

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE” VICTOR BABEȘ”  
DIN TIMIȘOARA**

**FACULTATEA DE MEDICINĂ  
DEPARTAMENTUL DE CARDIOLOGIE**

**CIPRIAN RACHIERU**



# **TEZĂ DE DOCTORAT**

**- R E Z U M A T -**

**CHA2DS2VASc VS REMODELAREA DE FORMĂ ȘI VOLUM  
A ATRIULUI STÂNG LA PACIENȚII CU FIBRILAȚIE  
ATRIALĂ**

**Conducător științific:**

**CONF. UNIV. DR. DRAGOȘ CONSTANTIN COZMA**

**Timișoara**

**2024**

## INTRODUCERE

Fibrilația atrială, cea mai frecventă aritmie la adulți, reprezintă o povară uriașă pentru pacienți, medici și sistemele de sănătate din întreaga lume. Marea problemă a acestei aritmii este riscul de tromboembolism sistemic, în special tromboembolism cerebral, cu consecințe catastrofale: mortalitate într-un an - 50%, rată foarte mare de dizabilități motorii și cognitive permanente.

Eforturile și resursele de cercetare semnificative sunt direcționate spre colectarea de cunoștințe extinse despre mecanismele care stau la baza fibrilației atriale, evoluția naturală a acesteia și tratamentele medicale eficiente, iar noi date sunt dezvoltate și publicate frecvent. Natura complexă a fibrilației atriale necesită o abordare multifactorială, holistică și multidisciplinară a gestionării pacienților cu această aritmie particulară, precum și un rol proactiv în colaborarea cu medicii.

În 10% dintre accidentele vasculare cerebrale ischemice, fibrilația atrială non-valvulară este detectată retroactiv. Formele mai ușoare, sau chiar asimptomatice de fibrilație atrială non-valvulară au demonstrat o mortalitate ridicată, risc trombotic și deteriorarea funcției cognitive. Ghidurile actuale pentru diagnosticul și tratamentul fibrilației atriale (FA) conțin "zone gri", cum ar fi cea legată de tratamentul anticoagulant la bărbații cu scor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 1 și la femeile cu scor 2. În plus, parametri precum funcția renală, greutatea pacientului sau remodelarea atriului stâng lipsesc din scorurile recomandate în ghiduri. Categoriile vulnerabile de pacienți, inclusiv populația vârstnică, pacienții cu risc hemoragic ridicat sau pacienții cu episoade paroxistice nou diagnosticate de tahicardie atrială la interogarea dispozitivului, riscă să subestimeze riscul trombotic.

Dintre toate modelele de stratificare a riscului, scorul CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc este cel mai utilizat scor de risc de accident vascular cerebral. La pacienții cu scorul CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 0 sau (1 la femei) nu se recomandă anticoagularea, conform ghidurilor Societății Europene de Cardiologie. Scorurile de stratificare a riscului de accident vascular cerebral sunt concepute pentru a fi simple și practice, dar aceste scoruri de risc precum scorul CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc nu încorporează parametri despre care se știe că prezic un risc trombo-embolic ridicat, cum ar fi parametri ecocardiografici, inclusiv volumul atriului stâng și forma trapezoidală a atriului stâng, parametri biochimici (starea de inflamație, Troponina și NT-proBNP) sau parametri de coagulare. Integrarea parametrilor ecocardiografici în scorul CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc poate îmbunătăți stratificarea riscului pacienților cu fibrilație atrială.

Fibrilația atrială nu este o entitate clinică benignă și prezintă un risc semnificativ de accident vascular cerebral ischemic- tromboembolic, insuficiență cardiacă, mortalitate cardiovasculară și generală.

O creștere a volumului atriului stâng definește remodelarea anatomică a acestuia. Măsurătorile/parametrii ecocardiografici, inclusiv volumul atriului stâng, fracția de ejeție etc. și ecocardiografia cu urmărire speckle au capacitatea de a detecta remodelarea atriului stâng asociată cu fibrilația atrială. Studiile au arătat că remodelarea anatomică și funcțională a atriului stâng este asociată în mod independent și puternic cu fibrilația atrială. S-a demonstrat că cel mai precis parametru care reflectă remodelarea anatomică a atriului stâng este volumul atriului stâng.

Societatea Europeană de Cardiologie a elaborat ghiduri pentru managementul fibrilației atriale care impun utilizarea scorului CHA2DS2-VASc ca model de prognostic pentru accidentul vascular cerebral la pacienții cu fibrilație atrială.

Din păcate, până în prezent, relația dintre accidentul tromboembolic sistemic și remodelarea/ inflamația atriului stâng nu este considerată un parametru al calculatorului de risc. Conform ultimului ghid SEC, inclusiv EHRA, doar scorul CHA2DS2-VASc este evaluat pentru profilaxia tromboembolismului sistemic prin anticoagulare orală de înaltă performanță, respectiv de la scorul 2 la bărbați și scorul 3 la femei.

Având în vedere că fibrilația atrială este cel puțin la fel de semnificativ legată de starea inflamatorie sistemică, de activarea plachetară și de dovezile directe de dilatare/remodelare a atriului stâng, acest lucru ar putea fi propus ca o îmbunătățire a evaluării riscului, în plus față de evaluarea scorului CHA2DS2-VASc. În plus, în ghidul actual al SEC, metodologia de măsurare ecocardiografică a atriului stâng, doar în volum, nu și în geometrie, este incompletă și conduce adesea la concluzii inexacte.

Scopul acestui proiect de cercetare este de a oferi o îmbunătățire a managementului/tratamentului pacienților cu fibrilație atrială prin studierea nu numai a remodelării formei și volumului atriului stâng, ci și a inflamației endoteliale-sistemice, parametri care nu sunt utilizați în prezent pentru a calcula riscul de embolie sistemică (cu excepția scorului CHA2DS2-VASc).

După o introducere a conceptului de remodelare atrială, vor fi abordate modalitățile de evaluare a sistemelor de remodelare a atriului stâng: formă, dimensiuni liniare, suprafață și volum. Pornind de la indicațiile de evaluare din ghiduri și de la caracterizarea insuficientă a atriului stâng, se va descrie conceptul de formă trapezoidală deformată și relația cu posibilitatea de a calcula volumul atriului stâng folosind formula trunchiului de con, și nu elipsoidul rotativ.

Un alt obiectiv al proiectului de studiu doctoral este stabilirea informațiilor suplimentare oferite de remodelarea atriului stâng în decizia de anticoagulare orală pe termen lung la pacienții cu un scor CHA2DS2-VASc scăzut, cunoscând necesitatea stratificării riscului de accident vascular cerebral la persoanele cu fibrilație atrială și chiar la cele cu ritm sinus.

Fibrilația atrială paroxistică, de la nesustenabilă la susținută, este analizată ca un concept electrofiziologic, nu numai din punct de vedere electric, ci și în raport cu modificările geometrice care pot fi observate prin datele imagistice asociate.

Nu ne vom limita la noile măsurători propuse în evaluarea dimensiunilor și geometriei atriului stâng, ci vom asocia aceste date cu evaluarea fezabilă și accesibilă a markerilor inflamației sistemice - VSH (viteza de sedimentare a hematiilor), proteina C-reactivă(PCR) și fibrinogen.

Bineînțeles, datele prognostice vor fi confirmate prin urmărirea timp de cel puțin 2 ani a pacienților înrolați și prin monitorizarea atentă a anticoagulării, indiferent de tipul de anticoagulant prescris – antagonist de vitamina K(AVK) sau anticoagulante orale de tip nou(NOAC).

### **Scop și obiective**

Scopul tezei este de a analiza relația dintre scorul CHA2DS2-VASc, LAV și geometria și inflamația la pacienții cu fibrilație atrială în scopul prezicerii valorii lor adiționale pentru a îmbunătăți prognosticul și înțelegerea strategiei terapeutice.

### **Obiective principale:**

- să analizeze geometria atriului stâng la pacienții cu fibrilație atrială.
- evaluarea volumului atriului stâng
- examinarea corelației bidirecționale dintre scorul CHA2DS2-VASc și volumul și forma atriului stâng la pacienții studiați.

- să analizeze relația dintre scorul CHA2DS2-VASc și inflamația la pacienții selectați.

### **Obiective secundare:**

- să evalueze corelația dintre funcția și dilatarea atriului stâng la pacienții cu fibrilație atrială și insuficiență cardiacă concomitente.

- să analizeze relația potențială dintre remodelarea atrului stâng și inflamație

- să examineze corelația dintre scorul CHA2DS2-VASc și funcția, dimensiunea și forma atriului stâng.

- relația dintre accidental vascular cerebral cu parametrii studiați.

Cercetarea s-a desfășurat în cadrul Institutului de Boli Cardiovasculare și Cardiovasculare Timișoara și al Spitalului Clinic Municipal de Urgență, Secția de Medicină Internă în perioada ianuarie 2021- decembrie 2022. Acesta este un studiu prospectiv și observațional, fiind incluși pacienți consecutivi spitalizați din diferite motive. Pacienților li s-au efectuat examene clinice, biochimice și ecocardiografice obișnuite.

**Criterii de includere:**

Pacienții incluși au fost în fibrilație atrială (paroxistică, persistentă sau permanentă) la momentul evaluării sau au avut un istoric documentat de fibrilație atrială. Evaluarea biologică s-a axat pe evaluarea markerilor inflamatori: VSH, PCR și fibrinogen. Fibrilația atrială a fost documentată prin electrocardiogramă cu 12 derivații, bandă de ritm sau electrocardiogramă Holter. Durata fibrilației atriale a durat cel puțin 30 de secunde.

**Criterii de excludere:**

- pacienți cu valvulopatie mitrală, aortică și tricuspidă semnificativă.
- pacienți cu valve cardiace protetice
- boli cardiace congenitale
- pacienți cu afecțiuni hematologice, oncologice și hepatice severe semnificative
- infarct miocardic acut și sindroame coronariene definite ca stop cardiac, instabilitate electrică sau hemodinamică cu șoc cardiogen sau complicații mecanice.
- edemul pulmonar acut definit ca o stare de decompensare acută datorată fie unor etiologii cardiace, fie unor etiologii necardiace.
- tromboembolism pulmonar sever definit ca instabilitate hemodinamică: stop cardiac, șoc obstructiv, hipotensiune persistentă,
- insuficiență cardiacă în stadiu terminal.
- boală renală severă definită ca fiind KDIGO stadiul G5 GFR<15ml/min/1,73m<sup>2</sup> sau pacienți în program de hemodializă.

**Metode**

Date de bază

Data de referință inclusă:

- vârstă/gender/sex
- ECG standard cu 12 derivații cu o viteză de defilare de 25 mm/s la admitere
- au fost analizate ECG dinamic cu 12 derivații.
- categoria/clasificarea fibrilației atriale
- prezența următoarelor comorbidități:
- hipertensiune arterială

stadii: stadiul1: necomplicată,

stadiul2: boală asimptomatică, stadiul3: boală stabilită,

Grad ridicat normal:130-139/85-89mmHg, grad1:140-159/90-99mmHg, grad2:160-179/100-109mmHg, grad3: >180/110mmHg),

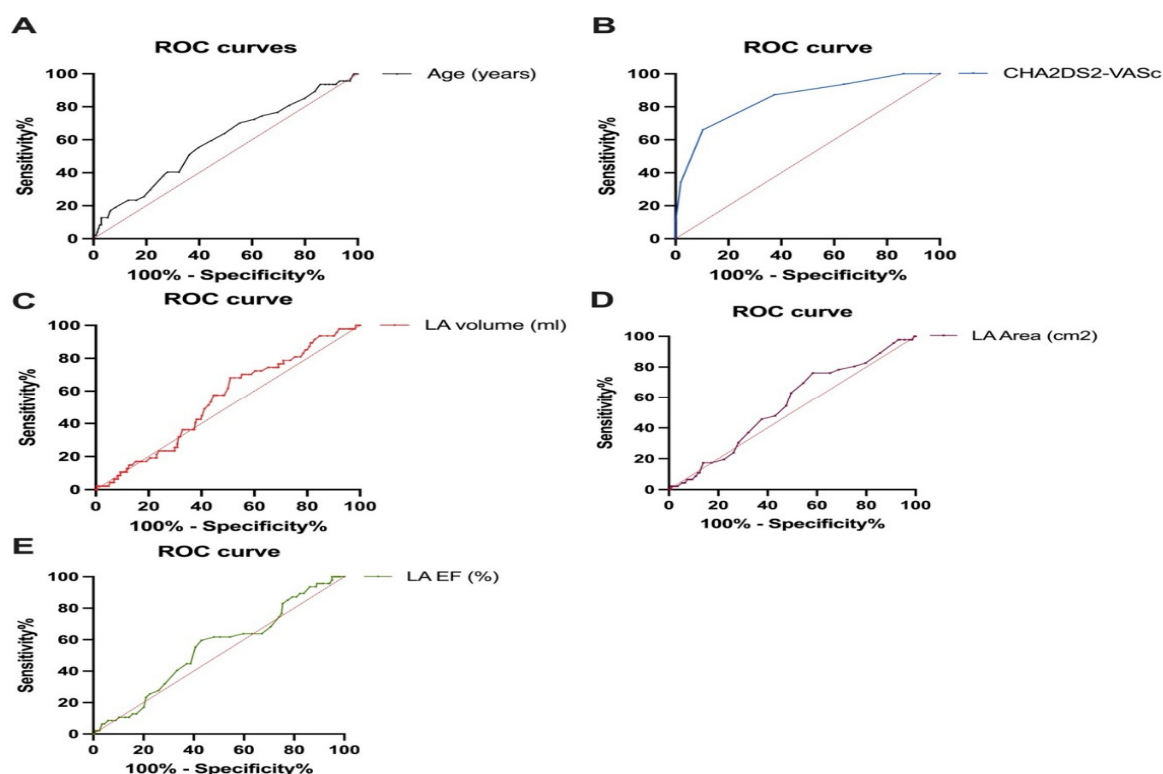
- boală coronariană

- boală cronică de rinichi stadiile CKD/GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>: G1: GFR>90, G2:60-89, G3a:45-59, G3b:30-44, G4:15-29, G5:<15),
- diabet zaharat,
- insuficiență cardiacă: HFrEF (EF<40%), HFmrEF (EF:40-49%), HFpEF (EF>50%),
- dislipidemie (hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie),
- boli pulmonare (astm bronșic, emfizem pulmonar, boală pulmonară obstructivă cronică),
- boală arterială periferică,
- accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitor, ESUS (accident vascular cerebral embolic de sursă nedeterminată) la interogare.
- Scor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc
- scor HAS-BLED
- Date ecocardiografice de bază complete: fracția de ejeție a ventriculului stâng(FEVS), volum end-dastolic al ventriculului stâng(LVEDV), fracție de ejeție (FE) Simpson, volum atriu stâng, suprafața atriu stâng, viteza regurgitării tricuspidiene
- date biologice generale: statusul lipidic, hemoleucograma (CBC), creatinină, uree, eGFR, acid uric, glicemie, enzime hepatice (alanină transaminază (ALT) și aspartat transaminază (AST))

## **Rezultate**

A fost efectuată o analiză retrospectivă, analizând un total de 251 de persoane diagnosticate cu fibrilație atrială. Din totalul acestora, 47 de persoane au suferit un accident vascular cerebral ischemic fie înainte, fie în momentul sau după ce au fost diagnosticate cu fibrilație atrială.

Pentru a stabili valorile limită, am utilizat curbele ROC și am calculat aria sub curba ROC (AUC).



**Figura19. Curbe ROC pentru determinarea valorilor de prag. A. Determinarea valorii cut-off pentru vârsta pacienților B. Determinarea valorii cut-off pentru scorul CHA2DS2-VASc. C. Determinarea valorii cut-off pentru volumul atriului stâng (LA)-ml. D. Determinarea valorii cut-off pentru suprafața LA (cm2). E. Determinarea valorii cut-off pentru fracția de ejeție a LA (%).**

Au fost stabilite următoarele valori: 72,5 ani pentru vârstă (AUC=0,5909), 4,5 pentru valoarea CHA2DS2-VASc (AUC=0,8475), 33,5 cm2 pentru valoarea atriului stâng (AS) (AUC=0,5500), 132 ml pentru volumul AS (AUC=0,5448) și 34,5% pentru fracția de ejeție a atriului stâng (AUC=0,5415).

Observația noastră a arătat că 61,70% dintre pacienții cu accident vascular cerebral ischemic aveau peste 72,5 ani, dar doar 44,61% dintre cei fără accident vascular cerebral se aflau în această grupă de vârstă. Raportul de probabilitate (OR) a fost calculat ca fiind de 2,001, cu un interval de încredere (IC) de 95% care variază de la 1,057 la 3,829. Valoarea p asociată cu această constatare a fost de 0,0367.

În ceea ce privește sexul pacienților, un procent ușor mai mare de femei (51,06%) au fost diagnosticate cu accident vascular cerebral în comparație cu bărbații (48,94%). Cu toate acestea, această diferență nu este semnificativă din punct de vedere statistic (OR=1,263, 95% CI=0,6619 la 2,395, P=0,5164).

Scorul CHA2DS2-VASc a avut cea mai semnificativă influență statistică asupra accidentului vascular cerebral, așa cum se anticipa. Pacienții cu un scor CHA2DS2-VASc mai mare de 4,5 au avut o rată a accidentelor vasculare cerebrale de 87,23%, în timp ce cei

cu un scor CHA2DS2-VASc de 34,5% au avut o rată a accidentelor vasculare cerebrale de doar 38,30% (odds ratio = 2,124, interval de încredere de 95% = 1,121 până la 4,068, p-valoare = 0,0238).

Deși nu a existat nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic, persoanele cu un volum atrial stâng (AS) mai mare de 132 ml au avut o proporție mai mare (57,45%) de accident vascular cerebral în comparație cu cele cu un volum scăzut (OR = 1,676, IC 95% = 0,8905 la 3,102, P = 0,1443).

În mod similar, pacienții cu o suprafață atrială stângă (AS) mai mare de 33,5 cm<sup>2</sup> au prezentat o incidență mai mare a accidentului vascular cerebral în comparație cu persoanele cu o dimensiune mai mică a AS, dar această diferență nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic (odds ratio [OR]=1,519, interval de încredere [IC] 95% =0,8076 la 2,808, p=0,2572).

Deși pacienții cu un atriu stâng de formă trapezoidală au avut o rată de accident vascular cerebral de 85,11%, nu s-a observat nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic între aceștia (OR=2,057, 95% CI=0,8673 la 5,128, P=0,1302).

Persoanele diagnosticate cu hipertensiune arterială au avut o apariție mai mare a inflamației (98,20% față de 91,67% la cele fără inflamație), cu un raport de probabilitate de 4,970 (interval de încredere de 95% de la 1,326 la 17,94, p = 0,0181).

Pacienții cu insuficiență cardiacă au avut o proporție semnificativ mai mare de persoane cu o afecțiune inflamatorie (85,63% față de 73,81% fără inflamație, odds ratio = 2,114, interval de încredere de 95% 1,115 - 4,126, p = 0,0256).

În plus, s-a observat că indivizii care au avut atât fibrilație atrială, cât și inflamație au avut o incidență mai mare a bolii cardiace ischemice (83,33% față de 16,67% la pacienții fără inflamație). Raportul de probabilitate a fost calculat ca fiind de 2,992, cu un interval de încredere de 95% care variază de la 1,364 la 6,378. Valoarea p a fost determinată ca fiind de 0,0062.

Pacienții cu fibrilație atrială și stare inflamatorie ridicată au avut o incidență mai mare a accidentului vascular cerebral în comparație cu pacienții fără inflamație. Rata accidentelor vasculare cerebrale a fost de 22,75% la pacienții cu inflamație, în timp ce la pacienții fără inflamație a fost de 10,71%. Raportul de probabilitate a fost de 2,455, cu un interval de încredere de 95% de la 1,161 la 5,425. Valoarea p a fost de 0,0253.



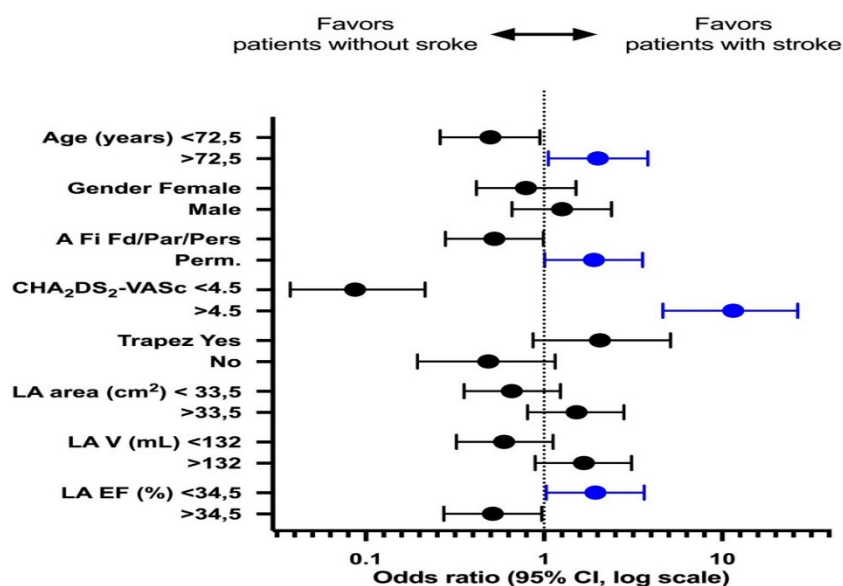


Figura 20. Odds ratio și reciproca acestuia. IC= interval de încredere. AFi- fibrilație intraauriculară. Fd/Parox/PersPrimul diagnostic/Paroxizmal/Persistent. LA-atriumul stâng. V-volum (ml). FE-fracție de ejeție. Culoare albastră-P <0,05

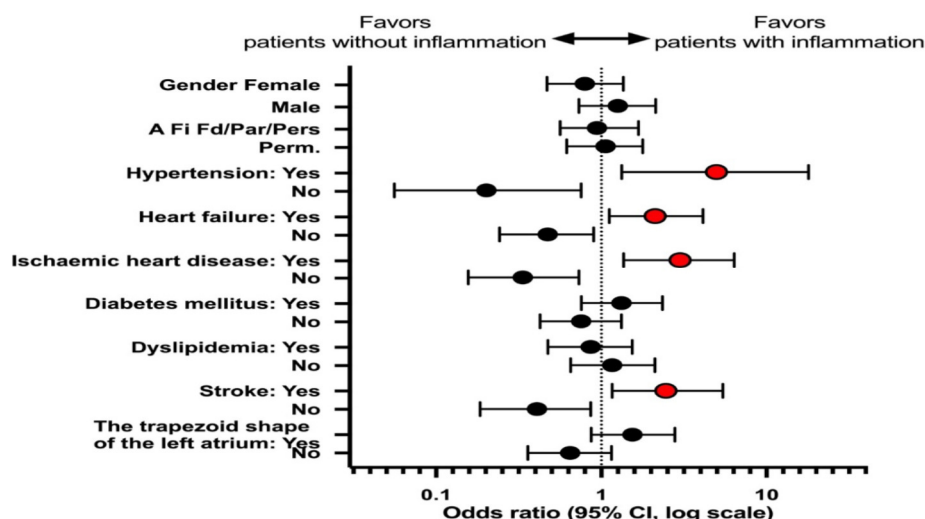


Figura 28. Odds ratio (OR) și inversul acestuia. IC reprezintă intervalul de încredere. A Fi - fibrilație atrială. Fd - Prima dată diagnosticată, Parox - Paroxizmică, Pers - Persistentă. Culoare roșie - P < 0,05.

## Discuție

Fibrilația atrială este cea mai frecventă aritmie în practica clinică, afectând 2%-4% din populația generală. Retroactiv, fibrilația atrială non-valvulară (FANV) este identificată în 10% din accidentele vasculare cerebrale ischemice. La reflecție, registrul european (EORP-AF) evidențiază mai multe elemente neașteptate, în ciuda a doar 1 an de monitorizare. Inițial, tipurile aparent mai puțin severe - cele fără simptome sau abia descoperite - au cea mai mare mortalitate și scorul pentru complicații trombotice.

Mai mult, lipsa evaluării riscului trombotic pe baza funcției renale (în scorul CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) este asociată de un declin consistent al funcției renale, chiar și în perioada scurtă de timp indicată. Este important să se ia în considerare declinul funcției cognitive, care poate fi cauzat atât de mecanisme endoteliale, cât și de mecanisme hemodinamice implicite, precum

și de evenimente micro-embolice repetate. În plus, există o deteriorare progresivă a capacității inimii de a se contracta, ceea ce duce la o afectare semnificativă a fluxului sanguin.

Cel mai recent ghid al societății europene de cardiologie privind diagnosticul și tratamentul fibrilației atriale oferă o abordare mai cuprinzătoare a gestionării acestei aritmii. Acesta subliniază importanța luării în considerare a cauzelor subiacente și a condițiilor de sănătate asociate. Accentul principal nu este pus doar pe prelungirea duratei de viață, ci și pe îmbunătățirea calității generale a vieții. Aceasta implică abordarea unor aspecte precum corectarea ritmului cardiac anormal și a frecvenței cardiace, optimizarea funcției hemodinamice, a abilităților motorii și a bunăstării psihologice. În plus, ghidul subliniază importanța gestionării eficiente a oricăror condiții de sănătate coexistente.

Remodelarea atriului stâng ar trebui să se acorde o importanță deosebită atunci când se evaluează riscul de tromboză. Acest lucru se datorează faptului că cardiomiopatia atrială fibrotică este asociată cu accidente vasculare cerebrale embolice de origine necunoscută, chiar și la persoanele fără fibrilație atrială. Cu toate acestea, este important să se facă distincția între mărirea atriului stâng și cardiomiopatia acestuia, deoarece electroconversia fibrilației atriale pare să fie sigură chiar și la indivizii cu dilatare a atriului stâng.

Remodelarea atriului stâng se referă la procesul de modificare a structurii, funcției și/sau proprietăților electrice ale atriului stâng ca răspuns la factori precum creșterea presiunii sau a volumului, modificări metabolice sau stres electric. Tulburările primare care afectează în mod negativ funcția atriului stâng includ insuficiența cardiacă, hipertensiunea arterială și boala cardiacă valvulară.

Cu toate acestea, chiar și persoanele cu contracții ventriculare premature frecvente au prezentat totuși dovezi de remodelare subclinică a atriului stâng.

Conform ghidului de evaluare a atriului stâng, atunci când se trasează limitele atriului stâng, punctul în care se întâlnesc venele pulmonare și apendicele AS trebuie să fie omis. Recomandările din 2019 impun utilizarea evaluării volumului AS ca metodă optimă de evaluare a dimensiunii AS. Cu toate acestea, delimitarea precisă a limitei dintre atriul stâng (AS) și venele pulmonare (VP) rămâne nedefinită, iar semnificația antrului VP în influențarea expansiunii AS nu a fost recunoscută sau examinată în detaliu. Astfel, există un domeniu semnificativ care nu a fost investigat în profunzime, care implică redefinirea unei evaluări ecocardiografice mai exacte a atriului stâng (AS). Deși ecocardiografia este o metodă rentabilă și ușor disponibilă, aceasta nu este suficient de precisă în comparație cu standardul de aur al tomografiei computerizate (CT) sau al imagisticii prin rezonanță magnetică (RMN). Pacienții supuși ablației de fibrilație atrială pot fi ușor evaluați cu ajutorul evaluării comparative directe, care implică utilizarea evaluării CT 3D a atriului stâng (AS) și o evaluare ecocardiografică completă a atriului stâng.

Remodelarea structurală a atriului stâng (AS) este o manifestare complexă a unei afecțiuni de bază cunoscută sub numele de cardiomiopatie atrială. Această afecțiune este legată de o probabilitate mai mare de apariție a fibrilației atriale (FA), chiar și la persoanele care, în rest, au o stare de sănătate bună. Vizualizarea precisă a remodelării structurale a AS oferă informații valoroase privind prognosticul și are un impact asupra deciziilor de tratament. De asemenea, poate fi relevantă pentru a fi luată în considerare în procesul de luare a deciziilor privind anticoagularea, în special pentru anumite populații de pacienți.

Starea inflamatorie este un factor crucial în dezvoltarea mai multor afecțiuni cardiovasculare, cum ar fi fibrilația atrială. Descoperirile recente indică faptul că inflamația joacă un rol în procesul de remodelare a atriului stâng, subliniind relația complexă dintre inflamație și bunăstarea cardiovasculară.

Inflamația facilitează stimularea și penetrarea celulelor imune, cum ar fi macrofagele și limfocitele, în țesutul atriului stâng. Aceste celule imune secretă citokine proinflamatorii, chemokine și factori de creștere, care inițiază o serie de procese moleculare și celulare care au ca rezultat fibroza, hipertrofia și remodelarea electrică a țesutului atrial. Aceste modificări contribuie la neregularități în structura atriilor și la instabilitatea activității electrice, ceea ce crește probabilitatea apariției și menținerii fibrilației atriale (FA).

Mediatorii inflamatori, inclusiv proteina C-reactivă (PCR), interleukina-6 (IL-6) și factorul de necroză tumorală alfa (TNF- $\alpha$ ), au fost legați de mărirea atriului stâng și de fibroză, care sunt ambii indicatori ai remodelării atriului stâng.

În plus, prezența stresului oxidativ indus de inflamație și generarea de specii reactive de oxigen ar putea stimula activarea fibroblastelor și acumularea de colagen în țesutul atrial, exacerbând astfel remodelarea atriului stâng.

Pentru a rezuma, inflamația este un factor vital în dezvoltarea și progresia fibrilației atriale, deoarece contribuie în mod semnificativ la fiziopatologia remodelării atriale stângi. Stimularea celulelor imune și secreția de substanțe proinflamatorii lansează o serie de evenimente care au ca rezultat modificări ale structurii și funcției atriului stâng. Dobândirea unei înțelegeri cuprinzătoare a modului în care interacționează inflamația și remodelarea atriului stâng ar putea oferi cunoștințe valoroase cu privire la noi ținte de tratament și tehnici de prevenire și gestionare a fibrilației atriale (FA). Sunt necesare investigații suplimentare pentru a clarifica procesele fundamentale și pentru a evalua eficacitatea terapiilor care vizează inflamația în reducerea remodelării atriului stâng și îmbunătățirea rezultatelor cardiovasculare.

După cum s-a menționat anterior, persistă incertitudinea cu privire la implicarea factorilor de risc de accident vascular cerebral în curs de dezvoltare și mai puțin studiați pe deplin. Cu toate acestea, prin efectuarea unor investigații clinice amănunțite, putem obține o înțelegere mai profundă și ne putem îmbunătăți capacitatea de a dezvolta tratamente mai personalizate pentru prevenirea accidentelor vasculare cerebrale primare și ulterioare. Un domeniu crucial pentru investigațiile viitoare ar trebui să se concentreze pe evaluarea efectelor remodelării atriului stâng, ale inflamației și ale geneticii asupra tratamentului anticoagulant pentru fibrilația atrială într-un subgrup specific de pacienți vârstnici cu vârsta de 80 de ani sau mai mult. Acest lucru este important, deoarece datele demografice și factorii de risc în acest grup de vârstă de pacienți cu accident vascular cerebral diferă semnificativ.

Din cauza absenței simptomelor în multe situații, fibrilația atrială rămâne adesea netratată până când apar probleme. Prin urmare, este foarte probabil ca prevalența globală să fie mult mai mare. Remodelarea atrială, care înglobează atât modificări electrice, cât și structurale, este considerată cauza de bază a fibrilației atriale.

Cercetările anterioare au indicat o corelație între dimensiunea atriului stâng și modificările electrice ale inimii. S-a observat că atriul stâng are adesea o formă asimetrică, denumită formă trapezoidală, în care dimensiunea transversală este mai mică decât cea bazală. Această formă este rezultatul faptului că venele pulmonare devin parte a atriului.

Remodelarea structurală a atriului stâng implică modificări ale arhitecturii sale atât la nivel macroscopic, cât și microscopic. Aceste modificări sunt influențate de factori care nu pot fi modificați, cum ar fi genetica și vârsta, precum și de factori modificabili, inclusiv insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială, obezitatea, ischemia, apneea obstructivă de somn, cardiopatia valvulară și inflamația.

Cea mai mare parte a acestor caracteristici sunt incluse în scorul CHA2DS2-VASc, care este adesea utilizat pentru a evalua riscul de tromboembolism la pacienții cu fibrilație

atrială. Mai multe studii au indicat că acest scor este legat de remodelarea atriului stâng. Prin urmare, acest scor poate fi utilizat nu numai în managementul pacienților deja diagnosticați cu fibrilație atrială, ci și ca indicator de prognostic pentru probabilitatea de a dezvolta această aritmie în viitor.

Aksoy et al. au efectuat un studiu prospectiv la care au participat 696 de pacienți cu infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST. Aceștia au constatat că fibrilația atrială, cel mai frecvent tip de aritmie supraventriculară după acest eveniment, a fost prezisă de scorul CHA2DS2-VASc. Mai mult, scorul a fost semnificativ mai mare la pacienții care au dezvoltat fibrilație atrială nou-înființată. Insuficiența cardiacă congestivă, o componentă a acestui scor, este frecvent legată de creșterea presiunii de umplere a ventriculului stâng. Disfuncția diastolică exercită presiune asupra pereților atriului stâng, ceea ce duce la o creștere a volumului atrial.

Extinderea atriului stâng este strâns legată de debutul fibrilației atriale, după cum știm deja. În plus, hipertensiunea arterială este cea mai frecventă cauză care contribuie la fibrilația atrială. Aceasta este, de asemenea, legată de hipertrofia cardiacă și de dilatarea atrială, gravitatea ambelor afecțiuni fiind direct legată de gravitatea hipertensiunii. Hipertensiunea netratată poate duce la moartea celulelor, precum și la cicatrizarea și fibroza atriului în timp.

În ceea ce privește nivelurile de proteină C-reactivă (PCR), este important de remarcat faptul că acest biomarker inflamator este nespecific prin natura sa și are un nivel ridicat de repetabilitate. Ficatul este locul principal de sinteză. Aceasta este generată în mare parte acolo ca reacție la citokinele inflamatorii. Studiile discutate în literatura de specialitate sugerează că persoanele cu diagnostic de fibrilație atrială au avut niveluri mai ridicate de proteină C reactivă (PCR) în sânge, comparativ cu cele fără antecedente de fibrilație atrială. Mai mult, cei cu fibrilație atrială continuă prezintă niveluri ridicate de PCR, spre deosebire de cei cu fibrilație atrială intermitentă.

Nivelurile mai ridicate ale proteinei C-reactive (PCR) în circulație par să fie asociate cu recurența fibrilației atriale după cardioversia electrică și ablația cu cateter. Studiul nostru demonstrează o relație directă între nivelurile de proteină C-reactivă (PCR) și factorii de risc pentru accident vascular cerebral, cum ar fi diabetul și hipertensiunea arterială, la persoanele cu fibrilație atrială.

Și totuși, rapoarte medicale mai noi au arătat că diabetul zaharat nu este un factor predictiv major al riscului de fibrilație atrială (a se vedea scorul HARMS2-AF). Cea mai actuală abordare rămâne asocierea riscului genetic determinat individual cu riscul clinic (de exemplu, CHARGE-AF) și markerii biologici (în special NT proBNP). Această abordare multimodală este mult mai eficientă pentru predicția FA, și în special a celei trombogenetice, dar este încă mai puțin accesibilă în multe comunități.

Cu toate acestea, FA rămâne o afecțiune complexă care nu este pe deplin înțeleasă, atât în ceea ce privește modul în care pacienții o percep, cât și modul în care profesioniștii din domeniul medical abordează anticoagularea preventivă. În plus, există încă rate ridicate de îmbolnăvire și deces asociate cu FA, în special în rândul persoanelor cu vârsta de peste 70 de ani. Eșecul de a respecta, de a adera și de a rezista la aceste terapii drastice ar putea duce la un eșec amar. Prin urmare, furnizarea de educație pentru rețelele de asistență medicală, în special pentru pacienți, și implementarea supravegherii intrafamiliale a administrării medicamentelor și evitarea comportamentelor care pun în pericol viața, au ca rezultat îmbunătățiri semnificative atât în ceea ce privește numărul de vieți salvate, cât și calitatea generală a vieții.

Sunt necesare studii suplimentare pentru a autentifica și evalua eficacitatea noilor clasificări ale riscului trombotic în diferite grupuri de pacienți. În plus, progresul continuu în medicina de precizie și încorporarea datelor genetice și a biomarkerilor pot îmbunătăți și individualiza evaluarea riscului trombotic în FA. Aceasta este o dilemă pentru orice sistem de sănătate contemporan.

Și chiar dacă nu ar mai fi o dilemă, rămâne o problemă financiară și tehnică, în special în comunitățile mai puțin ajutate de sisteme de sănătate eficiente. Mizăm în continuare pe metode de screening și prevenție cât mai ieftine și simplu de aplicat, chiar și în depistarea FA paucisimptomatice, dar FA rămâne un segment de patologie severă, cu consecințe adesea nefaste, care necesită o abordare strict individualizată, tehnologică și competentă, nu ieftină, expeditivă și impersonală.

Studiul nostru a demonstrat că persoanele cu fibrilație atrială și o stare inflamatorie ridicată au și alte afecțiuni coexistente, inclusiv hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă, cardiopatie ischemică, boală renală cronică și accident vascular cerebral. Aceste date indică o nouă direcție de cercetare axată pe înțelegerea mecanismelor moleculare care stau la baza constatărilor din studiul nostru. În plus, ele sugerează necesitatea de a evalua eficacitatea noilor medicamente antiinflamatorii în îmbunătățirea condițiilor patologice asociate cu studiul nostru și reducerea poverii fibrilației atriale.

În timp ce scorul CHA2DS2-VASc este încă un predictor fiabil al legăturii dintre fibrilația atrială și accidentul vascular cerebral ischemic, noi factori de risc, cum ar fi parametrii ecocardiografici, în special scăderea fracției de ejeție a atriului stâng, pot fi, de asemenea, utilizați pentru a prezice apariția accidentului vascular cerebral ischemic la pacienții cu fibrilație atrială, chiar dacă aceasta înseamnă o activitate laborioasă și un efort suplimentar pentru medicii curanți și sistemele de sănătate.

Principala limitare a studiilor noastre este legată de dimensiunea grupurilor studiate, pentru a putea elabora o statistică exhaustivă. Cu toate acestea, în ciuda acestei afirmații, multe studii care au necesitat scoruri de risc puternice, cum ar fi ATRIA, ABC, GARFIELD-AF, au folosit loturi mai mici.

## CONCLUZII

1. FA nonvalvulară este o afecțiune severă, în ciuda unei simptomatologii adesea neconcludente. Din păcate, odată cu vârsta, prezența sa este din ce în ce mai frecventă. Creșterea speranței de viață a determinat în ultimele decenii o creștere marcantă a incidenței și prevalenței acestei aritmii.

2. Consecința acestei patologii este de cele mai multe ori neglijată. Din păcate, pe lângă consecințe precum afectarea stării generale prin alterarea hemodinamicii globale, scăderea funcției sistolice cardiace, declinul cognitiv, regresia progresivă a funcției renale etc., cea mai gravă consecință a FA nesupravegheată și necontrolată este incidența crescută a accidentelor trombo-embolice sistemice, respectiv cerebrale, cu consecințe catastrofale, atât în ceea ce privește fatalitatea, cât și afectarea severă a funcției motorii și cognitive, cu un preț social și familial foarte mare.

3. Toate evaluările riscului trombo-embolic ischemic cerebral și sistemic au fost urmate, în ultimele decenii, cele mai recunoscute și recomandate de ghiduri, scorul de risc aplicat fiind CHA2DS2-VASc, scor bazat pe istoricul și comorbiditățile instalate la pacienții cu orice formă de fibrilație atrială nonvalvulară, conform definiției actuale a EHRA.

4. S-a afirmat, în ultimii ani, necesitatea unei evaluări mai complexe a nevoii de anticoagulare și a unei mai bune prognoze a evoluției pacienților cu FA nonvalvulară, dincolo de scorurile ischemic (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) și hemoragic (HAS-BLED), luând în considerare atât riscul patologic direct, cât și cel iatrogen, respectiv siguranța tratamentelor anticoagulante întreprinse.

5. Modelele de anticoagulare - indirectă - antivitamina K, directă - antifactori II și X activați, în ultimul timp - în studiu - antifactori XI - au prezentat, în majoritatea lor, anumite avantaje, dar și efecte nedorite, hemoragii majore, uneori fatale.

6. Din acest motiv, găsirea unor noi factori de decizie privind cerințele de anticoagulare orală este cu adevărat esențială.

7. Am propus, în studiile noastre, implementarea unor criterii de morfologie și funcție a atriului stâng, cel implicat în fenomenul de tromboză parietală și sursă embolică pentru circulația sistemică.

8. Atât remodelarea atriului stâng, cu structura sa fiziologică de ovoid rotativ care suferă în anumite circumstanțe o transformare în trunchi de con (trapez la observarea ecocardiografică 2D), cât și creșterea volumului atriului stâng, alături de afectarea fracției de ejeecție a acestuia, cel mai adesea neglijată în evaluarea pacientului în orice formă de FA, au părut a avea un impact major asupra incidenței accidentelor trombotice.

9. Mai mult, disfuncția endotelială - inflamația sistemică și implicit inflamația endotelială determină creșterea trombogenității endoteliului atrial, respectiv creșterea susceptibilității la tromboza atrială în hemodinamica alterată a AS.

10. Lucrarea noastră prezintă anumite dovezi privind componenta morfologică și funcțională a atriului stâng în creșterea riscului de trombo-embolism sistemic și, în special, cerebral, ceea ce constituie importanța și valoarea acestei cercetări.

11. Astfel, propunem o evaluare de rutină a acestor componente patologice pentru evaluarea superioară a riscului trombo-embolic, dincolo de scorul de risc CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc aplicat mecanic și exclusiv pentru decizia de anticoagulare, intervenție terapeutică pe cât de necesară, pe atât de însoțită de risc iatrogen, în cazul utilizării nejustificate.

12. Considerăm că această contribuție nu este lipsită de importanță într-o decizie terapeutică salvatoare de viață și o calitate a vieții fără echivoc. Desigur, completarea deciziei actuale coordonate de un singur scor de risc necesită o activitate amplificată și specializată, corect spus individualizată, cu atât mai necesară într-o decizie terapeutică radicală, cum ar fi anticoagularea pe termen nelimitat.