

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE “CAROL DAVILA” BUCUREȘTI

TEZĂ DE DOCTORAT

MARKERI NOI PREDICTIVI PENTRU APARIȚIA FIBRILAȚIEI ATRIALE LA HIPERTENSIVI

Conducător științific:

Prof. Dr. Maria DOROBANTU

Doctorand:

Ioana Gabriela PETRE

CUPRINS

INTRODUCERE.....	5
A. PARTEA GENERALĂ.....	5
CAPITOLUL 1. DATE EPIDEMIOLOGICE.....	5
CAPITOLUL 2. PATOGENEZA FIBRILAȚIEI ATRIALE LA HIPERTENSIVI.....	5
2.1.Mecanisme fiziopatologice ale apariției fibrilației atriale la hipertensivi.....	5.
2.2.Factori etiologici ai fibrilației atriale.....	6
2.3.Tipuri de fibrilație atrială.....	7
CAPITOLUL 3. IMPLICAȚII PROGNOSTICE ALE HIPERTENSIUNII	
ARTERIALE.....	7
3.1.Severitatea și controlul hipertensiunii arteriale.....	7
3.2.Variabilitatea hipertensiunii arteriale.....	7
3.3.Consecințele hipertensiunii arteriale la nivelul inimii.....	8
3.3.1.Hipertrofia ventriculară stângă.....	8
3.3.2.Aritmiile cardiace.....	9
3.3.3. Rigiditatea arterială.....	10
CAPITOLUL 4. REMODELAREA ATRIULUI STÂNG.....	10
CAPITOLUL 5. CONSIDERENTE TERAPEUTICE ASUPRA HIPERTENSIUNII	
ARTERIALE ȘI FIBRILAȚIEI ATRIALE.....	11
5.1.Terapia antihipertensivă.....	11

5.1.1..Blocantele sistemului renină angiotensină aldosteron.....	11
5.1.2.Betablocante.....	12
5.1.3.Blocantele canalelor de calciu.....	12
5.2.Prevenția tromboembolică.....	12
5.3. Principii generale ale tratamentului antiaritmie.....	13
CAPITOLUL 6.COMPLICAȚII ALE HIPERTENSIUNII ARTERIALE ȘI ALE FIBRILAȚIEI ATRIALE.....	14
B. PARTEA SPECIALĂ.....	15
CAPITOLUL 7. PREMISE ȘI OBIECTIVE.....	15
CAPITOLUL 8.MATERIAL ȘI METODĂ.....	16
8.1.Lotul de studiu.....	16
8.2.Metoda de studiu.....	17
8.2.1.Fișă de urmărire.....	17
8.2.2.Electrocardiograma de suprafață.....	17
8.2.3.Evaluarea ecocardiografică transtoracică.....	17
8.2.4.Monitorizarea valorilor tensionale și a parametrilor de rigiditate arterială 24ore.....	20
8.2.5.Monitorizarea ritmului cardiac 24ore.....	20
8.3.Analiza statistică a studiului.....	21
CAPITOLUL 9. REZULTATE.....	22
9.1.Analiza descriptivă a loturilor de studiu.....	22
9.2.Analiza descriptivă și statistică a indicilor de rigiditate arterială.....	25

9.3. Analiza descriptivă și statistică a parametrilor ecocardiografici.....	27
9.4. Analiza descriptivă și statistică a parametrilor electrici.....	34
9.5. Analiza descriptivă și statistică a parametrilor biologici.....	36
9.6. Evoluția parametrilor în timp(urmărire).....	37
9.7. Predictorii pentru apariția fibrilației atriale la pacienții hipertensivi.....	43
9.8. Reproducibilitatea studiului.....	45
CAPITOLUL 10. DISCUȚII.....	45
10.1. Aspecte ce rezultă din evaluarea ecocardiografică	45
10.2. Aspecte ce rezultă din evaluarea parametrilor de rigiditate arterială.....	49
10.3. Aspecte ce rezultă din evaluarea parametrilor electrici.....	50
10.4. Aspecte ce rezultă din evaluarea parametrilor biologici.....	52
10.5. Limitele studiului.....	53
CAPITOLUL 11. CONCLUZII.....	53
CAPITOLUL 12. CONTRIBUȚII PERSONALE ȘI DIRECȚII NOI DE CERCETARE.....	55
BIBLIOGRAFIE.....	56

INTRODUCERE

Hipertensiunea arterială(HTA) și fibrilația atrială(FA) sunt două patologii din spectrul cardiovascular, care se asociază frecvent. Explicația poate fi prevalența crescută în populație a ambelor afecțiuni, dar în ciuda datelor epidemiologice bine puse la punct, nu se cunosc exact mecanismele fiziopatogenice care influențează apariția fibrilației atriale la hipertensivi. Astfel, în această lucrare, ne-am propus identificarea unor markeri care să ne ajute să diferențiem hipertensivii la risc de apariție a fibrilației atriale, în ideea monitorizării mai atente a acestora și a prevenției evenimentelor tromboembolice.

PARTEA GENERALĂ

CAPITOLUL 1

DATE EPIDEMIOLOGICE

Fibrilația atrială poate fi considerată cea mai importantă aritmie, datorită incidenței și prevalenței crescute, precum și datorită consecințelor tromboembolice, în special sechelele legate de AVC pe care le poate produce în societate. Prevalența ei crește de la 0.3% la ei sub 55 ani, la 10% peste 85ani, (1) iar unul din patru adulți din Europa și SUA vor dezvolta FA.

Hipertensiunea arterială este principalul factor asociat cu fibrilația atrială. Prevalența HTA în studiile mari cu pacienți cu FA este extrem de crescută, în studiile europene de aproximativ 65-70%(2)(3)(4).

CAPITOLUL 2

PATOGENEZA FIBRILAȚIEI ATRIALE LA HIPERTENSIVI

2.1.Mecanisme fiziopatologice ale apariției fibrilației atriale la hipertensivi

Fibrilația atrială poate fi descrisă în contextul unui **continuum cardiovascular** (descrie de Tzau)(5). Stabilirea cu acuratețe a legăturii între HTA și FA este extrem de dificilă, prin prisma acestui concept de continuum cardiovascular și a coexistenței în utimele etape a mai multor patologii.

Mecanismele patogene ce apar între FA și HTA sunt complexe și incomplet elucidate. Este binecunoscut faptul că HTA de lungă durată, inoptim tratată duce la modificări hemodinamice, cu creșterea presiunii de umplere în ventriculul stâng și în atriul stâng ulterior modificări structurale cardiace ce pot favoriza apariția FA. La nivel atrial are loc accelerarea

formării țesutului conjunctiv și a fibrozei, modificând proprietățile fundamentale atriale. Are loc o remodelare structurală și electrică, ce influențează conducerea atrială facilitând inițierea și perpetuarea FA. Patogenia HTA este strâns legată și de cele două sisteme reglatoare, sistemul nervos autonom și sistemul renină angiotensină aldosteron. (6)(7).

2.2.Factori etiologici ai fibrilației atriale

Fibrilația atrială, îndeosebi cea instalată la pacienți tineri, poate avea o importantă *componentă genetică*

Majoritatea pacienților cu fibrilație atrială prezintă și *hipertensiune arterială* (de obicei asociată cu hipertrofie ventriculară stângă) sau alte forme de boală cardiacă structurală.

În afara condițiilor clasice predispozante de apariție a fibrilației atriale se încearcă detectarea unor *noi markeri predispozanți* de apariție a FA.

Tabel 1.Factori de risc pentru apariția FA-adaptat după (8)

Factor de risc	Riscul estimat	Comentarii
Clasici		
Vârsta	2	Pentru fiecare decadă
Sex masculin	1.5	
HTA	1.2-1.5	TA>140/90mmHG
Boală valvulară	1.8-3.4	
Disfuncție sistolică VS	4.5-5.9	
Obezitate	1.39-2.35	
Consum alcool	1.34-1.46	În cantitate mare(>36g/zi)
În curs de validare		
Prehipertensiune	1.28	TA sistolică 130-139mmHg vs<120mmHg
PP crescută	1.26	Pentru fiecare creștere cu 20mmHg
SASO	2.8-5.6	11
Activitate fizică	2.87	Timp cumulativ >1500h
Disfuncție diastolică	3.33-6.26	
Familial/Genetic	1.85	> 1 părinte cu FA
Cardiomiopatie hipertrofică	4-6	
Malformație cardiacă	NC	
Potențiali		
BCI	NC	Date insuficiente
BCR	1.3-3.2	Risc diferit în funcție de grad
Inflamație	1.47-1.77	VP independentă neclară
Grăsime pericardică	1.28-5.3	Risc estimat în funcție de grosimea și volumul grăsimii pericardice
Fumat	1.51-2.05	

FA: Fibrilație atrială, HTA: Hipertensiune arterială, VS: ventricul stâng, PP: presiunea pulsului, SASO: sindrom de apnee în somn, BCI: boală coronariană ischemică, BCR boală cronică de rinichi, VP: valoare predictivă

2.3. Tipuri de fibrilație atrială

Fibrilația atrială este o afecțiune progresivă, astfel încât de cele mai multe ori episoadele scurte și rare de fibrilație atrială devin în timp mai lungi, mai frecvente și mai greu de convertit la ritm sinusal. Există totuși și pacienți care continuă să facă forme de fibrilație atrială paroxistică timp îndelungat, numărul lor fiind estimat la 2-3% din pacienții cu FA(9). În funcție de modul de prezentare, durata aritmiei și modul de trecere în ritm sinusal, fibrilația atrială se clasifică în 5 tipuri: nou diagnosticată, paroxistică, persistentă, persistentă de lungă durată și permanentă.

CAPITOLUL 3

IMPLICAȚII PROGNOSTICE ALE HIPERTENSIUNII ARTERIALE

3.1. Severitatea și controlul HTA

În general, diagnosticul de HTA este pus în urma măsurărilor efectuate în cabinetul medicului. În funcție de valoarea TA susținută (la cel puțin două vizite distincte), HTA se poate grada de la stadiul 1 la stadiul 3 conform clasificării ghidurilor în vigoare.

Există și varianta de măsurare a TA la domiciliu, fie prin măsuratori proprii, efectuate de pacient (MDTA), fie prin dispozitive speciale, de tipul holterelor (MAATA). Avantajul acestor metode este numărul crescut al măsurărilor, efectuat în condiții de viață particulare fiecărui pacient, departe de cabinetul medicului, deci mai aproape de realitate, cu limite mai mici stabilite ca definind HTA.

Până la momentul actual nu este clar dacă riscul de fibrilație atrială crește liniar o dată cu creșterea TA sau dacă există o valoare prag care separă evoluția FA. De asemenea, nu este dovedit că un control mai riguros tensional sau utilizarea unui anumit tip de antihipertensive scade riscul apariției FA și nu se cunoaște o valoare țintă a TA pentru scăderea apariției complicațiilor tromboembolice sau hemoragice la pacienții hipertensivi cu FA(10).

3.2. Variabilitatea hipertensiunii arteriale

Tensiunea arterială nu este o variabilă constantă, ci prezintă oscilații pe termen foarte scurt sau scurt (minute-ore) sau pe termen lung (ore-zile). Variabilitatea TA a fost studiată intens în ultimii ani, în intenția de a identifica hipertensivii la risc cardiovascular înalt.

Varibilitatea pe termen scurt are utilitate clinică mai mare, ea fiind estimată pe baza monitorizării pe 24ore(MAATA). Majoritatea studiilor s-au axat pe modificările variabilității TA pe termen scurt, rezultatele corelându-se cu apariția și progresia afectării de organe țintă la hipertensiv(11)(12)

3.3.Consecințele hipertensiunii arteriale la nivelul inimii

3.3.1.Hipertrofia ventriculară stângă

HVS nu este doar un proces de adaptare a inimii la HTA, dar este și un factor independent de evenimente cardiovasculare și mortalitate.(13) (14)

Hipertrofia ventriculară stângă este descrisă clasic ca mecanism compensator la creșterea postsarcinii creat de HTA, în scopul de a scădea stresul parietal. Totuși HVS este un proces complex, cu implicare a multor sisteme din organism, a mecanismelor neuromorale ale sistemului adrenergic și ale sistemului renină angiotensină aldosteron. Diagnosticarea HVS este importantă pentru că modificarea geometriei VS este un prim pas către insuficiență cardiacă și pentru că existența ei influențează prognosticul pacientului hipertensiv-riscul cardiovascular crește de 2-4 ori comparativ cu cei cu masă normală a VS(15).

Diagnosticul HVS include elemente clinice, electrice și ecocardiografice. Electrocardiograma este metoda cea mai utilizată în screeningul afectării cardiace la hipertensivi, atât pentru aprecierea modificărilor de HVS, cât și pentru detectarea altor anomalii, precum fibrilația atrială sau boala coronariană ischemică. Deși utile ca diagnosticare a HVS, atunci când apar, modificările ECG au o sensibilitate mică, de sub 35% în caz de HVS ușoară și de până la 50% în caz de HVS severă.(16) De aceea, se preferă ca metodă de diagnostic ecocardiografia, acolo unde costurile pot suporta investigația. Ecocardiografia este utilă atât la diagnosticarea HVS, cât și la selectarea tratamentului antihipertensiv potrivit(17). Modificările structurale ale VS legate de HTA de lungă durată sunt remodelarea concentrică VS, hipertrofie concentrică și hipertrofie excentrică.

Importanța aprecierii HVS reiese din multiple studii populaționale, în care masa ventriculară stângă a adus informații prognostice, ca factor de risc independent(13)(18)(19) Prevalența HVS este mare la pacienții hipertensivi, estimată la 36-41% , fiind influențată de vârstă și obezitate.(20)(21)(22)

Prezența HVS se asociază și cu AVC si apariția FA. În studiul condus de Verdecchia, prin care a urmărit 2482 de pacienți cu HTA netratată, în ritm sinus al singurii predictor de

FA au fost vârsta și HVS. (23) De aceea, masa ventriculară poate fi considerat un indicator potrivit pentru stratificare cardiovasculară și un marker pentru afectare subclinică de organ.

3.3.2.Aritmiile cardiace

3.3.2.1.Tahiaritmii supraventriculare

Cea mai frecventă aritmie ce apare la pacienții hipertensivi este FA, fiind asociată cu dilatarea AS și HVS. Regresia HVS duce la scăderea incidenței fibrilației atriale(nou apărută) și a recurenței acesteia. Dintre medicamente, cu cele mai bune rezultate privind HVS sunt IECA și sartanii(cu rezultate similare în studii).

Remodelarea atrială secundară HTA poate produce de asemenea și alte tahiaritmii supraventriculare. Prezența extrasitolelor frecvente pe monitorizări de ritm se asociază cu apariția FA și cu riscul de AVC, iar în studiul EMBRACE, în care pacienții cu AVC ischemic tranzitor sau AVC criptogenic au fost monitorizați timp de 30 zile, numărul extrassitolelor supravnetriculare depistate pe baza monitorizării ritmului timp de 24 ore de rutină a fost un predictor independent puternic de FA subclinică(24).

Riscul de dezvoltare a tahicardiilor supraventriculare este influențat de prezența HVS, cei cu HVS având un risc independent de 3.4 ori mai mare comparativ cu cei cu masă ventriculară stângă normală. (25)

3.3.2.2 Tahiaritmii ventriculare

Aritmiile ventriculare și moartea subită cardiacă la hipertensivi este stricte legată de HVS.

Conform studiului populațional ARIC(Atherosclerosis risk in communities) extrasistolele ventriculare se asociază cu HTA(26), iar datele din literatură susțin asocierea între HVS și tahiaritmii ventriculare susținute. HVS reprezintă un factor de risc independent de moarte subită cardiacă, independent de valoarea tensiunii arteriale și riscul de MSC crește o dată cu creșterea masei ventriculare(27)(28). Tahicardia ventriculară susținută apare în mod neobișnuit la pacienții hipertensivi fără disfuncție sistolică(29), dar pot apărea la pacienții cu zone întinse de fibroză micoardică sau în prezența bolii coronariene ischemice, iar acești pacienți ar trebui evaluați suplimentar prin RMN și coronarografie. Antiaritmicele din clasa Ia și Ic trebuie evitate, datorită riscului proaritmogen și tratamentul poate consta în ablație cu radiofrecvență și implantare de defibrilator cardiac.

3.3.3.Rigiditatea arterială

Rigiditatea arterială reprezintă pierderea funcției de elasticitate a arterelor mari, fiind strâns legată de procesul de îmbătrânire. Aorta, datorită complianței crescute poate transforma trecerea pulsatilă a sângelui în curgere laminară, prin eliberarea treptată în diastolă a volumului bătaie. Fenomenul de amplificare a tensiunii sistolice are loc secundar creșterii rigidității arteriale o dată cu creșterea distanței față de inimă, prin trecerea de la arterele mari elastice către arterele musculare(se modifică aspectul unei tensiune, ce devine mai îngustă, cu un vârf sistolic mai proeminent.

Există mai mulți parametri de evaluare ai rigidității arteriale, dintre care cel mai studiat și cu cele mai bune dovezi clinice este viteza unde de puls(PWV), respectiv viteza pe care o are unda de puls de la rădăcina aortei până la ramurile acesteia.

PWV se asociază în multiple studii cu hipertensiunea arterială, fiind considerată normală creșterea rigidității arteriale, în timp la hipertensivi. PWV este un predictor de mortalitate, atât la pacienții hipertensivi, cât și la nivel populațional, fiind cel mai bine validat dintre parametrii de rigiditate vasculară. Recomandările ghidurilor actuale cuprind efectuarea PWV femurocarotidian la pacienții hipertensivi, în cadrul evaluării afectării subclinice de organ, cu o limită de 10m/s(redușă de la 12m/s față de ghidul din 2007

Sunt considerați indicatori indirecți ai rigidității arteriale tensiunea arterială sistolică centrală(TAsAo) și indexul de augmentație aortic(AixAo), prin ei cuantificându-se fenomenul de reflexie arterială.

Creșterea TA centrală este strict legată de fluxul sangvin cerebral, cât și coronarian, influențând și apariția HVS, iar regresia HVS s-a corelat mai bine cu modificările TA centrală comparativ cu cea brahială(30). Un alt parametru indirect de rigiditate arterială, Aix s-a corelat cu prezența HVS atât la hipertensivi cât și la normotensivi(31), confirmând utilitatea parametrilor de rigiditate arterială în practica clinică.

CAPITOLUL 4

REMODELAREA ATRIULUI STÂNG

Remodelarea atriului stâng, ce are loc la mai multe niveluri- structurală, funcțională, electrică, metabolică, neurohormonală- pare a fi cheia de legătură între hipertensiune arterială

și fibrilație atrială. Termenul de remodelare atrială înseamnă de fapt adaptarea AS pentru a menține homeostazia în pofida existenței unor agenți externi stresori și depinde de durata și intensitatea acestor agenți. Ca și miocardul ventricular, miocardul atrial reacționează în condiții de stress prin forma unei suprîncărcări de volum sau de presiune, cu posibilitatea creșterii a funcției contractile până la un anumit nivel când funcția începe să scadă, acționând conform legii Frank-Starling. Relația cu VS, precum și statusul neuroendocrin al întregului

Noile metode ecografice de tipul Doppler tisular, cât și speckle tracking oferă date importante legate de funcția AS prin analiza deformării miocardice atriale. Aceste metode pot oferi cu acuratețe informații despre funcția globală și regională a AS. Avantajul utilizării tehnicii speckle tracking constă în faptul că este independentă de unghiul de interogare, comparativ cu metoda Doppler tisular, cu limita faptului că e necesară o calitate bună a imaginii și frame rate crescut. Curba de strain atrial urmărește cele trei faze ale funcției mecanice AS din ciclul cardiac, parametrii cei mai utilizați fiind PALS, PACS și timpul până la atingerea PALS. Studiul deformării miocardice pare să identifice pacienții cu disfuncție atrială înainte de apariția dilatării, fiind important astfel în detectarea afectării subclinice și monitorizarea atentă a acestor pacienți(32).

CAPITOLUL 5

CONSIDERENTE TERAPEUTICE ASUPRA HIPERTENSIUNII ARTERIALE ȘI FIBRILAȚIEI ATRIALE

5.1. Terapia antihipertensivă

Poate fi considerat că medicamentele antihipertensive au rol în prevenția FA, atât prin acțiunea lor de scădere tensională cât și prin alte mecanisme de tipul reversremodelării, combaterea efectelor angotensinei II sau mecanisme antiaritmice. Conceptul de “upstream therapy” se referă tocmai la viziunea asupra medicamentelor antihipertensive ca medicamente cu proprietăți antiaritmice, prin prevenția și chiar tratarea FA(33).

5.1.1.Blocantele sistemului angiotensină-renină(inhibitori de enzimă de conversie și blocanți de receptori tip 1 ai AT II)

Cele mai studiate medicamente antihipertensive ca efect preventiv asupra FA sunt blocantele sistemului angiotensina renina(IECA și sartanii). Există cinci metatanalize

mari((34)(35)(36)(37)(38) care arată beneficiul acestora asupra FA, atât în prevenție primară cât și în prevenție secundară, cu limita faptului că acestea provin din analiza unor studii ce nu vizau FA, iar beneficiile sunt asupra pacienților cu afectare structurală cardiacă, de tipul HVS sau disfuncție sistolică.

În concluzie, în ultimul ghid european de HTA din 2018 se recomandă tratamentul antihipertensiv cu blocați de SRAA în scopul reducerii apariției primului episod de FA, la pacienții cu HVS și risc cardiovascular crescut. Este subliniat faptul că blocații SRAA nu s-a dovedit a reduce recurența sau progresia FA.

5.1.2. Betablocante

Având în vedere că medicamentele ce blochează beta1receptorii sunt considerate antiaritmice(și apar în clasificarea Vaughan Williams) ar fi de așteptat ca ele să fie mai potente în menținerea ritmului sinusal, comparativ cu celelalte antihipertensive. Deși nu sunt indicate ca primă linie de medicație la pacienții hipertensivi, ele sunt recomandate la pacienții cu FA atât pentru controlul frecvenței cardiace, cât și pentru menținerea RS. E nevoie de mai multe studii pentru evaluarea proprietăților lor antiaritmice intrinseci la pacienții hipertensivi.

5.1.3. Blocantele canalelor de calciu

În mod ipotetic BCC pot aduce beneficii la nivelul dezechilibrelor calcice celulare, implicate în apariția FA și a remodelării atriilor indusă de tahicardie. Totuși, studiile au dovedit inferioritatea lor comparativ cu blocații SRAA în prevenția FA.

5.2. Prevenția tromboembolică

În ceea ce privește tratamentul anticoagulant, este bine cunoscut faptul că previne complicațiile tromboembolice precum accidental vascular cerebral ischemic și prelungește astfel supraviețuirea. Necesitatea anticoagulării unui pacient cu fibrilație atrială se stabilește în funcție de de riscul de evenimente tromboembolice și de cel de evenimente hemoragice , iar anticoagularea orală pe termen lung este necesară atunci când riscul tromboembolic îl depășește pe cel hemoragic, indiferent de durata aritmiei.

Au fost descrise mai multe scoruri de risc tromboembolic, dar recomandările actuale sunt de a folosi scorul de risc CHA₂DS₂vasc. Ghidul european de fibrilație atrială recomandă anticoagularea obligatorie pacienților cu scor CHA₂DS₂vasc mai mare sau egal cu 2 pentru

bărbați, respectiv mai mare sau egal cu 3 pentru femei. În cazul pacienților cu scor 1 pentru bărbați și 2 pentru femei, decizia de anticoagulare este individualizată, luând în calcul pe lângă riscul de accident vascular cerebral și cel de sângerare și preferința pacientului.

Riscul hemoragic trebuie apreciat în cazul fiecărui pacient, iar conform recomandărilor se preferă utilizarea HASBLED. Există și alte scoruri de risc hemoragic ce pot fi aplicate printre care ORBIT sau scorul ABC(vârsta, biomarkeri, istoric clinic). Unii factori de risc se suprapun, apărând atât în scorurile tromboembolice, cât și în cele de risc hemoragic, cei mai importanți fiind vârsta și AVC în antecedente. Chiar dacă riscul hemoragic este mare, dacă are recomandare de anticoagulare e recomandă menținerea tratamentului anticoagulant și identificarea factorilor ce pot fi tratați.

Warfarina și ceilalți antagoniști de vitamin K reprezintă primele anticoagulante utilizate la pacienții cu fibrilație atrială. Studiile au demonstrat că aceste medicamente reduc cu două treimi riscul de accident vascular cerebral ischemic și cu un sfert mortalitatea, comparativ cu aspirina sau placebo. Tratamentul cu antagoniști de vitamina K necesită monitorizare periodică prin dozare INR și ajustarea tratamentului astfel încât valoarea INR să fie menținută în intervalul terapeutic 2-3, administrarea lor fiind limitată de această fereastră terapeutică îngustă. Este de menționat faptul că antagoniștii de vitamina K reprezintă singurul tratament anticoagulant demonstrat a fi eficient la pacienții cu valvulopatii mitrale reumatismale și la cei cu proteze valvulare metalice. Principala problemă legată de warfarină este lipsa de complianță a pacienților.

Noile anticoagulante orale (dabigatran- inhibitor direct al trombinei, respectiv rivaroxaban, apixaban și edoxaban- inhibitori ai factorului Xa) reprezintă o alternativă la tratamentul cu antagoniști de vitamina K, utili în prevenția evenimentelor tromboembolice la pacienții cu fibrilație atrială. Aceste medicamente au un efect predictibil, nu necesită monitorizare periodică, iar dozele se modifică în funcție de clearance-ul la creatinină. Ele au rezolvat problema dozării INR-ului, pentru că nu necesită urmărirea vreunui timp de coagulare, dar sub rezerva unui cost mai ridicat.

5.3. Principii generale ale tratamentului antiaritmie

Controlul frecvenței cardiace face parte din strategia de tratament a pacienților cu fibrilație atrială, având efecte asupra simptomatologiei acestor pacienți.

În cazul pacienților cu fibrilație atrială nou instalată este necesară excluderea unor cauze secundare pentru frecvența cardiacă crescută de tipul dezechilibrelor electrolitice, anemiei, edemului pulmonar acut sau a tulburărilor endocrinologice.

Pentru controlul frecvenței cardiace pe termen lung, de primă intenție sunt beta-blocantele (bisoprolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol) datorită tolerabilității crescute indiferent de vârsta pacientului. Atunci când nu se poate obține controlul frecvenței cardiace și al simptomelor cu medicamente, se poate opta pentru ablația nodului atrio-ventricular și implantarea unui pacemaker de tip VVI(39).

.Cardioversia și menținerea ritmului sinusal face parte din strategia de tratament a pacienților cu fibrilație atrială, cu efecte în principal asupra simptomatologiei.

În acut, *cardioversia la ritm sinusal* se poate realiza farmacologic (cu medicamente antiaritmice) sau electric (prin șoc electric extern). Alegerea medicamentului antiaritmie potrivit pentru cardioversia fibrilației atriale depinde de boala cardiacă subiacentă.

În ceea ce privește strategia de control al ritmului pe termen lung, trebuie menționat faptul că eficacitatea medicamentelor antiaritmice în menținerea ritmului sinusal este modestă și că acestea mai degrabă reduc decât elimină recurența episoadelor de fibrilație atrială. Alegerea medicamentului antiaritmie trebuie să țină cont de patologia de fond(39)

CAPITOLUL 6

COMPLICAȚII ALE HIPERTENSIUNII ARTERIALE ȘI ALE FIBRILAȚIEI ATRIALE

Pacienții hipertensivi au risc crescut(independent de ceilalți factori) de accident vascular cerebral atât ischemic, cât și hemoragic. De asemenea, fibrilația atrială este responsabilă de aproximativ 30% din accidentele vasculare cerebrale. Riscul fibrilației atriale asociat hipertensiunii arteriale pentru evenimente cerebrale este greu de stabilit, pentru că în populațiile hipertensive studiate nu au fost separați cei cu aritmie față de cei fără aritmie.

În cazul pacienților diagnosticați cu FA(cu orice formă de FA) hipertensiunea crește riscul tromboembolic și hemoragic, dublând riscul de accident vascular cerebral(40)(41) Prevalența HTA pare să fie similară între pacienții cu FA simptomatică sau asimptomatică. (42)(43) Menținerea valorilor TA normale la pacienții hipertensivi este factorul cel mai important pentru prevenția evenimentelor cerebrale.

Studiile ce au inclus mulți pacienți în FA, anticoagulați, au arătat importanța controlului HTA pentru scăderea riscului hemoragic-HTA inoptim tratată și nu istoricul de HTA asociindu-se cu risc hemoragic crescut(44) Într-un studiu suedez de tip registru s-a demonstrat prin analiza datelor, că HTA a fost un factor independent de hemoragie intracraniană și sângerare majoră(45). HTA crește riscul de sângerare de 1.7-2.8ori printre pacienții anticoagulați.(46)

PARTEA SPECIALĂ

CAPITOLUL 7

PREMISE ȘI OBIECTIVE

Dezvoltarea fibrilației atriale la populația hipertensivă este asociată cu modificări intermediare subclinice în structura și funcția cordului. Remodelarea atriului stâng pare a fi principalul proces ce duce la apariția FA. Până la acest moment mecanismele exacte patogenice și fiziopatologice ale apariției fibrilației atriale sunt incomplet precizate, fiind necesară definirea unor factori predictori de apariție și recurență a fibrilației atriale.

Astfel, în lucrarea de față ne propunem să evaluăm prezența **unor noi markeri predictivi(clinici, electrici, ecocardiografici) în apariția fibrilației atriale paroxistice sau persistente**. Ne-am axat în mod special pe analiza ecocardiografică a atriului stâng, utilizând noi metode ecocardiografice, de tipul deformării miocardice sau ecocardiografia tridimensională, în scopul de a identifica cât mai precoce remodelarea atrială.

Obiectivele principale ale studiului au fost

- Definirea *unor parametri ecocardiografici structurali si funcționali atriali*, apreciați prin tehnici ecocardiografice noi, de tip deformare miocardică prin speckle tracking si ecocardiografie 3D
- Stabilirea unor noi predictori în apariția FA la hipertensivi, prin evaluarea *parametrilor de rigiditate vasculară*
- Analiza parametrilor electrici clasici și definirea unor noi *parametri electrici* în relație cu apariția FA
- Puterea de predicție pentru FA a *markerilor clasici biologici*

Obiectivele secundare

- Influența gradului HTA și controlului tensiional asupra FA
- Asocierea între HVS și FA
- Estimarea recurenței și a progresiei FA
- Dezvoltarea complicațiilor(pacienții cu risc înalt)

CAPITOLUL 8

MATERIAL ȘI METODĂ

8.1.Lotul de studiu

În studiul nostru au fost introduși în mod prospectiv pacienți hipertensivi ce s-au adresat clinicii noastre(Clinica de Cardiologie a Spitalului Clinic de Urgență București) în mod electiv în perioada 2012-2013 și 2015-2016. Pacienții se aflau în ritm sinusal la momentul includerii în studiu, fiind fie fără istoric de aritmie(*sublot HTN*), fie cu istoric recent de fibrilație atrială, paroxistică sau persistentă dar convertită la ritm sinusal(*sublot HTN și FA*), majoritatea prezentându-se pentru monitorizări ale ritmului cardiac sau MAATA.

Criteriile de includere în studiu au fost ca pacienții să fie hipertensivi, în ritm sinusal (cu istoric recent de FA sau fără istoric aritmic) și fără o altă patologie semnificativă.

Pentru includere în studiu a fost necesar ca prezența episodului de FA sau conversia la ritm sinusal să fie recentă, în ultima lună anterior includerii în studiu.

S-a încercat să se identifice pacienți hipertensivi fără alte comorbidități semnificative sau alte patologii ce ar fi putut influența apariția FA, considerându-se **criterii de excludere**:

-boală valvulară semnificativă

-pacienți cardiostimulați

-orice altă boala structurală cardiacă cunoscută, cu excepția HVS din cadrul cardiopatiei hipertensive

-boală renală cronică semnificativă(rata filtrării glomerulare sub 30ml/min/1.73mp)

-sarcina

-hipertensiune pulmonară severă

-boală tiroidiană

-pacienți cu afectare hematologică, renală, hepatică, pulmonară sau altă boală semnificativă clinic, precum și pacienții cu neoplazii

De asemenea în cazul pacienților tineri(vârstă sub 50 ani) sau în cazul celor cu suspiciune de altă cauză de HTA s-au exclus cauzele de HTA secundară(evaluare endocrinologică, ecografie abdominală, Doppler artere renale, polisomnografie).

Pacienții cu *compliance redusă sau cei ce au refuzat includerea* în studiu, nu au fost incluși. Au fost excluși și cei cu *fereastră ecografică dificilă*, având în vedere evaluarea ecocardiografică prin tehnici de strain/tridimensională pentru micoardul atrial, ce necesită imagini cu acuratețe mare.

Conform criteriilor de includere și excludere s-a format un lot de 108 pacienți hipertensivi, dintre care **67 de pacienți fără istoric de FA(sublotul HTN)** și **41 de pacienți cu istoric recent de FA(sublotul HTN și FA)**.

8.2. Metoda de studiu

8.2.1. Fișa de urmărire

S-a alcătuit o fișă de urmărire, ce a cuprins următoarele date despre *vârsta și sexul* pacientului, *date antropometrice(înălțime și greutate)*, *factori de risc cardiovasculari*, *tratamentul*, *debutul HTA*, *istoricul de fibrilație atrială*, *valorile tensiunii arteriale la fiecare vizită*, *frecvența cardiacă la fiecare vizită*.

8.2.2. Electrocardiograma de suprafață

Electrocardiograma cu 12 derivații s-a efectuat utilizând un aparat model CardioSoft MAC600 1.02(Genreal Electric), conform recomandărilor obișnuite. Conform criteriilor de includere în studiu, toți pacienții au fost în ritm sinusal. A fost analizată durata undei P(în derivația în care unda P era cel mai bine exprimată, în general în DIII) și notată SAS, prezența HVS(criterii de voltaj Sokolov Lyon, Cornell, R în avL și produs Cornell) și a modificărilor de fază terminală.

8.2.3. Evaluarea ecocardiografică transtoracică

Ecocardiografia transtoracică a fost efectuată la momentul includerii în studiu și la evaluarea de 12 luni, toți pacienții fiind în ritm sinusal. Investigația a fost realizată conform

recomandărilor în vigoare. Au fost utilizate două ecocardiografe, ambele General Electric, de tip Vivid: în perioada 2012-2013 Vivid 7, ulterior Vivid E9, iar datele au fost analizate offline pe stație de lucru Echopac.

Parametrii ecocardiografici obținuți au fost

- dimensiunea atriului stâng prin ecocardiografie bidimensională
- funcția atriului stâng prin metoda fazică volumetrică bidimensională
- mărimea și funcția atriului stâng apreciată prin ecocardiografie tridimensională
- funcția longitudinală a AS prin metoda speckle tracking
- dimensiunea atriului drept
- funcția atriului drept
- funcția longitudinală a atriului drept prin metoda speckle tracking
- dimensiunea ventriculului drept
- masa ventriculului stâng
- fracția de ejeție a ventriculului stâng
- funcția longitudinală a ventriculului stâng prin metoda speckle tracking
- patternul diastolic mitral
- viteze diastolice la nivelul inelului mitral septal și lateral prin Doppler tisular
- funcția sistolică a ventriculului drept apreciată prin modificarea sistolică a inelului tricuspidian(TAPSE) și prin viteza sistolică a inelului tricuspidian prin Doppler tisular(S')
- gradul regurgitării mitrale
- grasul regurgitării tricuspidiene
- presiunea sistolică estimată în artera pulmonară(PAPs)

Dimensiunea AS a cuprins atât măsurătorile diametrelor AS, cât și a volumului AS(Simpson). Toate valorile volumetrice au fost indexate la suprafața corporală

Au fost măsurate volume atriale în ferestrele apicale a4c și a2c în mai multe momente ale ciclului cardiac:.

- volumul maxim al AS(VASmax), măsurat chiar înainte de închiderea valvei mitrale, la sfârșitul sistolei ventriculare
- volumul minim al AS(VASmin), o dată cu complexul QRS pe ECG(telediastolic)
- volumul anterior contracției atriale(VASpreA), folosind ca marker unda P pe ECG

Funcția atriului stâng, evaluată prin metoda fazică volumetrică analizează prin parametrii ecocardiografici cele trei funcții ale AS

Tabel 2. Funcția fazică a atriului stâng

Funcția AS	Fracția de ejeție AS	Formulă
Funcția de rezervor	FE totală AS	$(VAS_{max}-VAS_{min})/VAS_{max}$
Funcția de conduct	FE pasivă AS	$(VAS_{max}-VAS_{preA})/VAS_{max}$
Funcția contractilă	FE activă AS	$(VAS_{preA}-VAS_{min})/VAS_{preA}$

VAS_{max}: volumul maxim al atriului stâng, VAS_{min}: volumul minim al atriului stâng, VAS_{preA}: volumul precontractie atrială atriului stâng, FE: fracția de ejeție, AS: atriul stâng

Parametrii calculați prin ecocardiografie 3D au fost *volumul maxim al AS tridimensional*(volmax3D), prin trasarea limitelor endocardice telesistolic și *volumul minim al AS tridimensional*(volmin3D) telediastolic. Pe baza acestor volume s-a calculat *fracția de ejeție totală 3D*(FE totală 3D) conform formulei (volmax3D-volmin3D)/volmax3D.

Funcția longitudinală a AS a fost evaluată prin metoda speckle tracking.

Parametrii de strain miocardic atrial analizați au fost

-*vârful sistolic maxim de strain*(PALS) ce aduce informații despre funcția de rezervor a atriului stâng

-*vârful contractil de strain*(PACS), important pentru aprecierea funcției contractile.

Dimensiunea atriului drept a fost apreciată prin măsurarea diametrului transvers și longitudinal al AD în fereastra apical 4c și pe baza maruatoarelor volumetrice -*volumul maxim AD*(VAD_{max} și *volumul minim AD*(VAD_{min}). Pe baza acestor volume am calculat *fracția de ejeție totală a AD*, conform formulei (VAD_{max}-VAD_{min})/VAD_{max}.

Funcția longitudinală a atriului drept a fost evaluată similar cu cea a AS, prin metoda speckle tracking. Am analizat *vârful maxim longitudinal de strain*(PALS AD) și *vârful contractil de strain*(PACSAD).

Evaluarea ecocardiografică a VS a cuprins

-*măsurarea diametrelor VS telediastolic*(VS_d), în fereastra PLAX, mod 2D

-*dimensiunea septului interventricular și a peretelui posterior telediastolic și telesistolic*(SIV_d, SIV_s, PP_d, PP_s) tot în fereastra PLAX, mod 2D

Pe baza acestor măsurători s-au calculat *grosimea parietală relativă*(GPR) și *masa ventriculului stâng prin metoda liniară*(Masa_{VS ln}), folosind următoarele formule

$$GPR=(SIV_d+PP_d)/VS_d$$

$$\text{MasaVSln}=0.8 (1.04 [\text{LVID}+\text{PWTd}+\text{SWTd}]^3-[\text{LVID}]^3)+0.6 \text{ g}$$

Masa ventriculului stâng a fost calculată și *prin metoda arie-lungime*, tot prin modul 2D. Valorile masei VS obținute prin ambele metode au fost indexate la BSA și la înălțime.

Funcția sistolică a VS a fost calculată pe baza formulei Simpson biplan, fiind făcute măsuratori ale volumelor telediastolic și telesistolic (*VTDVS* și *VTSVS*) în apical 4c și apical2c. *Fracția de ejeție a VS* se calculează prin formula $(\text{VTDVS}-\text{VTSVS})/\text{VTDVS}$.

Tot ca parametru al funcției sistolice a fost măsurat prin tehnica speckle tracking *strainul global al VS*.

8.2.4. Monitorizarea valorilor tensionale și a parametrilor de rigiditate arterială 24ore

Monitorizarea pentru 24 ore a valorilor tensiunii arteriale, precum și a parametrilor de rigiditate arterială au fost efectuate pe parcursul fiecărei vizite, folosind un dispozitiv oscilometric de tip Medexpert Arteriograph (TensioMed Hungary).

S-au evaluat *parametrii de rigiditate arterială*

- *velocitatea undei de puls la nivel aortic (PWVaortic)*, valoare medie pe 24 ore
- *tensiunea arterială sistolică centrală (aortică)*, calculată ca medie pe 24ore (*TASao*)
- *indexul de augmentație aortică*, valoare medie pe 24 ore (*AIX ao*)

Parametrii legați de tensiune arterială, măsurați prin monitorizarea pe 24 ore sunt

- *tensiunea arterială sistolică medie pe 24 ore (Tas24)*
- *tensiunea diastolică sistolică medie pe 24 ore (Tad24)*
- *presiunea pulsului ca valoare medie pe 24 ore (PP24)*
- *deviația standard a tensiunii arteriale sistolice pe 24 ore (SD)*
- *tensiunea sistolică medie pe perioada diurnă (TAsdiurn)*
- *tensiunea diastolică medie pe perioada diurnă (TAddiurn)*
- *tensiunea sistolică medie pe perioada nocturnă (TAsnoct)*
- *tensiunea diastolică medie pe perioada nocturnă (TAdnoct)*
- *statutul de dipper/nondipper*

Valorile medii sunt calculate ca media aritmetică a parametrilor respectivi.

8.2.5. Monitorizarea ritmului cardiac 24 ore

Monitorizarea ritmului cardiac a fost efectuată la fiecare vizită, obiectivul principal fiind detecția fibrilației atriale (ca prim episod sau recurență).

Parametrii obținuți au fost

- frecvența cardiacă medie(AVmedie)
- frecvența cardiacă minimă(AVmin)
- frecvența cardiacă maximă(AVmax)
- numărul absolut al extrasistolelor supraventriculare(ExSV)
- numărul absolut al extrasistolelor ventriculare(ExV)
- prezența și numărul episoadelor de tahicardie SV(TSV). Tahicardia supraventriculară se definește ca prezența a cel puțin 3 complexe SV consecutive, cu aspect regulat sau fiind vizibile unde atriale
- durata TSV, fiind considerată TSV susținută durată peste 30 secunde
- prezența fibrilației atriale

8.3. Analiza statistică a studiului

Prelucrarea statistică a datelor s-a realizat pe calculatorul personal, în PROGRAMUL SPSS 22.0 FOR WINDOWS.

Pentru parametri sau variabilele utilizate în această lucrare au fost prezentate valorile extreme, media și deviația standard, coeficientul de variație, eroarea standard, și a fost verificată ipoteza normalității. Diferențele între mediile variabilelor în cele două loturi s-a făcut cu ajutorul *t-test* sau analiza de varianță ANOVA. Pentru analiza evoluției diferiților parametri s-a utilizat *t* testul pentru măsurători repetate și testul post hoc Bonferroni pentru analiza pe diferite grupe de momente(inițial-6 luni, 6 luni-1 an, inițial-1an).

S-a considerat diferența semnificativă statistică valoarea $p < 0.05$.

Analiza de corelație între diferiți parametri s-a realizat prin calcularea indicelui de corelație Pearson(pentru variabile continue) sau Spearman(pentru variabile cu distribuție non normală). *Analiza de regresie logistică* este o aplicație statistică prin care se determină contribuția fiecăruia dintre mai mulți factori la apariția unui efect. Analiza multivariată permite determinarea contribuției independente a fiecăruia dintre acești factori de risc la apariția FA (numită efect sau variabilă dependentă).

Capacitatea discriminativă a parametrilor identificați a fost analizată prin calcularea *Sensibilității*(*Sn*) și a *Specificității*(*Sp*) exprimată grafic prin curba ROC.

CAPITOLUL 9

REZULTATE

9.1. Analiza descriptivă a loturilor de studiu

9.1.1. Caracteristici generale

Valoarea medie a vârstei a fost 57.26 ± 1.5 ani în lotul HTN și 68 ± 1.19 ani în lotul HTN și FA, cu o diferență semnificativă statistic ($F=24$, $p=0.001$).

Atât în rândul pacienților hipertensivi fără aritmie cât și în rândul celor cu FA proporția pacienților de sex feminin a fost statistic similară cu cea a pacienților de sex masculin, cele două subloturi de pacienți hipertensivi fiind statistic similare din punct de vedere al repartiției pe sexe HTN: 58.2% F vs. 41.8% M; HTN și FA : 51,2% F vs. 48.8% M ($\chi^2 = 0.50$; $p = 0.478$).

9.1.2. Factorii de risc cardiovasculari

Proporția de fumători și de foști fumători a fost mai mare în grupul HTN și FA, respectiv 24.4% pentru ambele statuturi de fumat, comparativ cu grupul HTA 19.4% și 17.9%, dar fără o diferență semnificativă statistică ($p=0.49$). Mai mult de jumătate dintre pacienți au prezentat istoric de dislipidemie, distribuția fiind similară între cele două loturi, 52.2% din HTN și 58.5% din lotul cu aritmie ($p=0.32$). Cât privește hiperglicemia, doar 20.9% dintre hipertensivi aveau istoric de hiperglicemie comparativ cu 22% dintre hipertensivii cu FA ($p=0.89$). Obezitatea definită ca IMC peste 30 kg/mp a fost prezentă mai frecvent în lotul HTN, dar fără o diferență semnificativă statistică (40.3% HTN și respectiv 34.1% HTN și FA, $p=0.72$), iar din împărțirea pe clase de obezitate aflăm că majoritatea în ambele grupuri au fost obezi stadiul 1 (23.9% față de 29.3%), cu un număr foarte mic de pacienți cu obezitate morbidă (1 pacient în fiecare grup, 1.5% HTN versus 2.4% HTN și FA). De asemenea, remarcăm numărul mic de pacienți normoponderali în ambele loturi (23.9% HTN față de 19% HTN și FA).

Din punct de vedere al cumulului factorilor de risc, pe lângă HTA, aceștia au variat între 0 și 4, cu ponderea cea mai mare în cadrul grupului HTN de 1 FR (31.3%), iar în grupul HTN și FA, 2 FR (48.8%).

9.1.3. Valorile tensionale și istoricul de HTA

Tabelul 3. Valorile tensionale și severitatea HTA

	HTN N=67	HTN și FA N=41	P
TA sistolică(mmHG)	148.23±2.3	143.93±2.44	NS
TA diastolică(mmHg)	86.61±1.81	81.39±2.04	NS
Presiunea pulsului (mmHG)	61±6.1	62.54±1.94	NS
AV(bpm)	74	66	NS
Clasa HTA			
HTA std1	16(23.9%)	4(9.8%)	NS
HTA std2	32(47.8%)	17(41.5%)	
HTA std3	19(28.4%)	20(48.8%)	
Istoricul HTA(luni)	40.4±6.4	62.2±9.2	P=0.04

Valorile sunt prezentate ca medie±deviație standard pentru datele numerice și respectiv valoare absolută (procent) pentru datele categoriale. N: numărul total de pacienți din lot; NS: nesemnificativ statistic ($p > 0.05$); HTA: hipertensiune arterială; TA: tensiune arterială; AV: alura ventriculară

Valorile tensionale sistolice și diastolice la momentul includerii în studiu precum și valorile **presiunii pulsului și AV** au fost similare între cele două grupuri, fără diferențe semnificative statistic(tabel 3).

Din punct de vedere al **istoricului hipertensiunii**, toți pacienții erau hipertensivi cunoscuți, fiind diagnosticați în medie în urmă cu 40.4±6.4luni în lotul HTN, comparativ cu 62.24±9.2 luni în lotul HTN și FA, fiind o diferență semnificativă statistic($p=0.049$).

Referitor la **severitatea HTA** se observă că majoritatea din lotul celor cu aritmie aparțin clasei 3 de HTA, iar majoritatea celor din lotul HTN aparțin clasei 2 de hipertensiune arterială.

9.1.4 Istoricul fibrilației atriale

Tabel4. Istoricul și tipul FA în lotul HTN și FA

	HTN și FA N=41
Tipul FA	
-FA paroxistică	14(34.1%)
-FA persistentă	27(65.9%)
Nr de episoade FA	2.78
-prim episod	22(50.5%)
-mai multe episoade	19(49.5%)
Debutul episodului actual	
-sub 7z	14(34.1%)
-peste 7z, dar in ultima lună	20(48.7%)
-peste o lună	7(17%)
Istoric FA(luni)	20.84

Valorile sunt prezentate ca medie±deviație standard pentru datele numerice și respectiv valoare absolută (procent) pentru datele categoriale.

Referitor la tipul aritmiei, *majoritatea(65.9%) au prezentat fibrilație atrială persistentă*, fiind necesară efectuarea conversiei la ritm sinusal. Restul de 34.1% din grupul cu aritmie au prezentat o formă paroxistică. Totuși, majoritatea pacienților aveau un debut al episodului de FA peste 7 zile, dar în ultima lună(51.2%).

9.1.5. Tratamentul antihipertensiv și controlul adecvat al tensiunii arteriale

Deși toți pacienții introduși în studiu erau anterior diagnosticați cu HTA 12% nu aveau nici un tratament antihipertensiv(13 pacienți).

Tratamentul sub formă de monoterapie a fost utilizat de 29.9% dintre pacienții din lotul de HTN și 19.5% din hipertensivii cu aritmie, tratamentul cu două antihipertensive a fost folosit majoritar în ambele loturi(40.3% în HTN și 39% în HTN și FA), iar numărul maxim de medicamente antihipertensive utilizat a fost de 5, fiind consemnat la 11.9% din HTN și 12.2%din HTN și FA.

Dintre clasele de antihipertensive, cele mai folosite în lotul cu aritmie au *fost inhibitorii de enzimă de conversie*. 41.3% din lotul HTN și 51.2% dintre cei cu HTN și FA se aflau sub tratament cu IECA($p=0.487$), iar 7.5% din primul lot și 12.2% din cei cu aritmie aveau tratament IECA maximal. *Betablocantele* au fost clasa cele mai utilizată de antihipertensive la pacienții din lotul HTN, 46.3% fiind tratați cu această clasa de antihipertensive, comparativ cu 43.9% din lotul HTN și FA($p=0.81$).

Utilizarea în tratament a unor medicamente sub formă de combinație antihipertensivă a fost întânită la 28.4% din grupul HTN și la 24.4% din grupul HTN și FA($p=0.46$).

Controlul valorilor TA, în funcție de TA msurată în cabinetul medicului, a fost întânită la 40.3% din HTN și 43.9%din HTN și FA, fără diferențe semnificative statistic($p=0.71$). Luând în considerare valorile tensionale înregistrate sub forma monitorizării pe 24 ore, s-a considerat HTA controlată terapeutic valoare TA sistolică medie sub 130mmHG și TA diastolică sub 80mmHg. Conform acestor limite, controlul terapeutic a fost prezent mai frecvent la hipertensivii fără aritmie 38.8% în HTN și 29.3% în HTN și FA, dar fără semnificație statistică($p=0.31$).

9.1.6 Tratamentul anticoagulant

2 pacienți(4.87%) din lotul HTN și FA nu se aflau în tratament anticoagulant la momentul înrolării în studiu. Dintre medicamentele anticoagulate folosite, 43.9% au optat

pentru **acenocumarol**(18 pacienți), restul preferând noile anticoagulante orale(NOAC). Dintre NOAC, 22%(9 pacienți) se aflau în tratament cu **Dabigatran**, 24.4% cu **Apixaban**(10 pacienți), 9.8%(4 pacienți) cu **Rivaroxaban**.

9.1.7. Tratamentul antiaritmie

Antiaritmicele cele mai frecvent utilizate în lotul HTN și FA au fost **amiodarona**, 43.9%(18 pacienți) și **betablocantele**, tot 43.9%(18pacienți) aflându-se în tratament cu aceste medicamente. **Sotalul** a fost recomandat pentru 9.8% dintre pacienți(4) și **Propafenona** pentru 31.7% (13 pacienți). Asocierea dintre **două antiaritmice** ca tratament de protecție pentru recurența FA a fost întâlnită în cazul a 14 pacienți(34.14%).

9.1.9. Variabilitatea tensiunii arteriale pe 24 ore

Tabel5. Valorile tensionale pe baza MAATA(medii 24ore, diurn, nocturn) si variabilitatea TA

	HTN N=67	HTN și FA N=41	P
TAs24 (mmHG)	136.66±1.99	138.49±2.82	NS
TAd24(mmHg)	77.97±1.59	77.66±2.04	NS
PP24(mmHg)	57.64±0.9	60.41±1.44	NS
SD TAs24	17.15±0.51	17.29±0.66	NS
TAsdiurn(mmHg)	140.65±2.16	141.63±2.9	NS
TAddiurn(mmHg)	81.71±1.67	80.73±2.22	NS
TAsnocturn(mmHg)	125.95±1.92	131.44±2.9	NS
TAdnocturn(mmHg)	69.83±1.52	72.51±1.95	NS
Dipper(%)	75%(50)	41.5%(17)	0.03

Valorile sunt prezentate ca ca medie±deviație standard pentru datele numerice și respectiv valoare absolută (procent) pentru datele categoriale. N: numărul total de pacienți din lot; NS: nesemnificativ statistic ($p > 0.05$);TAs: tensiunea arterială sistolică, TAd: tensiune arterială diastolică,SD:deviație standard

Valorile tensionale medii, diurn și nocturn pe baza MAATA sunt expuse în tabelul5. Singura diferență semnificativă statistic între cele două loturi a fost profilul de dipping.

Variabilitatea circadiană a arătat un **profil dipper** la 50 subiecți (75.%) din lotul HTN și respectiv la 17 subiecți 41.5 %) din lotul HTN și FA, cu diferență semnificativă($p=0.03$).

9.2.Analiza descriptivă și statistică a indicilor de rigiditate arterială

9.2.1.Tensiunea arterială sistolică centrală(aortică)- TasAo

Valoarea **tensiunii arteriale centrale** ca medie/24ore(TAsAo24) a avut o valoare medie de 133.54±2.19mmHG în lotul HTN, cu valoare medie similară în lotul HTN și FA (132.66±2.53mmHG) fără diferență nesemnificativă statistic între cele două loturi($p=0.26$).

Tabel 6. Corelații statistice ale TAsAo24 cu celelalte variabile

Parametru	Coeficient de corelație	P
Debut HTA	0.248	0.05
Stadiul HTA	0.25	0.04
VAS min/BSA	0.25	0.05
FE totală AS	-0.26	0.04
FE activă AS	-0.42	0.001
Masa liniară VS/BSA	0.61	0.07
E/Em	0.77	0.02

TAs Ao s-a corelat pozitiv u debutul HTA și stadiul HTA, volumul minim al AS, negativ cu parametri de funcție a AS-FE totală și FE activă AS. De asemenea au existat corelații pozitive semnificative statistic cu masa liniară indexată și cu disfuncția diastolică(vezi date statistice în tabel 6).

9.2.2. Velocitatea undei de puls la nivel aortic(PWVAo)

Valoarea **velocității undei de puls la nivel aortic(PWVAo)** identificată la pacienții din lotul HTN a fost similară cu valoarea celor din lotul HTN și FA, respectiv $9.19 \pm 0.22 \text{ m/s}$ și $9.78 \pm 0.28 \text{ m/s}$ fără corelație semnificativă statistic($p=0.1$).

Tabel 7. Corelații statistice ale PWVAo cu celelalte variabile

Parametru	Coeficient de corelație	P
Vârstă	0.28	0.03
Debut HTA	0.39	0.002
Stadiul HTA	0.34	0.007
Masa VS inițială/BSA	0.5	0.02
PACS AS 2c	-0.54	0.02
PALS AS 4c	-0.49	0.03
VS	0.46	0.004
TAPSE	-0.13	0.05
Colesterol total	0.44	0.05

Au existat corelații pozitive semnificative statistice ale PWVAo cu vârsta, debutul și severitatea HTA, disfuncția AS pe baza parametrilor de strain atrial (corelații negative cu PALS și PACS) precum și cu masa VS liniară indexată, cu diametrul VS și cu nivelul colesterolului total-vezi tabel7.

9.2.3. Indicele de augmentație aortic (AixAo)

Dintre parametrii de rigiditate arterială, **valoarea indexului de augmentație aortică (AixAo)** calculată ca valoare medie pe 24 ore, a fost crescută în grupul celor cu FA $36.14 \pm 1.5\%$ comparativ cu grupul HTN $28.59 \pm 1.87\%$, corelație semnificativă statistic ($p=0.006$).

S-a observat o corelație pozitivă moderată a AixAo *cu numărul factorilor de risc cardiovasculari*, ($r=0.302$, $p=0.055$) și *cu stadiul HTA* ($r=0.428$, $p=0.005$).

Tabel8. Corelații statistice ale AixAo cu celelalte variabile

Parametru	Coeficient de corelație	P
Număr FR cv	0.3	0.05
Debut HTA	0.42	0.05
VAS max/BSA	0.32	0.04
VAS preA/BSA	0.33	0.03
FE totală AS	-0.26	0.02
PACS AD	-0.29	0.001
VD	0.37	0.02
S tricuspidian	-0.34	0.05
E/Em	0.52	0.0006

Au existat corelații pozitive între AixAo și volumele AS maxim și preA, cu disfuncția AS pe baza FE totale AS, cu disfuncția diastolică, dimensiunea VD și corelații negative cu PACS AD și funcția VD pe baza S tricuspidian-vezi tabel8.

9.3. Analiza descriptivă și statistică a parametrilor ecocardiografici

9.3.1. Dimensiunea AS

Atât diametrele AS, cât și volumele fazice ale AS au avut diferențe semnificative statistice între cele două loturi, fiind mai mari în lotul HTN și FA (tabel 9 și 10).

Tabel 9. Diametrele AS

	HTN N=67	HTN și FA N=41	P
Diametru AS ant-pot(mm)	38.50±0.53	41.46±1.3	0.02
Diametru AS transversal(mm)	41.36±0.52	46.70±0.64	0.0001
Diametru AS longitudinal(mm)	50.59±0.73	58.57±1.18	0.0001

Valorile sunt prezentate ca ca medie±deviație standard, N: numărul total de pacienți din lot., AS: atriu stâng

Tabel10. Volumele atriului stâng, prin evaluare bidimensională

	HTN N=67	HTN și FA N=41	P
VASmax biplan 2D(ml)	65.81±2.62	94.67±3.93	<0.0001
VASmax biplan/BSA 2D(ml/mp)	34.82±1.22	49.3±2.35	<0.0001
VASmin biplan 2D(ml)	30.08±1.63	55.83±3.73	<0.0001
VASmin indexat 2D(ml/mp)	15.91±0.82	29.07±1.56	<0.0001
VASpreA biplan 2D(ml)	45.24±2.04	72.3±3.9	<0.0001
VASpreA biplan/BSA 2D(ml/mp)	23.93±0.92	37.65±1.81	<0.0001

Valorile sunt prezentate ca ca medie±deviație standard, N: numărul total de pacienți din lot;
NS: nesemnificativ statistic ($p > 0.05$); VASmax: volumul maxim al atriului stâng, VASmin:
volumul minim al atriului stâng, VASpreA: volumul precontractie atrială

9.3.3 Volumul atriului stâng(prin metoda tridimensională)

Tabel11. Volumele atriului stâng, prin evaluare tridimensională

	HTN N=67	HTN ȘI FA N=41	P
VASmax 3D	61.52±2.05	87.93±2.76	<0.0001
VASmax 3D/BSA	32.53±1.2	45.79±1.52	<0.0001
VASmin 3D	29.14±1.51	50.7±2.35	<0.0001
VASmin 3D/BSA	15.41±0.92	26.4±1.41	<0.0001

Valorile sunt prezentate ca ca medie±deviație standard, N: numărul total de pacienți din lot;
NS: nesemnificativ statistic ($p > 0.05$); VASmax: volumul maxim al atriului stâng, VASmin:
volumul minim al atriului stâng, VASpreA: volumul precontractie atrială

Au existat diferențe înalt semnificative statistic privind evaluarea volumelor 3D în cele două loturi-vezi tabel11.

Corelații statistice ale volumelor AS 3D cu celelalte variabile

Valoarea volumului AS maxim calculat prin metoda 3D s-a corelat cu următoarele variabile

-debut TA, corelație pozitivă, ($r=0.410$, $p=0.002$) în lotul HTN, fără semnificație statistică în lotul HTN și FA ($r=0.176$, $p=0.369$)

-stadiul HTA, corelație puternic pozitivă în ambele loturi, ($r=0.440$, $p < 0.0001$, respectiv $r=0.421$, $p < 0.0001$) în lotul HTN și HTN și FA

-numărul medicamentelor antihipertensive din tratament, corelație pozitivă ($r=0.373$, $p=0.005$) în lotul HTN și $r=0.250$, $p=0.039$ în lotul HTN și FA

-statutul de dipper, absența dippingului nocturn asociindu-se mai frecvent cu vol max AS 3D crescut ($r=0.249$, $p=0.05$), fără semnificație statistică în lotul HTN și FA ($r=0.249$, $p=0.201$)

-masa VS indexată la BSA, calculată prin ambele metode

-masa VS liniară indexată, corelație pozitivă, în lotul HTN ($r=0.358$, $p=0.027$) și fără semnificație statistică în lotul HTN și FA ($r=0.146$, $p=0.576$)

-masa VS prin metoda arie-lungime, corelație pozitivă ($r=0.406$, $p=0.012$) în lotul HTN și fără semnificație statistică în lotul HTN și FA ($r=0.323$, $p=0.207$)

-FE globala VS calculată prin metoda Simpson biplan, corelație negativă în ambele loturi, $r=-0.319$, $p=0.017$ în lotul HTN și $r=-0.503$, $p=0.01$ în lotul HTN și FA

-volumele fazice AS indexate

-vol AS max/BSA, corelație puternică pozitivă ($r=0.744$, $p < 0.0001$) în lotul HTN și ($r=0.498$, $p=0.007$) în lotul hTn și FA

-vol AS min/BSA, corelație puternică pozitivă ($r=0.684$, $p < 0.0001$) în lotul HTN, ($r=0.475$, $p=0.012$) în lotul HTN și FA

-vol AS preA/BSA, corelație puternică pozitivă ($r=0.652$, $p < 0.0001$) în lotul HTN, $r=0.500$, $p=0.007$ în lotul HTN și FA

-componentele fracției de ejeție AS

-FE totala AS, corelație negativă, ($r=-0.427$, $p=0.001$) în lotul HTN, fără semnificație statistică în lotul HTN și FA ($r=-0.287$, $p=0.146$)

-FE activă AS, corelație puternică negativă ($r=-0.493$, $p < 0.0001$) în lotul HTN, fără semnificație statistică în lotul HTN și FA ($r=-0.243$, $p=0.222$)

-volumele maxim și minim ale AD indexate

-vol max AD/BSA, corelație pozitivă în amele loturi, creșterea volumului AD asociindu-se mai frecvent cu creșterea vol max AS 3D($r=0.514$, $p<0.0001$) în lotul HTN și $r=0.486$, $p=0.01$ în lotul HTN și FA

-vol min AD/BSA, corelație pozitivă, creșterea vol min AD indexat asociindu-se mai frecvent cu vol max AS 3D crescut($r=0.446$, $p=0.001$) în lotul HTN și ($r=0.379$, $p=0.05$) în lotul HTN și FA

-PACS AS calculat în apical 2c, corelație negativă ($r=-0.362$, $p=0.042$) în lotul HTN, fără corelație semnificativă statistic în HTN și FA($r=-0.100$, $p=0.770$)

-PACS AS calculat în apical 4c, corelație negativă, ($r=-0.395$, $p=0.042$) în lotul HTN și FA, fără semnificație statistică în lotul HTN($r=-0.250$, $p=0.13$)

9.3.4. .Frația de ejeție a atriului stâng(bidimensional si tridimensional)

Tabelul12.Frația de ejeție a atriului stâng(și componentele ei), evaluare bidimensională și tridimensională

	HTN N=67	HTN și FA N=41	P
FEAS activa BIPLAN 2D(%)	38.54±1.72	28.55±2.2	0.001
FEAS pasivă BIPLAN 2D(%)	31.15±1.56	25.15±2.1	0.029
FEAS globala BIPLAN 2D(%)	55.98±1.4	43.52±2.42	<0.0001
FEAS globala 3D(%)	52.36±2.09	38.33±5.2	0.005

*Valorile sunt prezentate ca medie±deviație standard, N: numărul total de pacienți din lot;
NS: ne semnificativ statistic ($p > 0.05$);FEAS: fracția de ejeție a atriului stâng*

În cele două loturi au existat diferențe semnificative statistic între toate componentele fracției de ejeție a AS(activă, pasivă și globală) precum și FE globală calculată 3D-tabel12.

9.3.5. Dimensiunea AD

Dimensiunea AD, atât pe baza diametrelor, a ariei și a volumelor AD a negprstat diferențe înalt semnificative statistic între cele două loturi-vezi tabel13.

Tabelul13.Diametrul, aria și volumul atriului drept

	HTN N=67	HTN ȘI FA N=67	P
Diametru AD transversal(mm)	36.08±0.69	41±0.76	p<0.0001
Diametru AD longitudinal(mm)	48.19±0.76	53.64±0.83	p<0.0001
Arie AD(cmp)	15.18±0.38	20.21±0.59	p<0.0001
Vol AD max(ml)	39.39±1.49	60.77±2.98	p<0.0001
Vol AD min(ml)	15.52±0.85	31.44±1.95	p<0.0001

Valorile sunt prezentate ca medie±deviație standard, N: numărul total de pacienți din lot;
NS: AD: atriu drept, vol max: volum maxim, vol min: volum minim

9.3.6. Frația de ejeție a AD

Frația de ejeție a AD cu valoare medie de 60.86% în lotul HTN a variat între 40.91% și 79.31%. În lotul HTN și FA valoarea medie a fost de 48.67%, variind între 29.63% și 68.89%. Diferența valorilor medii a FE AD între cele două loturi a fost înalt semnificativă statistic, F=40.6, p<0.0001

9.3.7. Funcția longitudinală atrială

Tabelul14.Strainul longitudinal și contractil atrial(pentru ambele atrii)

	HTN N=67	HTN și FA N=41	P
PALS AS 4c(%)	25.51±0.92	15.12±0.78	< 0.0001
PALS AS 2c(%)	23.61±1.31	13.44±1.41	< 0.0001
PACS AS 4c(%)	13.68±0.59	7.26±0.60	< 0.0001
PACS AS 2c(%)	14.22±0.54	8.26±0.70	< 0.0001
PALS AD(%)	28.04±1.19	18.07±1.06	0.002
PACS AD(%)	14.09±1.01	9.4±0.47	< 0.0001

Valorile sunt prezentate ca medie±deviație standard, N: numărul total de pacienți din lot;
NS: nesemnificativ statistic (p > 0.05); PALS vârș strainul maxim longitudinal, PACS vârș strainul Contractil

Valorile medii peak-strainului longitudinal AS evaluate în incidențele apical 4 camere și apical 2 camere și a peak-strainului de contracție al AS evaluate în incidența apical 4c și apical 2c au fost mai mari în lotul HTN, cu o diferență înalt semnificativă statistic.

Valorile medii ale peak-strainului longitudinal și de contracție ale AD sunt statistic semnificativ mai mici în lotul HTN și FA față de valorile peak-strain măsurate la pacienții din lotul HTN(F=10.38, p=0.002).

Corelații statistice ale PALS

Tabel15. Corelații între PALS și alte variabile

Parametru	Coeфициent de corelație	P
Vârstă	-0.3	0.01
Debut HTA	-0.28	0.02
Dipper	-0.28	0.03
indice Cornell	-0.34	0.005
PWVAo	-0.38	0.001
AixAo	-0.36	0.009
Hb	-0.29	0.01
VAS max 3D	-0.33	0.03
VAS min 3D	-0.44	0.003
FE AS totală 3D	0.21	0.04
VAS AD max/BSA	-0.46	0.0001
VAS AD min/BSA	-0.47	0.0001
FE totală AD	0.35	0.0006

Observăm astfel, corelații bune între PALS vârstă, debutul și severitatea HTA, statutul de dipper, cu indicii de rigiditate arterială PWVAo și AixAo, volumele 3D ale AS și fracția totală 3D, volumele AD indexate și FE totală AD, cu parametrii de HVS electric-indicele Cornell și cu valoarea Hb.

Corelații statistice ale PACS

Au existat corelații bune între PACS AS și istoricul de HTA, indicele Cornell, indicii de rigiditate arterială-PWVAo, toate componentele fracției de ejecție AS, volumele AS 3D, volumele AD și FE totală AD, dimensiunea VD și PAPs(tabel 16).

Tabel16. Corelații între PACS și alte variabile

Parametru	Coeficient de corelație	P
debut TA	-0.27	0.02
indice Cornell	-0.30	0.01
VD	-0.35	0.006
PAPs	-0.34	0.008
PWVAo	-0.54	0.0001
FE totală AS	0.63	0.0001
FE activă AS	0.43	0.0001
FE pasivă AS	0.68	0.0001
VAS max 3D	-0.58	0.0001
VAS min 3D	-0.62	0.0001
FE AS totală 3D	0.69	0.001
VAS AD max/BSA	-0.57	0.0001
VAS min AD/BSA	-0.59	0.0001
FE totală AD	0.42	0.001

9.3.8. Dimensiunea și funcția VS

Tabel17. Dimensiunea VS, masa VS și funcția sistolică VS(FE și strainul total longitudinal)

	HTN N=67	HTN și FA N=41	P
Diametru ant-post VS(mm)	46.12±0.59	48.22±0.74	0.03
SIVd(mm)	11.11±0.18	11.46±0.21	NS
PPd(mm)	10.7±0.18	11.16±0.23	NS
Masă VS liniară(g)	209.99±10.73	233.05±12.81	NS
Masă VS liniară/BSA(g/mp)	109.87±4.21	120.78±6.83	NS
Masă VS arie-lungime(g)	194.03±6.97	220.17±7.08	0.016
MasăVSarie-lungime/BSA(g/mp)	95.36±2.79	108.19±3.44	0.008
Grosime relativă	0.45±0.11	0.45±0.14	NS
VTDVS biplan(ml)	85.65±2.42	90.66±3.11	NS
VTSVS biplan(ml)	33.67±1.14	37.92±1.56	0.028
FEVS globală biplan(%)	60.75±0.57	58.44±0.79	0.02
Strain longit VS(%)	-18.85±0.31	-17.71±0.35	0.022

Valorile sunt prezentate ca medie±deviație standard, N: numărul total de pacienți din lot;
 NS: nesemnificativ statistic ($p > 0.05$); VS: ventricul stâng, SIV: sept interventricular, PP: perete posterior,
 BSA: suprafață corporală, VTDVS: volum telediastolic al ventriculului stâng, VTSVS: volum telesistolic
 al ventriculului stâng, FE: fracție de ejeție

Dintre parametri VS analizați, s-au înregistrat diferențe semnificativ statistice între cele două loturi pentru dianetrul VS, volumul telesistolic al VS, FE globala Simpson bipla, strainul longitudinal al VS și masa VS calculată prin metoda arie-lungime-vezi tabel17.

9.3.9.Funcția diastolică

Tabel 18. Funcția diastolică a ventriculului stâng

	HTN N=67	HTN și FA N=41	P
Unda E(m/s)	0.69±0.21	1.28±0.45	NS
Unda A(m/s)	0.76±0.022	0.68±0.05	NS
Raport E/A	0.9±0.02	1.8±0.51	NS
Unda E's(m/s)	0.08±0.1	0.73±0.02	NS
Unda E'l(m/s)	0.26±0.14	0.10±0.004	NS
Raport E/E's	9.84±0.59	9.74±0.68	NS
Raport E/E'l	7.75±0.70	7.73±1.59	NS
Raport E/E'm	8.45±0.62	8.2±0.93	NS
Unda A's(m/s)	0.10±0.002	0.08±0.004	0.0001
Unda A'l(m/s)	0.10±0.003	0.08±0.004	0.002

Valorile sunt prezentate ca medie±deviație standard, N: numărul total de pacienți din lot;
NS: nesemnificativ statistic ($p > 0.05$);

Singurele diferențe statistice între cele două loturi, privind funcția diastolică au fost înregistrate pentru unda A's și unda A'l-vezi tabel 18.

9.4 Analiza descriptivă și statistică a parametrilor electrici

9.4.1.Analiza parametrilor ECG

Supraîncărcarea atrială stângă pe ECG apare în lotul HTN la 20.89% din pacienți(14 pacienți), iar în lotul HTN și FA la 34.14 % din pacienții(14 pacienți), fără semnificație statistică($F=2.13$, $p=0.24$).

Valorile medii **ale indicelui Sokolov-Lyon** au fost mai mari în lotul HTN și FA, cu o diferență la limita semnificație statistice($F=3.72$, $p=0.05$). *HVS pe baza criteriilor Sokolov Lyon a apărut în cazul a doi pacienți din lotul HTN și FA(4.8%) și un pacient în lotul HTN(1.4%)*.

Nu s-au consemnat variații semnificative statistice ale valorilor medii ale **amplitudinii undei R în avL** între cele două loturi($F=1.38$, $p=0.241$). *HVS apreciată pe baza amplitudinii undei R în derivația avL de peste 11mm s-a obiectivat în cazul unui pacient din lotul HTN și FA(2.4%)*.

Valorile medii ale **indicelui Cornell** nu au fost diferite semnificativ statistic în cele două loturi ($F=3.35$, $p=0.07$). Pe baza indicelui Cornell s-a identificat HVS pe ECG la 3 pacienți din lotul HTN (4.4%) și 3 pacienți în lotul HTN și FA (7.2%).

Valoarea **produsului Cornell** a fost mai mare în lotul HTN și FA (1548.1 ± 209.02 față de 1160 ± 60.5), cu o diferență semnificativă statistic ($F=4.1$, $p=0.023$). Un singur pacient din lotul HTN și FA a prezentat HVS pe baza acestui criteriu (2.4% din întreg lotul).

9.4.2. Analiza parametrilor obținuți din monitorizarea ritmului 24 ore

9.4.2.1. Date privind alura ventriculară și aritmia extrasistolică

Valorile medii ale **AV medie** au fost mai mari în lotul HTN, cu diferență semnificativă statistic (71.04 ± 1.25 bpm față de 66.63 ± 1.4 bpm, $p=0.025$). Valorile medii ale AV minim și maxim (din monitorizarea timp de 24 ore) nu au fost diferite statistic între loturi, menținându-se valori mai crescute în lotul HTN.

Majoritatea pacienților din ambele loturi au prezentat un număr mic de **extrasistole supraventriculare (ESSV)** pe monitorizarea ritmului timp de 24 ore, 92.5% din lotul HTN și 75.6% din lotul HTN și FA având sub 500 ESSV/24ore. În lotul HTN 4.5% din pacienți au avut între 500 și 1000 ESSV și 3% între 1000 și 2000 ESSV, fără a exista pacienți cu peste 2000 ESSV/24ore. În lotul HTN și FA, 12.2% au prezentat 500-1000 ESSV/24ore, 4.9% între 1000-2000 ESSV/24ore și 7.3% peste 2000 ESSV/24ore. Diferența între cele două loturi este semnificativă statistic, $p=0.045$.

În cele două loturi, majoritatea pacienților au prezentat sub 500 **extrasistole ventriculare (ESV)** pe monitorizarea ritmului pe 24 ore, 96.7% în lotul HTN (58 pacienți) și 92.3% (36 pacienți) în lotul HTN și FA. 3.3% (2 pacienți) au prezentat peste 2000 EV în lotul HTN, în timp ce în lotul HTN și FA 7.7% (3) au avut între 500 și 1000 de EV, fără pacienți cu peste 2000 EV în acest lot. Diferența între cele două loturi a fost la limita semnificației statistice, $p=0.051$.

9.4.2.2. Tahicardia supraventriculară și fibrilația atrială

Dintre pacienții care au avut **tahicardie supraventriculară** surprinsă pe monitorizarea Holter ECG/24ore, în lotul HTN 4.5% (3 pacienți) au avut un episod de TSV și 9% (6 pacienți) 2 episoade de TSV, restul de 86.6% fără TSV. În lotul HTN și FA 10.2% (11 pacienți) au

prezentat un episod de TSV, 9.3%(10) 2 episoade de TSV, 1.9%(2) 3 episoade de TSV și 0.9%(un pacient) 4 episoade de TSV. Restul, 77.8% din lotul HTN și FA nu au prezentat nici un episod de TSV. Diferența între cele două loturi a fost semnificativă statistic($p=0.015$).

În lotul HTN, toți pacienții au prezentat TSV nesusținută(9 pacienți), iar în lotul HTN și FA, 95.7% au prezentat TSV nesusținută(22) și 4.3% TSV susținută, cu durată peste 30 secunde(1 pacient).

LA vizita inițială 1 pacienți din lotul HTN reprezentând 1.4% au prezentat **fibrilație atrială(FA)** pe monitorizarea de 24 ore a ritmului și 4 pacienți reprezentând 9.8% din lotul HTN și FA au avut recurență de FA. Diferența între cele două loturi nu a fost semnificativă statistic($p=0.28$).

9.5. Analiza descriptivă și statistică a parametrilor biologici

Tabel 19. Parametri biologici

	HTN N=67	HTN și FA N=41	P
Hb(g/dl)	13.6±0.12	12.8±0.29	0.011
Creat(mg/dL)	0.91±0.16	0.95±0.22	NS
RFG(ml/min/1.73mp)	88±2.7	76±2.3	NS
Acid uric(mg/dL)	5.61±0.48	5.94±0.67	NS
Potasemie(mEq/L)	4.51±0.06	4.17±0.09	0.002
Sodemie (mEq/L)	140.58±0.33	140.44±0.40	NS
Glicemie(mg/dl)	94.4±1.48	101.41±2.03	0.005
HbA1c(%)	6.04±0.15	5.87±0.16	NS
Colesterol total(mg/dl)	222.49±5.38	182.29±9.46	<0.0001
Trigliceride(mg/dl)	146.92±7.77	130.91±9.13	NS
TSH(mIU/L)	1.70±0.06	1.76±0.13	NS
PCR(mg/dl)	3.48±0.75	7.99±1.16	0.002

Valorile sunt prezentate ca medie±deviație standard, N: numărul total de pacienți din lot;
NS: nesemnificativ statistic ($p > 0.05$), Hb: hemoglobină, creat: creatinină, RFG: rata filtrării glomerulare,
HbA1c: hemoglobina glicozilată, TSH: hormonul hipofizar tireostimulator, PCR: proteina C reactivă

Dintre parametri biologici analizați, valorile Hb, ale potasemiei, ale glicemiei, colesterolului total și ale PCR au înregistrat diferențe semnificative statistic între cele două loturi-vezi tabel.

Valorile PCR au variat între 5mg/dL și 15mgdl în lotul HTN și între 1.7mg/dl și 15,g/dl în lotul HTN și FA. Valorile medii au fost mai mari în lotul HTN și FA, cu o diferență semnificativă statistic, $F=11.585$, $p=0.002$.

9.6.Evoluția parametrilor în timp(urmărire)

Urmărirea a fost efectuată prin două vizite, la 6 luni(52pacienți) și la 1an(41pacienți).

9.6.1.Evoluția tensiunii arteriale

Valorile TA sistolice(măsurate a momentul vizitei) urmărite pe parcursul unui an(la momentul înrolării, la 6 luni și la 1 an) au scăzut inițial dela 148mmH la 140.48mmHg, urmate de o creștere ușoară la 142.96mmHG, în lotul HTN, fără diferențe semnificative statistic($t=0.33$, $p=0.52$). În lotul HTN și FA se observă o scădere inițială la 6 luni, de la 143.9mmHg la 136.78mmHG , menținându-se în paltou la 1 an(136.1mmHg), de asemenea fără diferențe semnificative statistic, ($t=0.57$, $p=0.57$).

Evoluția pentru valorile TA sistolice înregistrate ca valoare medie pe 24 ore a fost similară în cele două loturi, evoluând printr-o scădere inițială de la 136.66mmHg la 135.8mmHg în lotul HTN și de la 138.41mmHg la 131.08mmHg în lotul HTN și FA, ulterior cu o creștere ușoară, dar fără semnificație statistică($t=0.86$, $p=0.39$ și $t=1.3$, $p=0.2$)

Valorile TA diastolice(măsurate la momentul vizitei) în dinamică este similară în ambele loturi, înregistrând o scădere inițială de la 86.6mmHg la 78.74mmHg în lotul HTN și de la 81.39mmHg la 74.57mmHg în lotul HTN și FA, ulterior crescând la 78.61mmHg în lotul HTN și la 75.57mmHG în lotul HTN și FA, fără semnificație statistică($t=1.6$, $p=0.11$ și $t=0.16$, $p=0.18$).

Valorile TA diastolice ca valoare medie pe 24 ore a avut o evoluție diferită în cele două loturi. În lotul HTN evoluția a fost în platou la 6 luni de la 79.97mmhg la 79.77mmHg la 6 luni, apoi cu o scădere la 72.82mmHg, fără semnificație statistică($t=1.6$, $p=0.11$). În lotul HTN și FA scăderea a fost liniară, dar tot fără semnificație statistică($t=0.16$, $p=0.87$).

Controlul valorilor tensionale(pe baza MAATA) a fost obținut la 38.8% la înrolare în lotul HTN, cu o creștere ușoară a ponderei de pacienți cu valori TA optime la 44.4% la 6 luni și 46.2% la 1an. Evoluția în lotul HTN și FA a fost similară, cu o creștere mai importantă pe parcursul urmării, controlul adecvat al TA crescând ca pondere de la 29.3% la 45.7%(la 6 luni) și la 51.3% (la 1 an).

9.6.2. Evoluția parametrilor de rigiditate arterială

Nu au existat diferențe semnificative statistic privind evoluția parametrilor de rigiditatea rterială în ele două loturi, pe perioada de urmărire Evoluția în funcție de HTA

necontrolată terapeutic a evidențiat diferențe semnificative statistic ale AixAo24 și ale PWVAo24 în lotul HTN și FA.

Tabel 20. Evoluția parametrilor de rigiditate arterială în fiecare lot ca subanaliză a pacienților cu valori TA necontrolate terapeutic

	HTN			HTN și FA		
	T0	T1	P	T0	T1	P
TasAo24(mmHg)	146.25±21.6	143±3.83	NS	155.33±34.31	148.67±12.09	NS
AixAo24(%)	44.1±11.34	39±4.16	NS	30.86±8.77	33.76±8.96	0.049
PWVAo24(m/s)	10.86±1.2	11.5±0.17	NS	9±1.37	10.2±1.3	0.053

Valorile sunt prezentate ca medie±deviație standard, N: numărul total de pacienți din lot; NS: nesemnificativ statistic ($p > 0.05$), TasAo: tensiunea sistolică centrală, AixAo: indicele de augmentație aortic, PWVAo: viteza undei de puls

9.6.3. Evoluția parametrilor ecocardiografici la 1 an

9.6.3.1. Evoluția masei VS

Masa VS indexată, calculată prin metoda arie-lungime a evoluat diferit în cele două loturi la 1an, cu scăderea valorii în lotul HTN de la 99.57g/mp la 93.72g/mp și cu creșterea valorii de la 107.05g/m la 109.5g/mp în lotul HTN și FA, fără diferențe semnificative statistic.

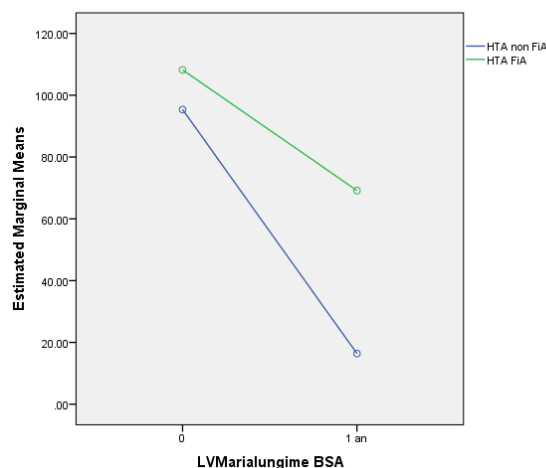


Figura 1. Reprezentarea grafică a evoluției masei VS indexată la suprafața corporală la 1 an

9.6.3.2.Evoluția volumelor fazice ale AS

Tabel 21. Evoluția volumelor fazice ale atriului stâng la 1 an

	HTN			HTN și FA		
	T0	T1	P	T0	T1	P
VASmax/BSA(ml/mp)	37.83±4.96	41.3±7.11	NS	45.85±8.71	41.02±4.6	NS
VASmin/BSA(ml/mp)	18.2±2.28	21.48±4.27	NS	26.94±5.92	21.28±6.36	NS
VASpreA/BSA(ml/mp)	27.05±3.98	30.01±3.58	NS	36.64±9.05	37.49±8.81	NS

Valorile sunt prezentate ca medie±deviație standard, N: numărul total de pacienți din lot; NS: nesemnificativ statistic ($p > 0.05$), Vol max: volumul maxim, Vol min: volumul minim, Vol preA: volumul precontractie atrială, AS: atriul stâng, BSA: suprafață corporală

Evoluția volumelor AS nu a înregistrat diferențe semnificativ statistic în cele două loturi-vezi tabel21.

9.6.3.3.Evoluția fracției de ejeție a atriului stâng

Tabel 22. Evoluția fracției de ejeție a atriului stâng la 1 an

	HTN			HTN și FA		
	T0	T1	P	T0	T1	P
FE totală AS(%)	29.18±5.41	28.44±6.56	NS	23.54±6.86	22.87±6.02	NS
FE activă AS(%)	19.53±5.84	17.69±6.84	NS	14.66±8.22	14.19±6.86	NS
FE pasivă AS(%)	16.77±6.97	15.4±5.67	NS	11.97±3.89	11.1±3.6	NS

Valorile sunt prezentate ca medie±deviație standard, N: numărul total de pacienți din lot; NS: nesemnificativ statistic ($p > 0.05$), FE fracție de ejeție, AS atriul stâng

Nici componentele fracției de ejeție ale AS nu au înregistrat diferențe semnificative pe perioada de urmărire, față de înrolare în cele două loturi-vezi tabel22.

9.6.3.4.Evoluția parametrilor de strain atrial stâng

Valoarea PALS AS calculată în incidența apical 4c a scăzut de la 23.63% la 22.69% în lotul HTN ca evoluție la 1 an, fără semnificație statistică. În lotul HTN și FA se observă o scădere la limita semnificației statistice a PALS AS de la 15.85% la 13.65% la 1 an($p=0.05$).

Valoarea PALS AS calculată în incidența apical 2c a înregistrat o evoluție în platou în lotul HTN, iar în lotul HTN și FA o scădere de la 13.2% la 12.85%, fără diferențe semnificative statistic.

Evoluția valorii PACS AS în incidența apical 4c a fost în platou în lotul HTN și în scădere de la 9.38% la 6.9% în lotul HTN și FA, diferență semnificativă statistic în acest lot($p=0.04$).

Valoarea PACS AS în incidența apical 2c a scăzut în lotul HTN de la 13.43% la 11.67% la 1 an, diferența la limita semnificației statistice($p=0.05$), iar în lotul HTN și FA a rămas constantă.

9.6.3.5.Evoluția parametrilor atriului stâng evaluați tridimensional

Tabel 23. Evoluția volumelor atriului stâng și a fracției de ejeție a atriului stâng, evaluate prin metoda tridimensională

	HTN			HTN și FA		
	T0	T1	P	T0	T1	P
VASmax3D(ml)	58.07±4.48	60.85±6.35	NS	85.09±3.76	74.18±5.75	0.05
VASmin3D(ml)	27.14±3.16	26.5±4.14	NS	47.45±4.19	42.36±4.3	NS
FE globala 3D(%)	54.2±3.3	56.41±2.65	NS	41.8±6.09	43.25±3.71	NS

Valorile sunt prezentate ca medie±deviație standard, N: numărul total de pacienți din lot; NS: nesemnificativ statistic ($p > 0.05$), VAS volumul atriului stâng max maxim, min minim, 3D tridimensional

Nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistice în evoluția volumelor AS 3D în cele două loturi.

9.6.4.Evoluția comparativă la 1 an între pacienții cu fibrilație atrială paroxistică și cei cu fibrilație atrială persistentă

Parametrii de rigiditate arterială au evoluat diferit la 1 an în funcție de tipul FA la momentul înrolării în studiu. În cazul pacienților cu FA paroxistică s-a observat o scădere a AixAo(valoare medie pe 24 ore) la 1 an de la 34.77% la 32.05%, în timp ce valoarea a rămas relativ constantă în cazul celor cu FA persistentă, fără semnificație statistică.

Valoarea PWVAo(valoare medie pe 24 ore) a rămas constantă în cazul pacienților cu FA paroxistică(9.8m/s) la 1 an, fără semnificație statistică. S-a observat o creștere a PWV Ao dela 9.4m/s la 10.2% la 1 an pentru pacienții cu FA persistentă, diferență la limita semnificației statistice, $p=0.06$.

Masa VS calculată prin metoda arie-lungime, indexată la BSA a scăzut de la 105.24g/mp la 102.12g/mp la 1 an în grupul celor cu FA paroxistică și a crescut de la

107.96g/mp la 113.19g/mp în cazul celor cu FA persistentă, diferențe fără semnificație statistică.

Fracția de ejeție a VS, calculată prin metoda Simpson biplan a variat similar în grupul pacienților cu FA paroxistică și FA persistentă, prin scădere la 1 an de la 60.57% la 57.14% pentru cei cu FA paroxistică($p=0.07$) și scădere de la 56.92% la 53.14% pentru cei cu FA persistentă($p=0.073$)

9.6.5. Apariția fibrilației atriale(de novo sau recurențe) pe perioada de urmărire

Fibrilația atrială a fost obiectivată pe perioada de urmărire fie pe baza monitorizării *Holter eCG/24ore(forme asimptomatice)*, fie sub *forma spitalizării(forme simptomatice)*. În lotul HTN au fost în total detectate 4 episoade de fibrilație atrială de novo, dintre care trei asimptomatice, detectate pe monitorizarea ritmului 24ore și unul ca spitalizare. În lotul HTN și FA, majoritatea recurențelor au fost simptomatice. În total în acest lot au fost detectate 14 recurențe de FA, dintre care 4 asimptomatice(Holter ECG/24ore) și 10 simptomatice, ca respitalizări.

Fibrilația atrială a fost detectată pe baza monitorizării ritmului 24 ore la 3 pacienți din lotul HTN și la 4 pacienții din lotul HTN și FA pe parcursul unui an. În lotul HTN, un singur pacient a prezentat FA pe Holter eCG la momentul înrolării(1.4% din lot), un pacient (3.5% din lotul urmărit la 6 luni) la vizita de 6 luni și un pacient(5.5% din lotul urmărit la 1 an) la vizita de 1 an. În lotul HTN și FA 3 pacienți(7.3%) au prezentat FA asimptomatică la momentul înrolării și încă un pacient la vizita de 6 luni(4.1% din lotul urmărit), fără detecție FA pe Holter ECG/24ore în lotul urmărit la 1an.

Fibrilația atrială simptomatică, sub forma prezentării la spital, a apărut într-un singur caz în lotul HTN și la 10 pacienți din lotul HTN și FA, sub forma recurențelor. Analiza factorilor ce influențează apariția fibrilației atriale simptomatice a fost efectuată prin utilizarea unui test statistic nonparametric Mann Whitney pentru loturi independente.

Tabel24. Analiza factorilor ce influențează apariția fibrilației atriale simptomatice

	Fără FA	FA	P
VASmax/BSA(ml/mp)	42.15±2.65	49.75±4.11	0.048
VASmin/BSA(ml/mp)	22.48±2.18	28.54±3.7	0.038
VASpreA/BSA(ml/mp)	31.97±2.31	40.3±3.55	0.035
FE totale AS(%)	27.51±4.6	21.12±6.23	0.035
FE activă AS(%)	18.2±5.2	16.23±6.2	0.05
VASmax3D(ml)	72.51±4.23	84.3±4.3	0.042
PACS AS(%)	9.7±0.9	8.2±1.1	0.04
PALS AS(%)	18.4±1.1	15.2±1.4	0.05

Valorile sunt prezentate ca medie±deviație standard, N: numărul total de pacienți din lot; NS: nesemnificativ statistic ($p > 0.05$), VAS volumul atriului stâng, max maxim, min minim, preA precontrație atrială3D tridimensional, FE fracție de ejecție, AS atriul stâng, PALS peakstrain maxim longitudinal, PACS peak strain contractil

9.6.6. Complicații

Tabel 25. Complicațiile apărute în cele două loturi pe perioada urmăririi

	HTN	HTN și FA
Spitalizări FA	5.5%(1)	43%(10)
Spitalizări HTA	11%(2)	4.3%(1)
Evoluție FA permanentă	0	12.9%(3)
Ev.tromboembolice	0	4/3%(1)
Hemoragii	0	4.3%(1)
Deces cardiovascular	0	0
Deces non cardiovascular	0	4.3%(1)
Alte		
• distiroidie	0	8.6%(2)
• stimulare cardiacă	0	4.3%(1)
• demență	0	4.3%(1)
• ablație FA	0	8.6%(2)
• occluder AAS	0	4.3%(1)
• -radv medicație	11%(2)	0

FA fibrilație atrială, HTA hiperensiune arterială, AAS auicului atriului stâng, Ev evenimente

Au prezentat complicații pe perioada urmăririi 5 pacienți din lotul HTN și 18 pacienți din lotul HTN și FA. Cele mai multe complicații au fost secundare spitalizărilor FA sub forma recurențelor(10 pacienți). Doi pacienți în lotul HTN și 1 pacient în lotul HTN și FA au necesitat respitalizare pentru salt hipertensiv. Trei pacienți din lotul HTN și FA au evoluat spre forma de fibrilație atrială permanentă. Evenimentele tromboembolice și cele hemoragice au apărut doar în lotul HTN și FA(un pacient). S-a înregistrat un singur deces, de cauză noncardiovasculară, în lotul HTN și FA. De asemenea, în lotul HTN și FA doi pacienți au dezvoltat distiroidie, unul a necesitat cardiostimulare permanentă, doi au fost tratați de FA prin ablație și izolare de vene pulmonare, pentru un pacient s-a optat pentru implantare de occluder în auriculul stâng și un pacient a dezvoltat demență formă medie. Reacția adversă la medicamente antihipertensive a fost consemnată în cazul a doi pacienți din lotul HTN.

Având în vedere numărul redus de evenimente, nu s-au putut analiza corelațiile statistice între complicații și restul parametrilor(cu excepția spitalizărilor legate de FA ce au fost prezentate separat în cadrul analizei FA simptomatice).

9.7. Predictorii pentru apariția FA la pacienții hipertensivi

Dintre parametrii analizați între cele două loturi(electrici, ecocardiografici, rigiditate arterială, biologici) următorii au fost predictorii ai fibrilației atriale:

1.Vârsta este un model de predicție cu o putere de discriminare medie, AUC=0.757. Pe baza valorii index J(Youden) s-a stabilit ca valoare cut-off vârsta de peste 60ani. Sensibilitatea utilizării acestui criteriu este de 85.37% și specificitatea de 58.21%. Intervalul de încredere pentru valoarea cut=off variază între 58 și 71bpm.

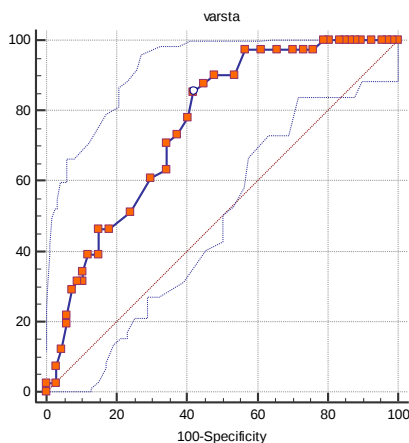


Figura2. Curba ROC a modelului de predicție a apariției fibrilației atriale pe baza vârstei

2. Volumul precontractie atrială al atrului stâng(VAS preA) este un predictor de apariție a FA cu capacitate de discriminare bună, $AUC=0.867$. Valoarea limită inferioară a CI(95%) de aproximativ 0.79 indică o capacitate de discriminare cel puțin bună a bolii. Pe baza valorii index J(Youden) s-a stabilit ca valoare cut-off peste 30.84. Sensibilitatea utilizării acestui criteriu este de 72.50% și specificitate de 89.23%. Intervalul de încredere pentru valoarea cut-off variază între 29.39 și 37.42.

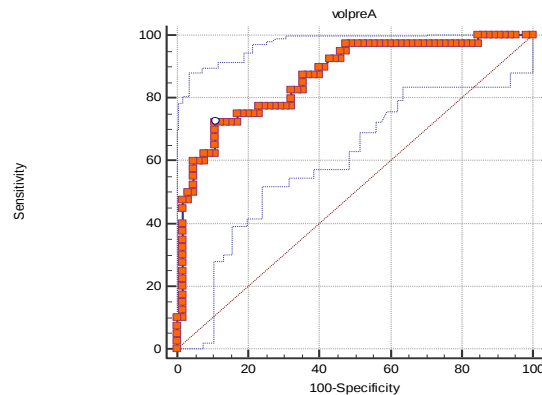


Figura3. Curba ROC a modelului de predicție a apariției fibrilației atriale pe baza volumului precontractie atrială a atrului stâng

3. Peak strainul de contracție al atrului stâng(PACS) reprezintă un model bun de predicție al apariției FA, cu valoare $AUC=0.867$. Pe baza valorii index J(Youden) s-a stabilit ca valoare cut-off sub 8.7%. Sensibilitatea utilizării acestui criteriu este de 72.22% și specificitate de 86.15%. Intervalul de încredere pentru valoarea cut-off variază între 7.8 și 11.4.

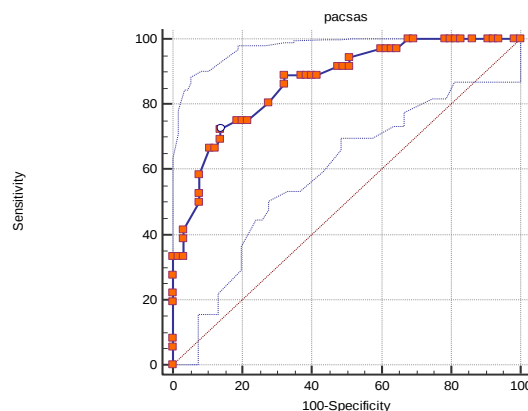


Figura4. Curba ROC a modelului de predicție a apariției fibrilației atriale pe baza peakstrainului de contracție al atrului stâng

4. **Peak strainul longitudinal maxim al atrului stâng(PALS)** reprezintă un model bun de predicție al apariției FA, cu valoare AUC de 0.885. Valoarea inferioară a CI(95%) de aproximativ 0.81 indică o capacitate de discriminare foarte bună a bolii. PE baza valorii index J(Youden) s-a stabilit ca valoare cut-off sub 19. Sensibilitatea utilizării acestui criteriu este de 86.11% și specificitate 76.92%. Intervalul de confidență variază între 13 și 21.9%.

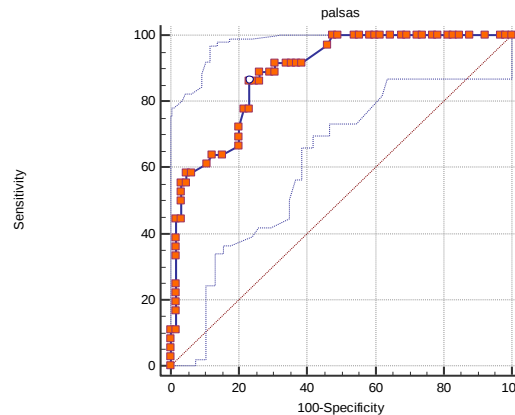


Figura5.Curba ROC a modelului de predicție a apariției fibrilației atriale pe baza peakstrainului maxim longitudinal al atrului stâng

9.8.Reproductibilitatea studiului

Reproductibilitatea în acest studiu a fost bună, cu indici K moderați și valori semnificative statistice.

CAPITOLUL 10

DISCUȚII

10.1.Aspecte ce rezultă din evaluarea ecocardiografică

10.1.1.Dimensiunea și funcția AS

Remodelarea AS, cuantificată cel mai bine pe baza IRM ca grad de fibroză, poate fi apreciată ecocardiografic pe baza dilatării AS. Printre cei mai validați parametri ai AS se numără volumul maxim AS indexat la suprafața corporală, cu implicații prognostice semnificative în multiple patologii.(47)(48)(49) În lucrarea de față, dimensiunea AS apreciată pe baza diametrelor și a volumelor fazice(volumul maxim , volumul minim și volumul precontractie atrială) au fost crescute în lotul HTN și FA, cu diferențe semnificativ statistice în cazul tuturor acestor parametri.Acest lucru poate fi pus pe seama faptului că în lotul HTN și

FA, exista un istoric mai vechi al HTA, o prezență mai frecventă a stadiilor avansate ale HTA și un control mai slab al valorilor TA, dar și faptului că o dată cu apariția FA remodelarea AS este accentuată, creându-se un cerc vicios prin recurențe frecvente și perpetuarea aritmiei. ***Volumul precontractie atrială s-a dovedit a fi predictor de apariție a FA, cu o sensibilitate de 72.50% și o specificitate de 89.23%, fiind singurul parametru legat de dimensiunea AS cu putere predictivă de apariție a FA.*** Deși era de așteptat ca afectarea funcției contractile AS, apreciată indirect prin volumul de contracție al AS să poată să diferențieze pacienții cu FA dintre pacienții hipertensivi, nu am mai identificat alte studii care să comunice valoarea predictivă a FA a volumului precontractie AS.

În ultimii ani au apărut multiple studii imagistice ce s-au axat pe funcția atriului stâng,. Toate funcțiile AS pot fi evaluate ecocardiografic, pe parcursul unui ciclu cardiac, prin metoda fazică volumetrică. În primele etape ale HTA crește funcția contractilă, cu scăderea celorlalte două funcții, ulterior în evoluție toate funcțiile AS vor fi alterate.(50) Afectarea funcțională a AS este diferită în fibrilație atrială. Toate funcțiile atriale sunt sever alterate comparativ cu normotensivi, chiar și în formele cu fibrilație atrială paroxistică.(51)(52) De aceea ne-am propus prin acest studiu analiza separată a celor trei funcții ale AS la pacienții hipertensivi cu FA comparativ cu cei fără aritmie. ***Toate componentele fracției de ejeție atriale au fost mai scăzute în lotul HTN și FA, comparativ cu lotul HTN, cu afectarea cea mai importantă a funcției de rezervor, pe baza fracției de ejeție globale a AS, cu diferență înalt semnificativ statistic între cele două loturi(valoare de 55.98% în lotul hTN comparativ cu 43.52% în lotul HTN și FA), valori similare cu cele relatate în literatură.*** De asemenea, există descrisă o diferență între fibrilația atrială paroxistică și cei cu fibrilație atrială cronică, cu afectarea mai severă a funcției de rezervor și a remodelării atriale prin fibroză la pacienții cu forme cronice de FA(53).

Noile progrese în ecocardiografie au crescut gradul de acuratețe în estimarea anatomică a cavităților cardiace. Volumele AS măsurate prin ***metoda 3D*** sunt similare cu cele estimate de IRM și CT, corelații mai bune comparativ cu evaluările bidimensionale și variație intra și interobservator mai mici. Există mai multe studii care au validat valorile normale ale volumelor maxim AS 3D (între 15 și 41 ml/mp) și volumul minim AS 3D indexat(între 5 și 19 ml/mp) și FE AS 3D(între 45 și 79%).(54)(55)(56) În studiul efectuat de Schaaf, parametrii volumetrici ai AS calculați prin ecocardiografie 3D au fost predictorii mai buni de apariției a

FA față de evaluarea bidimensională.(57) De asemenea, fenomenul de reversremodelare a AS poate fi urmărit cu mai multă acuratețe prin evaluarea ecocord 3D. ***În studiul nostru, volumele AS 3 D indexate în cele două loturi au fost diferite statistic, cu valoare medie a vol max 3D indexat de 32.5ml/mp în lotul hTN și respectiv 45.79ml/mp în lotul HTN și FA($p < 0.0001$) și valori medii ale vol min 3D indexate de 15.4ml/mp și respectiv 26.4ml/mp, valori similare cu cele comunicate în literatură. În cazul nostru, valorile 3D atât ale volumelor AS cât și a FE AS, au fost mai mici comparativ cu cele calculate prin metoda clasică 2D, cu o evoluție liniară a acestora.*** Deși au existat corelații bune cu istoricul de HTA, numărul de medicamente utilizat, statutul de dipper, HVS(atât ecocardiografic prin masa VS, cât și electric pe baza indicelui Cornell și Sokolov Lyon) nu au existat corelații semnificative statistic cu funcția diastolică și nu s-au dovedit a fi predictori de apariție a FA.

Noile tehnice ecocardiografice, de tipul ***speckle tracking***, utilizate inițial doar pentru studiul funcției miocardice VS, au fost introduse din 2006 și în aprecierea funcției atrului stâng. Avantajul acestei metode este analiza fiecărei componente a funcției atriale la o rezoluție temporală bună raportată la momentul ciclului cardiac, cu condiția unei ferestre ecocardiografice optime(miocardul atrial fiind subțire. Cel mai bine validat este strainul atrial longitudinal(PALS)-componenta pozitivă maximă măsurată la sfârșitul sistolei ventriculare, ce s-a corelat mai bine decât strainul contractil(PACS)cu datele prognostice. În mod surprinzător, alterarea funcției AS apare chiar și la pacienții cu forme incipiente de HTA, fără dilatarea AS și fără afectare a funcției diastolice, putând fi utilizat în detecția formelor sublinice ale bolii. În timpul FA, strainul atrial contractil nu mai poate fi măsurat, iar funcțiile de conduct și de rezervor atriale sunt afectate. Într-un studiu, condus de Disalvo măsurarea strainului atrial(valoarea maximă din timpul sistolei ventriculare) a fost cel mai fidel parametru ecocardiografic pentru detecția recurenței fibrilației atriale în cazul pacienților cu un prim episod de FA, fără boală structurală asociată(58). ***În lucrarea de față, parametrii de deformare miocardică analizați-atât PALS, cât și PACS, s-au dovedit a fi buni preditori de apariție a fibrilației atriale. Sensibilitatea și specificitatea PACSAS pentru predicția FA au fost de 72.22% și respectiv 86.15%, cu un raport de 5 la 1 între șansa de a prezenta sau nu boala pentru aceeeși valoare a testului. În cazul PALS AS, sensibilitatea a fost mai mare, de 86.11%, cu o specificitate de 76.92%, cu o capacitate mai bună de a identifica hipertensivii fără risc de FA(valoare predictivă de 91%). În ambele loturi de***

hipertensivi, valorile medii ale PALS și PACS măsurate în incidențe apical 4 c și apical 2c au fost mai scăzute comparativ cu valorile normale, rezultate similare cu cele din literatură.

Corelațiile statistice ale parametrilor de strain atrial au fost atât cu vechimea HTA, cât și cu statutul de dipper și indici de rigiditate arterială (PWVAo, Aix-valori medii pe 24 ore), iar dintre parametrii electricsi cu indicele Cornell, o afectare mai severă de tipul HVS asociindu-se mai frecvent cu strain atrial alterat.

10.1.2. Masa VS

Hipertrofia ventriculară stângă reprezintă un răspuns exagerat de adaptare la suprasarcina de presiune și aduce un risc cardiovascular important pacientului hipertensiv, astfel încât unul din scopurile terapeutice îl reprezintă și regresia masei VS. Valorile tensionale necontrolate, în special TA sistolică au fost puse în legătură cu HVS, dar există și alți factori, inclusiv genetici care influențează apariția HVS. ***În cele două loturi de hipertensivi analizate în această lucrare, masa VS calculată prin două metode și indexată la BSA a fost crescută, cu o diferență semnificativă statistic în cazul metodei arie-lungime ($p=0.008$), 95.36g/mp în lotul HTN și 108.19g/mp în lotul HTN și FA. Evoluția către HVS concentrică sau remodelare concentrică (pe baza grosimii relative) a fost similară în cele două loturi-64.3% în lotul HTN și 63.6% în lotul HTN și FA.*** De asemenea, în loturile studiate au existat corelații ale masei VS cu valorile tensionale sistolice și diastolice medii pe 24 ore, fără influență semnificativă statistic a variabilității tensionale. Similar cu datele din literatură au existat corelații ale masei VS cu indicii de rigiditate arterială (PWV Ao și tensiunea centrală), sugerând o afectare vasculară mai importantă a hipertensivilor cu masă VS crescută. În studiul CARDIOSYS condus de Verdecchia, 2482 de pacienți hipertensivi fără alte patologii semnificative au fost urmăritți timp de 16 ani. Singurii predictorii de apariția ai FA în cazul acestor pacienți au fost vârsta și masa VS (ambele cu $p<0.0001$), pentru fiecare creștere cu 1 SD a masei VS, riscul FA a crescut de 1.2 ori. (23) În lucrarea de față, masa VS nu s-a dovedit a fi predictor de apariția FA, probabil și datorită limitelor studiului (număr mic de pacienți și urmărire doar 1 an). Totuși, analiza unor subgrupuri de pacienți în funcție de tipul FA a arătat o evoluție diferită la 1 an, astfel încât pacienții cu FA paroxistică au evoluat prin scăderea masei VS de la 105.2g/mp la 102.1g/mp, în timp ce în cazul pacienților hipertensivi cu istoric recent de FA persistentă masa VS a crescut de la 107.9 g/mp la 113 g/mp. Explicația variației diferite în cazul acestor subgrupuri este legată de controlul mai slab

tensional în cazul pacienților cu FA persistentă, dar și prin alte elemente, precum indici de rigiditate mai crescuți în acest subgrup (creșterea valorii PWVAo la 1 an comparativ cu valori staționare a PWVAo în subgrupul cu FA paroxistică).

10.2. Aspecte ce rezultă din evaluarea parametrilor de rigiditate arterială

Ațiunea factorilor de risc cardiovasculari în timp, asupra sistemului vascular duce la rigidizarea arterelor, ulterior apărând complicațiile macroscopice cardiovasculare. Posibilitatea măsurării noninvazive a unor indici de rigiditate arterială a reprezentat un real progres. Standardul de aur dintre acești markeri este reprezentat de viteza unde de puls (PWV), ce s-a dovedit a fi un bun predictor cardiovascular. Relația dintre fibrilația atrială și rigiditatea arterială este incomplet cunoscută. Există unele studii care au arătat legătura între ateroscleroza sistemică și apariția FA. Rigiditatea arterială, apreciată prin PWVAo influențează și remodelarea AS, corelându-se cu diametrul AS. FA ar putea fi considerată astfel legătura dintre rigiditatea arterială și AVC, într-un studiu de 310 pacienți demonstrându-se corelația puternică între diametrul AS și PWV Ao, independent de alți factori. (59).

În studiul nostru, așa cum ne-am așteptat, au existat corelații între toți markerii de rigiditate arterială și istoricul HTA, precum și cu gradul de severitate al acestuia în ambele loturi de hipertensivi. Corelațiile s-au menținut și în raport cu funcția atriului stâng exprimată atât prin volum (asociere între TA centrală și volumul min AS și între AixAo și toate componentele volumetrice și pe baza fracțiilor de ejeție AS), cât și prin strainul AS, dintre care cele mai importante între PWVAo și ambele componente analizate ale strainului AS, dar fără diferențe semnificative statistice între cele două loturi de hipertensivi. Creșterea valorii TAs centrale duce la supraîncărcarea presională a VS și în timp la HVS, existând corelații importante și în lucrarea de față între masa ventriculului stâng și funcția diastolică, exprimată prin raportul E/E' și valorile TAs aortice (ca valoare medie pe 24 ore). Analiza AixAo (valoare medie pe 24 ore) a adus rezultate similare analizei TasAo, acești doi markeri fiind indicatori indirecti ai rigidității arteriale, prin fenomenul de amplificare a unde de puls. Deși în unele studii, PWVAo a fost mai mare la pacienții hipertensivi cu FA, comparativ cu hipertensivii fără aritmie, în studiul nostru diferențele nu au fost semnificative. AixAo a fost singurul dintre parametrii de rigiditate arterială care a avut valori cu diferențe semnificative statistice

între cele două loturi($p=0.006$), fiind mai mare în lotul cu fibrilație atrială. Nu am găsit date din literatură ce au studiat relația dintre AixAo și fibrilația atrială.

Evoluția la un an de urmărire a fost similară, cu scăderea valorilor tuturor indicatorilor de rigiditate, scădere explicată printr-un control mai bun al valorilor tensionale. Analiza separată a hipertensivilor necontrolați optim terapeutic(la care au persistat la 1 an valori sistolice peste 130mmHG pe baza monitorizării pe 24 ore sau valori diastolice peste 80mmHg) a arătat o creștere a Aix și a PWV, creștere semnificativă statistic în lotul HTN și FA. Rezultatele au fost similare cu cele din literatură, un control mai bun al valorilor tensionale prin intervenții terapeutice asociindu-se cu valori mai mici ale indicilor de rigiditate arterială, acești indici putând contribui la monitorizarea riscului global cardiovascular.

După cum am precizat anterior, legătura între HTA, fibrilația atrială și rigiditatea arterială este greu de stabilit. Într-un studiu efectuat pe 853 pacienți hipertensivi netratați, rigiditatea arterială s-a dovedit a fi un predictor puternic de apariție a FA independent de vârstă, de presiunea pulsului ca valoare medie pe 24 ore și de diametrul AS.(60) ***În studiul nostru, deși au existat corelații statistice bune între parametrii ecocardiografici(legate de AS, funcție diastolică și HVS) și ambele loturi de hipertensivi, AixAo a fost singurul indicator cu valori diferite statistic între cele două loturi, dar fără putere predictivă pentru FA.*** Datele neconcludente din literatură pot fi puse pe seama designului neuniform al studiilor, diferențele între controlul tensional precum și medicamentele antihipertensive utilizate, precum și a măsurătorilor arteriografice efectuate prin diferite metode și aparate(oscilometrice, tonometrice sau piezoelectrice). În lucrarea de față a fost utilizat un aparat de tip Arteriograph, cu posibilitatea monitorizării a indicilor de rigiditate pe 24 ore.

10.3.Aspecte ce rezultă din evaluarea electrică a pacienților hipertensivi cu sau fără istoric de fibrilație atrială

Electrocardiograma este un instrument util de screening de afectare cardiacă la pacienții hipertensivi, intrând în recomandările de evaluare inițială a acestora. Cum adaptarea cordului la HTA se face prin hipertrofia acestuia, prin ECG se poate urmări evoluția către HVS, prin diferite criterii de voltaj. HVS este un bun predictor pentru evenimente cardiovasculare, fiind asociat atât cu apariția fibrilației atriale, cât și cu evenimente

cardiovasculare de tipul AVC(61)(în studiile Framingham, ARIC)(62)(63), ducând în timp la modificări morfologice severe de tipul fibrozei miocardice.

Atfel și în lucrarea de față am încercat să identificăm prezența criteriilor de voltaj pe baza mai multor scoruri și a supraîncărcării atriale stângi și dacă existența acestor modificări pot prezice apariția FA la hipertensivi. În studiul MESA subiecții care au dezvoltat FA au avut o prevalență mai mare a HVS pe baza ECG de la înrolare(prezența a 6 criterii de voltaj din 11 analizate) și pe baza masei crescute VS la IRM cardiac, dar relația nu s-a menținut după ajustarea în funcție factorii de risc. După ajustarea în funcție de factorii de risc cardiovasculari, doar 3 din criteriile HVS pe baza ECG s-au corelat cu apariția FA-indicele Sokolov Lyon, produsul de voltaj Sokolov Lyon și scorul Perugia(64). În studiul nostru, prezența HVS pe baza ECG a fost scăzută confirmând prevalența mică comunicată în literatură. Doar 4.8% din lotul HTN și FA(2 pacienți) și 1.4% din lotul HTN(1 pacient) au prezentat HVS pe baza criteriilor Sokolov Lyon, 7.3% din lotul HTN și FA(3 pacienți) și 4.4% din lotul HTN(3 pacienți) pe baza criteriilor de voltaj Cornell, iar HVS apreciată pe baza amplitudinii undei R în derivația avL a fost prezentă doar în lotul HTN și FA, 2.4%(un singur pacient). ***Indicele Sokolov Lyon a avut o diferență la limita semnificației statistice(ca valoare absolută), între cele două loturi analizate, valoare de 23.95 mm în lotul HTN și FA și 21.99mm în lotul HTN(p=0.05) și produsul Cornell a fost mai mare în lotul HTNși FA, cu o diferență semnificativă statistic.***

Este binecunoscut faptul că HTA se asociază cu tulburări de ritm, atât cu aritmii supraventriculare, cât și ventriculare ***Tahicardia supraventriculară***, ce apare chiar sub forma unor pase scurte(20-50 complexe) crește riscul de FA și de AVC criptogenic. În studiul ASSERT 2580 de pacienți, fără istoric de FA, de peste 65 ani, cu implant recent de stimulator cardiac sau defibrilator au fost urmăriți timp de 3 luni, în acest timp detectându-se 10.1% tahiaritmii atriale subclinice. Aceste tahicardii supraventriculare cu frecvență crescută(peste 140bpm) s-u asociat cu evenimente cardiovasculare importante, cu FA($p<0.001$) și AVC ischemic sau alt eveniment embolic periferic după ajustarea factorilor de risc($p=0.0008$).(65) Studiul EMBRACE efectuat pe o populație de pacienți cu AVC criptogenic sau AIT recent, cu un scor CHADS2 de aproximativ 3, monitorizați din punct de vedere al ritmului cardiac timp de 30 zile printr-o centură cu electrozi la nivelul toracelui a demonstrat că numărul extrasistolelor supravnetriculare a fost un predictor independent de FA sublinică.(24) În

lucrarea de față, numărul extrasistolelor supraventriculare a fost mai mare în lotul HTN și FA, cu o diferență semnificativă statistic. Tahicardia supraventriculară a fost obiectivată la 14.4% din pacienții în lotul HTN și la 22.8% în lotul HTN și FA, cei din lotul HTN și FA prezentând mai multe episoade de tahicardie supraventriculară (până la 4 episoade pe 24 ore). Doar în lotul HTN și FA s-au identificat episoade de TSV susținută (4.3%). ***Deși au existat aceste diferențe în cele două loturi de hipertensivi, ESSV și TSV nu s-au dovedit a fi predictori de apariție a FA.***

Monitorizarea ritmului la pacienții hipertensivi este importantă, având în vedere că 35% din FA sunt asimptomatice și riscul tromboembolic este același, indiferent de prezența simptomelor. ***În cazul pacienților noștri pe înregistrarea Holter ECG/24ore fibrilația atrială a apărut la 4.5 % din lotul HTN și 9,8% în lotul HTN și FA, fără semnificație statistică.***

10.4. Aspecte ce rezultă din evaluarea parametrilor biologici

Multiple studii au evidențiat relația ***între markerii biologici inflamatori*** și prezența fibrilației atriale. Dintre acești markeri, cel mai bine validat este proteina C reactivă, parametru urmărit și în studiul nostru. PCR este un marker inflamator sintetizat în ficat ca răspuns la citokinele inflamatorii. Nivelul plasmatic al PCR este crescut în cazul pacienților cu FA, fapt dovedit și în studiul nostru (valoare mai mare în lotul HTN și FA cu 4.41pg/dl față de lotul HTN, $p=0.002$). Datele relevă de asemenea, că nivelul PCR este mai mare la pacienții cu FA persistentă, comparativ cu cei cu FA paroxistică(66). Valori crescute ale PCR circulante sunt întâlnite după conversia electrică și postablație(67)(68). În studiul CHS, nivelul PCR la înrolarea a 5806 pacienți a fost mai crescut în cazul celor cu FA, și pe parcursul urmăririi pe aproximativ 7 ani –a dovedit a fi un predictor puternic de apariție a FA(HR de 1.24 pentru fiecare creștere cu 1 SD a nivelului PCR)(69) PCR se presupune că influențează aritmogeneza prin remodelare atrială, în acest mod influențând apariția FA. În încercarea de a identifica populația la risc de a dezvolta FA au fost aplicate niște scoruri de predicție a FA la nivel populațional, precum scorul CHS amintit mai sus, Framingham, ARIC sau CHARGE-AF derivat din acestea(70). Unii markerii biologici adăugați acestor scoruri au crescut puterea de predicție, dar PCR nu s-a dovedit a crește puterea de predicție în cazul CHS și Framingham. În schimb, în alt studiu, valoarea crescută a PCR asociată cu microalbuminuria au crescut incidența FA de 4 ori(71). Dintre alți markeri biologici ce s-au asociat cu FA din literatură, s-

au remarcat fibrinogenul, al IL 6 și NT proBNP, dar care nu au putut fi studiați în lucrarea de față.

10.5. Limitele studiului

Studiul actual a inclus *un număr relativ mic de pacienți*, având în vedere că atât hipertensiunea arterială, cât și fibrilația atrială sunt patologii cu prevalență ridicată. Principala limitare legată de înrolarea pacienților au fost faptul că ne-am propus *identificarea hipertensivilor ce nu asociază nici o altă patologie semnificativă* (inclusiv comorbidități frecvente ca diabetul zaharat), deci excluderea multor pacienți hipertensivi care s-au adresat în clinica noastră. Un alt motiv al numărului relativ redus de pacienți a fost selecția riguroasă a pacienților în scopul *obținerii unei ferestre ecografice optime*, pentru o analiză cu acuratețe a datelor ecocardiografice.

Durata scurtă de urmărire(un an) și efectuarea urmăririi penru un număr redus de pacienți reprezintă alte limite ale acestei lucrări. Numărul redus de pacienți cu complicații hemoragice, tromboembolice și de decese nu a permis efectuarea corelațiilor între parametrii urmăriți și acestea.

Designul studiului, *cu monitorizarea limitată a ritmului(doar 24ore)* și doar pe pe parcursul a trei vizite poate constitui o limitare, având în vedere că există studii ce au relevat detectarea ununui număr mai mare de pacienți cu fibrilație atrială prin monitorizări de lungă durată. O altă limită legată de designul studiului este faptul că *nu a existat o standardizare a evaluării ecocardiografice inițiale în raport cu conversia episodului de fibrilație atrială*, iar parametrii ecocardiografici ai atriului stâng și ai funcției diastolice sunt influențați de timpul de la conversia FA.

CAPITOLUL 11

CONCLUZII

- Vârsta s-a dovedit a fi un predictor bun de apariție a FA, limita de discriminare fiind stabilită peste 60 ani.
- Dintre factorii de risc clasici(pe lângă hipertensiunea arterială), pacienții din lotul HTN au asociat cel mai frecvent un FR cardiovascular, iar cei din lotul HTN și FA

doi FR. Astfel, putem concluziona că un profil de risc cardiovascular mai sever se asociază mai frecvent cu FA.

- Deși valorile tensiunii arteriale sistolice și diastolice au fost similare la momentul includerii în studiu, în lotul HTN și FA, hipertensiunea arterială era mai severă, pacienții având un istoric mai vechi de HTA și cu un grad de severitate mai mare.
- Majoritatea pacienților se aflau sub tratament antihipertensiv la momentul includerii în studiu, cel mai frecvent asociind tratament cu 2 antihipertensive(în ambele loturi). Nu au existat diferențe pe baza controlului tensional la momentul inițial și pe perioada de urmărire în cele două loturi.
- Variabilitatea tensională apreciată pe baza SD și a variabilității circadiene nu au avut putere predictivă în apariția FA. Totuși profilul nondipper s-a asociat mai frecvent cu hipertensivii cu FA atât la momentul înrolării, cât și la urmărirea de 1 an.
- Indicii de rigiditate arterială(presiunea pulsului, tensiunea aortică centrală, indicele de augmentație aortic și viteza undei de puls) s-au asociat frecvent cu severitatea HTA(istoricul prelungit de HTA, gradul HTA și numărul FR cardiovasculari asociați) precum și cu masa VS, disfuncția diastolică, volumele AS și funcția AS pe baza fracției de ejeție și a parametrilor de strain atrial, dar nu s-au dovedit a fi predictori de apariție a FA.
- Prezența fibrilației atriale se asociază cu dilatare severă a atriului stâng, atât pe baza diametrelor AS cât și ca volume fazice. Explicația remodelării AS ar putea fi istoricul mai îndelungat de HTA, precum și o afectare intrinsecă pe fondul aritmiei. Tehnica tridimensională nu a putut crește valoarea predictivă în apariția FA.
- Toate funcțiile atriale apreciate pe baza fracției de ejeție(globală, componentele activă și pasivă) au fost afectate la pacienții ce prezentau istoric recent de aritmie atrială. Volumul precontrație atrială este un predictor bun al fibrilației atriale, sugerând că afectarea funcției contractile este mai severă la pacienții cu FA.
- Dovada afectării mai severe a funcției AS la pacienții cu FA a fost susținută și pe baza examinării cu tehnica speckle tracking, atât valorile maxime ale strainului longitudinal, cât și cel contractil fiind mai scăzute la acești pacienți. PACS și PALS s-au dovedit a fi predictori buni de apariție a FA, așa că propunem utilitatea folosirii acestei metode pe scară largă în evaluarea hipertensivilor.

- Masa VS s-a corelat cu indicii de rigiditate arterială sugerând o afectare vasculară mai importantă a pacienților cu HVS.
- Regresia masei VS pe baza controlului tensional mai bun se asociază cu forma paroxistică a FA, în timp ce progresia HVS este mai frecvent întâlnită la pacienții cu FA persistentă.
- Proteina C reactivă nu s-a dovedit a fi predictor de apariție a FA. Explicația ar putea fi utilizarea mai multor laboratoare pentru detecția acestui marker, fără a exista o standardizare a rezultatelor.
- Pe parcursul urmăririi, FA a apărut mai frecvent sub forma recurențelor simptomatice (și mai puțin ca prim episod sau detecție asimptomatică pe Holter ECG). Apariția FA a fost influențată de disfuncția AS.
- Complicațiile cele mai frecvente au fost respitalizarea datorită recurenței FA. Evenimentele hemoragice au avut rata de apariție similară cu cele tromboembolice, de 4.3%. Decesul a survenit în cazul unui singur pacient dintre cei urmăriți, fiind de cauze noncardiace.

CAPITOLUL 12

CONTRIBUȚII PERSONALE ȘI DIRECȚII NOI DE CERCETARE

Studiul nostru, conceput în scopul identificării markerilor de apariție a fibrilației atriale la pacienții hipertensivi aduce elemente de originalitate în cercetarea clinică pe baza evaluării ecocardiografice extensive a funcției atriului stâng și a evaluării indicilor de rigiditate arterială. Parametrii noi de deformare miocardică atrială(strain) s-au dovedit a fi buni predictor ai apariției FA. Având în vedere reproductibilitatea bună a acestor parametri, recomandăm utilizarea lor în practica clinică curentă, în scopul discriminării hipertensivilor la risc de FA. De asemenea, din cunoștințele noastre, este primul studiu la care valoarea volumului de precontrație atrială s-a dovedit a fi predictiv pentru apariția fibrilației atriale.

În perspectivă, propunem ca toți pacienții hipertensivi, dar mai ales cei cu valori TA necontrolate și istoric vechi de HTA, să aibă o evaluare ecocardiografică ținută pe funcția atriului stâng în scopul unei stratificări a riscului suplimentare. Dacă echipamentul local permite. recomandăm folosirea tehnicilor moderne de tip speckle tracking pentru a detecta modificări ale atriului stâng ce nu pot fi obținute prin ecocardiografia convențională.

Pornind de la rezultatele obținute, mi-am propus continuarea demersului de identificare a markerilor de fibrilație atrială, prin evaluarea fazică a funcției AS tridimensional(volumul precontractie atrială 3D) și căutarea unor markeri de inflamație specifici(de tipul interleukinelor, cistatina C) și a peptidelor natriuretrice.

BIBLIOGRAFIE

1. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. Clin Epidemiol [Internet]. Dove Medical Press; 2014 Jun 16;6:213–20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24966695>
2. Connolly, Stuart J., Ezekowitz MD YS et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. NEJM. 2010;2543–51.
3. Patel MR, Mahaffey KW GJ et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2014;371:993–1004.
4. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C EA. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;364:806–17.
5. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, et al. The cardiovascular disease continuum validated: Clinical evidence of improved patient outcomes: Part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). Circulation. 2006;114:2850–70.
6. Angeli F, Reboldi G, Verdecchia P. Hypertension, inflammation and atrial fibrillation. J Hypertens. 2014;32(3):480–3.
7. Cardin S, Li D, Thorin-Trescases N, Leung T-K, Thorin E, Nattel S. Evolution of the atrial fibrillation substrate in experimental congestive heart failure: angiotensin-dependent and -independent pathways. Cardiovasc Res. England; 2003 Nov;60(2):315–25.
8. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: Relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. Circ Res. 2014;114:1453–68.
9. Jahangir A, Lee V, Friedman P a., Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: A 30-year follow-up study. Circulation. 2007;115:3050–6.
10. Manolis AJ, Kallistratos MS, Poulimenos LE. Recent clinical trials in atrial fibrillation in hypertensive patients. Curr Hypertens Rep. 2012;14:350–9.
11. Parati G, Ochoa JE, Salvi P, Lombardi C, Bilo G. Prognostic value of blood pressure variability and average blood pressure levels in patients with hypertension and diabetes. Diabetes Care. 2013;36.
12. Filomena J, Riba-Llena I, Vinyoles E, Tovar JL, Mundet X, Castane X, et al. Short-Term Blood Pressure Variability Relates to the Presence of Subclinical Brain Small Vessel Disease in Primary Hypertension. Hypertens (Dallas, Tex 1979). United States; 2015 Sep;66(3):634–40; discussion 445.

13. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J. United States*; 2001 Mar;141(3):334–41.
14. Schillaci G, Battista F, Pucci G. A review of the role of electrocardiography in the diagnosis of left ventricular hypertrophy in hypertension. *J Electrocardiol [Internet]. Elsevier Inc.*; 2012;45(6):617–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2012.08.051>
15. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med. United States*; 2003 Jul;115(1):41–6.
16. Barrios V, Escobar C, Calderón A, Ribas L, Martí D, Asín E. Prevalence of left ventricular hypertrophy detected by Cornell voltage-duration product in a hypertensive population. *Blood Press [Internet]. Taylor & Francis*; 2008 Jan 1;17(2):110–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/08037050802059092>
17. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens. England*; 2002 Jul;20(7):1307–14.
18. Verdecchia P, Carini G, Circo A, Dovellini E, Giovannini E, Lombardo M, et al. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol. United States*; 2001 Dec;38(7):1829–35.
19. Krauser DG, Devereux RB. Ventricular hypertrophy and hypertension: Prognostic elements and implications for management. *Herz.* 2006;31(4):305–16.
20. Eshoo S, Ross DL, Thomas L. Impact of Mild Hypertension on Left Atrial Size and Function. *Circ Cardiovasc Imaging [Internet].* 2009;2:93–9. Available from: <http://circimaging.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCIMAGING.108.793190>
21. Takemoto Y, Barnes ME, Seward JB, Lester SJ, Appleton CA, Gersh BJ, et al. Usefulness of Left Atrial Volume in Predicting First Congestive Heart Failure in Patients ≥ 65 Years of Age With Well-Preserved Left Ventricular Systolic Function. *Am J Cardiol [Internet]. Elsevier*; 2014 Sep 3;96(6):832–6. Available from: [http://www.ajconline.org/article/S0002-9149\(05\)01032-5/abstract](http://www.ajconline.org/article/S0002-9149(05)01032-5/abstract)
22. Tsang TSM, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol. United States*; 2002 Dec;90(12):1284–9.
23. Verdecchia P, Reboldi GP, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F, et al. Atrial fibrillation in hypertension: Predictors and outcome. *Hypertension.* 2003;41:218–23.
24. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, et al. Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med [Internet].* 2014;370:2467–77. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1311376>
25. Chatterjee S, Bavishi C, Sardar P, Agarwal V, Krishnamoorthy P, Grodzicki T, et al. Meta-analysis of left ventricular hypertrophy and sustained arrhythmias. *Am J Cardiol. United States*; 2014 Oct;114(7):1049–52.
26. Agarwal SK, Heiss G, Rautaharju PM, Shahar E, Massing MW, Simpson RJ. Premature ventricular complexes and the risk of incident stroke: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Stroke.* 2010;41(4):588–93.

27. Turakhia MP, Schiller NB, Whooley M a. Prognostic Significance of Increased Left Ventricular Mass Index to Mortality and Sudden Death in Patients With Stable Coronary Heart Disease (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol*. 2008;102(9):1131–5.
28. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol*. United States; 1998 Nov;32(5):1454–9.
29. Yalin Imamoglu E, Eroglu AG. QT dispersion and ventricular arrhythmias in children with primary mitral valve prolapse. *Türk Pediatr Arşivi* [Internet]. 2016;51:135–41. Available from: <http://www.turkpediatricsivi.com/sayilar/303/buyuk/135-1412.pdf>
30. De Luca N, Asmar RG, London GM, O'Rourke MF, Safar ME. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. *J Hypertens*. England; 2004 Aug;22(8):1623–30.
31. Mattace-Raso FUS, Hofman A, Verwoert GC, Wittemana JCM, Wilkinson I, Cockcroft J, et al. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: “Establishing normal and reference values.” *Eur Heart J*. 2010;31:2338–50.
32. Morris D a, Gailani M, Vaz Pérez A, Blaschke F, Dietz R, Haverkamp W, et al. Left atrial systolic and diastolic dysfunction in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2011 Jun [cited 2014 Sep 3];24(6):651–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21458230>
33. Kirchhof P, Schotten U. Hypertension begets hypertrophy begets atrial fibrillation? Insights from yet another sheep model. *European heart journal*. England; 2006. p. 2919–20.
34. Schneider MP, Hua TA, Bohm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. United States; 2010 May;55(21):2299–307.
35. Kalus JS, Coleman CI, White CM. The impact of suppressing the renin-angiotensin system on atrial fibrillation. *J Clin Pharmacol*. England; 2006 Jan;46(1):21–8.
36. Anand K, Mooss AN, Hee TT, Mohiuddin SM. Meta-analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J*. United States; 2006 Aug;152(2):217–22.
37. Jibrini MB, Molnar J, Arora RR. Prevention of atrial fibrillation by way of abrogation of the renin-angiotensin system: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther*. United States; 2008;15(1):36–43.
38. Zhang Y, Zhang P, Mu Y, Gao M, Wang JR, Wang Y, et al. The role of renin-angiotensin system blockade therapy in the prevention of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Pharmacol Ther*. United States; 2010 Oct;88(4):521–31.
39. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. Oxford University Press; 2016 Oct;37(38):2893–962.
40. Lip GYH, Lane DA. Stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review. *JAMA*. United States; 2015 May;313(19):1950–62.

41. Hughes M, Lip GYH. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost.* Germany; 2008 Feb;99(2):295–304.
42. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E, Popescu MI, Rasmussen LH, et al. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *Am J Med.* United States; 2015 May;128(5):509–18.e2.
43. Potpara TS, Polovina MM, Marinkovic JM, Lip GYH. A comparison of clinical characteristics and long-term prognosis in asymptomatic and symptomatic patients with first-diagnosed atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Int J Cardiol.* Netherlands; 2013 Oct;168(5):4744–9.
44. Hughes M, Lip GYH. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *QJM.* England; 2007 Oct;100(10):599–607.
45. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J.* England; 2012 Jun;33(12):1500–10.
46. Berwaerts J, Webster J. Analysis of risk factors involved in oral-anticoagulant-related intracranial haemorrhages. *QJM An Int J Med* [Internet]. 2000 Aug 1;93(8):513–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/93.8.513>
47. Ristow B, Ali S, Whooley M a, Schiller NB. Usefulness of left atrial volume index to predict heart failure hospitalization and mortality in ambulatory patients with coronary heart disease and comparison to left ventricular ejection fraction (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol* [Internet]. 2008 Jul 1 [cited 2014 Sep 3];102(1):70–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2789558&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
48. Gupta DK, Shah AM, Giugliano RP, Ruff CT, Antman EM, Grip LT, et al. Left atrial structure and function in atrial fibrillation: ENGAGE AF-TIMI 48. *Eur Heart J.* 2014;35:1457–65.
49. Hoit BD. Left atrial size and function: Role in prognosis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Elsevier Inc; 2014;63(6):493–505. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.055>
50. Eshoo S, Ross DL, Thomas L. Impact of mild hypertension on left atrial size and function. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009;2:93–9.
51. Barbier P, Alioto G, Guazzi MD. Left atrial function and ventricular filling in hypertensive patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:165–70.
52. Tenekecioglu E, Agca FV, Ozluk OA, Karaagac K, Demir S, Peker T, et al. Disturbed Left Atrial Function is Associated with Paroxysmal Atrial Fibrillation in Hypertension. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2014;102:253–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24676227>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3987319>
53. Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, Badger TJ, Kholmovski EG, Vijayakumar S, et al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging.* United States; 2010 May;3(3):231–9.

54. 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. United States*; 2005 Sep;18(9):991–7.
55. Keller AM, Gopal AS, King DL. Left and right atrial volume by freehand three-dimensional echocardiography: in vivo validation using magnetic resonance imaging. *Eur J Echocardiogr. England*; 2000 Mar;1(1):55–65.
56. Nagaya M, Kawasaki M, Tanaka R, Onishi N, Sato N, Ono K, et al. Quantitative validation of left atrial structure and function by two-dimensional and three-dimensional speckle tracking echocardiography: a comparative study with three-dimensional computed tomography. *J Cardiol [Internet]*. 2013 Sep [cited 2014 Aug 19];62(3):188–94. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0914508713001214>
57. Schaaf M, Andre P, Altman M, Maucourt-Boulch D, Placide J, Chevalier P, et al. Left atrial remodelling assessed by 2D and 3D echocardiography identifies paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(May):46–53.
58. Di Salvo G, Caso P, Lo Piccolo R, Fusco A, Martiniello AR, Russo MG, et al. Atrial myocardial deformation properties predict maintenance of sinus rhythm after external cardioversion of recent-onset lone atrial fibrillation: A color Doppler myocardial imaging and transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *Circulation*. 2005;112(July 2005):387–95.
59. Mozos I. Chapter 3 Arrhythmia Risk and Arterial Stiffness Heart Rate and Arterial Stiffness. 2016;
60. Cremer A, Laine M, Papaioannou G, Yeim S, Gosse P. Increased arterial stiffness is an independent predictor of atrial fibrillation in hypertensive patients. *J Hypertens. England*; 2015 Oct;33(10):2150–5.
61. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on C. Stroke. *United States*; 2006 Feb;37(2):577–617.
62. Chambless LE, Heiss G, Shahar E, Earp MJ, Toole J. Prediction of ischemic stroke risk in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol. United States*; 2004 Aug;160(3):259–69.
63. D’Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. The Framingham Study. *Stroke. United States*; 1994 Jan;25(1):40–3.
64. Chrispin J, Jain A, Soliman EZ, Guallar E, Alonso A, Heckbert SR, et al. Association of electrocardiographic and imaging surrogates of left ventricular hypertrophy with incident atrial fibrillation: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol. United States*; 2014 May;63(19):2007–13.
65. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al. Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke. *N Engl J Med [Internet]*. 2012;366:120–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1105575>
66. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes C a., et al. Clinical Investigation and Reports C-Reactive Protein Elevation in Patients: Inflammatory Mechanisms and Persistence of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2001;104:2886–91.

67. Watanabe E, Arakawa T, Uchiyama T, Kodama I, Hishida H. High-sensitivity C-reactive protein is predictive of successful cardioversion for atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm after conversion. *Int J Cardiol.* Netherlands; 2006 Apr;108(3):346–53.
68. Wu N, Xu B, Xiang Y, Wu L, Zhang Y, Ma X, et al. Association of inflammatory factors with occurrence and recurrence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* Netherlands; 2013 Oct;169(1):62–72.
69. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal R a., et al. Inflammation as a Risk Factor for Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2003;108:3006–10.
70. Alonso A, Norby FL. Predicting Atrial Fibrillation and Its Complications. *Circ J* [Internet]. 2016;80(May):1061–6. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/80/5/80_CJ-16-0239/_article
71. Vlachos K, Letsas KP, Korantzopoulos P, Liu T, Georgopoulos S, Bakalakos A, et al. Prediction of atrial fibrillation development and progression: Current perspectives. *World J Cardiol* [Internet]. 2016;8(3):267. Available from: <http://www.wjgnet.com/1949-8462/full/v8/i3/267.htm>