes with machine learning in a cohort of critically ill patients with atrial fibrillation. *Sci Rep*. 2021;11(1):18925.
281. Díez-Villanueva P, Alfonso F. Atrial fibrillation in the elderly. *J Geriatr Cardiol*. 2019;16(1):49-53.
282. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123(21):2363-72.
283. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014;130(2):138-46.
284. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2014;35(28):1864-72.
285. Patti G, Cavallari I, Hanon O, De Caterina R. The safety and efficacy of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation in the elderly. *Int J Cardiol*. 2018;265:118-24.

286. Kreutz R, Deray G, Floege J, Gwechenberger M, Hahn K, Luft AR, et al. Risk Profiles and Treatment Patterns in Atrial Fibrillation Patients with Chronic Kidney Disease Receiving or not Receiving Anticoagulation Therapy. *TH Open*. 2024;8(1):e106-e13.
287. Sood N, Ashton V, Bessada Y, Galli K, Bookhart BK, Coleman CI. Effectiveness and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients with Concomitant Obstructive Sleep Apnea. *TH Open*. 2023;7(1):e82-e93.
288. Kirchhof PF. Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial - EAST-AFNET 4 2020 [Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2020/08/28/16/16/east-afnet-4>.
289. Providencia R, Adragão P. Science deserves justice: The results of the CABANA trial are positive and support catheter ablation of atrial fibrillation for reducing mortality and hospitalizations. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2019;38(4):245-50.
290. Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, Kaye DM, McLellan AJA, Voskoboinik A, et al. Catheter Ablation Versus Medical Rate Control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction: The CAMERA-MRI Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(16):1949-61.
291. Salih M, Abdel-Hafez O, Ibrahim R, Nair R. Atrial fibrillation in the elderly population: Challenges and management considerations. *J Arrhythm*. 2021;37(4):912-21.
292. Rosca CI, Kundnani NR, Tudor A, Rosca MS, Nicoras VA, Otiman G, et al. Benefits of prescribing low-dose digoxin in atrial fibrillation. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2021;35:20587384211051955.
293. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014;384(9961):2235-43.
294. Cadrin-Tourigny J, Shohoudi A, Roy D, Talajic M, Tadros R, Mondésert B, et al. Decreased Mortality With Beta-Blockers in Patients With Heart Failure and Coexisting Atrial Fibrillation: An AF-CHF Substudy. *JACC Heart Fail*. 2017;5(2):99-106.
295. Li SJ, Sartipy U, Lund LH, Dahlström U, Adiels M, Petzold M, et al. Prognostic Significance of Resting Heart Rate and Use of β -Blockers in Atrial Fibrillation and Sinus Rhythm in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Findings From the Swedish Heart Failure Registry. *Circ Heart Fail*. 2015;8(5):871-9.
296. Nielsen PB, Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Skjøth F, Lip GY. β -Blockers in Atrial Fibrillation Patients With or Without Heart Failure: Association With Mortality in a Nationwide Cohort Study. *Circ Heart Fail*. 2016;9(2):e002597.
297. Ulimoen SR, Enger S, Carlson J, Platonov PG, Pripp AH, Abdelnoor M, et al. Comparison of four single-drug regimens on ventricular rate and arrhythmia-related symptoms in patients with permanent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2013;111(2):225-30.
298. Ulimoen SR, Enger S, Pripp AH, Abdelnoor M, Arnesen H, Gjesdal K, et al. Calcium channel blockers improve exercise capacity and reduce N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide levels compared with beta-blockers in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014;35(8):517-24.
299. Middeldorp ME, Ariyaratnam J, Lau D, Sanders P. Lifestyle modifications for treatment of atrial fibrillation. *Heart*. 2020;106(5):325-32.
300. CKD-EPI Adults (Conventional Units) [Available from: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/professionals/clinical-tools-patient-management/kidney-disease/laboratory-evaluation/glomerular-filtration-rate-calculators/ckd-epi-adults-conventional-units>.

301. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129-200.
302. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599-726.

ANEXE

ANEXA I - SCURTĂ DESCRIERE A STUDIULUI PERSONAL

Fibrilația atrială este o tulburare de ritm ce afectează milioane de oameni, iar numărul pacienților nou diagnosticați crește în mod constant, crescând totodată și costurile sistemelor de sănătate pentru îngrijirea acestor pacienți.

Fibrilația atrială este responsabilă de o morbiditate și mortalitate în continuă creștere, pe fondul unor complicații debilitante apărute de-a lungul istoriei naturale a acesteia sau produse de tratament.

Înțelegerea mecanismelor patogenice, recunoașterea și contracararea factorilor de risc ai fibrilației atriale sunt deziderate de netăgăduit dacă dorim să diminuăm povara indusă de aceasta dar mai ales de complicațiile ei.

Încetinirea progresiei bolilor care pot constitui un substrat în apariția fibrilației atriale trebuie să fie un scop al fiecărui medic ce îngrijește pacienți cu patologii medicale. Recunoașterea acestor patologii, tratarea și monitorizarea evoluției lor poate fi prima piedică în apariția fibrilației atriale. Odată cu agravarea lor medicul practician trebuie să aibă în vedere căutarea activă (screeningul) a fibrilației atriale cu scopul introducerii terapiei anticoagulante precum și a celei menite să restaureze și să mențină ritmul sinusal.

Depistarea episoadelor paroxistice de fibrilație atrială asimptomatică prin diverse dispozitive (monitorizare Holter EKG pentru 24 de ore, telefoane și ceasuri inteligente, diverse alte dispozitive medicale sau nemedicale) trebuie să fie făcută cât mai repede posibil pentru a evita apariția complicațiilor embolice cerebrale (printre care, dar nu exclusive, sunt AVC ischemic, demențele, depresia), iar armele pe care le avem la dispoziție în acest moment sunt terapia anticoagulantă și cea de restaurare și menținere a ritmului sinusal.

Costurile ridicate pe care le impun screening-ul și tratamentul fibrilației atriale justifică depistarea semnalelor de alarmă care să ducă la un diagnostic precoce al acesteia precum și la intensificarea măsurilor terapeutice destinate bolilor implicate în apariția și

autoîntreținerea ei astfel încât cele mai de temut complicații ale acesteia (accidentul vascular ischemic cerebral, deteriorarea cognitivă și demența) să nu apară sau să apară cât mai târziu și cu manifestări minime.

Obiectivul primar al acestui studiu este identificarea elementelor a căror existență predispune la apariția complicațiilor neuro-psihiice la pacientul cu FA.

Obiectivele secundare ale acestui studiu sunt reprezentate de:

- determinarea perioadei de timp din evoluția diverșilor factori de risc necesare pentru apariția fibrilației atriale
- determinarea avantajelor folosirii unor medicamente în detrimentul altora, cu scopul amânării cât mai mult timp posibil a complicațiilor neuro-psihiice
- înțelegerea nevoilor de screening ale fibrilație atriale în patologii care pot fi complicații ale fibrilației atriale dar care au apărut în evoluția stării de sănătate a pacientului aparent fără niciun motiv

Studiul de față este unul de tip retrospectiv și s-a desfășurat în cadrul Clinicii de Medicină Internă a Spitalului Clinic Municipal de Urgență Timișoara, pe toți pacienții externați în perioada 01 ianuarie 2015 – 31 decembrie 2016, înrolați consecutiv (în funcție de data externării) folosind ca singur criteriu de includere menționarea diagnosticului de fibrilație atrială printre diagnosticele de externare. Astfel a rezultat un lot de 1111 subiecți.

Acești pacienți au fost ulterior împărțiți în 2 subloturi pe baza diagnosticului formulat la externare. Astfel un lot a cuprins toți pacienții externați cu diagnosticul de fibrilație atrială paroxistică (lotul 1). Cel de-al doilea lot a cuprins pacienții externați cu diagnosticul de fibrilație atrială permanentă.

Datele legate de istoricul medical al pacienților au fost obținute la internare prin anamneză, prin consultarea înscrisurilor medicale pe care pacientul le-a putut pune la dispoziția personalului medical precum și prin interviul familiei (ori de câte ori datele obținute necesitau lămuriri suplimentare sau acestea nu puteau fi obținute direct de la pacient).

Au fost supuse analizei statistice:

- date demografice precum sexul, vârsta, mediul de proveniență (urban sau rural), decesul intraspitalicesc
- date antropometrice (înălțime, greutate, indicele de masă corporală)
- conformațiile particulare toracice: astenic, emfizematos, în butoi
- informațiile legate de modul de internare (prin serviciul urgență, sau ca internare programată), starea la internare a pacientului;
- comorbiditățile asociate și momentul debutului față de data primului diagnostic de FA: bronhopneumopatia obstructivă cronică, astmul bronșic (AB), insuficiența cardiacă (care a fost cuantificată folosind clasificarea New York Heart Association - NYHA și prin intermediul fracției de ejeție a ventriculului stâng – FEVS – determinată), hipertensiunea arterială, sindromul coronarian cronic (fiind analizate angina pectorală stabilă - clasificată conform clasificării canadiene, precum și cea instabilă, istoricul de infarct miocardic), valvulopatiile, hipertensiunea arterială pulmonară (estimată ecocardiografic), diabetul zaharat, hiperuricemia, dislipidemia, boala cronică de rinichi (BCR), anemia;
- prezența sau absența complicațiilor neuro-psihoice, momentul de diagnostic al acestora față de primul diagnostic de FA, impactul internărilor multiple asupra lor (aici fiind analizate AVC, deteriorarea cognitivă, demența, boala Parkinson, epilepsia, sindromul anxios-depresiv, depresia);
- constantele sanguine hematologice sau biochimice (hemoleucograma, viteza de sedimentare a hematiilor -VSH, fibrinogenul, proteina C reactivă, acidul uric, sideremia, glicemia, creatinina serică (și rata de filtrare glomerulară estimată prin formula Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration - CKD-EPI [300]), sodiul seric, potasiul seric, colesterolul seric total, HDL colesterolul, LDL colesterolul, trigliceridele serice;
- următorii parametri ecocardiografici: dimensiunea atriului stâng, dimensiunea atriului drept, dimensiunea ventriculului drept, diametrul telediastolic al ventriculului stâng (DTD), diametrul telesistolic al ventriculului stâng (DTS), FEVS, funcția diastolică a

ventriculului stâng a fost evaluată prin determinarea undei E mitrală iar pentru pacienții aflați în ritm sinusal la momentul evaluării unda A mitrală, prezența regurgitărilor sau a stenozelor valvulare, viteza maximă a regurgitării tricuspidiene, presiunea sistolică în artera pulmonară (PSAP);

Ecocardiografiile au fost efectuate de 4 medici din cadrul Clinicii de Medicină Internă, aceștia având o vastă experiență în ecocardiografie, folosind un ecocardiograf Vivid9 de la General Electric.

Evaluarea ecocardiografică s-a realizat din incidențele standard pentru ecocardiografia transtoracică fiind utilizate modul 2D, evaluare Doppler color, Doppler pulsat și Doppler continuu.

FEVS a fost estimată prin intermediul calculării volumelor ventriculare folosind metoda biplan (sau regula lui Simpson modificată).

PSAP a fost estimată pe baza gradientului transvalvular tricuspidian la care s-a adăugat presiunea estimată în atriul stâng pe baza calibrului și a excursiei respiratorii a venei cave inferioare la 1cm de hilul hepatic.

Stadializarea ecocardiografică a insuficienței cardiace a fost efectuată conform recomandărilor ghidului ESC din 2016 [301] ținând cont de valoarea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) și de semnele și simptomele asociate, recomandări rămase valabile și în ghidul Societății Europene de Cardiologi din 2021 de diagnostic și tratament al insuficienței cardiace acute și cronice [302]. Astfel o $FEVS \leq 40\%$ delimitează insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție redusă, $41\% < FEVS \leq 49\%$ delimitează insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție moderat redusă, $50\% \leq FEVS < 60\%$ delimitează insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție preservată [302].

Clasificarea funcțională a insuficienței cardiace este realizată conform New York Heart Association (NYHA) ținând cont de severitatea simptomelor și pragul de efort ce le declanșează. Astfel clasa I NYHA indică lipsa limitării activității fizice, activitatea fizică obișnuită nu produce dispnee, fatigabilitate sau palpitații. Limitarea ușoară a activității fizice obișnuite prin apariția dispneei, fatigabilității sau a palpitațiilor, simptome ce nu apar în

repaus, caracterizează clasa II NYHA. Clasa III NYHA este caracterizată de o limitare importantă a activității fizice la activități mai ușoare decât cele uzuale cu apariția dispneei, fatigabilității și a palpitațiilor, însă repausul este confortabil. Imposibilitatea desfășurării oricăror activități fără apariția disconfortului caracterizează stadiul IV NYHA, dispneea, fatigabilitatea și palpitațiile putând fi prezente chiar și în repaus.

Determinările de laborator ale parametrilor analizați au fost efectuate în Laboratorul de Analize Medicale al Spitalului Clinic Municipal de Urgență Timișoara cu respectarea tuturor procedurilor interne cu privire la prelevarea și transportul de produse biologice.

Rata de filtrare glomerulară (RFG) este estimată folosind un calculator automat disponibil on-line [300] și care se bazează pe formula CKD-EPI. Această formulă folosește următorii parametri: creatinina serică exprimată în mg/dl, sexul pacientului pentru care se aplică un coeficient de corecție de 1,018 dacă pacientul este femeie, vârsta și un alt coeficient dacă pacientul este afroamerican. Pentru această formulă nu este necesar a se ține cont de greutate deoarece rezultatul este raportat normalizat la $1,73\text{m}^2$ suprafață corporală. Această formulă și interfața paginii de internet sunt detaliate în figurile care urmează.

$$\text{RFG} = 141 \times \min(S_{\text{cr}}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(S_{\text{cr}}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993 \times 1,018 [\text{dacă este femeie}] \times 1,159$$
 [dacă este afroamerican],
 unde,
 S_{cr} reprezintă creatinina serică în mg/dl,
 κ este 0,7 pentru femei respectiv 0,9 pentru bărbați,
 α este -0,329 pentru femei respectiv -0,411 pentru bărbați,
 min reprezintă minimumul raportului S_{cr}/κ sau 1,
 max reprezintă maximumul raportului S_{cr}/κ sau 1

Figura 60. Formula pentru calculul RFG – adaptat după ref. [158]

CKD-EPI for Adults (Conventional Units)

Serum creatinine (mg/dL)*

Age*

African American? ☐ Yes ☒ No

Gender ☒ Male ☐ Female

Calculate

GFR value (mL/min/1.73 m²**)

*This equation should only be used for patients 18 and older.

**All estimating equations used in adult populations become less accurate as GFR increases, such as in people with normal kidney function. ^{3, 4}

Figura 61. Interfața paginii de internet folosită pentru calculul RFG – adaptat după ref. [158]

Cuantificarea gradului de afectare cognitivă, a gradului de afectare neurologică în urma accidentelor vasculare, a anxietății, a depresiei și a demenței a fost realizată prin consulturi interdisciplinare în specialitățile de neurologie și/sau psihiatrie.

Prelucrările statistice au fost realizate cu programele Excel din pachetul Microsoft Office, SPSSv.16 si EpiInfo v7.2.2.6. Pentru variabilele numerice s-au calculat indicatorii tendinței centrale și de dispersie, iar pentru studiul asocierii dintre ele s-a realizat analiza corelației liniare neparametrice a lui Spearman cu ajutorul căreia am calculat coeficienții de corelație și valorile probabilităților care ne dau semnificația corelației. Pentru comparațiile dintre 2 serii de variabile numerice independente, s-a utilizat testul neparametric Mann-Whitney U, iar graficele realizate au fost de tip histogramă si coloană.

Variabilele nominale au fost reprezentate sub formă de tabele de frecvență pentru care s-au realizat grafice de distribuții procentuale (pie) și au fost asociate cu testul de concordanță χ^2 (Chi square). Tabelele de contingență prin care sunt reprezentate datele variabilelor nominale (sau pe clase) sunt realizate după două caracteristici: una plasată pe linii și alta plasată pe coloane. Un test de omogenitate χ^2 a lui Pearson aplicat unui tabel de contingență are menirea de a verifica dacă proporțiile diferitelor clase pe un rând (coloană) sunt aproximativ aceleași și pe celelalte rânduri (coloane). Un test de independență are scopul de a stabili dacă există vreo relație de dependență între categoriile obținute prin două clasificări diferite (testul de independență χ^2 a lui Pearson).

Evidențierea unor relații între mărimi poate sugera fie o fenomenologie cauzală, fie o corelație mai complexă ce necesită studii aprofundate. Variabilele cantitative, fiind foarte des întâlnite în studiile biomedicale, permit cea mai fină analiză a relației de dependență / independență. În cazul în care considerăm că punctele dintr-o diagramă de împrăștiere se situează pe o dreaptă, corelația se numește corelație liniară. “Intensitatea” corelației este apreciată printr-un parametru numit coeficient de corelație (Pearson, pentru variabilele numerice distribuite normal și coeficientul de corelație rho, al lui Spearman, pentru variabilele ordinale, respective, fără distribuție normală). Coeficientul de corelație are valori cuprinse între -1 și +1. Valorile pozitive ale lui ρ indică o corelație directă între cele două variabile, în timp ce valori negative indică o corelație inversă. Valorile absolute mari ale coeficientului indică o corelație puternică, în timp ce valorile mici (în jurul lui 0) indică o corelație slabă (sau absența corelației).

Regresia logistică modelează relația dintre o mulțime de variabile independente (catoriale, continue) și o variabilă dependentă dihotomică (nominală, binară). O astfel de variabilă dependentă apare, de regulă, atunci când reprezintă apartenența la două clase, categorii – prezență/absență, da/nu. Ecuația de regresie obținută oferă informații despre importanța variabilelor în diferențierea claselor, cât și despre clasificarea unei observații într-o clasă.

Datele din analiza riscului se prezintă sub forma unui tabel de contingență, cel mai frecvent 2 x 2 (cu două linii și două coloane) în care întregul lot de indivizi este împărțit în

grupul de indivizi expuși, respectiv neexpuși, pe linii. Din fiecare grup, o parte dezvoltă boala iar cealaltă parte nu. Indicele “odd” (suportul “succes / eșec”): este probabilitatea de apariție a bolii la cei expuși față de probabilitatea de a nu apărea boala la cei expuși, iar raportul “odds ratio” (OR) este raportul indicelui “odd” pentru grupul expus față de cel neexpus la factorul de risc.

Dacă OR are valoarea 1 putem spune că factorul analizat nu reprezintă un factor de risc, probabilitatea de apariție a afecțiunii fiind la fel de mare și la lotul neexpus factorului de risc. Valori OR diferite de 1 dau o semnificație acțiunii factorului de risc (un OR sub 1 ne arata existent unui factor de protecție, iar un OR peste 1 ne indica un factor de risc). Pentru a estima intervalul de încredere în care parametrul OR poate fluctua întâmplător se folosesc “limitele Cornfield” pentru $p = 95\%$ probabilitate ca ipoteza de zero să fie adevărată. Prin aplicarea testelor statistice obținem valoarea p , după care luăm decizia statistică și medicală privind comparația, asocierea și/sau corelația (pentru valori $p < 0.05$ s-a considerat semnificație).

Pacienții au luat la cunoștință și și-au dat acordul pentru prelucrarea statistică a datelor personale din foaia de observație clinică.

Pentru efectuarea acestui studiu nu au fost utilizate tratamente sau proceduri diagnostice în stadiul de cercetare.

Datele statistice obținute au la bază activitatea clinică curentă realizată de medicii Clinicii de Medicină Internă în conformitate cu ghidurile terapeutice ale momentului precum și cu judecata clinică a acestora.

Pentru efectuarea acestui studiu a fost solicitat și obținut avizul Comisiei de Etică a Cercetării Științifice din cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara (01/16.01.2015) precum și acordul conducerii Spitalului Clinic Municipal de Urgență Timișoara (12051/13.07.2016).

Tabel 20. Caracteristicile comparative a celor două loturi de fibrilație atrială

Variabilele	FA paroxistică (n = 388)	FA permanentă (n = 723)	p
	<i>mean ± std; n (%)</i>	<i>mean ± std; n (%)</i>	
Sex (masculin)	196 (50.5%)	336 (46.5%)	0.198
Vârsta	68.1±10.8	72.5±9.9	<0.001*
DZ (da)	128 (33.0%)	209 (28.9%)	0.158
BPOC (da)	81 (20.9%)	156 (21.6%)	0.786
HTA (da)	331 (85.3%)	603 (83.4%)	0.440
Obezitate (da)	126 (32.5%)	231 (31.9%)	0.858
BCR (da)	346 (89.2%)	676 (93.5%)	0.015*
IM (da)	36 (19.5%)	81 (11.2%)	0.006*
Cardiopatie ischemica (da)	226 (58.4%)	444 (61.4%)	0.304
Angina pectorala (da)	151 (38.2%)	276 (38.2%)	0.808
Astm bronșic (da)	41 (10.6%)	72 (9.9%)	0.756
CMD (da)	22 (25.5%)	99 (13.7%)	<0.001*
Hipercolesterolemie (da)	270 (69.6%)	441 (60.9%)	0.004*
Hipertrigliceridemie (da)	191 (49.2%)	326 (45.1%)	0.188
Hiper LDLc (da)	224 (57.7%)	380 (52.6%)	0.099
Dislipidemie mixta (da)	182 (46.9%)	319 (44.1%)	0.374
Ateromatoza (da)	78 (20.1%)	155 (21.4%)	0.643
Boala arterială periferică (da)	35 (9.0%)	106 (14.7%)	0.008*

* - diferențe semnificative, BCR – boală cronică de rinichi, CMD- cardiomiopatie dilatativă, DZ – diabet zaharat, HTA – hipertensiune arterială, IM – infarct miocardic

Profilul pacienților care au dezvoltat demență în funcție de prezența sau absența modificării IMC de-al lungul evoluției FA permanente poate fi vizualizat în figura 62.

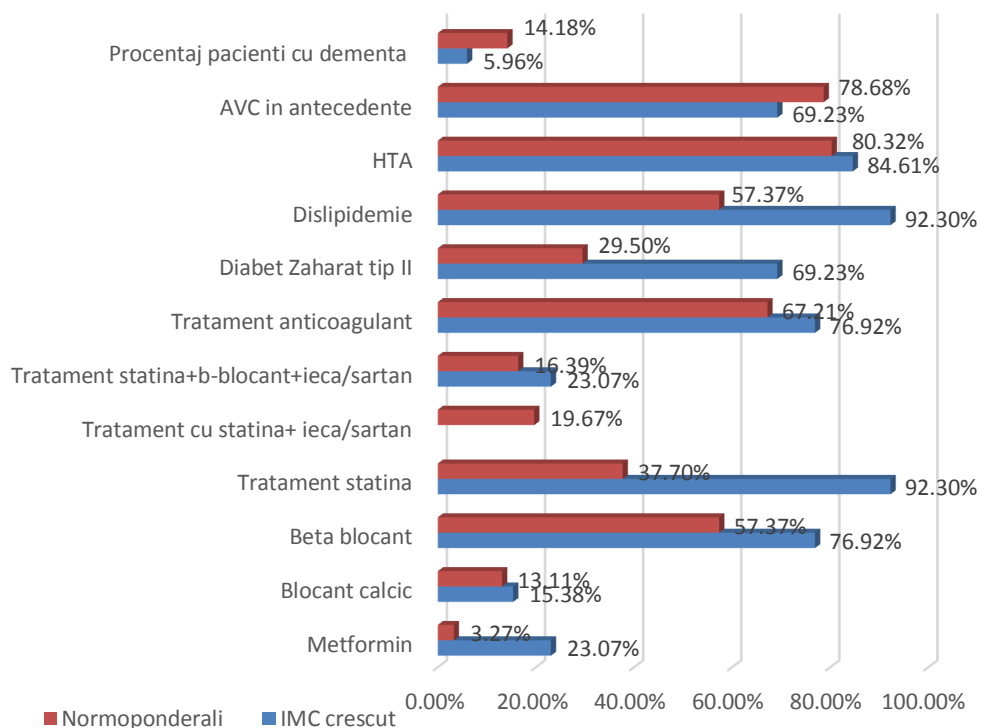


Figura 62. Profilul pacienților cu demență din lotul cu FA permanentă în funcție de greutate