

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ- СОФИЯ, МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО СПЕШНА МЕДИЦИНА

---

УНИВЕРСИТЕТСКА БОЛНИЦА "ЦАРИЦА ЙОАННА- ИСУЛ"

КЛИНИКА ПО КАРДИОЛОГИЯ



Д-р Радостина Петкова Илиева-Славчева

Дисертационен труд на тема:

Предсърдна кардиомиопатия- фенотипни групи,  
демографски и ехокардиографски характеристики,  
прогноза

за присъждане на образователна и научна степен "доктор" по научна  
специалност "Кардиология", шифър 03.01.47

Научни ръководители:

Чл. -кор. проф. Асен Рачев Гудев, д.м.н.

Проф. Елена Тодорова Кинова, д.м.

София, 2024 г.

## СЪДЪРЖАНИЕ

<b>I. Въведение</b> .....	10
<b>II. Литературен обзор</b> .....	12
2.1. Функция на ляво предсърдие.....	12
2.2. Дефиниция на предсърдната кардиомиопатия.....	13
2.3. Етиологични фактори на предсърдната кардиомиопатия.....	15
2.3.1. Предсърдно мъждене.....	16
2.3.2. Артериална хипертония.....	17
2.3.3. Затлъстяване.....	17
2.3.4. Захарен диабет.....	18
2.3.5. Обструктивна сънна апнея.....	19
2.3.6. Напреднала възраст.....	19
2.3.7. Хронично бъбречно заболяване.....	19
2.3.8. Онкологични заболявания.....	20
2.4. Други по-редки етиологични фактори на предсърдната кардиомиопатия.....	21
2.4.1. Изолирана предсърдна амилоидоза.....	21
2.4.2. Генетични мутации.....	21
2.5. Патофизиология на предсърдната кардиомиопатия.....	22
2.5.1. Полови различия в патофизиологията на предсърдната кардиомиопатия.....	27
2.5.2. Патофизиология на предсърдната кардиомиопатия, дължаща се на сърдечна недостатъчност.....	28
2.5.3. Диспропорционална левопредсърдна миопатия при пациентите със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване.....	28
2.5.4. Сърдечна недостатъчност при пациентите с предсърдна кардиомиопатия и перманентно предсърдно мъждене.....	30
2.6. Други клинични изяви на предсърдната кардиомиопатия.....	33
2.6.1. Атриална функционална митрална регургитация.....	33

2.6.2. Функционална трикуспидална регургитация.....	36
2.6.3. Полови различия при атриалната функционална регургитация.....	38
2.6.4. Предсърдна кардиомиопатия и инсулт.....	39
2.6.5. Предсърдна кардиомиопатия и деменция.....	41
2.7. Фенотипни групи при предсърдно мъждене.....	41
2.8. Методи за диагностициране на предсърдната кардиомиопатия.....	43
2.8.1. Електрокардиограма.....	43
2.8.2. Електроанатомично картиране.....	45
2.8.3. Образни методи за диагностициране на предсърдната кардиомиопатия..	45
2.8.3.1. Ехокардиография.....	45
2.8.3.1.1. Функция на ляво предсърдие, определена чрез Доплер....	46
2.8.3.1.2. Нови ехокардиографски техники.....	47
2.8.3.1.3. Трансезофагеална ехокардиография.....	48
2.8.3.1. Компютърна томография на сърце.....	48
2.8.3.2. Ядрено-магнитен резонанс.....	48
2.8.4. Биомаркери на предсърдната кардиомиопатия.....	50
2.9. Диагностичен алгоритъм за предсърдна кардиомиопатия.....	51
2.10. Изводи от литературния обзор.....	52
<b>III. Цел и задачи.....</b>	<b>53</b>
3.1. Цел.....	53
3.2. Задачи.....	53
<b>IV. Материали и методи.....</b>	<b>54</b>
4.1. Изследвани пациенти.....	54
4.2. Събиране на данни.....	54
4.3. Ехокардиографско изследване.....	55
4.3.1. Линеарни размери, обеми и фракция на изтласкване.....	55
4.3.2. Пулсов и тъканен Доплер.....	58
4.3.3. Цветен Доплер и continuous wave Доплер.....	60
4.3.4. Speckle tracking на лява и дясна камера.....	61
4.3.5. Стрейн на ляво и дясно предсърдие.....	62

4.4. Проследяване и изход.....	63
4.5. Информирано съгласие.....	63
4.6. Статистически анализ.....	63
<b>V. Резултати.....</b>	<b>66</b>
5.1. Демографски и клинични характеристики.....	66
5.2. Лабораторни показатели .....	67
5.3. Лечение.....	68
5.4. Ехокардиографски характеристики .....	69
5.5. Смъртност.....	73
5.6. Предиктори за смъртност.....	74
5.7. Фенотипни групи.....	79
5.7.1. Демографски и клинични характеристики на фенотипните групи и тяхното лечение.....	80
5.7.2. Ехокардиографски характеристики на фенотипните групи.....	83
5.7.3. Фенотипни групи и смъртност.....	85
<b>VI. Обсъждане.....</b>	<b>87</b>
6.1. Най-чести коморбидности при пациентите с предсърдна кардиомиопатия.....	87
6.2. Стойности на NT-proBNP и лечение на пациентите с предсърдна кардиомиопатия.....	88
6.3. Ехокардиографски параметри на пациентите с предсърдна кардиомиопатия...89	
6.4. Прогноза и предиктори за неблагоприятен изход при предсърдната кардиомиопатия.....	92
6.5. Клъстерен анализ на пациентите с предсърдна кардиомиопатия.....	94
6.6. Анализ на четирите фенотипни групи на предсърдна кардиомиопатия.....	95
6.7. Изводи от клъстерния анализ.....	96
6.8. Сравнение с клъстерните анализи на други автори.....	96
6.9. Ограничения.....	97
6.10. Заключение.....	98
<b>VII. Изводи.....</b>	<b>99</b>

<b>VIII. Приноси.....</b>	<b>100</b>
8.1. Приноси с оригинален характер.....	100
8.2. Приноси с потвърдителен характер.....	100
8.3. Публикации във връзка с дисертационния труд.....	101
8.4. Участия в конгреси във връзка с дисертационния труд.....	101
<b>IX. Библиография.....</b>	<b>102</b>

Списък с най-често използваните съкращения на български език

АФМР- атриална функционална митрална регургитация

ВФМР- вентрикуларна функционална митрална регургитация

ДАН- диастолно артериално налягане

ДК- дясна камера

ДНК- дезоксирибонуклеинова киселина

ДП- дясно предсърдие

ЕКГ- електрокардиограма

ИТН- индекс на телесна маса

КАБ- коронарна артериална болест

КТ- компютърна томография

ЛК- лява камера

ЛП- ляво предсърдие

МР- митрална регургитация

ПКМ- предсърдна кардиомиопатия

ПМ- предсърдно мъждене

САН- систолно артериално налягане,

СН- сърдечна недостатъчност

СНзФИ -сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване

СЧ- сърдечна честота

ТР- трикуспидална регургитация

ХБЗ- хронично бъбречно заболяване

ФИ- фракция на изтласкване

ХОББ- хронична обструктивна белодробна болест

## Списък с най-често използваните съкращения на английски език

ACEi- инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим

AGE - Advanced-glycation end products- крайни продукти от напредналото гликиране

ANP- Atrial natriuretic peptide- атриален натриуретичен пептид

ARB- ангиотензин рецепторни блокери

ASE- American Society of Echocardiography

AUC- площ под кривата

AV- атрио-вентрикуларен

BMI- body mass index- индекс на телесна маса

Ca<sup>2+</sup>- калциеви йони

CCS - Canadian Cardiovascular Society- класификация за тежестта на ангина пекторис

eGFR - estimated glomerular filtration rate – изчислена скорост на гломерулна филтрация

eNOS - ендотелна синтаза на азотен оксид

CMR- cardiac magnetic resonance- ядрено-магнитен резонанс на сърце

CPAP - продължително позитивно налягане в дихателните пътища

CRP- C-реактивен протеин

CT- компютърна томография

CW- continuous wave – Доплер с продължителна вълна

DOAC- директни орални антикоагуланти

EACVI- European Association of Cardiovascular Imaging

EHRA - European Heart Rhythm Association

EF- фракция на изтласкване

ESUS – Embolic Stroke of Undetermined Source - емболичен инсулт с неясен произход

HFrEF- сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване на лява камера

FDA – Food and Drug Administration (USA)

GLS- глобален лонгитудинален стрейн

IL-1- интерлевкин- 1

IL-6- интерлевкин-6

LAScd- кондуитен стрейн на ляво предсърдие

LASct- контрактилен стрейн на ляво предсърдие

LASr – резервоарен стрейн на ляво предсърдие

LAVI – индексирани обем на ляво предсърдие

LDL- low-density lipoprotein cholesterol

LGE- late gadolinium enhancement- късно гадолиниев контрастиране

LV - left ventricle- лява камера

MAO - моноамин оксидаза

NPPA- генът, кодиращ атриалния натриуретичен пептид

NT-proBNP - N-terminal pro-B-type peptide- N-терминален pro-B-тип натриуретичен пептид

NYHA- New York Heart Association- функционална класификация на класа сърдечна недостатъчност

MR- митрална регургитация

MRA- минералкортикоидни рецепторни антагонисти

PALS- пиков стрейн на ляво предсърдие

PASP – систолно налягане в белодробната артерия

PW- pulse wave- Доплер с пулсова вълна

RAScd – кондуитен стрейн на дясно предсърдие

RASct – контрактилен стрейн на дясно предсърдие

RASr- резервоарен стрейн на дясно предсърдие

RAVI- индексирани обем на дясно предсърдие

RNS- reactive nitrogen species- реактивни азотни радикали

ROS- reactive oxygen species - реактивни кислородни частици

RVGLS- глобален лонгитудинален стрейн на дясна камера

RVFWLS- лонгитудинален стрейн на свободната стена на дясна камера

SGLT2i- Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors - инхибитори на натриево-глюкозния котранспортер 2

TAPSE -Tricuspid annular plane systolic excursion

TEE- трансезофагеална ехокардиография

TNF- тумор некрозис фактор

TR- трикуспидална регургитация

vs- срещу

## I. Въведение

Предсърдната кардиомиопатия се дефинира като дисфункция на предсърдията, водеща до компрометиране на сърдечната функция и до симптоми, влошаващи качеството или продължителността на живот при липсата на сигнификантни клапни лезии или камерна дисфункция. Въпреки че връзката между дилатацията на предсърдията и аритмиите е известна отдавна, за предсърдна кардиомиопатия започва да се говори едва през последните години в резултат на навлизането на новите образни методики в кардиологията, както и на интервенционалните терапии за лечение на предсърдните аритмии.

Концепцията за предсърдната кардиомиопатия е въведена през 2016 година, като през последните няколко години значително нараства интересът и изследванията в тази област. Основният фактор, отговорен за ремоделирането на предсърдията, е предсърдното мъждене и повечето изследвания за предсърдна кардиомиопатия са проведени при пациенти с предсърдно мъждене. Структурни и функционални изменения в предсърдията, обаче, се наблюдават дори и при липсата на предсърдно мъждене. Предполага се, че важна роля за тях имат артериалната хипертония, затлъстяването, захарния диабет, обструктивната сънна апнея, възрастовите промени в предсърдията. Структурни и функционални промени в предсърдията настъпват още в резултат на застойна сърдечна недостатъчност, клапни заболявания, сърдечна амилоидоза, генетични заболявания, миокардит и др. Все по-голям брой изследвания потвърждават асоциацията между предсърдната кардиомиопатия и онкологичните заболявания.

Много състояния могат да нарушат функцията на предсърдията, повлиявайки механиката или хомеостазата им, както и куплирането им с камерите. Това води до нарушения в хемодинамиката на лява камера, повишен тромботичен риск или пулмонална хипертония, имащи различна клинична изява, варираща от предсърдни аритмии и проводни нарушения, сърдечна недостатъчност, миокардна исхемия до тромбоемболични инциденти. Други важни клинични изяви на предсърдната кардиомиопатия са атриалната функционална митрална и трикуспидална регургитация, инсултът и деменцията.

Известно е, че 33.5 милиона индивиди по света страдат от предсърдно мъждене, което е най-същественният рисков фактор за предсърдна кардиомиопатия, като случаите ежегодно нарастват с 5 милиона ново диагностицирано предсърдно мъждене. Актуалната честота на предсърдното мъждене варира между 2 и 4% от общото население, като в близките години се очаква да нарасте 2.3 пъти вследствие на увеличаване на средната продължителност на живота, както и на подобрената диагностика (27, 124). Докато сега един на всеки 4 пациента на възраст над 55 години е диагностициран с предсърдно мъждене, в близко бъдеще се очаква 1 на всеки 3 индивида над 55 години да е с предсърдно мъждене. Повечето пациенти с предсърдно мъждене имат установена форма на предсърдна кардиомиопатия (80).

Предсърдната кардиомиопатия е често срещана и сред пациентите със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване (СНзФИ) на лява камера. Установено е, че миопатията на ляво предсърдие представлява уникален фенотип на

СНЗФИ, който не може да бъде изцяло обяснен от наличието на предсърдно мъждене. Сърдечна недостатъчност се диагностицира при 1-2 % от общата популация, като половината от тези случаи са сърдечна недостатъчност със запазена фракция (154). С увеличаване на средната възраст на населението се очаква тази честотата да нарасне, а с това и значението на предсърдната кардиомиопатия. Важна роля за това имат също така и нарастващата честота и тежест на останалите рискови фактори като артериална хипертония, захарен диабет, затлъстяване, обструктивна сънна апнея, коронарна артериална болест и др. Предсърдната кардиомиопатия се свързва със съществени усложнения и смъртност, като с увеличаването на честота ѝ се очаква да нарасне и нейното клинично, социално и икономическо значение.

Предсърдната кардиомиопатия включва пациенти с разнородни демографски и клинични характеристики, както и придружаващи заболявания. Обособяването на фенотипни групи със сходни клинични характеристики е важно за ефективното лечение на тези пациенти, за тяхната прогноза и превенцията на предсърдната кардиомиопатия. Опитът за фенотипизиране на тази хетерогенна група е първа стъпка от така наречената персонализирана медицина. Проследяването на пациентите с предсърдна кардиомиопатия и определянето на предикторите за настъпването на неблагоприятни събития би допринесло за изясняване на прогнозата на тази нозологична единица и стратегиите за ранно диагностициране и превенция на по-нататъшните структурни и функционални изменения в предсърдията и съответните усложнения.

Въпреки нарастващия интерес към предсърдната кардиомиопатия, нейните етиологични фактори, прогнозата ѝ, както и предикторите за неблагоприятен изход все още не са изяснени напълно. По отношение на обособяването на фенотипни групи, на този етап подобни опити са правени само при пациентите с предсърдно мъждене, но не и при тези с предсърдна кардиомиопатия.

Настоящият дисертационен труд има за цел да представи детайлен анализ на демографските, клинични и ехокардиографски характеристики на пациентите с предсърдна кардиомиопатия, да проследи тяхното лечение и прогноза, да определи прогностични фактори за неблагоприятен изход, както и да идентифицира фенотипни групи със сходни характеристики.

## II. Литературен обзор

“ . . . and, if at this time, with its auricle alone beating, you cut off the apex of the heart with a pair of scissors, you will see the blood flow out from the wound with each beat of the auricle. You will thus realize that the blood gets into the ventricles not through any pull exerted by the distended heart, but through the driving force exerted by the beat of the auricles.”

William Harvey, 1628

Уилям Харвей описва важната роля на предсърдията още през далечната 1628 година. Въпреки това в продължение на много години ролята на предсърдията е negliжирана от изследователите (30). Едва през последните няколко години интересът към предсърдията нараства с подобряването на образните методи за изобразяване на предсърдията, както и изясняване на важната роля на предсърдията, вследствие на въвеждането на новите инвазивни терапии за предсърдните аритмии.

Предсърдията допринасят съществено за сърдечната функция. Освен тяхната роля за пълненето на камерите (модулират около 30% от ударния обем на сърцето), те служат като обемен резервоар, съдържат пейсмейкърни клетки и важни части от проводната система на сърцето (синусовия възел, атрио-вентрикуларния възел) и секретират натриуретични пептиди като атриален натриуретичен пептид (ANP) и В-тип (мозъчен) натриуретичен пептид (BNP), които регулират обемната хомеостаза. Предсърдията са сурогат на диастолната функция на лява камера и не случайно ляво предсърдие се определя като „гликирания хемоглобин“ на сърцето. Предсърдията се активират, освен от трите специализирани интернодални пътища, и от работещите кардиомиоцити, така че всякакви архитектурни или структурни промени на предсърдния миокард могат да доведат до съществени електрофизиологични изменения. В допълнение, предсърдните клетки (кардиомиоцитите и другите елементи като фибробласти, ендотелни клетки и неврони) реагират бързо и интензивно на различни стимули и са податливи на различни генетични влияния. Отговорът включва хипертрофия на предсърдните кардиомиоцити и контрактилна дисфункция, аритмогенни промени в йонните канали и транспортната функция на кардиомиоцитите, пролиферация на предсърдните фибробласти, хиперинервация и тромботични промени. По този начин, патологията на предсърдията оказва съществено влияние върху сърдечната функция, възникването на аритмии и риска от инсулт. Предсърдният миокард се повлиява от много сърдечни и несърдечни състояния и в някои отношения е по-чувствителен от камерния миокард (79).

### 2.1. Функция на ляво предсърдие

Лявото предсърдие има изключително важна роля за пълненето на лява камера и глобалната функция на сърцето. Атрио-вентрикуларното куплиране е критично за синхронизацията на фазите на предсърдията с тези на камерите. Притокът на кръв от пулмоналните вени към ляво предсърдие се осъществява по време на лявокамерната систола и изоволуметричната релаксация (резервоарна функция на ляво предсърдие) и

съставлява около 40-50% от ударния обем на лява камера. Пасивното преминаване на кръв по време на диастолата на лява камера (кондуитна функция на ляво предсърдие) представлява около 20-30% от ударния обем и предшества активното съкращение на предсърдията (помпена функция на предсърдието), която трансферира останалия обем кръв (около 20-30%) към лява камера, като по това време се осъществява и ретрограден кръвоток към пулмоналните вени (30).

Реализирането на резервоарната и кондуитна фаза се определя от комплайънса на предсърдията, камерната релаксация и трансмитралния градиент на налягане. Състоянията, които увреждат функцията на предсърдията, особено механичните промени, водещи до нарушения в отношението налягане-обем, повлияват глобалната функция на сърцето и съответно водят до появата на симптоми и влошена прогноза (30).

## **2.2. Дефиниция на предсърдната кардиомиопатия**

Докато камерните кардиомиопатии са добре описани и класифицирани отдавна, за дефиниция и класификация на предсърдната кардиомиопатия започва да се говори едва през последните години, след изясняване важната роля на предсърдията. Предсърдната кардиомиопатия и нейното клинично значение са описани за първи път от Nagle и екип през 1972 г. в изследване на патологията, засягаща предсърдията на една фамилия, със следните клинични изяви: I степен атрио-вентрикуларен блок и суправентрикуларна тахикардия, прерастващи в персистираща стаза на предсърдията (188)

Felipe Bisbal и сътрудници предлагат следната дефиниция на предсърдната кардиомиопатия: всяка дисфункция на предсърдията (анатомична, механична, електрическа и/или реологична, включително кръвната хомеостаза), водеща до компрометиране на сърдечната функция и до симптоми, влошаващи качеството или продължителността на живот при липсата на сигнификантни клапни лезии или камерна дисфункция. Като примери авторите посочват екстензивната фиброза и сферичност на ляво предсърдие, водещи до инсулт при пациент с изолирано „lone” предсърдно мъждене или напредналата предсърдна дисинхрония, предизвикваща нарушено камерно пълнене и симптоми (30).

Работна група към Европейската асоциация по аритмии (European Heart Rhythm Association (EHRA), заедно с други международни дружества по проблемите на сърдечния ритъм (Heart Rhythm Society (HRS), the Asian Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), и Sociedad Latino Americana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLAECCE) предлагат следната дефиниция на предсърдната кардиомиопатия: „Комплекс от структурни, архитектурни, контрактилни и електрофизиологични промени, засягащи предсърдията с потенциала да предизвикват релевантни клинични изяви“ (79).

Много заболявания (хипертония, захарен диабет, миокардит, сърдечна недостатъчност) и състояния (възрастни промени или ендокринни аномалии) е известно, че индуцират или допринасят за предсърдната кардиомиопатия, като

индуцираните промени не е необходимо да са болестно-специфични и често са сходни. Обемът на патологичните изменения може да варира с времето и разположението в предсърдията, предизвикващи съществени различия, както между отделните индивидите, така и в различните области на предсърдията на един и същи индивид. Докато някои патологични процеси засягат предсърдията много селективно (например ремоделирането, индуцирано от предсърдното мъждене), повечето кардиомиопатии, които засягат предсърдията, повлияват и камерите в по-голяма или по-малка степен. Гореспоменатата работна група предлага хистологична класификация на предсърдните кардиомиопатии. Използва се акронимът EHRAS, произхождащ от първите букви на дружествата по аритмии (EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE), като се дефинират четири хистологични класа: клас I, характеризира се с промени предимно в кардиомиоцитите; клас II- предимно фиброзни промени; клас III- комбинирана патология на кардиомиоцитите с фиброза; и клас IV- първична неколагенна инфилтрация (с или без промени в кардиомиоцитите). EHRAS класовете могат да варират с времето, както и да са различни на различни места от предсърдията при отделните пациенти. Така тази класификация е чисто описателна и за разлика от другите класификации (NYHA клас на сърдечна недостатъчност, CCS клас на стабилна ангина пекторис) няма прогресия на тежестта от EHRAS клас I към EHRAS клас IV (Таблица 1). Класификацията е полезна за характеризирането на патологичните промени в биопсиите, както и за корелацията на патологията с резултатите от различните техники на изобразяване. Авторите предполагат, че класификацията в бъдеще ще спомогне за изграждането на специфичен терапевтичен подход в зависимост от патологията (79). Тази описателна хистологична класификация, обаче, не предоставя информация за клиничната изява и тежестта, както и за прогресията на заболяването.

Таблица 1. EHRAS хистологична класификация на предсърдната кардиомиопатия

(преработена от A. Goette et al. EHRAS/HRS/APHRAS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication)

EHRAS клас	Хистологична характеристика	Етиологичен фактор/ заболяване
I	Морфологични или молекулни промени, засягащи основно кардиомиоцитите по отношение на клетъчна хипертрофия и миоцитолита; без сигнификантна патологична тъканна фиброза или други интерстициални промени	Изолирано предсърдно мъждене Генетични заболявания Захарен диабет
II	Предимно фиброзни промени; кардиомиоцитите изглеждат нормални	Застаряване Тютюнопушене
III	Комбинация от промени в кардиомиоцитите (хипертрофия, миоцитолита) и фиброзни промени	Сърдечна недостатъчност Клапни заболявания
IV	Изменения в интерстициалния матрикс без съществено натрупване на колагенови влакна/депозити	Изолирана предсърдна
IVa	Натрупване на амилоид	милоидоза
IVf	Инфилтрация на мастна тъкан	Грануломатоза
IVi	Възпалителни клетки	Възпалителни заболявания
IVo	Други промени в интерстициума	Гликосфинголипидоза

Предложени са още няколко дефиниции за предсърдната кардиомиопатия. Maron и сътрудници определят предсърдната кардиомиопатия като заболяване на миокарда на предсърдията, свързано с електрическа и/или механична дисфункция, която обикновено, но невинаги, води до предсърдна фиброза, хипертрофия и/или дилатация, които мога да имат различни причини. Като пример за предсърдна кардиомиопатия се посочва изолираната фиброза на предсърдията, водеща до нарушена атриална функция и симптоми на сърдечна недостатъчност (146).

Thomas и Abhayaratna предлагат следното определение за предсърдно ремоделиране: отговор на предсърдните миоцити към електрически, механични или метаболитни стресори (основно бърза предсърдна тахиаритмия, тензионно или обемно обременяване), водещи до персистиращи промени в размера, функцията или електрофизиологичните свойства на ляво предсърдие. Като пример посочват дилатираното ляво предсърдие в резултат на клапни заболявания, предсърдно мъждене или артериална хипертония (271).

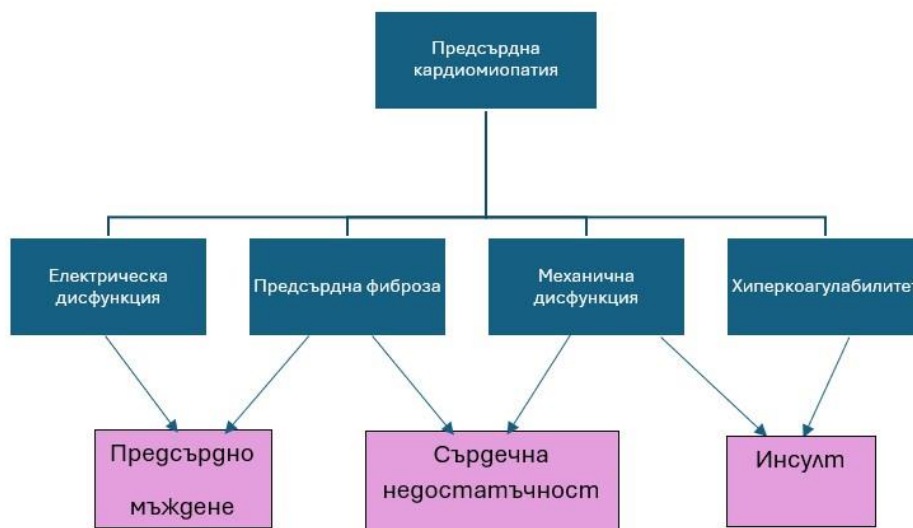
Тъй като предсърдната кардиомиопатия е относително ново понятие, едва през последните години започват да се натрупват знания в тази област. Наличието на няколко определения за предсърдна кардиомиопатия показва, че все още липсват единни критерии за точното ѝ дефиниране, както и за връзката между морфологичните и функционални промени и клиничната изява. Подобно на сърдечната недостатъчност, тези дефиниции вероятно ще претърпят промени в бъдеще с обогатяването на знанията в тази област.

### **2.3. Етиологични фактори на предсърдната кардиомиопатия**

Етиологичните фактори на предсърдната кардиомиопатия не са напълно изяснени, но се предполага, че най-важните от тях са предсърдното мъждене, артериалната хипертония, захарният диабет, затлъстяването, обструктивната сънна апнея. Структурни и функционални промени в предсърдията настъпват и с напредване на възрастта, както и в резултат на застойните промени при сърдечна недостатъчност, и др. Навярно съществува връзка между предсърдната кардиомиопатия и различните онкологични заболявания. Най-важните рискови фактори за предсърдната кардиомиопатия и клиничните ѝ изяви са представени на Фигура 1.

### Рискови фактори

Предсърдно мъждане, Артериална хипертония, Захарен диабет, Затлъстяване, Обструктивна сънна апнея, Напреднала възраст, Карцином и др.



Фигура 1. Предсърдна кардиомиопатия- рискови фактори, водещи до ремоделиране на предсърдията и най-чести клинични изяви

#### 2.3.1. Предсърдно мъждане

Предсърдното мъждане (ПМ) е един от най-важните рискови фактори за възникването на предсърдна кардиомиопатия. ПМ индуцира електрическо и структурно ремоделиране на предсърдията, което допринася за поддържането, прогресията и стабилизирането на ПМ (5, 290). Високата предсърдна честота води до претоварване на клетките с  $\text{Ca}^{2+}$ . Ремоделирането, предизвикано от предсърдните аритмии, намалява амплитудата на  $\text{Ca}^{2+}$  поток по различни механизми, които допринасят за предсърдната контрактилна дисфункция (79, 290). Редуцираният контрактилитет на предсърдията води до тяхното зашеметяване и стаза на кръвта и е отговорен за тромбо-емболичните усложнения.

Ремоделирането, предизвикано от дълготрайната предсърдна аритмия, забавя провеждането, отчасти вследствие на даун регулация на натриевите канали. Хетерогенно разпределеното декуплиране на трансмембранните канали вследствие на ремоделирането на конексина вероятно също допринася за забавяне на провеждането в предсърдията.

Дълготрайното предсърдно мъждане води до предсърдна фиброза, която е съществен фактор за дълготрайните промени (149). Бързата честота на предсърдията стимулира диференциацията на фибробластите в колаген секретирани миофибробласти чрез

автокринни и паракринни механизми (79).

Важна връзка между предсърдното мъждене и предсърдната кардиомиопатия представлява хроничното възпалително състояние (250). Нивата на интерлевкин-1 (IL-1), интерлевкин-6 (IL-6), серумен С-реактивен протеин (CRP) и тумор некрозис фактор (TNF) имат предиктивна роля за възникване на повторно ПМ след аблация и допринасят за клиничната прогресия на ПМ (59).

### **2.3.2. Артериална хипертония**

Артериалната хипертония е един от основните етиологични фактори на предсърдната кардиомиопатия. Артериалната хипертония е отговорна за поне един от всеки пет случая на предсърдно мъждене (103). При хипертоници уголемяването на ляво предсърдие и промените в Р-вълната предсказват честотата на епизодите на ПМ (285).

Laу и сътрудници използват модел с клипс на единия бъбрек, за да изследват влиянието на хипертонията върху еволюцията на предсърдната кардиомиопатия (129). Този модел показва влиянието на нарушената ренин-ангиотензинова ос. Дълготрайната хипертония води до прогресивно увеличаване на обема на ляво предсърдие (ЛП), намаляване на фракцията на изпразване на ЛП, удължаване на предсърдната рефрактерност, забавяне на провеждането и предизвиква ЛП интерстициална фиброза и инфилтрация с възпалителни клетки.

Заслужава да се обърне внимание на факта, че популационни проучвания показват повишен риск от ПМ дори при прехипертония (систолично артериално налягане 130-139 mmHg) (49). Нарушенията в предсърдния субстрат могат да са обратими, като изследвания демонстрират подобряване на структурните и електрически параметри и намалена честота на ПМ след лечение с блокери на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (119, 153). При пациентите с резистентна хипертония и добър контрол на артериалното налягане след ренална денервация се наблюдава глобално подобрение в проводимостта на предсърдията и редуцирана фракционираност на комплексите.

### **2.3.4. Затлъстяване**

Няколко популационно-базирани изследвания демонстрират силна взаимовръзка между затлъстяването и предсърдното мъждене (75 (20), 270, 294, 20). Лявопредсърдната дилатация и дисфункция са известни последствия на кардиомиопатията, дължаща се на затлъстяването (54). Пациентите със затлъстяване имат по-голям обем на ляво предсърдие с по-високо налягане и по-нисък стрейн на ляво предсърдие, водещи до скъсена рефрактерност в ЛП и пулмоналните вени (169). Детайлна оценка на предсърдните промени, индуцирани от затлъстяването, показва увеличаване на лявопредсърдната епикардна мастна тъкан, редуция на скоростта на провеждане в предсърдията, увеличено фракциониране, и повече области с нисък волтаж (142). Нисковолтажните области се наблюдават в близост до отлагането на епикардна мастна тъкан. Епикардната мастна тъкан е метаболитно активна и освобождава възпалителни цитокини, адипокини и свободни мастни киселини, които участват във фиброзното ремоделиране на предсърдията. В резултат на това, локалната епикардна мастна тъкан промотира субстрата за аритмиите (15). Доказано е, че обемът на епикардната мастна тъкан се асоциира с честотата на епизодите на

предсърдно мъждене, тяхната тежест, както и прогнозата след аблация (17, 299). Епикардната мастна тъкан се свързва с променена триразмерна архитектура на предсърдията, инфилтрация на миокарда с адипоцити и предсърдна фиброза, които допринасят за хетерогенността в провеждането, която провокира ПМ (61, 141, 283).

Доказано е, че агресивното третиране на затлъстяването и свързаните с него рискови фактори, води до благоприятни промени в обема на епикардната мастна тъкан, намаляване на размера на предсърдията, миокардната маса, както и до благоприятни електрофизиологични и електроанатомични промени, намалена индуцируемост и тежест на ПМ (215).

### **2.3.5. Захарен диабет**

Захарният диабет е независим рисков фактор за развитието и прогресията на предсърдното мъждене (102). Вредните ефекти на хипергликемията при диабета включват не само промените в метаболитната хомеостаза, но и модифицирането на съдовия ендотел и индуцирането на директна и индиректна миокардна увреда. Повишеното възпаление и оксидативният стрес индуцират образуването на крайни продукти от напредналото гликиране (advanced-glycation end products -AGE), клетъчна апоптоза, митохондриална дисфункция и нарушения в метаболизма на миокарда. Важен патофизиологичен елемент е способността на AGE да инфилтрират миокарда и да водят до интерстициална фиброза и хипертрофия. Всички тези събития, обединени под понятието диабетна кардиомиопатия, определят субстрата за анатомично и електрическо ремоделиране на предсърдията (53).

Пациентите с нарушен глюкозен метаболизъм имат по-голям размер на предсърдията, по-нисък волтаж и по-дълго лявопредсърдно активационно време в сравнение с контроли (44). Инсулиновата резистентност се свързва с увеличен размер на лявото предсърдие и структурна хетерогенност (42, 252).

Агресивното лечение на диабета и адекватният гликемичен контрол могат да предотвратят или забавят възникването на предсърдно мъждене. Анализ на пациентите с тип 2 диабет от проучването DECLARE-TIMI 58 показва, че лечението с инхибитора на натриево-глюкозния котранспортер 2 (Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors -SGLT2i) Дапаглифлозин намалява честотата на предсърдно трептене/мъждене с 19% (309). Друг анализ на данни от регистъра на FDA за нежеланите събития показва, че диабетиците, лекувани със SGLT2i, имат по-малко епизоди на ПМ (44). Все още не е напълно изяснено дали потенциалният благоприятен ефект на SGLT2i върху предсърдното мъждене се дължи на подобреното лечение на сърдечната недостатъчност или е в резултат на директен антиаритмичен ефект (84). В наскоро публикувано изследване върху човешки предсърдни кардиомиоцити се демонстрира, че лечението с високи дози дапаглифлозин значително намалява амплитудата и скоростта на възходящата част на акционния потенциал и има директен антиаритмичен ефект. Авторите предполагат, че дапаглифлозин във високи дози може да се използва за фармакологично кардиоверзия на пароксизмално ПМ или за контрол на ритъма при персистиращо ПМ (205).

### **2.3.6. Обструктивна сънна апнея**

Известно е, че обструктивната сънна апнея уврежда сърдечната функция и предразполага към предсърдно мъждене (43, 56, 140). Тя удължава предсърдното проводно време, забавя проводимостта на предсърдията и намалява волтажа на предсърдната електрокардиограма (56, 140). Сигнал осреднената продължителност на P-вълната е удължена при обструктивна сънна апнея и намалява значително след лечение с продължително позитивно налягане в дихателните пътища (CPAP) (139). При модел на плъхове е установено, че повторните епизоди на обструктивна апнея за период от 4 седмици увеличават риска от предсърдно мъждене и забавят предсърдната проводимост, променяйки connexin-43 експресията и индуцирайки предсърдна фиброза (108).

Няколко патофизиологични механизма се предполага, че играят роля за възникването и прогресията на предсърдната кардиомиопатия при обструктивната сънна апнея. Повишената симпатикусова активност и системното възпаление вследствие на интермитентната хипоксемия, повишеното интраторакално налягане по време на апнеята оказват допълнителен стрес върху стената на предсърдията (101).

### **2.3.7. Напреднала възраст**

При възрастни кучета е установено, че предсърдните преждевременните съкращения водят до значително забавяне на проводимостта, удължаване на продължителността на акционния потенциал и хетерогенността на реполяризацията, свързани с увеличаване на съдържанието на фиброзна тъкан (20). Клинични изследвания при възрастни хора също демонстрират подобни находки на проводни нарушения, удължена рефрактерност, редуциран миокарден волтаж и по-голям брой на двойни потенциали и фракционирани електрограми (122).

### **2.3.8. Хронично бъбречно заболяване**

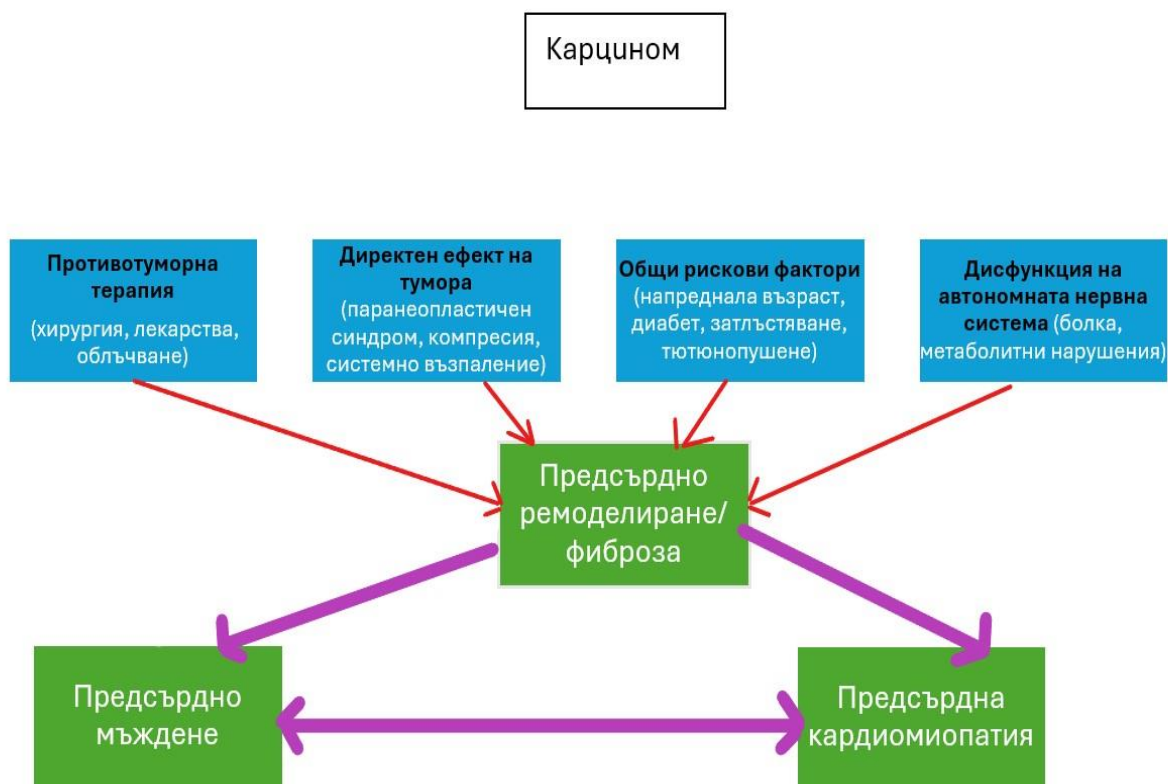
Честотата на ПМ нараства с възрастта, както и с намаляването на скоростта на гломерулна филтрация (estimated glomerular filtration rate- eGFR). Възникването на ПМ засилва прогресията на хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) и увеличава риска от развитието на терминална бъбречна недостатъчност. Едновременното наличие на ПМ и ХБЗ се свързва с неблагоприятни сърдечно-съдови събития и повишена обща смъртност (292).

ХБЗ се асоциира с повишена активация на ренин-ангиотензин-алдостероновата система и усилена симпатикусова стимулация, които допълнително засилват предсърдното ремоделиране. Освен това, дисфункцията на автономната нервна система провокира различни сигнални пътища, включително активация на проинфламаторни цитокини, епикардна мастна тъкан и оксидативен стрес, които също водят до прогресия на предсърдната кардиомиопатия (12). Пациентите с ХБЗ се характеризират с повишен протромботичен статус, който се проявява с повишена синтеза на тромбогенни молекули, в допълнение към ендотелната дисфункция, субклиничното възпаление, повишените нива на инхибитор-1 на активатора на плазминогена и патологичната активност на факторите на възпаление (46.1).

### 2.3.9. Онкологични заболявания

Нарастващ брой доказателства демонстрират неразривната връзка между карцинома, предсърдното мъждене и предсърдната кардиомиопатия. Счита се, че за това допринасят самият карцином, който е свързан с възпаление, както и терапията на онкологичните заболявания и коморбидностите, които водят до предсърдно ремоделиране и фиброза и увеличават риска от развитие на предсърдно мъждене и предсърдна кардиомиопатия (232) (Фигура 2).

Въпреки, че липсват директни доказателства за асоциацията между предсърдната кардиомиопатия и карцинома, няколко изследвания внасят яснота в това направление. Проучванията показват, че някои емболични инсулти от неясен произход (ESUS) са резултат на субклинично ПМ и предсърдна кардиомиопатия (303). Всъщност около 50 % от всички инсулти при карциномно болните са ESUS. Голямо популационно изследване показва, че част от криптогенните инсулти са свързани с окултен карцином (192).



Фигура 2. Предполагаема връзка между карцинома и предсърдната кардиомиопатия.

## **2.4. Други по-редки етиологични фактори на предсърдната кардиомиопатия**

### **2.4.1. Изолирана предсърдна амилоидоза**

Най-честата форма на свързаната с напредналата възраст амилоидоза е ограничена в предсърдията- състояние известно като изолирана предсърдна амилоидоза (260). Честотата на предсърдната амилоидоза нараства с възрастта, като достига 90% в деветата декада (259). Подобно на фиброзата, амилоидозата може да доведе до местен проводен блок и удължаване на P-вълната.

### **2.4.2. Генетични мутации**

Атриалният натриуретичен пептид (ANP) се освобождава от предсърдията в отговор на разтягането или обемното им обременяване и води до натриуреза, диуреза и вазодилатация (289). ANP взаимодейства и с други ендогенни системи, инхибирайки ренин- ангиотензин II- алдостероновата и симпатиковата нервна система и регулирайки йонния поток. Генът, кодиращ прекурсорния протеин за ANP, е NPPA. Описани са няколко мутации в NPPA гена, които обуславят различни форми на предсърдна кардиомиопатия (286).

Генетични изследвания свързват абнормната ANP продукция с фамилни предсърдни тахиаритмии и предсърдна кардиомиопатия. При едно голямо семейство със синдрома на Holt-Oram миссенс мутация на T-box транскрипционния фактор 5 води до атипичен фенотип с ранно възникване на предсърдно мъждене и свръхекспресия на множество гени, включително на NPPA (221). При друго голямо семейство с множество членове с предсърдно мъждене в млада възраст, е идентифицирана 2-бр делеция, която премахва ANP стоп кодона и води до продукцията на мутантен ANP пептид с плазмена концентрация 5-10 пъти по-висока от тази на дивия тип ANP (100).

Описана е и автозомно-рецесивна предсърдна кардиомиопатия при пациенти с NPPA мутация (Arg150Gln). Този фенотип се характеризира с дилатация на двете предсърдия, асоциираща се с предсърдни аритмии като предсърдно мъждене или трептене. Дилатацията на двете предсърдия прогресира до частична и впоследствие пълна стаза на кръвотока в предсърдията и се свързва с прогресивно намаляване на предсърдия волтаж и екстензивна предсърдна фиброза. Загубата на антихипертрофичния ефект на ANP при тези пациенти води до екстремно увеличаване на размера и обема на предсърдията (57).

## 2.5. Патофизиология на предсърдната кардиомиопатия

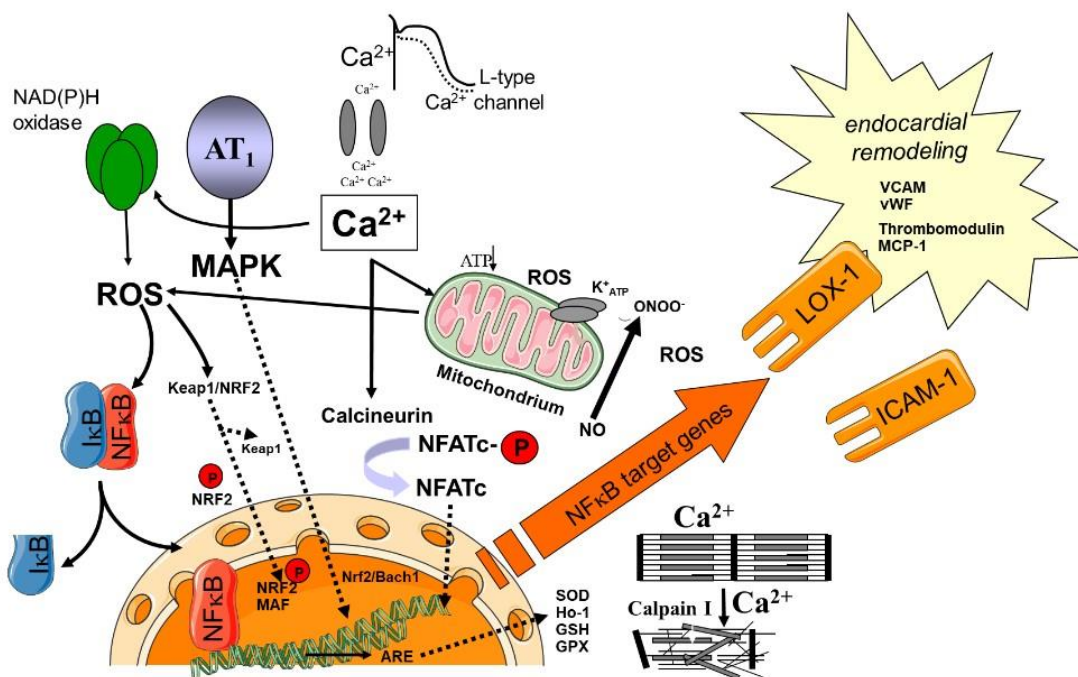
През 1995 г. групата на Allessie въвежда термина „електрическо ремоделиране на предсърдията“, който заема централно място в патофизиологията на предсърдната кардиомиопатия. Изследването на Allessie доказва, че ПМ предизвиква скъсяване на предсърдния акционен потенциал и по този начин ПМ поражда още ПМ (“AF begets AF”) (298). През следващата година, Goette и сътрудници установяват подлежащите електрофизиологични механизми на електрическото ремоделиране на предсърдията (78). ПМ може освен до електрически да доведе и до структурни промени в предсърдните миоцити. Изследванията показват, че продължителните епизоди на ПМ предизвикват увреда на клетъчните структури на предсърдните миоцити, включително на контрактилния апарат и на клетъчните органели и водят до смърт на клетките. Структурните промени, предизвикани от ПМ, се обобщават като индуцирана от ПМ предсърдна кардиомиопатия (80).

Установено е, че други сърдечно-съдови заболявания също могат да доведат до съществени промени в предсърдията и съответно до предсърдна кардиомиопатия без да е налице ПМ. Така при много пациенти с предсърдна кардиомиопатия промените в предсърдията са предразполагащ фактор за появата на ПМ в бъдеще (80).

**Оксидативният стрес** заема централна роля в електрическото и структурното ремоделиране на предсърдията и е основен фактор за развитието и прогресията на предсърдната кардиомиопатия (Фигура 3). ПМ, както и други рискови фактори за ПКМ, се асоциират с повишено образуване на реактивни кислородни частици (reactive oxygen species-ROS) (10). Механистично, затлъстяването, захарният диабет и високото артериално налягане осъществяват своите проаритмогенни ефекти чрез повишено образуване на ROS/реактивни азотни радикали (reactive nitrogen species- RNS), които засилват възпалението и фиброзата. Така ROS/RNS заемат централна роля в патогенезата на предсърдната кардиомиопатия (80).

Няколко механизма и източника допринасят за увеличените нива на ROS/RNS при сърдечните заболявания и по-специално при ПМ. Митохондриите са основен източник на ROS. По време на ПМ и в отговор на съществуващите рискови фактори в митохондриите настъпват съществени структурни и морфологични промени (оток и загуба на кристи), като също се компрометира и тяхната функция. Освен митохондриите, фамилия от седем NADPH-зависими ензими - “NADPH оксидази” Nox 1–5 и Duox 1–2 са вторият по важност източник на ROS по време на ПМ. Освен това ПМ се свързва с повишени нива на асиметричен диметиларгинин (ADMA)- ендеогенен инхибитор на ендотелната синтаза на азотен оксид (eNOS).

В ухото на дясно предсърдие моноамин оксидазата (MAO) е идентифицирана като съществен източник на ROS. MAO е митохондриален ензим, който катализира оксидативната деаминация и по този начин инактивира катехоламините. MAO има водеща роля за сърдечната дисфункция в отговор на тензионно обременяване вследствие на оксидативния стрес.



Фигура 3. Връзка между ПМ и претоварването на клетките с калций, скъсяване на акционния потенциал, оксидативния стрес (реактивни кислородни частици, ROS) и активация/експресия на различни пътища и гени, които интерферират с клетъчната морфология и функция и атриалната тромбоза. Ангиотензин II може да модифицира няколко ефекта чрез активация на AT1 рецептора. Активацията на различни митоген активирани кинази (MAP kinases) индуцира различни клетъчни ефекти, включително клетъчна хипертрофия. В допълнение, активирани от калций фосфатази (калциневрин) и протеази (calpain I) индуцират структурни промени в клетките. На оксидативния стрес се противопоставят до известна степен активацията на елемента на антиоксидантен отговор (ARE) и образуването на супероксид дисмутаза (SOD), глутатион (GSH), глутатион пероксидаза (GPX). (Преработено от Goette A, Lendeckel U. Atrial Cardiomyopathy: Pathophysiology and Clinical Consequences. Cells. 2021).

*NRF2 = nuclear factor-erythroid-2-related factor, Keap1 =Kelch-like ECH-associated protein 1.*

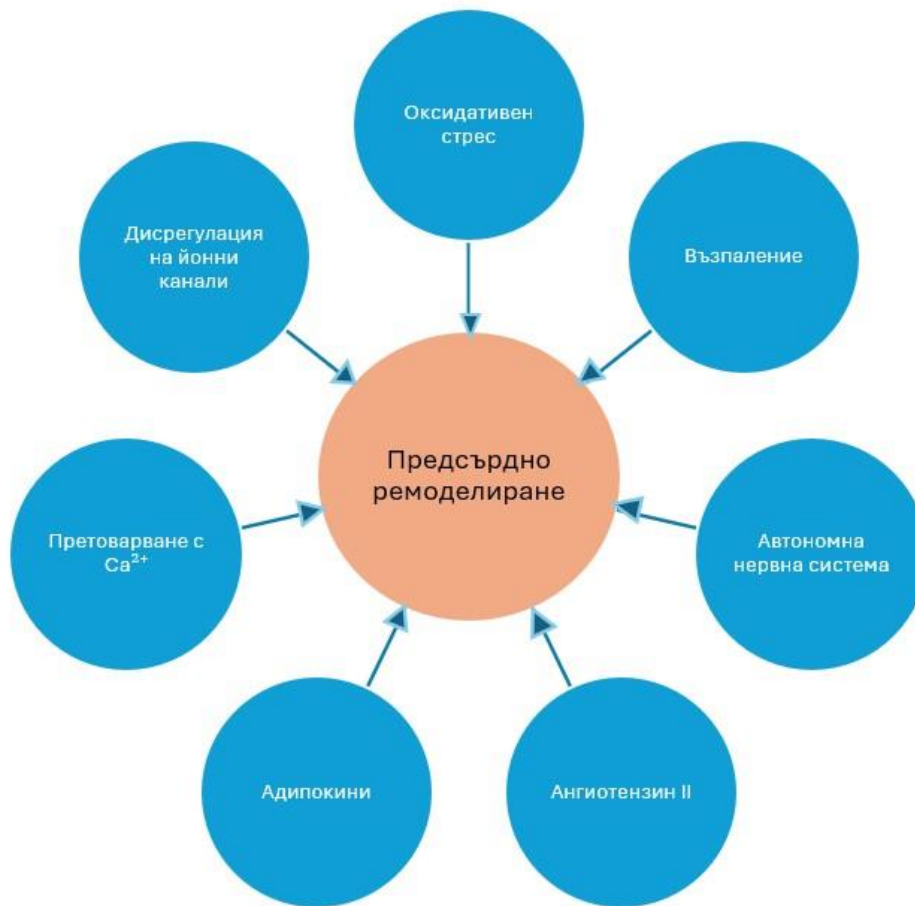
Доказано е, че компонентите на възбуждане-съкращение куплирането са особено чувствителни на оксидативен стрес и по този начин се формира субстратът за ПМ. Освен това, **дисрегулацията на функцията на йонните канали и обработката на Ca<sup>2+</sup>** са идентифицирани като ключови фактори за възникването на ПМ. Подобни механизми са отговорни и за индуцирането на ПМ при диабетици и при индивиди със затлъстяване (80). Рецепторите на крайните продукти от напредналото гликиране (advanced-glycation end products -AGE) и хипергликемия -зависимия оксидативен стрес са отговорни за индуцираното от диабета ремоделиране, което включва хипертрофия на предсърдните миоцити в резултат на нарушената обработка на Ca<sup>2+</sup>, фиброзата и апоптозата.

Установено е, че **възпалението и инфламаторните цитокини** заемат централна роля в патогенезата на предсърдната кардиомиопатия, подобно на други сърдечно-съдови заболявания като миокардит, сърдечна недостатъчност и миокарден инфаркт. Възпалението предизвиква структурно ремоделиране и фиброза чрез индуциране на клетъчна увреда, апоптоза, фиброза и последваща дилатация на предсърдията. Инфламаторните биомаркери, които се асоциират с ПМ, включват интерлевкини- 2, -6, и -8, С-реактивен протеин (CRP), тумор некротизиращ фактор alpha (TNF $\alpha$ ) (8), chemoattractant протеин-1 на моноцитите (MCP-1), и heat shock protein 27 (HSP27) (74, 266). Механистично е доказано, че TNF $\alpha$  нарушава калциевата хомеостаза и активира NOD- подобни рецепторни протеин 3 (NPL3) инфламазоми, което стимулира понататъшната продукция на инфламаторни цитокини. Ангиотензин II представлява важен допринасящ фактор за индукцията на възпалението в кардиомиоцитите, което се медира от активираната c-Jun N- терминална киназа (JNK) и TNF $\alpha$ .

**Затлъстяването и метаболитният синдром, включително диабета** са важни рискови фактори за възникването на предсърдната кардиомиопатия. Hatem и сътрудници доказват чрез революционния си научен труд, че епикардната мастна тъкан при определени условия е способна да индуцира фиброза в предсърдията чрез секрецията на адипокини (283). Освен това, субепикардната мастна тъкан може да бъде заменена от фиброза, като ключова роля в този процес имат две прогениторни клетъчни популации, които се мобилизират в епикардната мастна тъкан при патологични условия (265).

Затлъстяването и захарният диабет индуцират промени в митохондриалната ДНК и оксидирания LDL, които активират предсърдните NLRP3 инфламазоми. ROS активират NLRP3 инфламазомите, които от своя страна стимулират продукцията на интерлевкин IL-1 $\beta$ , като нивата на IL-6 и CRP се повишават (191).

Патофизиологията на предсърдната кардиомиопатия е представена обобщено на фигура 4.



Фигура 4. Патофизиология на предсърдната кардиомиопатия.

Основният патофизиологичен субстрат на предсърдната кардиомиопатия е **ремоделирането на предсърдията**. Предсърдното ремоделиране се определя като електрически, функционални или структурни (анатомични и хистологични) промени в предсърдията, които в крайна сметка водят до електрически нарушения като риентри или ектопия и предсърдно мъждене (ПМ). Предсърдното редомелиране се базира на три основни патофизиологични стълба: структурно, електрическо и функционално ремоделиране (58). **Предсърдното структурно ремоделиране** се характеризира с увеличена интерстициална фиброза и патологични адаптивни структурни промени в резултат на възпаление и тензионно и обемно обременяване, които водят до уголемяване на предсърдията (271). Един от основните компоненти на ремоделирането е прогресивната синтеза на фиброзна тъкан в предсърдията (11). Пролиферацията на фибробластите и последващата свръхпродукция на извънклетъчен матрикс предразполага към инициацията и поддържането на електрически нарушения като анизотропия и ри-ентри (99, 111). Ангиотензин II и трансформиращия растежен фактор бета-1 са основните стимулатори на продукцията на колаген и ключови

регулатори на фиброзата. Ангиотензин II и алдостерон участват във възпалението и инициацията на оксидативния стрес, които както стана известно по-рано, имат ключова роля в патогенезата на предсърдното ремоделиране.

**Предсърдното функционално ремоделиране** може да се дължи на патологична пропация на електрическите импулси, породени в различни ектопични фокуси на предсърдията, намалена продължителност на акционния потенциал с множество ригенти кръга, и миокардна фиброза, която определя хетерогенността на провеждането на импулсите (80).

**Електрическото ремоделиране** се състои от комплекс от електрически субстрат и промени в йонните канали в предсърдията. Факторите, които могат да модифицират този субстрат, са множество и засягат общите електрофизиологични пътища чрез редукция на продължителността на акционния потенциал, скъсяване на рефрактерния период или променяйки контрактилността, медирана от потока на калциеви и калиеви йони в миоцитите (271). Неадекватното справяне с интрацелуларния  $Ca^{2+}$  вследствие на претоварването с  $Ca^{2+}$  може да наруши куплирането екситация-контракция и да промотира ектопична активност и апоптоза (250). Най-честите аритмии са предсърдното мъждене и трептене (302). Друг важен допринасящ фактор за електрическото ремоделиране е автономната нервна система (250). Автономните ганглии са разположени на повърхността на сърцето, предимно в областта на пулмоналните вени. Те могат да променят предсърдните електрически свойства, като по този начин имат важна роля за възникването на аритмии като предсърдното мъждене.

Предсърдното ендокардно ремоделиране е рисков фактор за **тромбогенеза и инсулт**. Пътищата, които водят до повишена тромбогенеза са различни, като се предполага, че и трите елемента от триадата на Virchow са налице при ПМ: стаза на кръвотока, ендотелна дисфункция и хиперкоагулабилитет (52). Протромбогенни фактори като фактора на von Willebrand (vWF), адхезионните молекули VCAM-1, P-selectin, MCP-1 се експресират на повърхността на ендотелните клетки, благоприятствайки прилепването на тромбоцитите и левкоцитите към предсърдния ендокард, особено към този в ухото на ляво предсърдие, което създава предпоставка за образуването на тромби (35). Известно е, че заболявания и състояния като диабет, сърдечна недостатъчност и напредване на възрастта увеличават измененията в ендотелните клетки посредством пътищата на оксидативния стрес като засилват експресията на протромбогенни молекули. Тези промени са независими от наличието или липсата на ПМ, което обяснява защо предсърдната тромбогенеза е налична и в синусов ритъм при определени подгрупи пациенти. Предложена наскоро хипотеза гласи, че различната тежест на ПМ допринася за различната клинична изява като когнитивни нарушения, деменция, инсулт, бъбречно засягане ("fibrillatory kidney disease") или исхемия на лява камера. На молекулярно ниво различията могат да се обяснят чрез активацията на различни пътища на оксидативния стрес при предсърдната кардиомиопатия (81).

### **2.5.1. Полови различия в патофизиологията на предсърдната кардиомиопатия**

Съществуват съществени полови различия в основния патофизиологичен субстрат на предсърдната кардиомиопатия- ремоделирането на предсърдията. Установено е, че развитието на ПМ при жените изисква по-напреднала миокардна дегенерация в предсърдията, докато фактори като електрическо ремоделиране и дилатация на предсърдията играят водеща роля за развитието на ПМ при мъжете. Тази хипотеза се подкрепя от по-високата честота на ПМ при мъжете, отколкото при жените (243), въпреки че жените с ПМ имат по-сериозни структурни промени в ляво предсърдие (ЛП). Тези по-изразени структурни изменения в ляво предсърдие при жените могат да се обяснят с няколко патофизиологични механизма. Установено е, че жените имат по-изразена ригидност на миоцитите (209) и по-голяма експресия на конексин 40 (217). Освен това, хормоналните промени по време на менопаузата повлияват ремоделирането на миокарда при жените, включително намаляването на азотния оксид по време на менопаузата, както и постменопаузалната активация на ренин-ангиотензин-алдостероновата система в отговор на ниския естроген (312).

Половите различия в структурните промени на ЛП се потвърждава от Masuda и колеги, които провеждат обсервационно изследване на 1 488 последователни пациенти, на които е направена аблация на ПМ и извършено волтажно картиране в синусов ритъм след изолацията на пулмоналните вени (151). Авторите дефинират зони на нисък волтаж в ЛП и установяват, че тези нисковолтажни зони са по-чести при жените (38.7%), отколкото при мъжете (16%). Нисковолтажните зони в ЛП са зони на фиброза и са предиктори за рецидив на ПМ след аблация. Такива рецидиви се доказват по-често при жените в сравнение с мъжете (31.1% спрямо 25.7%,  $p = 0.027$ ). Напредналата възраст, персистиращите форми на ПМ, захарния диабет и по-голямото ЛП се демонстрира, че са предиктори за нисковолтани зони в ЛП и при двата пола, докато сърдечната недостатъчност, анамнезата за инсулт/тромбоемболичен инцидент са предиктори при мъжете (151). Повишеното налягане в предсърдията при сърдечна недостатъчност води до задълбочаване на предсърдното ремоделиране, което води до дегенерацията на миоцитите в предсърдията и поява на нисковолтажни зони. Тромбите в ЛП е по-лесно да се образуват в зоните на увредения предсърден ендокард, като инсултът и тромбоемболичните събития са по-чести при пациентите с предсърдна кардиомиопатия (85). Влиянието на СН и инсулта/тромбоемболичните събития е по-силно изразено при мъжете, вероятно поради факта, че те по-малко се повлияват от полово-специфичните механизми, предразполагащи към структурни промени в ЛП. ПМ при жените се отличава с 2 важни характеристики: по-лоши резултати от аблацията на ПМ при жените и по-висока честота на исхемичен инсулт. Жените трябва да се обмислят за допълнителен таргет на предсърдния субстрат след изолацията на пулмоналните вени, стриктно проследяване след аблация за детекция на възможни рецидиви на ПМ и дългосрочна антикоагулантна терапия за превенция на исхемичен инсулт (265).

### **2.5.2. Патопфизиология на предсърдната кардиомиопатия, дължаща се на сърдечна недостатъчност**

Сърдечна недостатъчност (СН) е съществен фактор за възникването на предсърдно мъждене (ПМ) (146). Индуцираният от СН атриален фенотип е сложен. Особено важен компонент е фиброзата на предсърдията, която в експериментални модели настъпва рано в хода на СН и е по-изразена отколкото фиброзата на камерите, отчасти в резултат на атрио-вентрикуларните различия във фенотипа на фибробластите (271). За разлика от случаите на ПМ-индуцирано ремоделиране, промените в предсърдните йонни канали при СН не скъсяват акционния потенциал, не предизвикват забавяне на проводимостта (132, 133) и не допринасят директно за аритмогенезата. От друга страна, предсърдията при СН са склонни към тригерирана активност в резултат на нарушената обработка на  $Ca^{2+}$  (306). Основната подлежаща аномалия се оказва, че е увеличеното вътреклетъчно натрупване на  $Ca^{2+}$ . Въпреки, че подлежащите механизми не са напълно изяснени, те вероятно включват хиперфосфорилиране на фосфоламбана, което увеличава поемането на  $Ca^{2+}$  от саркоплазмения ретикулум и удължаване на акционния потенциал, което увеличава на натоваването с  $Ca^{2+}$  чрез удължаване на периода, през който L-типа на  $Ca^{2+}$  канали са отворени. Финалният фенотипен продукт на патологичната СН-индуцирана  $Ca^{2+}$  обработка е фокалната ектопична активност в резултат на аберантното диастолно  $Ca^{2+}$  освобождаване от саркоплазмения ретикулум, подобно на нарушенията, които се наблюдават при дълготрайно персистиращо ПМ (94).

СН води също така до намалена контрактилност на предсърдията, въпреки увеличения цитозолен  $Ca^{2+}$  поток, показвайки намалена контрактилна чувствителност към вътреклетъчния  $Ca^{2+}$ , вероятно в резултат на редуцираната експресия на общ и фосфорилиран миозин-свързващ протеин С (213). Тази намалена контрактилност допринася за увеличения риск от тромбоемболични инциденти при пациентите с ПМ, които имат и СН. Голяма част от промените в предсърдията при СН се наблюдават и в камерите. Въпреки това, високо селективната предсърдна фиброза може да допринася за атриалната кардиомиопатия и при липсата на данни за нарушена камерна функция, особено при пациенти с предишни епизоди на обострена СН, които са добре компенсирани с терапия или са претърпели резолюция на провокиращия СН фактор.

### **2.5.3. Диспропорционална ЛП миопатия при пациентите със СНзФИ**

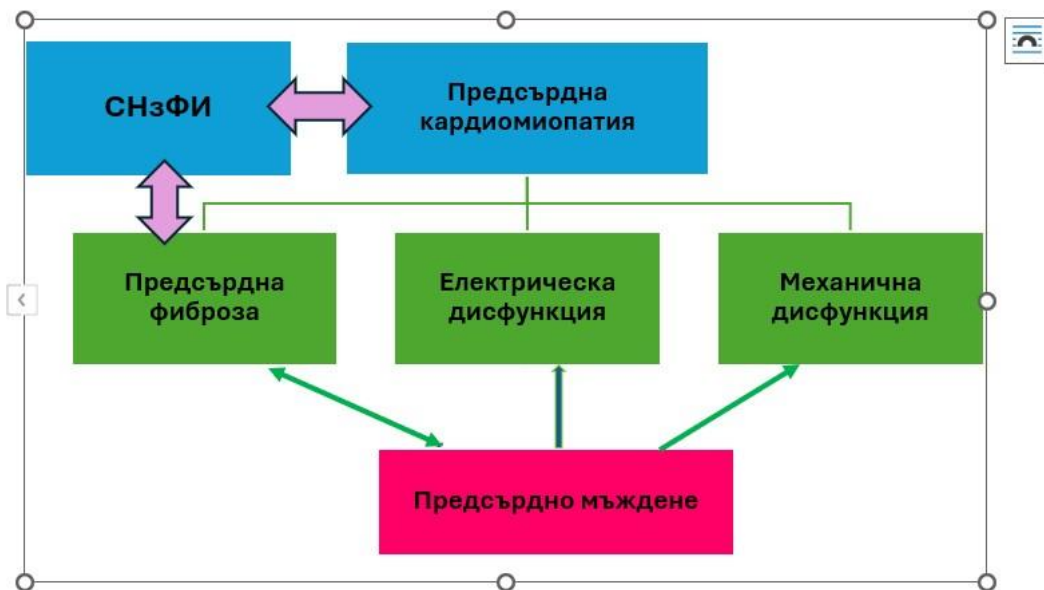
Сърдечната недостатъчност със запазена фракция на изтласкване на лява камера (СНзФИ) традиционно се приема за синдром на диастолна дисфункция на ЛК, но тя може да се характеризира и с неблагоприятни промени в структурата и функцията на ЛП, водещи до миопатия на ЛП. Спектърът на ЛП миопатия при СНзФИ е широк и включва вторични промени в ЛП в резултат на кардиомиопатия на ЛК (в резултат на повишените налягания на ЛК пълнене), съвместна с ЛП миопатия като част от патопфизиологичен механизъм, засягащ ЛК и ЛП, или диспропорционални на измененията в ЛК промени в ЛП (в резултат на първични изменения на ЛП и/или ПМ). Patel и екип въвеждат понятието „диспропорционална ЛП миопатия“ на базата на степента на редукция на резервоарния стрейн на ЛП (LASr) съотнесен към глобалния лонгитудинален стрейн (GLS) на ЛК (признак на миопатия на ЛК) чрез изчисляване на

линейна регресия, включваща LASr и LV GLS. Стрейнтът на ляво предсърдие и лява камера са ехокардиографски показатели, които измерват деформацията на стената на ляво предсърдие и лява камера. Patel и сътрудници провеждат своето изследване сред участниците на PROMIS-HFrEF проучването и установяват, че клиничните и лабораторни характеристики, асоцииращи се с диспропорционалната ЛП миопатия, включват по-напреднала възраст на пациентите, бяла раса, ПМ, хронична бъбречна недостатъчност, по-високи стойности на диастолно артериално налягане, по-високи стойности на N-terminal pro-B-type peptide (NT-proBNP) и Тропонин Т и по-нисък индекс на телесна маса (BMI). Този фенотип на СНЗФИ ехокардиографски се характеризира с по-малки диастолни обеми на ЛК, по-големи размери на ляво и дясно предсърдие, по-високи скорости на е' вълната на тъканния Доплер на митралния анурус. Въпреки благоприятните показатели на диастолна функция, диспропорционалната ЛП миопатия се асоциира с по-лоша функция на дясна камера (ДК) (по-ниски TAPSE-Tricuspid annular plane systolic excursion и стрейн на свободната стена ДК), както и с по-неблагоприятни хемодинамични параметри, като по-нисък сърдечен дебит, по-високо белодробно артериално налягане и белодробно съдово съпротивление, по-честа коронарна микроваскуларна дисфункция и по-нисък коронарен резерв. Изключително важна е находката, че ниският резервоарен стрейн, характеризиращ ЛП миопатия, е по-силен предиктор за смърт сред пациентите със СНЗФИ в сравнение с показателите за камерна структура и функция. Авторите идентифицират и валидират няколко плазмени протеина, които се свързват с диспропорционалната ЛП миопатия, като протеомът на тази миопатия е различен от този на предсърдното мъждене (214).

Специфичният дизайн на проучването PROMIS-HFrEF позволява да се внесе яснота в механизмите, които са отговорни за ЛП миопатия. В цитираното изследване се установява сигнификантно значима умерена корелация между диспропорционалната ЛП миопатия и коронарния резерв, предполагайки, че ЛП дисфункция е свързана с коронарната микроваскуларна дисфункция и може да бъде обяснена чрез по-ниското коронарно перфузионно налягане в условията на повишени налягания на ЛК пълнене. По отношение на 5-те специфични за ЛП миопатия плазмени протеина, пример за патогенетична връзка са нивата на експресия на BNP гена и тъканните BNP нива, които са значително по-многобройни в ЛП в условията на ранна ЛК дисфункция. Proline-arginine-rich end leucine-rich repeat protein (PRELP) и decorin принадлежат към фамилия протеоглици, които регулират образуването на колаген, и които участват в патогенезата на ЛП ремоделиране и регулират растежните фактори, отговорни за хипертрофията на клетките на ЛП. Съдовият ендотелен растежен фактор D се свързва с развитието на ПМ. Високите нива на tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) се свързват с по-малко ремоделиране на ЛП, което вероятно се дължи на протективната роля на TRAP като негативен регулатор на възпалителните процеси и генерацията на супероксиди (214).

В изследването на Patel предсърдното мъждене се свързва с диспропорционална ЛП миопатия. Възможно е диспропорционалната ЛП миопатия да е следствие на самото ПМ. Доказано е, обаче, че ЛП миопатия, характеризирани чрез ЛП резервоарен стрейн, предхожда ПМ и е предиктор за неговото развитие (307). В самото изследване не се установява модификация на ефекта в зависимост от наличието или липсата на ПМ и асоциацията на този фенотип СН с неблагоприятната хемодинамика е независима от

ПМ, предполагайки, че механичната дисфункция на ЛП миопатия сама по себе си допринася за влошената хемодинамика. Различната патогенеза на ЛП миопатия от тази на ПМ се доказва и от наличието на специфичния за ЛП миопатия протеом, който е различен от този на ПМ (214). В обобщение, така описаната от Patel и екип диспропорционална ЛП миопатия представлява уникален фенотип на СНзФИ, който не може да бъде изцяло обяснен от наличното ПМ (Фигура 5).



Фигура 5. Сложните взаимоотношения между предсърдната кардиомиопатия, сърдечната недостатъчност със запазена фракция и предсърдното мъждене.

#### **2.5.4. Сърдечна недостатъчност при пациентите с предсърдна кардиомиопатия и перманентно предсърдно мъждене**

Предсърдното мъждене е често при пациентите със СНзФИ и се свързва с неблагоприятна прогноза (155.1). Когато предсърдното мъждене стане перманентно, засегнатите пациенти демонстрират тежка предсърдна дисфункция и нарушено дяснокамерно-белодробно съдово куплиране (83, 127, 95). Тези промени настъпват постепенно, така както перманентното ПМ се развива постепенно от по-ранните етапи, когато ритъмните нарушения са интермитентни. Когато се установи хронично предсърдно мъждене, увеличеното излагане на самата аритмия, както и на метаболитните и възпалителни промени, свързани с предсърдното мъждене, водят до развитието на специфичен клиничен фенотип на СНзФИ с ПМ.

Yogesh Reddy, Barry Borlaug (231) и екип от Mayo Clinic, Рочестър, САЩ търсят да установят ролята на миопатията на ЛП и аритмиите при пациентите със СНзФИ в зависимост от тежестта на предсърдното мъждене. Те изследват 285 последователни

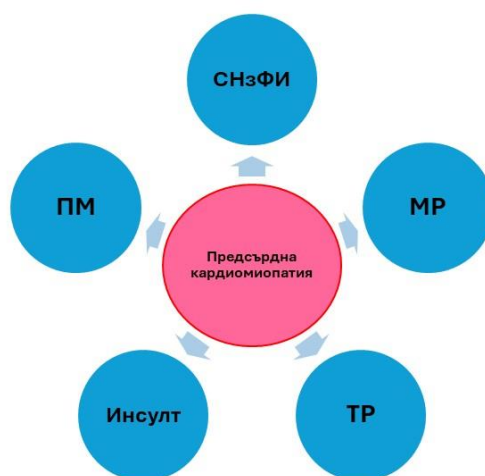
пациенти със СНзФИ и 146 контроли, на които им се провеждат инвазивен стрес тест с натоварване и ехокардиографска оценка на структурата и функцията на сърцето и на рестрикцията от страна на перикарда. Пациентите със СНзФИ са разпределени в три групи в зависимост от етапа на прогресия на предсърдното мъждене: 181 (65%) са в синусов ритъм и нямат анамнестични данни за предсърдно мъждене, 49 (18%) са с пароксизмално предсърдно мъждене и 48 (17%) с перманентно предсърдно мъждене. Пациентите с перманентно предсърдно мъждене се характеризират с повече белодробен застой, по-тежко белодробно съдово засягане и по-нисък сърдечен дебит. Обемът на ляво предсърдие се увеличава, докато комплайънсът и резервоарният стрейн на ляво предсърдие намаляват и функцията на дясна камера се влошава с увеличаване на продължителността на предсърдното мъждене. Наличието на перманентно предсърдно мъждене се характеризира със специфична патофизиология, изразяваща се в по-голям тотален обем на сърцето, дължащ се на дилатацията на предсърдията и водещ до повишени налягания на пълнене чрез засилена перикардна рестрикция (Фигура 6). Преживяемостта намалява с увеличаване на обременяването с предсърдно мъждене. Десет годишната прогресия до перманентно предсърдно мъждене е честа (52%), като вероятността за прогресия нараства при по-лош комплайънс на ЛП и по-нисък стрейн на ЛП. Заключение е, че комплайънсът и механиката на ЛП прогресивно се влошават с увеличаване на тежестта на ПМ при СНзФИ, увеличавайки риска от нововъзникнало предсърдно мъждене и прогресия на ПМ. Тези промени водят до развитието на специфичен фенотип на СНзФИ, характеризиращ се с подчертано междукамерно взаимодействие, десностранна сърдечна недостатъчност и белодробно съдово засягане (231).



Фигура 6. Прогресираща миопатия на ляво предсърдие и обремененост с предсърдно мъждене при сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване (преработено от Reddy YNV, et al. Atrial Dysfunction in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2020)

Оптималните подходи за лечението и превенцията на предсърдната кардиомиопатия при СНзФИ са неизвестни. Неблагоприятните функционални и хемодинамични последствия от перманентното ПМ предполагат, че усилията за възстановяване на синусов ритъм подобряват клиничния статус (206). Въпреки това, съществува опасение, че пациентите с ПМ развиват ремоделиране на предсърдията, което е по-малко обратимо и при което ефикасността на терапията може да е ограничена или дори вредна, влошавайки още повече хипертонията на ляво предсърдие (207). Пациентите с напреднала предсърдна кардиомиопатия изискват специфичен терапевтичен подход, за да се подобрят техните симптоми и прогноза. Една от хипотезите е, че симптомите на тези пациенти могат да се повлияят благоприятно от създаването на междупредсърден шънт. Този подход е проучен в изследването REDUCE-LAP II (Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients with Heart Failure II)- фаза III, рандомизирано, шам-контролирано проучване за ефекта на междупредсърден шънт дивайс, който преди това бе доказано, че намалява пулмо-капилярното налягане по време на физически усилия в механистично фаза II проучване (68). REDUCE-LAP II демонстрира, че поставянето на междупредсърден шънт дивайс не редуцира честотата на обострянията на сърдечна недостатъчност и не подобрява здравния статус при пациентите със СН с фракция на изтласкване над 40% (248).

## 2.6. Други клинични изяви на предсърдната кардиомиопатия



Фигура 7. Клинични изяви на предсърдната кардиомиопатия

МР- митрална регургитация, ПМ- предсърдно мъждене, СНзФИ- сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване, ТР- трикуспидална регургитация

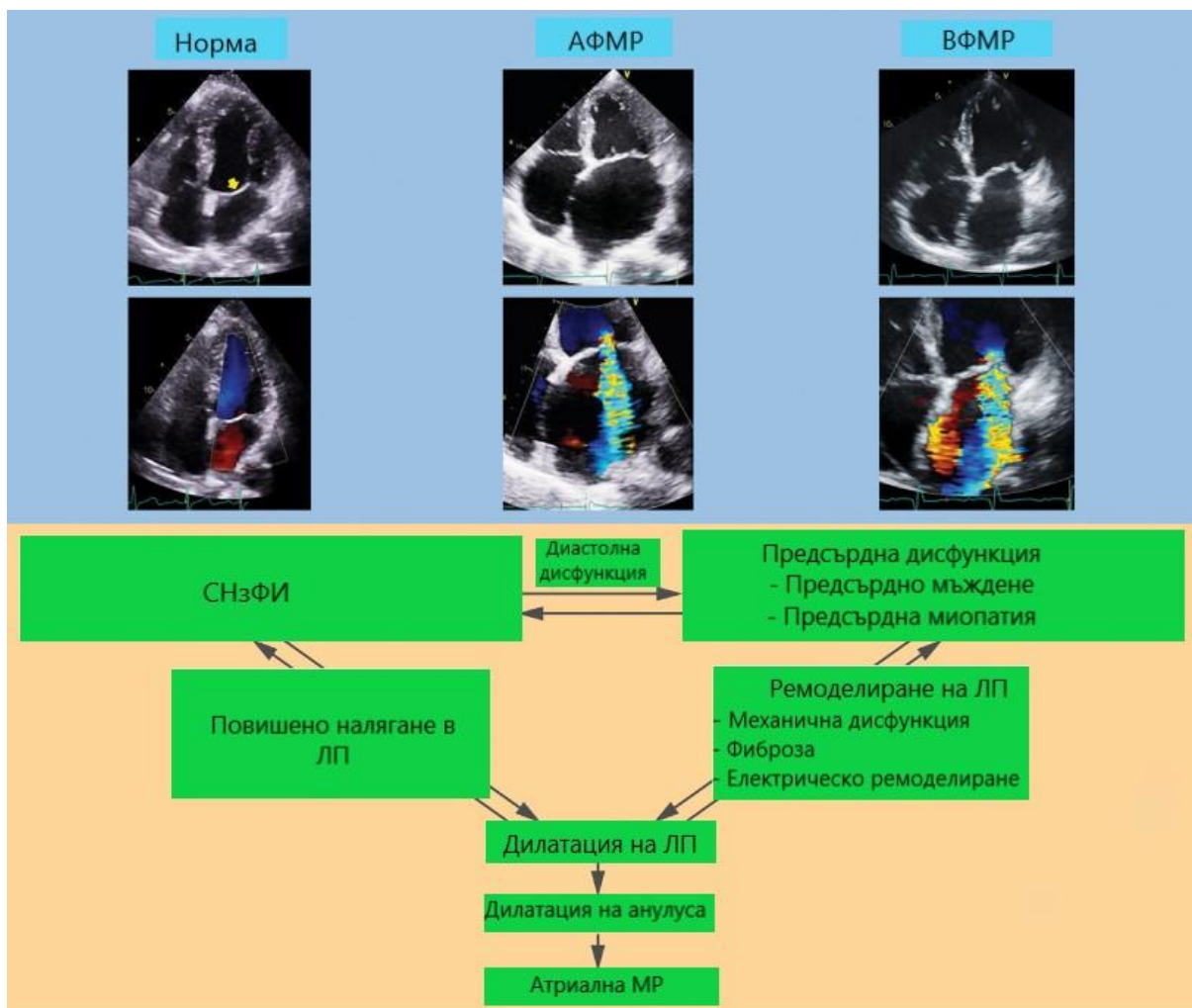
Една от клиничните изяви на напредналата ПКМ е атриалната функционална регургитация (Фигура 7). Атриалната функционална регургитация се характеризира с геометрични промени на клапния апарат в резултат на дилатация и/или дисфункция на пръстена на атриовентрикуларните клапи при структурно нормални клапни платна, и нормални размери и функция на двете камери. Наличието на митрална и трикуспидална функционална регургитация при един и същи пациент се свързва с лоша прогноза в резултат на хемодинамичните последствия на атриовентрикуларните клапни лезии, но също така представлява и маркер за по-напреднала ПКМ и наличие на повече коморбидности (84.1).

### 2.6.1. Атриална функционална митрална регургитация

Атриалната функционална митрална регургитация (МР) е по-рядко срещана от вентрикуларната и е понятие, което е въведено през последните години. Най-често атриалната МР се наблюдава при персистиращо дълготрайно ПМ и сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване (СНзФИ). При атриалната функционална МР геометрията и функцията на лява камера са запазени, като основен патогенетичен фактор е дилатацията на митралния клапен пръстен вследствие на уголеменото ляво предсърдие (ЛП). Механистично, при този вид регургитация също има нарушен баланс между тетъринга на клапните платна и затварящите клапата сили, като регургитацията е в резултат на комбинация от увеличени тетъринг сили и намалени сили на затваряне, генерирани от лява камера (ЛК) (314). Тетъринг силите се определят от геометрията на захващането на митралните платна и са два основни вида: отместване на папиларните мускули, дилатация на анулуса или и двете. Затова дилатацията на пръстена на митрална клапа- най-важната особеност при атриалната

MP, може да увеличи придърпването на митралната клапа въпреки нормалните геометрия и функция на ЛК (52.1). Дилатираният анулус води до нарушена коаптация на платната на митрална клапа и митрална регургитация. Увеличеният тетъринг при атриалната MP се проявява по два начина: 1. Намаляване или загуба на нормалната вдлъбнатост на платната откъм страната на ЛК 2. Отместване на коаптационната точка на платната апикално – по-малко значение при атриалната MP. При атриална MP се наблюдава лек тетъринг на платната в резултат на дилатацията на митралния анулус, дори и папиларните мускули да не са отместени както при ремоделиране на ЛК.

Опъването на платната на митрална клапа води до компенсаторно увеличаване на площта на митралните платна (50.1). Това се дължи на реактивация на ембрионални растежни механизми и трансформация на ендотелни в мезенхимни клетки. На това приспособително разрастване на платната се противопоставят клетъчни и фиброзни промени в клапните платна, които превръщат клапата в по-ригидна структура с нарушена способност да коаптира. Нарушената адаптация на клапните платна се дължи и на тяхното задебеляване в резултат на инфламаторното състояние при ПМ и СНзФИ, които стимулират профиброзни клетъчни и матриксни промени в клапата (118). Джетът при атриална функционална MP обикновено е централен (Фигура 8).



Фигура 8. Патогенеза на атриалната функционална митрална регургитация (преработено от W. Zoghbi et al. Atrial Functional Mitral Regurgitation. J Am Coll Cardiol Img. 2022).

*АФМР- атриална функционална митрална регургитация, ВФМР- вентрикуларна функционална митрална регургитация, СНзФИ- сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване, ЛП- ляво предсърдие, МР- митрална регургитация*

Тъй като основният патофизиологичен механизъм на атриалната МР е дилатацията на митралния клапен пръстен вследствие на силното уголемяване на ляво предсърдие, два са най-честите клинични сценария, при които се наблюдава тази патология: предсърдно мъждене и СНзФИ (102). Лека и умерена функционална митрална регургитация (МР) е честа при пациентите със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване (СНзФИ) и се счита обикновено за невинна находка. Maria Tamargo, Vary Borlaug и сътрудници от Mayo Clinic, Рочестър, САЩ доказват, че функционалната митрална регургитация при пациентите със СНзФИ е в резултат на миопатията на ляво предсърдие, дори при липсата на предсърдно мъждене, и се асоциира с по-неблагоприятна хемодинамика и по-лош функционален капацитет (267). Авторите изследват 280 пациенти със СНзФИ с или без митрална регургитация, на които правят ехокардиография, инвазивен хемодинамичен тест с натоварване и анализ на издишаните газове. В сравнение с пациентите, които нямат митрална регургитация (n= 163), пациентите с митрална регургитация (n=117, 78 с лека и 39 с умерена, централен джет в 90%) са по-възрастни, по-често жени, с нисък индекс на телесна маса и по-висока честота на предсърдно мъждене. Пациентите със СНзФИ и митрална регургитация имат по-голям обем на ляво предсърдие, редуциран стрейн и комплайнс на ляво предсърдие и по-голяма дилатация на митралния анулус, която силно корелира с дилатацията на ляво предсърдие ( $r=0.63$ ,  $P < 0.0001$ ), но се асоциира слабо с ремоделирането на лява камера ( $r= 0.37$ ). Пациентите със СНзФИ и митрална регургитация са с по-лоша функция на двете камери, по-високи налягания на пълнене на двете камери, по-неблагоприятна белодробна хемодинамика, нарушена белодробна вазодилатация, намален резерв на дясна камера и редуциран ударен обем при натоварване в сравнение с пациентите без митрална регургитация. Тези разлики са налице дори при наличието на лека митрална регургитация. Много важен е фактът, че тези находки се запазват дори след изключване на пациентите с предсърдно мъждене, предполагайки, че миопатията на ляво предсърдие допринася за митралната регургитация при СНзФИ, независимо от наличието или липсата на предсърдно мъждене, а не се дължи само на загубата на атрио-вентрикуларна диссинхрония.

Фактът, че митралната регургитация и дилатацията на митралния анулус се дължат на дисфункцията и ремоделирането на ляво предсърдие, се потвърждава и от друго проучване при пациенти с предсърдно мъждене, но без сърдечна недостатъчност (76). При тези пациенти дилатацията на анулуса и ремоделирането на ляво предсърдие са частично обратими след възстановяването и дълготрайното задържане на синусов ритъм (76). Тази констатация е в съгласие с модела, предложен от Tanimoto и Pai, че изолираното уголемяване на ляво предсърдие може да дилатира митралния анулус и да доведе до митрална регургитация (269).

Данните от цитираните проучвания установяват ясна асоциация между дисфункцията и ремоделирането на ляво предсърдие и митралната регургитация, но не могат да уточнят последователността на събитията. Дали увеличеното разтягане на предсърдията, причинено от митралната регургитация, води до прогресивно

ремоделиране и дисфункция на ЛП, или ЛП ремоделване и дисфункция водят до митрална регургитация чрез разтягането на митралния анулус. Това вероятно е двупосочна взаимозависимост, която може да създаде порочен кръг.

Изследване демонстрира, че до една трета от клинично значимата митрална регургитация представлява атриална функционална митрална регургитация (60). Имайки предвид нарастващата честота на СНЗФИ сред общата популацията и високата честота на СНЗФИ сред пациентите с предсърдно мъждене, резултатите от тези изследвания предполагат, че много от пациентите с атриална функционална митрална регургитация са със сърдечна недостатъчност или са с висок риск за развитието ѝ (230). Интервенциите за отбременяване на ляво предсърдие и подобряване на неговата функция могат да са много ефективни- възстановяване на синусовия ритъм при предсърдно мъждене (76), по-агресивна диуретична терапия, или атриалната септостомия (68) и да доведат до намаляване на атриалната МР. Прогресията и прогнозата на атриалната МР и миопатията на ЛП все още не са напълно изяснени, както и ефективността на хирургичните и транскатетърни терапии за лечение на атриалната МР.

### **2.6.2. Функционална трикуспидална регургитация**

Функционалната трикуспидална регургитация (ТР), или така наречената атриална вторична трикуспидална регургитация според последните ръководни документи, представлява специфичен фенотип на вторична трикуспидална регургитация с дилатация на дясно предсърдие и нормална функция на дясна и лява камера. Атриалната вторична ТР се наблюдава предимно при възрастни жени с ПМ и сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване. Фенотипът на атриална вторична ТР съставлява около 10-15% от всички случаи на клинично значима ТР и има по-добра прогноза от по-често срещания фенотип на вентрикуларна вторична ТР (170). Основният механизъм на атриалната функционална ТР е свързан с наличието на значителна дилатация на трикуспидалния анулус в резултат на уголемяването на дясно предсърдие и дисфункцията на анулуса, дължаща се на предсърдната аритмия (ПМ или предсърдно трептене). Дилатацията на дясно предсърдие е основният фактор, определящ ремоделването на трикуспидалния анулус и възникването на функционална ТР при пациентите с ПМ (172). Значителната дилатация на двете предсърдия при ПКМ увеличава общия сърдечен обем, водейки до ограничаване от страна на перикарда и по този начин повлиявайки неблагоприятно сърдечния дебит при усилие и повишавайки наляганията на пълнене (231). Освен това е налице и недостатъчно компенсаторно разрастване на платната на трикуспидалната клапа, за които става невъзможно да препокрият разрасналата се площ на анулуса. При атриалната вторична ТР значението на тетъринга на трикуспидалните платна е незначително (170). Тази регургитация отговаря на тип 1 по класификацията на Carpentier. При нея структурата и движението на платна са нормални и е налице изолирана дилатация на анулуса. Джетът на регургитацията обикновено е централен.

В сравнение с функционалната митрална регургитация, функционалната трикуспидална регургитация се среща по-често при предсърдно мъждене (280), като за това допринасят няколко анатомични особености. За разлика от митралния анулус,

който е разделен от миокарда в областта на основата на предно митрално платно от двата фиброзни триъгълника, трикуспидалният анулус има само един десен фиброзен триъгълник. Затова трикуспидалният анулус е в контакт с миокарда на дясно предсърдие през по-голямата част от обиколката му. Тъй като и двете митрални платна се захващат за един папиларен мускул, коаптацияният дефект, провокиран от дилатацията на митралния анулус, е незначителен при атриалната митрална регургитация. За разлика от митрална клапа, папиларните мускули, поддържащи трикуспидалните платна, са по-малки и по-широко разделени, оказвайки по-малко ограничение върху платната (24). По-малкото количество фиброзна тъкан също обяснява защо трикуспидалният анулус е по-склонен да се дилатира при ремоделиране на съседните структури. Освен това, е необходима дилатация само на около 40% от трикуспидалния анулус, за да се получи тежка трикуспидална регургитация, докато за митралния анулус е необходима 75% дилатация, за да възникне тежка митрална регургитация (256).

По неясни причини, не всички пациенти с перманентно ПМ и дилатация на дясно предсърдие развиват значителна атриална ТР. Една от хипотезите предполага, че за това е отговорна силно вариабилната анатомия на атрио-вентрикуларното съединение. Различната морфология и брой на трикуспидалните платна, както и различната степен на компенсаторно разрастване, вероятно също допринасят за вариабилността на атриалната ТР при пациентите с ПМ (88).

Атриалната вторична ТР може да възникне дори при липсата на ПМ, особено при наличието на фактори, свързани с атриална миопатия и СНЗФИ, като напреднала възраст, женски пол и диастолна дисфункция. Концепцията за дяснопредсърдната миопатия е все по-разпространена и може да обясни защо значителна част от пациентите с атриална ТР (до 38%) нямат анамнеза за ПМ (13). Скорешни данни показват, че механиката на дясно предсърдие (ДП) заедно с минималния обем на ДП са по-релевантни фактори от максималния обем на ДП за патофизиологията на атриалната ТР. Функцията на ДП, и по-специално резервоарният стрейн и хемодинамика са по-силно променени при атриалната ТР в сравнение с другите етиологии на ТР (97).

Пациентите с тежка атриална ТР могат да са без симптоми дълго време. Ранните оплаквания са неспецифични и се изразяват в умора, задух и нарушен функционален капацитет вследствие на намаления сърдечен дебит при усилие. Тежката атриална вторична ТР се асоциира с влошаване на качеството на живот и висока смъртност в дългосрочен аспект, като са необходими засилено внимание и ранна диагноза, тъй като прогнозата ѝ се подобрява с транскатетърни интервенции в сравнение с медикаментозно лечение (242). Сред пациентите с новоустановено ПМ жените, възрастните, пациентите с хронично белодробно заболяване и застойна сърдечна недостатъчност са с повишен риск от развитието на тежка атриална ТР, както и перманентното ПМ в дългосрочен аспект (170). След диагностицирането на тежка симптоматична атриална ТР е препоръчително насочване на пациента към клапен център, който е с експертиза в хирургичните и транскатетърни интервенции на трикуспидална клапа. Важно значение имат и медикаментозната терапия, както и стратегиите за контрол на ритъма. Установено е, че възстановяването и задържането

на синусов ритъм водят до обратно ремоделиране на дясно предсърдие и трикуспидалния анулус със значително редуциране на обема и площта на трикуспидалния анулус и намаляване на тежестта на трикуспидалната регургитация (171). Атриалната вторична ТР, освен от агресивните стратегии за контрол на ритъма, има полза и от своевременна клапна интервенция (170).

### ***2.6.3. Полови различия при атриалната функционална регургитация***

Предразполагащите фактори за възникването на атриална регургитация са основно ПМ и СНзФИ, но други фактори като женският пол също имат голямо значение, особено за атриалната трикуспидална регургитация (84.1). Жените имат специфичен спектър на митралната клапна болест с по-висока честота на митрален клапен пролапс и ревматична митрална болест и по-ниска честота на исхемична митрална регургитация в сравнение с мъжете (281). Няколко проучвания демонстрират също по-висока честота на атриална митрална регургитация при жените в сравнение с мъжете (21 (124), 60 (123) 124, 96). Обсервационни проучвания доказват също, че атриалната функционална трикуспидална регургитация е по-честа при жените (204, 254). Изследване на голяма ретроспективна кохорта (49% жени) демонстрира, че женският пол, възрастта, ПМ, СН и систолното налягане на дясна камера се асоциират с прогресия на трикуспидалната регургитация (173).

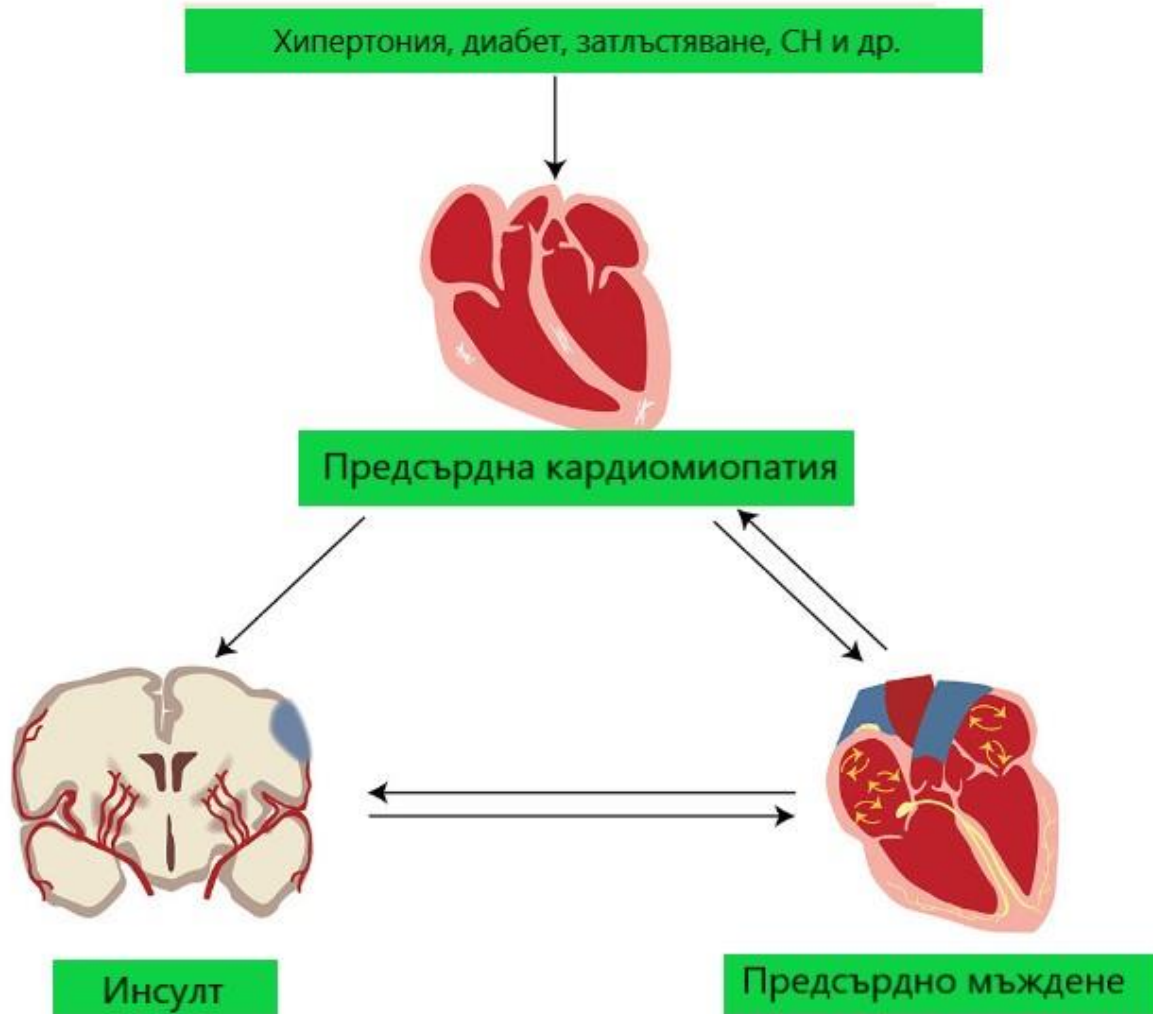
Причините за по-високата честота на атриалната МР и ТР при жените не са напълно изяснени, като една от хипотезите е, че определени фактори водят до повече фиброза на ляво предсърдие (ЛП) и по-напреднала ЛП дисфункция при жените (48), по-високи нива на инфламаторни маркери (109) или различни електрофизиологични механизми, които се модулират от половите хормони (277). Освен това пръстените на атрио-вентрикуларните клапи имат различен състав и клетки в зависимост от пола. В едно аутопсионно изследване на срезове от митрален и трикуспидален пръстен El-Busaid и сътрудници установяват наличието на миокардни клетки в пръстена на атрио-вентрикуларните клапи при мъжете и почти пълната им липса при жените, както и наличието на по-малко еластични влакна при жените с по-малко клетки в колагенния матрикс в сравнение с мъжете (64). Предполага се, че недостатъчното компенсаторно ремоделиране на платната в отговор на дилатацията на митралния и трикуспидалния анулус има важна роля в патофизиологията на атриалната митрална (113, 118) и трикуспидална регургитация (14). Възможно е и по-напредналата фаза на ПМ, както и на СНзФИ по време на диагнозата и по-неагресивните подходи на лечение също да оказват влияние върху по-голямата честота на атриална МР и ТР при жените (135). Установено е, че жените с ПМ се диагностицират по-късно и се третират по-рядко с медикаменти за контрол на ритъма в сравнение с мъжете, както се демонстрира от AF Pilot изследването (135). Още повече, че успешната аблация на пулмоналните вени при ПМ се асоциира с по-ниска честота на тежка атриална МР и ТР по време на проследяването (145). Когато е планирана кардиохирургична операция за атриална МР се препоръчва и симултанна трикуспидална анулопластика, за да се предотврати по-нататъшната регургитация, тъй като се очаква дилатацията на дясно предсърдие да продължи, ако ПМ или СНзФИ персистират (251). Особено внимание трябва да се обърне на жените с допълнителни рискови фактори, за да се предотвратят по-тежки форми на атриална ТР. Очаква се в бъдеще използването на новите перкутанни

транскатетърни терапии за лечението на симптоматична и рефрактерна атриална митрална и трикуспидална регургитация да нарасне, и тези транскатетърни техники вероятно ще се предпочитат пред конвенционалната кардиохирургия поради напредналата възраст и множеството коморбидности на пациентите с предсърдна кардиомиопатия (26, 47, 138, 220, 140, 141).

#### **2.6.4. Предсърдна кардиомиопатия и инсулт**

Почти 30% от всички исхемични инсулти остават с неуточнена етиология и се означават като криптогенни. Образни изследвания доказват, че голяма част от тези инсулти са вследствие на емболизъм, като е въведен терминът емболичен инсулт с неизяснен произход (embolic stroke of undetermined source- ESUS). Предсърдната кардиомиопатия предразполага към образуване на тромби дори при липсата на ПМ, по този начин създавайки механистична връзка между ПКМ и ESUS и предполагайки, че антикоагулантната терапия ще е от по-голяма полза при тези пациенти в сравнение с антитромбоцитната (194).

Имайки предвид, че ПМ е последица на ПКМ и факта, че маркери на ПКМ се асоциират с инсулт независимо от ПМ, се формулира хипотезата, че ПКМ може да предизвика инсулт дори при липсата на ПМ. Това се потвърждава от няколко проучвания: ASSERT показва, че само при 8% от индивидите се демонстрира субклинично ПМ в рамките на 30 дни преди инсулта (34), а TREND доказва, че само при 27.5% от пациентите се диагностицира ПМ 30 дни преди инсулт или системен емболизъм (51). Освен това, мета-анализ обхващащ 28 836 пациенти показва, че стратегията за контрол на ритъма няма ефект върху риска от инсулт, предполагайки наличието на други патогенетични фактори за инсулта (18). Установено е, че почти 70% от пациентите с криптогенен инсулт нямат регистрирано ПМ в рамките на 3 години при продължително мониториране на ритъма (238). Хистологичен анализ на тромбите показва, че тромбите при криптогенен инсулт са сходни с тези при кардиоемболичен инсулт (32). Интересен е фактът, че няколко изследвания идентифицират натрупването на епикардна мастна тъкан около ляво предсърдие като рисков фактор за инсулт (235). Резултатите от Cardiovascular Health Study (CHS) показват, че определени маркери за предсърдна кардиомиопатия, доказващи наличието на патологичен субстрат в ляво предсърдие, корелират силно с риска от инсулт (115). Множество рискови фактори като хипертония, диабет, затлъстяване, обструктивна сънна апнея и др. се асоциират с про-инфламаторно състояние и предсърдна дисфункция чрез разпъване и уголемяване на предсърдието, фиброза, ендотелна дисфункция и нарушена функция на миоцитите. Неефективната предсърдна контрактилна функция води до застои на кръвта и образуването на тромби в предсърдията и ухото, които са субстрат за емболични инциденти (Фигура 9).



Фигура 9. Механизъм на емболичния инсулт при предсърдна кардиомиопатия (преработено от Y. Ning et al. Atrial Cardiomyopathy: An Emerging Cause of the Embolic Stroke of Undetermined Source. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* (2021))

*СН- сърдечна недостатъчност*

По отношение на лечението и превенцията на инсулта субанализ на резултатите на проучването NAVIGATE ESUS показва, че антикоагулантната терапия демонстрира повече ползи отколкото антитромботичната при пациенти с ESUS и умерено и силно дилатирано ляво предсърдие (93), въпреки че в общата популация изследвани пациенти терапията с ривароксабан не се доказва да има предимство пред аспирин за превенция на повторен инсулт и се асоциира с по-висок риск от кървене (92). Наскоро публикуваните данни от проучването ARCADIA показват, че при пациентите с криптогенен инсулт и предсърдна кардиомиопатия аспирин не намалява риска от повторен инсулт в сравнение с ниска доза аспирин (116). Така въпросът за оптималната терапия за превенция на инсулт при предсърдна кардиомиопатия остава отворен на този етап, особено в случаите без предсърдно мъждене.

### **2.6.5. Предсърдна кардиомиопатия и деменция**

Предсърдното мъждене се асоциира с когнитивна дисфункция дори и при липсата на клиника на преживян инсулт (114). Тъй като предсърдната кардиомиопатия се свързва с повишен риск от инсулт, а инсултът и ПМ се асоциират с повишен риск от деменция, се предполага, че съществува и потенциална връзка между ПКМ и деменцията (195). Gutierrez и екип в изследването ARIC установяват, че наличието на различни варианти на патологична P-вълна на електрокардиограмата се свързва с нарушена когнитивна функция и повишен риск от деменция (87). В този контекст Martinez-Selles и сътрудници доказват връзка между частичния и напреднал интраатриален блок и когнитивното увреждане в регистъра BAYES (148.1). В анализ на проучването ARIC няколко ехокардиографски показателя за редуцирана функция на ЛП се асоциират с повишен риск от деменция дори след изключване на пациентите с ПМ и инсулт (295).

### **2.7. Фенотипни групи при предсърдно мъждене**

Предсърдната кардиомиопатия включва пациенти с разнородни демографски и клинични характеристики, както и придружаващи заболявания. До момента на завършване на дисертационния труд не ни е известно да е правен опит за обособяване на фенотипни групи при ПКМ със сходни клинични характеристики. Няколко анализа на различни изследователи, обаче, обособяват различни клинични фенотипа при пациентите с предсърдно мъждене. Първото изследване е базирано на многоцентров регистър в САЩ- Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) и идентифицира 4 специфични, клинично релевантни фенотипа: 1. пациенти с относително ниска честота на рискови фактори и придружаващи заболявания в сравнение с тези от останалите клъстери; 2. по-млади пациенти, характеризиращи се с висока честота на чернодробно заболяване, злоупотреба с алкохол и наркотици, и тютюнопушене; 3. по-възрастни пациенти с висока честота на имплантация на постоянен електрокардиостимулатор поради дисфункция на синусовия възел; и 4. пациенти с ПМ и висока честота на коронарна артериална болест, миокарден инфаркт и/или други атеросклеротични съпътстващи заболявания. В сравнение с клъстер 1 с ниската честота на коморбидности, коригираният риск за големи неблагоприятни кардиоваскуларни или неврологични инциденти е значително по-висок в останалите 3 клъстера (клъстер 2 с поведенчески коморбидности: hazard ratio [HR], 1.49; 95% CI, 1.10-2.00; клъстер 3 с имплантирано устройство: HR, 1.39; 95% CI, 1.15-1.68; клъстер 4 с атеросклеротични коморбидности: HR, 1.59; 95% CI, 1.31-1.92) (106).

Подобен клъстерен анализ е направен и в Япония и включва пациенти от регистъра за предсърдно мъждене -Keio Interhospital Cardiovascular Studies for AF (KiCS-AF). Авторите идентифицират 3 клъстерни фенотипа: 1. По-млади пациенти с пароксизмално ПМ; 2. Персистиращо/перманентно ПМ с дилатирано ляво предсърдие; и 3. Възрастни пациенти с ПМ и атеросклеротични коморбидности. Изследователите установяват, че традиционните класификации като атеросклеротичните рискови фактори и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc скорът допринасят за формирането на клъстерите като цяло, докато неатеросклеротичните рискови фактори, типа ПМ и размерът на ляво предсърдие допринасят за диференцирането на клъстерите сред Японската кохорта, а не наличието

или липсата на поведенчески рискови фактори или дисфункция на синусовия възел/ тахи-бради синдром (105).

Най-големият клъстерен анализ, фокусиран върху Европейските пациенти с ПМ, е от регистъра на Европейската асоциация по аритмии (European Heart Rhythm Association)-EURObservational Research Programme in AF (EORP-AF) General Long-Term Registry (225). Регистърът изследва разликите в лечението, използването на ресурсите на здравната система и честотата на неблагоприятни събития при кохорта от 9 363 пациенти с ПМ. Авторите идентифицират 3 основни клинични фенотипа сред пациентите с ПМ в Европа. Първият клъстер се характеризира с по-възрастни пациенти с висока честота на несърдечни придружаващи заболявания (клъстер 1); вторият клъстер се асоциира с по-млада възраст с ниска честота на коморбидности и нисък тромбоемболичен риск (клъстер 2); в третия клъстер се включват по-възрастни пациенти с ПМ и висока честота на сърдечно-съдови рискови фактори и коморбидности, с висок процент полиморбидни и уязвими пациенти (клъстер 3). Тази фенотипна група демонстрира най-високия тромбоемболичен риск. Трите клъстера показват ясни разлики по отношение на терапията с антикоагуланти и останалото лечение и различен риск по отношение на дългосрочните неблагоприятни събития. Клъстер 1 и 3 демонстрират голям разход на здравни ресурси по време на проследяването и висок риск от неблагоприятни големи събития, особено пациентите от клъстер 3 (225).

Наскоро бяха публикувани резултатите от други два големи клъстерни анализа на пациенти с предсърдно мъждене (199, 287). Изследователите идентифицират 4 клъстера в анализа на Италианския регистър, проведен на 5171 пациенти и означен като START (Survey on anTicoagulated pAtients RegisTer) registry (210). Клъстер 1 е съставен от най-младите пациенти с най-малко коморбидности; клъстер 2- от пациенти с ниска честота на сърдечно-съдови рискови фактори и висока честота на карцином; клъстер 3- от диабетици с коронарна и периферна артериална болест; и клъстер 4, който включва най-възрастните пациенти, основно жени, с предишни цереброваскуларни инциденти (210).

A. Bisson и колеги провеждат изследване, прилагайки клъстерен анализ на популация от пациенти с ПМ, на които им се прави катетърна аблация. Те идентифицират 3 статистически значими групи от пациенти с ПМ с отличителни демографски характеристики, кръвни и образни изследвания, съпътстващо лечение и перипроцедурни характеристики. Авторите установяват 3 основни клинични фенотипа, които се асоциират с различна честота на рецидив на аритмия след аблация. Първият клъстер се състои от млади пациенти основно с пароксизмално ПМ, ниска честота на придружаващи заболявания и недилатирано ляво предсърдие. Тези пациенти са третирани предимно с антиаритмични медикаменти от клас I и се нуждаят от по-кратки процедури на аблация, в по-голямата си част само от изолация на пулмоналните вени. Този клъстер има добра прогноза и е с ниска честота на рецидиви на аритмията. Вторият клъстер се състои от пациенти, подобни на клъстер 1 по отношение на коморбидностите, но с по-висока честота на персистиращо ПМ, по-голям процент мъже, по-дилатирано ляво предсърдие и по-рядко срещана анатомия на обща лява пулмонална вена. Тези пациенти имат междинен рисков профил по отношение на рецидиви на аритмията след аблацията за ПМ, като рецидивите са основно от

персистиращо ПМ и предсърдно трептене. Пациентите от третия клъстер са по-възрастни, по-често имат персистиращо ПМ, повече коморбидности и по-дилатирано ляво предсърдие в сравнение с другите два клъстера. Биомаркерите (BNP, CRP и galectine-3), асоцииращи се с рецидив на ПМ, също са по-високи при клъстер 3. Тези пациенти се третират с по-дълги и по-сложни процедури. Прогнозата на пациентите от този клъстер е по-лоша, като те се отличават с по-чести и по-рано възникващи рецидиви на аритмията, основно на персистиращо ПМ и предсърдно трептене. Авторите правят извода, че техният клъстерен анализ разкрива неподозирания преди това хетерогенност от клинични фенотипи с различна прогноза сред пациентите с ПМ, лекувани с катетърна аблация, с важно клинично приложение. Те очертават необходимостта от по-прецизни методи за стратификация на риска, използвайки клинични фактори, параметри от образните изследвания, биомаркери и информация от процедурата, за да се идентифицират индивидите с висок риск от рецидиви. Нужни са диференцирани терапевтични стратегии, оптимално време за интервенцията и проследяване при пациентите от различните клъстери, като стъпка от персонализираната медицина при пациентите с ПМ. Данните предполагат използването на холистичен подход и персонализирано лечение за третиране на придружаващите заболявания, заедно с ПМ, за да се подобри прогнозата (31).

## **2.8. Методи за диагностициране на предсърдната кардиомиопатия**

За диагностицирането на предсърдната кардиомиопатия се използват различни техники и методи- електрокардиограма, ехокардиография, компютърна томография, ядрено-магнитен резонанс на сърце, електроанатомично картиране, генетични тестове и биомаркери. Поради клиничната хетерогенност и липсата на стандартизирани критерии, диагнозата на предсърдната кардиомиопатия е предизвикателство (123.1). Препоръчва се използването на комбинация от параметри в контекста на рисковите фактори и клиничните изяви на предсърдната кардиомиопатия.

### **2.8.1. Електрокардиограма**

При пациентите с предсърдна кардиомиопатия електрокардиограма (ЕКГ) може да показва белези на проводни нарушения или електрическо ремоделиране. Анализът на **вълните на фибриляция (f-вълни)** може да разкрие електрофизиологични или структурни промени в предсърдията. „Грубото“ (coarse) ПМ се дефинира като амплитуда на f-вълните в отвеждане V1  $\geq 1$  mV и се асоциира с намалена фракция на изтласкване на ЛП ухо и намалена скорост на максимално изпразване на ЛП (23). Освен това е установено, че спонтанен ехо контраст и тромб в ЛП ухо се наблюдават по-често при наличието на „грубо ПМ“ (133.2). Пациентите с пароксизмално, персистиращо и перманентно ПМ имат честота на f-вълните съответно  $5.7 \pm 0.7$ ,  $6.1 \pm 0.8$ , и  $6.2 \pm 0.6$  Hz (301). Честотата на f-вълните е по-ниска при възрастни индивиди и силно корелира с обема на ляво предсърдие (23).

Установено е, че патологичните промени на **параметрите на P-вълната**

(продължителност, дисперсия, ос, волтаж, площ на R-вълната, интраатриален блок и терминална сила в отвеждане V1) се асоциират с висок риск от възникване на ПМ и са предиктори за исхемичен инсулт, независимо от наличието на ПМ, предполагайки, че те отразяват предсърдното ремоделиране и са индикатори за структурните промени като дилатиране на ЛП (45).

Друг важен ЕКГ маркер за предсърдно ремоделиране е **терминалната сила на R-вълната в отвеждане V1**. R-вълната в V1 обикновено е бифазна, като негативната втора част на R-вълната отразява пропацията на възбудението в ляво предсърдие. Доказана е връзката между патологичната терминална сила на R-вълната в V1 и риска от възникване на ПМ (101.1, 133.1), както и риска от възникване на криптогенен и емболичен инсулт дори при липсата на ПМ (115.1, 115.2). Интересен е фактът, че предсърдната фиброза в биопсии е значително по-малко при пациентите с патологична терминална сила на R-вълната в V1, което предполага, че терминалната сила вероятно е маркер само на електрическо, но не и на структурно ремоделиране на предсърдията (130.1).

**Продължителност на R-вълната  $\geq 120$  ms и напреднал интератриален блок**, представящ се като бифазна морфология на R-вълната в долните отвеждания, се наблюдават по-често при исхемичен инсулт и се свързват с повишен риск от ПМ и тромбоемболично събитие (222).

Müller-Edenborn и сътрудници провеждат изследване, чрез което целят да установят ЕКГ-базиран диагностичен алгоритъм за предсърдна кардиомиопатия, използвайки **амплифициран анализ на R-вълната**, за стратификация на тромбоемболичния риск и сърдечно-съдовите събития (168.1). В това изследване тип случай-контрола авторите стадираат предсърдната кардиомиопатия на базата на дигитално ЕКГ от 12 отвеждания при пациентите с тромб в ЛП ухо, доказан чрез трансезофагеална ехокардиография, и пропензити-скор съчетани контроли. Авторите дефинират 3 стадия на предсърдна кардиомиопатия (от 1 до 3, отговарящи на без, умерена и екстензивна ПКМ) и установяват, че тези стадии са разпределени по следния начин: стадий 1 сред 57.8%, 2-33.0% и 3 сред 9.2% от пациентите без тромб в ухото на ЛП и съответно стадий 1- 2.8%, 2- 21.1% и 3-76.1% от тези с ЛП тромб. Контрактилната функция на ЛП намалява от ПКМ стадий 1 към 3 (скорост на кръвотока в ЛП съответно  $38 \pm 16$  cm/s,  $31 \pm 15$  cm/s и  $21 \pm 12$  cm/s;  $p < 0.0001$ ), докато вероятността за тромб в ЛП нараства (2.8%, 21.1% и 76.1%,  $p < 0.001$ ). Две годишната преживяемост без инсулт, хоспитализация за СН, миокарден инфаркт или смъртност по всички причини е значително по-ниска при стадий 3 ПКМ (53.8%) в сравнение с без или умерена ПКМ (съответно 82.8% и 84.7%;  $p < 0.0001$ ). Авторите правят заключението, че електрокардиографската диагноза на ПКМ идентифицира пациентите с предсърдна контрактилна дисфункция и тромби в предсърдието, които са с повишен риск от неблагоприятни сърдечно-съдови събития и смърт (168.1).

Наскоро публикуван **ЕКГ анализ, базиран на изкуствен интелект**, доказва способността да се диагностицира ЛП миопатия при 613 пациенти със СНзФИ. Този метод, използващ компютърно асистиран алгоритъм, анализира данните от ЕКГ 12 отвеждания и установява, че всяко 10% увеличение на вероятността за предсърдна миопатия се

свързва с 31% по-висок риск от поява на ПМ при пациенти в синусов ритъм без анамнеза за ПМ и 12% по-висок риск за фатален изход (284).

Холтер ЕКГ мониторирането също може да предостави доказателства за предсърдна кардиомиопатия, като е установено, че множеството **предсърдни екстрасистоли** при пациентите с исхемичен инсулт или транзиторна исхемична атака корелира с ремоделирането на ЛП (226).

## **2.8.2. Електроанатомично картиране**

Електроанатомичното картиране е друг ценен метод, който предоставя допълнителна информация за пациентите с вероятна предсърдна кардиомиопатия. Съществуват много изследвания, които се опитват да дефинират ПКМ по наличните зони на нисък волтаж и да ги асоциират с клинични изяви (ПМ, повторен епизод на ПМ, исхемичен инсулт) и други образни изследвания (123.1). При пациентите с пароксизмално ПМ се установяват патологични промени и в двете предсърдия включително структурно ремоделиране, проводни нарушения и дисфункция на синусовия възел. Електрофизиологичните находки при тези пациенти включват удължен ефективен рефрактерен период, удължено проводно време около линейните катетри, удължено активационно време и на двете предсърдия, намалена скорост на провеждане, по-чести фракционирани електрограми, удължено коригирано възстановително време на синусовия възел и нисък волтаж (261). Пациентите с ПМ се презентират с множество области на нисък волтаж при ендокардното картиране, което предполага наличието на фиброза и съответно на предсърдна кардиомиопатия (241). Описана е силна асоциация между електроанатомичното ремоделиране на ЛП и риска от инсулт при пациентите с ПМ (168). Въпреки, че разпределението на зоните с нисък волтаж често е вариабилно, обикновено те са по-силно изразени по предната част на предсърдията (245). Високият процент на зони с нисък волтаж и фиброза в ляво предсърдие предсказват честотата на повторни епизоди на ПМ след катетърна аблация (25, 150, 176, 288). Знаейки, че степента на зоните с нисък волтаж е ключов елемент за успеха на една аблация, може да се предприеме индивидуализиран подход при пациентите с предсърдна кардиомиопатия. Аблация на лезиите с изразени активационни признаци по ръбовете на зоните с нисък волтаж в допълнение към изолацията на пулмоналните вени може да бъде по-ефективна стратегия от конвенционалната изолация на пулмоналните вени при пациентите с персистиращо ПМ. И обратно, само изолацията на пулмоналните вени е достатъчна при пациентите с ниско волтажни зони < 10% от площта на ляво предсърдие (110).

## **2.8.3. Образни методи за диагностициране на предсърдната кардиомиопатия**

### **2.8.3.1. Ехокардиография**

Ехокардиографията е образната методика на избор за скриниране и проследяване на пациентите със заболявания, засягащи морфологията и функцията на ляво предсърдие, поради широката си достъпност, неинвазивност и разходна ефективност (6, 123.1). Първият изследван и най-широко разпространен параметър за доказване на ПКМ е

увеличеният размер на ЛП. В няколко проучвания, както и в мета-анализ, е установено, че увеличеният диаметър на ЛП се свързва с по-висока честота на рецидив на ПМ (73), на инсулт и други тромбоемболични инциденти (98, 202). За оценка на размера на предсърдието най-често се използва линейният размер от образите по парастернална дълга ос, измерен чрез M-mode или двуразмерно (279). Въпреки това, в резултат на сложната триразмерна структура на предсърдията и нееднородната природа на предсърдното ремоделиране, този параметър често не осигурява точна представа за реалния размер на ляво предсърдие. При оценката на размера и ремоделирането на ЛП определянето на обема на ЛП има по-голяма прогностична сила при множество заболявания (224, 233). Обемът на ЛП от двуразмерни (2Д) ехокардиографски образи най-точно се изчислява по метода на сумация на дисковете, защото включва по-малко геометрични предположения. Ехокардиографски измерените двуразмерни обеми на ЛП обикновено са по-малки от тези, определени компютър томографски или чрез ядрено-магнитен резонанс (159, 262). С навлизането в практиката на триразмерната (3Д) ехокардиография, точността на ехокардиографски определените обеми значително нараства (7) и се доказва, че тези обеми корелират добре с измерените чрез компютърна томография (112) и ядрено-магнитен резонанс (186, 201). В сравнение с 2Д оценката на ЛП обеми, 3Д ехокардиографските обеми имат превъзхождаща прогностична стойност (23, 159).

Препоръчаната горно-гранична стойност за индексирания ЛП обем (LAVI) е 34 ml/m<sup>2</sup> за двата пола, което съответства на риск-базирания подход за разграничаване на стойностите между нормално и дилатирано ляво предсърдие (86, 273, 304). Доказано е, че увеличеният индексирания ЛП обем е ранен маркер за миокардна дисфункция и е налице при пациентите с ПМ, особено с нарастване на тежестта на ПМ (194, 240). Установено е, че минималният обем на ЛП корелира силно с честотата на нововъзникнало ПМ и неблагоприятни сърдечно-съдови събития, за разлика от максималния ЛП обем, който се оказва, че няма тази предсказваща стойност (41, 67, 62-199). Дилатираното ляво предсърдие и редуцираната фракция на изпразване на ЛП са чести феномени при пациентите с ПМ, като е установена негативна корелация между размера на ЛП и фракцията му на изпразване (305).

#### *2.8.3.1.1. Функция на ляво предсърдие, определена чрез Доплер ехокардиография*

Функцията на ляво предсърдие може да се оцени чрез Доплерово изследване с пулсова вълна на митралния кръвоток, като лявопредсърдното съкращение отговаря на А-вълната- късното диастолично пълнене на митралния кръвоток. Много изследвания в миналото са използвали този параметър за оценка на лявопредсърдната функция, но се оказва, че той се влияе от възрастта и обемното и тензионно обременяване на сърцето (107). При наличието на намален комплайънс на ляво предсърдие и повишени налягания на пълнене предсърдното съкращение води до значително обръщане на кръвотока в пулмоналните вени (95, 144). Изследвания също така демонстрират, че предсърдната функция може да се определи и чрез тъканен Доплер (272, 282).

### 2.8.3.1.2. Нови ехокардиографски техники

През последните години стрейнът на ляво предсърдие, измерен чрез двуразмерна спекъл-тракинг (speckle-tracking) ехокардиография, се използва като по-чувствителен маркер за детекция на ранни функционални изменения преди да настъпят анатомичните промени (4). Стрейн (strain) и стрейн рейтът (strain rate) предоставят информация за миокардната деформация чрез определяне на пространствените градиенти в миокардната скорост (104). Тази техника се използва като сурогат за структурното ремоделиране и наличието на фиброза в ляво предсърдие (1,4, 37, 46, 274, 276, 206, 207). Интересен е фактът, че дисфункция на ляво предсърдие с промени в стрейна и стрейн рейта се наблюдават при пациентите с амилоидоза при липсата на други ехокардиографски белези за ангажиране на сърцето (160).

Стрейнът на предсърдията има 3 компонента, които отговарят на трите функции на предсърдията – резервоарен (наричан още пиков), кондуитен и контрактилен. Базирано на вторичен анализ на ехокардиографиите на 1641 здрави участници от Copenhagen City Heart Study и валидираща кохорта от 2016 пациенти са предложени следните нормални стойности с референтните им граници за трите компонента на ЛП стрейн- пиков (резервоарен) лонгитудинален стрейн 39.4% (23.0–67.6%), пиков контрактилен -15.5% (6.4–28.0%) и кондуитен стрейн -23.7% (8.8–44.8%). Наблюдава се тенденция към по-ниски стойности на пиковия и кондуитния стрейн при мъжете и при възрастните индивиди, докато контрактилният стрейн се повишава с възрастта, като индивидите със стойности на стейна на ЛП в референтни граници демонстрират нисък риск от възникване на ПМ при проследяването им (193).

Най-проучван е резервоарният стрейн на ляво предсърдие. Редуциран пиков глобален лонгитудинален стрейн на ЛП е установен при пациентите с ПМ и е предиктор за тромбоемболизъм (237, 278), както и за рецидив на ПМ след аблация (158, 244). Стрейн рейтът на ЛП може да предскаже успехът на кардиоверзиото за възстановяване на ритъма (293). Съществуват доказателства, че тежестта на ПМ (>10%) се свързва с намаляване на глобалния лонгитудинален стрейн на ЛП, който корелира със средния стрейн, измерен чрез картиране, и може да се подобри след аблация (291). В изследването на Eichenlaub и колеги (62) пиков стрейн на ЛП < 23.5% предсказва наличието на предсърдна кардиомиопатия с AUC 0.878, чувствителност 92.3% и специфичност 82.4%. При пациентите с ПКМ ЛП стрейн рейтът по време на резервоарната фаза е значително по-нисък (15.2 vs. 29.4%,  $p < 0.0001$ ) в сравнение с пациентите без ПКМ (63). Освен това, добавянето на глобалния лонгитудинален стрейн на ЛП и индексирания ЛП обем към CHA2DS2-VASc скората подобряват предикцията за хоспитализации и/или смъртност (213). Дори при пациентите в синусов ритъм, наличието на нисък пиков лонгитудинален стрейн на ЛП и ЛП индекс на ригидност (LA stiffness index-  $E/e'/PALS$ ) се асоциират с ниско волтажни зони на ендокардния мапинг (218). По-голяма механична дисперсия на ЛП, дефинирана като стандартно отклонение от времето за пиковия позитивен стрейн, коригиран към RR-интервала (%), е описана при пациентите с ПМ и се свързва с по-висока честота на нововъзникнало ПМ и по-чест рецидив на аритмия след аблация (117, 296).

Значително по-малко изследвания и по-малко данни са налични за прогностичната

стойност на размера, обема и стрейна на дясно предсърдие. Обемите на дясно предсърдие също се подценяват с 2Д ехокардиографското изследване в сравнение с 3Д.

#### *2.8.3.1.3. Трансезофагеална ехокардиография*

Важно предимство на трансезофагеалната ехокардиография (ТЕЕ) е по-прецизната оценка на ухото на ЛП. Съществуват малко данни за корелацията на ТЕЕ изменения и ПКМ, която е доказана на ядрено-магнитен резонанс с късно гадолиниево контрастиране (CMR-LGE). Демонстрирано е, че пациентите с тромб в ЛП ухо имат повече фиброза на CMR- LGE, в сравнение с пациентите без тромб (16). Фиброзата на ЛП е повече при наличието на тромб и на спонтанен ехографски контраст. Известно е, че ниските входящи и изходящи скорости на кръвотока в ЛП ухо и увеличеният размер на ЛП са рискови фактори за възникването на тромб и на спонтанен ехографски контраст (22).

#### **2.8.3.2. Компютърна томография на сърце**

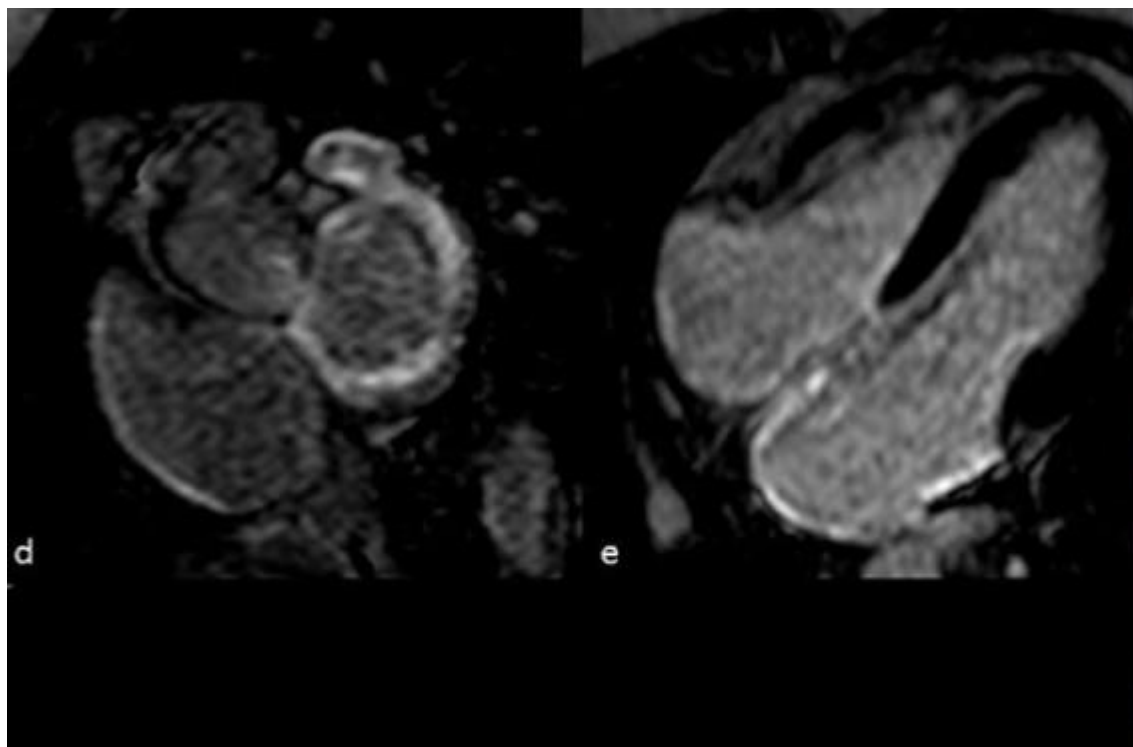
Компютърната томография (КТ) на сърце също може да се използва за точно определяне на обемите на предсърдията. Волуметричните данни, получени от сърдечната КТ, са сравними с тези от ядрено-магнитния резонанс или 3Д ехокардиографията (162). Обемът на ляво предсърдие преди катетърна аблация и наличието на асиметрия в структурата на ЛП предсказват вероятността за задържане на синусов ритъм след аблацията (234).

Сърдечната КТ може да се използва и за скриниране за наличието на тромб в ЛП преди аблация на предсърдно мъждене. Диагностичната стойност на КТ е много изследвана, като систематичен обзор на 19 проучвания с 2955 пациенти посочва чувствителност от 96% и специфичност 92%, правейки позитивната предсказваща стойност на КТ 41% и негативната предсказваща стойност 99% (234). Диагностичната стойност може да се повиши до 99%, със специфичност 100%, когато се използва късно изобразяване. Сърдечната КТ също осигурява точна информация за анатомията на пулмоналните вени и в това отношение корелира добре с ядрено-магнитния резонанс (89).

#### **2.8.3.3. Ядрено-магнитен резонанс**

Ядрено-магнитният резонанс на сърце (cardiac magnetic resonance- CMR) с късно гадолиниево контрастиране (late gadolinium enhancement- LGE) е друг важен метод за изобразяване и оценка на ПКМ. Тази неинвазивна методика спомага за диагностицирането на морфологичните промени на ЛП (като размер, обем и сферичност), функционалните нарушения (глобален стрейн) и структурните аномалии като наличието на фиброза чрез късно гадолиниево контрастиране (70) (Фигура 10). Неинвазивната оценка на глобалната и регионалната фиброза чрез CMR LGE е валидирана спрямо инвазивното демонстриране на ниско-волтажни зони в ЛП чрез електро-анатомично картиране (29). Установяването на фиброза в ЛП има решаващо значение за рецидивите на ПМ след аблация (229). Както наличието на дилатирано ЛП (161), така и функционалните изменения на ЛП (90) и наличието на ЛП глобална

фиброза (232), доказани с CMR, са предиктори за рецидив на ПМ след аблация. Препроцедурната оценка с CMR- LGE на пациентите преди изолация на пулмоналните вени е полезен метод за селектиране на тези, които биха имали най-голяма полза от процедурата (120).



*Фигура 10. Ядрено-магнитен резонанс, демонстриращ фиброза в ляво предсърдие чрез късно гадолиниев контрастиране (преработено от Totaro, A. et al. Early recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation with left atrial fibrosis identified at cardiac magnetic resonance by late gadolinium enhancement. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2016).*

През 2009 г. Oakes и колеги въвеждат моделът Utah стадиране за количествено определяне на фиброзата в ЛП (197). Според този модел съществуват 4 степени на тежест на фиброзата в ЛП: Utah I, дефинирана като фиброза, обхващаща <5% от стената на ЛП, Utah II- 5-10%, Utah III- 20-35% и Utah IV >35%.

Проучването DECAAF изследва ефекта на фиброзата в ЛП, определена чрез CMR- LGE върху изхода от катетърната аблация на ПМ (148) и установява, че степента на ЛП фиброза корелира съществено с рецидиви на аритмията след аблация. Проспективното рандомизирано мултицентрово проучване DECAAF II демонстрира, че аблация, ръководена от CMR- диагностицираната фиброза, не превъзхожда конвенционалната изолация на пулмоналните вени по отношение на намаляване на рецидивите на аритмия след процедурата (147).

#### **2.8.4. Биомаркери на предсърдната кардиомиопатия**

Предложени са четири групи биомаркери за диагностициране на предсърдната кардиомиопатия, като нито един от тях не е специфичен за това заболяване. Тъй като възпалението заема централна роля в патогенезата на предсърдното ремоделиране, ПКМ се характеризира с повишени **маркерите за възпаление** (9). Доказано е, че при пациентите с персистиращо ПМ значително са повишени нивата на IL-6, съотношението матриксни металопротеази-9 (MMP-9)/тъканен инхибитор на матриксните металопротеази-1 (TIMP-1), както и на нуклеарния фактор на активирани Т-клетки 3 (NF-AT3) и NF-AT4 mRNA (257, 311). Повишените нива на високочувствителния CRP е описан като предиктор за поява на рецидив на аритмия след аблация на ПМ (143). Високи нива на TGF- $\beta$ 1 в моноцитите се наблюдават при пациенти с екстензивни ниско-волтажни зони на ендокардното картиране, и корелират с рецидив на ПМ след аблация (121).

Предполага се, че специфични **маркери за фиброза** се свързват с предсърдното ремоделиране (3). Изненадващо, procollagen N terminal peptide тип III, galectin-3, fibroblast growth factor 23, и collagen C terminal telopeptide тип 1 се оказват, че не са предиктори за повторна поява на ПМ след аблация (300). Комбинацията от циркулиращи биомаркери, отразяващи обширното отлагане на колаген тип I, обаче, е предиктор за висока честота на рецидив на ПМ след аблация (228). Galectin-3 и разтворимият ST-2 са значително по-високи при пациентите с инсулт и ПМ, отколкото при инсулт без ПМ (253).

**N-terminal pro-B-тип натриуретичните пептиди** са маркери за СН вследствие на обемно обременяване и миокардна увреда. N-terminal pro-B-тип натриуретичните пептиди демонстрират силна корелация с ехокардиографските параметри за ЛП ремоделиране и дисфункция и са сигнификантен, но слаб предиктор за ПМ (243), но се асоциират с обременяването с ПМ (257). Обратнопорционална връзка се посочва между високите нива на endothelin-1, N-terminal pro-B-тип натриуретични пептиди и ниските резервоарен и контрактилен стрейн на ЛП, предполагайки, че левопредсърдната миопатия се асоциира с персистиращ застой (212, 213).

На базата на проучването ARISTOTLE Oldgren и екип предлагат ABC stroke score, който включва възраст, биомаркери (N-terminal pro-B-тип натриуретични пептиди и високочувствителен Troponin) и анамнеза (предишен инсулт), и се оказва по-подходящ и практичен при антикоагулирани пациенти с ПМ в сравнение с CHA2DS2-VASc и ATRIA stroke скоровете (200).

N-terminal pro-A-тип натриуретичен пептид е хормон, който се освобождава от предсърдията в резултат на разтягане на стената им. Seewöster и сътрудници предлагат ANP скор, базиран на биомаркери, който предсказва наличието на нисковолтажни зони при пациентите, на които се извършва аблация (246).

При пациентите с персистиращо ПМ е установено, че нивата на алдостерона и индексът алдостерон/ренин намаляват значително след успешна аблация на ПМ (77).

Близката интеракция на имунната система с коагулационната каскада се означава с

термина „имунотромбоза“. От една страна имунната система отключва коагулационната каскада, а от друга, локалната коагулацията има проинфламаторен и профибротичен ефект (65, 130). Така имунотромбозата е подлежащ механизъм за предсърдното ремоделиране. Няколко **коагулационни маркери** са описани при пациентите с ПМ, които повлияват тромбоембилния риск и риска от кървене. Така патологични нива на von Willebrand factor, D-dimer, growth differentiation factor 15, soluble p-selectin, коагулационен фактор Ха и ендотелната синтаза на азотен оксид са маркери на ендокардно ремоделиране (36, 50, 196). Въпреки това, изследване от последните години не демонстрира корелация между маркерите на имунотромбоза и вероятността за ПМ след корекция за останалите сърдечно-съдови рискови фактори. Това може да е признак, че възпалението и имунотромбозата се асоциират с ПМ посредством останалите рискови фактори, а не чрез самото ПМ (275).

## 2.9. Диагностичен алгоритъм за предсърдна кардиомиопатия

Предсърдната кардиомиопатия включва пациенти с хетерогенни клинични характеристики, като настоящата ѝ класификация е хистопатологична и изисква биопсия, която е трудно да се извърши, а в голяма част от случаите не е и необходима. Все още не съществуват препоръки за клиничната диагноза на ПКМ, и настоящата класификация не предоставя насоки за лечението и превенцията на тази патология.

Диагностицирането на ПКМ е трудно и изисква комбинация от клинична суспекция, ЕКГ данни и образна диагностика (2). Kreimer и Gotzmann предлагат диагностичен алгоритъм, базиран на съчетанието от клинични белези и рискови фактори, ЕКГ, електрофизиологични, ехокардиографски и ЯМР данни и биомаркери (159). La Rosa и колеги предлагат диагностичен алгоритъм за ПКМ от 3 стъпки: стъпка 1- клинична оценка, която включва демографски данни и презентация на ПМ, рискови фактори и известни структурни заболявания; стъпка 2- допълнителни данни, получени в амбулаторни условия- ЕКГ, трансторакална ехокардиография и биомаркери; и стъпка 3- специализирани диагностични методи- специализирани ехокардиографски параметри, ядрено-магнитен резонанс и електро-анатомично картиране, като при всяка една стъпка се оценява вероятност за ПКМ- ниска, умерена и висока. Този диагностичен алгоритъм е предложен за пациентите с предсърдно мъждене (126).

Предложените диагностични алгоритми имат за цел да осигурят персонализирана оценка на пациентите със суспектна предсърдна кардиомиопатия и холистичен и интегриран подход за нейното лечение.

## 2.9. Изводи от литературния обзор

1. Предсърдията допринасят съществено за сърдечната функция. Освен тяхната роля за пълненето на камерите (модулират около 30% от ударния обем на сърцето), те служат като обемен резервоар, съдържат пейсмейкърни клетки и важни части от проводната система и секретират натриуретични пептиди, които регулират обемната хомеостаза.
2. Предложени са няколко определения за предсърдна кардиомиопатия, като най-общо тя се дефинира като дисфункция на предсърдията, водеща до компрометиране на сърдечната функция и до симптоми, влошаващи качеството или продължителността на живот при липсата на значителни първични клапни изменения или камерна дисфункция.
3. Най-важните етиологични фактори на предсърдната кардиомиопатия са предсърдното мъждене, артериалната хипертония, захарния диабет, затлъстяването, обструктивната сънна апнея, карцинома. Структурни и функционални промени в предсърдията настъпват и с напредване на възрастта, както и в резултат на застойните промени при сърдечна недостатъчност.
4. Централна роля в патогенезата на предсърдната кардиомиопатия заемат оксидативният стрес, дисрегулацията на йонните канали и обработката на  $Ca^{2+}$  и възпалението. Основният патофизиологичен субстрат на предсърдната кардиомиопатия е ремоделирането на предсърдията, което бива електрическо, функционално и структурно. Съществуват полови различия в предсърдното ремоделиране.
5. Миопатията на ляво предсърдие представлява уникален фенотип на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване, който има протеом, различен от този на предсърдното мъждене.
6. Наличието на перманентно предсърдно мъждене се характеризира със специфична патофизиология, изразяваща се в по-голям тотален обем на сърцето, дължащ се на дилатацията на предсърдията и водещ до повишени налягания на пълнене чрез засилена перикардна рестрикция, и влошаване на функцията на дясна камера в напредналите фази.
7. Важни клинични изяви на предсърдната кардиомиопатия са още атриалната митрална и трикуспидална регургитация, инсултът и деменцията.
8. Направени са клъстерни анализи за диференцирането на различни фенотипни групи на предсърдно мъждене със сходни клинични характеристики.
9. За диагностицирането на предсърдната кардиомиопатия се използват различни техники и методи- електрокардиограма, ехокардиография, компютърна томография, ядрено-магнитен резонанс на сърце, електроанатомично картиране и биомаркери. Поради клиничната хетерогенност и липсата на стандартизирани критерии, диагнозата на предсърдната кардиомиопатия е предизвикателство и за целта се препоръчва използването на комбинация от параметри в контекста на рисковите фактори и клиничните изяви.
10. Предложени са няколко диагностични алгоритъма за предсърдна кардиомиопатия, базирани на рискови фактори, клинична изява, ЕКГ данни и образна диагностика.

## **III. Цел и задачи**

### **3.1. Цел**

Целта на дисертационния труд е да се характеризират демографските, клинични, лабораторни и ехокардиографски параметри на пациентите с предсърдна кардиомиопатия, да се оцени тяхното влияние върху прогнозата и да се класифицират различните форми на предсърдна кардиомиопатия.

### **3.2 Задачи**

1. Да се идентифицират най-честите придружаващи заболявания и рискови фактори за предсърдна кардиомиопатия.
2. Да се изследва прогнозата на предсърдната кардиомиопатия и да се определят клиничните, лабораторни и ехокардиографски предиктори за неблагоприятни сърдечно-съдови събития.
3. Да се определи cut off стойност на предикторите за смъртност, която предсказва с голяма вероятност настъпването на събитие с фатален изход.
4. Да се дефинират фенотипни групи със сходни клинични характеристики сред хетерогенната популация на предсърдната кардиомиопатия.
5. Да се изследва прогнозата на различните фенотипни групи на предсърдна кардиомиопатия.

## IV. Материали и методи

### 4.1. Изследвани пациенти

Изследването е проспективно кохортно и включва 200 последователни пациенти с напреднала предсърдна кардиомиопатия, които са хоспитализирани в Клиниката по кардиология на УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“ в периода септември 2020- май 2023 г. Дефинирахме напредналата предсърдна кардиомиопатия като силно дилатирано ляво предсърдие с индексирани обем (LAVI)  $\geq 48 \text{ ml/m}^2$ , запазена фракция на изтласкване на лява камера (ФИ > 50%), без наличието на първични клапни заболявания или камерна дисфункция. Изключващи критерии са: наличието на вентрикуларна кардиомиопатия (дилатативна, хипертрофична или инфилтративна), умерена или тежка хипертрофия на лява камера (дебелина на междукамерния септум или задна стена >13 мм), наличието на първични клапни заболявания (митрална стеноза, митрална или трикуспидална регургитация, аортна стеноза), остър коронарен синдром или белодробен тромбемболизъм, вродени сърдечни заболявания и констриктивен перикардит. Пациентите с имплантиран постоянен електрокардиостимулатор и карцином, които не отговарят на изключващите критерии, също са включени в изследването.

В изследването са включени и 50 контроли с нормален индексирани обем на ляво предсърдие (LAVI < 34 ml/m<sup>2</sup>). Участниците от контролната група са съчетани по възраст и пол с пациентите с предсърдна кардиомиопатия, като задължително условие е те да са със структурни здрави сърца. Контролите са набирани от амбулаторните кабинети към нашата клиника. Придружаващи заболявания при контролната група като артериална хипертония, захарен диабет, дислипидемия и др. са допустими, стига да не водят до структурни или функционални промени на сърцето.

### 4.2. Събиране на данни

За демографските и клинични параметри на включените пациенти и контроли бе използвана базата данни на болничната система (GlobalHis), като е събирана информация за: възраст, пол, артериално налягане и сърдечна честота, тютюнопушене, индекс на телесна маса (ИТМ), наличието на коморбидности- предсърдно мъждене, сърдечна недостатъчност, артериална хипертония, захарен диабет, затлъстяване, обструктивна сънна апнея, коронарна артериална болест, дисфункция на синусовия възел или атрио-вентрикуларен (AV) блок, пейсмейкър, инсулт и карцином, както и данни за настоящата медикаментозна терапия. Събираните лабораторни данни включват хемоглобин и креатинин, N-терминален pro-B-тип натриуретичен пептид (NT-proBNP) и C-реактивен протеин (CRP). Скоростта на гломерулна филтрация е изчислена по 2021 СКД-EPI Creatinine формулата.

### 4.3. Ехокардиографско изследване

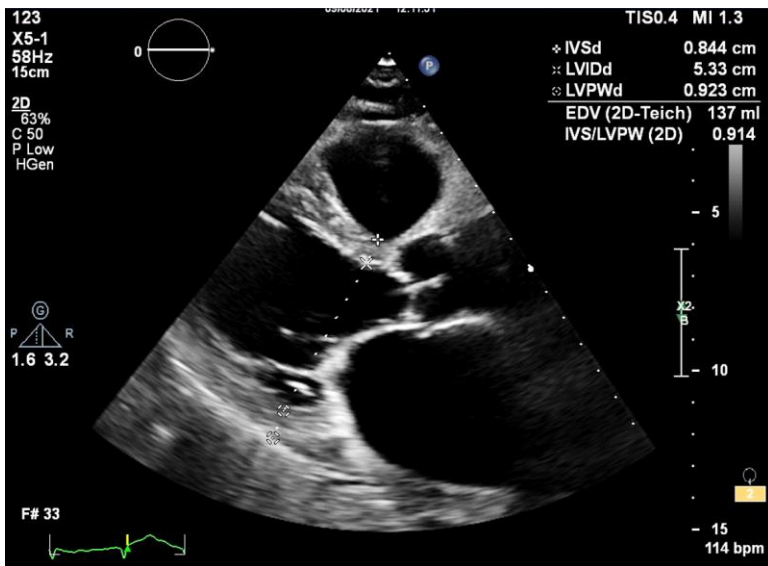
На всички пациенти и контроли при включването им е направена подробна ехокардиография на апарат Philips Epiq 7C с трансдюсер Matrix X5-1, включително и волуметричен и спекъл тракинг анализ, извършени от един и същ оператор. В анализа са включени 34 ехокардиографски параметъра, включително стрейн на ляво и дясно предсърдие, както и на лява и дясна камера. Всички измервания са направени съгласно препоръките на Европейската асоциация по сърдечно-съдова образна диагностика (European Association of Cardiovascular Imaging) и Американското дружество по ехокардиография (American Society of Echocardiography) (128).

#### 4.3.1. Линеарни размери, обеми и фракция на изтласкване

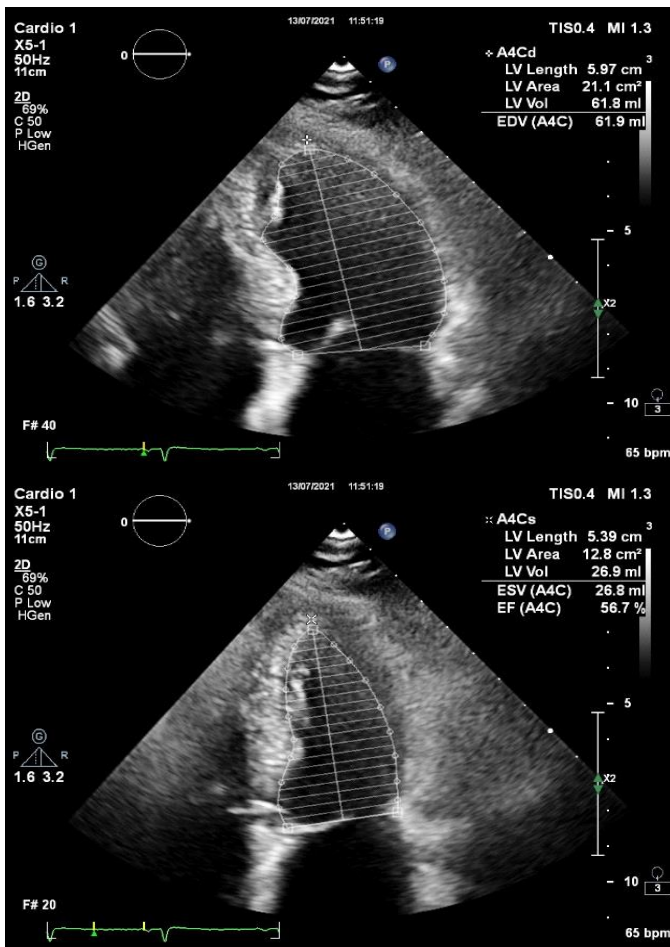
Ехокардиографското изследване е извършено в ляво декубитално положение на пациента за образите по парастернална дълга ос, къса ос, апикален четирикухинен, дву- и трикухинен образ и легнало по гръб положение за субкосталните образи. Изследваните ехокардиографски параметри включват измерване (в mm) на линеарния размер на лява камера в теледиастола, дебелина на междукамерния септум и задна стена на лява камера от двуразмерен (2Д) образ по парастернална дълга ос на нивото на върха на платната на митрална клапа (Фигура 11). Фракцията на изтласкване на лява камера е изчислена по метода на дисковете от две равнини (модифициран метод на Simpson), като крайнодиастолният и крайносistolният обем са измерени двуразмерно от четирикухинен и двукухинен апикален образ (Фигура 12). Измерванията са направени при затворени атрио-вентрикуларни клапи, като за теледиастолен обем е определен най-големият обем на лява камера, в края на диастолата, съвпадащ с R-зъбеца на електрокардиограмата, за телесistolен обем- в края на систолата, съвпадащ с T-вълната на електрокардиограмата.

Поради сложната геометрия на дясна камера линеарните ѝ размери са получени от няколко среза включително апикален четирикухинен образ фокусиран върху дясна камера (RV-focused view) и съобразно референтните граници е направена преценка за наличието или липсата на дилатация на дясна камера (Фигура 13). Пациентите със силно дилатирана дясна камера (RVOT диаметър от парастернален срез по дългата ос над 35 mm и базален диаметър на дясна камера от апикален четирикухинен срез над 45 mm) са изключени от изследването.

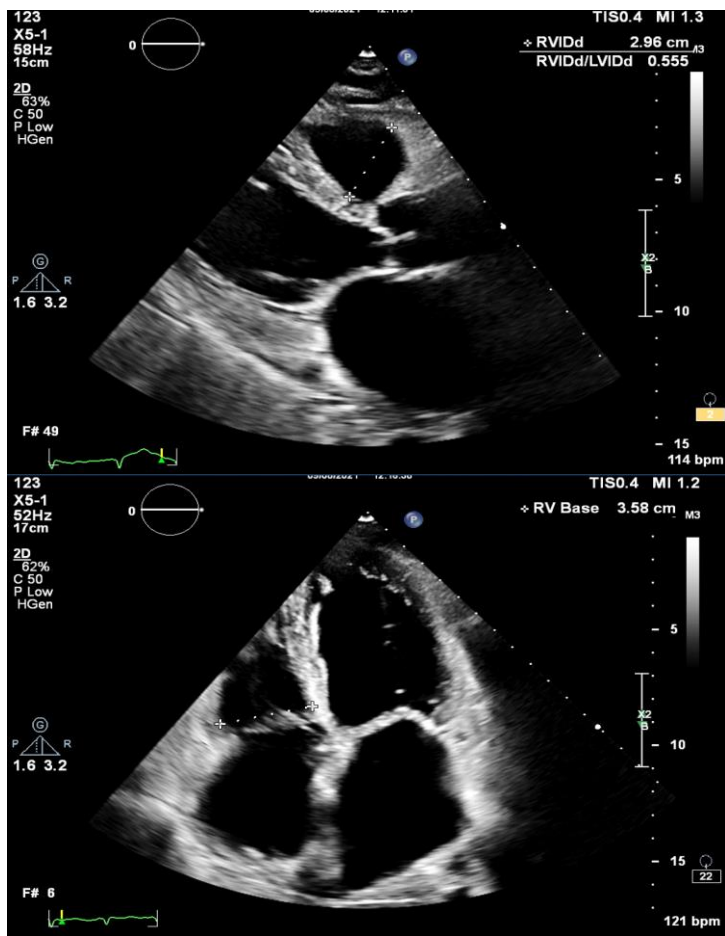
Линеарният предно-заден размер на ляво предсърдие е получен от парастернален образ по дългата ос в края на систолата (Фигура 14). 2Д обемът на ляво предсърдие е измерен в края на систолата по метода на сумиране на дисковете, подобно на обемите на лява камера. Очертана е ендокардната граница на ляво предсърдие от апикален четирикухинен и двукухинен срез, избягвайки скъсяване на оста на предсърдието. Приета е средно аритметичната стойност от измерванията от двата среза (Фигура 15). Обемът на ляво предсърдие е индексирани към телесната площ на пациента. Обемът на дясно предсърдие е изчислен, използвайки метода на дисковете от фокусиран върху десните кухини апикален четирикухинен срез- една равнина, като също е индексирани към телесната маса.



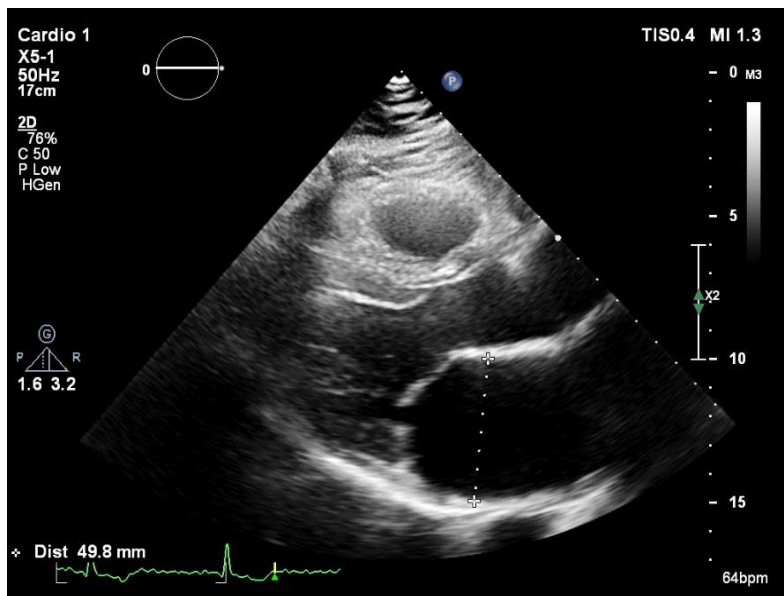
Фигура 11. Измерване на дебелината на септума и задна стена, както и на линейния размер на лява камера в края на диастолата (парастернален образ по дълга ос).



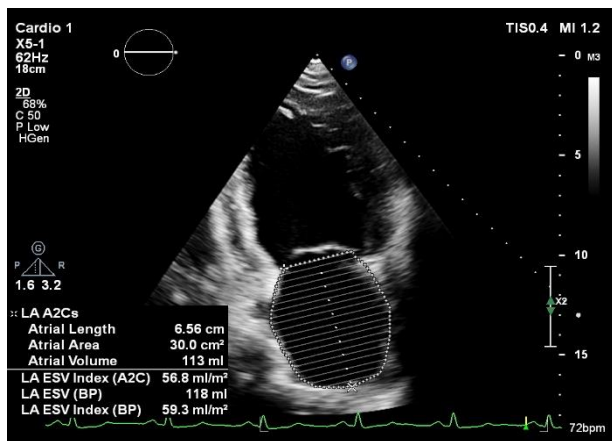
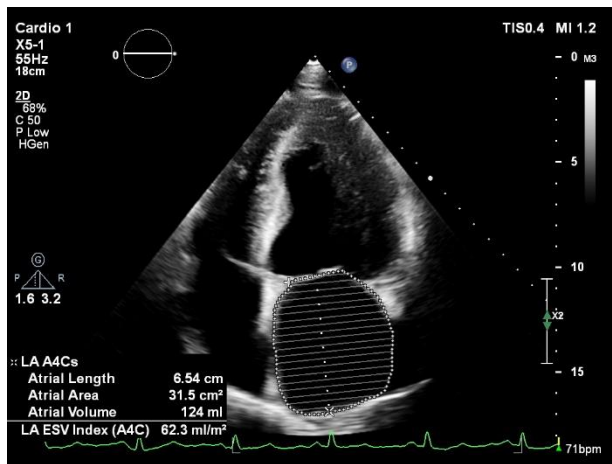
Фигура 12. Модифициран метод на Simpson за изчисляване на фракцията на изтласкване на лява камера.



Фигура 13. Определяне размера на дясна камера от парастерналнен образ по дълга ос и от четирикухиинен апикален срез.



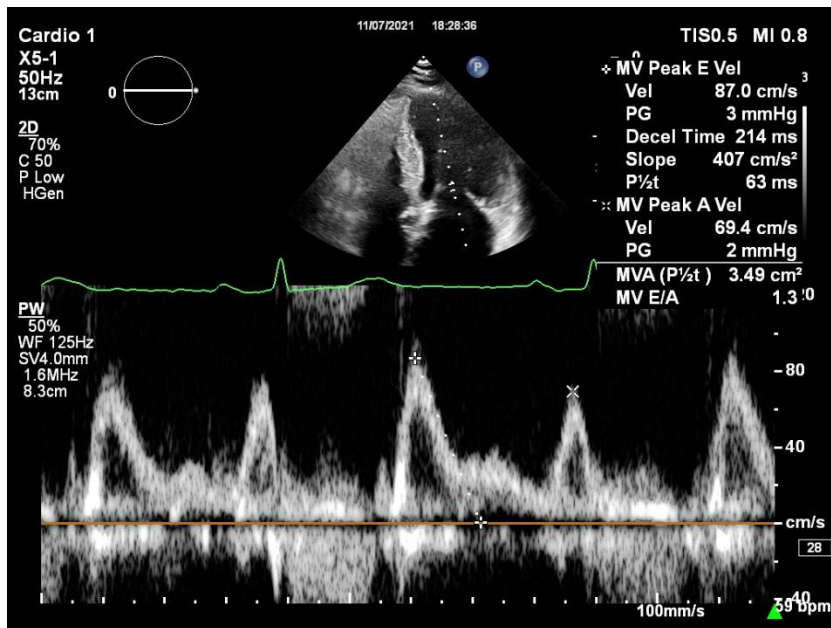
Фигура 14. Предно-заднен размер на ляво предсърдие от парастерналнен образ по дълга ос.



Фигура 15. Индексиран обем на ляво предсърдие, измерен от апикален четирикухинен и двукухинен срез.

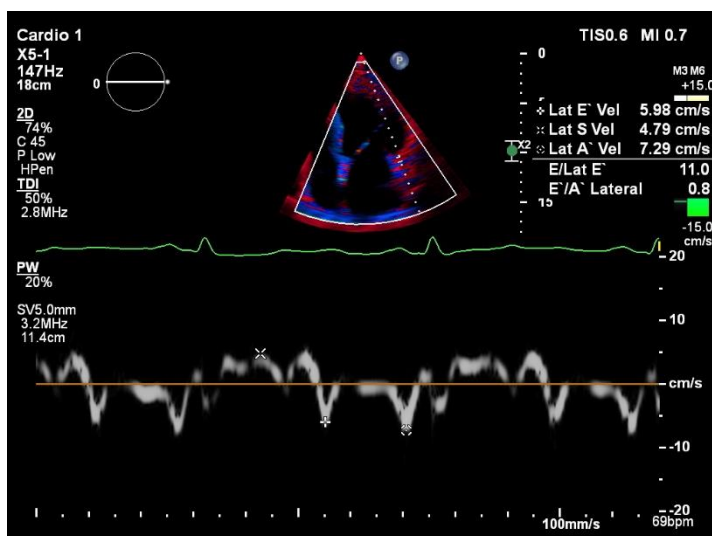
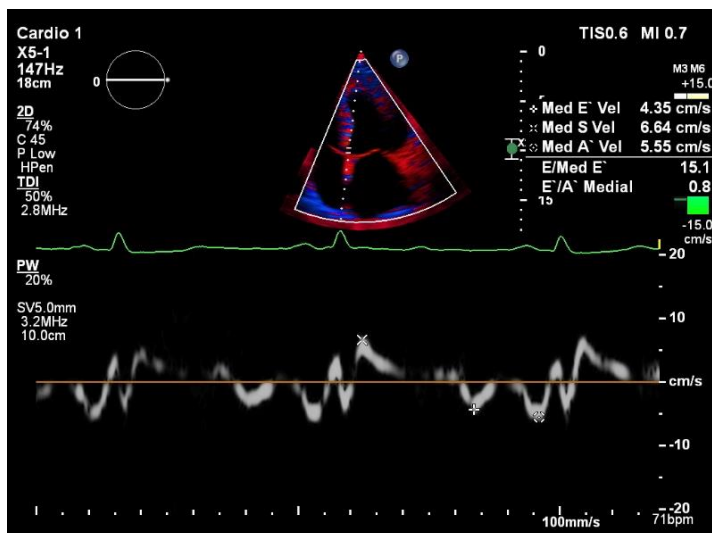
#### 4.3.2. Пулсов и тъканен Доплер

Чрез пулсов Доплер (PW), поставен на върха на платната на митрална клапа от апикален четирикухинен срез, е измерена пиковата скорост на кръвотока по време на левокамерната релаксация в ранната диастола (Е-вълна), пиковата скорост на кръвотока в късната диастола, резултат от предсърдното съкращение (А-вълна) (само за пациентите в синусов ритъм) и времето на децелерация (спад) на Е- вълтата (Фигура 16).



Фигура 16. Измерване на Е-вълната, А-вълната и времето на децелерация (PW Доплер, апикален четирикухинен образ).

Чрез тъканен Доплер са измерени систолната миокардна скорост в базалните сегменти на междукамерния септум (медиален митрален анулус -Sm) и латералната стена на лява камера (латерален митрален анулус- Sl), скоростта на миокардното движение на митралния анулус по време на ранната и късна диастола медиално и латерално (Em, Am, El, Al). Изчислено е съотношението E/e'm и E/e'l (Фигура 17).



Фигура 17. Тъканен Доплер на медиален и латерален митрален анулус.

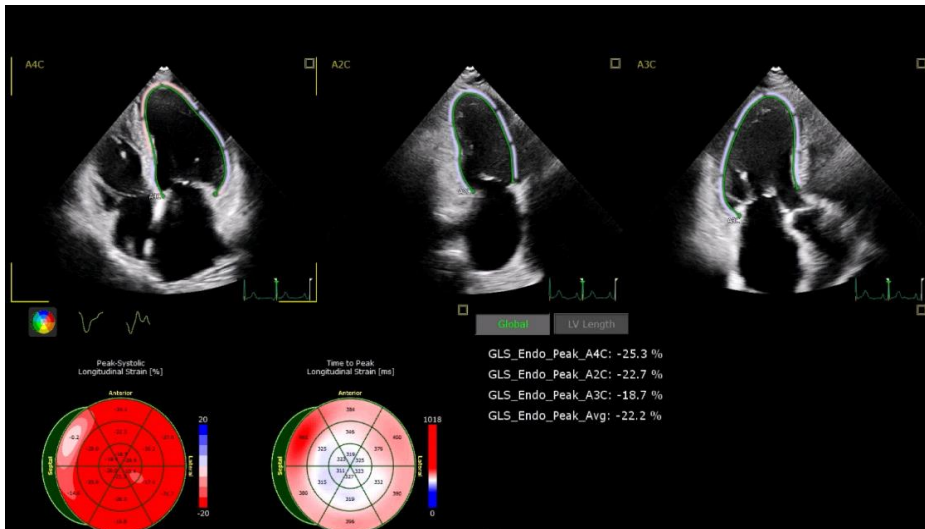
#### 4.3.3. Цветен Доплер и continuous wave Доплер

Пациентите са изследвани за наличие на митрална, трикуспидална или аортна регургитация чрез цветен Доплер от всички възможни позиции, и степента им е определена съобразно Европейските препоръки, използвайки мултипараметричен комплексен подход, включващ комбинация от визуална и количествена оценка, когато е необходима и технически възможна.

Чрез цветен Доплер и Доплер с продължителна вълна (CW) е изследвано за наличието на митрална или аортна стеноза. Пациентите с първични клапни лезии не са включени в изследването. Чрез CW Doppler през всички възможни срезове е измерен градиентът през трикуспидална клапа, като към него е добавена стойността на налягането в дясно предсърдие, определена на базата на диаметъра и инспираторния колапс на долна куха вена (от субкостален срез) и е получено систолното артериално налягане в белодробната артерия.

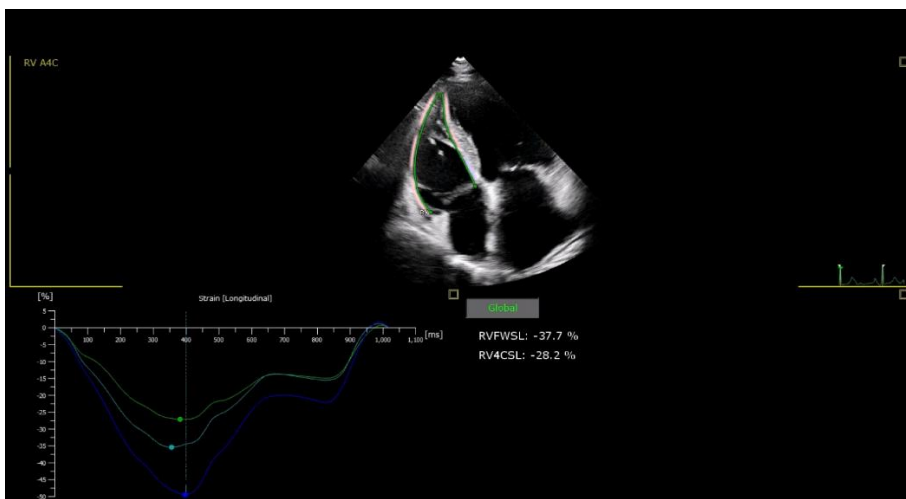
#### 4.3.4. Speckle tracking на лява и дясна камера

Глобалният лонгитудинален стрейн (GLS) на лява камера е изчислен от средноаритметичната стойност на стрейна, измерен от трите апикални образа (четири-, дву- и трикухинен) след оптимизиране на качеството на образа, обемите за секунда, и избягвайки скъсяването на лява камера съгласно препоръките на EACVI/ASE (Фигура 18).



Фигура 18. Глобален лонгитудинален стрейн на лява камера.

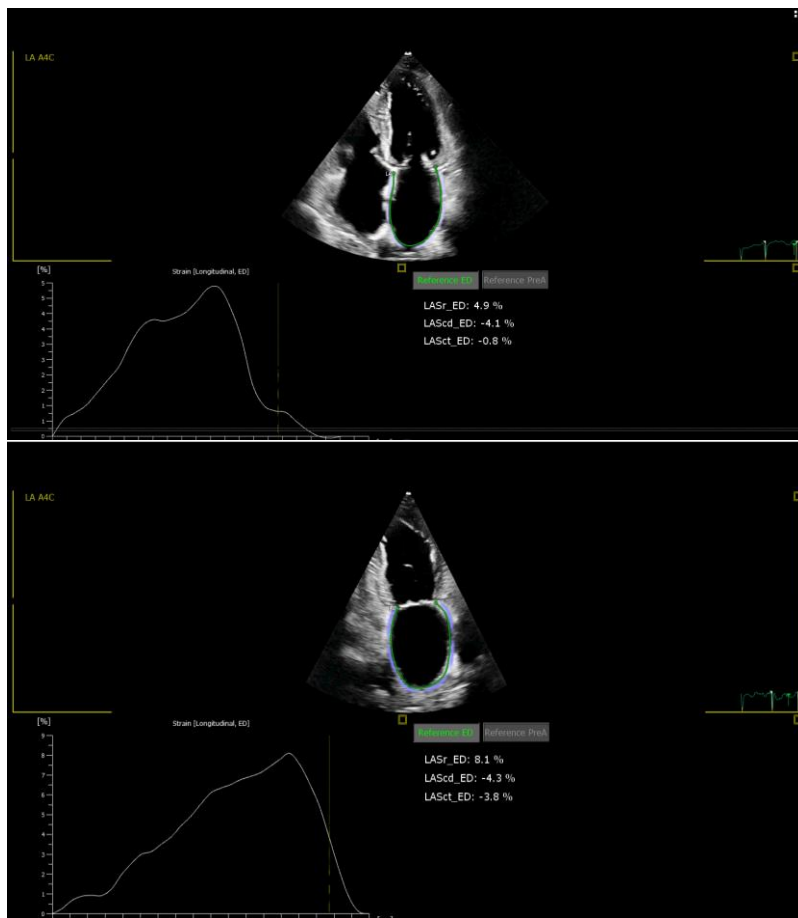
Стрейнът на дясна камера е изчислен от фокусиран върху дясна камера срез (RV-focused view) от апикална позиция. Определени са лонгитудиналният стрейн на свободната стена на дясна камера (RVFWSL), както и лонгитудиналният стрейн на дясна камера, включващ свободната стена и септума (RV4CSL) (Фигура 19).



Фигура 19. Лонгитудинален стрейн на свободната стена на дясна камера, и на глобалния лонгитудинален стрейн на дясна камера (Апикален образ, фокусиран върху дясна камера).

#### 4.3.5. Стрейн на ляво и дясно предсърдие

Стрейнът на ляво предсърдие е изчислен като средноаритметична стойност от стрейна, измерен от четирикухинен и двукухинен апикален срез след оптимизиране качеството на образа и избягване на скъсяването на оста на ляво предсърдие. Измерени са резервоарен (LASr\_ED), кондуитен (LAScd\_ED) и контрактилен стрейн (LASct\_ED). (Фигура 20). Стрейнът на ляво предсърдие е измерен, като за референтна точка е приета началото на QRS комплекса, поради липсата на р-вълни при пациентите с предсърдно мъждене.

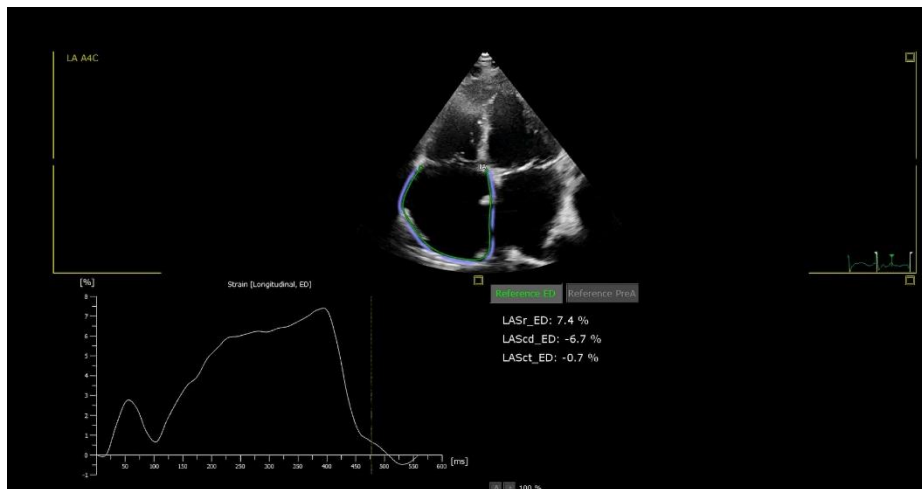


Фигура 20. Резервоарен (пиков), кондуитен и контрактилен стрейн на ляво предсърдие от четирикухинен и двукухинен апикален срез.

По аналогичен начин е измерен и стрейнът на дясно предсърдие, като е използван софтуерът за ляво предсърдие и е очертано дясно предсърдие от четирикухинен апикален срез, фокусиран върху десните кухини (Фигура 21).

Стрейнът на ляво и дясно предсърдие, както и на лява и дясна камера са изчислени offline, използвайки наличния софтуер (Tom Tec, Minnesota, USA 2021). Стойностите на стрейна при пациентите в синусов ритъм представляват средна аритметична от две съкращения и са изразени като абсолютни стойности. При пациентите в предсърдно мъждене ехокардиографските измервания са направени, използвайки метода на

„индексния комплекс“ („index beat method“), който е доказан в изследвания, че е надежден метод при предсърдно мъждане (125.1, 236). Параметрите на „индексния комплекс“ отразяват точно средната стойност при ПМ, като важно условие е, циклите от които се избира индексният комплекс, да са със сходни R-R интервали.



Фигура 21. Стрейн на дясно предсърдие (апикален четирикухинен срез).

#### 4.4. Проследяване и изход

Първичната крайна цел на изследването е смъртността по всички причини. Сърдечно-съдовата смъртност е дефинирана като смърт пряко свързана със сърдечно-съдовото заболяване и е в резултат основно на сърдечна недостатъчност, внезапна сърдечна смърт или емболичен инцидент. Пациентите и контролите са проследени и за възникването на аритмия, сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, инсулт и хоспитализации, включително за сърдечна недостатъчност.

Пациентите и контролите са проследени средно 20.6 (1-39) месеца на визита в клиниката или в телефонен разговор за настъпването на първичната крайна точка. При невъзможност за свързване с пациента или с близките, виталният статус на пациента е верифициран, използвайки справка за здравно осигурителния му статус към Националния осигурителен институт.

#### 4.5. Информирано съгласие

Изследването е одобрено от Комисията по етика на научните изследвания (КЕНИМУС) в България в рамките на проект, финансиран от Медицински университет София. Всички пациенти и контроли са разписали информирано съгласие.

#### 4.6. Статистически анализ

Непрекъснатите променливи са представени като средно аритметична стойност и стандартно отклонение, като разликите между групите са изчислени чрез еднопосочен анализ на вариациите (ANOVA) и съответно Kruskal-Wallis еднопосочен ANOVA при три

и повече групи. Категорийните променливи са представени като брой и проценти, и разликите между групите са оценени чрез chi-squared test или Fisher exact test, когато е подходящ. Разликите между групите по отношение на смъртността са оценени с log-rank test и представени чрез Kaplan-Meier криви.

Мултипараметричен стъпаловиден пропорционален регресионен анализ на Cox се използва за определяне на предикторите за смъртност. В модела бяха включени следните клинични променливи: пол, възраст, предсърдно мъждене, артериална хипертония, захарен диабет, сърдечна недостатъчност, затлъстяване, обструктивна сънна апнея, карцином, коронарна артериална болест, SA или AV блок, имплантиран пейсмейкър, инсулт, индекс на телесна маса, тютюнопушене, систолно и диастолно артериално налягане, и сърдечна честота. В анализа се включиха и следните лабораторни показатели: хемоглобин, креатинин, eGFR, CRP и NT-proBNP.

Мултивариационен стъпаловиден пропорционален регресионен анализ на Cox се приложи и за следните ехокардиографски показатели: фракция на изтласкване и глобален лонгитудинален стрейн на ЛК, E/e' на медиален и латерален митрален анурус, стрейн на свободната стена на дясна камера, както и глобален стрейн на дясна камера, индексирани обем на ляво и дясно предсърдие, трите компонента на лявопредсърдния и дяснопредсърдния стрейн (резервоарен, кондуитен и контрактилен), ехографски определеното систолно налягане в пулмоналната артерия, както и наличието на повече от лека, и тежка митрална и трикуспидална регургитация за определяне на предикторите за смъртност.

Точността за предсказване на неблагоприятни събития на лабораторните и ехокардиографски показатели (непрекъснати променливи) се оцени чрез receiver-operating characteristic curves (ROC) и представена като площ под кривата (AUC). За това е използван параметричен метод и е посочена чувствителност и специфичност. В основния ни анализ на предикторите за смъртност, NT-proBNP и лонгитудиналният стрейн на свободната стена на дясна камера (RVFWLS) са отделно изследвани като най-добрите предиктори за смъртност. Тъй като не съществуват стандартизирани cutoff стойности на стрейна на дясна камера за оценка на дяснокамерна дисфункция или предсказване на неблагоприятен изход, за класифициране на общата смъртност в нашата кохорта е приета стойност на стрейна на дясна камера, която максимизира индекса: чувствителност + специфичност -1.

За да се обособят фенотипни групи със сходни клинични характеристики, е използван йерархичен клъстерен анализ по метода на Ward за минимизиране на различията в рамките на клъстера, като са селектирани само дихотомни променливи. Методът на Ward изчислява сходството между два клъстера, като клъстерът може да е индивидуален пациент или група от пациенти вече групирани в клъстер, като мярка за сходство е квадратичното евклидово разстояние. Ако разстоянието е достатъчно малко, тогава пациентите се групират в един клъстер, ако разстоянието между клъстерите е прекалено голямо, тогава се формира нов клъстер и процесът продължава. Целта на анализа е да се идентифицира оптималният брой на клъстерите, които съдържат хомогенни пациенти и представляват релевантна фенотипна група от пациенти с предсърдна кардиомиопатия без да се знае за изхода им. Предварително

са подбрани следните 10 клинични променливи: артериална хипертония, захарен диабет, сърдечна недостатъчност, затлъстяване, обструктивна сънна апнея, карцином, коронарна артериална болест, AV блок, имплантиран пейсмейкър и исхемичен инсулт. Всички променливи са категорийни- т.е. или са налични, или липсват.

Разликите в смъртността между отделните клъстери също са изчислени чрез log-rank тест и представени чрез Kaplan- Meier криви. За установяването на асоциация между четирите клъстерни фенотипни групи и първичната крайна цел- смъртността, е използван Cox регресионен анализ.

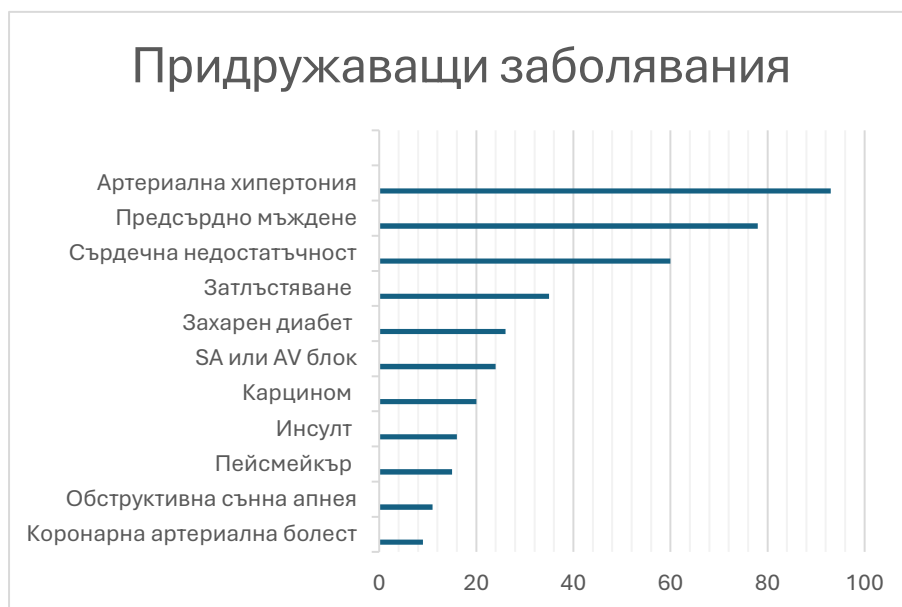
Всички статистически анализи са направени на програмата IBM SPSS Statistics версия 29.0. Статистическа значимост е приета при ниво на достоверност  $p < 0.05$  при използване на двустранен тест.

## V. Резултати

### 5.1. Демографски и клинични характеристики

От 724 последователни пациенти с дилатирано ляво предсърдие само 200 отговаряха на включващите критерии за напреднала предсърдна кардиомиопатия (ПКМ) и са включени в изследването. Средната възраст на изследваната популация с ПКМ е  $73.9 \pm 9.7$  години (46-100), 58 % от тях са жени. Артериална хипертония е налична при 93 % от тях, захарен диабет при 26%, 78% са с предсърдно мъждане, 60% имат сърдечна недостатъчност, 20% -карцином и 24% имат дисфункция на синусовия възел или AV блок. Средният индекс на телесна маса е  $27.5 \pm 5.3 \text{ kg/m}^2$ , като 35% от тях са със затлъстяване. Процентното разпределение на придружаващите заболявания на пациентите с ПКМ е представено на фигура 22.

Групата с предсърдна кардиомиопатия в сравнение с контролната група има значително по-висока честота на артериална хипертония (93% vs 72%,  $p < 0.001$ ), предсърдно мъждане (78% vs 2%,  $p < 0.001$ ), застойна сърдечна недостатъчност (60% vs 0%,  $p < 0.001$ ) и захарен диабет (26% vs 8%,  $p = 0.007$ ). Пациентите с ПКМ имат също така значително по-висока честота на SA или AV (24 % vs 2 %,  $p = 0.001$ ), на имплантиран пейсмейкър (15% vs 0 %,  $p < 0.001$ ) и на инсулт (16% vs 2%,  $p = 0.009$ ).



Фигура 22. Процентно разпределение на придружаващите заболявания при пациентите с предсърдна кардиомиопатия.

## 5.2. Лабораторни показатели

По отношение на лабораторните показатели пациентите с ПКМ в сравнение с контролната група имат по-ниска eGFR ( $67.3 \pm 21.4$  vs  $78.4 \pm 18.3$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, p=0.004) и по-високи нива на NT-proBNP ( $1\ 673.8 \pm 2\ 053.9$  vs  $88 \pm 32.7$  pg/ml, p<0.001). Изходните демографски, клинични и лабораторни характеристики са представени на таблица 2.

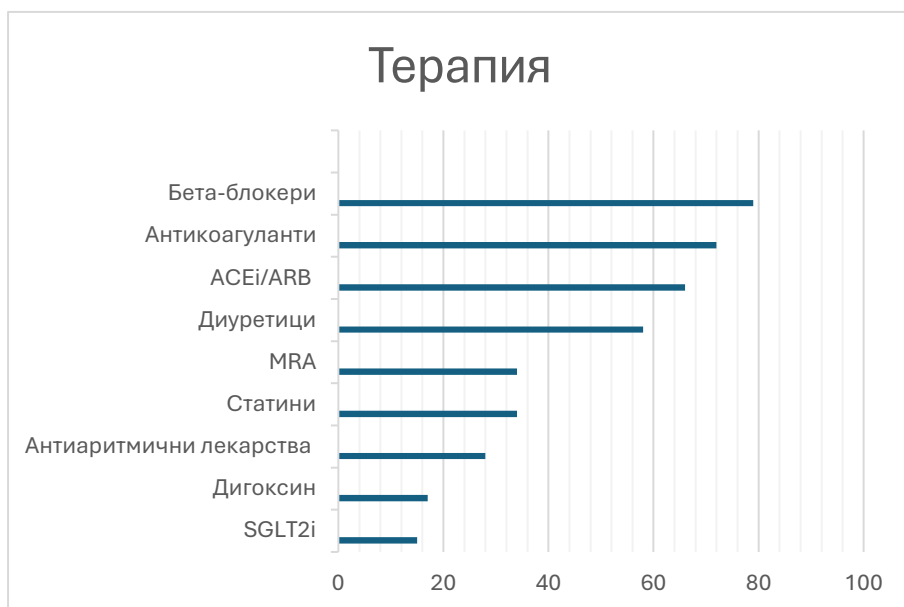
Таблица 2. Демографски, клинични и лабораторни параметри на пациентите с предсърдна кардиомиопатия и контролната група.

	Предсърдна кардиомиопатия (n= 200)	Контроли (n= 50)	p-стойност
Възраст (години)	73.9 ± 9.7	73.1 ± 7.8	0.967
Женски пол (%)	58	59	0.936
<b>Артериална хипертония (%)</b>	<b>93</b>	<b>72</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Захарен диабет, тип 2 (%)</b>	<b>26</b>	<b>8</b>	<b>0.007</b>
<b>СН (%)</b>	<b>60</b>	<b>0</b>	<b>&lt;0.001</b>
Затлъстяване (%)	35	30	0.357
Обструктивна сънна апнея (%)	11	6	0.336
Карцином (%)	20	10	0.101
КАБ (%)	9	2	0.096
<b>SA или AV блок (%)</b>	<b>24</b>	<b>2</b>	<b>0.001</b>
<b>Пейсмейкър (%)</b>	<b>15</b>	<b>0</b>	<b>0.003</b>
<b>Инсулт (%)</b>	<b>16</b>	<b>2</b>	<b>0.009</b>
<b>ПМ (%)</b>	<b>78</b>	<b>2</b>	<b>&lt;0.001</b>
Пароксизмално ПМ (%)	24	2	0.001
<b>Персистиращо/ перманентно (%)</b>	<b>54</b>	<b>0</b>	<b>&lt;0.001</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.5 ± 5.3	27.0 ± 4.2	0.567
Тютюнопушене (%)	32	24	0.312
САН mmHg	129 ± 18	128 ± 13	0.579
ДАН mmHg	79 ± 11	80 ± 9	0.437
СЧ	75 ± 16	72 ± 12	0.287
CRP (mg/dl)	1.5 ± 2.1	1.3 ± 1.4	0.635
Хемоглобин (g/l)	131.5 ± 20.1	134.7 ± 15.5	0.366
<b>Креатинин (mcmol/l)</b>	<b>94.2 ± 38.2</b>	<b>77.8 ± 17.8</b>	<b>0.012</b>
<b>eGFR (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)</b>	<b>67.3 ± 21.4</b>	<b>78.4 ± 18.3</b>	<b>0.004</b>
<b>NT-proBNP (pg/ml)</b>	<b>1 673.8 ± 2053.9</b>	<b>88 ± 32.7</b>	<b>&lt;0.001</b>

КАБ- коронарна артериална болест, ДАН- диастолично артериално налягане, ПМ- предсърдно мъждене, САН- систолно артериално налягане, СН- сърдечна недостатъчност, СЧ- сърдечна честота, AV блок- атрио-вентрикуларен блок, BMI- индекс на телесна маса (body mass index), CRP- С-реактивен протеин, eGFR- изчислена скорост на гломерулна филтрация (estimated glomerular filtration rate), NT-proBNP- N-terminal pro-B-тип натриуретичен пептид, SA блок- синоатриален блок

### 5.3. Лечение

По отношение на лечението на пациентите с предсърдна кардиомиопатия, 58% са на терапия с диуретици, 66%- на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) или ангиотензин рецепторни блокери (ARB), 79% се лекуват с бета-блокери, 34% с минералкортикоидни рецепторни антагонисти (MRA), и 15% с инхибитори на натриево-глюкозния котранспортер-2 (SGLT2i). 17% пациентите с ПКМ получават Дигоксин, 28% антиаритмични лекарства и 72%- антикоагуланти (Фигура 23). В сравнение с контролната група, пациентите с ПКМ имат значително по-висока честота на лечение с диуретици, бета-блокери, MRA, SGLT2i, антиаритмични лекарства, Дигоксин и антикоагуланти (Таблица 3).



Фигура 23. Процентно разпределение на терапията на пациентите с предсърдна кардиомиопатия.

Таблица 3. Лечение на пациентите с предсърдна кардиомиопатия и на контролите.

	Предсърдна кардиомиопатия (n= 200)	Контроли (n= 50)	p-стойност
<b>Диуретици (%)</b>	<b>58</b>	<b>0</b>	<b>&lt;0.001</b>
ACEi/ARB (%)	66	60	0.470
<b>Бета-блокери (%)</b>	<b>79</b>	<b>36</b>	<b>&lt;0.001</b>
Статини (%)	34	30	0.639
<b>MRA (%)</b>	<b>34</b>	<b>0</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>SGLT2i (%)</b>	<b>15</b>	<b>2</b>	<b>0.015</b>
<b>Дигоксин (%)</b>	<b>17</b>	<b>0</b>	<b>0.002</b>
<b>Антиаритмични лекарства (%)</b>	<b>28</b>	<b>2</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Антикоагуланти (%)</b>	<b>72</b>	<b>2</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Антикоагуланти - DOAC (%)</b>	<b>60</b>	<b>2</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Антикоагуланти – антагонисти на Витамин К (%)</b>	<b>12</b>	<b>0</b>	<b>0.005</b>

*ACEi/ARB- инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим/ ангиотензин рецепторни блокери, DOAC- директни орални антикоагуланти, MRA- минералкортикоидни рецепторни антагонисти, SGLT2i- инхибитори на натриево-глюкозния котранспортер-2*

#### **5.4. Ехокардиографски характеристики**

Средната фракция на изтласкване на лява камера при пациентите с предсърдна кардиомиопатия е  $56.1 \pm 4.9$  %, средният индексирани обем на ляво предсърдие (LAVI)  $54.7 \pm 8.5$  ml/m<sup>2</sup>, а средният индексирани обем на дясно предсърдие (RAVI)  $36.0 \pm 15.9$  ml/m<sup>2</sup>. Техният глобален лонгитудинален стрейн (GLS) на лява камера е  $-16.0 \pm 4.9$  %, стрейнът на свободната стена на дясна камера-  $-20.1 \pm 5.9$ %. Резервоарният стрейн на ляво предсърдие на пациентите с ПКМ е  $17.1 \pm 9.4$ % и на дясно предсърдие  $18.8 \pm 9.7$ %. Налице е значителна разлика във всички ехокардиографски параметри между пациентите с предсърдна кардиомиопатия и контролите (Таблица 4). Пациентите с предсърдна кардиомиопатия имат и значително повече митрална и трикуспидална регургитация.

Таблица 4. Ехокардиографски параметри на пациентите с предсърдна кардиомиопатия и на контролите.

	Предсърдна кардиомиопатия (n= 200)	Контроли (n= 50)	p-стойност
LV EF (%)	56.1 ± 4.9	60.1 ± 5.1	<0.001
GLS LV (%)	-16.0 ± 3.9	-19.4 ± 3.4	<0.001
E/e' m	14.3 ± 4.9	10.3 ± 3.1	<0.001
E/e' l	11.5 ± 3.8	8.5 ± 2.6	<0.001
RVFWLS (%)	-20.1 ± 5.9	-24.5 ± 6.2	<0.001
RVGLS (%)	-16.9 ± 5.8	-19.1 ± 7.7	0.027
LAVI ml/m2	54.7 ± 8.5	26.6 ± 6.1	<0.001
LASr (%)	17.1 ± 9.4	39.5 ± 10.9	<0.001
LAScd (%)	-11.7 ± 5.5	-23.1 ± 6.8	<0.001
LASct (%)	-5.2 ± 5.4	-16.5 ± 7.7	<0.001
RAVI ml/m2	36.0 ± 15.9	19.5 ± 6.3	<0.001
RASr (%)	18.8 ± 9.7	38.7 ± 10.5	<0.001
RAScd (%)	-12.6 ± 7.1	-24.2 ± 7.8	<0.001
RASct (%)	-5.4 ± 5.2	-14.4 ± 5.9	<0.001
PASP mmHg	40.1 ± 13.4	29.0 ± 6.8	<0.001
MR > лека (%)	35	10	<0.001
Тежка MR (%)	3.5	0	0.181
TR > лека (%)	46	10	<0.001
Тежка TR (%)	20	0	<0.001

*E/e' m - E/e' съотношение на медиалния митрален анурус, E/e' l - E/e' съотношение на латералния митрален анурус, GLS LV- глобален лонгитудинален стрейн на лява камера, LAVI – индексирани обем на ляво предсърдие, LASr – резервоарен стрейн на ляво предсърдие, LAScd- кондуитен стрейн на ляво предсърдие, LASct- контрактилен стрейн на ляво предсърдие, LV EF- фракция на изтласкване на лява камера, MR- митрална регургитация, PASP – систолно налягане в белодробната артерия, RAVI- индексирани обем на дясно предсърдие, RASr- резервоарен стрейн на дясно предсърдие, RAScd – кондуитен стрейн на дясно предсърдие, RASct – контрактилен стрейн на дясно предсърдие, RVFWLS- лонгитудинален стрейн на свободната стена на дясна камера, RVGLS- глобален лонгитудинален стрейн на дясна камера, TR- трикуспидална регургитация*

Тъй като част от пациентите с ПКМ са в трайно предсърдно мъждене и съответните ехокардиографски измервания са направени в мъждене, за да оценим ефекта на аритмията върху ехокардиографските показатели, разделихме пациентите с ПКМ в две групи в зависимост от това дали са в синусов ритъм без регистриран епизод на ПМ или с пароксизмално мъждене, но в момента на включването им са в синусов ритъм ( $n = 102$ ), и с дълготрайно ПМ (персистиращо или перманентно) ( $n = 98$ ). Ехокардиографските характеристики на двете групи са представени на таблица 5, като се наблюдават достоверно значими разлики в почти всички показатели.

Фракцията на изтласкване на лява камера, както и глобалният лонгитудинален стрейн на пациентите с ПКМ с дълготрайно предсърдно мъждене са значително по-ниски от тези в синусов ритъм (EF  $54.9 \pm 5.0\%$  vs.  $57.3 \pm 4.3\%$ ,  $p=0.001$  и GLS на ЛК  $-14.2 \pm 3.8$  vs.  $-17.8 \pm 3.0$ ,  $p<0.001$ ). Същото се отнася и за показателите за дяснокамерна функция (RVFWLS  $-17.3 \pm 5.7$  vs.  $22.8 \pm 4.6$ ,  $p<0.001$ ), като отношението E/e' на медиален и на латерален митрален анулус е значително по-високо при пациентите с дълготрайно предсърдно мъждене. Пациентите с ПКМ и дълготрайно предсърдно мъждене имат тенденция към по-голям обем на ляво предсърдие (LAVI  $57.0 \pm 13.0$  ml/m<sup>2</sup> vs.  $52.4 \pm 7.2$ ,  $p=0.047$ ), и достоверно по-ниски параметри на лявопредсърден стрейн (LASr  $10.2 \pm 4.6$  % vs.  $23.7 \pm 7.9$ ,  $p<0.001$ ).

Групата с дълготрайно предсърдно мъждене е и със значително по-дилатирано дясно предсърдие (RAVI  $41.1 \pm 16.5$  ml/m<sup>2</sup> vs.  $31.3 \pm 13.9$ ,  $p<0.001$ ) с достоверно по-ниски параметри на дяснопредсърден стрейн (RASr  $12.1 \pm 6.9\%$  vs.  $24.4 \pm 8.0$ ,  $p<0.001$ ). Пациентите с дълготрайно предсърдно мъждене имат и значително по-високо ехокардиографски определено систолно пулмонално налягане ( $43.5 \pm 14.2$  mmHg vs.  $36.9 \pm 11.8$  mmHg,  $p<0.001$ ). Интересно е, че не се наблюдава голяма разлика в митралната регургитация между двете групи, за разлика от трикуспидалната регургитация, която е значително повече при пациентите с дълготрайно предсърдно мъждене. Тежка трикуспидална регургитация имат 33 % от пациентите с ПКМ в дълготрайно предсърдно мъждене спрямо 8% при пациентите с ПКМ в синусов ритъм,  $p<0.001$ .

Таблица 5. Ехокардиографски показатели на пациентите с предсърдна кардиомиопатия в синусов ритъм и в дълготрайно предсърдно мъждене.

	Синусов ритъм (n= 102)	Дълготрайно ПМ (n= 98)	р-стойност
LV EF (%)	57.3 ± 4.3	54.9 ± 5.0	0.001
GLS LV (%)	-17.8 ± 3.0	-14.2 ± 3.8	<0.001
E/e' m	13.1 ± 4.5	15.5 ± 5.1	<0.001
E/e' l	10.5 ± 3.3	12.5 ± 3.9	<0.001
RVFWLS (%)	-22.8 ± 4.6	-17.3 ± 5.7	<0.001
RVGLS (%)	-18.9 ± 5.2	-14.7 ± 5.7	<0.001
LAVI ml/m <sup>2</sup>	52.4 ± 7.2	57.0 ± 13.0	0.047
LASr (%)	23.7 ± 7.9	10.2 ± 4.6	<0.001
LAScd (%)	-14.4 ± 5.6	-8.9 ± 3.7	<0.001
LASct (%)	-9.0 ± 4.8	-1.2 ± 2.3	<0.001
RAVI ml/m <sup>2</sup>	31.3 ± 13.9	41.1 ± 16.5	<0.001
RASr (%)	24.4 ± 8.0	12.1 ± 6.9	<0.001
RAScd (%)	-15.3 ± 6.4	-9.3 ± 6.5	<0.001
RASct (%)	-8.2 ± 4.8	-1.9 ± 3.2	<0.001
PASP mmHg	36.9 ± 11.8	43.5 ± 14.2	<0.001
MR > лека (%)	31	40	0.215
Тежка MR (%)	0	5	0.021
TR > лека (%)	26	65	<0.001
Тежка TR (%)	8	33	<0.001

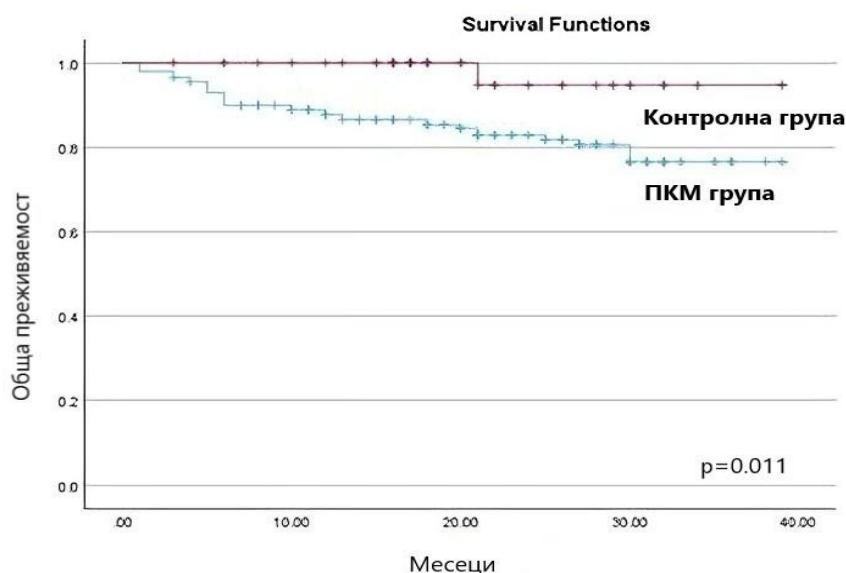
*E/e' m - E/e' съотношение на медиалния митрален анурус, E/e' l - E/e' съотношение на латералния митрален анурус, GLS LV- глобален лонгитудинален стрейн на лява камера, LAVI – индексирани обем на ляво предсърдие, LASr – резервоарен стрейн на ляво предсърдие, LAScd- кондуитен стрейн на ляво предсърдие, LASct- контрактилен стрейн на ляво предсърдие, LV EF- фракция на изтласкване на лява камера, MR- митрална регургитация, PASP – систолно налягане в белодробната артерия, RAVI- индексирани обем на дясно предсърдие, RASr- резервоарен стрейн на дясно предсърдие, RAScd – кондуитен стрейн на дясно предсърдие, RASct – контрактилен стрейн на дясно предсърдие, RVFWLS- лонгитудинален стрейн на свободната стена на дясна камера, RVGLS- глобален лонгитудинален стрейн на дясна камера, TR- трикуспидална регургитация*

## 5.5. Смъртност

За среден период на проследяване от  $20.6 \pm 9.6$  (1-39) месеца са регистрирани 35 случая на смърт сред пациентите с предсърдна кардиомиопатия и един случай сред контролната група (17.5 % vs. 2 %,  $p=0.011$ ). Причината за смъртността в повечето случаи при пациентите с ПКМ е от сърдечно-съдов произход- 21, основно вследствие на сърдечна недостатъчност. Причините за смърт сред ПКМ пациенти са представени на таблица 6. Единственият случай на смърт сред контролите е от несърдечен произход. Кривите на Kaplan-Meier с разликата в честотата на смъртността между двете групи е представена на фигура 24.

Таблица 6. Причини за смърт на пациентите с предсърдна кардиомиопатия

Причина за смърт при ПКМ	Брой на пациентите
<b>Сърдечно-съдова смърт</b>	21
- Сърдечна недостатъчност	16
- Тромбоемболизъм	3
- Внезапна сърдечна смърт	2
<b>Не-сърдечно-съдова смърт</b>	12
- Карцином	5
- Кървене	1
- Инфекция	4
- Друга	2
<b>Неизвестна</b>	2



Фигура 24. Kaplan–Meier криви, демонстриращи разликата в смъртността между пациентите с ПКМ и контролната група.

## 5.6. Предиктори за смъртност

Мултивариационен стъпаловиден пропорционален регресионен анализ на Cox беше използван за установяването на предикторите за смъртност, като в модела бяха включени следните клинични променливи: пол, възраст, предсърдно мъждене, артериална хипертония, захарен диабет, сърдечна недостатъчност, затлъстяване, обструктивна сънна апнея, карцином, коронарна артериална болест, SA или AV блок, имплантиран пейсмейкър, инсулт, индекс на телесна маса, тютюнопушене, систолно и диастолно артериално налягане и сърдечна честота (Таблица 7). Анализът показва, че следните фактори от клиничните характеристики се асоциират най-силно с настъпването на фатален изход: наличието на сърдечна недостатъчност (hazard ratio (HR) 5.2, CI 1.7 ÷ 16.3, p=0.004) и карцином (HR 3.7, CI 1.4 ÷ 9.5, p=0.007).

Таблица 7. Мултивариационен регресионен анализ на Cox на клиничните показатели.

Показател	Hazard ratio (HR)	95% Confidence interval (CI)	p-стойност
Възраст	1.03	0.98 ÷ 1.09	0.243
Женски пол	2.25	0.77 ÷ 6.61	0.140
Артериална хипертония	2.39	0.41 ÷ 13.89	0.332
Предсърдно мъждене	1.46	0.76 ÷ 3.08	0.178
Захарен диабет, тип 2	1.12	0.96 ÷ 1.39	0.216
<b>Сърдечна недостатъчност</b>	<b>5.2</b>	<b>1.67 ÷ 16.32</b>	<b>0.004</b>
Затлъстяване	0.83	0.69 ÷ 1.95	0.274
Обструктивна сънна апнея	2.98	0.99 ÷ 9.36	0.056
<b>Карцином</b>	<b>3.69</b>	<b>1.43 ÷ 9.49</b>	<b>0.007</b>
Коронарна артериална болест	1.39	0.35 ÷ 5.60	0.636
SA или AV блок	1.06	0.18 ÷ 6.37	0.952
Пейсмейкър	0.98	0.12 ÷ 8.08	0.983
Инсулт	1.02	0.78 ÷ 1.53	0.253
BMI	1.05	0.92 ÷ 1.19	0.485
Тютюнопушене	3.07	0.99 ÷ 11.39	0.060
Систолно артериално налягане	0.99	0.96 ÷ 1.02	0.533
Диастолно артериално налягане	0.97	0.93 ÷ 1.02	0.241
Сърдечна честота	1.02	0.98 ÷ 1.04	0.282

AV блок- атрио-вентрикуларен блок, BMI- индекс на телесна маса, SA блок- синоатриален блок

Аналогичен анализ се приложи и за следните лабораторни показатели: хемоглобин, креатинин, eGFR, CRP и NT-proBNP (Таблица 8). Сред тях NT-proBNP (HR 1.4, CI 1.2 ÷ 1.6, p<0.001) се отличи като най-добрият предиктор за смъртност.

Таблица 8. Мултивариационен регресионен анализ на Cox на лабораторните показатели.

Показател	Hazard ratio (HR)	95% Confidence interval (CI)	p-стойност
CRP	1.11	0.93 ÷ 1.35	0.239
Хемоглобин	0.98	0.95 ÷ 1.00	0.121
Креатинин	1.01	0.99 ÷ 1.02	0.745
eGFR	0.96	0.91 ÷ 1.01	0.159
NT-proBNP	1.40	1.20 ÷ 1.60	<0.001

*CRP- C-реактивен протеин, eGFR- изчислена скорост на гломерулна филтрация (estimated glomerular filtration rate), NT-proBNP- N-terminal pro-B-тип натриуретичен пептид*

От изследваните 34 ехокардиографски показателя следните променливи се включиха в стъпаловиден пропорционалния регресионен анализ на Cox за установяване на предикторите за смъртност: фракция на изтласкване и глобален лонгитудинален стрейн на ЛК, E/e' на медиален и латерален митрален анулус, стрейн на свободната стена на дясна камера, както и глобален стрейн на дясна камера, индексирани обем на ляво и дясно предсърдие, трите компонента на лявопредсърдния и дяснопредсърдния стрейн (резервоарен, кондуитен и контрактилен), ехографски определеното систолно налягане в пулмоналната артерия, както и наличието на повече от лека, и тежка митрална и трикуспидална регургитация (Таблица 9). Стрейнът на свободната стена на дясна камера (RVFWLS) (HR 1.20, CI 1.05 ÷ 1.37, p=0.006) и наличието на тежка трикуспидална регургитация (HR 5.4, CI 2.6 ÷ 11.3, p<0.001) се установи, че са най-силните предиктори за смъртност. Други важни предиктори за неблагоприятен изход се оказа, че са глобалният стрейн на дясна камера (RVGLS) (HR 1.1, CI 1.02 ÷ 1.39, p=0.019), резервоарният стрейн на ляво предсърдие (LASr) (HR 1.1, CI 1.01 ÷ 1.19, p=0.018) и резервоарният стрейн на дясно предсърдие (RASr) (HR 1.08, CI 1.03 ÷ 1.14, p=0.010).

Таблица 9. Мултивариационен регресионен анализ на Сох на ехокардиографските параметри.

Показател	Hazard ratio (HR)	95% Confidence interval (CI)	p-стойност
LV EF	0.97	0.88 ÷ 1.06	0.485
GLS LV	1.09	0.75 ÷ 1.07	0.246
E/e' m	1.25	0.91 ÷ 2.02	0.073
E/e' l	1.35	0.98 ÷ 2.05	0.055
<b>RVFWLS</b>	<b>1.20</b>	<b>1.05 ÷ 1.37</b>	<b>0.006</b>
<b>RVGLS</b>	<b>1.10</b>	<b>1.02 ÷ 1.39</b>	<b>0.019</b>
LAVI	1.05	0.99 ÷ 1.01	0.057
<b>LASr</b>	<b>1.10</b>	<b>1.01 ÷ 1.19</b>	<b>0.018</b>
LAScd	1.04	0.91 ÷ 1.14	0.171
LASct	1.04	0.96 ÷ 1.12	0.353
RAVI	1.09	0.95 ÷ 1.05	0.880
<b>RASr</b>	<b>1.08</b>	<b>1.03 ÷ 1.14</b>	<b>0.010</b>
RAScd	1.04	1.00 ÷ 1.09	0.052
RASct	1.09	0.98 ÷ 1.20	0.106
PASP	1.02	0.98 ÷ 1.06	0.459
MR > лека	1.23	0.56 ÷ 2.70	0.613
Тежка MR	2.9	0.64 ÷ 13.37	0.167
TR > лека	1.96	0.93 ÷ 4.19	0.082
<b>Тежка TR</b>	<b>5.4</b>	<b>2.63 ÷ 11.31</b>	<b>&lt;0.001</b>

*E/e' m* - E/e' съотношение на медиалния митрален анурус, *E/e' l* - E/e' съотношение на латералния митрален анурус, *GLS LV*- глобален лонгитудинален стрейн на лява камера, *LAVI* – индексиран обем на лява предсърдие, *LASr* – резервоарен стрейн на ляво предсърдие, *LAScd*- кондуитен стрейн на ляво предсърдие, *LASct*- контрактилен стрейн на ляво предсърдие, *LV EF*- фракция на изтласкване на лява камера, *MR*- митрална регургитация, *PASP* – систолно налягане в белодробната артерия, *RAVI*- индексиран обем на дясно предсърдие, *RASr*- резервоарен стрейн на дясно предсърдие, *RAScd* – кондуитен стрейн на дясно предсърдие, *RASct* – контрактилен стрейн на дясно предсърдие, *RVFWLS*- лонгитудинален стрейн на свободната стена на дясна камера, *RVGLS*- глобален лонгитудинален стрейн на дясна камера, *TR*- трикуспидална регургитация

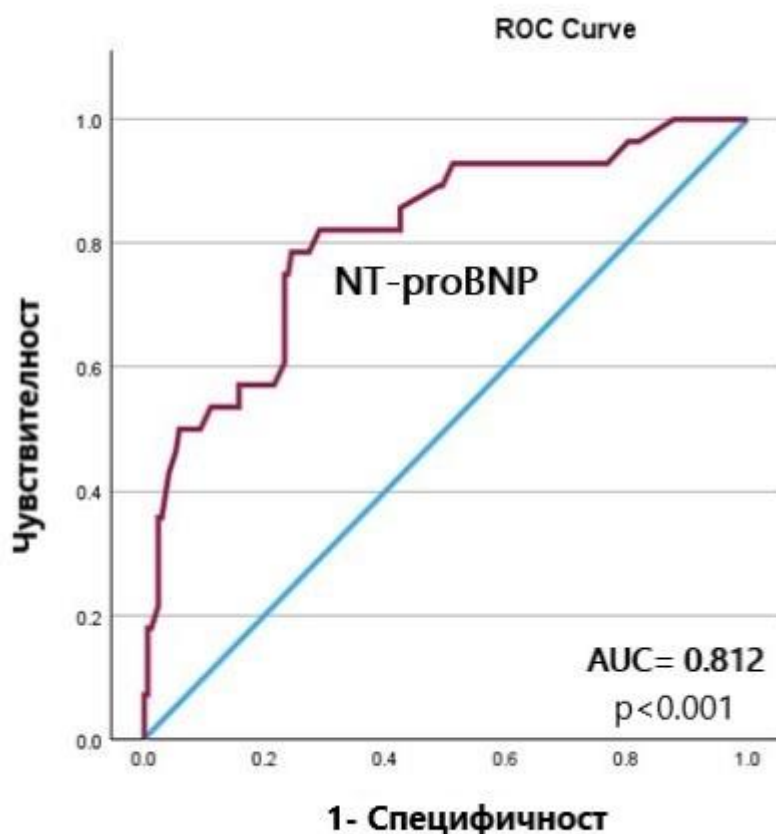
Точността за предсказване на неблагоприятни събития на лабораторните и ехокардиографски показатели (непрекъснати променливи) е оценена чрез receiver-operating characteristic curves (ROC) и представена като площ под кривата (AUC). На таблица 10 са представени AUC стойностите на лабораторните параметри, които са статистически значими ( $p < 0.05$ ). Като показател с най-висока предсказваща стойност се отличи NT-proBNP.

Таблица 10. Стойности на AUC с достоверна значимост сред лабораторните показатели.

Параметър	AUC	P-стойност	95% CI
Хемоглобин	0.715	0.001	0.622 ÷ 0.808
Креатинин	0.695	0.002	0.573 ÷ 0.817
eGFR	0.755	<0.001	0.655 ÷ 0.856
<b>NT-proBNP</b>	<b>0.812</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.723 ÷ 0.902</b>

eGFR- изчислена скорост на гломерулна филтрация (estimated glomerular filtration rate), NT-proBNP- N-terminal pro-B-тип натриуретичен пептид

NT-proBNP коректно класифицира смъртността с площ под кривата (AUC) стойност от 0.812 ( $p < 0.001$ ). Стойност на NT-proBNP 1200 pg/ml се изчисли, че най-добре разграничава смъртността с чувствителност от 82% и специфичност 71 % (Фигура 25).



Фигура 25. Receiver operating характеристика на NT-proBNP като предиктор за смъртност при пациентите с предсърдна кардиомиопатия.

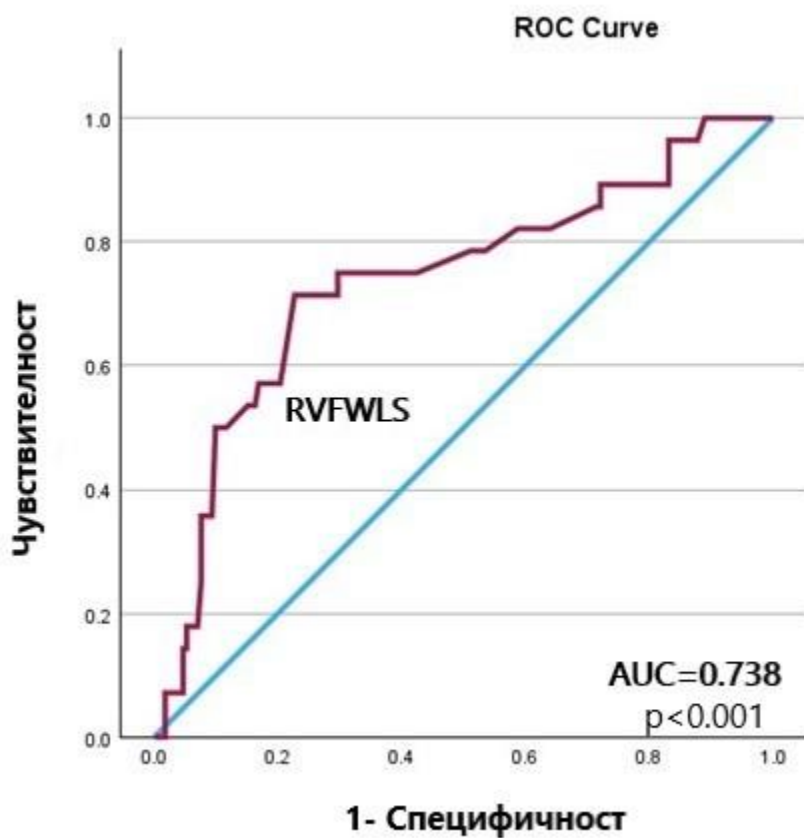
На таблица 11 са представени AUC стойностите на ехокардиографските показатели, които са статистически значими ( $p < 0.05$ ). Като показател с най-висока предсказваща стойност тук се открие лонгитудиналният стрейн на свободната стена на дясна камера (RVFWLS).

Таблица 11. Стойности на AUC с достоверна значимост сред ехокардиографските показатели.

Параметър	AUC	P-стойност	95% CI
E/e' m	0.726	<0.001	0.619 ÷ 0.834
E/e' l	0.734	<0.001	0.630 ÷ 0.837
EF LV	0.646	0.018	0.525 ÷ 0.767
GLS LV	0.660	0.003	0.554 ÷ 0.767
<b>RVFWLS</b>	<b>0.738</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.648 ÷ 0.828</b>
RVLS	0.737	<0.001	0.629 ÷ 0.845
LASr	0.642	0.010	0.534 ÷ 0.744
LAScd	0.636	0.025	0.517 ÷ 0.754
RAVI	0.689	0.002	0.568 ÷ 0.809
RASr	0.728	<0.001	0.612 ÷ 0.844
RAScd	0.711	<0.001	0.608 ÷ 0.814
PASP	0.711	0.001	0.588 ÷ 0.833

*E/e' m - E/e' съотношение на медиалния митрален анулус, E/e' l - E/e' съотношение на латералния митрален анулус, GLS LV- глобален лонгитудинален стрейн на лява камера, LASr – резервоарен стрейн на ляво предсърдие, LAScd- кондуитен стрейн на ляво предсърдие, LV EF- фракция на изтласкване на лява камера, PASP – систолно налягане в белодробната артерия, RAVI- индексирен обем на дясно предсърдие, RASr- резервоарен стрейн на дясно предсърдие, RAScd – кондуитен стрейн на дясно предсърдие, RVFWLS- лонгитудинален стрейн на свободната стена на дясна камера, RVGLS- глобален лонгитудинален стрейн на дясна камера*

RVFWLS най-добре класифицира смъртността с AUC стойност от 0.738 ( $p < 0.001$ ). Стойност на RVFWLS -17 % най-добре разграничава смъртността с чувствителност 79% и специфичност 62 % (Фигура 26).



Фигура 26. Receiver operating характеристика на RVFWLS като предиктор за смъртност при пациентите с предсърдна кардиомиопатия.

### 5.7. Фенотипни групи

Йерархичният клъстерен анализ на пациентите с предсърдна кардиомиопатия идентифицира 4 групи пациенти със сходни клинични характеристики.

Клиничните характеристики, лечението и ехокардиографските параметри на 4-те фенотипни групи са сравнени и са представени на Таблица 12, 13 и 14.

### **5.7.1. Демографски и клинични характеристики на фенотипните групи ПКМ и тяхното лечение**

**Клъстер 1 (n = 73, 36%) По-млади пациенти с пароксизмално ПМ и затлъстяване.** Това е най-големият клъстер и включва пациентите с най-ниската средна възраст ( $71.1 \pm 9.0$  години), като 63% от тях са жени. Всички пациенти от клъстер 1 са хипертоници, 58% са със затлъстяване, а 70% са с наднормено тегло или затлъстяване. Средният BMI е  $30.3 \pm 5.5 \text{ kg/m}^2$ , като 21% от тях са диагностицирани с обструктивна сънна апнея. Това е клъстерът с най-високия процент на пароксизмално ПМ и най-ниския процент на застойна СН, в сравнение с останалите клъстери. По отношение на лечението, тази фенотипна група се характеризира с най-ниския процент на терапия с диуретици.

**Клъстер 2 (n = 56, 28%) Възрастни пациенти със сърдечна недостатъчност и нисък BMI.** Този клъстер включва пациенти със средна възраст  $76.1 \pm 11.2$  години, 64% от тях са жени и 70% имат застойна сърдечна недостатъчност. Това е групата с най-високия процент на карцином - 30%, и най-ниския среден BMI ( $24.2 \pm 3.7 \text{ kg/m}^2$ ). Процентът на преживелите исхемичен инсулт също е висок (29%). По отношение на лечението, това е клъстерът с най-ниския процент на антикоагулантно лечение (68%) въпреки наличието на ПМ при 77% от пациентите.

**Клъстер 3 (n = 34, 17%) Диабетици със сърдечна недостатъчност.** Този клъстер включва пациенти със средна възраст  $72.6 \pm 10.0$  години, 62 % от тях са жени. Всички пациенти са диабетици, 35% са със затлъстяване със среден BMI  $28.4 \pm 5.4 \text{ kg/m}^2$ . Това е клъстерът с най-високата честота на сърдечна недостатъчност (88%) и коронарна артериална болест (18%), като 26 % от тях имат карцином. Фенотипната група се характеризира с най-високите стойности на систолно артериално налягане ( $136 \pm 15 \text{ mmHg}$ ), най-високата сърдечна честота ( $82 \pm 18/\text{мин}$ ), и най-високите стойности на NT-proBNP ( $3134.2 \pm 1670.3 \text{ pg/ml}$ ). В съответствие на коморбидностите и процентът на лечение с диуретици, минералкортикоидни рецепторни антагонисти (MRA), бета-блокери, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) или ангиотензин рецепторни блокери (ARB), инхибитори на натриево-глюкозния котранспортер-2 (SGLT2i) е най-висок сред този клъстер, както и изненадващо терапията с Дигоксин.

**Клъстер 4 (n = 37, 19%) Възрастни пациенти с тахикардия- брадикардия синдром и имплантиран пейсмейкър.** Този клъстер включва пациенти със средна възраст  $76.2 \pm 7.2$  години, повечето от които са мъже (62%). Всички са с дисфункция на синусовия възел или атрио-вентрикуларен (AV) блок и 78% от тях са с имплантиран пейсмейкър. Това е групата с най-ниския процент на артериална хипертония (78%) и най-високия процент на персистиращо/перманентно ПМ (62%) и инсулт (35%). Този клъстер се характеризира с най-ниските стойности на NT-proBNP ( $937.2 \pm 191.0 \text{ pg/ml}$ ). По отношение на лечението, това е групата с най-ниската честота на терапия с бета-блокери, ACEi/ARB, MRA, статини и Дигоксин.

Таблица 12. Характеристики на пациентите, разпределени по клъстери.

	Клъстер 1 (n= 73) По-млади, с пароксизмално ПМ и затлъстяване	Клъстер 2 (n= 56) Възрастни пациенти със СН и нисък BMI	Клъстер 3 (n= 34) Диабетици със СН	Клъстер 4 (n= 37) Възрастни пациенти с имплантиран пейсмейкър	р-стой- ност (Между групите)
Възраст (години)	71.1 ± 9.0*	76.1 ± 11.2*	72.6 ± 10.0	76.2 ± 7.2*	0.27
Женски пол (%)	63**	64**	62**	38	0.45
Артериална хипертония (%)	100	93	91	78	<0.001
Захарен диабет, тип 2 (%)	10	5	100	19	<0.001
СН (%)	42	70	88	51	<0.001
Затлъстяване (%)	58	3	35	13	<0.001
Наднормено тегло и затлъстяване (%)	70	5	38	19	<0.001
Обструктивна сънна апнея (%)	21	3	8	4	0.004
Карцином (%)	10***	30***	26***	19	0.21
КАБ (%)	8	9	18 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>	0.177
SA или AV блок (%)	14	0	0	100	<0.001
Пейсмейкър (%)	1	0	0	78	<0.001
Инсулт (%)	3	29	3	35	<0.001
ПМ (%)	77	77	79	84	0.837
Пароксизмално ПМ (%)	40 <sup>b</sup>	27	18 <sup>b</sup>	22 <sup>b</sup>	0.062
Персистиращо/перманентно ПМ (%)	37 <sup>d</sup>	50	61 <sup>d</sup>	62 <sup>d</sup>	0.029
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30.3 ± 5.5	24.2 ± 3.7	28.4 ± 5.4	25.9 ± 3.4	<0.001
Тютюнопушене (%)	37	29	32	24	0.55
САН mmHg	126 ± 18 <sup>e</sup>	128 ± 21 <sup>e</sup>	136 ± 15 <sup>e</sup>	128 ± 17	0.091
ДАН mmHg	78 ± 11	79 ± 12	82 ± 10	78 ± 11	0.372
СЧ	72 ± 15 <sup>g</sup>	76 ± 13	82 ± 18 <sup>g</sup>	71 ± 18 <sup>g</sup>	0.014
CRP (mg/dl)	1.6 ± 0.4	1.3 ± 0.4	1.8 ± 0.6	1.4 ± 0.4	0.882
Хемоглобин (g/l)	133.8 ± 18.4	128.1 ± 18.1 <sup>k</sup>	126.4 ± 16.9 <sup>k</sup>	136.8 ± 26.1 <sup>k</sup>	0.066
Креатинин (mstol/l)	90.9 ± 24.1	95.4 ± 36.1	96.3 ± 15.0	96.7 ± 32.8	0.847
eGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	68.3 ± 20.5	66.1 ± 21.9	63.8 ± 20.2	70.0 ± 23.3	0.617
NT-proBNP (pg/ml)	1 503.9 ± 562.8	2 488.5 ± 759.6	3 134.2 ± 1 670.3	937.2 ± 191.0	0.428

КАБ- коронарна артериална болест, ДАН- диастолично артериално налягане, ПМ- предсърдно мъждене, САН- систолно артериално налягане, СН- сърдечна недостатъчност, СЧ- сърдечна честота, AV блок- атрио-вентрикуларен блок, BMI- индекс на телесна маса (body mass index), CRP- C-реактивен протеин, eGFR- изчислена скорост на гломерулна филтрация (estimated glomerular filtration rate), NT-proBNP- N-terminal pro-B-тип натриуретичен пептид, SA блок- синусов атриален блок

\*Средната разлика е сигнификантна при ниво 0.05 между клъстери 1 и 2 (p=0.011), 1 и 4 (p=0.021).

\*\* Средната разлика е сигнификантна при ниво 0.05 между клъстери 1 и 4 (p=0.011), 2 и 4 (p=0.011), и 3 и 4 (p=0.04)

\*\*\* Средната разлика е сигнификантна при ниво 0.05 между клъстери 1 и 2 (p=0.003), 1 и 3 (p=0.04)

<sup>a</sup> Средната разлика е сигнификантна при ниво 0.05 между клъстери 3 и 4 (p=0.029)

<sup>b</sup> Средната разлика е сигнификантна при ниво 0.05 между клъстери 1 и 3 (p=0.019), и 1 и 4 (p=0.048)

<sup>d</sup> Средната разлика е сигнификантна при ниво 0.05 между клъстери 1 и 3 (p=0.017), и 1 и 4 (p=0.012)

<sup>e</sup> Средната разлика е сигнификантна при ниво 0.05 между клъстери 1 и 3 (p=0.013), и 2 и 3 (p=0.045)

<sup>g</sup> Средната разлика е сигнификантна при ниво 0.05 между клъстери 1 и 3 (p=0.005), и 3 и 4 (p=0.004)

<sup>k</sup> Средната разлика е сигнификантна при ниво 0.05 между клъстери 2 и 4 (p=0.041), и 3 и 4 (p=0.031)

Таблица 13. Приемани лекарства според клъстерната група.

	Клъстер 1 (n= 73) По-млади пациенти, с пароксизмално ПМ и затлъстяване	Клъстер 2 (n= 56) Възрастни пациенти със СН и нисък BMI	Клъстер 3 (n= 34) Диабетици със СН	Клъстер 4 (n= 37) Възрастни пациенти с имплантиран пейсмейкър	р- стойност (Между групите)
Диуретици (%)	41	66	85	51	<0.001
ACEi/ARB (%)	74	52	85	51	<0.001
Бета-блокери (%)	75	88	91	59	0.002
Статин (%)	32	29	65	16	<0.001
MRA (%)	25	41	56	19	0.001
SGLT2i (%)	10	5	44	11	<0.001
Дигоксин (%)	18	13*	29*	11*	0.137
Антиаритмична терапия (%)	36**	21	17**	19	0.095
Антикоагулант (%)	71	68	76	76	0.785
Антикоагулант- DOAC (%)	60	54	56	70	0.428
Антикоагулант- Антагонист на Витамин К (%)	11	13	18	5	0.447

ACEi/ARB- инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим/ ангиотензин рецепторни блокери, DOAC- директни орални антикоагуланти, MRA- минералкортикоидни рецепторни антагонисти, SGLT2i- инхибитори на натриево-глюкозния котранспортер-2

\* Средната разлика е сигнификантна при ниво 0.05 между клъстери 2 и 3 (p=0.039), и 3 и 4 (p=0.038).

\*\* Средната разлика е сигнификантна при ниво 0.05 между клъстери 1 и 3 (p=0.047).

### **5.7.2. Ехокардиографски характеристики на фенотипните групи**

Пациентите от **кълстер 1**, в сравнение с останалите кълстери, имат най-високите стойности на глобалния лонгитудинален стрейн (GLS) на лява камера ( $-16.8 \pm 3.6 \%$ ), и на свободната стена на дясна камера ( $-21.2 \pm 5.5 \%$ ), и най-ниското  $E/e'$  съотношение. Те притежават също така най-малките LAVi и RAVi с най-висок пиков стрейн на ляво и дясно предсърдие (LASr  $20.1 \pm 10.3\%$  и RASr  $20.4 \pm 9.6\%$ ). Тези пациенти са с преобладаваща лека трикуспидална регургитация.

Пациентите от **кълстер 2** имат най-ниския стрейн на свободната стена на дясна камера (RVFWLS  $-18.8 \pm 6.4\%$ ), най-големия обем на ляво предсърдие (среден LAVi-  $57.6 \pm 9.0 \text{ ml/m}^2$ ), и най-високия процент на значителна митрална и трикуспидална регургитация (съответно 45% and 55%).

**Кълстер 3** се характеризира с най-ниските стойности на GLS на лява камера ( $-14.9 \pm 4.3 \%$ ), най-високото съотношение  $E/e'$  на медиалния и латералния митрален анулус ( $16.4 \pm 5.2$  и  $13.6 \pm 3.8$ ) и най-високото ехокардиографски оценено систолно налягане в белодробната артерия (sPAP  $41.9 \pm 11.1 \text{ mmHg}$ ).

Пациентите от **кълстер 4** имат най-голямото дясно предсърдие със среден RAVi  $40.2 \pm 14.9 \text{ ml/m}^2$  с най-нисък пиков стрейн на дясно предсърдие  $16.5 \pm 7.6\%$ , най-ниска честота на повече от лека митрална регургитация (30%) и висока честота на повече от лека трикуспидална регургитация (54%).

Таблица 14. Ехокардиографски характеристики на отделните клъстери.

	Клъстер 1 (n= 73) По-млади, с пароксизмал но ПМ и наднормено тегло	Клъстер 2 (n= 56) Възрастни пациенти със СН и нисък BMI	Клъстер 3 (n= 34) Диабетици със СН	Клъстер 4 (n= 37) Възрастни пациенти с пейсмейкър	р- стойност (Между групите)
LV EF (%)	56.8 ± 4.7	55.8 ± 4.6	55.5 ± 4.8	55.6 ± 6.2	0.471
GLS LV (%)	-16.8 ± 3.6*	-15.8 ± 4.0	-14.9 ± 4.3*	-15.8 ± 3.8	0.110
E/e' m	13.4 ± 4.4	14.3 ± 5.1	16.4 ± 5.2	14.0 ± 4.9	<b>0.031</b>
E/e' l	10.8 ± 3.4	11.3 ± 3.8	13.6 ± 3.8	11.1 ± 3.8	<b>0.003</b>
RVFWLS (%)	-21.2 ± 5.5**	-18.8 ± 6.4**	-20.1 ± 5.4	-19.7 ± 5.8	0.154
RVGLS (%)	-17.5 ± 5.9	-16.4 ± 5.1	-17.4 ± 4.5	-15.7 ± 7.6	0.386
LAVI ml/m2	52.5 ± 4.5	57.6 ± 9.0	53.9 ± 6.2	55.3 ± 8.9	0.363
LASr (%)	20.1 ± 10.3	15.8 ± 8.4	15.0 ± 9.7	15.0 ± 7.1	<b>0.007</b>
LAScd (%)	-13.4 ± 5.7	-10.6 ± 5.9	-10.8 ± 5.1	-10.9 ± 3.8	<b>0.011</b>
LASct (%)	-6.6 ± 6.1	-4.7 ± 4.6	-4.1 ± 5.3	-4.1 ± 4.9	<b>0.038</b>
RAVI ml/m2	34.8 ± 16.9	35.3 ± 16.9	35.8 ± 12.2	40.2 ± 14.9	0.532
RASr (%)	20.4 ± 9.6	18.3 ± 10.6	18.8 ± 10.1	16.5 ± 7.6	0.428
RAScd (%)	-13.7 ± 7.4	-12.2 ± 6.5	-11.0 ± 9.3	-12.4 ± 4.3	0.486
RASct (%)	-5.3 ± 5.4	-6.3 ± 5.2	-5.6 ± 5.5	-4.0 ± 4.2	0.426
PASP mmHg	39.5 ± 14.4	40.9 ± 13.3	41.9 ± 11.1	38.4 ± 13.5	0.672
MR > лека (%)	32	45	35	30	0.382
MR > умерена (%)	2	4	0	3	0.767
TR > лека (%)	33***	55***	50	54***	0.056
TR > умерена (%)	16	24	23	19	0.750

*E/e' m* - *E/e'* съотношение на медиалния митрален анулус, *E/e' l* - *E/e'* съотношение на латералния митрален анулус, *GLS LV*- глобален лонгитудинален стрейн на лява камера, *LAVI* – индексирани обем на ляво предсърдие, *LASr* – резервоарен стрейн на ляво предсърдие, *LAScd*-кондуитен стрейн на ляво предсърдие, *LASct*- контрактилен стрейн на ляво предсърдие, *LV EF*- фракция на изтласкване на лява камера, *MR*- митрална регургитация, *PASP* – систолно налягане в белодробната артерия, *RAVI*- индексирани обем на дясно предсърдие, *RASr*-резервоарен стрейн на дясно предсърдие, *RAScd* – кондуитен стрейн на дясно предсърдие, *RASct* – контрактилен стрейн на дясно предсърдие, *RVFWLS*- лонгитудинален стрейн на свободната стена на лява камера, *RVGLS*- глобален лонгитудинален стрейн на лява камера, *TR*- трикуспидална регургитация

\* Средната разлика е сигнификантна при ниво 0.05 между клъстери 1 и 3 (p=0.018)

\*\* Средната разлика е сигнификантна при ниво 0.05 между клъстери 1 и 2 (p=0.024)

\*\*\* Средната разлика е сигнификантна при ниво 0.05 между клъстери 1 и 2 (p=0.019), и клъстери 1 и 4 (p=0.035)

Схематично клъстерите са представени на фигура 27.

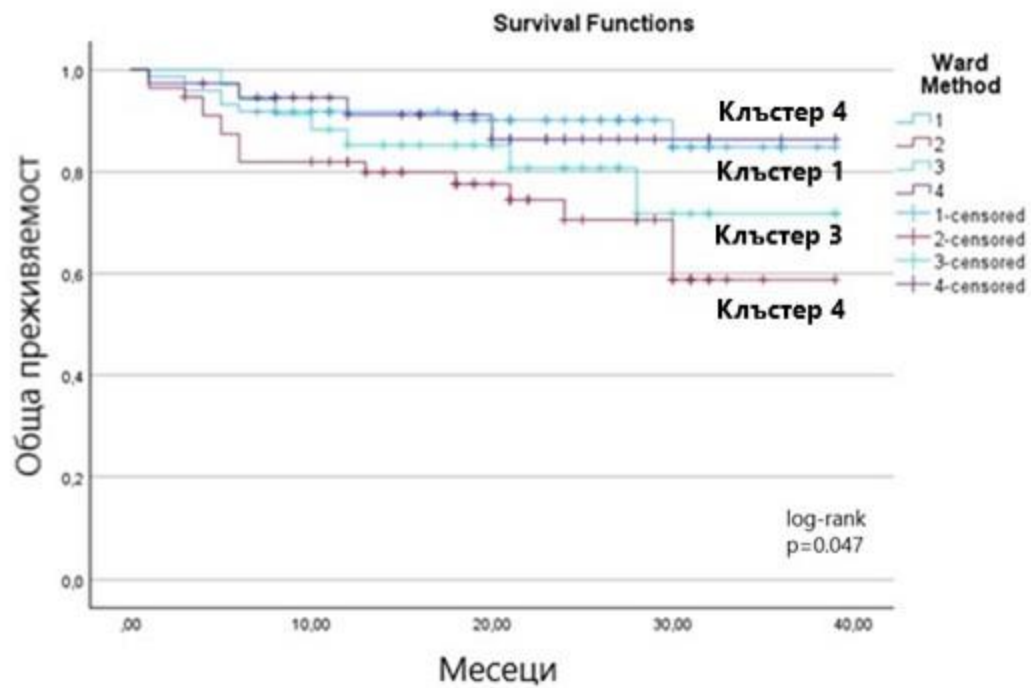


Фигура 27. Фенотипни групи на предсърдната кардиомиопатия.

*ПМ- предсърдно мъждене, BMI- индекс на телесна маса*

### **5.7.3. Фенотипни групи и смъртност**

За среден период на проследяване от  $20.6 \pm 9.6$  (1-39) месеца са регистрирани 35 смъртни случая сред пациентите с предсърдна кардиомиопатия. Клъстер 2 демонстрира най-високата честота на смъртност 28.6 % (16 случая), следван от клъстер 3 с честота на смъртност 20.6% (7 случая). Клъстери 1 и 4 имат значително по-ниска честота на смъртност – съответно 11% и 10.8%. Kaplan–Meier кривите с разликата в честотата на смъртността между отделните групи са представени на фигура 28.



Фигура 28. Карпан-Мејер криви, демонстрираци различната честота на смъртност между клъстерите от 1 до 4 (log-rank тест  $p=0.047$ ).

## VI. Обсъждане

В дисертационния труд изследвахме клиничните и ехокардиографски характеристики на кохорта от пациенти с напреднала предсърдна кардиомиопатия и оценихме ефекта на изследваните показатели върху прогнозата. Нашите основни 4 извода от анализа са следните: 1. Най-честите коморбидности при пациентите с ПКМ са артериална хипертония, предсърдно мъждене, застойна сърдечна недостатъчност, затлъстяване и захарен диабет. 2. Пациентите с ПКМ имат относително високи нива на NT-proBNP и се лекуват основно с бета-блокери, ACE инхибитори/ ARB, антикоагуланти и диуретици. 3. ПКМ се характеризира с неблагоприятни промени в ехокардиографските параметри, като пациентите с дълготрайно предсърдно мъждене имат по-напреднали структурни и функционални промени в десните сърдечни кухини. 4. ПКМ е клинична диагноза с висока смъртност, като са налице ясни клинични, лабораторни и ехокардиографски характеристики, които се асоциират с неблагоприятен изход.

### ***6.1. Най-чести коморбидности при пациентите с предсърдна кардиомиопатия***

Установените от нас най-чести коморбидности при пациентите с ПКМ са в съответствие с публикуваните литературни данни, че често срещаните заболявания като застойна сърдечна недостатъчност (21), предсърдно мъждене (190), артериална хипертония (155), захарен диабет (131) и други състояния като напреднала възраст, затлъстяване (15), обструктивна сънна апнея (56) са доказани етиологични фактори за предсърдното ремоделиране- основният отличителен белег на предсърдната кардиомиопатия (91). Предсърдното ремоделиране се дефинира като персистиращи промени в структурата и функцията на ляво предсърдие, най-често в резултат на появата на предсърдни тахиаритмии като предсърдно мъждене или трептене или вследствие на тензионното или обемно обременяване, предизвикано от застойната сърдечна недостатъчност или други болести с натрупване на фиброза (189). Предсърдното ремоделиране се базира на три основни патофизиологични стълба: структурно, електрическо и функционално ремоделиране. Предсърдното структурно ремоделиране се характеризира с повишена интерстициална фиброза и нарушени адаптивни структурни промени в резултат на възпаление, тензионно или обемно обременяване, водещи до дилатация на предсърдията. Пролиферацията на фибробласти и последващата обилна продукция на екстрацелуларен матрикс предразполага към започване и поддържане на електрически нарушения като анизотропия и образуване на ри-ентри (58). Ангиотензин II и трансформиращия растежен фактор бета-1 са основни стимули за продукцията на колаген и ключови регулатори на фиброзата. Ангиотензин II и алдостерон участват в инициацията на възпалението и оксидативния стрес. Изследвания от последните години показват, че възпалението и увеличената продукция на реактивни кислородни частици играят основна роля за предсърдното ремоделиране (195). Дори лекото

системно възпаление се асоциира с повишен сърдечно-съдов риск, като това проинфламаторно състояние се установява при много патологии като артериална хипертония, СН, коронарна артериална болест, затлъстяване и захарен диабет (80).

## **6.2. Стойности на NT-proBNP и лечение на пациентите с предсърдна кардиомиопатия**

Втората важна находка в нашето изследване е наличието на високи стойности на NT-proBNP при пациентите с предсърдна кардиомиопатия. NT-proBNP е маркер за обемно обременяване и миокардна увреда. Този параметър демонстрират силна корелация с ехокардиографските параметри за ЛП ремоделиране и дисфункция, и се асоциират със степента на обременяване с ПМ (257). Установена е обратнопропорционална връзка между високите нива на NT-proBNP и ниските резервоарен и контрактилен стрейн на ЛП, предполагайки, че левопредсърдната миопатия се асоциира с персистиращ застой (212).

Повишените нива на NT-proBNP са важен диагностичен биомаркер на декомпесиралата СН. NT-proBNP се повлиява съществено от наличието на предсърдно мъждене, което прави трудна за разграничаване първопричината за повишен NT-proBNP- сърдечната недостатъчност или предсърдното мъждене (297). Наскоро публикувано изследване сравнява плазмените нива на NT-proBNP при пациентите със СН в ПМ спрямо СН в синусов ритъм и установява, че изходните серумни концентрации на NT-proBNP при пациентите, които са с ПМ са по-високи от тези на пациентите в синусов ритъм, независимо от това дали последните са имали ПМ в анамнезата си или не. Същото изследване демонстрира, че новият биомаркер за СН- growth differentiation factor-15 (GDF-15) не се влияе от наличието на ПМ и може да диагностицира СН, въпреки съпътстващото ПМ (239).

По отношение на лечението на пациентите с ПКМ установихме, че повечето се лекуват с бета-блокери, антикоагуланти, диуретици и инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) или ангиотензин рецепторни блокери (ARB). Препоръчаните стратегии за фармакологична терапия на ПКМ се основават на превенцията на инсулт и контрола на сърдечния ритъм или честота (85). Много изследвания демонстрират, че най-ефективното лечение са стратегиите за контрол на ритъма и особено катетърната аблация на ПМ. За съжаление, пациентите от нашето изследване са с напреднала ПКМ и значителна предсърдна фиброза, повечето от тях с дълготрайно ПМ и не са добри кандидати за терапия за контрол на ритъма. Само малка група от тях (по-млади, със затлъстяване и пароксизмално предсърдно мъждене) са на антиаритмични медикаменти, и само няколко пациента са след катетърна аблация. Антикоагулацията е основното лечение на ПКМ вследствие на високия риск за инсулт сред тази популация. Високият процент на диуретична терапия в нашето изследване може да се обясни с високата честота на СН.

Имайки предвид важната роля на ангиотензин II, алдостерон и възпалението в патогенезата на предсърдната кардиомиопатия, терапията с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) или ангиотензин рецепторни блокери (ARB) показва обещаващи резултати за намаляване на честотата на предсърдното мъждене при пациентите със сърдечно-съдови заболявания. Освен това терапията с ACE инхибитори и ARB блокери има позитивни резултати в съчетание със спиронолактон и статини (91). В този смисъл 66% от нашите пациенти са на лечение с ACEi/ARB блокери и 34% с минералрецепторни антагонисти и статини.

Няколко скорошни изследвания, фокусирани върху плейотропния, кардио-васкуларен протективен ефект на инхибиторите на натриево-глюкозния котранспортер-2 (SGLT2i) показват много обнадеждаващи резултати върху предсърдното ремоделиране (167, 249). Изследване, направено от Shao и екип демонстрира, че Емпаглифлозин- SGLT2i, може да предотврати предсърдното структурно и електрическо ремоделиране и да подобри митохондриалния метаболизъм при плъхове с диабет (249). Същите автори подчертават, че Емпаглифлозин, не само подобрява свързаните с диабета структурни промени (предсърдна интерстициална фиброза и хипертрофия на предсърдните миоцити), но упражнява и антиинфламаторни ефекти (намалявайки С-реактивния протеин) и затруднява индуцирането на ПМ по време на електрофизиологично изследване. Поради финансови съображения (не се реимбурсират от Здравната каса на България за лечението на СН със запазена фракция до 02.2023 г) само малка група от нашите пациенти са лекувани със SGLT2i, основно диабетичите.

### ***6.3. Ехокардиографски параметри на пациентите с предсърдна кардиомиопатия***

Нашето изследване включва прецизна ехокардиографска оценка на пациентите с ПКМ, като са изследвани 34 параметъра. Използвахме също модерни ехокардиографски методи- двуразмерен стрейн на ляво и дясно предсърдие, както и на лява и дясна камера.

Най-често изследваните ехокардиографски показатели при ПКМ са размерът и обемът на ляво предсърдие. Средният индексирани обем на ляво предсърдие при пациентите с предсърдна кардиомиопатия в нашето изследване е  $54.7 \pm 8.5 \text{ ml/m}^2$ , т.е. силно уголемено ляво предсърдие, което е и основният ни включващ критерий. Въпреки, че структурните и функционалните промени в предсърдията започват много преди дилатацията им, в изследването избрахме да включим само пациенти със силно дилатирани предсърдия. Тъй като липсва консенсус относно методите за доказване на ранните промени в предсърдията, сметохме че включването на пациенти със сигурни структурни и съответно функционални изменения, ще премахне евентуално

проблемите около диагностицирането на предсърдната кардиомиопатия. Избирайки за водещ включващ критерий “силно дилатирано ляво предсърдие” ( $LAV_i > 48 \text{ ml/m}^2$ ), предположиме, че така ще избегнем проблемите с различните етапи на структурни и функционални изменения на предсърдията. За разлика от предсърдната кардиомиопатия (болестно специфични анатомични/хистологични промени), предсърдната дисфункция/недостатъчност се определя като функционалните последици от всяко предсърдно състояние, включващо, но неограничено само до първично предсърдно засягане (30).

Като основен включващ критерий избрахме силно дилатираното ляво предсърдие, поради наличието на повече знания за ляво, отколкото за дясно предсърдие. В много литературни източници под предсърдна кардиомиопатия се имат предвид точно структурните и функционални изменения в ляво предсърдие. Критериите за различните степени на дилатация на дясно предсърдие не са ясно дефинирани. Изолираното силно дилатирано дясно предсърдие се среща изключително рядко. При предсърдна кардиомиопатия обикновено първо дилатира ляво предсърдие и едва впоследствие и в по-напредналите стадии дилатира и дясно предсърдие. Нашите пациенти са и със различна степен на дилатация на дясно предсърдие- среден индексирания обем на дясно предсърдие  $36.0 \pm 15.9 \text{ ml/m}^2$ . R. Lang и сътрудници докладват нормални стойности за индексирания обем на дясно предсърдие  $21 \text{ ml/m}^2$  при жени и  $25 \text{ ml/m}^2$  при мъже (270). В друго изследване от 2018 г. се посочват нормални стойности за индексирания обем на дясно предсърдие, определени по модифицирания метод на дисковете, от  $18.2 \pm 5.4 \text{ mL/m}^2$  при жени и  $21.6 \pm 5.6 \text{ mL/m}^2$  при мъже. Горната граница на нормата е  $27 \text{ ml/m}^2$  при жени и  $31 \text{ ml/m}^2$  при мъже (69).

При рестриктивната кардиомиопатия също са налице силно дилатирани предсърдия и запазена систолна функция на лява камера. Въпреки това, в повечето случаи на рестриктивна кардиомиопатия първично се засяга миокардът, обикновено от натрупване на специфично вещество/протеин със специфична етиология като сърдечна амилоидоза, хемохроматоза, саркоидоза и др., които са изключващи критерии в нашето изследване. Възможно е включването на единични недиагностицирани случаи на рестриктивна кардиомиопатия в ранен етап, въпреки че това е малко вероятно, тъй като при рестриктивната кардиомиопатия е налице хипертрофия на стените на лява и дясна камера, което е значително при амилоидоза. По тази причина сме приели за изключващ критерий дебелина на междупредсърдния септум и задна стена на лява камера над 13 мм. Възможно е т.нар. в миналото идиопатична рестриктивна кардиомиопатия да представлява именно предсърдна кардиомиопатия

В изследването включихме и нови ехокардиографски параметри, като стрейн на ляво и дясно предсърдие, които дават информация и за функционалните изменения в предсърдията. Пациентите с ПКМ от нашата кохорта са със значително редуцирани компоненти на левопредсърдния и дяснопредсърдния стрейн, като средният пиков

стрейн на ЛП е  $17.1 \pm 9.4\%$ . Установено е, че ниският резервоарен стрейн на ЛП предсказва рецидиви на ПМ, особено след изолация на пулмоналните вени, както и инсулт и други емболични инциденти, сърдечна недостатъчност и фатален изход (62, 240). Стойност на пиковия стрейн на ЛП  $\leq 17\%$  в различни изследвания има най-добра предсказваща роля за повторен епизод на ПМ след аблация (123, 163, 164), и поява на ПМ след хирургично аортно клапно протезиране (38). Според Експертен консенсусен документ на EACVI от 2022 г. стойност на пиковия стрейн  $< 18\%$  предсказва повишени налягания на пълнене при пациентите със СН със запазена фракция на изтласкване, заедно с  $E/e' > 14$ ,  $LAVI > 34 \text{ ml/m}^2$  и скорост на джета на трикуспидална регургитация  $> 2.8 \text{ m/sec}$  (255). Една част от нашите пациенти са с  $E/e'$  над 14, особено тези със СН, голяма част са с поне лека трикуспидална регургитация, като средното ехокардиографски определено систолно налягане в пулмонална артерия е  $40.1 \pm 13.4 \text{ mmHg}$ , т.е. имат лека-умерена пулмонална хипертония. Геометрията и функцията на десните кухини при пациентите с ПКМ са изследвани досега само при тези с атриална функционална трикуспидална регургитация (72).

При разделянето на пациентите с ПКМ на две групи- в синусов ритъм в момента на изследването и в предсърдно мъждене, получаваме, че почти всички ехокардиографски показатели са значително по-влошени при пациентите с предсърдно мъждене, включително фракцията на изтласкване и глобалния лонгитудинален стрейн на лява камера. Доказано е, че измерването на GLS на лява камера е възпроизводимо дори при предсърдно мъждене, особено използвайки метода на „индексния комплекс“ (125.1, 236). Установено е, че параметрите на ЛК систолна и диастолна функция, както и GLS са значително влошени при ПМ в сравнение със синусов ритъм, като тези изменения са независими от възрастта, пола, сърдечната честота, ФИ на ЛК и ЛК маса. Тази находка предполага, че степента на миокардна дисфункция е по-голяма при ПМ и показва, че вариращото пълнене на ЛК по време на ПМ води до субклинични промени в ЛК контрактилитет и повишени налягания на пълнене (236).

Нашата находка на влошена функция на ляво предсърдие и лява камера се потвърждава и от друго изследване, което описва ремоделирането на ЛП и ЛК чрез speckle tracking ехокардиография при различните подвидове ПМ (137). Авторите установяват, че в сравнение със синусов ритъм, пароксизмалното, и персистиращото ПМ се асоциират с по-големи обеми на ЛП и ЛК, както и с нарушена ЛП и ЛК функция. Пациентите с персистиращото ПМ имат по-големи обеми на ЛП и по-влошена функция на ЛП и ЛК в сравнение с пароксизмално мъждене, като нарушенията на ЛП и ЛК функция настъпват преди дилатацията на ЛП, и ЛП функция се компрометира значително с уголемяването на ЛП.  $LASr$  е значително по-нисък при персистиращо в сравнение с пароксизмално ПМ (19% [14-28] vs. 28% [21-33],  $P < 0.05$ ), както и абсолютните стойности на GLS ( $-14.1 \pm 3.5\%$  vs.  $-16.9 \pm 3.3$ ,  $P < 0.05$ ) (317.1).

По отношение на промените в десните кухини при перманентно предсърдно мъждане, нашите резултати са в съответствие с находките от изследването на Y. Reddy, B. Borlaug и колеги (98). Те установяват, че пациентите с перманентно предсърдно мъждане се характеризират с повече белодробен застои, по-тежко белодробно съдово засягане и по-нисък сърдечен дебит. С нарастване на продължителността на предсърдното мъждане обемът на ляво предсърдие се увеличава, докато комплайнсът и резервоарният стрейн на ляво предсърдие намаляват и функцията на дясна камера се влошава. Наличието на перманентно предсърдно мъждане се характеризира със специфична патофизиология, изразяваща се в по-голям тотален обем на сърцето, дължащ се на дилатацията на предсърдията, и водещ до повишени налягания на пълнене чрез засилена перикардна рестрикция (98). Други изследвания също потвърждават, че дълготрайното предсърдно мъждане се свързва с по-тежко ремоделиране на белодробните съдове, дяснокамерна дисфункция, по-голяма честота на атриална митрална и трикуспидална регургитация вследствие на дилатацията на митралния и трикуспидалния анулус, водещи до намаляване на функционалния капацитет и лоша прогноза (198, 203).

#### ***6.4. Прогноза и предиктори за неблагоприятен изход при предсърдната кардиомиопатия***

Неблагоприятната прогноза на напредналата предсърдна кардиомиопатия, която ние установяваме, се потвърждава в едно голямо изследване на Masuda и сътрудници (318). Те демонстрират честота на първичната крайна цел от 7.1% за период на проследяване от 5 години. Изследователите дефинират първичната крайна цел като смърт, сърдечна недостатъчност или инсулт, като тя се наблюдава по-често при групата с екстензивна фиброза на ляво предсърдие (19.1%), която е много сходна с нашата кохорта пациенти. Авторите на същото изследване установяват, че други независими предиктори на първичната крайна цел са съпътстващите захарен диабет, анамнеза за сърдечна недостатъчност, ниска скорост на гломерулна филтрация, голям диаметър на ляво предсърдие и рецидив на предсърдно мъждане (152).

По отношение на предикторите за неблагоприятен изход, повечето изследвания при литературната справка се оказва, че са провеждани при пациентите с ПМ и само няколко - при ПКМ. Предсърдното мъждане е най-важният етиологичен фактор на ПКМ и затова резултатите от изследванията на ПМ екстраполирахме върху пациентите с ПКМ. В нашето изследване демонстрирахме, че най-силните предиктори за неблагоприятен изход са наличието на сърдечна недостатъчност, карцином, стойности на NT-proBNP > 1200 pg/ml, RVFWLS < 17% и тежка трикуспидална регургитация. Високият процент на пациенти със сърдечна недостатъчност в нашата кохорта потвърждава ключовата роля на това съпътстващо заболяване като водеща причина за смърт при пациентите с ПМ, дори по-важна от исхемичния инсулт (19). Установено е, че

карциномът е друг важен рисков фактор за смърт в популацията с ПМ (211).

NT-proBNP е важен диагностичен и прогностичен маркер. Установено е, че стойност > 1000 pg/ml предсказва повишен риск от смърт и хоспитализации при пациентите с хронична стабилна СН с редуцирана фракция на изтласкване на лява камера. (313). В нашето изследване получаваме, че най-добра предсказваща стойност има NT-proBNP > 1200 pg/ml (AUC=0.812).

Въпреки че прогностичната роля на стрейна на дясна камера при предсърдна кардиомиопатия не е изследвана все още, е известно, че стрейнът на дясна камера е важен предиктор за смърт при сърдечна недостатъчност, пулмонална хипертония и клапни заболявания (40). При пулмонална артериална хипертония изследвания показват, че стойност на стрейна на свободната стена на дясна камера (RVFWLS)  $\geq$  -19% е независим предиктор за смъртност (71, 165). При СН с редуцирана систолна функция на лява камера в различни проучвания cut-off стойности на RVFWLS > -14.8%, -15.3% и -16% се доказва, че предсказват неблагоприятни събития (39, 125, 166). В нашето изследване установихме, че стойност на RVFWLS > -17% разграничава най-добре средносрочната смъртност при пациентите с предсърдна кардиомиопатия с чувствителност 70% и специфичност 63%. По отношение на прогностичното значение на трикуспидалната регургитация е доказано, че тежката трикуспидална регургитация се свързва с ниска преживяемост при пациентите с ПМ (55).

Други важни предиктори за неблагоприятен изход, които ние установихме в мултивариационния анализ, са глобалният стрейн на дясна камера (RVGLS), резервоарният стрейн на ляво предсърдие (LASr) и резервоарният стрейн на дясно предсърдие (RASr). Интересна е находката, че предсказващата стойност на стрейна на дясна камера превъзхожда тази на лява камера, като глобалният лонгитудинален стрейн на лява камера в нашия модел е с hazard ratio 1.09, но не достига статистическа значимост. Според едно изследване стрейнът на дясна камера се оказва по-добър предиктор за смъртност след транскатетърна аортна клапна имплантация в сравнение с този на лява камера (@).

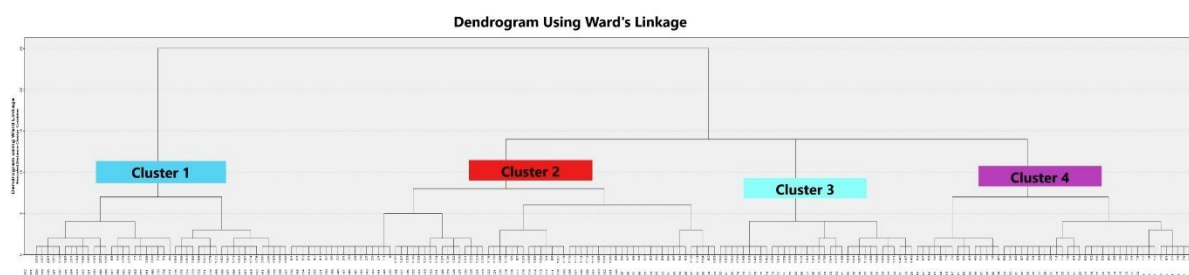
Предсказващата роля на резервоарния стрейн на ляво предсърдие по отношение на общата и сърдечно-съдовата смъртност е установена при пациенти с диастолна дисфункция (@@), след остър коронарен синдром (@@@), както и сред общата популация (@@@@). Стрейнът на дясно предсърдие е обект на интензивен научен интерес в последно време, като предсказващата му стойност все още не е установена.

## 6.5. Клъстерен анализ на пациентите с предсърдна кардиомиопатия

По наши знания, изследването ни е първият опит за клъстерен анализ на хетерогенната популация от пациенти с предсърдна кардиомиопатия. Във всички предишни изследвания е правен клъстерен анализ на пациентите с предсърдно мъждане.

За клъстерния анализ предварително подбрахме следните 10 клинични променливи: артериална хипертония, захарен диабет, сърдечна недостатъчност, затлъстяване, обструктивна сънна апнея, карцином, коронарна артериална болест, SA или AV блок, имплантиран пейсмейкър и исхемичен инсулт. Следните демографски и клинични параметри не бяха включени в клъстерния анализ: пол, възраст, предсърдно мъждане. Изключихме тези променливи, тъй като счетохме, че използването им би довело до получаването на прекалено голям брой групи, което не би било от полза за клиничните цели. Съпътстващите лекарства също не бяха включени в анализа, за да се избегне пристрастието при анализа според индикацията им.

В предишните изследвания с клъстерен анализ на пациентите с предсърдно мъждане е използван модел от 3 или 4 клъстера. Нашата цел беше да получим клъстери, които са хомогенни, като изпробвахме модели с 3 и 4 клъстера. 4-клъстерният модел оформи пациентски групи с по-ясни отличителни черти в сравнение с три-клъстерния модел. Затова избрахме 4- клъстерен модел в нашето изследване (Фигура 29).



Фигура 29. Дендрограма, генерирана чрез йерархичен клъстерен анализ, и демонстрираща 4 основни клъстера. Дендрограмата отразява относителната степен на сходство между отделните групи.

## **6.6. Анализ на четирите фенотипни групи на предсърдна кардиомиопатия**

Четирите клъстера на предсърдната кардиомиопатия демонстрират специфични клинични характеристики. Клъстер 1 е съставен от най-младите пациенти с наднормено тегло и затлъстяване и има най-ниската честота на смъртност. Тази фенотипна група се характеризира с най-високата честота на пароксизмално предсърдно мъждене, в сравнение с останалите клъстери. По-ниската честота на смъртност при пациентите с пароксизмално ПМ спрямо перманентното ПМ е докладвана в *post hoc* анализ на проучването ENGAGE AF-TIMI 48 (134). Този клъстер се характеризира също така с голям процент на пациенти със затлъстяване. По отношение на затлъстяването, анализ демонстрира U-образна асоциация между телесното тегло и смъртността при пациентите с предсърдно мъждене (136).

Клъстер 2 включва основно жени със сърдечна недостатъчност и висока честота на карцином. Пациентите в тази група са с най-високата смъртност. Известно е, че карциномът е важен рисков фактор за смъртност при пациентите с ПМ (83, 209). Високият процент на пациенти с нисък BMI в този клъстер е в съответствие с предишни изследвания, които демонстрират U-образна зависимост между телесното тегло и смъртността при пациентите с ПМ (324). Високата честота на пациенти със сърдечна недостатъчност в тази група (88%) още веднъж потвърждава ключовата роля на тази коморбидност за смъртността при пациентите с ПМ (319, 219). Този клъстер демонстрира най-ниските стойности на стрейна на дясна камера. Нашето изследване установява важната прогностична роля на дяснокамерния стрейн при предсърдната кардиомиопатия, която е доказана при много други заболявания (321, 39, 71, 166, 223). Това е също така клъстерът с най-висок процент на значителна трикуспидална регургитация, като в предишни изследвания е установена връзката ѝ с неблагоприятната прогноза при пациентите с ПМ (216, 258).

Клъстер 3 се състои от пациенти със захарен диабет и висок процент на сърдечна недостатъчност и висок BMI. Това е клъстерът с най-високата честота на коронарна артериална болест, относително висока честота на карцином и висок процент на дълготрайно ПМ. Тази група демонстрира втората най-висока смъртност. Това е в съответствие с доказаната хипотеза, че персистиращите форми на ПМ се асоциират с по-неблагоприятна прогноза (258). Този клъстер се характеризира с най-ниските стойности на глобалния лонгитудинален стрейн (GLS) на лява камера. Няколко изследвания демонстрират важността на GLS като надежден индикатор за прогнозата при пациентите с остра и хронична сърдечна недостатъчност, след миокарден инфаркт и при исхемична кардиомиопатия (28, 66, 157, 310). GLS на лява камера е основният ехокардиографски предиктор за сърдечно-съдови събития при пациентите с ПМ (263). Това е също така групата с най-високото E/e' съотношение, а е известно, че E/e' е силен

предсказващ фактор за смърт при пациентите с неклапно предсърдно мъждене и запазена систолна функция на лява камера (208).

Клъстер 4 включва най-възрастните пациенти, основно мъже с тахикардия-брадикардия синдром и имплантиран постоянен електрокардиостимулатор вследствие на дисфункция на синусовия възел или AV блок. Това е клъстерът с най-високата честота на исхемичен инсулт и персистиращо/перманентно ПМ. Ниският процент на затлъстяване при тази група може да е в резултат на наличната саркопения с напредване на възрастта. Изненадващо, и за разлика от предишните клъстерни анализи, тази група демонстрира относително ниска смъртност.

### ***6.7. Изводи от клъстерния анализ***

В нашето изследване приложихме клъстерен анализ при кохорта от пациенти с напреднала предсърдна кардиомиопатия в опит да сформираме отличителни и информативни клинични фенотипа, като 4 са основните ни находки. Първо, клъстерният анализ идентифицира 4 клинично релевантни и разпознаваеми фенотипа. Второ, лечението между отделните клъстери варира и е според основните придружаващи заболявания, освен общите за всички клъстери антикоагулантно лечение, контрол на ритъма или честотата. Трето, ехокардиографските параметри варират между отделните клъстери. И последно, различните клъстери се отличават с различна честота на сърдечно-съдова смъртност.

### ***6.8. Сравнение с клъстерните анализи на други автори***

Нашият анализ се различава съществено от предишните изследвания, които анализират клиничните фенотипи при пациентите с предсърдно мъждене. Първото изследване е базирано на многоцентров регистър в САЩ- Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) и идентифицира 4 специфични, клинично релевантни фенотипа (106). Подобно на тях, ние също идентифицираме група с тахи-бради синдром и висока честота на имплантиран пейсмейкър. Подобен клъстерен анализ е направен и в Япония и включва пациенти от регистър за предсърдно мъждене (KiCS-AF) и включва 3 клъстерни фенотипа (105). Клиничните характеристики на изследваната популация са доста различни от нашите. Японската кохорта включва относително млади пациенти с ниска честота на артериална хипертония. Известно е, че хипертонията е един от основните етиологични фактори на предсърдната кардиомиопатия.

Наскоро бяха публикувани резултатите от други два големи клъстерни анализа на пациенти с предсърдно мъждене (199, 287). Фенотипните групи, дефинирани в нашето изследване, съответстват в най-голяма степен на клъстерите от анализа на Италианския

регистър- START (210). Подобно на тях, ние също демонстрираме най-висока честота на смъртност в клъстера с възрастни жени (клъстер 4 в тяхното изследване), следван от клъстера с диабетици (клъстер 3).

Разликите в идентифицираните клъстери в различните анализи подчертават хетерогенността, която се наблюдава сред пациентите с предсърдно мъждене, както и регионалните разлики между регистрите. В повечето клъстерни анализи на пациентите с ПМ карциномът не е включен при сформиранието на фенотипните групи (с изключение на едно изследване). Това е важна точка, тъй като ние вярваме, че включването на карцинома в анализа, би дефинирало специфична подгрупа от пациенти с ПМ със специфични характеристики. Единствените ехокардиографски показатели, които са изследвани в предишните клъстерни анализи, са фракцията на изтласкване на лява камера и размера на ляво предсърдие. В нашето изследване, за разлика от предхождащите го, включваме подробен анализ на ехокардиографските параметри и ги сравняваме между отделните клъстери.

### **6.9. Ограничения**

Нашето изследване има няколко ограничения и резултатите ни следва да се интерпретират с внимание. Първо и най-основно е малкият брой изследвани пациенти. Второ, пациентите в изследването са с напреднала форма на предсърдна кардиомиопатия и включени при хоспитализация, което означава, че те са предимно с напреднала възраст и с много съпътстващи заболявания. Така, нашите резултати може да не са валидни при по-млади и по-здрави амбулаторни пациенти с начални форми на предсърдна кардиомиопатия. Трето, използването на различни клъстерни методи може да генерира различни фенотипни групи и съответно различни резултати. Не е наличен научен консенсус относно методите на клъстерен анализ и свързване. Броят на клъстерите (n=4) в нашето изследване е преценен от изследователя. При включването на повече клъстери може да се формират различни групи с произтичащия риск при това да се загуби валидността на нашите находки. Четвърто, заключенията ни са валидни само за Българската популация. Необходими са още изследвания, които да анализират и обогатят знанията за хетерогенността на предсърдната кардиомиопатия.

Пациентите в изследването ни са изключително селектирани и включват индивиди със силно дилатирано ляво предсърдие, но без структурни заболявания на лява и дясна камера (хипертрофия, дилатация, редуцирана систолна функция (ФИ на ЛК <50%)), както и без наличието на първични клапни заболявания. Идеята ни беше да обхванем само пациентите с изолирана дилатация на предсърдията, при които клиничната изява, както и прогнозата се определят основно от структурните и функционални изменения на предсърдията, Изборът на силно селектирана популация направи намирането на пациенти бавно и трудно, като съотношението между скринирани и рандомизирани

пациенти е приблизително 4:1. Епидемиологичната обстановка в страната поради COVID-19 пандемията, започнала през 2020 г, с няколко последващи вълни, също затрудни набирането на пациенти (поради стремеж към ограничаване на контакта с пациента и ограничаване на времето за ехокардиографско изследване), както и намаляване на броя на хоспитализираните пациенти. Самата Клиника по кардиология няколко пъти беше трансформирана в COVID-19 отделение. COVID-19 затрудни и провеждането на проследяващите прегледи на включените пациенти.

### **6.10. Заключение**

Предсърдна кардиомиопатия със силно дилатирано ляво предсърдие включва пациенти с разнородни демографски и клинични характеристики, както и придружаващи заболявания. Обособяването на фенотипни групи със сходни клинични характеристики е важно за ефективното лечение на тези пациенти, за прогнозата им, както и за превенцията на предсърдната кардиомиопатия. Оформянето на отделни клинични фенотипи на предсърдна кардиомиопатия е предизвикателство, тъй като съществува припокриване на клиничните характеристики на пациентите с дилатирано ляво предсърдие. Необходима е комбинация от клинични показатели, придружаващи заболявания, биомаркери и образни методи, които да подобрят стратификацията на пациентите. „Омикс“ (“Omics”), изкуственият интелект и machine learning вероятно ще имат важна роля в бъдеще за подобряване на знанията за патофизиологията на заболяването, за по-добрата стратификация на пациентите и оптимизиране на терапията. Опитът за фенотипизиране на тази разнородна група пациенти е първа стъпка от така наречената персонализирана медицина и има ключово значение за превенцията, както и за по-доброто лечение на това заболяване.

## VII. Изводи

1. При пациентите с предсърдна кардиомиопатия се установява, че най-честите съпътстващи заболявания са артериална хипертония, предсърдно мъждене, сърдечна недостатъчност, затлъстяване и захарен диабет.
2. Пациентите с предсърдна кардиомиопатия имат относително високи нива на NT-proBNP и се лекуват основно с бета-блокери, антикоагуланти, диуретици и ACE инхибитори/ARB.
2. Тези пациенти се характеризират с неблагоприятни ехокардиографски параметри и висока смъртност, като пациентите с дълготрайно предсърдно мъждене имат по-напреднали структурни и функционални промени в десните сърдечни кухини.
3. Наличието на сърдечна недостатъчност, карцином, тежка трикуспидална регургитация, високи стойности на NT-proBNP и редуциран RVFWLS се асоциират с неблагоприятна прогноза. Предлагат се cut-off стойност на NT-proBNP над 1200 pg/ml за предсказване на смъртност с чувствителност от 82% и специфичност 71 %, AUC 0.812.
4. При пациентите с напреднала предсърдна кардиомиопатия се идентифицират четири фенотипни групи, които се характеризират с различни клинични и ехокардиографски характеристики и прогноза. Опитът за фенотипизиране на тази разнородна група пациенти е първа стъпка от персонализирана медицина и би имал значение за индивидуализирания подход, както и за превенцията.
5. Клъстерът с най-млади пациенти със затлъстяване и пароксизмално предсърдно мъждене демонстрира най-ниска смъртност.
6. Фенотипната група, съставена основно от възрастни жени със сърдечна недостатъчност с нисък BMI, е с най-висока смъртност.
7. Клъстерът от пациенти със захарен диабет, сърдечна недостатъчност и висок BMI демонстрира втората по честота най-висока смъртност.
8. Фенотипната група, включваща най-възрастните пациенти, основно мъже с тахикардия-брадикардия синдром и имплантиран постоянен електрокардиостимулатор вследствие на дисфункция на синусовия възел или AV блок, демонстрира относително ниска смъртност.
9. Нашето изследване установява важната прогностична роля на деснокамерния стрейн при предсърдната кардиомиопатия. Предлага се cut off стойност на стрейна на свободната стена на дясна камера от -17% за предсказване на неблагоприятен изход с чувствителност 79% и специфичност 62 %, AUC 0.738.
10. Получените резултати внасят светлина в клиничната сложност на пациентите с предсърдна кардиомиопатия и тяхната прогноза.

## **VIII. Приноси**

### ***8.1. Приноси с оригинален характер***

1. Научният труд е първото изследване в България на демографските, клинични и ехокардиографски характеристики на пациентите с предсърдна кардиомиопатия, тяхното лечение и прогноза.
2. Изследването ни е първият опит за клъстерен анализ на хетерогенната популация от пациенти с предсърдна кардиомиопатия.
3. Установяват се определени клинични, лабораторни и ехокардиографски параметри, които са прогностични фактори за неблагоприятен изход.
4. Предлага се хипотезата за връзка между онкологичните заболявания и предсърдната кардиомиопатия.

### ***8.2. Приноси с потвърдителен характер***

1. Изследването потвърждава важната роля на предсърдното мъждане, артериалната хипертония, сърдечната недостатъчност, затлъстяването и диабета за възникването на предсърдната кардиомиопатия.
2. Дисертационният труд утвърждава най-важните стратегии за лечението на предсърдната кардиомиопатии.
3. Потвърждава се превъзхождащата роля на новите ехокардиографски техники за предсказване на неблагоприятни сърдечно-съдови събития.
4. Утвърждава се хипотезата, че пациентите с дълготрайно предсърдно мъждане имат по-напреднали структурни и функционални промени в десните сърдечни кухини.
5. Изследването потвърждава неблагоприятната прогноза на предсърдната кардиомиопатия

### **8.3. Научни публикации във връзка с дисертационния труд**

1. R Ilieva, B Slavchev, N Georgieva, N Spasova, P Kalaydzhiev, D Somleva, E Kinova, A Goudev, In patients with atrial cardiomyopathy long-lasting atrial fibrillation is associated with unfavorable structural changes in right chambers and worse outcome, *European Heart Journal*, Volume 44, Issue Supplement\_2, November 2023, ehad655.241, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad655.241>
2. Р. Илиева, Е. Кинова, Б. Славчев, Н. Георгиева, П. Калайджиев, Л. Шопов, А. Гудев. Предсърдна кардиомиопатия и сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване. Списание Сърдечно-съдови заболявания. 2024, брой 2, стр 41-47.
3. Р. Илиева, Б. Славчев. Предсърдна кардиомиопатия – определение, полови различия и образни методи на диагностика. Списание GP News. 2024, брой 5, стр. 26-31.
4. Р. Илиева, Б. Славчев. Предсърдна кардиомиопатия – дефиниция, етиологични фактори и клинично значение. Списание Мединфо. 2024 брой 4. стр. 58-61.

### **8.4. Участия в конгреси във връзка с дисертационния труд**

1. R Ilieva, E Kinova, B Slavchev, N Georgieva, P Kalaydzhiev, A Goudev. Phenotype groups in atrial cardiomyopathy and their prognosis. Moderated poster, ESC Congress 30.08-02.09.2024 London
2. Р. Илиева, Р. Савова, Н. Георгиева, Б. Кръстев, Е. Кинова, А. Гудев  
Фактори, асоцииращи се със сърдечна недостатъчност при пациентите с предсърдна кардиомиопатия- постер  
XVII Национален конгрес по кардиология 29.09—02.10.2022 Албена
3. Р. Илиева, Б. Славчев, Р. Савова, Н. Георгиева, А. Гудев, Е. Кинова  
Дълготрайното предсърдно мъждене води до структурни и функционални промени в лява камера и десните кухини при пациентите с предсърдна кардиомиопатия- постер  
3-та Национална среща по неинвазивна образна диагностика в кардиологията, 24-26.06.2022 Бургас

## IX. Библиография

1. Боризанова А, Златарева Н, Кинова Е, Гудев А. Ехокардиографска оценка на левопредсърдната механика. *Bulg. kardiol.* 2014; 1: 21-26.
2. Боризанова А, Кинова Е, Гудев А. Предсърдна кардиомиопатия- роля на ЕКГ и ехокардиография в клиничната практика. *GP News.* 2024; 5 (288): 5-8.
3. Боризанова А, Колева В, Кинова Е, Гудев А. Биомаркери при предсърдно мъждене. *Bulg. kardiol.* 2019; 1: 5-10.
4. Георгиева Н, Кинова Е, Кръстев Б, Боризанова А, Гудев А. Ранна диагноза на субклинични промени в лявото предсърдие при пациенти с артериална хипертония. *Bulg. kardiol.* 2019; 2: 18-24
5. Дичев П. Тахиаритмия- индуцирано електрическо и структурно ремоделиране. *Medical review- Cardiovascular Diseases.* 2016, Vol. 47, Issue 2, p16-24, 9p.
6. Златарева Н. Ролята на ехокардиографията в лечението на предсърдното мъждене. *Bulg. Kardiol.* 2012; Suppl. 1: 43-48.
7. Кинова Е, Гудев А. Роля на триразмерната ехокардиография в клиничната практика. *Bulg. Kardiol.* 2018; 2: 15-27.
8. Негрева М, Георгиев С, Пенев А. Тумор некротизиращ фактор-алфа при клинична изява на пароксизмално предсърдно мъждене. *Varnenski med. Forum.* 2016; 1: 54-60.
9. Негрева М, Пенев А. Биомаркери при пароксизмално предсърдно мъждене. *Surtse-bial drob* 2011; 1-2: 3-10.
10. Пенев А, Негрева М. Участие на оксидативния стрес в патогенезата на предсърдното мъждене. *Surtse-bial drob.* 2010; 3-4: 3-9.
11. Симова Я. Нови механизми в патогенезата на предсърдното мъждене. *Medical News* 2016.
12. Acampa M, Lazzarini PE, Martini G. Atrial cardiopathy and sympatho-vagal imbalance in cryptogenic stroke: Pathogenic mechanisms and effects on electrocardiographic markers. *Front. Neurol.* 2018; 9: 469.
13. Adamo M, Chioncel O, Benson L, et al. Prevalence, clinical characteristics and outcomes of heart failure patients with or without isolated or combined mitral and tricuspid regurgitation: an analysis from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term

Registry. *Eur J Heart Fail* 2023;25:1061–71.

14. Afilalo J, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, et al. Leaflet area as a determinant of tricuspid regurgitation severity in patients with pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. (2015) 8:e002714.
15. Aiad NN, Hearon CJr, Hieda M, et. al. Mechanisms of left atrial enlargement in obesity. *Am. J. Cardiol*. 2019; 124: 442–447.
16. Akoum N, Fernandez G, Wilson B, et. al. Association of atrial fibrosis quantified using LGE-MRI with atrial appendage thrombus and spontaneous contrast on transesophageal echocardiography in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013; 24:1104–9.
17. Al Chekatie MO, Welles CC, Metoyer R, et al. Pericardial fat is independently associated with human atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:784–8.
18. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, et al. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2014; 160:760–73.
19. An Y, Ogawa H, Yamashita Y, et al. Causes of death in Japanese patients with atrial fibrillation: The Fushimi Atrial Fibrillation Registry. *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes* 2019; 5:35–42.
20. Anyukhovskiy EP, Sosunov EA, Plotnikov A, et al. Cellular electrophysiologic properties of old canine atria provide a substrate for arrhythmogenesis. *Cardiovasc Res*. 2002;54:462–9.
21. Arora S, Brown ZD, Sivaraj K, et al. The relationship between atrial fibrillation, mitral regurgitation, and heart failure subtype: the ARIC study. *J Card Fail*. 2021. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.10.015.
22. Asinger RW, Koehler J, Pearce LA, et al. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: II. Dense spontaneous echocardiographic contrast (the stroke prevention in atrial fibrillation [SPAF-III] study). *J Am Soc Echocardiogr*. 1999;12:1088–96.
23. Aysha MH, Hassan AS. Diagnostic importance of fibrillatory wave amplitude: a clue to echocardiographic left atrial size and etiology of atrial fibrillation. *J Electrocardiol*. 1988; 21:247–51.
24. Badano LP, Muraru D, Enriquez-Sarano M. Assessment of functional tricuspid regurgitation. *Eur Heart J* 2013;34:1875–85.
25. Begg GA, Karim R, Oesterlein T, et al. Left atrial voltage, circulating biomarkers of fibrosis, and atrial fibrillation ablation. A prospective cohort study. *PLoS One*. (2018)

13:e0189936.

26. Benito-González T, Carrasco-Chinchilla F, Estévez-Loureiro R, et al. Clinical and echocardiographic outcomes of transcatheter mitral valve repair in atrial functional mitral regurgitation. *Int J Cardiol.* 2021;345:29–35. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.09.056
27. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2019; 139: e56–e528.
28. Bertini M, Ng ACT, Antoni ML, et al. Global longitudinal strain predicts long-term survival in patients with chronic ischemic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5:383–391.
29. Bisbal F, Andreu D, Berruezo A. Simplified mapping and ablation of a scar-related atrial tachycardia using magnetic resonance imaging tissue characterization. *Europace* 2015;17:186.
30. Bisbal F, Baranchuk A, Braunwald E, et al. Atrial Failure as a Clinical Entity: JACC Review Topic of the Week, *Journal of the American College of Cardiology.* 2020; 75 (2): 222-232.
31. Bisson A, Fawzy AM, El-Bouri W, et al. Clinical Phenotypes and Atrial Fibrillation Recurrences After Catheter Ablation: An Unsupervised Cluster Analysis. *Curr Probl Cardiol.* 2023 Aug;48(8):101732.
32. Boeckh-Behrens T, Kleine JF, Zimmer C, et al. Thrombus histology suggests cardioembolic cause in cryptogenic stroke. *Stroke.* 2016;47:1864–71.
33. Bonora BM, Raschi E, Avogaro A, Fadini GP. SGLT-2 inhibitors and atrial fibrillation in the food and drug administration adverse event reporting system. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20:39. doi:10.1186/s12933-021-01243-4.
34. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation.* 2014;129:2094–9.
35. Bukowska A, Schild L, Bornfleth P, et al. Activated clotting factor X mediates mitochondrial alterations and inflammatory responses via protease-activated receptor signaling in alveolar epithelial cells. *Eur. J. Pharmacol.* 2020, 869, 172875.
36. Bukowska A, Zacharias I, Weinert S, et al. Coagulation factor Xa induces an inflammatory signalling by activation of protease-activated receptors in human atrial tissue. *Eur J Pharmacol.* 2013;718:114–23.
37. Cameli M, Lisi M, Focardi M, et al. Left atrial deformation analysis by speckle tracking echocardiography for prediction of cardiovascular outcomes. *Am J Cardiol*

2012;110:264–9.

38. Cameli M, Lisi M, Reccia R, et al. Pre-operative left atrial strain predicts post-operative atrial fibrillation in patients undergoing aortic valve replacement for aortic stenosis. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2014;30:279–286.
39. Carluccio E, Biagioli P, Alunni G, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in heart failure with reduced ejection fraction: superiority of longitudinal strain over tricuspid annular plane systolic excursion. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11:e006894. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.006894.
40. Carluccio E, Biagioli P, Lauciello R, et al. Superior Prognostic Value of Right Ventricular Free Wall Compared to Global Longitudinal Strain in Patients With Heart Failure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019 Jul;32(7).
41. Caselli S, Canali E, Foschi ML, et al. Long-term prognostic significance of three-dimensional echocardiographic parameters of the left ventricle and left atrium. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11:250–6. doi: 10.1093/ejechocard/jep198
42. Celentano A, Vaccaro O, Tammaro P, et al. Early abnormalities of cardiac function in non-insulin-dependent diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Am J Cardiol* 1995;76:1173–6.
43. Chami HA, Devereux RB, Gottdiener JS, et al. Left ventricular morphology and systolic function in sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2008;117:2599–607.
44. Chao TF, Suenari K, Chang SL, et al. Atrial substrate properties and outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation associated with diabetes mellitus or impaired fasting glucose. *Am J Cardiol* 2010;106:1615–20.
45. Chen LY, Ribeiro ALP, Platonov PG, et al. P-wave parameters and indices: a critical appraisal of clinical utility, challenges, and future research—a consensus document endorsed by the international society of electrocardiology and the international society for holter and noninvasive electrocardiology. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022; 15:e010435.
46. Cianciulli TF, Saccheri MC, Lax JA, et al. Two speckle tracking echocardiography for the assessment of atrial function. *World J Cardiol* 2010;2:163–70.
47. Claeys MJ, Debonnaire P, Bracke V, et al. Clinical and hemodynamic effects of percutaneous edge-to-edge mitral valve repair in atrial vs. ventricular functional mitral regurgitation. *Am J Cardiol*. 2021;161:70–5. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.08.062
48. Cochet H, Mouries A, Nivet H, et al. Age, atrial fibrillation, and structural heart disease are the main determinants of left atrial fibrosis detected by delayed-enhanced magnetic resonance imaging in a general cardiology population. *J*

Cardiovasc Electrophysiol. 2015; 26:484– 92.

49. Conen D, Tedrow UB, Koplan BA, et al. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation* 2009;119:2146–52.
50. Conway DSG, Pearce LA, Chin BSP, et al. Prognostic value of plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 994 patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2003; 107:3141–5.
- 50.1 Dal-Bianco JP, Aikawa E, Bischoff J, et al. Active adaptation of the tethered mitral valve: insights into a compensatory mechanism for functional mitral regurgitation. *Circulation*. 2009;120:334–342.
51. Daoud EG, Glotzer TV, Wyse DG, et al. Temporal relationship of atrial tachyarrhythmias, cerebrovascular events, and systemic emboli based on stored device data: a subgroup analysis of TRENDS. *Heart Rhythm*. 2011; 8:1416–23.
52. Darlington A, McCauley MD. Atrial cardiomyopathy: An unexplored limb of Virchow's triad for AF stroke prophylaxis. *Front. Cardiovasc. Med*. 2020, 7, 11.
- 52.1 Deferm S, Bertrand PB, Verbrugge FH, et al. Atrial functional mitral regurgitation: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73: 2465–2476.
53. De Sensi F, De Potter T, Cresti A, et al. Atrial fibrillation in patients with diabetes: Molecular mechanisms and therapeutic perspectives. *Cardiovasc. Diagn. Ther*. 2015; 5:364–373.
54. Di Salvo G, Pacileo G, Del Giudice EM, et al. Atrial myocardial deformation properties in obese nonhypertensive children. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21:151–6.
55. Dietz MF, Goedemans L, Vo NM, et al. Prognostic Implications of Significant Isolated Tricuspid Regurgitation in Patients With Atrial Fibrillation Without Left-Sided Heart Disease or Pulmonary Hypertension. *Am J Cardiol*. 2020 Nov 15; 135:84-90.
56. Dimitri H, Ng M, Brooks AG, et al. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: Implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2012; 9:321–327.
57. Disertori M, Quintarelli S, Grasso M, et al. Autosomal recessive atrial dilated cardiomyopathy with standstill evolution associated with mutation of Natriuretic Peptide Precursor A. *Circ Cardiovasc Genet* 2013;6:27–36.
58. Dmour BA, Miftode RS, Iliescu Halitchi D, et al. Latest Insights into Mechanisms behind Atrial Cardiomyopathy: It Is Not always about Ventricular Function. *Diagnostics*. 2021; 11(3):449.

59. Dzeshka MS, Lip GYH, Snezhitskiy V, Shantsila E. Cardiac fibrosis in patients with atrial fibrillation: Mechanisms and clinical implications. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66:943–959.
60. Dziadzko V, Dziadzko M, Medina-Inojosa JR, et al. Causes and mechanisms of isolated mitral regurgitation in the community: clinical context and outcome. *Eur Heart J* 2019; 40:2194-2202. doi: 10.1093/eurheartj/ehz314.
61. Eckstein J, Zeemering S, Linz D, et al. Transmural conduction is the predominant mechanism of breakthrough during atrial fibrillation: evidence from simultaneous endo-epicardial high-density activation mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6:334–41.
62. Eichenlaub M, Mueller-Edenborn B, Minners J, et al. Echocardiographic diagnosis of atrial cardiomyopathy allows outcome prediction following pulmonary vein isolation. *Clin Res Cardiol.* 2021; 110:1770–80.
63. Eichenlaub M, Mueller-Edenborn B, Minners J, et al. Left atrial hypertension, electrical conduction slowing, and mechanical dysfunction – the pathophysiological triad in atrial fibrillation-associated atrial cardiomyopathy. *Front physiol.* 2021; 12:670527.
64. El-Busaid H, Hassan S, Odula P. et al. Sex variations in the structure of human atrioventricular annuli. *Folia Morphol.* 2012; 71:23–7.
65. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013; 13:34–45.
66. Ersboll M, Valeur N, Mogensen UM, et al. Relationship between left ventricular longitudinal deformation and clinical heart failure during admission for acute myocardial infarction: a two-dimensional speckle-tracking study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012; 25:1280–1289.
67. Fatema K, Barnes ME, Bailey KR, et al. Minimum vs. maximum left atrial volume for prediction of first atrial fibrillation or flutter in an elderly cohort: a prospective study. *Eur J Echocardiogr.* 2009; 10:282–6.
68. Feldman T, Mauri L, Kahwash R, et al. Transcatheter interatrial shunt device for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF I [Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients with Heart Failure]): a phase 2, randomized, sham-controlled trial. *Circulation* 2018; 137: 364– 375.
69. Ferrara F, Gargani L, Ruohonen S, et.al. Reference values and correlates of right atrial volume in healthy adults by two-dimensional echocardiography. *Echocardiography.* 2018; 35(8):1097-1107.

70. Ferró E, Pérez N, Althoff T, et al. Magnetic resonance detection of advanced atrial cardiomyopathy increases the risk for atypical atrial flutter occurrence following atrial fibrillation ablation. *Europace*. 2023; 25(9):euad276.
71. Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, et al. Outcome prediction by quantitative right ventricular function assessment in 575 subjects evaluated for pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013; 6:711–721. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000640
72. Florescu DR, Muraru D, Florescu C, Volpato V, Caravita S, Perger E. et al. Right heart chambers geometry and function in patients with the atrial and the ventricular phenotypes of functional tricuspid regurgitation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022 Jun 21;23(7):930-940.
73. Froehlich L, Meyre P, Aeschbacher S, et al. Left atrial dimension and cardiovascular outcomes in patients with and without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2019; 105:1884–91.
74. Galea R., Cardillo M.T., Caroli A., et al. Inflammation and C-reactive protein in atrial fibrillation: Cause or effect? *Tex. Heart Inst. J*. 2014; 41:461–468.
75. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:565–71.
76. Gertz ZM, Raina A, Saghy L, et al. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: reversal with arrhythmia control. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1474–1481.
77. Goette A, Hoffmanns P, Enayati W, et al. Effect of successful electrical cardioversion on serum aldosterone in patients with persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2001; 88:906–909.
78. Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ. Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms. *Circulation*. 1996; 94:2968–2974. doi: 10.1161/01.CIR.94.11.2968.
79. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHR/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication. *Heart Rhythm*. 2017; 14(1):e3-e40. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.05.028.
80. Goette A, Lendeckel U. Atrial Cardiomyopathy: Pathophysiology and Clinical Consequences. *Cells* 2021; 10(10):2605. doi: 10.3390/cells10102605.
81. Goette A, Lip GYH, Jin J, et al. Differences in Thromboembolic Complications Between Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation Patients Following Electrical Cardioversion (From the ENSURE-AF Study). *Am. J. Cardiol*. 2020, 131, 27–32.

82. Gomez-Outes A, Lagunar-Ruiz J, Terleira-Fernandez AI, et al. Causes of Death in Anti-coagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 68:2508–2521.
83. Gorter TM, van Melle JP, Rienstra M. et al. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: the impact of atrial fibrillation. *J Card Fail* 2018;24:177–85.
84. Granger CB, Mahaffey KW. Preventing atrial fibrillation with treatments for diabetes mellitus. *Circulation.* 2020; 141:1235–37. 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045864.
- 84.1 Gual-Capllonch F, Sáenz de Ibarra JI, Bayés-Genís A, Delgado V. Atrial Mitral and Tricuspid Regurgitation: Sex Matters. A Call for Action to Unravel the Differences Between Women and Men. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Jun 13; 9:877592.
85. Guichard JB, Nattel S. Atrial cardiomyopathy: a useful notion in cardiac disease management or a passing fad? *J Am Coll Cardiol* 2017; 70:756–765.
86. Gupta DK, Shah AM, Giugliano RP, et al. Left atrial structure and function in atrial fibrillation: ENGAGE AF-TIMI 48. *Eur Heart J.* 2014; 35:1457–65.
87. Gutierrez A, Norby FL, Maheshwari A, et al. Association of abnormal P-wave indices with dementia and cognitive decline over 25 years: ARIC-NCS (The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study). *J Am Heart Assoc* 2019;8:e014553.
88. Hahn RT, Weckbach LT, et al. Proposal for a standard echocardiographic tricuspid valve nomenclature. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:1299–305.
89. Hamdan A, Charalampos K, Roettgen R, et al. Magnetic resonance imaging versus computed tomography for characterization of pulmonary vein morphology before radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2009; 104:1540–6.
90. Hammerstingl C, Schwekendiek M, Momcilovic D, et al. Left atrial deformation imaging with ultrasound based two-dimensional speckle-tracking predicts the rate of recurrence of paroxysmal and persistent atrial fibrillation after successful ablation procedures. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23:247–55.
91. Hammwöhner M, Bukowska A, Mahardika W, Goette A. Clinical importance of atrial cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.* 2019; 287:174–180.
92. Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al; NAVIGATE ESUS Investigators. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med.* 2018; 378:2191-2201.
93. Healey JS, Gladstone DJ, Swaminathan B, et al. Recurrent stroke with rivaroxaban compared with aspirin according to predictors of atrial fibrillation: secondary analysis of the NAVIGATE ESUS randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2019; 76:764–73.

94. Heijman J, Voigt N, Nattel S. et al. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circ Res* 2014;114:1483–99.
95. Hesse B, Schuele SU, Thamilarasan M, et al. A rapid method to quantify left atrial contractile function: Doppler tissue imaging of the mitral annulus during atrial systole. *Eur J Echocardiogr* 2004; 5:86–92.
96. Hiasa KI, Kaku H, Kawahara G, et al. Echocardiographic structure and function in elderly patients with atrial fibrillation in Japan-The ANAFIE echocardiographic substudy. *Circ J.* 2022; 86:222–32.
97. Hinojar R, Fernandez-Golfin C, González Gómez A, et al. Clinical utility and prognostic value of right atrial function in severe tricuspid regurgitation: one more piece of the puzzle. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2023;24:1092–101.
98. Hirota N, Suzuki S, Arita T, Yagi N, Otsuka T, Kishi M, et al. Left atrial dimension and ischemic stroke in patients with and without atrial fibrillation. *Heart Vessels.* 2021; 36:1861–9.
99. Hirsh BJ, Copeland-Halperin RS, Jonathan L, Halperin JL. Fibrotic atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, and thromboembolism: Mechanistic links and clinical inferences. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65:2239–2251.
100. Hodgson-Zingman DM, Karst ML, Zingman LV, et al. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2008; 359:158–65.
101. Holtstrand Hjälml H, Fu M, Hansson PO, et al. Association between left atrial enlargement and obstructive sleep apnea in a general population of 71-year-old men. *J. Sleep Res.* 2018, 27, 252–258.
- 101.1. Huang Z, Zheng Z, Wu B, Tang L et al. Predictive value of P wave terminal force in lead V1 for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* (2020) 25:e12739.
102. Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and casecontrol studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2011; 108:56–62.
103. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011; 123:1501–8.
104. Inaba Y, Yuda S, Kobayashi N, et al. Strain rate imaging for noninvasive functional quantification of the left atrium: comparative studies in controls and patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18:729–36.

105. Inohara T, Piccini JP, Mahaffey KW, et al. A Cluster Analysis of the Japanese Multicenter Outpatient Registry of Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2019; 124(6):871-878.
106. Inohara T, Shrader P, Pieper K, et al. Association of of Atrial Fibrillation Clinical Phenotypes with Treatment Patterns and Outcomes: A Multicenter Registry Study. *JAMA Cardiol*. 2018; 3(1):54-63.
107. Iuchi A, Oki T, Tabata T, et al. Changes in pulmonary venous and transmitral flow velocity patterns after cardioversion of atrial fibrillation. *J Cardiol* 1995; 25:317–24.
108. Iwasaki YK, Kato T, Xiong F, et al. Atrial fibrillation promotion with long term repetitive obstructive sleep apnea in a rat model. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:2013–23.
109. Ix JH, Katz R, Kestenbaum BR, et al. Fibroblast growth factor-23 and death, heart failure, and cardiovascular events in community-living individuals: CHS (Cardiovascular Health Study). *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:200–7. doi: 10.1016/j.jacc.2012.03.040.
110. Jadidi AS, Lehrmann H, Keyl C, et al. Ablation of persistent atrial fibrillation targeting low-voltage areas with selective activation characteristics. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016; 9:e002962.
111. Jalife J, Kaur K. Atrial remodeling, fibrosis, and atrial fibrillation. *Trends Cardiovasc. Med*. 2015; 25:475–484.
112. Jenkins C, Bricknell K, Marwick TH. Use of real-time three-dimensional echocardiography to measure left atrial volume: comparison with other echocardiographic techniques. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18:991–7.
113. Kagiya N, Hayashida A, Toki M, et al. Insufficient leaflet remodeling in patients with atrial fibrillation: association with the severity of mitral regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017; 10: e005451.
114. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;158:338–46.
115. Kamel H, Bartz TM, Elkind MSV, et al. Atrial cardiopathy and the risk of ischemic stroke in the CHS (Cardiovascular Health Study). *Stroke* 2018; 49:980–6.
  - 115.1 Kamel H, Bartz TM, Longstreth WT, et al. Association between left atrial abnormality on ECG and vascular brain injury on MRI in the cardiovascular health study. *Stroke*. 2015; 46:711–6.

- 115.2. Kamel H, Hunter M, Moon YP, et al. Electrocardiographic left atrial abnormality and risk of stroke: northern Manhattan study. *Stroke*. 2015; 46:3208–12.
116. Kamel H, Longstreth WT, Tirschwell DL, et al. Apixaban to Prevent Recurrence After Cryptogenic Stroke in Patients With Atrial Cardiopathy: The ARCADIA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024; 331(7):573–581.
117. Kawakami H, Ramkumar S, Nolan M, et al. Left atrial mechanical dispersion assessed by strain echocardiography as an independent predictor of new-onset atrial fibrillation: a case-control study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019; 32:1268–76.e3.
118. Kim DH, Heo R, Handschumacher MD, et al. Mitral valve adaptation to isolated annular dilation: insights into the mechanism of atrial functional mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019; 12:665–77.
119. Kimura S, Ito M, Tomita M, et al. Role of mineralocorticoid receptor on atrial structural remodeling and inducibility of atrial fibrillation in hypertensive rats. *Hypertens Res* 2011; 34:584–91.
120. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020; 383:1305–16.
121. Kishima H, Mine T, Takahashi S, et al. The impact of transforming growth factor- $\beta$ 1 level on outcome after catheter ablation in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017; 28:402–9.
122. Kistler PM, Sanders P, Fynn SP, et al. Electrophysiologic and electroanatomic changes in the human atrium associated with age. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:109–16.
123. Koca H, Demirtas AO, Kaypaklı O, et al. Decreased left atrial global longitudinal strain predicts the risk of atrial fibrillation recurrence after cryoablation in paroxysmal atrial fibrillation. *J. Interv. Card. Electrophysiol*. 2019; 58:51–59.
- 123.1 Kreimer F, Gotzmann M. Left Atrial Cardiomyopathy - A Challenging Diagnosis. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Jun 30; 9:942385.
124. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et. al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* 2013; 34: 2746–2751.
125. Kusunose K, Seno H, Yamada H, et al. Right ventricular function and beneficial effects of cardiac rehabilitation in patients with systolic chronic heart failure. *Can J Cardiol*. 2018; 34:1307–15.
- 125.1 Kusunose K, Yamada H, Nishio S, et al. Index-beat assessment of left ventricular systolic and diastolic function during atrial fibrillation using myocardial strain and strain rate.

J Am Soc Echocardiogr. 2012 Sep;25(9):953-9. doi: 10.1016/j.echo.2012.06.009.

126. La Rosa G, Morillo CA, Quintanilla JQ, et al. Practical approach for atrial cardiomyopathy characterization in patients with atrial fibrillation, *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2024; ISSN 1885-5857.
127. Lam CS, Rienstra M, Tay WT. et al. Atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction: association with exercise capacity, left ventricular filling pressures, natriuretic peptides, and left atrial volume. *J Am Coll Cardiol HF* 2017; 5:92–8.
128. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28:1–39 e14.
129. Lau DH, Mackenzie L, Kelly DJ, et al. Hypertension and atrial fibrillation: evidence of progressive atrial remodeling with electrostructural correlate in a conscious chronically instrumented ovine model. *Heart Rhythm* 2010; 7:1282–90.
130. Lazzerini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F. Systemic inflammation and arrhythmic risk: lessons from rheumatoid arthritis. *Eur Heart J*. 2017; 38:1717–27.
  - 130.1 168. Lebek S, Wester M, Pec J, et al. Abnormal P-wave terminal force in lead V1 is a marker for atrial electrical dysfunction but not structural remodelling. *ESC Heart Fail*. 2021; 8:4055–66.
131. Leopoulou M, Theofilis P, Kordalis A, et al. Diabetes mellitus and atrial fibrillation-from pathophysiology to treatment. *World J Diabetes*. 2023 May 15;14(5):512-527.
132. Li D, Fareh S, Leung TK, et al. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 1999; 100:87– 95.
133. Li D, Melnyk P, Feng J, et al. Effects of experimental heart failure on atrial cellular and ionic electrophysiology. *Circulation* 2000; 101:2631–8.
  - 133.1 Li TYW, Yeo LLL, Ho JSY, et al. Association of electrocardiographic P-wave markers and atrial fibrillation in embolic stroke of undetermined source. *Cerebrovasc Dis*. 2021 50:46–53.
  - 133.2 Li YH, Hwang JJ, Tseng YZ, et al. Clinical significance of fibrillatory wave amplitude. A clue to left atrial appendage function in nonrheumatic atrial fibrillation. *Chest*. (1995) 108:359–63.
134. Link MS, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Stroke and Mortality Risk in Patients With Various Patterns of Atrial Fibrillation: Results From the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in My-

- ocardial Infarction 48). *Circ. Arrhythm Electrophysiol.* 2017; 10: e004267.
135. Lip GY, Laroche C, Boriani G, et al. Sex-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Observational Research Programme Pilot survey on Atrial Fibrillation. *Europace.* 2015; 17:24–31.
  136. Liu X, Guo L, Xiao K, et al. The obesity paradox for outcomes in atrial fibrillation: Evidence from an exposure-effect analysis of prospective studies. *Obes. Rev.* 2019.
  137. Lu S, Liu H, Sun J, et al. Evaluation of left atrial and ventricular remodeling in atrial fibrillation subtype by using speckle tracking echocardiography. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Aug 10; 10:1208577. doi: 10.3389/fcvm.2023.1208577.
  138. Lurz P, Stephan von Bardeleben R, Weber M, et al. Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Treatment of Tricuspid Regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 77:229–39. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.038.
  139. Maeno K, Kasagi S, Ueda A, et al. Effects of obstructive sleep apnea and its treatment on signal-averaged P-wave duration in men. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6:287–93.
  140. Maeno K, Kasai T, Kasagi S, et al. Relationship between atrial conduction delay and obstructive sleep apnea. *Heart Vessel* 2013; 28:639–45.
  141. Maesen B, Zeemering S, Afonso C, et al. Rearrangement of atrial bundle architecture and consequent changes in anisotropy of conduction constitute the 3-dimensional substrate for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6:967–75.
  142. Mahajan R, Nelson A, Wong CX, et al. Epicardial fat depots and atrial remodeling in obese patients with atrial fibrillation: evidence for a direct pathogenic role. *Heart Rhythm* 2015;12: S81–2.
  143. Malouf JF, Kanagala R, Al Atawi FO, et al. High sensitivity C-reactive protein: a novel predictor for recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46:1284–7.
  144. Manning WJ, Leeman DE, Gotch PJ, Come PC. Pulsed Doppler evaluation of atrial mechanical function after electrical cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:617–23.
  145. Markman TM, Plappert T, De Feria Alsina A, et al. Improvement in tricuspid regurgitation following catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020; 31:2883–8. doi: 10.1111/jce.14707.
  146. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G. et al. Contemporary definitions and classification of

the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006 Apr 11;113(14):1807-16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287

147. Marrouche NF, Greene T, Dean JM, et al. Efficacy of LGE-MRI-guided fibrosis ablation versus conventional catheter ablation of atrial fibrillation: the DECAAF II trial: study design. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021; 32:916–24.
148. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA* 2014; 311:498–506.
- 148.1 Martinez-Selles M, Martinez-Larru ME, Ibarrola M, Santos A, Diez-Villanueva P, Bayes-Genis A, et al. Interatrial block and cognitive impairment in the BAYES prospective registry. *Int J Cardiol* 2020;321:95–8.
149. Martins RP, Kaur K, Hwang E, et al. Dominant frequency increase rate predicts transition from paroxysmal to long-term persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2014;129:1472–82.
150. Masuda M, Fujita M, Iida O, et al. Left atrial low-voltage areas predict atrial fibrillation recurrence after catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. (2018) 257:97–101.
151. Masuda M, Matsuda Y, Uematsu H, et al. Gender Differences in Atrial Fibrosis and Cardiomyopathy Assessed by Left Atrial Low-Voltage Areas During Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2023 Sep 15; 203:37-44.
152. Masuda M, Matsuda Y, Uematsu H, et al. Prognostic impact of atrial cardiomyopathy: Long-term follow-up of patients with and without low-voltage areas following atrial fibrillation ablation, *Heart Rhythm*, 2023, ISSN 1547-5271.
153. Matsuyama N, Tsutsumi T, Kubota N, et al. Direct action of an angiotensin II receptor blocker on angiotensin II-induced left atrial conduction delay in spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res* 2009; 32:721–6.
154. McDonagh TA, Metra M, Adamo 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, *Eur Heart Jour* 2021; 42(36):3599–3726.
155. Medi C, Kalman JM, Spence SJ, et al. Atrial electrical and structural changes associated with longstanding hypertension in humans: Implications for the substrate for atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2011; (22):1317–1324.

- 155.1 Melenovsky V, Hwang SJ, Redfield MM. et al. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2015; 8:295–303.
156. Metra M- изтрито
157. Mignot A, Donal E, Zaroui A, et al. Global longitudinal strain as a major predictor of cardiac events in patients with depressed left ventricular function: a multicenter study. *J Am Soc Echocardiol*. 2010; 23:1019–1024.
158. Mirza M, Caracciolo G, Khan U, et al. Left atrial reservoir function predicts atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a two-dimensional speckle strain study. *J Interv Card Electrophysiol* 2011; 31:197–206.
159. Miyasaka Y, Tsujimoto S, Maeba H, et al. Left atrial volume by real-time three-dimensional echocardiography: validation by 64-slice multidetector computed tomography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24:680–6.
160. Modesto KM, Dispenzieri A, Cauduro SA, et al. Left atrial myopathy in cardiac amyloidosis: implications of novel echocardiographic techniques. *Eur Heart J* 2005; 26:173–9.
161. Montefusco A, Biasco L, Blandino A, et al. Left atrial volume at MRI is the main determinant of outcome after pulmonary vein isolation plus linear lesion ablation for paroxysmal-persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2010; 11:593–8.
162. Mor-Avi V, Yodwut C, Jenkins C, et al. Real-time 3D echocardiographic quantification of left atrial volume: multicenter study for validation with CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; 5:769–77.
163. Morris DA, Parwani A, Huemer M, et al. Clinical Significance of the Assessment of the Systolic and Diastolic Myocardial Function of the Left Atrium in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation and Low CHADS2 Index Treated with Catheter Ablation Therapy. *Am. J. Cardiol*. 2013; 111:1002–1011.
164. Motoc A, Luchian ML, Scheirlynck E, et al. Incremental value of left atrial strain to predict atrial fibrillation recurrence after cryoballoon ablation. *PLoS One*. 2021 Nov 19;16(11):e0259999.
165. Motoji Y, Tanaka H, Fukuda Y, et al. Efficacy of right ventricular free-wall longitudinal speckle-tracking strain for predicting long-term outcome in patients with pulmonary hypertension. *Circ J*. 2013; 77:756–63.
166. Motoki H, Borowski AG, Shrestha K, et al. Right ventricular global longitudinal strain provides prognostic value incremental to left ventricular ejection fraction in patients

with heart failure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014; 27:726–32.

167. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care* 2016; 39:1115–1122.
168. Müller P, Makimoto H, Dietrich JW, et al. Association of left atrial low-voltage area and thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation. *Europace.* 2018; 20:359–65.  
  
168. 1 Müller-Edenborn B, Minners J, Keyl C, et al. Electrocardiographic diagnosis of atrial cardiomyopathy to predict atrial contractile dysfunction, thrombogenesis and adverse cardiovascular outcomes. *Sci Rep.* 2022; 12:576.
169. Munger TM, Dong YX, Masaki M, et al. Electrophysiological and hemodynamic characteristics associated with obesity in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:851–60.
170. Muraru D, Badano LP, Hahn RT, et al. Atrial secondary tricuspid regurgitation: pathophysiology, definition, diagnosis, and treatment. *European Heart Journal* 2024; 45(11):895–911.
171. Muraru D, Caravita S, Guta AC, et al. Functional Tricuspid Regurgitation and Atrial Fibrillation: Which Comes First, the Chicken or the Egg? *CASE (Phila).* 2020 Jun 6;4(5):458-463. doi: 10.1016/j.case.2020.04.011.
172. Muraru D, Guta AC, Ochoa-Jimenez RC, et al. Functional regurgitation of atrioventricular valves and atrial fibrillation: an elusive pathophysiological link deserving further attention. *J Am Soc Echocardiogr* 2020;33:42-53.
173. Mutlak D, Khalil J, Lessick J, et al. Risk factors for the development of functional tricuspid regurgitation and their population-attributable fractions. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020; 13:1643– 51.
- 174.
188. Nagle RE, Smith B, Williams DO. Familial atrial cardiomyopathy with heart block. *Br. Heart J.* 1972, 34, 205.
189. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: Mechanisms and implications. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2008, 1, 62–73.
190. Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: Recent advances and translational perspectives. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63:2335–2345.
191. Nattel S, Heijman J, Zhou L, Dobrev D. Molecular Basis of Atrial Fibrillation Pathophysiology and Therapy: A Translational Perspective. *Circ. Res.* 2020; 127:51–72.

192. Navi BB, Reiner AS, Kamel H. et al. Arterial thromboembolic events preceding the diagnosis of cancer in older persons. *Blood* 2019; 133 (8):781–789.
193. Nielsen AB, Skaarup KG, Hauser R, et al. Normal values and reference ranges for left atrial strain by speckle-tracking echocardiography: the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021 Dec 18;23(1):42-51.
194. Ning Y, Tse G, Luo G, Li G. Atrial Cardiomyopathy: An Emerging Cause of the Embolic Stroke of Undetermined Source. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2021; 8. doi.org/10.3389/fcvm.2021.674612
195. Ninni S, Algalarrondo V, Brette F, et al. Groupe de Reflexion sur la Recherche Cardiovasculaire (GRRC). Left atrial cardiomyopathy: Pathophysiological insights, assessment methods and clinical implications. *Arch Cardiovasc Dis*. 2024 Apr;117(4):283-296.
196. Nozawa T, Inoue H, Hirai T, et al. D-dimer level influences thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2006; 109:59–65.
197. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed- enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2009; 119:1758–67.
198. Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V, et al. Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2019; 40: 689 – 697.
199. Ogawa H, An Y, Nishi H, et al. Characteristics and clinical outcomes in atrial fibrillation patients classified using cluster analysis: the Fushimi AF Registry. *EP Eur*. 2021;23(9):1369–79. <https://doi.org/10.1093/europace/euab079>.
200. Oldgren J, Hijazi Z, Lindbäck J, et al. Performance and validation of a novel biomarker-based stroke risk score for atrial fibrillation. *Circulation*. 2016; 134:1697–707.
201. Olsen FJ, Bertelsen L, Vejstrup N, et al. Association between four-dimensional echocardiographic left atrial measures and left atrial fibrosis assessed by left atrial late gadolinium enhancement. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021; jeab275
202. Olshansky B, Heller EN, Mitchell LB, et al. Are transthoracic echocardiographic parameters associated with atrial fibrillation recurrence or stroke? Results from the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45:2026–33.
203. Omote K, Sorimachi H, Obokata M, et al. Batrial myopathy in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2023 Dec 7.
204. Ong K, Yu G, Jue J. Prevalence and spectrum of conditions associated with severe

tricuspid regurgitation. *Echocardiography*. 2014; 31:558–62. doi: 10.1111/echo.12420.

205. Paasche A, Wiedmann F, Kraft M. et al. Acute antiarrhythmic effects of SGLT2 inhibitors—dapagliflozin lowers the excitability of atrial cardiomyocytes. *Basic Research in Cardiology*. 2024; 119: 93–112.

206. 532. Packer DL, Mark DB, Robb RA. et al. Effect of catheter ablation vs. antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321: 1261–74.

207. 533. Packer M. Effect of catheter ablation on pre-existing abnormalities of left atrial systolic, diastolic, and neurohormonal functions in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2019;40:1873–9.

208. Park SJ, Lee SC, Jang SY, et al. E/e' ratio is a strong prognostic predictor of mortality in patients with non-valvular atrial fibrillation with preserved left ventricular systolic function. *Circ J*. 2011;75(10):2350-6. doi: 10.1253/circj.cj-11-0015.

209. Parks RJ, Ray G, Bienvenu LA, et al. Sex differences in SR Ca(2+) release in murine ventricular myocytes are regulated by the cAMP/PKA pathway. *J Mol Cell Cardiol* 2014; 75:162–173.

210. Pastori D, Antonucci E, Milanese A, et al. The Start Register Investigators. Clinical Phenotypes of Atrial Fibrillation and Mortality Risk-A Cluster Analysis from the Nationwide Italian START Registry. *J Pers Med*. 2022 May 12;12(5):785.

211. Pastori D, Marang A, Bisson A, et al. Thromboembolism, mortality, and bleeding in 2,435,541 atrial fibrillation patients with and without cancer: A nationwide cohort study. *Cancer* 2021, 127, 2122–2129.

212. Patel RB, Alenezi F, Sun J-L, et al. Biomarker profile of left atrial myopathy in heart failure with preserved ejection fraction: insights from the relax trial. *J Card Fail*. 2020; 26:270–5.

213. Patel RB, Delaney JA, Hu M, et al. Characterization of cardiac mechanics and incident atrial fibrillation in participants of the Cardiovascular Health Study. *JCI Insight*. 2020 Oct 2;5(19):e141656. doi: 10.1172/jci.insight.141656.

214. Patel RB, Lam CSP, Svedlund S, et al. Disproportionate left atrial myopathy in heart failure with preserved ejection fraction among participants of the PROMIS-HFpEF study. *Sci Rep*. 2021; 11:4885.

215. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, et al. Aggressive Risk factor REduction STudy: implications for the substrate for Atrial Fibrillation (ARREST-AF Substrate Study). *Heart Rhythm* 2015;12: S57–96.

216. Patlolla SH, Schaff HV, Nishimura RA, et al. Incidence and Burden of Tricuspid Regurgitation in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Dec 13;80(24):2289-2298. doi: 10.1016/j.jacc.2022.09.045.

217. Pfannmueller B, Boldt A, Reutemann A, et al. Gender-specific remodeling in atrial fibrillation? *Thorac Cardiovasc Surg* 2013;61:66–73.
218. Pilichowska-Paszkiel E, Baran J, Sygitowicz G, et al. Noninvasive assessment of left atrial fibrosis. Correlation between echocardiography, biomarkers, and electroanatomical mapping. *Echocardiography*. 2018; 35:1326–34.
219. Pokorney SD, Piccini JP, Stevens SR, et al. Cause of Death and Predictors of All-Cause Mortality in Anticoagulated Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Data From ROCKET AF. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5: e002197.
220. Popolo Rubbio A, Testa L, Grasso C, et al. Transcatheter edge-to-edge mitral valve repair in atrial functional mitral regurgitation: insights from the multi-center MITRA-TUNE registry. *Int J Cardiol.* 2022; 349:39–45 doi: 10.1016/j.ijcard.2021.11.027
221. Postma AV, van de Meerakker JB, Mathijssen IB, et al. A gain-of-function TBX5 mutation is associated with atypical Holt-Oram syndrome and paroxysmal atrial fibrillation. *Circ Res* 2008; 102:1433–42.
222. Power DA, Lampert J, Camaj A, Bienstock SW, Kocovic N, Bayes-Genis A, et al. Cardiovascular Complications of Interatrial Conduction Block: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* (2022) 79:1199–211.
223. Prihadi EA, van der Bijl P, Dietz M, et al. Prognostic implications of right ventricular free wall longitudinal strain in patients with significant functional tricuspid regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2019; 12: e008666. 10.1161/CIRCIMAGING.118.008666.
224. Pritchett AM, Jacobsen SJ, Mahoney DW, et al. Left atrial volume as an index of left atrial size: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1036–43.
225. Proietti, M., Vitolo, M., Harrison, S.L. et al. Impact of clinical phenotypes on management and outcomes in European atrial fibrillation patients: a report from the ESC-EHRA EURObservational Research Programme in AF (EORP-AF) General Long-Term Registry. *BMC Med* 2021; 19(256).
226. Py A, Schaaf M, Duhamel S, et al. Atrial premature activity detected after an ischaemic stroke unveils atrial myopathy. *Arch Cardiovasc Dis.* 2020; 113:227–36.
228. Ravassa S, Ballesteros G, López B, et al. Combination of circulating type I collagen-related biomarkers is associated with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73:1398–410.
229. Ravelli F, Masè M, Cristoforetti A, et al. Quantitative assessment of transmural fibrosis profile in the human atrium: evidence for a three-dimensional arrhythmic substrate by slice-to-slice histology. *Europace* 2023; 25:739–47.
230. Reddy YN, Obokata M, Gersh BJ, Borlaug BA. High prevalence of occult heart failure with preserved ejection fraction among patients with atrial fibrillation and dyspnea. *Circulation* 2018; 137:534-535.

231. Reddy YNV, Obokata M, Verbrugge FH, et al. Atrial dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(9):1051–64.
232. Ren M, Yao Y, Yue X, et al. Atrial Cardiomyopathy and Atrial Fibrillation in Cancer. *Cardiol Res Pract*. 2021 Feb 10;2021:6685953. doi: 10.1155/2021/6685953.
233. Rodevan O, Bjornerheim R, Ljosland M, et al. Left atrial volumes assessed by three- and two-dimensional echocardiography compared to MRI estimates. *Int J Card Imaging* 1999; 15:397–410.
234. 225. Romero J, Husain SA, Kelesidis I, et al. Detection of left atrial appendage thrombus by cardiac computed tomography in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6:185–94.
235. Rosa MI, Grande AJ, Lima LD, et al. Association between epicardial adipose tissue and stroke. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8:658445.
236. Ross Agner BF, Katz MG, Williams ZR, et al. Left Ventricular Systolic Function Assessed by Global Longitudinal Strain is Impaired in Atrial Fibrillation Compared to Sinus Rhythm. *J Atr Fibrillation*. 2017 Dec 31;10(4):1437. doi: 10.4022/jafib.1437
237. Saha SK, Anderson PL, Caracciolo G, et al. Global left atrial strain correlates with CHADS2 risk score in patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24:506–12.
238. Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014; 370:2478–86.
239. Santema BT, Chan MMY, Tromp J, et al. The influence of atrial fibrillation on the levels of NT-proBNP versus GDF-15 in patients with heart failure. *Clin. Res. Cardiol*. 2020; 109; 331–338.
240. Schaaf M, Andre P, Altman M, et al. Left atrial remodelling assessed by 2D and 3D echocardiography identifies paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017; 18:46–53.
241. Schaeffer B, Akbulak RÖ, Jularic M, et al. High-density mapping and ablation of primary nonfocal left atrial tachycardia: characterizing a distinct arrhythmogenic substrate. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019; 5:417–26.
242. Schlotter F, Dietz MF, Stolz L, et al. Atrial functional tricuspid regurgitation: novel definition and impact on prognosis. *Circulation Cardiovascular interventions* 2022;15:e011958.
243. Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*

2015;386:154–162.

244. Schneider C, Malisius R, Krause K, et al. Strain rate imaging for functional quantification of the left atrium: atrial deformation predicts the maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008; 29:1397–409.

245. Schreiber D, Rieger A, Moser F, Kottkamp H. Catheter ablation of atrial fibrillation with box isolation of fibrotic areas: lessons on fibrosis distribution and extent, clinical characteristics, and their impact on long-term outcome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017; 28:971–83. doi: 10.1111/jce.13278

246. Seewöster T, Büttner P, Zeynalova S, et al. Are the atrial natriuretic peptides a missing link predicting low-voltage areas in atrial fibrillation? Introducing the novel biomarker-based atrial fibrillation substrate prediction (ANP) score. *Clin Cardiol.* 2020; 43:762–8.

248. Shah SJ, Borlaug BA, Chung ES, Cutlip DE, Debonnaire P, Fail PS. et al. REDUCE LAP-HF II investigators. Atrial shunt device for heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction (REDUCE LAP-HF II): a randomised, multicentre, blinded, sham-controlled trial. *Lancet.* 2022 Mar 19;399(10330):1130-1140.

249. Shao Q, Meng L, Lee S, et al. Empagliflozin, a sodium glucose co-transporter-2 inhibitor, alleviates atrial remodeling and improves mitochondrial function in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiovasc. Diabetol.* 2019; 18:165.

250. Shen MJ, Arora R, Jalife J. Atrial Myopathy. *JACC Basic Transl. Sci.* 2019, 4, 640–654.

251. Shibata T, Takahashi Y, Fujii H, et al. Surgical considerations for atrial functional regurgitation of the mitral and tricuspid valves based on the etiological mechanism. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2021; 69:1041–9. doi: 10.1007/s11748-021-01629-x

252. Shigematsu Y, Norimatsu S, Ogimoto A, et al. The influence of insulin resistance and obesity on left atrial size in Japanese hypertensive patients. *Hypertens Res* 2009; 32:500–4.

253. Sieweke J-T, Pfeffer TJ, Biber S, et al. miR-21 and NT-proBNP correlate with echocardiographic parameters of atrial dysfunction and predict atrial fibrillation. *J Clin Med.* 2020; 9:1118.

254. Singh JP, Evans JC, Levy D, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* (1999) 83:897–902. doi: 10.1016/S0002-9149(98)01064-9.

255. Smiseth OA, Morris DA, Cardim N, et al. Multimodality imaging in patients with heart failure and preserved ejection fraction: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2022 Jan 24;23(2):e34-e61.

256. Spinner EM, Shannon P, Buice D, et al. In vitro characterization of the mechanisms responsible for functional tricuspid regurgitation. *Circulation* 2011;124:920-9.

257. Stanciu AE, Vatasescu RG, Stanciu MM, et al. The role of pro-fibrotic biomarkers in paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Cytokine*. 2018; 103:63–8.
258. Steinberg BA, Hellkamp AS, Lokhnygina Y et al. ROCKET-AF Steering Committee and Investigators. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J*. 2015;36(5):288-296.
259. Steiner I. The prevalence of isolated atrial amyloid. *J Pathol* 1987; 153:395–8.
260. Steiner I, Hajkova P. Patterns of isolated atrial amyloid: a study of 100 hearts on autopsy. *Cardiovasc Pathol* 2006; 15:287–90.
261. Stiles MK, John B, Wong CX, Kuklik P, Brooks AG, Lau DH, et al. Paroxysmal lone atrial fibrillation is associated with an abnormal atrial substrate: characterizing the “second factor”. *J Am Coll Cardiol*. (2009) 53:1182–91.
262. Stojanovska J, Cronin P, Patel S, et al. Reference normal absolute and indexed values from ECG-gated MDCT: left atrial volume, function, and diameter. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197:631–7.
263. Su HM, Lin TH, Hsu PC, et al. Global left ventricular longitudinal systolic strain as a major predictor of cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2013 Nov;99(21):1588-96. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304561.
264. Suffee N, Moore-Morris T, Jagla B, et al. Reactivation of the Epicardium at the Origin of Myocardial Fibro-Fatty Infiltration During the Atrial Cardiomyopathy. *Circ. Res*. 2020; 126: 1330–1342.
265. 95. Sugimoto T, Bandera F, Generati G. et al. Left atrial function dynamics during exercise in heart failure: pathophysiological implications on the right heart and exercise ventilation inefficiency. *J Am Coll Cardiol Img* 2017; 10:1253–64.
266. Suthahar N, Meijers WC, Sillje HHW, de Boer RA. From Inflammation to Fibrosis-Molecular and Cellular Mechanisms of Myocardial Tissue Remodeling and Perspectives on Differential Treatment Opportunities. *Curr. Heart Fail. Rep*. 2017; 14:235–250.
267. Tamargo M, Obokata M, Reddy YNV et al. Functional mitral regurgitation and left atrial myopathy in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2020 Mar;22(3):489-498.
268. Tanaka N, Inoue K, Kobori A, et al. Sex differences in atrial fibrillation ablation outcomes: insights from a large-scale multicentre registry. *Europace* 2020;22:1345–1357.
269. Tanimoto M, Pai RG. Effect of isolated left atrial enlargement on mitral annular size and valve competence. *Am J Cardiol* 1996; 77: 769-774.
270. Tedrow UB, Conen D, Ridker PM, et al. The long- and short-term impact of elevated

body mass index on the risk of new atrial fibrillation the WHS (women's health study). *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2319–27.

271. Thomas L, Abhayaratna WP. Left Atrial reverse remodeling: Mechanisms, evaluation, and clinical significance. *JACC Cardiovasc. Imaging* 2017; 10: 65–77.

272. Thomas L, Levett K, Boyd A, et al. Changes in regional left atrial function with aging: evaluation by Doppler tissue imaging. *Eur J Echocardiogr* 2003; 4:92–100.

273. Thomas L, Levett K, Boyd A, et al. Compensatory changes in atrial volumes with normal aging: is atrial enlargement inevitable? *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1630–5.

274. Thomas L, McKay T, Byth K, Marwick TH. Abnormalities of left atrial function after cardioversion: an atrial strain rate study. *Heart* 2007; 93:89–95.

275. Tilly MJ, Geurts S, Donkel SJ, et al. Immuno-thrombosis and new-onset atrial fibrillation in the general population: the Rotterdam study. *Clin Res Cardiol.* 2022; 111:96–104.

276. Todaro MC, Choudhuri I, Belohlavek M, et al. New echocardiographic techniques for evaluation of left atrial mechanics. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012; 13:973–84.

277. Tsai WC, Chen YC, Lin YK, et al. Sex differences in the electrophysiological characteristics of pulmonary veins and left atrium and their clinical implication in atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011; 4:550–9. doi: 10.1161/CIRCEP.111.961995.

278. Tsai WC, Lee CH, Lin CC, et al. Association of left atrial strain and strain rate assessed by speckle tracking echocardiography with paroxysmal atrial fibrillation. *Echocardiography* 2009; 26:1188–94.

279. Tsang TS, Abhayaratna WP, Barnes ME, et al. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1018–23.

280. Utsunomiya H, Itabashi Y, Mihara H, et al. Functional tricuspid regurgitation caused by chronic atrial fibrillation: a real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10:e004897.

281. Vakamudi S, Jellis C, Mick S, Wu Y, Gillinov AM, Mihaljevic T, et al. Sex differences in the etiology of surgical mitral valve disease. *Circulation.* 2018; 138:1749–51.

282. Vasan RS, Larson MG, Levy D, et al. Doppler transmitral flow indexes and risk of atrial fibrillation (the Framingham heart study). *Am J Cardiol.* 2003; 91:1079–83.

283. Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipofibrokinases. *Eur Heart J* 2015; 36:795–805.

284. Verbrugge FH, Reddy YNV, Attia ZI, Friedman PA, Noseworthy PA, Lopez- Jimenez F, et

al. Detection of left atrial myopathy using artificial intelligence- enabled electrocardiography. *Circ Heart Fail.* (2022) 15:e008176.

285. Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension* 2003; 41:218–23.

286. Vesely DL. Atrial natriuretic peptide prohormone gene expression: hormones and diseases that upregulate its expression. *IUBMB Life* 2002; 53:153– 9.

287. Vitolo M, Proietti M, Shantsila A, et al. Clinical phenotype classification of atrial fibrillation patients using cluster analysis and associations with trial-adjudicated outcomes. *Biomedicines.* 2021;9(7):843. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9070843>.

288. Vlachos K, Efremidis M, Letsas KP, et al. Low-voltage areas detected by high-density electroanatomical mapping predict recurrence after ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017; 28:1393–402.

289. Volpe M, Rubattu S, Burnett Jr. J. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives. *Eur Heart J* 2014; 35:419–25.

290. Wakili R, Voigt N, Kaab S, et al. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest* 2011;121:2955–68.

291. Walters TE, Nisbet A, Morris GM, et al. Progression of atrial remodeling in patients with high-burden atrial fibrillation: implications for early ablative intervention. *Heart Rhythm.* 2016; 13:331–9.

292. Wang HJ, Li KL, Li et al. Moderate chronic kidney disease and left atrial enlargement independently predict thromboembolic events and mortality in elderly patients with atrial fibrillation: A retrospective single- center study. *J. Int. Med. Res.* 2019; 47:4312–4323

293. Wang T, Wang M, Fung JW, et al. Atrial strain rate echocardiography can predict success or failure of cardioversion for atrial fibrillation: a combined transthoracic tissue Doppler and transoesophageal imaging study. *Int J Cardiol* 2007; 114:202–9.

294. Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA.* 2004 Nov 24;292(20):2471-7. doi: 10.1001/jama.292.20.2471.

295. Wang W, Zhang MJ, Inciardi RM, et al. Association of echocardiographic measures of left atrial function and size with incident dementia. *JAMA* 2022;327:1138–48.

296. Watanabe Y, Nakano Y, Hidaka T, et al. Mechanical and substrate abnormalities of the left atrium assessed by 3-dimensional speckle-tracking echocardiography and electroanatomic mapping system in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2015; 12:490–7.

297. Weiss NS, Perez Trejo E, Kronmal R, et al. Incidence of atrial fibrillation in persons with very high serum levels of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: the Multi-Ethnic Study

of Atherosclerosis. *Clin Epidemiol* 2021; (13): 265–272.

298. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*.1995;92:1954–1968. doi: 10.1161/01.CIR.92.7.1954.

299. Wong CX, Abed HS, Molaee P, et al. Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1745–51.

300. Wu C-H, Hu Y-F, Chou C-Y, et al. Transforming growth factor- $\beta$ 1 level and outcome after catheter ablation for nonparoxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013; 10:10–5.

301. Xi Q, Sahakian AV, Frohlich TG, Ng J, Swiryn S. Relationship between pattern of occurrence of atrial fibrillation and surface electrocardiographic fibrillatory wave characteristics. *Heart Rhythm*. (2004) 1:656–63.

302. Xu Y, Sharma D, Li G, Liu Y. Atrial remodeling: New pathophysiological mechanism of atrial fibrillation. *Med. Hypotheses* 2013; 80:53–56.

303. Yaghi S, Kamel H, Elkind MSV, Atrial cardiopathy: a mechanism of cryptogenic stroke. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2017; 15(8): 591–599.

304. Yamaguchi K, Tanabe K, Tani T, et al. Left atrial volume in normal Japanese adults. *Circ J* 2006; 70:285–8.

305. Yaramada P, Pai RG. Markers of atrial myopathy: widening the echocardiographic window for early detection of myocardial disease. *Echocardiography*. 2016; 33:177–8.

306. Yeh YH, Wakili R, Qi XY, et al. Calcium-handling abnormalities underlying atrial arrhythmogenesis and contractile dysfunction in dogs with congestive heart failure. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008; 1:93–102.

307. Zafir B, Lund LH, Laroche C. et al. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14 964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur Heart J* 2018; 39: 4277–84.

309. Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RHM, et al. Effect of dapagliflozin on atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus: insights from the DECLARE-TIMI 58 trial. *Circulation*. 2020; 141:1227–34. 10.1161.

310. Zhang KW, French B, Khan AM, et al. Strain improves risk prediction beyond ejection fraction in chronic systolic heart failure. *J Am Heart Assoc*. 2014;3: e000550.

311. Zhao F, Zhang S, Chen Y, et al. Increased expression of NF-AT3 and NF-AT4 in the atria correlates with procollagen I carboxyl terminal peptide and TGF- $\beta$ 1 levels in serum of patients with atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014; 14:167.

312. Zhao Z, Wang H, Jessup JA, et al. Role of estrogen in diastolic dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014; 306:628–640.

313. Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, et al. Prognostic implications of changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68:2425–36.

314. Zoghbi W, Levine R, Flachskampf F, et al. Atrial Functional Mitral Regurgitation: A JACC: Cardiovascular Imaging Expert Panel Viewpoint. *J Am Coll Cardiol Img*. 2022; 15(11):1870–1882.

@ Winkler NE, Anwer S, Reeve KA, et al. Right vs. left ventricular longitudinal strain for mortality prediction after transcatheter aortic valve implantation. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Sep 7; 10:1252872. doi: 10.3389/fcvm.2023.1252872.

@@ Chang CW, Lee WH, Huang TC, et al. Left Atrial Strain Predicts Cardiovascular and All-Cause Mortality. *Acta Cardiol Sin*. 2024 Jan;40(1):50-59. doi: 10.6515/ACS.202401\_40(1).20230818A

@@@ Pedersson PR, Skaarup KG, Lassen MCH, et al. Left atrial strain is associated with long-term mortality in acute coronary syndrome patients. *Int J Cardiovasc Imaging* 40, 841–851 (2024). <https://doi.org/10.1007/s10554-024-03053-7>

@@@@ Modin D, Biering-Sørensen SR, Møgelvang R, et al. Prognostic value of left atrial strain in predicting cardiovascular morbidity and mortality in the general population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019 Jul 1;20(7):804-815. doi: 10.1093/ehjci/jey181.