



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA” din BUCUREȘTI**



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

CONF. UNIV. DR. HABIL. DIACONU CAMELIA CRISTINA

Student-doctorand:

HORODINSCHI RUXANDRA-NICOLETA

2022

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București

Strada Dionisie Lupu nr. 37 București, Sector 2, 020021 România, Cod fiscal: 4192910

Cont: RO57TREZ70220F330500XXXX, Banca: TREZORERIE sect. 2

+40.21 318.0719; +40.21 318.0721; +40.21 318.0722

www.umfed.ro



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA” din BUCUREȘTI**

2022

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

***Particularități clinico-evolutive ale pacienților cu
insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată și fibrilație
atrială***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

CONF. UNIV. DR. HABIL. DIACONU CAMELIA CRISTINA

Student-doctorand:

HORODINSCHI RUXANDRA-NICOLETA

2022

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București

Strada Dionisie Lupu nr. 37 București, Sector 2, 020021 România, Cod fiscal: 4192910

Cont: RO57TREZ70220F330500XXXX, Banca: TREZORERIE sect. 2

+40.21 318.0719; +40.21 318.0721; +40.21 318.0722

www.umfed.ro

Cuprins

I. Partea generală

1. Asocierea dintre insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție păstrată și fibrilația atrială.....1

II. Contribuții personale

2. Ipoteza de lucru și obiectivele generale ale studiului.....2
3. Metodologia generală a cercetării.....3
 - 3.1. Populația inclusă în studiu.....3
 - 3.2. Ecocardiografia transtoracică – protocolul de examinare.....4
 - 3.3. Prelucrarea statistică a datelor.....5
4. Analiza particularităților clinice, ecocardiografice și a comorbidităților la pacienții cu insuficiență cardiacă și fibrilație atrială, în funcție de FEVS.....6
 - 4.1. Introducere.....6
 - 4.2. Material și metodă.....7
 - 4.3. Rezultate.....7
 - 4.4. Discuții.....9
5. Particularități de evoluție ale pacienților cu insuficiență cardiacă și fibrilație atrială la un an de la includerea în studiu.....10
 - 5.1. Introducere.....10
 - 5.2. Material și metodă.....11
 - 5.3. Rezultate.....11
 - 5.4. Discuții.....13
6. Riscul de mortalitate la un an la pacienții cu insuficiență cardiacă și fibrilație atrială.....14
 - 6.1. Introducere.....14
 - 6.2. Material și metodă.....15
 - 6.3. Rezultate.....15
 - 6.4. Discuții.....17

Concluzii și contribuția personală.....	19
Bibliografie selectivă.....	23
Lista de lucrări publicate.....	28

Abrevieri

AS – atriul stâng
BCI – boală cardiacă ischemică
BCR – boală cronică de rinichi
BPOC – bronhopneumopatie obstructivă cronică
ICFEP – insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată
ICFER – insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă
ICFEUR – insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție ușor redusă
DTDVS – diametrul telediastolic al ventriculului stâng
DTSVS - diametrul telesistolic al ventriculului stâng
DZ – diabet zaharat
EKG - electrocardiogramă
FA – fibrilație atrială
HTA – hipertensiune arterială
LAV – volumul atriului stâng;
LAVi – volumul atriului stâng indexat
RM – regurgitare mitrală
RT – regurgitare tricuspidiană
SA – stenoză aortică
SAS – sindrom de apnee în somn
TDE – timpul de decelerare a undei E
VTDVS – volumul telediastolic al ventriculului stâng;
VTDVSi - volumul telediastolic al ventriculului stâng indexat
VRT – viteza regurgitării tricuspidiene
VS – ventricul stâng
VTSVS - volumul telesistolic al ventriculului stâng;
VTSVSi - volumul telesistolic al ventriculului stâng

Mulțumiri

Pe această cale doresc să îmi exprim recunoștința pentru persoanele care au făcut posibilă realizarea prezentei lucrări.

Mulțumiri în mod special Doamnei Conferențiar Univ. Dr. Camelia Cristina Diaconu pentru oportunitatea deosebită pe care mi-a oferit-o de a face parte din prima generație de doctoranzi a dumneai, pentru coordonarea atentă a muncii mele și pentru suportul profesional oferit atât în vederea realizării acestei lucrări, cât și a numeroase articole științifice și prezentări în cadrul a multiple congrese și conferințe.

Mulțumiri Dl. Prof. Univ. Dr. Lucian Negreanu, Dnei. Prof. Univ. Dr. Laura Iliescu și Dl. Conf. Dr. Mircea Mănuș, care în calitate de membri ai comisiei de îndrumare mi-au oferit sprijinul pentru realizarea prezentei lucrări.

Mulțumiri Dnei. Dr. Claudia Ionescu care mi-a oferit oportunitatea de a colabora în vederea recrutării pacienților incluși în acest studiu.

Mulțumiri tuturor medicilor de pe Secția Cardiologie a Spitalului Clinic de Urgență București care mi-au oferit suportul pentru a mă perfecționa în Ecocardiografie transtoracică standard și în tehnici speciale de ecocardiografie.

Mulțumiri familiei și prietenilor care au crezut în capacitatea mea de a duce la bun sfârșit această lucrare și m-au înțeles în momentele în care nu le-am fost alături.

I.Partea generală

1. Asocierea dintre insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție păstrată și fibrilația atrială

IC și FA sunt într-o continuă interdependență, indiferent de FEVS, ambele patologii predispunând la dezvoltarea sau agravarea celeilalte, însă este mai frecventă asocierea FA cu ICFEP decât cu ICFER [1,2]. Ambele patologii pot duce la dezvoltarea sau agravarea celuilalte, prin mecanisme precum remodelarea structurală, activarea mecanismelor neurohormonale și disfuncția VS [1-5]. FA reprezintă una dintre cauzele ce pot favoriza dezvoltarea ICFEP, iar pe de altă parte mare parte dintre pacienții cu ICFEP vor dezvolta în timp FA [6]. FA duce la deteriorarea suplimentară a funcției cardiace, atât sistolice, cât și diastolice, ducând totodată la agravarea simptomelor de IC. De obicei, FA precedă ICFEP, ducând la apariția celei din urmă prin favorizarea fibrozei VS și prin efect hemodinamic [7]. Apariția FA la pacienții cu ICFEP cronică are de obicei prognostic mai nefavorabil comparativ cu pacienții ce dezvoltă inițial FA și ulterior IC pe fondul tahicardiomiopatiei, deoarece semnifică agravarea IC și afectează suplimentar funcția cardiacă [8]. Pacienții cu IC cronică și FA permanentă au prognostic mai nefavorabil comparativ cu pacienții cu IC cronică în RS [9]. FA și ICFEP au mulți factori de risc comuni, cum ar fi vârsta avansată, HTA, DZ, dislipidemie, obezitatea, sindromul de apnee în somn, ischemia miocardică, ceea ce explică în parte asocierea frecventă a celor două patologii [10,11].

Astfel, la pacienții cu ICFEP și FA trebuie luate în calcul următoarele elemente:

- Identificarea unor cauze a FA potențial reversibile, ca de exemplu hipertiroidismul, diselectrolitemii, HTA necontrolată
- Identificarea unor factori precipitanți, ca de exemplu intervenții chirurgicale recente, exacerbarea bronhopneumopatiei obstructive cronice, exacerbare a astmului bronșic, infecții la nivelul cutiei toracice, infarct miocardic acut, intoxicație etanolică
- Managementul simptomatic al IC
- Evaluarea riscului de evenimente trombotice, mai ales de accident vascular cerebral, și necesitatea inițierii tratamentului anticoagulant
- Evaluarea AV și controlului acesteia
- Controlul ritmului cardiac.

II. Contribuții personale

2. Ipoteza de lucru și obiectivele generale ale studiului

IC reprezintă o problemă de sănătate la nivel global, cu morbiditate și mortalitate importante [12-16]. FA este aritmia cel mai frecvent întâlnită în practica clinică, iar asocierea acesteia cu IC este de asemenea frecventă [17]. Coexistența IC și a FA duce la creșterea semnificativă a mortalității [18-21]. Pacienții cu IC și FA pot avea particularități clinico-evolutive distincte în funcție de FEVS. Având în vedere impactul IC și FA asupra mortalității și morbidității asupra populației generale la nivel global și lucrând într-un spital cu numeroase cazuri de IC și FA, pornim de la următoarea ipoteză de lucru generală:

- **Evoluția clinică și ecocardiografică, prognosticul și riscul de mortalitate al pacienților cu IC și FA pot avea particularități distincte în funcție de FEVS.**

Caracterul de noutate al acestui studiu constă în analiza particularităților privind parametri ecocardiografici și totodată a comorbidităților ce pot influența riscul de deces la pacienții cu IC și FA, în funcție de FEVS, ceea ce a permis identificarea a multipli factori predictivi ai decesului la un an. Pe baza predictorilor mortalității identificați, dorim să realizăm un chestionar care va fi aplicat pe viitor la pacienți cu IC și FA, în vederea evaluării puterii de predicție a riscului de mortalitate a acestora pe un grup mai mare de pacienți și totodată dacă acești factori predictivi se mențin pe termen lung.

În consecința, au fost formulate următoarele obiective generale ale tezei de doctorat:

- *Identificarea particularităților clinice și îndeosebi ecocardiografice a pacienților cu IC și FA, în funcție de FEVS;*
- *Evoluția ecocardiografică a lotului de pacienți cu IC și FA la un an de la includere;*
- *Identificarea factorilor clinici și a parametrilor ecocardiografici ce au influențat mortalitatea la un an la pacienții cu IC și FA, în funcție de FEVS;*
- *Identificarea comorbidităților ce au influențat mortalitatea la un an la pacienții cu IC și FA, în funcție de FEVS.*

3. Metodologia generală a cercetării

3.1. Populația inclusă în studiu

Studiul ce face obiectul tezei a fost realizat pe un total de 418 de pacienți cu diagnosticul de IC cronică cu diferite valori ale FEVS și FA (paroxistică, persistentă, permanentă), internați sau consultați în cadrul Spitalului Clinic de Urgență București în perioada ianuarie 2018 – iunie 2021, selectați pe baza criteriilor de includere și de excludere ce vor fi menționate în continuare și care își oferă consimțământul informat în scris pentru utilizarea datelor medicale ale acestora pentru învățământul medical. Acesta a fost un studiu prospectiv, cu o componentă retrospectivă, observațional, nerandomizat, de tip caz-control.

Studiul a respectat standardele etice a Declarației de la Helsinki din 1975, revizuită în 2008(5). Au fost protejate drepturile pacienților și a fost păstrată confidențialitatea datelor. De asemenea, menționez că am obținut avizul comisiei de etică medicală a Spitalului Clinic de Urgență București în vederea colectării datelor medicale din fișele pacienților și realizării acestui studiu (aprobarea numărul 4714/24.05.2019).

Având în vedere că studiul de față este de tip observațional, fără impact asupra sănătății pacienților incluși, nu a fost necesară obținerea unui consimțământ suplimentar din partea comisiilor de etică medicală.

Criteriile de includere în studiu au fost următoarele:

- Pacienți cu diagnosticul concomitant de IC cronică și FA paroxistică, persistentă sau permanentă;
- Pacienți cu vârsta peste 18 ani;
- Semnarea consimțământului informat fără constrângere în vreun fel pentru participarea la studiu.

Criteriile de excludere din studiu au fost următoarele:

- Cazurile la care nu s-a putut efectua ecocardiografie completă sau rezultatul acesteia nu a fost disponibil;
- Fereastră ecografică suboptimală ce a dus la imposibilitatea obținerii datelor ecocardiografice ce fac parte din protocolul studiului;
- Alte ritmuri cardiace înafară de FA la momentul includerii în studiu;
- Pacienți cu pericardită constrictivă;

- Pacienți cu revărsat lichidian pericardic în cantitate medie sau mare;
- Pacienți cu boli cardiace congenitale.

Pacienții au fost împărțiți în trei subgrupuri: subgrupul 1 a inclus 276 pacienți cu ICFER și FA, subgrupul 2 a inclus 36 pacienți cu ICFEUR și FA, iar subgrupul 3 a inclus 106 pacienți cu ICFEP și FA.

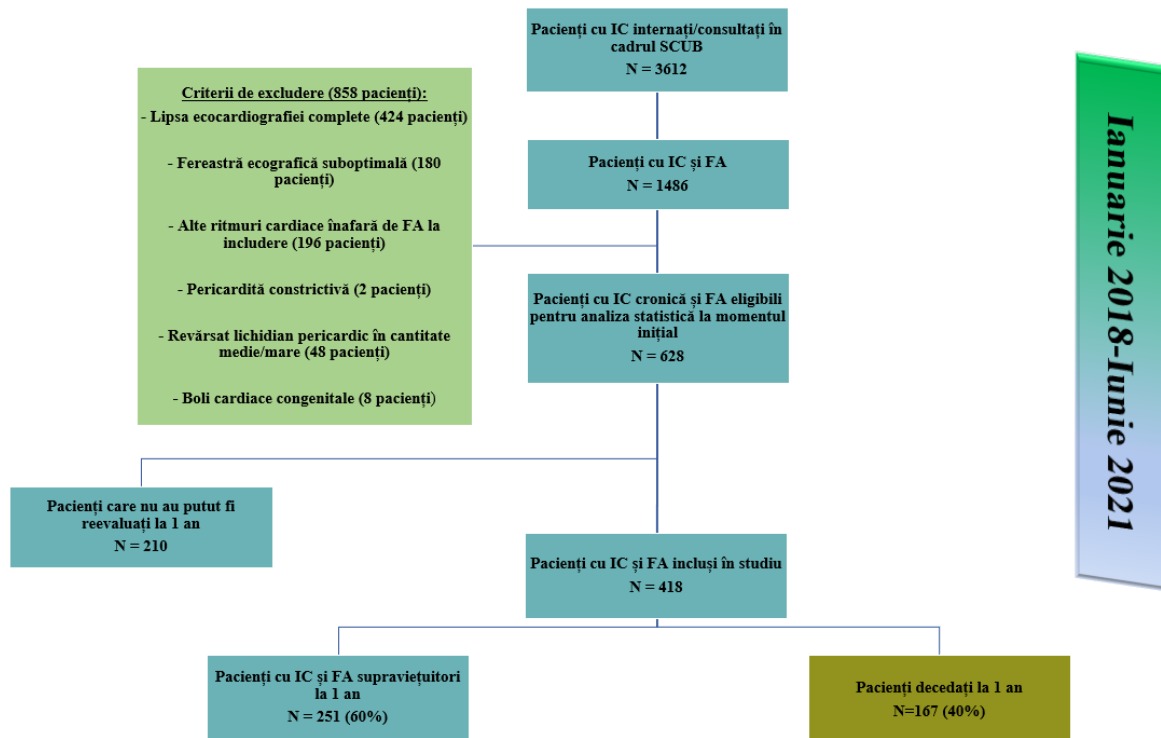


Fig.3.1. Selecția pacienților incluși în studiu

Legendă: SCUB – Spitalul Clinic de Urgență București

3.2.Ecocardiografia transtoracică 2D – protocolul de examinare

Ecocardiografia transtoracică 2D a fost efectuată tuturor pacienților incluși în studiu, fie la includere, fie au fost extrase datele ecocardiografice din fișele medicale a pacienților, doar dacă s-au încadrat în protocolul de examinare a studiului curent. De asemenea, a fost efectuată ecocardiografie (la majoritatea pacienților de screening) la controlul la un an. Au fost utilizate trei ecocardiografe, Vivid E9, Sonoscape și Phillips CX50.

Au fost efectuate măsurători convenționale precum dimensiunile pereților VS, DTDVS, DTSVS, VTDVS, VTSVS prin ecocardiografie bidimensională, dimensiunea și funcția AS (diametrul, LAV calculat prin ecocardiografie bidimensională utilizând metoda

Simpson biplan din ferestrele apicale patru și două camere, strainul longitudinal al AS – PALS, strainul contractil al AS -PACS), diametrul, aria și volumul atriului drept, diametrul ventriculului drept, funcția sistolică a ventriculului drept apreciată prin modificarea sistolică a inelului tricuspidian și prin viteza sistolică a inelului tricuspidian prin Doppler tisular. Funcția sistolică a VS a fost apreciată prin calcularea FEVS din ferestrele apical două și patru camere utilizând metoda Simpson biplan modificată și a strainului longitudinal global. Funcția diastolică a VS a fost evaluată cu ajutorul examinării Doppler pulsat și tisular, calculându-se patternul diastolic mitral și vitezele diastolice la nivelul inelului mitral septal și lateral. Valvulopatiile au fost evaluate cu ajutorul examenului Doppler pulsat, continuu și color, axându-ne în principal pe evaluarea prezenței bolilor valvulare, iar în cazul regurgitării mitrale și tricuspidiene am cuantificat de asemenea gradele de severitate ale acestora. A fost evaluată prezența hipertensiunii arteriale pulmonare și presiunea sistolică estimată în artera pulmonară. De asemenea, au fost evaluate aorta și pericardul.

3.3.Prelucrarea statistică a datelor

Datele obținute în urma anamnezei, examenului obiectiv, testelor biologice și explorărilor imagistice efectuate pacienților respectivi au fost triate conform criteriilor de includere și de excludere menționate anterior, iar datele pacienților ce au rămas în studiu au fost incluse într-o bază de date digitală (Microsoft Office Excel). În baza de date au fost menționate informații generale, clinice, paraclinice și comorbiditățile pacienților. Pentru realizarea analizei statistice au fost utilizate în paralel mai multe software-uri: Microsoft Office Excel 2016 și programul R, versiunea 4.0.2 Copyright (C) 2020 The R Foundation for Statistical Computing, R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Inițial au fost descrise caracteristicile generale ale lotului (distribuția pe sexe, pe categorii de vârstă), parametri ecocardiografici ai lotului, particularitățile clinice și comorbiditățile. Pentru acest tip de date s-a optat pentru suport tabelar, precum și pentru folosirea graficelor de tip “Pie-Chart” sau “Bar-Graphs”. Statistica descriptivă a fost prezentată ca frecvențe absolute, valorii medii \pm deviația standard, mediane cu intervale intercuartilice. Au fost utilizate analiza variațiilor (ANOVA) și testul chi pătrat (χ^2) pentru a estima diferențele semnificative statistic între cele trei subgrupuri de pacienți privind diverși parametri incluși în baza de date. În vederea identificării factorilor ce pot influența mortalitatea,

a fost utilizată o regresie logistică binomială univariată simplă, cu un singur predictor, cu variabila dependentă absența sau prezența decesului și cu variabile independente parametri demografici (sex, vârstă), parametri clinici (simptomele de IC apreciate pe baza clasificării NYHA), parametri ecocardiografici și patologii asociate. Predictorii independenți ai mortalității au fost identificați prin utilizarea unei regresii logistice binomiale multiple. Nivelul de semnificație α pentru testele din studiu a fost de 0.05, astfel că valorile p mai mici de 0.05 au fost considerate cu semnificație statistică.

4. Analiza particularităților clinice, ecocardiografice și a comorbidităților la pacienții cu insuficiență cardiacă și fibrilație atrială, în funcție de FEVS

4.1. Introducere

Pacienții cu IC și FA prezintă anumite particularități clinice, demografice și ecocardiografice în funcție de FEVS. De asemenea, pacienții cu IC și FA pot asocia comorbidități diferite în funcție de FEVS. Studiul 1 și-a propus să investigheze diferențele semnificative din punct de vedere statistic între diverși parametri clinici și ecocardiografici la pacienții cu IC și FA, în funcție de FEVS. Au fost analizate totodată și etiologia IC, tipurile de FA, cele mai frecvente comorbidități.

S-a formulat astfel ipoteza de lucru specifică:

- **Pacienții cu IC și FA prezintă particularități clinice, demografice, ecocardiografice și comorbidități distincte în funcție de FEVS.**

Pentru a evalua această ipoteză de studiu, am elaborat următoarele obiective specifice:

- *Evaluarea diferențelor semnificative statistic între cele trei subgrupuri de pacienți, cu ICFER și FA, ICFEUR și FA, ICFEP și FA, privind datele demografice, clinice și ecocardiografice*
- *Identificarea celor mai frecvente comorbidități comparativ la cele trei subgrupuri de pacienți.*

4.2. Material și metodă

În această subanaliză au fost incluși toți cei 418 de pacienți cu IC și FA participanți la studiu, care au fost împărțiți în trei subgrupuri în funcție de FEVS: subgrupul 1 a inclus 276 de

pacienți cu ICFER și FA, subgrupul 2 a inclus 36 de pacienți cu ICFEUR și FA, iar subgrupul 3 a inclus 106 de pacienți cu ICFEP și FA.

4.3. Rezultate

Tabel 4.1. Analiza factorilor demografici, clinici și ecocardiografici la pacienții cu IC și FA, în funcție de FEVS

FEVS	ICFEP,N=106	ICFEUR,N=36	ICFER, N=276	p'
Vârsta,Medie (SD)	76.74 (10.26)	77.69 (9.72)	70.02(12.27)	<0.001
Sex, n / N (%)				<0.001
F	65/106(62%)	19/ 36(52%)	88 / 276 (32%)	
M	41/106(38%)	17/ 85(48%)	188/276(68%)	
FEVS, Medie (SD)	55.51(1.88)	47.84 (2.62)	26.11 (8.63)	<0.001
SIV, Medie (SD)	12.10(2.88)	11.95 (2.62)	10.68 (2.19)	<0.001
PPVS, Medie (SD)	11.32(2.30)	11.75 (2.57)	10.47 (1.91)	<0.001
E, Medie (SD)	1.33 (0.51)	1.25 (0.53)	1.10(0.40)	0.003
TDE, Medie (SD)	212.42(42.9)	212.62(41.65)	200.43(37.17)	<0.001
LAV,Medie (SD)	107.33(52.24)	109.6(69.93)	106.1(48.11)	0.93
LAVi,Medie (SD)	55.90(26.39)	61.19(41.20)	56.72(24.11)	0.84
DTDVS,Medie(SD)	48.26 (6.87)	48.52 (7.60)	58.42 (9.31)	<0.001

FEVS	ICFEP,N=106	ICFEUR,N=36	ICFER, N=276	p^l
VTDVS,Medie (SD)	106.25(26.31)	116.20(33.27)	164.24(59.10)	<0.001
VTDVSi,Medie (SD)	56.39(12.60)	64.13(19.11)	87.43 (29.09)	<0.001
DTSVS,Medie (SD)	32.81 (4.58)	33.93 (5.30)	42.77 (9.50)	<0.001
VTSVS,Medie (SD)	52.70 (8.11)	55.21 (15.25)	84.42 (43.78)	<0.001
VTSVSi,Medie(SD)	28.04 (3.55)	30.16 (8.12)	44.80 (21.63)	<0.001
E/e', Medie (SD)	12.74 (4.64)	12.60 (5.06)	14.63 (5.47)	<0.001

^l Pearson's Chi-squared test; Kruskal-Wallis rank sum test; Fisher's exact test

Tabel 4.2. Diferențe privind GLS la pacienții cu IC și FA, în funcție de FEVS

FEVS	GLS - Beta (95% CI)^l	valoare p
ICFER	—	
ICFEUR	7.4 (6.0 to 8.8)	<0.001
ICFEP	7.3 (6.4 to 8.2)	<0.001

Tabel 4.3. Influența FEVS asupra PALS/PACS la pacienții cu IC și FA:

FEVS	Beta (95% CI)^l	valoare p
PALS		
ICFER	—	
ICFEUR	6.2 (3.8 la 8.5)	<0.001
ICFEP	9.9 (8.4 la 11)	<0.001

FEVS	Beta (95% CI)^l	valoare p
PACS		
ICFER	—	
ICFEUR	1.4 (0.47 la 2.4)	0.004
ICFEP	1.9 (1.3 la 2.6)	<0.001

Pacienții cu ICFEP și FA au avut cel mai frecvent etiologie hipertensivă a IC (testul χ^2 (2, N = 417) = 65.21, p < 0.01) spre deosebire de cei cu ICFER sau ICFEUR care au avut cel mai frecvent tahicardiomiopatia în contextul FA cu AV rapidă ca etiologie a IC. Etiologia ischemică a fost a doua cea mai frecventă la pacienții cu ICFER și FA, diferența față de celelalte două subgrupuri fiind semnificativă statistic (χ^2 (2, N = 418) = 15.48, p < 0.01). La pacienții cu ICFER cel mai frecvent tip de FA a fost cea persistentă, iar la cei cu ICFEUR și ICFEP FA permanentă a fost cea mai frecventă. RM a fost cea mai frecventă valvulopatie la toate cele trei subgrupuri de pacienți, fiind mai frecventă la pacienții cu ICFER (94.2% din totalul pacienților cu ICFER) și la cei cu ICFEUR (91.7% din pacienții cu ICFEUR) decât la cei cu ICFEP (80.2% din toți pacienții cu ICFEP). Pacienții cu ICFEP și FA au prezentat mai frecvent comorbidități cum ar fi HTA, DZ, BCR, SAS, spre deosebire de cei cu ICFER care au avut mai frecvent BCI.

4.4. Discuții

Pacienții cu ICFEP (vârsta medie 76 de ani) sau ICFEUR (vârsta medie 77 de ani) și FA au fost mai vârstnici decât cei cu ICFER și FA (vârsta medie 70 de ani), diferența fiind semnificativă statistic (p < 0.001). Pacienții cu ICFEUR au avut vârste ușor mai mari decât cei cu ICFEP, însă fără semnificație statistică. Pacienții cu ICFEP (62% femei) și cei cu ICFEUR (52% femei) au fost predominant de sex feminin spre deosebire de cei cu ICFER care au fost predominant de sex masculin (68% bărbați).

Hipertrofia VS a fost mai importantă la pacienții cu ICFEP (diametrul mediu SIV 12 mm, diametrul mediu perete posterior VS 11 mm) în comparație cu cei cu ICFER (diametrul mediu SIV 10 mm, diametrul mediu perete posterior VS 10 mm), diferența fiind semnificativă statistic. Pacienții cu ICFEUR având valori intermediare între celelalte două subgrupuri. În schimb pacienții cu ICFER au avut VS mai sever dilatat decât cei cu ICFEP, prezentând valori mai mari

ale tuturor parametrilor utilizați pentru a evidenția dilatarea VS. Pacienții cu ICFEP, deși au avut cele mai mari valori ale GLS din lotul de studiu, au avut valori ale GLS sub limita normală considerată $\geq 20\%$, relevând că GLS are acuratețe mai mare în aprecierea funcției sistolice decât FEVS [22,23]. Aceștia prezintă așadar disfuncție sistolică longitudinală în ciuda faptului că sunt clasificați ca având FEVS păstrată. Pacienții cu ICFER au avut AS mai dilatat decât pacienții cu ICFEP, iar disfuncția de AS apreciată prin strainul de AS (PALS, PACS) a fost mai severă la pacienții cu ICFER decât la cei cu ICFEP. Strainul AS se corelează cu presiunile de umplere măsurate invaziv conform studiului realizat de Kurt et al [24]. Mai mult de atât, Cameli et al. au demonstrat că strainul AS este parametrul ce cea mai mare sensibilitate și specificitate în aprecierea non-invazivă a presiunilor de umplere ale VS [25]. Strainul AS poate ajuta la diferențierea disfuncției diastolice subclinice de ICFEP și are impact prognostic la pacienții cu IC, putând fi utilizat ca un indicator al răspunsului la tratament sau ca un factor predictiv al riscului de deces [26,27]. Scăderea strainului AS apare de obicei înaintea dilatării AS și poate prezice apariția FA mai precoce [27]. Reducerea strainului AS este un predictor important al progresiei FA paroxistice către FA persistentă [27]. De asemenea, strainul AS este folositor în evaluarea riscului recurenței FA post AR [27]. Disfuncția diastolică a fost mai severă la pacienții cu ICFER decât la cei cu ICFEP (pacienții cu ICFER au avut valori mai mari ale raportului E/e', ale VRT și valori mai scăzute ale TDE). Conform mai multor studii raportul E/e' reprezintă un parametru acurat și ușor de obținut, care se corelează în mod satisfăcător cu presiunile de umplere ale VS determinate invaziv cu ajutorul cateterismului pulmonar [28-36].

5.Particularități de evoluție ale pacienților cu insuficiență cardiacă și fibrilație atrială la un an de la includerea în studiu

5.1. Introducere

Pacienții cu IC și FA pot evolua diferit pe termen scurt, mediu sau lung în funcție de particularitățile clinice și ecocardiografice individuale. Studiul 2 și-a propus să investigheze evoluția clinică și ecocardiografică a pacienților supraviețuitori la un an. Ipoteza de lucru specifică este următoarea:

- Pacienții cu IC și FA prezintă evoluție distinctă la un an în funcție de diverși parametri clinici și ecocardiografici.

Pentru a evalua această ipoteză de lucru, am elaborat următoarele obiective specifice:

- *Evoluția FEVS la un an de la includerea în studiu la pacienții cu IC și FA, în funcție de FEVS inițială.*

- *Evoluția FEVS la un an de la includerea în studiu la pacienții cu IC și FA, în funcție de persistența/absența FA.*

- *Identificarea unor alți factori clinici/ecocardiografici ce pot influența evoluția la un an de la includerea în studiu la pacienții cu IC și FA.*

5.2. Material și metodă

În studiul 2 ce face obiectul tezei au fost incluși cei 251 de pacienți supraviețuitori la un an de la includere. La controlul de un an aceștia au fost reevaluați clinic, privind severitatea simptomelor IC, ecocardiografic (la majoritatea pacienților s-a efectuat ecocardiografie transtoracică 2D de screening) și efectuarea EKG. S-a menținut clasificarea în cele trei subgrupuri în funcție de FEVS, după cum urmează: subgrupul 1 a inclus 154 de pacienți cu ICFER, subgrupul 2 a inclus 28 de pacienți cu ICFEUR, iar subgrupul 3 a inclus 69 de pacienți cu ICFEP.

5.3. Rezultate

La controlul de un an FA a fost prezentă la 75% din totalul pacienților supraviețuitori (189 de pacienți). Astfel, FA a fost prezentă la 73% dintre pacienții cu ICFER la 71% dintre pacienții cu ICFEUR și la 85% dintre pacienții cu ICFEP. Etiologia tahiaritmică a fost mai puțin frecventă comparativ cu momentul inițial la toate subgrupurile.

Tabel 5.1. Efectele random la pacienții cu IC și FA privind evoluția FEVS la 1 an

Efect Random	Medie	II90%
Intercept Intergrup 1 An	-0.30	-1.30 la 0.40
Intercept FEVS Redusă 1 An	REFERINȚĂ	-
FEVS UR 1 An	0.20	-0.50 la 1.10
FEVS Păstrată 1 An	0.20	-0.70 la 1.20

Tabel 5.2. Efectele fixe în funcție de prezența/absența FA la un an

Predictor	Coefficient	II90%
FA Da	REFERINȚĂ	-
FA Nu	-2.20	-4.90 la 0.40

Se observă că media FEVS este mai mică cu 2.20% la pacienții fără FA decât la cei cu FA la controlul de un an.

Tabel 5.3. Efectele random în funcție de prezența/absența FA la un an

Efect Random	Medie	II90%
Intercept Intergrup 1 An	-0.50	-2.90 la 1.70
Intercept FA Da 1 An	REFERINȚĂ	-
FA Nu 1 An	-0.30	-2.50 la 2.00

Din Tabelul 5.3. se observă că este confirmată tendința de scădere a FEVS de la momentul anterior (interceptul general este negativ). La pacienții fără FA la un an, interceptul este de asemenea negativ, scăderea FEVS la acești pacienți fiind mai mare față de pacienții care au avut FA la un an.

Tabel 5.4. Diferențe ecocardiografice la pacienții cu IC și FA la momentul inițial versus la un an

Parametru	Inițial N = 251	La 1 An N = 251	valoare p ¹
SIV, Medie (SD)	11.19 (2.40)	11.19 (2.40)	>0.99
PPVS, Medie (SD)	10.94 (2.20)	10.94 (2.20)	>0.99
E, Medie (SD)	1.19 (0.48)	1.24 (0.42)	0.037
TDE, Medie (SD)	205 (40)	196 (38)	<0.001

Parametru	Inițial N = 251	La 1 An N = 251	valoare p¹
LAV, Medie (SD)	108 (55)	113 (54)	<0.001
LAVi, Medie (SD)	58 (30)	63 (41)	0.004
DTDVS, Medie (SD)	55 (10)	57 (11)	<0.001
VTDVS, Medie (SD)	146 (58)	153 (62)	<0.001
VTDVSi, Medie (SD)	78 (29)	82 (32)	<0.001
VTSVS, Medie (SD)	75 (41)	77 (42)	<0.001
VTSVSi, Medie (SD)	40 (20)	41 (21)	<0.001
E/e', Medie (SD)	13.6 (5.2)	14.8 (4.9)	<0.001
VRT, Medie (SD)	2.21 (1.44)	2.25 (1.42)	0.51

5.4. Discuții

Rata de supraviețuire la un an a fost de 60%. Pacienții supraviețuitori au avut media de vârstă mai mică comparativ cu cei decedați la un an indiferent de FEVS. Tahicardiomiopatia în contextul FA a constituit cea mai frecventă etiologie inițială la pacienții cu ICFER și la cei cu ICFEUR, prevalența acesteia scăzând considerabil la un an prin restaurarea RS sau controlului optim al AV la pacienții cu FA permanentă.

S-a observat o tendință de scădere generală a FEVS la controlul de un an, evidențiată de media negativă a interceptului intergrup la un an, dar sunt pacienți care pot avea ușoare creșteri (limita superioară a II este pozitivă); scăderile cele mai mari sunt la pacienții cu ICFER; remarcăm că la pacienții cu ICFEUR și ICPEP intercepturile intragrup sunt pozitive, anulând în parte scăderea generală. Prognosticul pacienților cu IC și rata de supraviețuire a acestora pe

diferite perioade de timp au fost investigate în cadrul mai multor trialuri clinice de-a lungul timpului, pacienții cu ICFEP având în majoritatea studiilor rată de supraviețuire superioară comparativ cu cei cu ICFER [14, 37].

Pacienții fără FA la un an au prezentat scăderi mai importante ale FEVS față de cei care s-au menținut în FA, redând că FA nu reprezintă cauza primordială a disfuncției sistolice. Conform trialului AFFIRM controlul ritmului și controlul AV la pacienții cu FA au avut efecte similare asupra supraviețuirii acestora [38]. O subanaliză a trialului AFFIRM, ce a evaluat rata de supraviețuire în funcție de tratamentul individualizat și actualizat (acesta s-a schimbat față de momentul includerii în trialul AFFIRM) al pacienților, a demonstrat însă că restaurarea și menținerea RS reprezintă un determinant semnificativ al supraviețuirii [38]. Aceste date sunt similare cu datele din trialul DIAMOND care a relevat de asemenea că pacienții la care este restaurat RS spontan sau terapeutic au prognostic mai bun comparativ cu cei care rămân în FA [38].

6. Riscul de mortalitate la un an la pacienții cu insuficiență cardiac și fibrilație atrială

6.1. Introducere

IC și FA reprezintă patologii cardiovasculare asociate cu risc de spitalizare și de mortalitate importante [12-16, 39-41]. Asocierea celor două patologii duce la prognostic nefavorabil și la creșterea riscului de morbiditate și mortalitate [18-21]. Prognosticul pacienților cu IC și FA a fost studiat în diverse studii de-a lungul timpului pe perioade de timp variabile [14,15,37,39-44].

Ipoteza de lucru specifică este următoarea:

- Evaluarea predictorilor ce au dus la creșterea riscului de mortalitate la un an la pacienții cu IC și FA.

Pentru a evalua această ipoteză de lucru, am elaborat următoarele obiective specifice:

- *Identificarea factorilor demografici și clinici ce au dus la creșterea riscului de mortalitate la un an la pacienții cu IC și FA*
- *Identificarea parametrilor ecocardiografici ce au dus la creșterea riscului de mortalitate la un an la pacienții cu IC și FA*

- Identificarea comorbidităților ce au dus la creșterea riscului de mortalitate la un an la pacienții cu IC și FA.

6.2. Material și metode

În Studiul 3 au fost incluși toți cei 418 de pacienți participanți la studiu. Am utilizat baza de date digitală inițială creată în Microsoft Office Excel 2016 la care am adăugat date suplimentare privind mortalitatea pe parcursul spitalizării inițiale și pe parcursul perioadei de urmărire de un an.

6.3. Rezultate

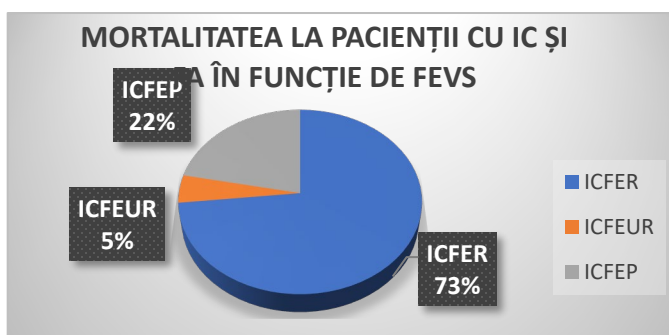


Fig.6.1. Rata de mortalitate la pacienții cu IC și FA, în funcție de FEVS.

Tabel 6.1. Influența raportului E/e' asupra mortalității la pacienții cu IC și FA

Caracteristica	N	Deces	OR (95% CI) ¹	valoare p
E/e'	418			
< 13.20		73	—	
≥ 13.20		94	1.57 (1.06 la 2.34)	0.024

¹ OR = Odds Ratio, CI = Interval Confidență

La pacienții cu raport E/e' ≥ 13.20 mortalitatea a fost de aproape 1.6 ori mai mare comparativ cu pacienții cu raport E/e' < 13.20, efectul fiind cu semnificație statistică.

Tabel 6.2. Impactul SA asupra mortalității la pacienții cu IC și FA

<i>Caracteristica</i>	N	Deces	OR (95% CI)¹	valoare p
SA	418			
<i>Da</i>		41	—	
<i>Nu</i>		126	0.55(0.33 la 0.90)	0.017

Pacienții fără SA au risc de deces cu aproximativ 50% mai redus decât pacienții care asociază stenoză aortică.

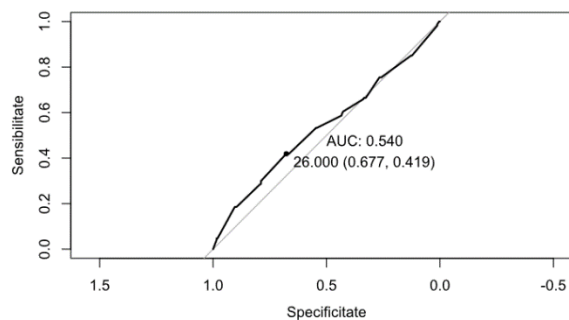


Fig.6.2. Analiza ROC Mortalitate versus FEVS la pacienții cu IC și FA

Valoarea de cut-off a fost folosită pentru a crea două categorii de FEVS, respectiv < 26% și ≥ 26%, între care s-au obținut diferențe statistice.

Tabel 6.3. Influența FEVS asupra mortalității la pacienții cu IC și FA conform analizei

ROC

<i>Caracteristica</i>	N	Deces	OR (95% CI)¹	valoare p
FEVS	418			
< 26%		70	—	
≥ 26%		97	0.66 (0.44 to 0.99)	0.045

¹ OR = Odds Ratio, CI = Interval Confidențial

Pacienții cu FEVS $\geq 26\%$ au o probabilitate de deces redusă cu o treime față de pacienții cu FEVS $< 26\%$.

Tabel 6.4. Influența GLS asupra mortalității la un an la pacienții cu IC și FA

Predictor	N	OR (95% CI) ¹	valoare p
GLS	418	0.96 (0.92 to 1.00)	0.034

¹OR = Odds Ratio, Interval Confidență

Analiza ne indică o asociere negativă, pacienții cu valori ale GLS scăzute au risc mai mare de deces, o scădere cu 1% a GLS fiind asociată cu o creștere de 4% a probabilității de deces la un an. O valoare a GLS $\leq 7.45\%$ este asociată cu un risc de deces de peste 2 ori mai mare, față de o valoare a GLS $> 7.45\%$.

Tabel 6.5. Influența valorii cut-off a GLS asupra riscului de mortalitate la un an la pacienții cu IC și FA

Predictor	N	OR (95% CI) ¹	valoare p
GLS	418		
≤ 7.45		—	
> 7.45		0.45 (0.28 to 0.73)	0.001

¹OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval

6.4. Discuții

Asocierea IC cu FA duce la creșterea riscului de mortalitate comparativ cu pacienții cu IC fără FA [18-21]. Astfel, luând în considerare riscul important de mortalitate al pacienților cu IC și FA la nivel global și lucrând într-un centru în care sunt evaluați sau internați un număr considerabil de pacienți cu aceste două patologii, am ales să evaluăm factorii care influențează mortalitatea la un an la acești pacienți. Mortalitatea la un an la grupul de studiu ce face obiectul tezei a fost de 40% din totalul pacienților incluși, respectiv 167 pacienți, majoritatea fiind din subgrupul cu ICFER (73%) față de cei cu ICFEP (22%) sau cu ICFEUR (5%). Raportându-ne

la fiecare subgrup în parte, observăm că pacienții cu ICFEP și FA au avut risc de mortalitate mai scăzut decât cei cu ICFER (34% versus 44%), însă mai mare decât cei cu ICFEUR (34% versus 22%).

Predictorii mortalității au fost evaluați utilizând regresii logistice binomiale simple și multiple. Într-o primă etapă am aplicat o regresie logistică simplă, decelând următorii predictorii ai mortalității: vârsta ≥ 73 de ani; FA permanentă sau paroxistică în comparație cu FA persistentă care s-a asociat cu probabilitate de aproximativ două ori mai mică de deces față de celelalte tipuri de FA; FEVS $< 26\%$ comparativ cu FEVS $\geq 26\%$; GLS $< 7.45\%$ comparativ cu GLS $\geq 7.45\%$; valoarea raportului E/e' ≥ 13.2 față de E/e' < 13.2 ; RM severă comparativ cu RM ușoară/moderată sau cu absența acesteia; prezența SA; VRT ≥ 2.67 m/s, comparativ cu viteze mai reduse de 2.67 m/s ale acesteia; prezența BCI sau a BCR.

Ulterior, am utilizat o regresie logistică multiplă pentru a decela care dintre factorii menționați anterior reprezintă predictorii independenți ai mortalității. Predictorii independenți ce au dus la creșterea riscului de mortalitate au fost: vârsta ≥ 73 de ani care a dus la creșterea probabilității de deces de aproape trei ori față de vârsta < 73 de ani; FEVS $< 26\%$ care a dus la creșterea cu aproximativ 50% a riscului de deces; RM severă care s-a asociat cu creșterea de aproximativ două ori a riscului de mortalitate; BCI care a dus la creșterea riscului de deces cu 36% comparativ cu pacienții fără BCI. FA persistentă s-a asociat cu scăderea probabilității de deces de 1.8 ori față de FA paroxistică sau permanentă.

Concluzii și contribuția personală

Pacienții cu IC și FA prezintă particularități distincte în funcție de FEVS. Ambele patologii au risc important de mortalitate, iar asocierea celor două patologii duce la creșterea acestui risc. Pe parcursul elaborării tezei, au fost atinse obiectivele de cercetare, demonstrându-se următoarele:

- *Pacienții cu IC și FA prezintă particularități clinice și demografice distincte, în funcție de FEVS.*

Pacienții cu ICFEP și FA incluși în studiu au fost mai vârstnici decât cei cu ICFER și FA, însă au avut vârsta medie mai mică decât cei cu ICFEUR și FA. Pacienții cu ICFEP și cei cu ICFEUR au fost mai frecvent de sex feminin, iar cei cu ICFER au fost mai frecvent de sex masculin. Pacienții cu ICFEP și FA au avut cel mai frecvent etiologie hipertensivă, iar cei cu ICFER și ICFEUR au avut cel mai frecvent ca și etiologie a IC tahicardiomiopatia în context de FA. Etiologia ischemică a fost a doua ca frecvență la subgrupul de pacienți cu ICFER și FA. Pacienții cu ICFEP și cu ICFEUR au avut cel mai frecvent FA permanentă spre deosebire de cei cu ICFER care au avut cel mai frecvent FA persistentă.

- *Pacienții cu IC și FA prezintă particularitățile ecocardiografice distincte, în funcție de FEVS.*

Pacienții cu ICFEP au avut VS mai hipertrofiat, însă mai puțin dilatat decât cei cu ICFER. Pacienții cu ICFEP și FA, deși au avut cele mai mari valori ale GLS dintre toți pacienții incluși în studiu, au avut valori sub limita normală, ceea ce relevă că aceștia prezintă disfuncție sistolică deși sunt clasificați ca având FEVS păstrată. Pacienții cu ICFEP și FA au avut AS a fost mai puțin dilatat și disfuncție de AS mai puțin severă decât celelalte două subgrupuri, însă cu toate acestea au prezentat valori ale PALS și PACS sub limita normală. Funcția diastolică a fost evaluată utilizând mulți parametri ecocardiografici, respectiv raportul E/e', TDE, VRT, LAVi. Disfuncția diastolică a fost mai severă la pacienții cu ICFER comparativ cu cei cu ICFEP.

- *Evaluarea evoluției FEVS la un an de la includere în funcție de FEVS inițială.*

S-a observat o tendință de scădere generală a FEVS la toți pacienții indiferent de subgrupul în care au fost încadrați la momentul inițial, evidențiată de media negativă a interceptului intergrup la un an, dar au fost pacienți la care s-a remarcat o ușoară creștere a FEVS. Scăderile cele mai mari ale FEVS au fost observate la pacienții cu ICFER. La pacienții cu ICFEUR și

ICFEP intercepturile intragrup au fost pozitive, ceea ce a dus la diminuarea scăderii generale a FEVS. Așadar, scăderea general a FEVS la tot grupul de studiu s-a datorat în principal scăderii FEVS la subgrupul de pacienți cu ICFER.

Secundar comparației între diverși parametri ecocardiografici la momentul initial versus la controlul de un an, s-a observat că VS și AS au fost mai sever dilatate la un an față de momentul includerii în studiu la toți pacienții. Disfuncția diastolică a fost mai severă la un an la toți pacienții, remarcându-se valori mai mari ale undei E, ale raportului E/e', a VRT și respectiv valori mai reduse ale TDE, toate diferențele între acești parametri la momentul initial în comparație cu controlul la un an fiind semnificative din punct de vedere statistic.

- *Particularități de evoluție a FEVS la un an de la includerea în studiu la pacienții cu IC și FA, în funcție de persistența/absența FA.*

FA a fost prezentă la 75% din totalul pacienților la reevaluarea de un an, fiind mai frecventă la pacienții cu ICFEP (85%) comparativ cu cei cu ICFER (73%) sau ICFEUR (71%). Scăderea FEVS la un an a fost mai importantă la pacienții fără FA la acel moment comparativ cu pacienții care s-au menținut în FA la un an.

- *Identificarea factorilor demografici, clinici, ecocardiografici și a comorbidităților ce au dus la creșterea riscului de mortalitate la un an la pacienții cu IC și FA.*

Rata de mortalitate la un an la grupul de studiu fiind de 40% (167 de pacienți din totalul pacienților incluși în studiu). Analizând rata de mortalitate la fiecare subgrup de pacienți în parte, observăm că pacienții cu ICFEP și FA au avut rată de deces la un an mai redusă decât cei cu ICFER și FA (34% versus 44%), însă mai mare decât pacienții cu ICFEUR și FA (34% versus 22%). De asemenea, dintre pacienții decedați majoritatea au fost cu ICFER și FA (73%), cei cu ICFEP și FA reprezentând 22%, iar cei cu ICFEUR și FA doar 5%. Astfel, remarcăm că pacienții cu ICFEP și FA au risc mai scăzut de mortalitate comparativ cu cei cu ICFER și FA, însă mai important decât cei cu ICFEUR și FA.

În acest studiu, ne-am axat pe identificarea factorilor clinici, demografici, ecocardiografici și a comorbidităților care au avut impact asupra riscului de mortalitate la un an. Influența FEVS asupra ratei de mortalitate a fost analizată în detaliu, aplicând multiple metode și utilizând ca potențiali predictorii valoarea numerică a FEVS, cele trei tipuri de IC conform cărora pacienții au fost inițial împărțiți în cele trei subgrupuri. Prin intermediul unei curbe ROC am obținut valoarea cut-off a FEVS de 26%, în funcție de care pacienții cu au fost divizați în două

subgrupuri, cei cu FEVS mai mică de 26% având risc mai mare de deces în comparație cu cei cu FEVS \geq 26%.

Predictorii mortalității au fost evaluați utilizând regresii logistice binomiale simple și multiple. Într-o primă etapă am aplicat o regresie logistică simplă, decelând următorii predictorii ai mortalității: vârsta \geq 73 de ani; FA permanentă sau paroxistică în comparație cu FA persistentă care s-a asociat cu probabilitate de aproximativ două ori mai mică de deces față de celelalte tipuri de FA; FEVS $<$ 26% comparativ cu FEVS \geq 26%; GLS $<$ 7.45% comparativ cu GLS \geq 7.45%; valoarea raportului E/e' \geq 13.2 față de E/e' $<$ 13.2; RM severă comparativ cu RM ușoară/moderată sau cu absența acesteia; prezența SA; viteza RT \geq 2.67 m/s, comparativ cu viteze mai reduse de 2.67 m/s ale acesteia; prezența BCI sau a BCR.

Predictorii independenți ce au dus la creșterea riscului de mortalitate au fost: vârsta \geq 73 de ani care a dus la creșterea probabilității de deces de aproape trei ori față de vârsta $<$ 73 de ani; FEVS $<$ 26% care a dus la creșterea cu aproximativ 50% a riscului de deces; RM severă care s-a asociat cu creșterea de aproximativ două ori a riscului de mortalitate; BCI care a dus la creșterea riscului de deces cu 36% comparativ cu pacienții fără BCI. FA persistentă s-a asociat cu scăderea probabilității de deces de 1.8 ori față de FA paroxistică sau permanentă.

Limitele studiului

Limitele prezentei lucrări sunt constituite de: numărul relativ redus de pacienți cu ICFEUR și FA incluși, mai redus comparativ cu celelalte 2 subgrupuri; efectuarea unei singure reevaluări la un an; nediferențierea între cauzele cardiovasculare și non-cardiovasculare de deces.

Perspective de cercetare

Riscul de mortalitate la pacienții cu IC și FA poate fi evaluat individualizat în funcție de cauza acesteia, respectiv cardiovasculară sau non-cardiovasculară. Mai mult de atât poate la pacienții cu deces de cauză cardiovasculară poate fi investigat dacă acesta s-a datorat IC sau FA sau unei alte boli cardiovasculare (de exemplu unui sindrom coronarian acut, tromboembolism pulmonar, etc).

Pacienții pot fi urmăriți pe o perioadă mai îndelungată de timp și poate fi evaluat dacă predictorii cu impact asupra riscului de mortalitate la un an se mențin ca predictorii ai mortalității pe termen lung. De asemenea, poate fi investigat dacă există alți predictorii ce pot influența

decesul pe termen lung. Dorim să realizăm un chestionar de predicție a riscului de deces pe baza predictorilor identificați ce va fi aplicat pacienților cu IC și FA în vederea evaluării puterii de predicție a acestora pe un grup mai mare de pacienți și pe termen lung. Prin actualizarea și îmbunătățirea constantă a chestionarului, acesta ar putea fi standardizat pentru a fi utilizat de rutină în cadrul evaluării pacienților cu IC și FA.

Contribuția personală

Contribuția personală la realizarea acestei teze a constat în conceperea bazei de date și actualizarea constantă a acesteia cu noi cazuri. Având în vedere regimul de lucru într-un spital de urgență, nu a fost posibilă întotdeauna achiziția de date în timp real, la momentul realizării acestei teze, fiind nevoită să realizez și o colectare retroactivă de date.

Privind partea practică a acestui studiu, menționez că am efectuat o parte semnificativă dintre ecocardiografiile complete ale pacienților incluși în studiu la momentul inițial și ecocardiografiile screening realizate în cadrul controlului la un an a pacienților.

Nu în ultimul rând, prezenta bază de date a fost utilizată pentru redactarea unor articole ce conțin rezultate parțiale ale tezei, publicate în reviste internaționale. Astfel, au fost publicate trei articole originale: un articol privind riscul de mortalitate la un an și predictorii acesteia publicat în revista Healthcare, un articol care a evaluat diferențele privind funcția diastolică la pacienții cu IC și FA în funcție de tipul de IC conform FEVS publicat în revista Diagnostics și un articol ce a investigat impactul DZ la pacienții cu ICFEP publicat în revista American Journal of Cardiovascular Diseases. De asemenea, am realizat 5 prezentări orale în cadrul unor conferințe sau congrese din subiectul prezentei lucrări.

Având în vedere cele menționate, consider că am avut o contribuție personală semnificativă în colectarea datelor pentru baza de date, în efectuarea ecocardiografiilor transtoracice și în formulare unor concluzii valide susținute prin analiza statistică descriptivă și în special analitică.

Bibliografie selectivă

1. Ling LH, Kistler PM, Kalman JM, Schilling RJ, Hunter RJ. Comorbidity of atrial fibrillation and heart failure. *Nat Rev Cardiol*, 13, 131-147, 2016.
2. Carlisle MA, Fudim M, DeVore AD, Piccini JP. Heart failure and atrial fibrillation, like fire and fury. *JACC Heart Fail*, 7, 447-456, 2019.
3. Gorenek B, Halvorsen S, Kudaiberdieva G, Bueno H, Van Gelder IC, Lettino M, et al. Atrial fibrillation in acute heart failure: a position statement from the Acute Cardiovascular Care Association and European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 9, 348-357, 2020.
4. Slawik J, Adrian L, Hohl M, Lothschütz S, Laufs U, Böhm M. Irregular pacing of ventricular cardiomyocytes induces pro-fibrotic signalling involving paracrine effects of transforming growth factor beta and connective tissue growth factor. *Eur J Heart Fail*, 21, 482-491, 2019.
5. Kotecha D, Lam CS, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, Voors AA, Rienstra M. Heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation: vicious twins. *J Am Coll Cardiol*, 68. 2217-2228, 2016.
6. Aldaas OM, Malladi CL, Hsu JC. Atrial fibrillation in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Opin Cardiol*, 35, 260-270, 2020.
7. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA, et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation*, 133, 484-492, 2016.
8. Mogensen UM, Jhund PS, Abraham WT, Desai AS, Dickstein K, Packer M, et al. Type of atrial fibrillation and outcomes in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 70, 2490-2500, 2017.
9. Nolte K, Herrmann-Lingen C, Wachter R, Gelbrich G, Dungen HD, Duvinage A, et al. Effects of exercise training on different quality of life dimensions in heart failure with preserved ejection fraction: the Ex-DHF-P trial. *Eur J Prev Cardiol*, 22, 582-593, 2015.

10. Hohendanner F, Heinzl FR, Blaschke F, Pieske BM, Haverkamp W, Boldt HL, et al. Pathophysiological and therapeutic implications in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Heart Fail Rev*, 23, 27–36, 2018.
11. Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF, Jensen PN, Hernandez AF, Heckbert SR, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries, 1993- 2007. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 5, 85–93, 2012.
12. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000-2010. *JAMA Intern Med*, 175, 996-1004, 2015.
13. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR, et al. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail*, 6, 678-685, 2018.
14. Taylor CJ, Roalfe AK, Iles R, Hobbs FDR. Ten-year prognosis of heart failure in the community: follow-up data from the Echocardiographic Heart of England Screening (ECHOES) study. *Eur J Heart Fail*, 14, 176-184, 2012.
15. Taylor CJ, Ordonez-Mena JM, Roalfe AK, Lay-Flurrie S, Jones NR, Marshall T, et al. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000-2017: population based cohort study. 364, 1223, 2019.
16. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KKL, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*, 347, 1397-1402, 2002.
17. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 139, e56-e528, 2019.
18. Son MK, Park JJ, Lim NK, Kim WH, Choi DJ. Impact of atrial fibrillation in patients with heart failure and reduced, mid-range or preserved ejection fraction. *Heart*, 106, 1160–1168, 2020.
19. Kartas A, Samaras A, Vasdeki D, Dividis G, Fotos G, Paschou E, et al. Mortality in patients with atrial fibrillation with or without heart failure following hospital discharge. *Eur Heart J*, 41, ehaa946.0362, 2020.

20. Criijins HJGM, Tjeerdsma G, Kam PJ, Boomsma F, van Gelder IC, ven der Berg MO, et al. Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J*, 21, 1238–1245, 2000.
21. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, Granger CB, Michelson EL, McMurray JJV, et al. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 47, 1997–2004, 2006.
22. Iacoviello M, Ouzzovivo A, Guida P, Forleo C, Monitillo F, Catanzaro R, et al. Independent role of left ventricular global longitudinal strain in predicting prognosis of chronic heart failure patients. *Echocardiography*, 30, 803-11, 2013.
23. Brown J, Jenkins C, Marwick TH. Use of myocardial strain to assess global left ventricular function: A comparison with cardiac magnetic resonance and 3-dimensional echocardiography. *Am Heart J*, 157, 102.e1-102.e5, 2009.
24. Kurt M, Tanboga IH, Aksakal E, Kaya A, Isik T, Ekinci M, et al. Relation of left ventricular end-diastolic pressure and N-terminal pro-brain natriuretic peptide level with left atrial deformation parameters. *Eur Heart J*, 13, 524-530, 2012.
25. Cameli M, Lisi M, Mondillo S, Padeletti M, Ballo P, Tsioulpas C, et al. Left atrial longitudinal strain by speckle tracking echocardiography correlates well with leftventricular filling pressures in patients with heart failure. *Cardiovasc Ultraound*, 8, 14, 2010.
26. Kurt M, Wang J, Torre-Amione G, Nagueh SF. Left atrial function in diastolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2, 10-15, 2009.
27. Gan GCH, Ferkh A, Boyd A, Thomas L. left atrial function: evaluation by strain analysis. *Cardiovasc Diagn Ther*, 8, 29-46, 2018.
28. Kim MN, Park SM, Kim HD, Cho DH, Shim J, Choi J, et al. Assessment of the left ventricular diastolic function and its association with the left atrial pressure in patients with atrial fibrillation. *Int J Heart Fail*, 2, 55–65, 2020.
29. Chen ZW, Huang CY, Cheng JF, Chen SY, Lin LY, Wu CK. Stress echocardiography-derived E/e' predicts abnormal exercise hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. *Orig Res*, 10, 1470, 2019.
30. Sunderji I, Singh V, Fraser AG. When does the E/e0 index not work? The pitfalls of oversimplifying diastolic function. *Echocardiography*, 37, 1897–1907, 2020.

31. Kim MK, Kim B, Lee JY, Kim JS, Han BG, Choi SO, et al. Tissue Doppler-derived E/e₀ ratio as a parameter for assessing diastolic heart failure and as a predictor of mortality in patients with chronic kidney disease. *Korean J Intern Med*, 28, 35–44, 2013.
32. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: A useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic left ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr*, 14, 1143–1152, 2001.
33. Park JH, Marwick TH. Use and limitations of E/e₀ to assess left ventricular filling pressure by echocardiography. *J Cardiovasc Ultrasound*, 19, 169–173, 2011.
34. Omen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures. *Circulation*, 102, 1788–1794, 2000.
35. Ritzema JL, Richards M, Crozier IG, Frampton CF, Melton IC, Doughty RN, et al. Serial Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the detection of elevated directly measured left atrial pressure in ambulant subjects with chronic heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging*, 4, 927–934, 2011.
36. Santos M, Rivero J, McCullough SD, West E, Opatowsky AR, Waxman AB, et al. E/e' ratio in patients with unexplained dyspnea. *Circ Heart Fail*, 8, 749–756, 2015.
37. Hobbs FDR, Roalfe AK, Davis RC, Davis MK, Hare R. Prognosis of all-cause heart failure and borderline left ventricular systolic dysfunction: 5 year mortality follow-up of the Echocardiographic Heart of England Screening Study (ECHOES). *Eur Heart J*, 28, 1128-1134, 2007.
38. Steinberg JS, Sadaniantz A, Kron J, Krahn A, Denny DM, Daubert J, et al. Analysis of Cause-Specific Mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*, 109, 1973-1980, 2004.
39. Jani BD, Nicholl BI, McQueenie R, Commelly DT, Hanlon P, Gallacher KI, et al. Multimorbidity and co-morbidity in atrial fibrillation and effects on survival: findings from UK Biobank cohort. *Europace*, 20, f329-f336, 2018.
40. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJV. A Population-Based Study of the Long-term Risks Associated with Atrial Fibrillation: 20-Year Follow-up of the Renfrew/Paisley Study. *Am J Med*, 113, 359–364, 2002.

41. Chamberlain AM, Redfield MM, Alonso A, Weston SA, Roger VL. Atrial fibrillation and mortality in heart failure. A community study. *Circ Heart Fail*, 4, 740-746, 2011.
42. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, et al. Trends in Heart Failure Incidence and Survival in a Community-Based Population. *JAMA*, 292, 344-350, 2004.
43. Goldberg RJ, Ciampa J, Lessard D, Meyer TE, Spencer FA. Long-term survival after heart failure. *Arch Intern Med*, 167, 490-496, 2007.
44. Taylor CJ, Ryan R, Nichols L, Gale N, Hobbs FDR, Marshall T. Survival following a diagnosis of heart failure in primary care. *Family Pract*, 34, 161-168, 2017.

Lista de lucrări științifice publicate

1. Reviste indexate ISI cu factor de impact:

- **Horodinschi RN**, Diaconu CC. Heart Failure and Atrial Fibrillation: Diastolic Function Differences Depending on Left Ventricle Ejection Fraction. *Diagnostics*, 12, 839, 2022. doi.org/10.3390/diagnostics12040839. **IF 3.992** (realizat din Capitolul 6. Analiza particularităților clinice, ecocardiografice și a comorbidităților la pacienții cu insuficiență cardiacă și fibrilație atrială, în funcție de FEVS)
- **Horodinschi RN**, Diaconu C. Comorbidities associated with one-year mortality in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Healthcare*, 9, 830, 2021. doi:10.3390/healthcare9070830. **IF 3.160** (realizat din Capitolul 8. Riscul de mortalitate la un an la pacienții cu insuficiență cardiacă și fibrilație atrială)

2. Reviste indexate ISI fără factor de impact:

- **Horodinschi RN**, Diaconu C. Diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation: impact of diabetes. *Am J Cardiovasc Dis*, 11, 564-575, 2021. PMID: PMC8611268. (realizat din Capitolul 6. Analiza particularităților clinice, ecocardiografice și a comorbidităților la pacienții cu insuficiență cardiacă și fibrilație atrială, în funcție de FEVS)
- **Horodinschi RN**, Pantea Stoian A, Marcu D, Costache R, Diaconu C. Heart failure with preserved ejection fraction: A review. *RJMM*, CXXI, 16-25, 2018. <http://www.revistamedicinamilitara.ro/wp-content/uploads/2018/12/Heart-failure-with-preserved-ejection-fraction-A-review.pdf>. (realizat din Capitolul 1. Insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție păstrată)