



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ GENERALĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. GHEORGHE ANDREI DAN

Student-doctorand:

ANCUȚA ELENA VÎJAN

ANUL 2023

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ GENERALĂ

FIBRILAȚIA ATRIALĂ ȘI VENTRICULUL DREPT

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. GHEORGHE ANDREI DAN

Student-doctorand:

ANCUȚA ELENA VÎJAN

ANUL 2023

Lucrări științifice publicate pe durata studiilor doctorale

Vijan AE, Daha IC, Delcea C, Dan GA. Determinants of Prolonged Length of Hospital Stay of Patients with Atrial Fibrillation. J Clin Med. 2021 Aug 20;10(16):3715. [https://doi:10.3390/jcm10163715](https://doi.org/10.3390/jcm10163715). PMID: 34442009; PMCID: PMC8396858. (Capitolul 5)

JCM - Factor de impact 4.241

Vijan AE, Daha IC, Delcea C, Bădilă E, Dan GA. Prognostic Impact of Severe Atrial Functional Tricuspid Regurgitation in Atrial Fibrillation Patients. J Clin Med. 2022 Dec 1;11(23):7145. [https://doi:10.3390/jcm11237145](https://doi.org/10.3390/jcm11237145). PMID: 36498719; (Capitolul 4)

JCM - Factor de impact 4.964

Vijan, Ancuta, Daha, Ioana Cristina, Delcea, Caterina and Dan, Gheorghe-Andrei. "The complex interplay between right ventricular dysfunction and atrial fibrillation – a narrative review" Romanian Journal of Internal Medicine, vol.61, no.2, 3923, pp.77-83. <https://doi.org/10.2478/rjim-2023-0004> (Capitolul 1)

RJIM - Factor de impact 1.9

Delcea Caterina, Buzea Cătălin Adrian, **Vijan Ancuța Elena**, Bădilă Elisabeta and Dan Gheorghe-Andrei. "The platelet to lymphocyte ratio in heart failure: a comprehensive review" Romanian Journal of Internal Medicine, vol.0, no.0, 2023, pp.-. <https://doi.org/10.2478/rjim-2023-0006>

Caterina Delcea, Catalin Adrian Buzea, **Ancuta Vijan**, Anamaria Draghici, Laura Elena Stoichitoiu & Gheorghe-Andrei Dan (2021) Comparative role of hematological indices for the assessment of in-hospital outcome of heart failure patients, Scandinavian Cardiovascular Journal, 55:4, 227-236, DOI: [10.1080/14017431.2021.1900595](https://doi.org/10.1080/14017431.2021.1900595)

Draghici A, Buzea CA, Delcea C, **Vijan A**, Dan GA. Predictors associated with increased troponin in acute decompensated and chronic heart failure patients. Rev Romana Med Lab. 2021;29(2):153-64. doi:10.2478/rrlm-2021-001

Lista cu abrevieri și simboluri

AD – Atriu drept

AIT – Accident ischemic tranzitor

AS – Atriu stâng

ASC – Arie de sub curbă

AV – Alură ventriculară

AVC – Accident vascular cerebral

BPOC – Boală pulmonară obstructivă
cronică

CI – Interval de încredere

DTDVS – Diametru telediastolic ventricul
stâng

DTSVS – Diametru telesistolic ventricul
stâng

FA – Fibrilație atrială

FAC - ariei fracționale a ventriculului drept,

FEVS – Frație de ejeție ventricul stâng

HR – Hazard Ratio

IC – Insuficiență cardiacă

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

IQR – interquartile

MPI - Indicele de performanță miocardică,

OR – Odds Ratio

PAPS – Presiunea arterială estimată în artera
pulmonară

r – coeficient de corelație

RFGe – Rata de filtrare glomerulară
estimată

ROC – Receiver operated curve

RR –Risk Ratio

S'VD - viteza sistolică la nivelul inelului
tricuspidian determinată prin Doppler tisular

SD – standard deviation

TAD – Tensiune arterială diastolică

TAS – Tensiune arterială sistolică

TAPSE – excursia sistolică a inelului
tricuspidian

RR –Risk Ratio

VD – Ventricul drep

Cuprins

Lucrări științifice publicate pe durata studiilor doctorale	3
Lista cu abrevieri și simboluri	4
Introducere	6
I. Partea generală.....	7
1. Stadiul actual al cunoașterii.....	7
II. Contribuții personale	9
2. Metodologia generală a cercetării	9
2.1. Populația studiului	9
2.2. Parametrii biologici și ecocardiografici.....	9
2.3. Analiza statistică.....	9
3. Studiul I – Interrelația complexă dintre funcția ventriculului drept și fibrilația atrială	10
3.1. Ipoteza de lucru	10
3.2. Materiale și metode	10
3.3. Rezultate	12
3.4. Discuții.....	16
3.5. Concluzii.....	21
4. Studiul II - Valoarea prognostică a regurgitării tricuspidiene funcționale de tip atrial la pacienții cu fibrilație atrială.....	21
4.1. Introducere.....	22
4.2. Materiale și metode	22
4.3. Rezultate	23
4.4. Discuții.....	25
4.5. Concluzii.....	27
5. Studiul III Determinanți ai duratei de spitalizare prelungite la pacienții cu FA	27
5.1. Introducere.....	27
5.2. Materiale și metode	28
5.3. Rezultate	29
5.4. Discuții.....	32
5.5. Concluzii.....	34
6. Limitele studiului	35
7. Considerații finale	35

Introducere

Fibrilația atrială (FA) este o problemă serioasă de sănătate publică datorită incidenței și prevalenței sale în creștere la populația în vârstă, complicațiile asociate dar și prin povara crescută adusă sistemului de sănătate. Relația dintre FA și VD este una bidirecțională. Întrucât ambele patologii împart factori de risc comuni, FA poate conduce la disfuncție de VD, în timp ce disfuncția de VD poate iniția și complica FA. Este important de menționat că aceste două patologii pot apărea independent una de cealaltă și nu toate cazurile de FA sau disfuncție de VD sunt conectate. Mai mult, deși poate exista o relație între cele două, nu este întotdeauna clar care dintre ele a apărut prima.

Studii recente au evaluat importanța ventriculului drept în multiple patologii cardiace și non-cardiace și implicațiile în ceea ce privește prognosticul pacienților pe termen scurt sau lung. Cu toate acestea până în prezent impactul funcției VD la pacienții cu FA nu a fost studiat. Relația complexă dintre FA și ventriculul drept este o temă de cercetare de actualitate, cu implicații importante în cuantificarea severității, calității vieții, precum și în estimarea prognosticului.

Pornind de la premisa necesității unei descrieri amănunțite a relației dintre FA și funcția VD, scopul lucrării a fost identificarea parametrilor asociați cu disfuncția de VD la pacienții cu FA și evaluarea relației disfuncției de VD cu FA atât prin prisma încărcăturii aritmice, a calității vieții, dar și în perspectiva utilizării lor în predicția prognosticului vital pe termen scurt.

Obiectivele de cercetare au cuprins analiza uni și multivariată a determinanților disfuncției VD și a parametrilor funcției VD cu impact asupra calității vieții și a mortalității la pacienții cu FA.

Data fiind prevalența crescută a FA în clinica practică și impactul asupra spitalizării, și secundar a poverii asociate sistemului de sănătate, un alt obiectiv al lucrării a fost determinarea parametrilor cu rol în spitalizarea prelungită la pacienții cu FA și valoarea prognostică a regurgitării tricuspidiene funcționale atriale – o complicație frecventă- asupra mortalității.

Noutatea lucrării constă în abordarea complexă a pacientului cu FA, prin identificare parametrilor disfuncției de VD și corelațiile acestora, în vederea ameliorării prognosticului și a calității vieții.

Definirea profilului pacientului cu FA și disfuncție de VD, permite nu numai o mai bună înțelegere a evoluției bolii, identificarea precoce a cazurilor complexe și stratificare a riscului, precum și îmbunătățirea strategiilor alternative de management.

I. Partea generală

1. Stadiul actual al cunoașterii

Fibrilația atrială (FA) este cea mai frecventă aritmie susținută în practica curentă, cu o prevalență în creștere la nivel global și un impact major asupra morbi-mortalității. [1] În același timp, disfuncția ventriculului drept (VD) este un bine cunoscut marker de prognostic negativ în patologia cardiacă.[2].[3].[4] Cu toate acestea, relația complexă dintre FA și funcția VD nu a fost încă studiată.

Studiile anterioare demonstrează o asociere între disfuncția de VD și FA la pacienții cu IC. Prevalența FA la pacienții cu disfuncție de VD variază între 65 până la 73%, în timp ce la cei fără alterarea funcției VD se situează între 31 și 53%.[5].[6].[7] Prevalența mai mare a FA la această categorie de pacienții apare independent de presiunea pulmonară. [8] Un alt studiu pe 904 pacienți cu IC acut decompensată, a arătat că disfuncția VD a fost asociată cu o incidență mai mare a FA. Din numărul total de pacienți care au dezvoltat FA, mai mult de două treimi dintre aceștia aveau disfuncție de VD (o incidență de 6 ori mai mare pentru FA). Mai mult, disfuncția de VD a fost cel mai important predictor al rezultatului căutat (spitalizare și mortalitate). De asemenea, în acest grup, riscul de mortalitate a fost mai mare la cei cu disfuncție de VD, indiferent de prezența disfuncției ventriculare stângi.[9] În cazul pacienților cu FA funcția diastolică a VS este adesea deteriorată ceea ce poate conduce la disfuncția de VD.[10] Deși funcția VD la pacienții cu FA nu este bine definită, importanța ritmului cardiac asupra VD este bine cunoscută.[11] Un studiu pe realizat pe o cohortă mică a arătat că la pacienții cu FA permanentă funcția VD reprezentată de FAC este dependentă de intervalul RR care îl precede și de frecvența medie a ritmului cardiac.[11]. Într-o altă analiză la pacienții cu FA paroxistică și persistentă, diametrul tele-sistolic a fost semnificativ mai mare în ritm sinusal. În plus, valorile NT-proBNP au fost semnificativ mai mari la pacienții cu FA și s-au corelat cu disfuncția de VD.[12]

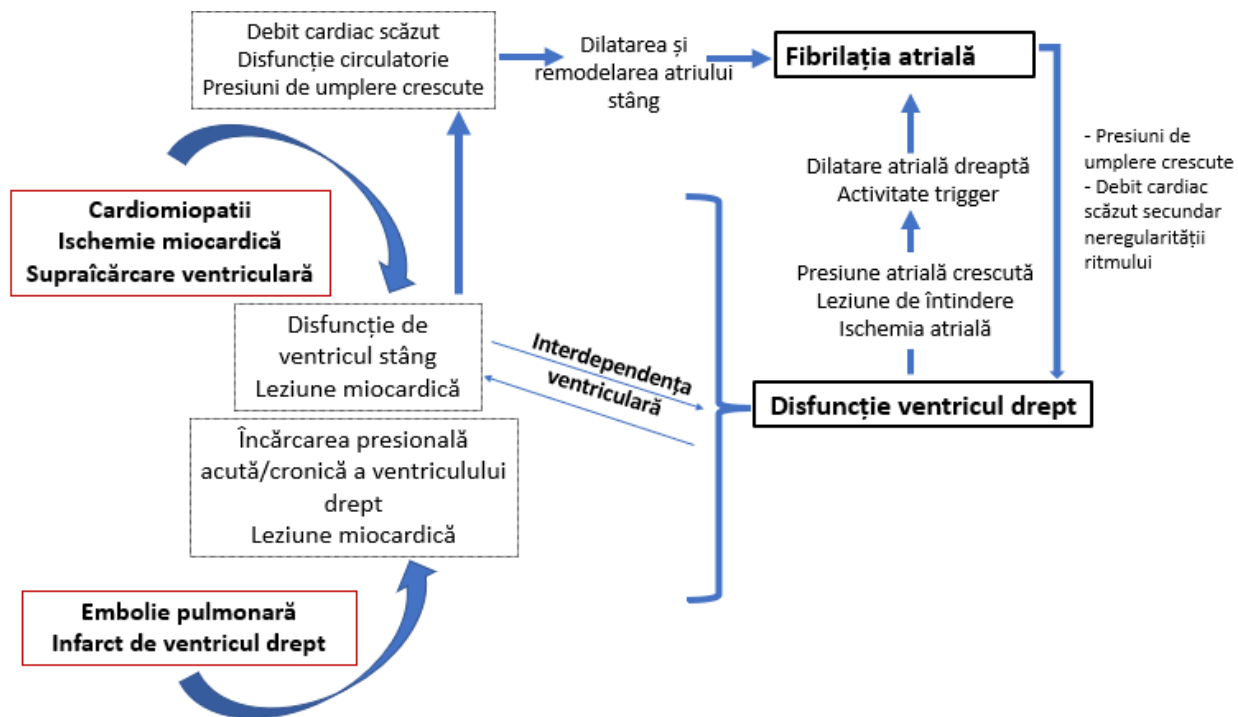


Figura Nr. 1.1. Mecanisme fiziopatologice implicate în disfuncția ventriculului drept și fibrilația atrială.

II. Contribuții personale

2. Metodologia generală a cercetării

2.1. Populația studiului

Studiul de față este realizat într-un centru terțiar de Cardiologie. Protocolul studiului a fost aprobat de către Comisia de Etică a spitalului, fiind în concordanță cu Declarația de la Helsinki.

2.2. Parametrii biologici și ecocardiografici

Probe din sângele venos au fost prelevate în ziua internării. Hemograma a fost analizată cu Abbott Celldyn 3700, în timp ce probele de biochimie și imunologie au fost prelucrate cu Hitachi Modular analyzer. Profilul biologic a fost format din hemograma cu formula leucocitară complet, NT-proBNP, creatinină, glicemie, TGO, TGP, Na, K, INR. Valorile NT-proBNP-ului au fost determinate cu Roche Diagnostics Elecsys® assay.

Ecografia transtoracică și transesofagiană au fost efectuate cu General Electrics Vivid S6 și Philips Epiq 7 (KPI Healthcare).

2.3. Analiza statistică

IBM SPSS Statistics 23, Epi Info 7 și MedCalc Statistical Software versiunea 19.0.7 au fost utilizate pentru analiza statistică. Valoarea $p < 0.05$ a fost considerată fiind semnificativ statistică.

Datele non-parametrice au fost exprimate ca mediană, iar cele cu distribuție normală ca medie cu deviația standard. Datele categorice au fost exprimate în numere eabsolute și procente. Testul T, Anova și Mann-Whitney-Wilcoxon au fost utilizate pentru a compara variabile continue independente. Chi-square a fost utilizat pentru variabile categorice.

Aria de sub curbă a fost efectuată pentru a determina corelațiile dintre variabile numerice și categorice. Indexul Youden a fost utilizat pentru a obține valorile cut-off ale variabilelor asociate cu outcome-ul.

Corelația independentă dintre variabilele obținute și outcome a fost testată utilizând regresia multiplă. Toți parametrii identificați în analiza univariată au fost incluși în regresie.

3. Studiul I – Interrelația complexă dintre funcția ventriculului drept și fibrilația atrială

3.1. Ipoteza de lucru

Disfuncția VD are rol predictiv în mortalitatea de toate cauzele pe termen scurt, simptomatologia, calitatea vieții, încărcătura aritmică a FA și riscului de recurența post cardioversie electrică la pacienții cu FA.

Obiectivele cercetării

1. Identificarea determinanților disfuncției VD la pacienții cu FA;
2. Identificarea parametrilor ecocardiografici ai disfuncției VD corelați cu mortalitatea pe termen scurt;
3. Identificarea parametrilor ecocardiografici ai disfuncției VD corelați cu calitatea vieții evaluată prin chestionarul AFEQT;
4. Identificarea parametrilor ecocardiografici ai disfuncției VD corelați cu încărcătura FA;
5. Identificarea parametrilor ecocardiografici ai disfuncției VD corelați cu recurența FA post cardioversie electrică;

3.2. Materiale și metode

3.2.1. Populația studiului

Studiul de față este unul observațional, prospectiv, realizat în Departamentul de Cardiologie din Ianuarie 2021 până în Iulie 2022.

Criterii de includere:

- pacienții cu FA

Criterii de excludere:

- vârsta < 18 ani și respitalizările aceluiasi pacient

Consimțământul informat privind participarea în studiu utilizarea datelor medicale a fost semnat de către fiecare pacient la internarea respectivă.

3.2.2. Definiții

Pacienții cu FA au fost clasificați în patru grupe: FA paroxistică, FA persistentă, FA persistentă de lungă durată și FA permanentă conform ghidului ESC actual. [1] Scorul CHA2DS2-VASc a fost calculat pentru toți pacienții.

Disfuncția VD a fost determinantă utilizând ecografia transtoracică prin măsurarea parametrilor TASPE < 17 mm, s'VD < 10 cm/s, FAC-VD < 35%, MPI > 0.55, strain longitudinal VD < -20%, valorile cut-off fiind în concordanță cu datele din ghidurile EACVI-ASE. [13]

Simptomatologia pacienților a fost evaluată în funcție de clasa EHRA. [1]

Încărcătura aritmică a fost determinată prin numărul de episoade și pacienții au fost clasificați în două grupuri: încărcătură aritmică crescută și scăzută. Pacienții cu FA persistentă de lungă durată și cei cu FA permanentă s-au încadrat în grupul celor cu încărcătură aritmică înaltă. Pacienții cu mai mult de 5 episoade pe lună au fost clasificați la încărcătură aritmică înaltă.

Cardioversia electrică a fost metoda de elecție pentru toți pacienții la care s-a tentat restaurarea ritmului sinusal. Recurența precoce a fost considerată la toți pacienții care au reintrat în FA în decurs de o lună de la efectuarea cardioversiei. Cardioversia facilitată presupune utilizarea antiaritmicelelor, Amiodaronă 600 mg/zi po, timp de trei săptămâni anterior cardioversiei. [14]

Calitatea vieții a fost determinantă prin utilizarea chestionarului validat AFEQT. Chestionarul AFEQT constă din 20 de întrebări și acoperă patru domenii: simptome, activități zilnice, preocuparea legată de tratamentul și satisfacția legată de tratament. S-a demonstrat că chestionarul are o consistență internă bună. [15]. Valoarea cut-off utilizată în studiu a fost determinate cu ajutorul medianei, obținută pentru fiecare dintre cele patru domenii.

3.2.3. Parametrii ecocardiografici

Ecografia transtoracică și transesofagiană au fost efectuate cu Philips Epiq 7 (KPI Healthcare).

TAPSE a fost măsurat utilizând modul M, în fereastra apical patru camere prin plasarea cursorului la nivelul inelului lateral tricuspidian, evaluându-se excursia longitudinală a inelului din telediastolă până în mezo-sistolă. S'VD este măsurat în modul Doppler tisular cu unda pulsantă, la nivelul peretelui liber de VD. MPI este determinat pe baza pe vitezei Doppler tisular din VD: (timp izovolumic de relaxare – timpul de contracție izovolumică)/timpul de ejeție VD. FAC a fost

obținută prin trasarea manuală a endocardului ventricular drept atât la final de diastolă cât și end-sistolă în fereastra apical patru camere, cu focalizare pe VD, fără a include trabeculația. Strain-ul longitudinal de VD a fost măsurat global, incluzând și septul interventricular.

3.3. Rezultate

3.3.1. Date generale

Am evaluat un lot de 125 pacienți cu FA, vârsta medie a întregului grup fiind de 70.8 ± 10.5 ani.

3.3.2. Caracteristicile pacienților cu disfuncție de VD

Disfuncția de VD este întâlnită la peste 50% dintre participanții la studiu. Pacienții cu disfuncție de VD au fost semnificativ mai vârstnici ($p 0.03$), cu o prevalență crescută a insuficienței cardiace, bolii renale cronice și a demenței.

3.3.3. Determinanți ai disfuncției de VD

În analiza univariată, dintre variabilele dihotomice, IC și FA permanentă sunt predictorii ai disfuncției de VD. De asemenea, disfuncția de VD s-a corelat direct cu valoarea NT-proBNP, scorul CHA2DS2-VASc, alura ventriculară la internare, volume de AS și AD și indirect cu FEVS.

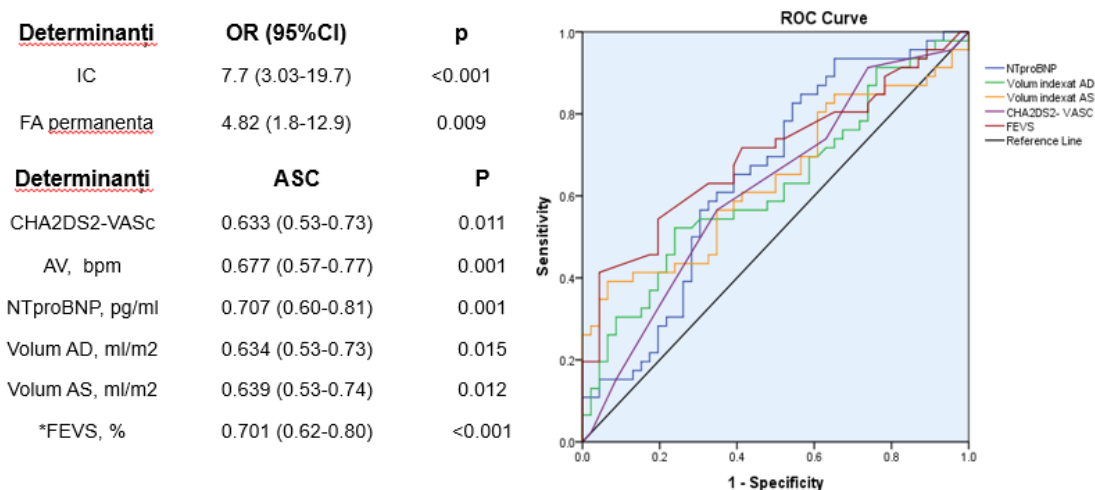


Figura Nr. 3.1. Determinanți ai disfuncției de VD- aria de sub curbă

Dintre parametri identificați în analiza univariată, în regresia multiplă se mențin ca predictorii independenți ai disfuncției de VD, IC, FEVS, FA permanentă și NTproBNP.

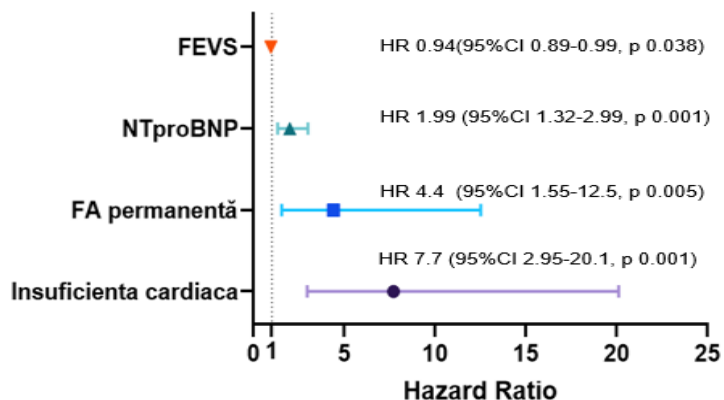


Figura Nr. 3.2. Determinanți ai disfuncției de VD – analiza multivariată

3.3.4. Determinanți ai mortalității

Mortalitatea de toate cauzele a fost de 7.32% în întregul grup, pe o perioadă medie de urmărire de 15.4±5.8 luni.

Dintre parametrii disfuncției de VD, în analiză univariată am identificat TAPSE, S'VD și raportul TAPSE/PAPS ca factori asociați cu mortalitatea de toate cauzele. Restul parametrilor corelați cu mortalitatea au fost: IC, demența, NTproBNP, FEVS și BSA.

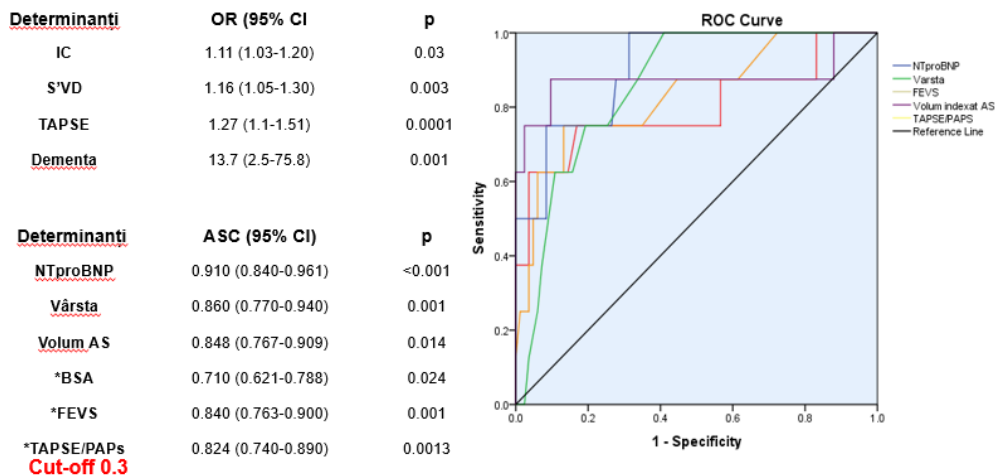


Figura Nr. 3.3. Aria de sub curbă – predictorii ai mortalității

În regresia multiplă Cox, au rămas ca predictorii independenți ai mortalității de toate cauzele raportul TAPSE/PAPs cu un cut-off determinat prin indexul Youden <0.3, NTproBNP și FEVS.

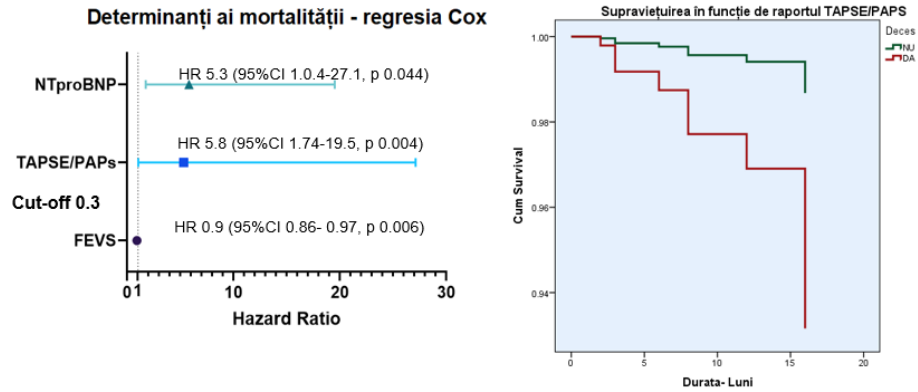


Figura Nr. 3.4. Curba Kaplan Mayer – rolul raportului TAPSE/PAPs asupra mortalității

3.3.5. Determinanți ai calității vieții

Mediana chestionarului AFEQT global a fost 43.7 [IQR 35.1, 52.1].

În analiză univariată, dintre parametrii disfuncției de VD, atât TAPSE, cât și S’VD s-au asociat cu o calitate scăzută a vieții. Alții parametrii identificați au fost vârsta, NTproBNP, FEVS și încărcătura aritmică crescută, scorul CHA2DS2-VASC.

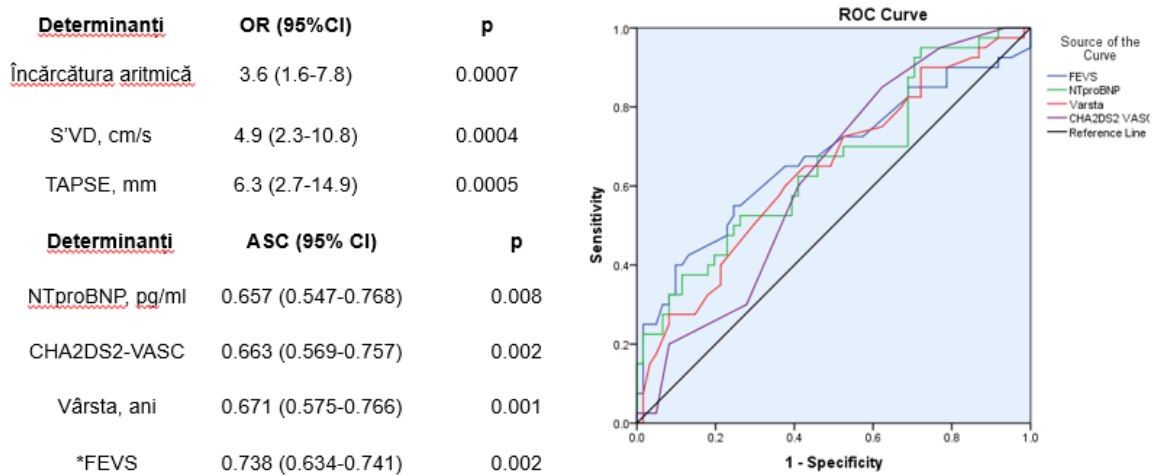


Figura Nr.3.5. Determinanți ai calității vieții – aria de sub curbă

În analiza multivariată au rămas ca predictori independenți ai calității vieții, disfuncția VD reprezentată de s’VD și TAPSE, scorul CHA2DS2-VASC și vârsta.

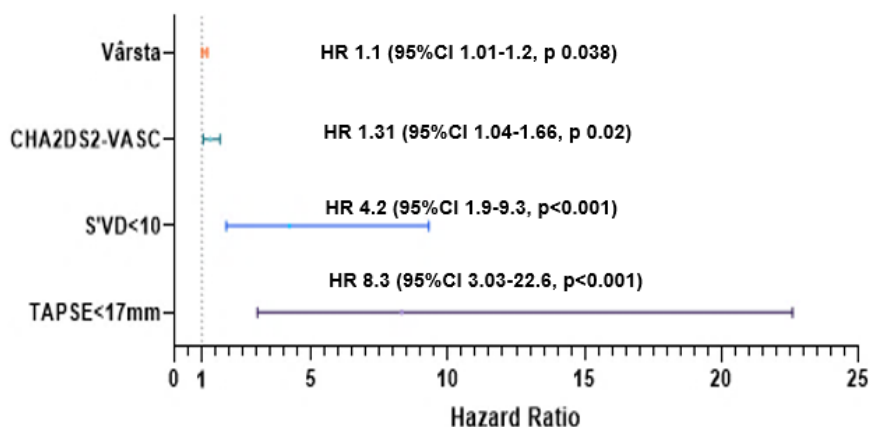


Figura Nr. 3.6. Determinanți ai calității vieții – analiza multivariată

3.3.6. Determinanți ai încărcăturii aritmice

Mai mult de jumătate dintre pacienți au avut o încărcătură aritmică crescută (53.6%).

În analiza univariată, parametrii disfuncției de VD reprezentați de TAPSE și S'VD s-au asociat cu încărcătura aritmică crescută. Alți parametrii identificați au fost prezența IC, FEVS, volumele AD și AS, inelul mitral și tricuspidian dilatate și valoarea crescută a NTproBNP-ului.

Tabel Nr. 3.1. Determinanți ai încărcăturii aritmice crescute – analiza univariată

	OR	CI 95%	p
IC	3.4	1.49-7.94	0.001
TAPSE	3.9	1.65-9.24	0.0006
Strain longitudinal VD	4.5	1.13-18.1	0.01
S'VD	2.9	1.41-6.25	0.001
	ASC	CI 95%	p
NTproBNP	0.714	0.604-0.824	<0.001
FEVS	0.618	0.520-0.716	0.023
Volum AD	0.685	0.587-0.783	0.001
Volum AS	0.672	0.576-0.758	0.001
Tapse spap	0.665	0.568-0.752	0.0016
Inel mitral	0.634	0.530-0.737	0.016
Inel tricuspidian	0.663	0.562-0.764	0.003

AD - atriul drept, AS - atriul stâng, FEVS – fracția de ejecție a ventriculului stâng, IC – insuficiența crdiană, PAPS- presiunea sistolică în artera pulmonară, S'VD - viteza sistolică la nivelul inelului tricuspidian determinată prin Doppler tisular, TAPSE, excursia sistolică a inelului tricuspidian, VD – ventricul drept

În analiza multivariată predictorii independenți asociați cu încărcătura aritmică au fost TAPSE<17cm/s, IC și strain longitudinal VD <-20%.

Tabel Nr. 3.2. Determinanți ai încărcăturii aritmice crescute – analiza multivariată

	HR	95% CI	p
IC	3.1	1.18-7.92	0.042
TAPSE	2.8	1.04-8.24	0.042
Strain longitudinal VD	7.5	1.46-38.5	0.016

IC – insuficiența cardiacă, TAPSE, excursia sistolică a inelului tricuspidian, VD – ventricul drept

3.3.7. Recurența după cardioversia electrică

O treime din pacienții introduși în studiu au avut cardioversie electrică (28.8%, n 36). La 84.2% (n 32) dintre acești pacienți s-a obținut ritmul sinusal. Recurența precoce (1 lună) a apărut la 43.2% dintre pacienții. Nici unul dintre parametrii funcției VD nu s-au asociat cu recurența precoce.

În regresie multiplă, au rămas ca predictorii independenți ai recurenței precoce fracția de ejeție a AS, indexul de elasticitate AS, disfuncția diastolică, presiunile de umplere crescute ale VS.

Tabel Nr. 3.3. Determinanți ai recurenței precoce – analiza multivariată

	HR	95% CI	p
Disfuncția diastolică VS	2.2	1.4-37.5	0.029
E/e'	1.4	1.1-1.8	0.011
Indexul de elasticitate AS	0.92	0.87-0.97	0.003
Fracția de ejeție a AS	0.80	0.70-0.90	0.001

AS – atriul stâng, VS – ventriculul stâng

3.4. Discuții

Rolul disfuncției VD ca predictor de prognostic prost a fost demonstrat în multiple patologii cardiovasculare. Datele despre importanța acestuia la pacienții cu FA sunt însă foarte rare. Analiza de față este una dintre puținele care evaluează relația complexă dintre funcția VD și FA.

3.4.1. Determinanți ai disfuncției de VD

Într-o analiză ce cuprindea 520 de pacienți cu IC, valorile TAPSE au fost mai mici la pacienții cu FA spre deosebire de cei în ritm sinusal.[16] Un studiu pe un lot de 98 pacienți cu cardiomiopatie

hipertrofică arată că cei care au dezvoltat FA sau care s-au menținut în FA aveau o funcție a VD semnificativ alterată (evaluată prin TAPSE) comparativ cu cei în ritm sinusal.[17]

Studiul nostru a identificat ca parametrii ai disfuncției de VD prezența IC, FEVS, FA permanentă și valoarea NTproBNP crescută. La pacienții cu IC/FEp, prevalența disfuncției VD variază în funcție de prezența FA (20% la pacienții fără FA comparativ cu 43% la cei cu istoric de FA și 63% la cei cu FA actual). Mai multe studii arată că FA conduce la o scădere a funcției longitudinale VD, ceea ce poate fi un substrat al disfuncției VD induse de FA. [18][16][19]

Analiza noastră arată că disfuncția de VD este mai frecvent întâlnită la pacienții cu FA persistentă de lungă durată sau FA permanentă, FA permanentă este predictor independent al disfuncției de VD. Concordant, într-un studiu realizat pe pacienții cu IC, ritmul non-sinusal, definit ca FA sau ritm de pacemaker, a fost un predictor independent al disfuncției de VD. [20]

În ceea ce privește funcția VS și interrelația cu VD, analiza actuală a demonstrat că FEVS este un predictor independent al disfuncției de VD. Într-un studiu realizat pe o cohortă de pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică, FEVS a fost asociată în mod semnificativ cu fracția de ejeție a VD, iar singurul predictor independent al disfuncției VD a fost FEVS. [21] Similar, FEVS a fost demonstrat ca predictor al disfuncției de VD la pacienții cu hipertensiune pulmonară, independent de PAPS.[22]

3.4.2. Determinanți ai mortalității

Studiile anterioare arată că disfuncția de VD este un element care apare frecvent și are un impact prognostic negativ la pacienții cu IC.[18][23]

Analiza noastră arată o frecvență semnificativ mai mare disfuncției de VD la pacienții cu IC. În ceea ce privește mortalitatea de toate cauzele, dintre parametrii disfuncției de VD a ramas ca predictor independent raportul TAPSE/SPAP cu un cut-off <0.3, împreună cu FEVS și NTproBNP.

Raportul TAPSE/SPAP a fost demonstrat ca un predictor al mortalității în diferite studii. Un studiu efectuat la pacienții cu embolie pulmonară arată că TAPSE/SPAP prezice atât mortalitatea de toate cauzele la 7, cât și la 30 de zile, în timp ce TAPSE și PAPS singure nu au făcut-o. Analiza a concluzionat că raportul este superior în prezicerea rezultatelor adverse, îmbunătățind astfel

stratificarea și identificarea pacienților cu risc înalt. [24] Un alt studiu care a inclus pacienții cu IC a arătat că mortalitatea de orice cauză și respitalizările au fost mai frecvente la pacienții cu un raport TAPSE/PAPS $\leq 0,35$. TAPSE/PAPS a ieșit ca un predictor de prognostic al obiectivului primar combinat, având o putere statistică mai bună decât TAPSE sau PAPS separat.[25] Valoarea predictivă raportului TAPSE/PAPS pentru mortalitatea a fost de asemenea investigată într-o cohortă de pacienți cu scleroză sistemică, unde TAPSE/PAPS <0.32 a fost un predictor independent al mortalității de orice cauză. [26]

Într-o analiză la pacienții cu IC acut decompensată, disfuncția de VD, reprezentată de TAPSE <17 mm, a fost cel mai important predictor de prognostic prost (spitalizare și mortalitate).[9] Similar, un studiu prospectiv pe 457 de pacienți cu FA și IC, valoarea scăzută a s'VD a fost corelată cu un prognostic mai prost.[19] În analiza noastră, deși TAPSE și S'VD s-au asociat cu mortalitatea pe termen scurt, nu au rămas ca predictorii independenți în analiza multivariată.

Rolul prognostic al NTproBNP-ului asupra mortalității a fost îndelung studiat. Studiul BIOS, realizat pe o cohortă mare de pacienți cu IC, a identificat NTproBNP ca predictor al mortalității de toate cauzele și mortalitate cardiovasculară.[27] Un studiu realizat de Bibings et al. demonstrează că valorile crescute ale NT-proBNP prezic morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară la pacienții cu boală coronariană stabilă, independent de funcția sistolică și diastolică.[28] În aceeași măsură, Paniagua et al. arată rolul prognostic asupra mortalității pe o cohortă formată din pacienți cu boală renală în stadiul de dializă.[29] Similar, Tu et al, au demonstrat utilitatea NT-proBNP ca predictor independent la pacienții cu AVC ischemic.[30]

Într-un studiu realizat la pacienții cu IC, în care au fost incluși cei cu clasa NYHA II-IV, valoarea crescută a NTproBNP-ului cu un cut-off > 1958 pg/ml a fost identificată ca fiind cel mai puternic predictor independent al mortalității la 6 luni. Pacienții cu valori crescute ale NTproBNP-ului asociau frecvent FA. [31] De asemenea, într-o cohortă de pacienți cu FA simptomatică, valoarea crescută a NTproBNP-ului a prezis cu succes mortalitatea de toate cauzele la 6 luni.[32] Similar, într-o sub analiză a studiului ARISTOTEL, biomarkerii cardiaci au avut cea mai mare putere predictivă a mortalității la pacienții cu FA. În această cohortă, NTproBNP-ul a fost identificat ca predictor independent al mortalității secundare insuficienței cardiace.[33]

FEVS este un predictor puternic al mortalității în patologia cardiacă. Într-un studiu pe 1.418 de pacienți cu ICpFE, 32.2% au avut o agravare a FEVS, care a fost asociată cu o mortalitate de 2 ori mai mare.[34] Unul dintre predictorii agravării FEVS a fost FA. O analiză a 403.977 de ecografii cardiace pe 203.135 de pacienți a arătat o relație în formă de U între FEVS și mortalitate, riscul începând la o FEVS de 60-65%. Abaterea FEVS în afara acestui interval a fost asociată cu o supraviețuire mai slabă, indiferent de vârstă, sex și prezența IC.[35] Un studiu realizat pe 1063 pacienți cu FA arată că prezența IC a crescut riscul de mortalitate de 2 ori mai mult în acest grup. Asocierea celor două patologii a crescut semnificativ mortalitatea, în special la pacienții cu FEVS sub 25%. [36]

3.4.3. Determinanți ai calității vieții

Chestionarul AFEQT este un instrument validat pentru evaluarea calității vieții la pacienții cu FA, fiind o modalitate fezabilă de a evalua prognosticul în urmărirea pacientului și în studiile clinice. [37] Pacienții cu FA au în general o calitate a vieții mai scăzută comparativ cu cei în ritm sinusal.[38] Studiile anterioare arată că pacienții cu FA paroxistică sau persistentă au o calitate a vieții mai proastă decât cei cu FA permanentă.[39] Disfuncția de VD a fost asociată cu o calitate scăzută a vieții în multiple patologii. Într-o cohortă formată din pacienți cu lupus eritematos sistemic și hipertensiune pulmonară, valori scăzute ale TAPSE (<17mm) au fost asociate cu o calitate scăzută a vieții.[40] Similar, disfuncția de VD, exprimată prin valori scăzute ale strain de perete liber VD a fost corelată cu calitatea vieții scăzută pe un lot de pacienți cu tetralogia Fallot operată.[41] În studiul nostru, parametrii funcției VD se corelează semnificativ cu calitatea scăzută a vieții. Dintre markerii disfuncției VD, S'VD și TAPSE sunt determinanți independenți ai calității scăzute.

Un studiu realizat la pacienții cu boală cardiacă ischemică a arătat că vârsta este un predictor al calității scăzute a vieții.[42] Similar, analiza noastră a identificat vârsta ca parametru independent asociat cu calitatea scăzută.

Asocierea directă dintre scorul CHA2DS2-VASc și calitatea vieții nu a fost studiată. În analiza noastră scorul CHA2DS2-VASc este predictor independent al calității scăzute a vieții.

3.4.3. Determinanți ai încărcăturii aritmice

Un studiu realizat pe un lot de 904 pacienți cu IC acut decompensată, a arătat că disfuncția VD a fost asociată cu o incidență mai mare a FA. Din numărul total de pacienți care au dezvoltat FA, mai mult de două treimi dintre aceștia aveau disfuncție de VD (o incidență de 6 ori mai mare pentru FA).[9] În studiul nostru, disfuncția de VD, reprezentată prin TAPSE și strain longitudinal de VD, a fost predictor independent al încărcăturii aritmice crescute. O analiză prospectivă la pacienții cu FA non-permanentă, decelează ca markerii independenți ai încărcăturii aritmice crescute istoricul de AVC și BNP-ul.[43] În studiul nostru, NT-proBNP este predictor în analiza univariată, însă puterea acestuia de predicție nu se menține și în regresia multiplă. Lipsa activității fizice, obezitate și hipertensiunea sunt factori asociați cu o încărcătură aritmică crescută. [44] Contrar acestor date, în studiul nostru, nici unul dintre acești factori nu s-au asociat cu încărcătura aritmică. Un posibil factor de confuzie, este faptul că în studiul nostru, încărcătura aritmică a fost determinantă din simptomatologia pacienților și mai puțin din interogarea deviceuri-lor și automonitorizare prin smartwatch.

3.4.4. Determinanți ai recurenței

Datele despre rolul disfuncției de VD ca predictor al recurenței FA sunt limitate. Un studiu pe 420 de pacienți cu FA la care s-a efectuat ablație prin radiofrecvență a arătat că disfuncția longitudinală a VD este un predictor puternic la recurenței FA și FEVS prezervată [45]. Similar, Yano et al, au arătat că cuplare VD- arteră pulmonară a fost independent asociată cu recurența tardivă a FA [46]. În studiul nostru, nici un parametru al disfuncției de VD nu s-a corelat cu recurența precoce post-cardioversie. Rezultate similar au fost raportate de către Govidan et al, pe o cohortă mică de 30 de pacienți cu FA proxistică [47]. Cel mai probabil, lotul mic de pacienți, dar și urmărirea pe o durată scurtă de timp pot fi factorii de confuzie pentru rezultatele discordante.

Studiul nostru a identificat ca parametrii independenți ai recurenței precoce indexul de expansiune al AS, fracția de ejeție a AS, presiunile de umplere crescute în VS și disfuncția diastolică. Similar datelor noastre, Govidan et al, au identificat ca predictor al recurenței prococe, indexul de expansiune al AS, în timp ce fracția de ejeție a AS este predictor într-o analiză de Walex et. al. [48]. În ceea ce privește disfuncția diastolică, mai multe studii au întărit rezultatele noastre, aceasta fiind determinant independent al recurenței. [49][50]. Pe lângă disfuncția diastolică, analize recente [51] au demonstrat puterea predictivă a presiunilor crescute de umplere ale VS, rezultate confirmate și de către analiza noastră.

Relația dintre FA și volumul indexat al AS este bine cunoscută, acesta având un rol demonstrat în perpetuarea FA. Rolul predictiv al acestuia în recurența FA, a fost demonstrat de Marchese et al, unde creșterea cu câte un ml/m² a fost asociată independent cu o creștere de 21% a riscului de recurență după cardioversia electrică reușită [52]. Date similare au fost confirmate de către Govidan et. al. [53]. În studiul nostru, volumul de AS a fost predictor în analiza univariată, însă a fost surclasat de determinanți mai puternici în regresia multiplă, date întărite de Fornenego et al. [50]

3.5. Concluzii

În concluzie, disfuncția VD și FA au o relație complexă și bidirecțională. Disfuncția VD poate contribui la dezvoltarea și reapariția FA, iar FA poate provoca disfuncție VD, agravând prognosticul pacientului. Studiul nostru demonstrează că disfuncția de VD este asociată cu mortalitatea, încărcătura aritmică și calitatea scăzută a vieții. Parametrii funcției VD nu s-au corelat cu recurența precoce post conversie.

4. Studiul II - Valoarea prognostică a regurgitării tricuspidiene funcționale de tip atrial la pacienții cu fibrilație atrială

4.1. Introducere

4.1.1. Ipoteza de lucru

Regurgitarea tricuspidiană funcțională severă are o valoare prognostică negativă în ceea ce privește mortalitatea la pacienții cu FA.

4.1.2. Scopul și obiectivele studiului

Obiectivele principale:

- Impactul prognostic al regurgitării tricuspidiene severe de tip atrial la pacienții cu FA

Obiectivele secundare:

- Factori asociați cu regurgitarea tricuspidiană severă la pacienții cu FA

- Factori asociați cu mortalitatea la pacienții cu FA

4.2. Materiale și metode

4.2.1. Populația studiului

Studiul de față este unul observațional, retrospectiv. care a evaluat pacienții cu FA, spitalizați consecutiv în Departamentul de Cardiologie, din Ianuarie 2018 până în Februarie 2020.

Criterii includere:

- pacienții cu FA;

Criterii excludere:

- vârsta peste 18 ani, RT organică, hipertensiune pulmonară semnificativă (PAPS >50mmHg), fracție de ejecție a VS <50%, altă patologie valvulară semnificativă, dispozitive implantabile cu sondă în VD, boli pericardice.

4.2.2. Definiții

RT-FA a fost definită astfel: RT fără hipertensiune pulmonară semnificativă (presiunea arterială pulmonară sistolică (PAPs) < 50 mmHg) și nici o cauză evidentă de RT (fracția de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) < 50%, boală organică tricuspidiană, altă boală valvulară semnificativă, sondă stimulator/defibrilator introdusă în ventriculul drept sau bolile pericardice) și nici o intervenție chirurgicală anterioară a valvei. [54]

Pacienții cu FA au fost clasificați în două grupe: RT severă și RT non-severă. În categoria RT non-severă au fost incluși pacienții fără RT, RT ușoară și moderată. Severitatea RT a fost definită conform ghidurilor ESC din 2021: criterii calitative sau criterii semicantitative.[55]

PAPs a fost calculat sumei presiunii AD estimate și a gradientului determinat de jetul RT. Presiunea AD a fost considerată 5 mmHg dacă vena cavă inferioară (VCI) era mai mică de 21 mm în diametru, 10 mmHg dacă VCI este mai mare de 21 mm și colabează cu respirația și 15 mmHg dacă VCI este mai mare de 21 mm și nu colabează cu respirația. [56]

4.3. Rezultate

4.3.1. Caracteristicile generale

Am evaluat un lot de 246 pacienți cu FA. RT-FA a avut o prevalență de 86.2%, dintre care 8.1% cu RT-FA severă. Mortalitatea de toate cauzele pentru întregul grup a fost de 8.5% și 25.0% pentru pacienții cu RT-FA severă pe o perioadă mediană de urmărire de 34 (28-39) luni.

4.3.2. Determinanți RT-FA severă

În analiza univariată RT-FA severă a fost corelată direct cu IC acut decompensată, FA permanentă și vârsta, diametrul AS, AD și VD, PAPs, NTproBNP, eGFR și scorul CHA2DS2-VASc.

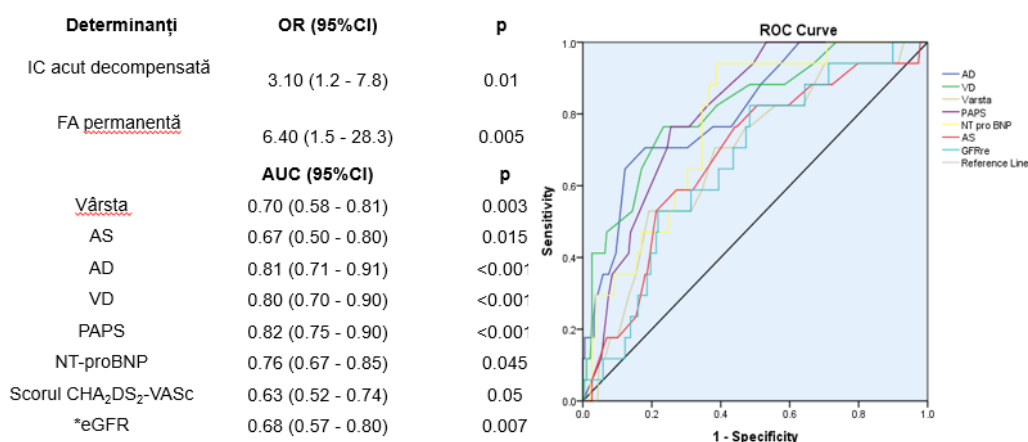


Figura Nr. 4.1. Determinanți ai RT-FA severe – aria de sub curbă

Dintre parametrii clinici și de laborator asociați cu RT-FA severă în analiza univariată, AD, PAPS și NT-proBNP au fost predictorii independenți ai disfuncției valvulare severe în analiza multivariabilă (Tabelul Nr.4.1.).

Tabelul Nr. 4.1. Determinanți ai RT severă – analiza multivariată

	HR, 95%CI	p value
AD	1.11 (1.03 - 1.20)	0.005
PAPs	1.20 (1.03 - 1.38)	0.015
NTproBNP	2.37 (1.10 - 5.10)	0.026

AD – atriul drept, PAPs – presiunea sistolică în artera pulmonară

4.3.3. RT-FA severă și mortalitate

În analiza univariată, RT-FA severă a fost un predictor al mortalității de toate cauzele la pacienții cu FA (OR 4.37, $p = 0.005$). Alte variabile asociate cu mortalitatea de orice cauză au fost IC acut decompensată, clasa NYHA III/IV, AVC/AIT, demența și infecțiile. În analiza ROC, vârsta, valorile crescute ale NT-proBNP, diametru bazal al VD și creatinina au fost direct predictive pentru mortalitatea de orice cauză, în timp ce fracția de ejeție a fost invers corelată cu aceasta.

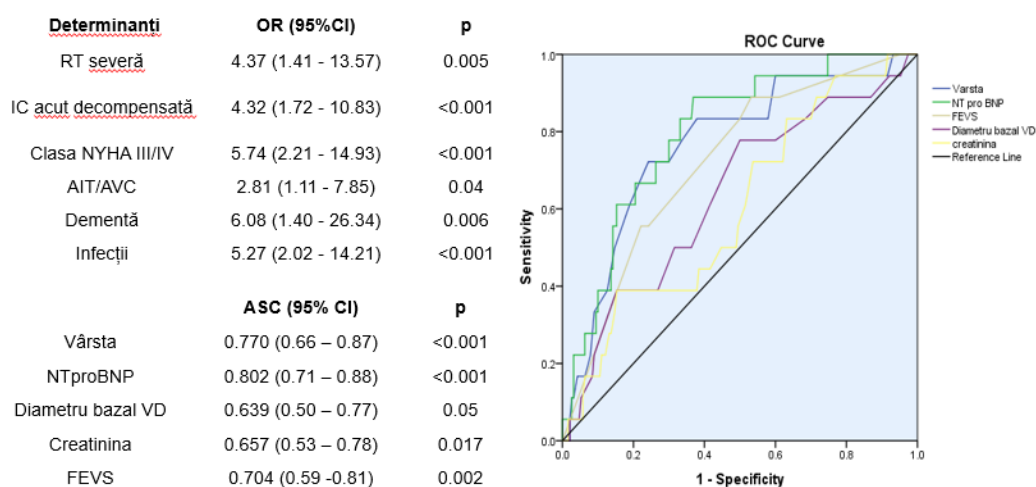


Figura Nr. 4.2. Determinanți ai mortalității – aria de sub curbă

În analiza supraviețuirii Cox multivariabilă, RT-FA severă, dispneea la efort ușor sau în repaus, infecțiile, vârsta și FEVS au fost predictori independenți ai mortalității de toate cauzele la pacienții cu FA.

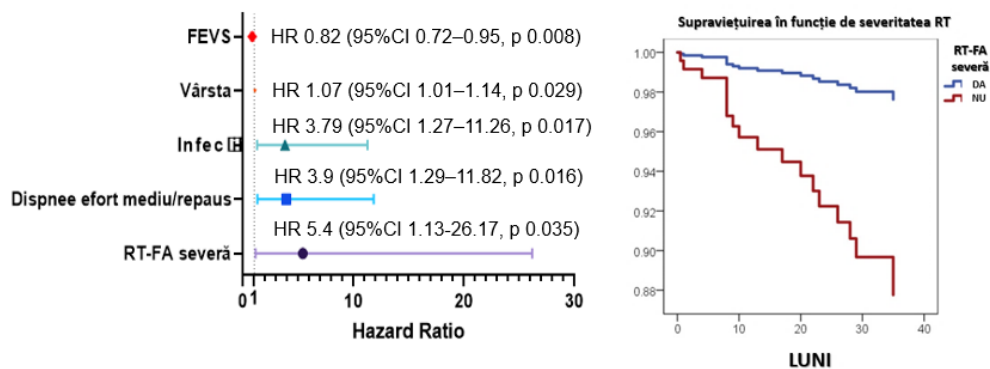


Figura Nr. 4.3. Curba Kaplan-Maier

4.4. Discuții

Studiul nostru se numără printre puținele analize care evaluează impactul prognostic independent al RT-FA la pacienții cu FA.

Până de curând, RT era o entitate subestimată și neglijată, considerată aproape exclusiv o consecință a afecțiunilor cardiace stângi sau a bolilor pulmonare, fără valoare prognostică intrinsecă. În prezent, există o tendință pozitivă de recunoaștere a RT-FA la pacienții cu FA și a valorii sale prognostice.[57][58][59][60]

În analiza noastră, RT-FA severă la pacienții cu FA a avut o prevalență de 8,1%. Două studii anterioare au arătat o prevalență a RT-FA semnificativ mai mare, de 21,7% și, respectiv, 15% [61][57], ceea ce poate fi explicat prin includerea pacienților cu RT-FA atât moderată cât și severă în aceste studii.

Studiile anterioare au arătat că RT-FA este întâlnită frecvent la pacienții cu FA non-paroxistică, în principal datorită măririi bi-atriale și a dilatației inelului tricuspidian.[62] În analiza noastră, pacienții cu RT-FA severă erau mai în vârstă, similar rezultatelor din studiile anterioare. [58][63].

4.4.1. Regurgitarea tricuspidiană funcțională atrială

În 2020, din analiza retrospectivă a unei cohorte mari de 1552 de pacienți, Mutlak și colab. a concluzionat că progresia RT-FA este determinată de vârstă, tipul de FA și presiunile mari de umplere la nivelul cordului stâng, caracterizate prin creșterea PAPs și dilatarea AS.[64] Rezultatele

noastre confirmă că pacienții cu RT-FA severă sunt mai în vârstă, mai susceptibili de a avea FA permanentă, un număr mai mare al comorbidităților exprimate de scorul CHA₂DS₂-VASc, precum și dimensiuni mai mari ale AS și PAPs. În plus, valorile PAPs și NT-proBNP au fost predictorii independenți ai RT-FA severă în analiza multivariabilă, alături de diametrul AD. Corelația dimensiunilor AD și a RT-FA a fost, de asemenea, întărită de Utsunomiya și colab.[65] și Dietz și colab.[58] Guta și colab. au concluzionat că rolul dilatării AD îl depășește pe cel al VD ca semnificație în inducerea RT-FA.[66] Datele noastre întăresc asocierea RT-FA severă cu diametrul RA. În analiza univariabilă, pacienții cu RT-FA severă au avut dimensiuni mai mari atât ale AD, cât și ale VD, cu toate acestea, doar diametrul AD a fost un predictor independent pentru insuficiența valvulară severă în analiza multivariabilă.

4.4.2. RT-FA severă și mortalitatea pacienților cu FA

Supraviețuirea pacienților cu FA s-a îmbunătățit în ultimele decenii, în principal în urma progreselor în prevenirea evenimentelor tromboembolice. Cu toate acestea, pacienții cu FA au încă o mortalitate crescută în comparație cu cei în ritm sinusal.[67] Datele recente au legat RT-FA semnificativă cu prognostic mai prost la pacienții cu FA. Dietz și colab. a corelat RT-FA moderat-severă cu mortalitatea de toate cauzele și spitalizarea pentru insuficiență cardiacă și accident vascular cerebral pe parcursul unei urmăririi mediane de 62 de luni.[58] Prapan și colab. de asemenea, au demonstrat că RT moderat-severă poate prezice apariția insuficienței cardiace sau a mortalității de orice cauză în timpul unei urmăririi de doi ani.[57] Într-o altă cohortă de FA cu RT cel puțin moderată, urmărită pe o perioadă medie de 52 de luni, severitatea RT-FA s-a asociat cu mortalitatea de toate cauzele.[59] O analiză post-hoc a studiului MISOAC-AF care urmărește boala cardiacă valvulară la pacienții cu FA a confirmat, de asemenea, asocierea RT cu mortalitatea.[60]

Particularitatea cercetării noastre în comparație cu studiile menționate mai sus este corelația independentă a RT-FA severă cu mortalitatea pe termen mediu de toate cauzele, după ajustarea pentru predictorii de supraviețuire identificați în cohorta noastră. Atât Dietz și colab. [58] și Prapan și colab. [57] au evaluat obiectivele compuse ca eveniment advers, nu numai mortalitatea. Fortuni și colab. [59] s-au axat doar la un subset de RT severă, respectiv, RT-FA torențială, ca factor de mortalitate, în timp ce Samaras și colab. [60] au evaluat RT severă de toate etiologiile, nu în mod specific RT-FA.

Studiul nostru a corelat prevalența RT-FA severă cu FA persistentă și permanentă și, ulterior, mărirea dimensiunilor RA din cauza remodelării atriale. Impactul independent de mortalitate al RT-FA la acești pacienți ar putea fi, prin urmare, o dovadă indirectă pentru controlul precoce al ritmului și superioritatea strategiei de control al ritmului.

În 2020, au apărut dovezi care arată că la pacienții cu FA persistentă, strategia de ritm de succes poate îmbunătăți geometria RA și, prin urmare, severitatea FA-TR. O serie de cazuri de doi pacienți cu FA care și-au recăpătat ritmul sinusal raportate de Muraru și colab. [62] și un studiu de cohortă retrospectiv al pacienților cu FA persistentă supuși ablației cu cateter, publicat de Itakura și colab. a demonstrat că strategia de ritm poate induce remodelarea inversă a RA cu corectarea ulterioară a severității RT-FA.[68]

Descoperiri similare au fost raportate și în ceea ce privește insuficiența mitrală funcțională la pacienții cu FA.[69] Aceste rezultate confirmă faptul că beneficiul strategiei de ritm la pacienții cu FA îl poate depăși pe cel al ameliorării simptomatice și se poate extinde la îmbunătățirea morbi-mortalității. Datele in vitro susțin premisa că RT-FA este foarte dependentă de geometria inelului tricuspidian, dezvoltându-se după doar 40% dilatare, comparativ cu fMR care necesită o creștere cu 75% a diametrului inelului mitral [12,33].

4.5. Concluzii

Regurgitarea tricuspidiană funcțională apare frecvent la pacienții cu FA. RT-FA severă este un predictor independent al mortalității în FA, spre deosebire de RT-FA ușoară-moderată care nu a avut un impact semnificativ. RT-FA severă a fost determinată de creșterea dimensiunii AD și PAPs și s-a corelat cu valori înalte ale NTproBNP.

RT-FA severă a avut o prevalență crescută la pacienții cu FA non-paroxistică, ridicând astfel ipoteza că strategia ritmului ar putea preveni remodelarea atrială permanentă și astfel progresia severității RT.

5. Studiul III Determinanți ai duratei de spitalizare prelungite la pacienții cu FA

5.1. Introducere

5.1.1. Ipoteza de lucru

Durata spitalizării este un parametru bine cunoscut pentru evaluarea severității bolii, a resurselor utilizate și costul asociat. Aceasta poate fi îmbunătățită prin identificarea parametrilor care prelungesc durata spitalizării.

5.1.2. Scopul și obiectivele studiului

Obiectivele principale:

- Identificarea determinantilor asociați cu spitalizarea prelungită la pacienții cu FA

5.2. Materiale și metode

5.2.1. Populația studiului

Studiul de față este unul observațional, retrospectiv. Au fost incluși toți pacienții cu FA, cu vârsta peste 18 ani, spitalizați consecutiv în Departamentul de Cardiologie, din Ianuarie 2018 până în Februarie 2020. Au fost excluse reinternările aceluiași pacient.

5.2.2. Definiții

Pacienții cu FA au fost clasificați în trei grupe: FA paroxistică, FA persistentă și FA permanentă. Având în vedere că termenul de “FA persistentă de lungă durată” a fost rar utilizat în cohorta noastră, acesta nu a fost inclus în clasificare.

Pacienții cu IC au fost clasificați în concordanță cu ghidul ESC actual, în funcție de FEVS, după cum urmează: IC cu FE prezervată, IC cu FE ușor-redușă, IC cu FE redusă.

Indexul de comorbidități Charlson a fost utilizat pentru a evalua numărul de comorbidități și fragilitatea asociată vârstei înaintate.

Cardioversia electrică a fost metoda de elecție pentru toți pacienții care au fost supuși acestei proceduri.

Durata prelungită a spitalizării a fost definită ca fiind mai mult de 7 zile (limita superioară a terțilei a treia).

Scorul CHA2DS2-VASc a fost calculat pentru toți pacienții, în conformitate cu ghidurile ESC.

eGFR (rata de filtrare glomerulară estimată) a fost obținută folosind formula CKD-EPI.

5.3. Rezultate

5.3.1. Caracteristicile generale ale lotului

Studiul nostru a inclus 949 pacienți cu FA, dintre care 52,9% erau femei. Vârsta medie a fost de 72.5±10.4 ani. Durata medie de spitalizare a fost de 4 zile. 28,7% au avut spitalizare prelungită.

5.3.2. Durata spitalizării

În analiza univariată, spitalizarea extinsă a fost asociată cu prezența IC și a markerilor de severitate a IC (dispnee de repaus, IC acut decompensată, NT-proBNP și FE scăzută) și boala cardiacă ischemică (sindrom coronarian acut, infarct miocardic în antecedente, durere toracică la internare). Dintre parametrii asociați cordului drept, diametrul AD, respectiv al VD și PAPs au fost corelate cu spitalizarea prelungită. Pacienții care aveau FA la internare au avut o spitalizare prelungită. Patologiile non-cardiace corelate cu durata spitalizării extinse au fost infecțiile, demența, istoric de AVC sau AIT și funcția renală scăzută. (Tabel Nr. 5.1.)

Tabel Nr. 5.1. Determinanții ai spitalizării prelungite – analiza univariată

	RR (95% CI)	p
Vârsta	1.10 (1.01 – 1.20)	0.02
FA la internare	1.11 (1.01 – 1.21)	0.04
IC	1.19 (1.09 – 1.30)	< 0.001
IC acut decompensată	1.44 (1.31 – 1.60)	< 0.001
Dispnee de repaus	2.82 (1.41 – 5.65)	< 0.001
IC cu FE redusă	1.38 (1.20 – 1.59)	< 0.001
Disfuncția de ventricul drept	4.25 (2.82 - 6.41)	<0.001
BCI	1.16 (1.05 – 1.28)	< 0.001
Istoric IM	1.25 (1.04 – 1.49)	0.003
SCA	1.65 (1.05 – 2.60)	0.002
Diabet zaharat	1.12 (1.01 – 1.24)	0.01
AVC/ AIT	1.18 (1.02 – 1.37)	0.008
eGFR<60ml/min/1.73m ²	1.10 (1.01 – 1.20)	0.03
Anemie	1.19 (1.07 – 1.32)	< 0.001
Demență	1.44 (1.02 – 2.03)	0.006
Infecții	1.48 (1.26 – 1.73)	< 0.001

AIT – accident ischemic tranzitor, AVC – accident vascular, BCI – boala cardiacă ischemică, DZ – diabet zaharat, FA- fibrilație atrială, FEVS – fracția de ejecție a ventriculului stâng, IC – insuficiență cardiacă, IM – infarct miocardic, IQR – interquartile, SD -strandard deviation

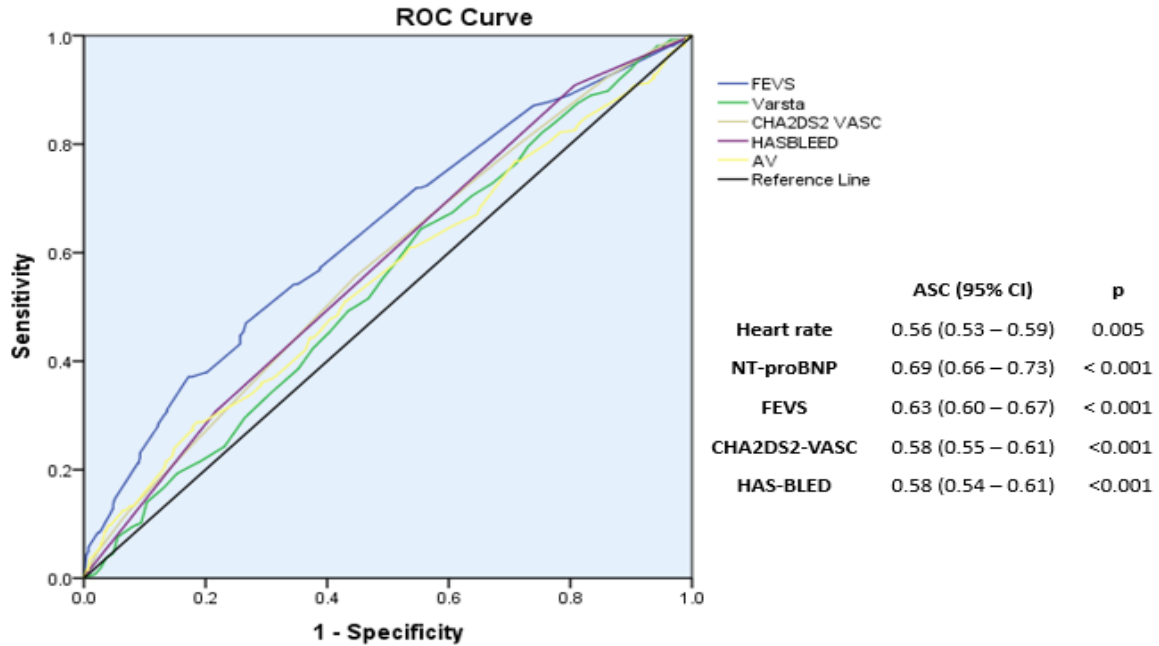
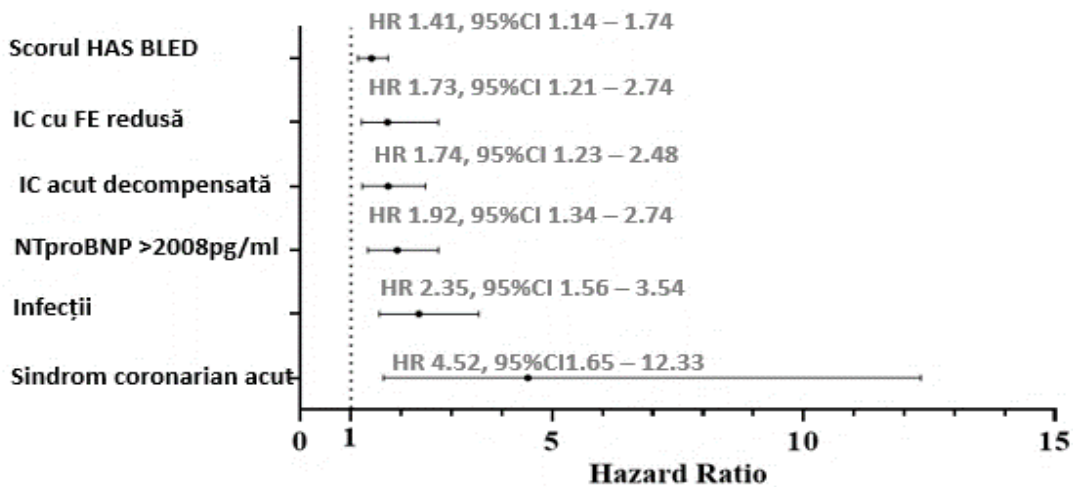


Figura Nr. 5.1. Aria de sub curbă a determinanților spitalizării prelungite

În analiza de regresie multivariabilă, după ajustarea în funcție de vârstă și sex, am identificat cinci predictori independenți ai spitalizării prelungite. Sindromul coronarian acut a fost cel mai puternic predictor al spitalizării prelungite, urmat de infecțiile coexistente, NT-proBNP, IC acut decompensată, IC cu FE redusă, și scorul HAS BLED crescut.



FiguraNr. 5.2. Determinanți ai spitalizării prelungite- analiza multivariată

5.3.3 Disfuncția ventriculului drept și durata spitalizării

Subgrupul pacienților la care a fost disponibilă evaluarea funcției VD prin TAPSE a fost format din 313 pacienți, dintre care 33.2% (104 pacienți) au avut o durată prelungită a spitalizării.

În analiza univariată am identificat disfuncția de VD ca predictor al spitalizării prelungite, alături de determinații evaluate în analiza întregului grup. (Tabel Nr. 5.2.)

Tabel Nr. 5.2. Determinanți ai spitalizării prelungite – analiza univariată

	RR (95%CI)	p
TASPE <17mm	11.15 (4.68 – 26.8)	< 0.01
IC acut decompensată	2.09 (1.29 - 3.39)	< 0.001
Dispnee de repaus	2.98 (1.72 – 4.96)	0.001
IC cu FE redusă	2.21 (1.29– 3.79)	0.002
Istoric IM	2.69 (1.32 – 5.49)	0.005
SCA	6.33 (1.25 – 31.9)	0.01
AVC/ AIT	2.81 (1.49 – 5.32)	0.001
Demență	4.85 (1.45 – 16.16)	0.006
Infecții	2.13 (1.20 – 3.78)	0.005

	ASC (95% CI)	p
NT-proBNP	0.69 (0.62 – 0.74)	< 0.001
FEVS	0.63 (0.57– 0.70)	< 0.001
CHA2DS2-VASC	0.59 (0.53 – 0.65)	0.005
HAS-BLED	0.58 (0.51 – 0.64)	0.016

AIT – accident ischemic tranzitor, AVC – accident vascular, BCI – boala cardiacă ischemică, DZ – diabet zaharat, FA- fibrilație atrială, FEVS – fracția de ejeție a ventriculului stâng, IC – insuficiență cardiacă, IM – infarct miocardic, SCA – sindrom coronarian acut, TAPSE – excursia sistolică a inelului tricuspidian

După ajustarea în funcție de sex și vârstă, au rămas ca predictori independenți disfuncția de VD, valorile crescute ale NT-proBNP, insuficiența cardiacă acut decompensată, infecțiile și scorul HASBLED. (Tabel Nr.5.3.)

Tabel Nr. 5.3. Determinanții ai spitalizării prelungite - Analiza multivariată

	HR	95% CI	p value
TAPSE	7.32	2.94 – 18.2	0.007
Infecții ^a	2.13	1.17 – 3.86	< 0.001
NT-proBNP	1.37	1.08 – 1.73	< 0.001
IC acut decompensată ^a	3.71	1.98 – 6.96	0.002
Scorul HAS-BLED ^b	1.46	1.04 – 2.04	0.025

IC – insuficiența cardiacă, TAPSE – excursia sistolică a inelului tricuspidian

5.4. Discuții

Acesta este unul dintre puținele studii care evaluează spitalizarea extinsă la pacienții cu FA. Cercetarea noastră a identificat mai mulți factori determinanți ai spitalizării prelungite într-o cohortă relativ mare ce a inclus pacienți cu FA.

Durata medie de spitalizare a fost de 4 zile în grupul nostru, comparabil cu rezultate raportate anterior. Într-o analiză a pacienților cu FA spitalizați în SUA pe o perioadă de 11 ani, durata medie de spitalizare a fost de 3 zile. [70]

5.4.1. Scorurile de risc în fibrilația atrială

Patel și colab. a documentat corelația dintre scorul CHADS2 și durata spitalizării la pacienții cu FA. [71] Lahewala și colab., a constatat că spitalizarea în FA a crescut direct proporțional cu scorurile CHADS2 și CHA2DS2-Vasc. [72] Rezultatele noastre nu doar confirmă asocierea dintre durata spitalizării și scorul CHA2DS2-VASc, dar stabilesc și valoarea predictivă independentă a scorului HAS-BLED pentru spitalizarea extinsă la pacienții cu FA. În analiza noastră, 5,45%

pacienți au avut un scor de sângerare ridicat, format în principal din factori de risc nemodificabili și parțial modificabili (vârstă, istoric de AVC, boală renală cronică, hipertensiune arterială necontrolată).

Vârsta a fost slab corelată cu spitalizarea prelungită. Deși vârsta avansată a fost asociată cu spitalizarea prelungită în analiza univariată, în regresie multiplă, valoarea predictivă semnificativă nu a fost atinsă. Ca marker de fragilitate, indicele de comorbiditate Charlson nu a fost asociat cu spitalizarea extinsă în studiul nostru. Într-un studiu efectuat pe 302 de pacienți cu FA, durata spitalizării prelungite a fost asociată cu fragilitatea și vârsta avansată, însă cohorta a fost în general mult mai în vârstă comparativ cu eșantionul nostru de studiu ($84,7 \pm 7,1$ vs. $72,0 \pm 10,3$ ani). [73]

5.4.2. Severitatea încărcăturii fibrilației atriale

În ceea ce privește legătura dintre durata spitalizării și tipul de FA, nu a existat nicio asociere independentă în studiul nostru. Rezultate similare au fost obținute și de către Steinberg și colab. [74]

Într-o analiză de Steinberg și colab., frecvența cardiacă crescută a fost semnificativ corelată cu spitalizarea la pacienții cu FA cu sau fără IC concomitentă. [74] Cu toate acestea, în studiul nostru, frecvența cardiacă la internare a fost slab corelat cu durata prelungită a spitalizării, indiferent de tipul de FA, fiind subclasat de alți predictori mai puternici în analiza multivariabilă.

Tipul de anticoagulant nu a fost asociat cu spitalizarea extinsă, contrar studiilor anterioare care asociau NOAC cu durata spitalizării mai scurtă, spre deosebire de warfarină. [75]-[76]-[77] Opinăm că acest lucru se datorează probabil prescripției lor în creștere în cohorta noastră, comparativ cu rapoartele precedente. [78]-[79] De asemenea, parte a căii ABC [78], utilizarea terapiei medicale orientate pe frecvență cardiacă/ controlul ritmului sau cardioversia de urgență nu au influențat spitalizarea, în timp ce cardioversia electrică electivă a fost asociată cu spitalizarea mai scurtă.

5.4.3. Substratul cardiac

IC este un predictor independent al spitalizării prelungite la pacienții cu boli cardiovasculare spitalizați. [80] Într-un registru pe termen lung de peste 900000 de pacienți, Ziff și colab., au arătat că pacienții cu FA și IC aveau un risc mai mare de spitalizare prelungită comparativ cu cei doar cu IC sau doar cu FA. [81] Rezultate similare au fost raportate și din registrul ORBIT-AF, unde IC semnificativă la internare (clasa NYHA II sau mai mare) a avut un impact major asupra

spitalizării. [74] Relația bidirecțională dintre FA și IC a fost un factor determinant important al spitalizării prelungite în studiul nostru, IC afectând mai mult de 80% dintre pacienți. Cel mai mare risc independent de spitalizare extinsă a fost asociat cu IC acut decompensată, precum și markeri de severitate ai IC, respectiv, nivelul ridicat al NT-proBNP și FE redusă.

Valorile crescute ale NT-proBNP, ca surogat pentru volumele intracardiace și presiunile de umplere, cu utilitate clinică nu numai în diagnosticul precoce, ci și în stratificarea riscului în IC [82], au reprezentat un predictor independent al spitalizării prelungite în studiul nostru. Datele anterioare au raportat, de asemenea, valorile crescute ale NT-proBNP drept predictor ai spitalizării prelungite într-o cohortă care include peste 70000 de pacienți cu IC. [83]

Pacienții cu FA și sindrom coronarian acut au avut cel mai mare risc de spitalizare prelungită, după ajustarea pentru toți ceilalți factori de risc identificați în analiza multivariată. Relația reciprocă a fost, de asemenea, evidențiată într-o analiză recentă a registrului AMIS Plus. [84] Din mai mult de 35.000 de pacienți cu sindrom coronarian acut, s-a observat o durată a spitalizării prelungite la cei cu FA preexistentă sau debut nou comparativ cu cei în ritm sinusal. [84] Mai mult, FA preexistentă a fost un predictor independent al mortalității spitalicești în acest studiu. [84][85]

O analiză din registrul ROCKET-AF a arătat că infecțiile au fost o cauză importantă (47%) a spitalizării în AF. [86] Rezultatele din EORP -Insuficiența Cardiacă - Registrul polonez, pe o cohortă de 1126 de pacienți cu IC, au confirmat, de asemenea, influența infecțiilor asupra spitalizării prelungite. [87] În mod similar, cercetarea noastră a identificat infecțiile concomitente ca fiind predictor independent ai duratei de spitalizare extinse.

5.4.4. Disfuncția ventriculului drept și durata prelungită a spitalizării

În substudiul nostru, am demonstrat rolul de predictor independent al disfuncției de VD la pacienții cu FA. Rezultate similare au fost obiectivate în analiza lui Paskariatne et al, pe o cohortă de 259 pacienți cu IC acut decompensată. Disfuncția VD a fost asociată cu FA, durata prelungită a spitalizării și respitalizari frecvente. [88]

5.5. Concluzii

În studiul nostru, la pacienții cu FA, principalii determinanți ai spitalizării prelungite au inclus povara patologiei cardiovasculare, comorbiditățile și infecțiile, și nu caracteristicile specifice

clinice sau terapeutice ale FA. Predictorii independenți ai spitalizării prelungite au fost sindroamele coronariene acute, IC acut decompensată, ICFer, valori crescute ale NTproBNP, infecțiile și scorul HASBLED. Pacienții cu spitalizare extinsă au avut mai multe comorbidități și o patologie cardiacă severă. Intervențiile care ar putea optimiza durata spitalizării includ strategiile de prevenție a bolii cardiace ischemice, optimizarea îngrijirii ambulatorie a IC, evaluarea periodică și corectarea parametrilor modificabili ai scorului HAS-BLED și depistarea precoce a infecțiilor, precum și prevenția acestora.

6. Limitele studiului

Limitările principale ale studiului prospectiv sunt date de către numărul mic de pacienți și urmărirea pe o durată scurtă de timp. De asemenea, o altă limitare este dată de faptul că evaluarea încărcăturii aritmice a fost bazată pe numărul de episoade simptomatice și mai puțin pe interogarea dispozitivelor implantabile sau monitorizarea Holter/loop recorder, astfel că episoadele asimptomotice nu au putut fi identificate.

Pincipala limitare a studiului retrospectiv, este caracterul retrospectiv al analizei datelor, acestea fiind culese din documentele de externare ale pacienților, ceea ce a făcut imposibilă evaluarea anumitor variabile.

În ambele tipuri de studii, am evaluat mortalitatea de toate cauzele, la acest moment, din punct de vedere logistic nefiind posibilă evaluarea cauzelor de mortalitate. De asemenea, atât studiul prospectiv, cât și cel retrospectiv au inclus pacienții dintr-un singur centru terțiar, însă reprezentativ pentru patologia studiată.

7. Considerații finale

Teza actuală s-a axat pe abordarea complexă a pacientului cu FA, prin prisma evaluării impactului disfuncției ventriculare drepte, al regurgitării tricuspidiene functional atriale și spitalizării prelungite.

Disfuncția de VD este predictor independent al mortalității, calității vieții și încărcăturii aritmice într-o cohortă de pacienți cu FA.

Regurgitarea tricuspidiană funcțional atrială severă a fost asociată cu mortalitatea de toate cauzele, indiferent de funcția de VD.

În ceea ce privește spitalizarea prelungită, principalii determinanți au fost reprezentați de complexitatea cazului, povara comorbidităților asociate și mai puțin de caracteristicile specifice ale FA. Mai mult, în analiza de subgroup, am demonstrat că disfuncția de VD este predictor independent al duratei prelungite a spitalizării.

Definirea profilului pacientului cu FA și disfuncție de VD, permite nu numai o mai bună înțelegere a evoluției bolii, identificarea precoce a cazurilor complexe și stratificare a riscului, precum și îmbunătățirea strategiilor alternative de management.

Referințe

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Bax JJ, Boriani G, Dan GA, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498.
2. Mahmud M, Champion HC. Right ventricular failure complicating heart failure: Pathophysiology, significance, and management strategies. *Curr Cardiol Rep*. 2007;9(3):200–8.
3. Anavekar NS, Skali H, Bourgoun M, Ghali JK, Kober L, Maggioni AP, et al. Usefulness of Right Ventricular Fractional Area Change to Predict Death, Heart Failure, and Stroke Following Myocardial Infarction (from the VALIANT ECHO Study). *Am J Cardiol*. 2008;101(5):607–12.
4. Zornoff LAM, Skali H, Pfeffer MA, St. John Sutton M, Rouleau JL, Lamas GA, et al. Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(9):1450–5.
5. Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G, Redfield MM, Borlaug BA. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2014;35(48):3452–62.
6. Mohammed SF, Hussain I, Abou Ezzeddine OF, Takahama H, Kwon SH, Forfia P, et al. Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: A community-based study. *Circulation*. 2014;130(25):2310–20.
7. Aschauer S, Kammerlander AA, Zotter-Tufaro C, Ristl R, Pfaffenberger S, Bachmann A, et al. The right heart in heart failure with preserved ejection fraction: Insights from cardiac magnetic resonance imaging and invasive haemodynamics. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(1):71–80.
8. Bosch L, Lam CSP, Gong L, Chan SP, Sim D, Yeo D, et al. Right ventricular dysfunction in left-sided heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1664–71.
9. Aziz EF, Kukin M, Javed F, Musat D, Nader A, Pratap B, et al. Right ventricular dysfunction is a strong predictor of developing atrial fibrillation in acutely decompensated heart failure patients, ACAP-HF data analysis. *J Card Fail*. 2010;16(10):827–34.
10. Fung JWH, Sanderson JE, Yip GWK, Zhang Q, Yu CM. Impact of Atrial Fibrillation in Heart Failure With Normal Ejection Fraction: A Clinical and Echocardiographic Study. *J Card Fail*. 2007;13(8):649–55.
11. Chou SH, Kuo CT, Hsu LA, Ho WJ, Wang CL. Single-beat determination of right ventricular function in patients with atrial fibrillation. *Echocardiography*. 2010;27(10):1188–93.
12. Celebi O, Agacdiken A, Sahin T, Vural A, Ural D, Kozdag G, et al. Brain natriuretic peptide levels and right ventricular function in paroxysmal and permanent atrial fibrillation. *ESC Hear Fail*. 2003;9(December):2003.
13. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and . *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685–713.
14. Um KJ, McIntyre WF, Healey JS, Mendoza PA, Koziarz A, Amit G, et al. Pre- and post-treatment with amiodarone for elective electrical cardioversion of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2019;21(6):856–63.
15. Spertus J, Dorian P, Bubien R, Lewis S, Godejohn D, Reynolds MR, et al. Development and validation of the Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-life (AFEQT) questionnaire in patients with Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2011;4(1):15–25.
16. Torii Y, Kusunose K, Yamada H, Nishio S, Hirata Y, Amano R, et al. Comparison of tricuspid annular plane systolic excursion in patients with atrial fibrillation versus sinus rhythm this study was presented in the

- scientific meeting of the American society of echocardiography (Boston, USA, 2015). *Am J Cardiol* [Internet]. 2016;117(2):226–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.10.035>
17. Doesch C, Lossnitzer D, Rudic B, Tueluemen E, Budjan J, Haubenreisser H, et al. Right ventricular and right atrial involvement can predict atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy? *Int J Med Sci*. 2016;13(1):1–7.
 18. Gorter TM, van Melle JP, Rienstra M, Borlaug BA, Hummel YM, van Gelder IC, et al. Right Heart Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The Impact of Atrial Fibrillation. *J Card Fail*. 2018;24(3):177–85.
 19. Kim H, Jung C, Yoon HJ, Park HS, Cho YK, Nam CW, et al. Prognostic value of tricuspid annular tissue doppler velocity in heart failure with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(4):436–43.
 20. Ghio S, Guazzi M, Scardovi AB, Klersy C, Clemenza F, Carluccio E, et al. Different correlates but similar prognostic implications for right ventricular dysfunction in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(7):873–9.
 21. Śpiewak M, Kłopotowski M, Mazurkiewicz Ł, Kowalik E, Petryka-Mazurkiewicz J, Miłosz-Wieczorek B, et al. Predictors of right ventricular function and size in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Sci Rep*. 2020;10(1):1–7.
 22. Chaturvedi A, Naik M, Joshi AA, PO J, Meeran T, Raina A. Determinants of Right Ventricular Dysfunction in Pulmonary Arterial Hypertension: Beyond Pulmonary Vascular Resistance. *J Hear Lung Transplant*. 2019 Apr 1;38(4):S485.
 23. Carluccio E, Biagioli P, Alunni G, Murrone A, Zuchi C, Coiro S, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in heart failure with reduced ejection fraction: Superiority of longitudinal strain over tricuspid annular plane systolic excursion. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(1):1–8.
 24. Lyhne MD, Kabrhel C, Giordano N, Andersen A, Nielsen-Kudsk JE, Zheng H, et al. The echocardiographic ratio tricuspid annular plane systolic excursion/pulmonary arterial systolic pressure predicts short-term adverse outcomes in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22(3):285–94.
 25. Trejo-Velasco B, Estevez-Loureiro R, Carrasco-Chinchilla F, Fernández-Vázquez F, Arzamendi D, Pan M, et al. Prognostic role of tapse to pasp ratio in patients undergoing mitraclip procedure. *J Clin Med*. 2021;10(5):1–13.
 26. Colalillo A, Hoffmann-Vold A-M, Pellicano C, Romaniello A, Gabrielli A, Hachulla E, et al. The role of TAPSE/sPAP ratio in predicting pulmonary hypertension and mortality in the systemic sclerosis EUSTAR cohort. *Autoimmun Rev*. 2023;22(4):103290.
 27. Vergaro G, Gentile F, Meems LMG, Aimo A, Januzzi JL, Richards AM, et al. NT-proBNP for Risk Prediction in Heart Failure: Identification of Optimal Cutoffs Across Body Mass Index Categories. *JACC Hear Fail*. 2021;9(9):653–63.
 28. Bibbins-Domingo K, Gupta R, Na B, Wu AHB, Schiller NB, Whooley M a. N -Terminal Fragment of the Prohormone. *Jama*. 2013;297(2):169–76.
 29. Paniagua R, Ventura MDJ, Ávila-Díaz M, Hinojosa-Heredia H, Méndez-Durán A, Cueto-Manzano A, et al. NT-proBNP, fluid volume overload and dialysis modality are independent predictors of mortality in ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(2):551–7.
 30. Tu WJ, Ma GZ, Ni Y, Hu XS, Luo DZ, Zeng XW, et al. Copeptin and NT-proBNP for prediction of all-cause and cardiovascular death in ischemic stroke. *Neurology*. 2017;88(20):1899–905.
 31. Amir O, Paz H, Ammar R, Yaniv N, Schliamser JE, Lewis BS. Usefulness and predictive value of circulating NT-proBNP levels to stratify patients for referral and priority treatment in a specialized outpatient heart failure center. *Isr Med Assoc J*. 2008 Feb;10(2):109–12.
 32. Niederdöckl J, Simon A, Schnaubelt S, Schuetz N, Laggner R, Sulzgruber P, et al. Cardiac biomarkers

- predict mortality in emergency patients presenting with atrial fibrillation. *Heart*. 2019;105(6):482–8.
33. Sharma A, Hijazi Z, Andersson U, Al-Khatib SM, Lopes RD, Alexander JH, et al. Use of biomarkers to predict specific causes of death in patients with Atrial fibrillation: Insights from the Aristotle Trial. *Circulation*. 2018;138(16):1666–76.
 34. Chen L, Huang Z, Zhao X, Liang J, Lu X, He Y, et al. Predictors and Mortality for Worsening Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With HFpEF. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9(February):1–9.
 35. Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, Suever JD, Leader JB, Hartzel DN, et al. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: Where does the nadir of risk lie? *Eur Heart J*. 2020;41(12):1249–57.
 36. Kartas A, Samaras A, Akrivos E, Vrana E, Papazoglou AS, Moysidis D V., et al. The Association of Heart Failure Across Left Ventricular Ejection Fraction With Mortality in Atrial Fibrillation. *ESC Hear Fail*. 2021;8(4):3189–97.
 37. Aliot E, Botto GL, Crijns HJ, Kirchhof P. Quality of life in patients with atrial fibrillation: How to assess it and how to improve it. *Europace*. 2014;16(6):787–96.
 38. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GYH. Quality of Life in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Am J Med*. 2006;119(5).
 39. Nazlı C, Eren NK, Tülüce SY, Yağız İGK, Kılıçaslan B, Kocabaş U. Impaired quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation. *Anatol J Cardiol*. 2016;16(4):250–5.
 40. Wang H, Wang Q, Tian Z, Guo X, Lai J, Li M, et al. Right Ventricular Function is Associated With Quality of Life in Patients With Systemic Lupus Erythematosus Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Hear Lung Circ*. 2019;28(11):1655–63.
 41. Lu JC, Ghadimi Mahani M, Agarwal PP, Cotts TB, Dorfman AL. Usefulness of right ventricular free wall strain to predict quality of life in “repaired” tetralogy of fallot. *Am J Cardiol*. 2013;111(11):1644–9.
 42. Mei Y xia, Wu H, Zhang H yun, Hou J, Zhang Z xiang, Liao W, et al. Health-related quality of life and its related factors in coronary heart disease patients: results from the Henan Rural Cohort study. *Sci Rep*. 2021;11(1):1–10.
 43. Krisai P, Aeschbacher S, Bossard M, Herber E, Blum S, Meyre P, et al. Change in Atrial Fibrillation Burden over Time in Patients with Nonpermanent Atrial Fibrillation. *Cardiol Res Pract*. 2020;2020.
 44. Chen LY, Chung MK, Allen LA, Ezekowitz M, Furie KL, McCabe P, et al. Atrial Fibrillation Burden: Moving Beyond Atrial Fibrillation as a Binary Entity: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(20):e623–44.
 45. Lakshmanadoss U, Choudhary G, Sudhakar D, Deshmukh P. Right Ventricular Dysfunction - Predictor of Recurrence of Atrial Fibrillation after Pulmonary Vein Isolation. *J Card Fail*. 2014;20(8):S36.
 46. Yano M, Egami Y, Ukita K, Kawamura A, Nakamura H, Matsuhira Y, et al. Clinical impact of right ventricular-pulmonary artery uncoupling on predicting the clinical outcomes after catheter ablation in persistent atrial fibrillation patients. *IJC Hear Vasc*. 2022;39:100991.
 47. Govindan M, Kiotsekoglou A, Saha SK, Camm AJ. Right atrial myocardial deformation by two-dimensional speckle tracking echocardiography predicts recurrence in paroxysmal atrial fibrillation. *J Echocardiogr*. 2017;15(4):166–75.
 48. Walek P, Gorczyca I, Sielski J, Wożakowska-Kapłon B. Left atrial emptying fraction determined during atrial fibrillation predicts maintenance of sinus rhythm after direct current cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *PLoS One*. 2020;15(8 August 2020):1–13.
 49. Kranert M, Shchetynska-Marinova T, Liebe V, Doesch C, Papavassiliu T, Akin I, et al. Recurrence of atrial fibrillation in dependence of left atrial volume index. *In Vivo (Brooklyn)*. 2020;34(2):889–96.

50. Fornengo C, Antolini M, Frea S, Gallo C, Marra WG, Morello M, et al. Prediction of atrial fibrillation recurrence after cardioversion in patients with left-atrial dilation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):335–41.
51. Wałek P, Sielski J, Starzyk K, Gorczyca I, Roskal-Wałek J, Woźakowska-Kapłon B. Echocardiographic assessment of left atrial morphology and function to predict maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion in patients with non-valvular persistent atrial fibrillation and normal function or mild dysfunction of left ventricle. *Cardiol J*. 2020;27(3):246–53.
52. Marchese P, Bursi F, Delle Donne G, Malavasi V, Casali E, Barbieri A, et al. Indexed left atrial volume predicts the recurrence of non-valvular atrial fibrillation after successful cardioversion. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(3):214–21.
53. Govindan M, Kiotsekoglou A, Batchvarov V, Saha SK, Dougal K, Teoh E, et al. Left Atrial Expansion Index in Patients With Atrial Fibrillation Is a Predictor of Sinus Rhythm Maintenance After Cardioversion. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(10):A9.E82.
54. Topilsky Y, Nkomo VT, Vatury O, Michelena HI, Letourneau T, Suri RM, et al. Clinical outcome of isolated tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(12):1185–94.
55. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Vol. 38, *European Heart Journal*. 2017. 2739–2786 p.
56. Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of Tricuspid Regurgitation on Long-Term Survival. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(3):405–9.
57. Prapan N, Ratanasit N, Karaketklang K. Significant functional tricuspid regurgitation portends poor outcomes in patients with atrial fibrillation and preserved left ventricular ejection fraction. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):1–8.
58. Dietz MF, Goedemans L, Vo NM, Prihadi EA, van der Bijl P, Gersh BJ, et al. Prognostic Implications of Significant Isolated Tricuspid Regurgitation in Patients With Atrial Fibrillation Without Left-Sided Heart Disease or Pulmonary Hypertension. *Am J Cardiol*. 2020;135:84–90.
59. Fortuni F, Dietz MF, Prihadi EA, van der Bijl P, De Ferrari GM, Knuuti J, et al. Prognostic Implications of a Novel Algorithm to Grade Secondary Tricuspid Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(6):1085–95.
60. Samaras A, Vrana E, Kartas A, Moysidis DV, Papazoglou AS, Doundoulakis I, Fotos G, Rampidis G, Tsalikakis DG, Efthimiadis G, Karvounis H, Tzikas A, Giannakoulas G. Prognostic implications of valvular heart disease in patients with non-valvular atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021 Sep 18;21(1):453
61. Abe Y, Akamatsu K, Ito K, Matsumura Y, Shimeno K, Naruko T, et al. Prevalence and prognostic significance of functional mitral and tricuspid regurgitation despite preserved left ventricular ejection fraction in atrial fibrillation patients. *Circ J*. 2018;82(5):1451–8.
62. Muraru D, Caravita S, Guta AC, Mihalcea D, Branzi G, Parati G, et al. Functional Tricuspid Regurgitation and Atrial Fibrillation: Which Comes First, the Chicken or the Egg? *Case*. 2020;4(5):458–63.
63. Mutlak D, Lessick J, Reisner SA, Aronson D, Dabbah S, Agmon Y. Echocardiography-based Spectrum of Severe Tricuspid Regurgitation: The Frequency of Apparently Idiopathic Tricuspid Regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20(4):405–8.
64. Mutlak D, Khalil J, Lessick J, Kehat I, Agmon Y, Aronson D. Risk Factors for the Development of Functional Tricuspid Regurgitation and Their Population-Attributable Fractions. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(8):1643–51.
65. Utsunomiya H, Itabashi Y, Mihara H, Berdejo J, Kobayashi S, Siegel RJ, et al. Functional Tricuspid Regurgitation Caused by Chronic Atrial Fibrillation: A Real-Time 3-Dimensional Transesophageal

- Echocardiography Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(1):1–11.
66. Guta AC, Badano LP, Tomaselli M, Mihalcea D, Bartos D, Parati G, et al. The Pathophysiological Link between Right Atrial Remodeling and Functional Tricuspid Regurgitation in Patients with Atrial Fibrillation: A Three-Dimensional Echocardiography Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2021 Apr 17];0(0).
 67. Alonso A, Almuwaqqat Z, Chamberlain A. Mortality in atrial fibrillation. Is it changing?. *Trends in Cardiovascular Medicine*. Elsevier Inc.; 2020
 68. Itakura K, Hidaka T, Nakano Y, Utsunomiya H, Kinoshita M, Susawa H, Harada Y, Izumi K, Kihara Y. Successful catheter ablation of persistent atrial fibrillation is associated with improvement in functional tricuspid regurgitation and right heart reverse remodeling. *Heart Vessels*. 2020 Jun;35(6):842-851.
 69. Masuda M, Sekiya K, Asai M, Iida O, Okamoto S, Ishihara T, Nanto K, Kanda T, Tsujimura T, Matsuda Y, Hata Y, Uematsu H, Toyoshima T, Higashino N, Mano T. Influence of catheter ablation for atrial fibrillation on atrial and ventricular functional mitral regurgitation. *ESC Heart Fail*. 2022 Jun;9(3):1901-1913.
 70. Sheikh A, Patel NJ, Nalluri N, Agnihotri K, Spagnola J, Patel A, et al. Trends in Hospitalization for Atrial Fibrillation: Epidemiology, Cost, and Implications for the Future. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;58(2):105–16.
 71. Patel NJ, Deshmukh A, Pant S, Singh V, Patel N, Arora S, et al. Contemporary trends of hospitalization for atrial fibrillation in the united states, 2000 through 2010 implications for healthcare planning. *Circulation*. 2014;129(23):2371–9.
 72. Lahewala S, Arora S, Patel P, Kumar V, Patel N, Tripathi B, et al. Atrial fibrillation: Utility of CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores as predictors of readmission, mortality and resource utilization. *Int J Cardiol*. 2017;245:162–7.
 73. Nguyen TN, Cumming RG, Hilmer SN. The Impact of Frailty on Mortality, Length of Stay and Re-hospitalisation in Older Patients with Atrial Fibrillation. *Hear Lung Circ*. 2016;25(6):551–7.
 74. Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, Thomas L, Ansell J, Kowey PR, et al. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J*. 2014;167(5):735-742.e2.
 75. Laliberté F, Cloutier M, Crivera C, Nelson WW, Olson WH, Schein J, et al. Effects of Rivaroxaban Versus Warfarin on Hospitalization Days and Other Health Care Resource Utilization in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: An Observational Study from a Cohort of Matched Users. *Clin Ther*. 2015 Mar;37(3):554–62.
 76. Farr AM, Jing Y, Johnston S, Trocio J, Singhal S, Bruno A, et al. Comparison of hospital length of stay between hospitalized non-valvular atrial fibrillation patients treated with either apixaban or warfarin. *Hosp Pract (1995)*. 2015;43(3):172–9.
 77. Fonseca E, Sander SD, Hess GP, Ghosh S. Hospital admissions, costs, and 30-day readmissions among newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation patients treated with dabigatran etexilate or warfarin. *J Manag Care Pharm*. 2015;21(11):1039–53.
 78. Kozielec M, Simovic S, Pavlovic N, Kocijancic A, Papparisto V, Music L, et al. Adherence to the ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway in the Balkan region: The BALKAN-AF survey. *Polish Arch Intern Med*. 2020 Mar;130(3):187–95.
 79. Lip GYH, Laroche C, Boriani G, Dan GA, Santini M, Kalarus Z, et al. Regional differences in presentation and treatment of patients with atrial fibrillation in Europe: A report from the EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. *Europace*. 2014 Dec;17(2):194–206.
 80. García-González P, Fácila Rubio L, Montagud V, Chacón-Hernández, Fabregat-Andrés Ó, Morell S. Predictors of Prolonged Hospitalization in Cardiology. *Rev Esp Cardiol Española Cardiol*. 2014;67(1):62–3.

81. Ziff OJ, Carter PR, McGowan J, Uppal H, Chandran S, Russell S, et al. The interplay between atrial fibrillation and heart failure on long-term mortality and length of stay: Insights from the, United Kingdom ACALM registry. *Int J Cardiol.* 2018;252:117–21.
82. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(6):715–31.
83. Whellan DJ, Zhao X, Hernandez AF, Liang L, Peterson ED, Bhatt DL, et al. Predictors of hospital length of stay in heart failure: Findings from get with the guidelines. *J Card Fail.* 2011;17(8):649–56.
84. Biasco L, Radovanovic D, Moccetti M, Rickli H, Roffi M, Eberli F, et al. New-onset or Pre-existing Atrial Fibrillation in Acute Coronary Syndromes: Two Distinct Phenomena With a Similar Prognosis. *Rev Esp Cardiol.* 2019;72(5):383–91.
85. Lau DH, Huynh LT, Chew DP, Astley CM, Soman A, Sanders P. Prognostic Impact of Types of Atrial Fibrillation in Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol.* 2009;104(10):1317–23.
86. Devore AD, Hellkamp AS, Becker RC, Berkowitz SD, Breithardt G, Hacke W, et al. Hospitalizations in patients with atrial fibrillation: An analysis from ROCKET AF. *Europace.* 2016;18(8):1135–42.
87. Zaprutko J, Michalak M, Nowicka A, Dankowski R, Drozd J, Ponikowski P, et al. Hospitalisation length and prognosis in heart failure patients. *Kardiol Pol.* 2017;75(4):323–31.
88. Yamin PPD, Raharjo SB, Putri VKP, Hersunarti N. Right ventricular dysfunction as predictor of longer hospital stay in patients with acute decompensated heart failure: A prospective study in Indonesian population. *Cardiovasc Ultrasound.* 2016;14(1):1–7.