

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ «ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ»**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΜΑ: «ΠΡΟΛΗΨΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ
ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΗ Ή
ΕΜΜΕΝΟΥΣΑ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΣ ΦΟΙΤΗΤΗΣ: ΦΩΤΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

**ΑΘΗΝΑ
ΙΟΥΛΙΟΣ 2024**

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ

ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Του Μεταπτυχιακού Φοιτητή Φώτου Γεωργίου

Εξεταστική Επιτροπή

- Κυρίτση Ελένη, επιβλέπουσα
- Τούσουλης Δημήτριος
- Τούτουζας Κωνσταντίνος

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση τηςγια την αξιολόγηση και εξέταση του υποψηφίου κ. Φώτου Γεωργίου, συνεδρίασε σήμερα...../...../.....

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία του κ. Φώτου Γεωργίου, με τίτλο **«ΠΡΟΛΗΨΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΗ Ή ΕΜΜΕΝΟΥΣΑ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ»**, είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειρισταωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους..... προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους....., για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους....., και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους..... Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

Κυρίτση Ελένη , Επιβλέπουσα	(Υπογραφή)	_____
Τούσουλης Δημήτριος	(Υπογραφή)	_____
Τούτουζας Κωνσταντίνος	(Υπογραφή)	_____

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω, εκ βάθους καρδίας, την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου, κα Κυρίτση Ελένη, για τα ερεθίσματα που προκάλεσε με τις διαλέξεις της, για όλα όσα μας δίδαξε για την έρευνα στη ιατρική επιστήμη αλλά και την εν γένει ενθάρρυνση και υποστήριξη, χωρίς την οποία δεν θα μπορούσε να επιτευχθεί αυτό το άρτιο αποτέλεσμα. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους καθηγητές μου, τον Καθηγητή κ. Τούτουζα Κωνσταντίνο και τον Καθηγητή κ.Τούσουλη Δημήτριο, για την ανεκτίμητη βοήθεια τους, την υποστήριξη και την καθοδήγηση, χωρίς τις οποίες δεν θα μπορούσε να ολοκληρωθεί με επιτυχία η παρούσα εργασία.

Παράλληλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καλό φίλο και συνάδελφο Θανάση Σαμαρά, για την πολύτιμη βοήθεια του και την υποστήριξη κατά την εκπόνηση της εργασίας αυτής, γεγονός καθοριστικό για την ολοκλήρωση της. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον φίλο και συνάδελφο Νικόλαο Κτενόπουλο για την στήριξη καθ' όλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Τέλος, αφιερώνω την εργασία αυτή στην οικογένεια μου, τους γονείς μου Θωμά και Μαρία, τα αδέρφια μου Αθανάσιο και Δαυίδ-Ραφαήλ, καθώς και στον θείο μου Γεώργιο και τη γιαγιά μου Χρυσούλα. Η αγάπη τους, η υποστήριξή τους και η κατανόησή τους, ειδικά στις δύσκολες στιγμές μου, ήταν τα θεμέλια πάνω στα οποία στηρίχθηκα και κατάφερα να φτάσω ως εδώ.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	6
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	8
ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ	9
Ορισμός και Διάγνωση Κολπικής Μαρμαρυγής	9
Επιδημιολογία	9
Μη τροποποιήσιμοι Παράγοντες Κινδύνου	10
Τροποποιήσιμοι Παράγοντες Κινδύνου	11
Παθοφυσιολογία	15
Ταξινόμηση Κολπικής Μαρμαρυγής	17
Συμπτώματα και Ποιότητα Ζωής	18
Επιπλοκές Κολπικής Μαρμαρυγής.....	19
Αντιμετώπιση Κολπικής Μαρμαρυγής	23
ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ	32
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	34
ΣΚΟΠΟΣ	35
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	35
Μεθοδολογία	36
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	37
ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ	38
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	39
Περιγραφικά αποτελέσματα	39

Στατιστικά αποτελέσματα	39
ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΟΙ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΙ ΠΙΝΑΚΕΣ	41
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	44
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	45
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	46
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ	47
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ	49
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	51

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) αποτελεί την πιο συστηματικά μελετημένη αρρυθμία, τις τελευταίες δεκαετίες, συγκριτικά με τις υπόλοιπες διαταραχές του καρδιακού ρυθμού (1). Ο επιπολασμός της κολπικής μαρμαρυγής ποικίλλει από 2% στο γενικό πληθυσμό έως 12% στους ασθενείς άνω των 80 ετών. Αποτελεί την πιο συχνή αρρυθμία στους ανθρώπους και η επίπτωσή της αυξάνει με την ηλικία (1).

Αρκετοί παθοφυσιολογικοί και ηλεκτροφυσιολογικοί μηχανισμοί έχουν συσχετισθεί με την παθογένεση της κολπικής μαρμαρυγής, αναδεικνύοντας την μεγάλη ετερογένεια της νόσου. Ένας σημαντικός παράγοντας αποτελεί η ίνωση του κολπικού μυοκαρδίου, η παρουσία της οποίας συσχετίζεται και με υψηλό ποσοστό υποτροπών της αρρυθμίας. Πολλαπλές μελέτες των τελευταίων ετών γύρω από την παθογένεση της κολπικής μαρμαρυγής έχουν οδηγήσει σε καλύτερη κατανόηση της φύσης της αρρυθμίας, βελτιώνοντας τις θεραπευτικές επιλογές και κατ' επέκταση την ποιότητα ζωής των ασθενών (96,97,98).

Η κολπική μαρμαρυγή παραδοσιακά διακρίνεται σε 5 υποτύπους: πρωτοδιαγνωσθείσα ΚΜ, παροξυσμική ΚΜ, εμμένουσα ΚΜ, χρονίως εμμένουσα ΚΜ και μόνιμη ΚΜ. Ωστόσο, η ίδια η αρρυθμία καλό είναι να θεωρείται ως μία συνεχής πάθηση, παρά να διακρίνεται σε στάδια με βάση τη χρονική της διάρκεια, βελτιώνοντας με αυτό τον τρόπο την θεραπευτική προσέγγιση (119).

Η συγκεκριμένη αρρυθμία ενοχοποιείται για εμβολικά επεισόδια, κυρίως ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια αλλά και περιφερικά εμβολικά επεισόδια, καθώς και για ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας (137). Επιπλέον, σχετίζεται με αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα και θνητότητα (160).

Η βελτίωση της φαρμακευτικής και επεμβατικής αντιμετώπισης της κολπικής μαρμαρυγής, με ανεύρεση νέων τεχνικών κατάλυσης, κατάφερε να μειώσει τις επιπλοκές της αρρυθμίας, ωστόσο δεν κατάφερε να εξαλείψει τις υποτροπές της (168).

Σκοπός της παρούσας post-hoc ανάλυσης είναι να καθοριστούν οι παράγοντες που σχετίζονται με την υποτροπή της κολπικής μαρμαρυγής, σε ασθενείς με ιστορικό παροξυσμικής ή εμμένουσας ΚΜ

Η εργασία αποτελείται από το γενικό μέρος, που αναφέρονται τα γενικά χαρακτηριστικά της κολπικής μαρμαρυγής (ο ορισμός, η διάγνωση, η

επιδημιολογία, οι παράγοντες κινδύνου, η παθοφυσιολογία, η ταξινόμηση, οι επιπλοκές και η αντιμετώπιση) και από το ειδικό μέρος όπου αναφέρονται ο σκοπός, το υλικό, οι μέθοδοι, η στατιστική ανάλυση, τα αποτελέσματα, η συζήτηση, οι περιορισμοί και το συμπέρασμα της έρευνας. Τέλος, περιλαμβάνονται οι περιλήψεις σε ελληνικά και αγγλικά.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

1. Ορισμός και Διάγνωση Κολπικής Μαρμαρυγής

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) αποτελεί μια υπερκοιλιακή ταχυκαρδία με ακανόνιστη κολπική ηλεκτρική δραστηριότητα, που οδηγεί σε μη αποτελεσματική κολπική συστολή(1). Τα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα της κολπικής μαρμαρυγής αποτελούν τα αρρυθμώς άρρυθμα RR διαστήματα (επί απουσίας διαταραχών κολποκοιλιακής αγωγιμότητας), η απουσία διακριτών και επαναλαμβανομένων P-επαρμάτων καθώς και η ακανόνιστη κολπική ενεργοποίηση(1).

Η διάγνωση της κολπικής μαρμαρυγής προϋποθέτει είτε καταγραφή σε κλασσικό ΗΚΓ 12-απαγωγών, είτε σε ΗΚΓ μίας απαγωγής με διάρκεια μεγαλύτερη ή ίση των 30 δευτερολέπτων, όπου υπάρχει απουσία P επαρμάτων (2).

2. Επιδημιολογία

Παγκοσμίως, η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί την συχνότερη εμμένουσα καρδιακή αρρυθμία και σχετίζεται με σημαντική θνητότητα και θνησιμότητα (3). Ο εκτιμώμενος επιπολασμός της ΚΜ στους ενήλικες έχει αυξηθεί τις τελευταίες δεκαετίες και επί του παρόντος ανέρχεται σε περίπου 33,5 εκατομμύρια ανθρώπους (2-4% του γενικού πληθυσμού), ενώ εκτιμάται ότι μέχρι το 2030 ο αριθμός των ασθενών αυτών θα αυξηθεί σημαντικά, λόγω της γήρανσης του πληθυσμού καθώς και λόγω της αυξημένης ευαισθητοποίησης για την έγκαιρη διάγνωση της κολπικής μαρμαρυγής (4,5).

Η διάγνωση της κολπικής μαρμαρυγής γίνεται, ως επί το πλείστον, σε μεγάλη ηλικία, αναδεικνύοντας την αλληλεξάρτηση μεταξύ της συγκεκριμένης αρρυθμίας και της ηλικίας του ασθενή. Έχει παρατηρηθεί, επιπλέον, ότι η επίπτωση και ο επιπολασμός της ΚΜ αυξάνονται με την ηλικία ανεξαρτήτως φυλής ή εθνικής καταγωγής (21,22). Η μέση ηλικία, τη στιγμή της διάγνωσης ποικίλει στις διάφορες μελέτες, αλλά γενικά κυμαίνεται μεταξύ των 65 και των 75 ετών (7). Διαφορές υπάρχουν, επίσης, ανάμεσα στα δύο φύλα, καθώς φαίνεται ότι η ΚΜ είναι πιο συχνή στους άνδρες από ό,τι στις γυναίκες (8). Ωστόσο, οι γυναίκες εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και θρομβοεμβολικών επεισοδίων που συνδέονται με την ΚΜ (8). Όσον αφορά την φυλή και την εθνική καταγωγή, παρατηρείται πως η επίπτωση και ο επιπολασμός της ΚΜ είναι χαμηλότερα σε ασθενείς που δεν ανήκουν στην Καυκάσια φυλή,

συγκριτικά με όσους ανήκουν (3, 9-15). Ο συνολικός κίνδυνος εμφάνισης ΚΜ κατά τη διάρκεια της ζωής αναθεωρήθηκε πρόσφατα από 1 στους 4 (17,18), σε 1 στους 3 ανθρώπους ευρωπαϊκής καταγωγής σε ηλικία 55 ετών (19,20). Αυτός ο κίνδυνος αυξάνεται καθώς αυξάνεται και η ηλικία, προσεγγίζοντας το 70% για ασθενείς ηλικίας 80 ετών και άνω (17).

3. Παράγοντες Κινδύνου

3.1 Μη τροποποιήσιμοι Παράγοντες Κινδύνου

3.1.1 Γενετική Προδιάθεση

Τις τελευταίες δεκαετίες, η επιστημονική κοινότητα έχει εντοπίσει περισσότερα από 160 γονίδια, τα οποία εμπλέκονται στην παθογένεση της κολπικής μαρμαρυγής. Το πρώτο γονίδιο που εντοπίστηκε και συσχετίστηκε με οικογενή μορφή κολπικής μαρμαρυγής ήταν το KCNQ1 S140G, το οποίο βρέθηκε ότι αυξάνει την ευαισθησία του ασθενή σε ενδεχόμενη ανάπτυξη ΚΜ.

Μια, επίσης, σημαντική ανακάλυψη περιλαμβάνει το γονίδιο NNPA, το οποίο είναι υπεύθυνο για την κωδικοποίηση του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου, μιας πρωτεΐνης που εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στο κολπικό μυοκάρδιο. Μία μετάλλαξη αυτού του γονιδίου, σχετίζεται με ελαττωμένη αποτελεσματική ανερέθιστη περίοδο, γεγονός που προάγει τον κίνδυνο για ανάπτυξη ΚΜ. Επιπλέον, μετάλλαξη στο γονίδιο GJA5, που είναι υπεύθυνο για την κωδικοποίηση της πρωτεΐνης κοννεξίνης 40, έχει συσχετισθεί με κίνδυνο εμφάνισης ΚΜ. Παρόλα αυτά, η αιτιολογική συσχέτιση της ΚΜ με μεταλλάξεις σε άλλα γονίδια, δεν έχει ακόμη αποδειχθεί.

Ωστόσο, γονιδιακές μεταλλάξεις που έχουν ανακαλυφθεί μέχρι στιγμής, αποτελούν ένα περιορισμένο μέρος του κινδύνου εμφάνισης ΚΜ, υποδεικνύοντας την ανάγκη για περισσότερη έρευνα προς αυτή την κατεύθυνση. Μετά την εμφάνιση των μελετών σάρωσης του γονιδιώματος (GWAS) για την ΚΜ, περισσότεροι από 260 πολυμορφισμοί σε 166 θέσεις έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση της ΚΜ. Οι συγκεκριμένες μελέτες ανακάλυψαν τόσο κοινές μεταλλάξεις σε μεγάλους πληθυσμούς ασθενών με κολπική μαρμαρυγή, όσο και σπάνιες μεταλλάξεις εντός ορισμένων οικογενειών, γεγονός που αντανακλά την περίπλοκη φύση της ΚΜ.

3.1.2 Ηλικία, φύλο και εθνικότητα

Η συμβολή των παραγόντων αυτών στον κίνδυνο ανάπτυξης ΚΜ αναπτύχθηκε ανωτέρω (βλ. Επιδημιολογία).

3.2 Τροποποιήσιμοι Παράγοντες Κινδύνου

3.2.1 Φυσική Δραστηριότητα

Η σχέση ανάμεσα στη φυσική δραστηριότητα και τον κίνδυνο κολπικής μαρμαρυγής έχει χαρακτηριστεί ως μη γραμμική (36, 37). Η καθιστική ζωή σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής (38), όπως επίσης και η ακραία φυσική δραστηριότητα (39, 40).

Μια αναδρομική μελέτη κοορτής, στην οποία συμπεριλήφθηκαν 64.561 ασθενείς, έδειξε μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της καρδιοαναπνευστικής ικανότητας (CRF), η οποία αξιολογήθηκε με τη δοκιμασία κόπωσης σε τάπητα, και της ΚΜ (41). Μια μετα-ανάλυση επτά μεγάλων μελετών απέδειξε ότι η καθιστική ζωή συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΚΜ (OR 2,47; 95% CI, 1,25–3,7) συγκριτικά με μέσης ή υψηλής έντασης σωματική δραστηριότητα (40). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι οι αθλητές αντοχής, αρσενικού γένους, εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο για ΚΜ. Σε μια προοπτική μελέτη, οι συμμετέχοντες που είχαν αθληθεί συνολικά <2000 ώρες (άσκηση υψηλής έντασης) παρουσίαζαν μειωμένο κίνδυνο κολπικής μαρμαρυγής (OR, 0,38; 95% CI, 0,12-0,98) συγκριτικά με συμμετέχοντες που έκαναν καθιστική ζωή. Ωστόσο, ο κίνδυνος ΚΜ σε συμμετέχοντες με ≥2000 ώρες άσκησης υψηλής έντασης ήταν αυξημένος (OR, 3,88; 95% CI, 1,55–9,73). (36) Κάτι τέτοιο παρατηρείται κυρίως σε αθλήματα αντοχής, όπως η συμμετοχή σε μαραθώνιο (36).

Η καθιστική ζωή είναι γνωστό ότι αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης υπέρτασης (42), σακχαρώδους διαβήτη (43) και παχυσαρκίας (42). Επίσης, η αποφρακτική υπνική άπνοια (OSA) εκδηλώνεται συχνά σε παχύσαρκους ασθενείς και έχει αποδειχθεί η συσχέτιση με την καθιστική ζωή (44). Οι παραπάνω καταστάσεις έχει αποδειχθεί ότι προκαλούν τόσο δομική όσο και ηλεκτρική αναδιαμόρφωση του κόλπου. Τέλος, η καθιστική ζωή σχετίζεται με δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος και αυξημένο συμπαθητικό τόνο, που ενισχύει την ενεργοποίηση μετά την εκπόλωση και την ευαισθησία σε ΚΜ.

3.2.2 Κάπνισμα

Το κάπνισμα σχετίζεται με την εμφάνιση ΚΜ (47,48). Η Μελέτη του Ρότερνταμ διαπίστωσε ότι τόσο οι πρώην όσο και οι ενεργείς καπνιστές διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ΚΜ (49). Στη μελέτη “Atherosclerosis Risk in Communities” (ARIC), ο επιπολασμός της ΚΜ ήταν 1,58 φορές υψηλότερος σε καπνιστές (πρώην και νυν) και διπλάσιος (HR 2,05) στους ενεργούς καπνιστές συγκριτικά με τους μη καπνιστές (48). Στη μελέτη CHARGE-AF, ο επιπολασμός της ΚΜ ήταν 1,44 φορές υψηλότερος στους ενεργούς καπνιστές συγκριτικά με τους μη καπνιστές (47). Το κάπνισμα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ΚΜ ανεξαρτήτως φυλής και εθνικότητας (47, 48, 50). Τέλος, το παθητικό κάπνισμα έχει επίσης συσχετιστεί με κίνδυνο ΚΜ (51).

3.2.3 Παχυσαρκία

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει (56,57) συσχέτιση μεταξύ του αυξημένου Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) και του κινδύνου εκδήλωσης ΚΜ. Από μια μετα-ανάλυση 5 μελετών φάνηκε πως η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης ΚΜ κατά 49% (58). Παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη σχέση, με κάθε 1 μονάδα αύξησης του BMI να σχετίζεται με 3%–4,7% αύξηση στον κίνδυνο εμφάνισης ΚΜ (56, 59, 60).

Ο κίνδυνος εκδήλωσης ΚΜ που σχετίζεται με την παχυσαρκία οφείλεται σε διάταση του αριστερού κόλπου (56), αυξημένη μάζα της αριστερής κοιλίας (62) και διαστολική δυσλειτουργία (63-65). Σε ένα μοντέλο προβάτου, το αυξημένο σωματικό βάρος συσχετίστηκε με αυξημένο όγκο και πίεση του αριστερού κόλπου, αυξημένη μάζα της αριστερής κοιλίας και παρουσία περικαρδιακού λίπους. Η ανάλυση ιστοτεμαχίων μυοκαρδίου αποκάλυψε ότι η λιπώδης διήθηση, η ίνωση και η διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα αυξάνονταν όσο αυξανόταν το σωματικό βάρος. Αυτές οι παθολογικές μεταβολές συσχετίστηκαν με μειωμένη ταχύτητα αγωγής του ερεθίσματος και αυξημένη ΚΜ (66). Παρόλο που στο υποκείμενο αυτό δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στην κολπική ανερέθιστη περίοδο, μια κλινική μελέτη 63 ασθενών που υποβλήθηκαν σε ηλεκτρική απομόνωση πνευμονικών φλεβών ανέφερε ότι ο αυξημένος BMI συσχετίστηκε με βραχεία κολπική ανερέθιστη περίοδο και βραδύτερη κολπική ταχύτητα αγωγής (67), ιδιότητες που προάγουν την επανείσοδο.

3.2.4 Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ)

Η μελέτη Framingham έδειξε ότι οι άνδρες με ΣΔ είχαν 40% αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση ΚΜ, συγκριτικά με τους μη διαβητικούς. Για τις γυναίκες με διαβήτη ο αντίστοιχος κίνδυνος ήταν 60% (68). Σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, οι παθολογικές τιμές γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να είναι πιο προγνωστικές από την ίδια την διάγνωση του ΣΔ (69). Από μια μετα-ανάλυση κοόρτης, φάνηκε ότι οι ασθενείς, ανεξαρτήτως φύλου, με ΣΔ ή διαταραχή στην ομοιόσταση της γλυκόζης είχαν 34% αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΚΜ σε σχέση με άτομα χωρίς διαβήτη (70). Μια αιτιολογική συσχέτιση υποστηρίζεται από στοιχεία ότι ο εσφαλμένος γλυκαιμικός έλεγχος και η μεγαλύτερη διάρκεια ΣΔ σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης κολπικής μαρμαρυγής (71). Ο εκτιμώμενος κίνδυνος αυξάνει περίπου 3% για κάθε επιπλέον έτος διαβήτη. Ο κίνδυνος εκδήλωσης ΚΜ σε ασθενείς με ΣΔ >10 χρόνια ήταν 64% αλλά μόνο 7% σε ασθενείς με ΣΔ ≤5 ετών. Η αντίσταση στην ινσουλίνη φαίνεται να συμμετέχει στην ανάπτυξη και συντήρηση του υποστρώματος ΚΜ (72).

Ο μηχανισμός με τον οποίο η αντίσταση στην ινσουλίνη μεταβάλλει την αρχιτεκτονική του καρδιακού μυός είναι πολυδιάστατος και περιλαμβάνει μειωμένη λειτουργία των μιτοχονδρίων και οξειδωτικό στρες, τα οποία μεταβάλλουν τις διαδικασίες της μεταγραφής και της μετάφρασης που είναι απαραίτητες για την καρδιακή προσαρμογή (73, 74). Σε ένα μοντέλο διαβήτη σε ποντίκια, παρατηρήθηκε παρατεταμένος χρόνος μετάδοσης του ερεθίσματος στο κολπικό μυοκάρδιο και διάχυτη διάμεση ίνωση, παράγοντες που προδιαθέτουν σε αυξημένη αρρυθμιογένεση (75).

Σε ασθενείς με ΚΜ που υποβλήθηκαν σε ηλεκτρική απομόνωση των πνευμονικών φλεβών, ο παθολογικός μεταβολισμός της γλυκόζης συσχετίστηκε με παρατεταμένο χρόνο κολπικής ενεργοποίησης και χαμηλά διπολικά δυναμικά κατά την ηλεκτροανατομική χαρτογράφηση, εύρημα συμβατό με κολπική ίνωση ή ουλή (76).

3.2.5 Σύνδρομο Υπνικής Άπνοιας

Το Σύνδρομο Υπνικής Άπνοιας (OSA) έχει συσχετιστεί με αρκετούς παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση ΚΜ, όπως της αρτηριακής υπέρτασης, του σακχαρώδη διαβήτη, της στεφανιαίας νόσου (συμπεριλαμβανομένου του εμφράγματος του μυοκαρδίου) και της καρδιακής ανεπάρκειας (79).

Από την μελέτη Sleep Heart Health φάνηκε τετραπλάσια αύξηση στον κίνδυνο εμφάνισης ΚΜ σε ασθενείς με OSA και το ένα τρίτο αυτών είχαν ΚΜ κατά τη διάρκεια του ύπνου (80). Οι ασθενείς με OSA παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά υποτροπής της κολπικής μαρμαρυγής μετά από ανάταξη, είτε φαρμακευτική είτε ηλεκτρική, (81) και κατάλυση με καθετήρα (σχετικός κίνδυνος, 1,25, 95% CI, 1,08–1,45) (82).

Αρκετοί μηχανισμοί φαίνεται ότι εμπλέκονται στην ανάπτυξη της κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με OSA. Πρώτον, ο αυξημένος τόνος του συμπαθητικού νευρικού συστήματος που προκαλείται από την υποξία λόγω του επεισοδίου άπνοιας, έχει ως απόρροια την παροδική αύξηση της αρτηριακής πίεσης (83). Δεύτερον, οι έντονες εισπνευστικές προσπάθειες κατά το επεισόδιο της άπνοιας εντείνουν τις διακυμάνσεις της ενδοθωρακικής πίεσης αυξάνοντας τον όγκο (τάση) και την πίεση του αριστερού κόλπου (84). Τρίτον, η αύξηση του οξειδωτικού στρες (85) και των συστηματικών φλεγμονωδών μεσολαβητών (86) μπορεί να προάγει την κολπική αναδιαμόρφωση. Τέταρτον, η υπερκαπνία παρατείνει την ανερέθιστη περίοδο και επιβραδύνει την ταχύτητα αγωγής, αλλά η επάνοδος της νορμοκαπνίας, δεν συνδυάζεται με άμεση αποκατάσταση την αγωγιμότητας του κολπικού μυοκαρδίου. Αυτή η καθυστερημένη αποκατάσταση έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ΚΜ (87).

3.2.6 Αρτηριακή Υπέρταση

Στη μελέτη Framingham Heart Study (FHS) ο σχετικός κίνδυνος εκδήλωσης ΚΜ σε υπερτασικούς άνδρες ασθενείς ήταν 1,5 φορά μεγαλύτερος συγκριτικά με τους μη υπερτασικούς. Ο αντίστοιχος σχετικός κίνδυνος για τις υπερτασικές γυναίκες ήταν 1,4 φορές μεγαλύτερος(88). Η μελέτη CHARGE-AF απέδειξε ότι τόσο η συστολική όσο και η διαστολική αρτηριακή υπέρταση αποτελούσαν προγνωστικά για τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΜ (47). Επιπλέον, η συστολική αρτηριακή πίεση στα ανώτερα φυσιολογικά όρια σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΚΜ σε υγιείς ασθενείς μέσης ηλικίας, ανεξαρτήτως φύλου (89,90). Μετά την 50ετή ανάλυση της μελέτης Framingham, παρατηρήθηκε μια σημαντική αύξηση της αρτηριακής υπέρτασης υπό αγωγή, μειώνοντας ταυτόχρονα τις περιπτώσεις σοβαρής αρτηριακής υπέρτασης. Ωστόσο, ο κίνδυνος για εκδήλωση ΚΜ δεν φάνηκε να επηρεάζεται, γεγονός το οποίο σημαίνει πως η αντιυπερτασική αγωγή δεν μηδενίζει τον κίνδυνο αυτό (91).

Η διάταση του αριστερού κόλπου αποτελεί έναν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για εκδήλωση της ΚΜ (88, 92). Ωστόσο, η υπερτροφία των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας (88, 92, 93) και η διαστολική λειτουργία αυτής (94), ευρήματα χαρακτηριστικά της υπερτασικής καρδιοπάθειας, φαίνεται ότι σχετίζονται με κίνδυνο ανάπτυξης κολπικής μαρμαρυγής. Κοινό χαρακτηριστικό αποτελεί η αυξημένη τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας, η οποία, κατά συνέπεια, αυξάνει την πίεση και τον όγκο του αριστερού κόλπου. Η αναδιαμόρφωση του αριστερού κόλπου σχετίζεται με πιο βραδεία και ταυτόχρονα, ετερογενή αγωγιμότητα του ερεθίσματος και αυξημένη πυροδοτούμενη δραστηριότητα των πνευμονικών φλεβών (95). Επιπλέον, η διάταση του αριστερού κόλπου υποστηρίζει αυξάνει τα κυκλώματα επανεισόδου εντός αυτού (95).

4. Παθοφυσιολογία

4.1 Έναρξη ΚΜ: Πυροδοτούμενη δραστηριότητα

Η κυρίαρχη θεωρία για τη γένεση ΚΜ είναι ότι η ταχεία διέγερση επάγει τη διάδοση κυμάτων επανεισόδου σε ένα ευάλωτο κολπικό μυοκάρδιο (95). Η σχετική σημασία της πρωταρχικής διέγερσης μπορεί να μειωθεί καθώς το υπόστρωμα ΚΜ προχωρά και η ΚΜ σταθεροποιείται. Ο Haissaguerre και οι συνεργάτες του εντόπισαν για πρώτη φορά εστιακή πυροδοτούμενη δραστηριότητα, προερχόμενη από μυοκύτταρα εντός των πνευμονικών φλεβών (PV) σε ασθενείς με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή (96). Η κατάλυση αυτών των έκτοπων εστιών κατάφερε να μειώσει το φορτίο της ΚΜ, καταδεικνύοντας το ρόλο τους στη γένεσή της (96). Είναι πλέον γνωστό ότι οι PV έχουν μοναδικές ηλεκτρικές ιδιότητες και μια περίπλοκη αρχιτεκτονική ινών που επάγει την επανείσοδο και την έκτοπη δραστηριότητα για την έναρξη της ΚΜ (97). Μελέτες νεκροψίας έχουν ταυτοποιήσει κύτταρα με βηματοδοτική ιδιότητα, μεταβατικά κύτταρα καθώς και κύτταρα Purkinje εντός των πνευμονικών φλεβών (98). Η μοριακή βάση για τα ερεθίσματα των PV έχει αποδοθεί κυρίως στον μη φυσιολογικό χειρισμό του ασβεστίου Ca^{2+} . Μια διαστολική ροή Ca^{2+} από το σαρκοπλασμικό δίκτυο (SR) ενεργοποιεί μία προς τα έξω ροή Na^{+} μέσω του αντιμεταφορέα $Na^{+}Ca^{2+}$, με αποτέλεσμα την εκπόλωση των μυοκυττάρων (πρώιμη ή καθυστερημένη μετά την αποπόλωση). Η υπερφωσφορυλίωση ορισμένων ρυθμιστικών πρωτεϊνών και ενζύμων συμπεριλαμβανομένης της

πρωτεϊνικής κινάσης A, της κινάσης της καλμοδουλίνης II, της φωσφολαμπάνης και του υποδοχέα ρυανοδίνης τύπου 2 είναι σημαντικοί παράγοντες που συμβάλλουν στην υπερφόρτωση του σαρκοπλασματικού δικτύου με ασβέστιο και στην αστάθεια της κυτταρικής μεμβράνης (99, 100). Έχει, ακόμη, αναφερθεί ένας μηχανισμός επανεισόδου όσον αφορά τα ερεθίσματα των πνευμονικών φλεβών. Η φθίνουσα ετερογένεια αγωγιμότητας και επαναπόλωσης εντός των πνευμονικών φλεβών καθιστά δυνατή την τοπική επανείσοδο και μπορεί να πυροδοτήσει ένα εστιακό ερέθισμα για KM(101).

4.2 Συνέχιση KM: Επανείσοδος

Ενώ απαιτείται το αρχικό ερέθισμα για την έναρξη της KM, ένα κολπικό υπόστρωμα είναι, εξίσου, σημαντικό για την διατήρηση της αρρυθμίας. Οι δομικές, αρχιτεκτονικές και ηλεκτροφυσιολογικές ανωμαλίες του αριστερού κόλπου προάγουν τη διατήρηση της κολπικής μαρμαρυγής σταθεροποιώντας την επανείσοδο. Ο μηχανισμός επανεισόδου στην KM παραμένει αμφιλεγόμενος με δύο επικρατέστερες θεωρίες, συμπεριλαμβανομένων των ροτόρων επανεισόδου (102, 103) ή πολλαπλών ανεξάρτητων κυμάτων (104). Η εξέλιξη στην τεχνολογία της ηλεκτροανατομικής χαρτογράφησης έχει αποφέρει αυξανόμενα στοιχεία που υποστηρίζουν τον προηγούμενο μηχανισμό (105,106). Τελευταία δεδομένα συνηγορούν σε μια τρίτη υπόθεση, την υπόθεση της διπλής στιβάδας, που υποδηλώνει ότι η ηλεκτρική διάσταση μεταξύ επικαρδιακών και ενδοκαρδιακών στιβάδων μπορεί να διευκολύνει την επανείσοδο (107, 108).

4.3 Φυσική Πορεία KM

Για αρκετά χρόνια, η κυρίαρχη θεωρία ήταν πως «Η KM γεννά KM». Οι ερευνητές θεωρούσαν πως τα αρχικά παροξυσμικά επεισόδια, σταδιακά αυξάνονταν τόσο σε συχνότητα, όσο και σε διάρκεια, και στην πορεία μετατρέπονταν σε εμμένοντα επεισόδια. Το γεγονός αυτό δείχνει πως η ίδια η ταχυκαρδία προκαλεί ηλεκτροφυσιολογική αναδιαμόρφωση του αριστερού κόλπου, με αποτέλεσμα την επιμονή της αρρυθμίας (109). Η τοπική ετερογένεια και η βράχυνση της ανερέθιστης περιόδου στο κολπικό μυοκάρδιο (110, 111) εμφανίζεται μέσα σε 30 λεπτά από την έναρξη της ταχυκαρδίας και είναι αποτέλεσμα προσαρμογής στην ενδοκυτταρική υπερφόρτωση ασβεστίου Ca²⁺ (112).

Στη μελέτη Framingham, μόνο το 10% των συμμετεχόντων δεν παρουσίασε νέο επεισόδιο ΚΜ 2 χρόνια μετά το πρώτο περιστατικό ΚΜ, ενώ τόσο η παροξυσμική (26%) όσο και η εμμένουσα ΚΜ(34%) ήταν συχνές (113). Η Euro Heart Survey, μετά από ετήσια παρακολούθηση 5.333 ασθενών με κολπική μαρμαρυγή, κατέληξε στο συμπέρασμα πως το 80% των ασθενών με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή παρέμεινε παροξυσμική ενώ το 30% των ασθενών με εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή εξελίχθηκε σε μόνιμη (115). Μελέτες που διεξήχθησαν σε ασθενείς που φέρουν μόνιμο βηματοδότη επιτρέπουν καλύτερη εκτίμηση του φορτίου της κολπικής μαρμαρυγής και έχουν δείξει ότι οι περισσότεροι ασθενείς (54-76%) με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή παραμένουν σε παροξυσμική ΚΜ. (116, 117).

Η κλινική παρατήρηση πως η εμμένουσα ΚΜ μπορεί να μεταπηδήσει σε παροξυσμική (116) παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, αναδεικνύοντας την πολυπλοκότητα των μηχανισμών της νόσου καθώς και τους περιορισμούς των πειραματικών δεδομένων. Τέλος, η εξέλιξη της κολπικής μαρμαρυγής μπορεί να μεταβληθεί με την πάροδο του χρόνου καθώς οι παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση της, μεταβάλλονται όσον αφορά τον επιπολασμό και τη σοβαρότητα (π.χ. αύξηση σωματικού βάρους _ υψηλότερος επιπολασμός της παχυσαρκίας, μείωση της αρτηριακής πίεσης) (118).

5. Ταξινόμηση Κολπικής Μαρμαρυγής

Έχουν προταθεί αρκετές ταξινομήσεις για την ΚΜ, αλλά παραδοσιακά, ταξινομείται σε πέντε υπότυπους-μοτίβα ΚΜ, με βάση την παρουσίαση, τη διάρκεια και τον αυθόρμητο τερματισμό των επεισοδίων (119):

Πρωτοδιαγνωσθείσα: Η κολπική μαρμαρυγή που δεν έχει διαγνωστεί στο παρελθόν, ανεξάρτητα από τη διάρκειά της ή την παρουσία/σοβαρότητα των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την ΚΜ.

Παροξυσμική: ΚΜ που τερματίζεται αυθόρμητα ή με παρέμβαση εντός 7 ημερών από την έναρξη.

Εμμένουσα: ΚΜ που διατηρείται περισσότερο από 7 ημέρες, συμπεριλαμβανομένων των επεισοδίων που τερματίστηκαν με καρδιοανάταξη (φάρμακα ή ηλεκτρική ανάταξη) μετά από > 7 ημέρες

Χρονίως εμμένουσα: Συνεχής ΚΜ διάρκειας >12 μηνών όταν αποφασίστηκε να υιοθετηθεί μια στρατηγική ελέγχου του ρυθμού.

Μόνιμη: ΚΜ που γίνεται αποδεκτή από τον ασθενή και τον ιατρό και δεν θα γίνουν περαιτέρω προσπάθειες αποκατάστασης/διατήρησης του φλεβοκομβικού ρυθμού. Η μόνιμη ΚΜ αντιπροσωπεύει μια θεραπευτική στάση του ασθενούς και του γιατρού παρά ένα εγγενές παθοφυσιολογικό χαρακτηριστικό της ΚΜ και ο όρος δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στο πλαίσιο μιας στρατηγικής ελέγχου ρυθμού με αντιαρρυθμικό φάρμακο, θεραπείας ή κατάλυσης της ΚΜ. Εάν υιοθετηθεί μια στρατηγική ελέγχου του ρυθμού, η αρρυθμία θα ταξινομηθεί εκ νέου ως «χρονίως εμμένουσα ΚΜ».

6. Συμπτώματα και Ποιότητα Ζωής

Τα συχνότερα συμπτώματα των ασθενών με ΚΜ αποτελούν το αίσθημα παλμών, η δύσπνοια και η κόπωση, ωστόσο μπορεί να αναφέρουν συσφιγκτικό άλγος στο θώρακα, αίσθημα ζάλης, συγκοπή/προσυγκοπή, διαταραχές στον ύπνο, αίσθημα άγχους (125).

Οι ασθενείς που παρουσιάζονται με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή αναφέρουν περισσότερα συμπτώματα (80%) συγκριτικά με όσους έχουν μόνιμη ΚΜ (51%). Οι τελευταίοι αναφέρουν συχνότερα δύσπνοια σε ηρεμία ή στην προσπάθεια και αίσθημα κόπωσης (126). Αξίζει να αναφερθεί πως αρκετά από τα συμπτώματα που αναφέρουν οι ασθενείς με ΚΜ, μπορεί να οφείλονται σε συνυπάρχουσες παθήσεις, ορισμένες από τις οποίες είναι ατελώς θεραπευθείσες, και όχι τόσο στη ίδια την αρρυθμία (127). Οι ασθενείς που παρουσιάζονται με αίσθημα παλμών φαίνεται πως διατρέχουν χαμηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Επιπλέον, οι ασυμπτωματικοί ασθενείς με ΚΜ φαίνεται πως έχουν λιγότερο ευνοϊκή πρόγνωση (128).

Παρατηρείται, επομένως, μία μεγάλη ετερογένεια στα συμπτώματα των ασθενών με ΚΜ, τα οποία μπορούν να ποικίλουν και οι ασθενείς να είναι είτε τελείως ασυμπτωματικοί είτε να βιώνουν πολύ έντονα συμπτώματα. Καθώς οι αποφάσεις για έλεγχο ρυθμού λαμβάνονται με γνώμονα την σοβαρότητα των συμπτωμάτων του ασθενή, κρίνεται αναγκαίο να χρησιμοποιείται η ακόλουθη κλίμακα της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Ρυθμολογικής Εταιρίας (EHRA):

Σκορ	Συμπτώματα	Περιγραφή
1	Καθόλου	Η ΚΜ δεν προκαλεί καθόλου συμπτώματα
2a	Πολύ ήπια	Η καθημερινή δραστηριότητα δεν επηρεάζεται από τα συμπτώματα της ΚΜ
2b	Ήπια	Η καθημερινή δραστηριότητα δεν επηρεάζεται από τα συμπτώματα της ΚΜ, ωστόσο ο ασθενής προβληματίζεται από τα συμπτώματα
3	Σοβαρά	Η καθημερινή δραστηριότητα επηρεάζεται από τα συμπτώματα της ΚΜ
4	Πολύ σοβαρά	Διακοπή καθημερινής δραστηριότητας

7. Επιπλοκές Κολπικής Μαρμαρυγής

7.1 Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

Οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο παροδικού και ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (129, 130). Επιπλέον, τα εμβολικά εγκεφαλικά που σχετίζονται με την ΚΜ αυξάνουν τον κίνδυνο μακροχρόνιας αναπηρίας ή θανάτου, καθώς πρόκειται για εγκεφαλικά μεγαλύτερης έκτασης (131). Στη μελέτη Framingham, ο κίνδυνος για εγκεφαλικό επεισόδιο σε ασθενείς με ΚΜ ήταν 1,5% μεταξύ 50- 59 ετών ενώ αυξανόταν προοδευτικά με την ηλικία (μεταξύ 80-89 ετών ήταν 23,5%) (130). Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί και κατά συνέπεια η ΚΜ υποκλινική. Ωστόσο, στους ασθενείς που φέρουν εμφυτεύσιμες καρδιακές συσκευές, πχ. βηματοδότες και απινιδωτές, υπάρχει η δυνατότητα εκτίμησης με ακρίβεια του φορτίου της κολπικής μαρμαρυγής συμπεριλαμβανομένης της υποκλινικής ΚΜ. Η κολπική ταχυαρρυθμία (κολπική συχνότητα >190/λεπτό) για περισσότερο από 6 λεπτά έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο κλινικής ΚΜ (HR, 5,56; 95% CI, 3,78-8,17) και ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (HR, 2,50, 95% CI , 1,28-4,89) (132).

Ωστόσο, ο κίνδυνος εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες κινδύνου συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας ≥ 65 , της αρτηριακής υπέρτασης, του

σακχαρώδη διαβήτη, του ιστορικού εγκεφαλικού επεισοδίου/παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου/ θρομβοεμβολής, της περιφερικής αγγειοπάθειας, της καρδιακής ανεπάρκειας και του γυναικείου φύλου (133,134). Τα εγκεφαλικά επεισόδια σε ασθενείς με ΚΜ συνδέονται με αυξημένη θνητότητα και θνησιμότητα. Στη Μελέτη Εγκεφαλικού της Κοπεγχάγης, οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, συγκριτικά με ασθενείς χωρίς ΚΜ είχαν μεγαλύτερη ενδονοσοκομειακή θνητότητα (OR, 1,7, 95% CI, 1,2–2,5), μεγαλύτερη νοσηλεία στο νοσοκομείο (50 ημέρες έναντι 40 ημερών, $p < 0,001$), και χαμηλότερα ποσοστά επιστροφής στο σπίτι (έναντι κέντρου αποκατάστασης, OR, 0,60; 95% CI, 0,44–0,85) (135). Επιπλέον, η έκταση του εγκεφαλικού εμφράκτου ήταν μεγαλύτερη και αφορούσε συχνότερα τον εγκεφαλικό φλοιό. Αντίστοιχα, η μελέτη Framingham έδειξε μεγαλύτερη θνησιμότητα στις 30 ημέρες σε ασθενείς που υπέστησαν ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και είχαν και ΚΜ, σε σύγκριση με όσους ασθενείς δεν παρουσίαζαν ΚΜ (OR, 1,84; 95% CI, 1,04–3,27). Τα άτομα με κολπική μαρμαρυγή είχαν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν ένα νέο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, σε σχέση με τους ασθενείς που δεν είχαν ΚΜ (131).

Για την ανεύρεση του αιτιολογικού μηχανισμού των εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΚΜ, το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας έχει επικεντρωθεί στο ωτίο του αριστερού κόλπου (LAA). Η μελέτη ζωικών μοντέλων με ΚΜ ανέδειξε δυσλειτουργία στην κολπική συστολή λόγω μειωμένης ευαισθησίας των μυοϊνιδίων σε Ca^{2+} (136). Κατά την διενέργεια διοισοφάγειας υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης, η ανεύρεση μειωμένης ταχύτητας ροής στο ωτίο σχετίζεται με μειωμένη ροή αίματος εντός αυτού, με δημιουργία θρόμβων και εκδήλωση εγκεφαλικών επεισοδίων. Η συμμετοχή του ωτίου του αριστερού κόλπου στην γένεση των εγκεφαλικών επεισοδίων γίνεται περισσότερο κατανοητή με την αποτελεσματικότητα των συσκευών σύγκλεισης LAA, στη μείωση των εγκεφαλικών επεισοδίων (137).

7.2 Άλλη συστηματική εμβολή

Λιγότερα είναι γνωστά για περιστατικά συστηματικής εμβολής, αν συγκρίνουμε με τα δεδομένα γύρω από το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο σε ασθενείς με ΚΜ. Δεδομένα από μία μελέτη κοορτής σε ασθενείς με ΚΜ, προερχόμενη από τη Δανία, έδειξαν συσχέτιση μεταξύ της νοσοκομειακής διάγνωσης κολπικής μαρμαρυγής και του αυξημένου σχετικού κινδύνου

συστηματικής εμβολής στους άνδρες (σχετικός κίνδυνος, 4,0; 95% CI, 3,5–4,6) και στις γυναίκες (σχετικός κίνδυνος, 5,7, 95% CI, 5,1 –6,3). Σχεδόν τα μισά περιστατικά συστηματικής εμβολής παρουσιάστηκαν σε ασθενείς ηλικίας μεταξύ 70 και 79 ετών. Η περίοδος με τον υψηλότερο κίνδυνο για αυτές ήταν κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους του περιστατικού ΚΜ, όπως ακριβώς συμβαίνει και στο εγκεφαλικό επεισόδιο (138). Οι μηχανισμοί και η παθοφυσιολογία της συστηματικής εμβολής είναι παρόμοιοι με εκείνους των εγκεφαλικών επεισοδίων που σχετίζονται με ΚΜ.

7.3 Άνοια

Η άνοια και η κολπική μαρμαρυγή έχουν παρόμοιους παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της προχωρημένης ηλικίας, του αυξημένου BMI, του σακχαρώδη διαβήτη και της αρτηριακής υπέρτασης. Ωστόσο, η ΚΜ φαίνεται ότι σχετίζεται ανεξάρτητα με μεγαλύτερο κίνδυνο εξασθένησης γνωσιακών λειτουργιών (139), άνοιας (140,141), Ν. Alzheimer (142), και αγγειακής άνοιας (141), σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου.

Μια μετα-ανάλυση οκτώ μελετών, στην οποία συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με φυσιολογική γνωσιακή λειτουργία, βρέθηκε ότι όσοι πάσχουν από ΚΜ, έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν ανοϊκή συνδρομή, συγκριτικά με εκείνους που δεν έχουν ΚΜ (HR, 1,42; 95% CI, 1,17–1,72) (143). Επιπλέον, σε ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου, δύο μετα-αναλύσεις έδειξαν ότι η ΚΜ σχετίζεται με ~ 2,5 φορές αυξημένο κίνδυνος εξασθένησης γνωστικών λειτουργιών και άνοιας (139, 140).

Πολλαπλοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για τη συσχέτιση της ΚΜ και της άνοιας. Σχεδόν το ένα τρίτο των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή έχει παρατηρηθεί ότι έχουν ασυμπτωματικά εγκεφαλικά μικροέμφρακτα στην μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (144) και οι, μικρής έκτασης, θρομβοεμβολές έχουν ενοχοποιηθεί ως ένας πιθανός μηχανισμός. Ένας δεύτερος πιθανός μηχανισμός μπορεί να περιλαμβάνει ιστική υποάρδευση του εγκεφάλου που σχετίζεται με ΚΜ (145, 146). Τέλος, ιδιαίτερο ενδιαφέρον προκαλεί, ότι η επίδραση της ΚΜ στην εγκεφαλική αιμάτωση είναι πιο έντονη σε νεότερους ασθενείς (<50 ετών) (147).

7.4 Καρδιακή Ανεπάρκεια

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) και η κολπική μαρμαρυγή αποτελούν δυο ξεχωριστές οντότητες που απαντώνται συχνά στον ίδιο ασθενή. Η συσχέτιση αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά την δεκαετία του 1940 (148). Περισσότεροι από το 1/3 των ασθενών με ΚΜ υποφέρουν ταυτόχρονα από ΚΑ, κυρίως από μειωμένη συστολική απόδοση της αριστερής κοιλίας. Ταυτόχρονα, οι μισοί περίπου ασθενείς με ΚΑ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ΚΜ. Οι παραπάνω παθήσεις, όταν εκδηλώνονται στον ίδιο ασθενή, μπορούν να επιδεινώσουν η μία την εξέλιξη της άλλης, επηρεάζοντας αρνητικά την πρόγνωση του ασθενή. Ωστόσο, είναι συχνά ασαφές εάν η ΚΜ προηγείται της ΚΑ ή το αντίστροφο, καθιστώντας την αιτιακή σχέση μεταξύ τους ασαφή (άρθρο ehas), αν και μοιράζονται αρκετούς κοινούς παράγοντες κινδύνου, όπως σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση, στεφανιαία νόσος και βαλβιδοπάθειες.

Σε αρκετές μελέτες που αφορούν ασθενείς με ΚΑ, ο επιπολασμός της ΚΜ κυμαίνεται από 13%–27% (150, 151) ενώ αυξάνεται όσο αυξάνει η κατηγορία κατά NYHA (152). Η μείωση της συστολικής απόδοσης της αριστερής κοιλίας σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης κολπικής μαρμαρυγής (153). Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης έχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ΚΜ (HR προσαρμοσμένο για ηλικία και φύλο, 3,75, 95% CI, 2,19–6,40) (154).

Στη μελέτη Framingham, η συνύπαρξη ΚΜ και ΚΑ φάνηκε να επηρεάζει δυσμενώς την επιβίωση (149). Η ύπαρξη ΚΑ σε ασθενείς που είχαν, ήδη, ΚΜ συσχετίστηκε με μεγαλύτερη θνητότητα από οποιαδήποτε αιτία, συγκριτικά με εκείνους που δεν είχαν ΚΑ (HR, 1,25; 95% CI, 1,04–1,51) (155). Μια μετα-ανάλυση έδειξε αρκετά μεγαλύτερη θνησιμότητα σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και καρδιακή ανεπάρκεια με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης σε σχέση με αυτούς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (σχετικός κίνδυνος, 1,23, 95% CI, 1,12–1,36) παρά τον παρόμοιο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου και εισαγωγής σε νοσοκομείο για καρδιακή ανεπάρκεια (157).

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ ΚΜ και ΚΑ δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, ωστόσο υπάρχουν ορισμένοι κοινοί μηχανισμοί, που προάγουν την φλεγμονή και την ίνωση του μυοκαρδίου. Οι διαταραχές που προκαλούνται στην ενδοκυττάρια συγκέντρωση του ασβεστίου και την επακόλουθη αυξημένη συγκέντρωση νατρίου στο κυτοσόλιο, οδηγούν σε

παράταση του δυναμικού δράσης του μυοκαρδιακού κυττάρου, προκαλώντας ηλεκτροφυσιολογική αναδιαμόρφωση.

7.5 Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου

Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM) και η κολπική μαρμαρυγή έχουν μια αμφίδρομη σχέση μεταξύ τους, όπως ακριβώς συμβαίνει και με την καρδιακή ανεπάρκεια. Οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης κολπικής μαρμαρυγής, όπως και αντίθετα οι ασθενείς με ΚΜ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης OEM (160). Στη μελέτη κοόρτης REGARDS, η ΚΜ σχετίστηκε με 2 φορές υψηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης OEM (161). Ο κίνδυνος αυτός ήταν μεγαλύτερος στο γυναικείο φύλο (HR, 2,16, 95% CI, 1,41–3,31) συγκριτικά με το αντρικό (HR, 1,39; 95% CI, 0,91–2,10), καθώς και στους Αφροαμερικανούς (HR, 2,53; 95% CI, 1,67–3,86) συγκριτικά με τους λευκούς (HR, 2,95%. CI, 0,83–1,93). Αξιοσημείωτο αποτελεί το γεγονός, πως το ποσοστό των εμφραγμάτων μυοκαρδίου ήταν υψηλότερο τον πρώτο χρόνο διάγνωσης της ΚΜ (HR 4,7%, 95% CI, 3,9–5,6) και στη συνέχεια μειώθηκε, κάτι το οποίο παρατηρείται και στα εγκεφαλικά επεισόδια και στις συστηματικές εμβολές.

7.6 Θνητότητα

Η μελέτη Framingham ήταν η πρώτη μελέτη που ανέδειξε την συσχέτιση της κολπικής μαρμαρυγής με τον αυξημένο κίνδυνο του θανάτου (163). Κατόπιν 10ετούς παρακολούθησης, το 61,5% των αντρών ασθενών της μελέτης με ΚΜ, ηλικίας 55-75 ετών, είχε καταλήξει συγκριτικά με το 30% των αντρών ασθενών της ίδια ηλικιακής ομάδας, χωρίς ΚΜ. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και στο γυναικείο φύλο, με το 57,6% με ΚΜ να πεθαίνει μετά από 10ετή παρακολούθηση, συγκριτικά με το 20,9% χωρίς ΚΜ. Μεταξύ των ασθενών, ηλικίας 55-95, ο κίνδυνος παρέμεινε σταθερός. Τέλος, ακόμη και σε ασθενείς χωρίς γνωστό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ή βαλβιδοπάθειας, η ΚΜ συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θανάτου (163).

8. Αντιμετώπιση Κολπικής Μαρμαρυγής

Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας, η αντιμετώπιση της ΚΜ στηρίζεται σε 3 βασικούς άξονες, που συνοψίζονται σε τρία γράμματα ABC. Ειδικότερα: «Α» - Anticoagulation/Avoid

stroke (Αντιπηκτική αγωγή-Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου), «B» - Better symptom management (διαχείριση συμπτωμάτων) και «C» - Cardiovascular and Comorbidity optimization (βελτίωση παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου).

8.1 Κίνδυνος Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου (ΑΕΕ)

8.1.1 Διαστρωμάτωση κινδύνου για ΑΕΕ σε ασθενείς με ΚΜ

Συνολικά, οι ασθενείς με ΚΜ έχουν πενταπλάσιο κίνδυνο εγκεφαλικού, αλλά αυτός ο κίνδυνος δεν είναι ομοιογενής και μεταβάλλεται ανάλογα με την παρουσία συγκεκριμένων παραγόντων κινδύνου. Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ έχουν περιγραφεί σε παλιές τυχαίοποιημένες μελέτες που διεξήχθησαν προ 20ετίας, παρά το γεγονός ότι αυτές οι μελέτες τυχαίοποιήθηκαν λιγότερο από το 10% των ασθενών που εξετάστηκαν, ενώ πολλοί κοινοί παράγοντες κινδύνου δεν καταγράφηκαν (165). Τα δεδομένα συμπληρώθηκαν, με την πάροδο του χρόνου, από στοιχεία μελετών κοόρτης, που μελέτησαν ασθενείς που δεν είχαν συμπεριληφθεί στις μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες. Επιπλέον, διάφορα απεικονιστικά δεδομένα και δείκτες αίματος και ούρων (βιοδείκτες) έχουν συσχετιστεί με τον κίνδυνο εκδήλωσης εγκεφαλικού επεισοδίου (165,166). Επιπλέον, οι ασθενείς με μη παροξυσμική ΚΜ έχουν αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολής (HR 1,38, 95% CI 1,19 - 1,61, P <0,001) σε σύγκριση με όσους έχουν παροξυσμική κοιλιακή μαρμαρυγή (167). Αξίζει να σημειωθεί ότι πολλοί από παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την κοιλιακή μαρμαρυγή είναι επίσης παράγοντες κινδύνου για ΚΜ (168).

Οι κοινοί παράγοντες κινδύνου για εγκεφαλικό συνοψίζονται στο score CHA2DS2-VASc, που βασίζεται σε κλινικούς παράγοντες κινδύνου [Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, Υπέρταση, Ηλικία > 75 ετών, Σακχαρώδης Διαβήτης, Εγκεφαλικό επεισόδιο, Αγγειακή νόσος, Ηλικία 65-74 ετών, Κατηγορία φύλου (γυναίκα)] (169).

Όπως κάθε βαθμολογία που βασίζεται σε κλινικούς παράγοντες κινδύνου, το CHA2DS2-VASc έχει μέτρια απόδοση στην ανεύρεση ασθενών υψηλού κινδύνου που θα υποστούν κάποιο θρομβοεμβολικό επεισόδιο, αλλά οι ασθενείς που προσδιορίζονται ως χαμηλού κινδύνου [CHA2DS2-VASc 0 (άνδρες) ή βαθμολογία 1 (γυναίκες)] έχουν σταθερά χαμηλά ποσοστά ισχαιμικού εγκεφαλικού ή θνησιμότητας (<1%/έτος) και δεν χρειάζονται καμία θεραπεία πρόληψης (169).

Το γυναικείο φύλο πρέπει να θεωρείται περισσότερο τροποποιητής

κινδύνου εγκεφαλικού που εξαρτάται από την ηλικία και όχι παράγοντας κινδύνου(172, 173). Μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι οι γυναίκες χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου (βαθμολογία CHA2DS2-VASc 1) έχουν χαμηλό κίνδυνο εγκεφαλικού, παρόμοιο με τους άνδρες με CHA2DS2-VASc 0 (174). Το απλοποιημένο score CHA2DS2-VA, το οποίο δεν λαμβάνει υπόψιν το φύλο, θα μπορούσε να καθοδηγήσει την αρχική απόφαση σχετικά με τη λήψη ή όχι αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή ανεξαρτήτως φύλου, αλλά η μη συνεκτίμηση αυτού θα υποτιμούσε τον κίνδυνο εκδήλωσης εγκεφαλικού επεισοδίου σε γυναίκες με KM (175, 176). Παρουσία >1 παράγοντα κινδύνου εγκεφαλικού, οι γυναίκες με κολπική μαρμαρυγή έχουν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο εγκεφαλικού σε σχέση με τους άνδρες. (177)

Διάφοροι κλινικοί παράγοντες κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο (π.χ. νεφρική δυσλειτουργία, OSA, διάταση αριστερού κόλπου (178-181) σχετίζονται στενά με τις παραμέτρους του CHA2DS2-VASc και η εξέτασή τους δεν βελτιώνει την προγνωστική του αξία (182). Διάφοροι βιοδείκτες [π.χ. τροπονίνη, νατριουρητικά πεπτίδια, αυξητικός παράγοντας διαφοροποίησης (GDF)-15, παράγοντας von Willebrand] έχουν δείξει βελτίωση των βαθμολογιών σε σχέση με τις κλινικές βαθμολογίες στην αξιολόγηση του υπολειπόμενου κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου μεταξύ ασθενών με κολπική μαρμαρυγή υπό αντιπηκτική αγωγή (183, 184).

Τα πιο πολύπλοκα scores [π.χ. Global Anticoagulant Registry in the FIELD - Atrial Fibrillation (GARFIELD-AF)] (185) καθώς και αυτά που περιλαμβάνουν βιοδείκτες [π.χ. Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) (186, 187), Intermountain Risk Score (188), ABC-stroke (Age, Biomarkers, Clinical History)] (189) βελτιώνουν μέτρια την πρόβλεψη εγκεφαλικού επεισοδίου αλλά στατιστικώς σημαντικά. Η βαθμολογία κινδύνου ABC-stroke που λαμβάνει υπόψη την ηλικία, το ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου/παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου (TIA), την τροπονίνη T υψηλής ευαισθησίας (cTnT-hs) και το N-τερματικό (NT) B-τύπου νατριουρητικό πεππίδιο έχει επικυρωθεί στις μελέτες κοόρτης των κλινικών δοκιμών για NOACs (190, 191). Μια στρατηγική θεραπείας καθοδηγούμενη από score με βιοδείκτες για τη μείωση του εγκεφαλικού επεισοδίου και της θνησιμότητας σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή αξιολογείται επί του παρόντος σε μια συνεχιζόμενη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη (Μελέτη ABC-AF, NCT03753490).

Η συστηματική χρήση βαθμολογιών κινδύνου, που στηρίζονται σε βιοδείκτες, δεν θα προσέθετε κάποια αξία στις αρχικές αποφάσεις θεραπείας για πρόληψη εγκεφαλικού σε ασθενείς που πληρούν τις προϋποθέσεις για θεραπεία με βάση το CHA₂DS₂-VASc (192, 193). Ωστόσο, η χρήση βιοδεικτών θα μπορούσε να βελτιώσει περαιτέρω τη διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών που αρχικά θεωρήθηκαν χαμηλού κινδύνου (194).

8.1.2 Διαστρωμάτωση αιμορραγικού κινδύνου σε ασθενείς με ΚΜ

Κατά την έναρξη της αντιθρομβωτικής θεραπείας, πρέπει επίσης να αξιολογηθεί ο πιθανός κίνδυνος αιμορραγίας. Οι τροποποιήσιμοι και μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου αιμορραγίας έχουν χρησιμοποιηθεί για τη διαμόρφωση διάφορων βαθμολογιών κινδύνου αιμορραγίας (185, 195, 196), γενικά με μέτρια προγνωστική ικανότητα για αιμορραγικά συμβάντα. Στους παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία περιλαμβάνονται: η μεγάλη ηλικία >65, το ιστορικό αιμορραγίας, η σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, η σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κίρρωση), η ύπαρξη κακοήθειας, ο σακχαρώδης διαβήτης, το ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου, η γνωστικές διαταραχές/άνοια καθώς και γενετικοί παράγοντες (πχ γενετικοί πολυμορφισμοί στο CYP2C9). Επίσης, διάφοροι βιοδείκτες έχουν προταθεί ως προγνωστικοί δείκτες αιμορραγικού κινδύνου, αλλά οι περισσότεροι έχουν μελετηθεί σε μελέτες παρατήρησης με ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή. Ακόμη, οι βιοδείκτες είναι μη ειδικά προγνωστικοί για διάφορα συμβάντα όπως αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή ανεπάρκεια κ.λπ. (197, 198) ή ακόμη και μη καρδιαγγειακές παθήσεις (π.χ. γλαύκωμα) (199). Επιπλέον, η διαθεσιμότητα τους είναι περιορισμένη στην καθημερινή πράξη.

Το ABC-bleeding score [Ηλικία, βιοδείκτες (GDF-15, cTnT-hs, αιμοσφαιρίνη), το οποίο βασίστηκε σε βιοδείκτες και κλινικό ιστορικό (προηγούμενη αιμορραγία)] (191, 200) φέρεται να ξεπέρασε τις κλινικές βαθμολογίες, αλλά σε μια άλλη μελέτη δεν φάνηκε μακροπρόθεσμο πλεονέκτημα του ABC-bleeding score έναντι του HAS-BLED, καθώς το HAS-BLED ήταν καλύτερο στον εντοπισμό ασθενών με χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο (HAS-BLED 0 - 2) (201). Αναλυτικότερα, το HAS-BLED score περιλαμβάνει: την αρρυθμιστη υπέρταση, την επηρεασμένη νεφρική και/ή ηπατική λειτουργία, το παλιό εγκεφαλικό (ισχαιμικό είτε αιμορραγικό), ιστορικό αιμορραγίας ή προδιάθεση, το

INR (σε όσους ασθενείς λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά), την μεγάλη ηλικία (>65 ετών) καθώς και την χρήση φαρμάκων ή υπερκατανάλωση αλκοόλ.

Ένα υψηλό HAS-BLED score, δεν θα πρέπει να καθυστερεί ή να προβληματίζει την έναρξη της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής (ΟΑΚ), καθώς το κλινικό όφελος είναι ακόμη μεγαλύτερο μεταξύ αυτών των ασθενών. Ωστόσο, θα πρέπει να δοθεί μεγαλύτερη βαρύτητα στους τροποποιήσιμους παράγοντες που προδιαθέτουν σε αιμορραγία και να επανεκτιμώνται οι ασθενείς αυτοί νωρίτερα (για παράδειγμα 4 εβδομάδες αντί για 4-6 μήνες) και πιο συχνά (202,203).

8.1.3 Ανταγωνιστές Βιταμίνης Κ (Κουμαρινικά Αντιπηκτικά)

Σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, η χρήση ανταγωνιστών βιταμίνης Κ (VKA) κατάφερε να μειώσει τον κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 64% και τη θνητότητα κατά 26% (204), και χορηγούνται σε πολλούς ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή παγκοσμίως. Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ αποτελούν, μέχρι στιγμής, τη μόνη ασφαλή και αποτελεσματική θεραπεία σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και ρευματική νόσο της μιτροειδούς βαλβίδας και/ή μηχανική καρδιακή βαλβίδα. Οι VKAs έχουν στενό θεραπευτικό πλαίσιο, γεγονός που περιορίζει την χρήση τους και απαιτεί, επιπλέον τακτική παρακολούθηση των χρόνων πήξης μέσω της διεθνούς κανονικοποιημένης αναλογίας (INR) και προσαρμογές της δόσης (205). Σε επαρκή χρόνο εντός του θεραπευτικού εύρους [(TTR) >70%], οι VKA είναι αποτελεσματικοί και αποτελούν σχετικά ασφαλή φάρμακα. Σε υψηλές τιμές TTR, η αποτελεσματικότητα των VKAs στην πρόληψη του εγκεφαλικού φαίνεται να είναι παρόμοια με αυτή των νεότερων αντιπηκτικών φαρμάκων (NOACs), ωστόσο αυξάνεται σημαντικά ο κίνδυνος ανεπιθύμητων επιπλοκών (206,207).

8.1.4 Αναστολείς του Παράγοντα Χα (Νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά, NOACs)

Σε τέσσερις βασικές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RCTs), η απιξαμπάνη, η νταμπιγκατράνη, η εντοξαμπάνη και η ριβαροξαμπάνη έδειξαν μη-κατωτερότητα έναντι της βαρφαρίνης στην πρόληψη ΑΕΕ/συστηματικής εμβολής (208-211). Σε μια μετα-ανάλυση αυτών των RCTs, τα NOACs μείωσαν τον κίνδυνο ΑΕΕ/συστηματικής εμβολής κατά 19% και του αιμορραγικού εγκεφαλικού κατά 51% (212). Αν και η μείωση του κινδύνου για εκδήλωση ΑΕΕ μεταξύ NOACs και

VKAs ήταν παρόμοια, η χρήση των νεότερων αντιπηκτικών κατάφερε να μειώσει κατά 10% τον θάνατο από οποιαδήποτε αιτία. Υπήρξε επίσης μια μη στατιστικά σημαντική μείωση κατά 14% στον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας, στατιστικά σημαντική μείωση κατά 52% της ενδοκράνιας αιμορραγίας και 25% αύξηση της γαστρεντερικής αιμορραγίας έναντι της βαρφαρίνης (212).

Τέλος, η συμμόρφωση στην φαρμακευτική αγωγή με τα NOACs είναι γενικά υψηλότερη συγκριτικά με τα κουμαρινικά αντιπηκτικά, καθώς έχουν ένα καλύτερο φαρμακοκινητικό προφίλ και τεκμηριωμένη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα, ειδικά σε ευάλωτους ασθενείς, όπως για παράδειγμα τους ηλικιωμένους, τους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή ιστορικό ΑΕΕ κ.λπ. (214).

8.1.5 Σύγκλιση Ωτίου Αριστερού Κόλπου

Σε ασθενείς που είναι υψηλού αιμορραγικού κινδύνου ή υπάρχει αντένδειξη στην λήψη αντιπηκτικής αγωγής, υπάρχει η δυνατότητα σύγκλισης ωτίου του αριστερού κόλπου. Μέχρι σήμερα, μόνο η συσκευή Watchman έχει συγκριθεί έναντι της αγωγής με κουμαρινικά αντιπηκτικά σε δύο μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες PROTECT AF και PREVAIL) (215, 216). Σε αυτές τις μελέτες φάνηκε πως η συσκευή Watchman δεν ήταν κατώτερη από την αγωγή με κουμαρινικά αντιπηκτικά σε ασθενείς με ΚΜ με μέτριο εμβολικό κίνδυνο ενώ έχει μικρότερα ποσοστά αιμορραγίας σε μακροχρόνια παρακολούθηση (217,218,219).

8.2 Έλεγχος - Βελτίωση των Συμπτωμάτων

8.2.1 Έλεγχος Συχνότητας

Ο έλεγχος της καρδιακής συχνότητας είναι σημαντικό μέρος της διαχείρισης των ασθενών με ΚΜ και συχνά είναι αρκετός για τη βελτίωση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την αρρυθμία αυτή (220, 221). Ο βέλτιστος στόχος για την καρδιακή συχνότητα σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί. Στην τυχαίοποιημένη μελέτη RACE II που περιελάμβανε ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή, δεν υπήρχε διαφορά σε συνδυασμό κλινικών συμβάντων, κατηγορία NYHA ή νοσηλειών μεταξύ του αυστηρού ελέγχου συχνότητας[στόχος < 80 παλμούς ανά λεπτό (bpm) σε ηρεμία και <110 bpm κατά τη διάρκεια μέτριας άσκησης] και του επιεικούς (στόχος <110 bpm) (222, 223), το οποίο επιβεβαιώθηκε και από μια ανάλυση των δοκιμών AFFIRM και RACE (224). Επομένως, ο ήπιος έλεγχος της συχνότητας είναι μια αποδεκτή αρχική

προσέγγιση, ανεξάρτητα από το στάδιο της καρδιακής ανεπάρκειας (με εξαίρεση την μυοκαρδιοπάθεια που προκαλείται από ταχυκαρδία), εκτός εάν τα συμπτώματα απαιτούν αυστηρότερο έλεγχο της συχνότητας.

Ο φαρμακολογικός έλεγχος της συχνότητας δύναται να επιτευχθεί με βήτα-αναστολείς (που συχνά αποτελούν την θεραπεία πρώτης επιλογής), διγοξίνη, διλτιαζέμη και βεραπαμίλη ή συνδυασμό φαρμάκων. Ορισμένα αντιαρρυθμικά φάρμακα έχουν επίσης δυνατότητα μείωσης της συχνότητας. (π.χ. αμιωδαρόνη, δρονεδαρόνη, σοταλόλη) αλλά γενικά θα πρέπει χρησιμοποιούνται μόνο για έλεγχο του ρυθμού. Η επιλογή των κατάλληλων φαρμάκων για έλεγχο της συχνότητας εξαρτάται από τα συμπτώματα, τις συννοσηρότητες και τις πιθανές παρενέργειες.

Σε περίπτωση αποτυχίας της φαρμακευτικής αγωγής, η κατάλυση του κοιλιοκοιλιακού κόμβου με παράλληλη εμφύτευση βηματοδότη μπορεί να ελέγξει την καρδιακή συχνότητα. Η επέμβαση δεν επηρεάζει την λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας και μπορεί να βελτιώσει το κλάσμα εξώθησης σε συγκεκριμένους ασθενείς. Οι περισσότερες μελέτες συμπεριέλαβαν γηραιότερους ασθενείς με ελαττωμένο προσδόκιμο επιβίωσης. Τέλος, για τους νεότερους ασθενείς, θα πρέπει να αποτελεί θεραπευτική επιλογή τελευταίας γραμμής, όταν υπάρχει άμεση ανάγκη ελέγχου συχνότητας και οι υπόλοιπες θεραπευτικές επιλογές έχουν αποτύχει.

8.2.2 Έλεγχος Ρυθμού

Η «στρατηγική ελέγχου του ρυθμού» αναφέρεται σε προσπάθειες αποκατάστασης και διατήρησης του φλεβοκομβικού ρυθμού και μπορεί να περιλαμβάνει έναν συνδυασμό θεραπευτικών επιλογών, συμπεριλαμβανομένης της καρδιοανάταξης (227), της αντιαρρυθμικής φαρμακευτικής αγωγής (225, 226), και της κατάλυσης με καθετήρα (228), μαζί με επαρκή έλεγχο της συχνότητας, αντιπηκτική θεραπεία και ολοκληρωμένη καρδιοπροφύλαξη (συμπεριλαμβανομένης της διαχείρισης του τρόπου ζωής και της υπνικής άπνοιας).

Με βάση τα επί του παρόντος διαθέσιμα στοιχεία από τυχαιοποιημένες μελέτες, η βασική ένδειξη για τον έλεγχο του ρυθμού είναι η μείωση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την ΚΜ και η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Σε περίπτωση αβεβαιότητας, μια προσπάθεια αποκατάστασης του

φλεβοκομβικού ρυθμού προκειμένου να αξιολογηθεί η ανταπόκριση στη θεραπεία αποτελεί ένα λογικό πρώτο βήμα. Παράγοντες που μπορεί να ευνοούν μια προσπάθεια ελέγχου του ρυθμού θα πρέπει να ληφθούν υπόψη, όπως το νεαρό της ηλικίας του ασθενή, το πρώτο επεισόδιο ΚΜ, η ταχυμοκαρδιοπάθεια απο ΚΜ, ο φυσιολογικός ή ήπια αυξημένος όγκος αριστερού κόλπου, η απουσία ή παρουσία ελαχίστων συννοσηροτήτων/παραγόντων κινδύνου, η επιλογή του ασθενή (229).

Καθώς η ΚΜ εξελίσσεται, επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής του ασθενή και, με την πάροδο του χρόνου, γίνεται μη αναστρέψιμη ή επιδέχεται λιγότερων παρεμβάσεων, με αποτέλεσμα ο έλεγχος ρυθμού να καταστεί μια σχετική επιλογή. Σύμφωνα με αναφορές, τα ποσοστά εξέλιξης της ΚΜ ήταν σημαντικά χαμηλότερα με τον έλεγχο του ρυθμού σε σχέση με τον έλεγχο της συχνότητας (230). Η μεγαλύτερη ηλικία, η εμμένουσα ΚΜ και το προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο/παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο προβλέπουν ανεξάρτητα την εξέλιξη της ΚΜ (230), και μπορούν να ληφθούν υπόψη όταν αποφασίζεται η στρατηγική θεραπείας. Για πολλούς ασθενείς, μπορεί να αξίζει να εξεταστεί μια έγκαιρη παρέμβαση για την πρόληψη της εξέλιξης της ΚΜ (231), συμπεριλαμβανομένης της βέλτιστης διαχείρισης παραγόντων κινδύνου.

Η τυχαιοποιημένη μελέτη EAST έδειξε ότι η πρώιμη θεραπεία ελέγχου ρυθμού συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων από τη συνήθη φροντίδα μεταξύ ασθενών με πρώιμη κοιλιακή μαρμαρυγή και καρδιαγγειακές παθήσεις (232).

8.2.3 Καρδιοανάταξη

Η ηλεκτρική ανάταξη με χρήση συγχρονισμένου συνεχούς ρεύματος είναι η ενδεδειγμένη επιλογή σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή με αιμοδυναμική αστάθεια, καθώς είναι πιο αποτελεσματική από τη φαρμακευτική αγωγή και έχει ως αποτέλεσμα την άμεση αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού. Σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς, μπορεί να επιλεγεί είτε η φαρμακευτική είτε η ηλεκτρική ανάταξη, ωστόσο η φαρμακευτική καρδιομετατροπή δεν απαιτεί την χορήγηση αναισθησίας αλλά είναι λιγότερο αποτελεσματική. Αξίζει να αναφερθεί ότι η προετοιμασία του ασθενή, με προηγηθείσα λήψη αντιαρρυθμικών φαρμάκων (AADs), μπορεί να βελτιώσει την αποτελεσματικότητα της προγραμματισμένης ηλεκτρικής ανάταξης (233). Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη, επίσης, φάνηκε πως η

απευθείας χορήγηση ηλεκτρικού ρεύματος υψηλής έντασης ήταν περισσότερο αποτελεσματική συγκριτικά με την σταδιακή αύξηση της έντασης.

Σε μια άλλη τυχαίοποιημένη μελέτη, η τακτική αναμονής και παρακολούθησης (“wait-and- watch”) μόνο με φαρμακευτική αγωγή ελέγχου της συχνότητας και ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό, όταν χρειαζόταν εντός 48 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων, ήταν εξίσου ασφαλής και μη κατώτερη από την άμεση ανάταξη της παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής, η οποία συχνά υποχωρεί αυθόρμητα εντός 24 ωρών (234).

Τέλος, να αναφερθεί πως η μη επείγουσα καρδιοανάταξη αντενδείκνυται επί παρουσίας γνωστού θρόμβου στο ωτίου του αριστερού κόλπου, λόγω κινδύνου θρομβοεμβολικού επεισοδίου.

8.2.4 Κατάλυση με Καθετήρα

Η κατάλυση με καθετήρα είναι μια καθιερωμένη θεραπεία για την πρόληψη των υποτροπών της ΚΜ (238). Όταν εκτελείται από κατάλληλα εκπαιδευμένους χειριστές, η κατάλυση με καθετήρα είναι μια ασφαλής και ανώτερη εναλλακτική λύση των αντιαρρυθμικών φαρμάκων για τη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού και τη βελτίωση των συμπτωμάτων (239).

ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

Η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί μια κατάσταση με πολύ μεγάλη ετερογένεια, καθώς έχει αρκετούς παθοφυσιολογικούς και ηλεκτροφυσιολογικούς μηχανισμούς για την ανάπτυξη της, όπως και διαφορετικούς υποτύπους.

Το ποσοστό υποτροπής της ΚΜ χωρίς έλεγχο συχνότητας, κυμαίνεται μεταξύ 71%-84%, ωστόσο μπορεί να μειωθεί στο 41%-67% με την φαρμακευτική αγωγή για έλεγχο ρυθμού (292). Ο χρόνος για την υποτροπή ποικίλλει και σχετίζεται με την επιλογή του αντιαρρυθμικού φαρμάκου. Πιο συγκεκριμένα, είναι μεγαλύτερος όταν επιλέγεται η αμιωδαρόνη ως φαρμακευτική αγωγή για τον ασθενή: 487 ημέρες η μέση τιμή της υποτροπής της αρρυθμίας στην μελέτη SAFE-T, έναντι 74 ημερών στην ομάδα των ασθενών, στους οποίους χορηγήθηκε σοταλόλη (293). Στην μελέτη CTAF, η μέση τιμή των ημερών της υποτροπής στους ασθενείς που χορηγήθηκε αμιωδαρόνη ήταν 468 έναντι 68 ημερών στην ομάδα ασθενών που χορηγήθηκε σοταλόλη ή προπαφαινόνη (294).

Το ποσοστό υποτροπής της ΚΜ μειώνεται περαιτέρω, όταν επιλέγεται η κατάλυση αυτής με ηλεκτρική απομόνωση των πνευμονικών φλεβών. Περίπου το 35% των ασθενών που υποβάλλονται σε κατάλυση, κινδυνεύουν με πρόωρη υποτροπή της αρρυθμίας, γεγονός το οποίο σχετίζεται με την φλεγμονή, την δημιουργία μη αποτελεσματικών βλαβών και την επανένωση των πνευμονικών φλεβών με το κοιλιακό μυοκάρδιο.

Όσον αφορά την καθυστερημένη υποτροπή της ΚΜ μετά από κατάλυση, οι κύριοι μηχανισμοί της είναι η επανένωση των πνευμονικών φλεβών, αρρυθμιόγόνες περιοχές εκτός των πνευμονικών φλεβών, η ενεργοποίηση του αυτόνομου νευρικού συστήματος και η ίδια η εξέλιξη της ΚΜ. Η επανένωση των πνευμονικών φλεβών, αν και αρχικά θεωρούταν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου υποτροπής, αρκετές μελέτες έδειξαν ότι μπορεί να μην σχετίζεται απαραίτητα με την υποτροπή. Σε μια μετα-ανάλυση, στο 58,6% των ασθενών χωρίς υποτροπή ΚΜ παρατηρήθηκαν ένα ή περισσότερα σημεία επανένωσης των πνευμονικών φλεβών. Το αντίστοιχο ποσοστό στους ασθενείς με υποτροπή ήταν 85,5%. Επομένως, η επανένωση των πνευμονικών φλεβών με το κοιλιακό μυοκάρδιο δεν οδηγεί απαραίτητα σε υποτροπή της ΚΜ.

Τέλος, πέρα από τις πνευμονικές φλέβες, διάφορες περιοχές του αριστερού κόλπου έχουν συσχετισθεί με την ανάπτυξη της ΚΜ, οι οποίες μπορούν να

ξεκινήσουν και να διατηρήσουν την κολπική μαρμαρυγή. Οι περιοχές αυτές είναι το οπίσθιο τοίχωμα, η άνω κοίλη φλέβα, η φλέβα του Marshall και ο φλεβώδης κόλπος.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΠΡΟΛΗΨΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΗ Ή ΕΜΜΕΝΟΥΣΑ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) είναι η πιο συχνή ταχυαρρυθμία στην κοινή κλινική πράξη, με επιπολασμό περίπου 1/3 ενήλικες ασθενείς. Έχουν προταθεί διάφορες ταξινομήσεις για τους τύπους της ΚΜ, ωστόσο έχουν επικρατήσει οι εξής 5: πρωτοδιαγνωσθείσα, παροξυσμική, εμμένουσα, χρονίως εμμένουσα και μόνιμη. Παραμένει μία από τις κύριες αιτίες ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, καρδιακής ανεπάρκειας (συνήθως με την μορφή της ταχυμυοκαρδιοπάθειας) και αυξημένης καρδιαγγειακής θνητότητας. Παρά την πρόοδο τόσο στη φαρμακευτική, όσο και στην επεμβατική αντιμετώπιση της κολπικής μαρμαρυγής με τη εκτεταμένη χρήση τεχνικών κατάλυσης, τα ποσοστά υποτροπής και επανεμφάνισης της κολπικής μαρμαρυγής παραμένουν υψηλά.

Η προσπάθεια ανεύρεσης τρόπων πρόβλεψης των υποτροπών της κολπικής μαρμαρυγής θα καταφέρει να βελτιώσει την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών προλαμβάνοντας τις προαναφερθείσες επιπλοκές. Ταυτόχρονα θα επιτύχει να μειώσει τις περιπτώσεις πολλαπλών εισαγωγών στα νοσηλευτικά ιδρύματα, ελαττώνοντας το συνολικό κόστος υπηρεσιών υγείας.

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν ο καθορισμός των παραγόντων που ευθύνονται για την υποτροπή των επεισοδίων της κολπικής μαρμαρυγής, σε ασθενείς με ιστορικό παροξυσμικής ή εμμένουσας ΚΜ

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Δείγμα της μελέτης

Συνολικά μελετήθηκαν 1140 συνεχόμενοι ασθενείς, ηλικίας 18 ετών και άνω, που νοσηλεύτηκαν για οποιοδήποτε λόγο στην Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ, από τον Δεκέμβριο του 2015 έως τον Ιούνιο του 2018 και είχαν συνυπάρχουσα ΚΜ.

Μεθοδολογία

Η συγκεκριμένη μελέτη αποτελεί μια post-hoc ανάλυση της μελέτης MISOAC-AF (Motivational Interviewing to Support Oral AntiCoagulation Adherence in patients with non-valvular Atrial Fibrillation, αναγνωριστικό ClinicalTrials.gov: NCT02941978), η οποία πραγματοποιήθηκε στην Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ, του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ. Η σχεδίαση της μελέτης και τα αποτελέσματά της έχουν ήδη δημοσιευθεί. (281, 282). Συνοπτικά, η MISOAC-AF ήταν μια προοπτική, τυχαίοποιημένη μελέτη, που αξιολόγησε εάν μπορούσε να αυξηθεί η συμμόρφωση των ασθενών στην από του στόματος αντιπηκτική αγωγή, μετά από εκπαιδευτική παρέμβαση (281).

Οι ασθενείς αυτοί παρακολούθηθηκαν τηλεφωνικά (follow-up) για τρία έτη. Η κολπική μαρμαρυγή καθορίστηκε ως προηγουμένως καταγεγραμμένη στον ιατρικό φάκελο ή ως νέα εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής κατά τη νοσηλεία, που ανιχνεύθηκε από ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών ή 24ωρη παρακολούθηση Holter. Στην συγκεκριμένη post-hoc ανάλυση της MISOAC-AF, αποκλείστηκαν οι ασθενείς με μόνιμη ΚΜ και μελετήθηκαν οι 414 ασθενείς με ιστορικό παροξυσμικής ή εμμένουσας κολπικής μαρμαρυγής, ως προς το ενδεχόμενο εμφάνισης νέου επεισοδίου εντός ενός έτους.

Τα στοιχεία των ασθενών, όπως τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, η κλινική εικόνα, η φυσική εξέταση, οι εργαστηριακές εξετάσεις, τα ηλεκτροκαρδιογραφικά και υπερηχοκαρδιογραφικά δεδομένα καθώς και η φαρμακευτική αγωγή, εξήχθησαν από την ηλεκτρονική βάση της MISOAC-AF. Όλα τα δεδομένα συλλέχθηκαν από έμπειρους ιατρικούς ερευνητές μέσω συνέντευξης καθώς και των ιατρικών εξιτηρίων.

Η διάγνωση και ο τύπος της καρδιακής ανεπάρκειας και του σακχαρώδους διαβήτη καθορίστηκαν σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (285, 286).

Τα ηλεκτροκαρδιογραφήματα των ασθενών μελετήθηκαν από ανεξάρτητους ερευνητές για την παρουσία διαταραχής ενδοκοιλιακής αγωγής (IVCD), που αποτελείται από αριστερό ή δεξιό σκελικό αποκλεισμό είτε από μη συγκεκριμένη IVCD.

Οι υπερηχοκαρδιογραφικές παράμετροι, όπως το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) και ο όγκος του αριστερής κόλπου (LAV),

πραγματοποιήθηκαν, μετά από ανάλυση των υπερηχογραφήματων από εκπαιδευμένους καρδιολόγους. Εάν πραγματοποιήθηκαν πολλαπλές υπερηχοκαρδιογραφικές εξετάσεις κατά τη νοσηλεία, επιλέχθηκαν εκείνες που ήταν πλησιέστερες στο εξιτήριο. Οι μετρήσεις έγιναν σε κορυφαίες τομές 2- και 4- κοιλοτήτων, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Simpson (287).

Οι τιμές της υψηλής ευαισθησίας τροπονίνης-T (hs-TnT) και του N-τερματικού (NT) B-τύπου νατριουρητικού πεπτιδίου μετρήθηκαν σε δείγματα αίματος την πιο κοντινή μέρα πριν από το εξιτήριο. Τα επίπεδα του NT-proBNP και της hs-TnT καθορίστηκαν με ηλεκτροχημιοακτινοβολούμενες ανοσοαναλύσεις (ECLIA) στο Cobas® Analytics e601 (Roche Diagnostics). Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας τον τύπο Cockcroft-Gault.

Όλοι οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν μέσω τηλεφώνου σε διαστήματα 6 μηνών για έως και 3 χρόνια μετά το εξιτήριο από το νοσοκομείο και τέλος κλήθηκαν σε διαζώσης συνέντευξη στο τέλος της 3ετούς περιόδου. Τα καταληκτικά σημεία της μελέτης ήταν η επανεμφάνιση επεισοδίου κολπικής μαρμαρυγής, σε διάστημα ενός έτους από το εξιτήριο από την Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το λογισμικό στατιστικής IBM SPSS έκδοση 25.0 για Windows (SPSS, Chicago, IL, USA). Οι συνεχείς μεταβλητές ελέγχθηκαν για κανονικότητα με το τεστ Shapiro-Wilk και παρουσιάστηκαν ως μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση (SD) ή ως διάμεσος με ενδοτεταρτημοριακό εύρος (IQR). Οι κατηγορικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως συχνότητες και ποσοστά. Για τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων, πραγματοποιήθηκε έλεγχος με δοκιμασία χ^2 για τα κατηγορικά δεδομένα και δοκιμασίες Mann-Whitney U ή Student-t για τα συνεχή δεδομένα με μη παραμετρική ή παραμετρική κατανομή, αντίστοιχα. Εφαρμόστηκε μια προσεκτική διαδικασία για την επιλογή των μεταβλητών, που εντάχθηκαν στο πολυπαραγοντικό μοντέλο λογιστικής ανάλυσης. Οι μεταβλητές που ήταν στατιστικά σημαντικές (p -τιμή $<0,1$) στην μονοπαραγοντική λογιστική ανάλυση και οι μεταβλητές με κλινική σημασία για τα αποτελέσματα της μελέτης εισήχθησαν στα μοντέλα. Έπειτα, πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική λογιστική ανάλυση

προκειμένου να προσδιοριστούν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για κάθε καταληκτικό σημείο. Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν ως ποσοστό κινδύνου (HR) και διαστήματα εμπιστοσύνης του 95% (CI). Μια p-τιμή λιγότερο από 0,05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Γραπτή ενημέρωση και συγκατάθεση ελήφθη από όλους τους ασθενείς που περιλαμβάνονται στην μελέτη. Αυτή η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Νοσοκομείου και συμμορφώνεται με την Διακήρυξη του Ελσίνκι.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά 1140 ασθενείς ήταν διαθέσιμοι για αυτή την post-hoc ανάλυση της μελέτης MISOAC-AF. Από αυτούς, αποκλείστηκαν οι 662, που είχαν ιστορικό μόνιμης ΚΜ, καθώς και 64 ακόμη ασθενείς, οι οποίοι στην 6μηνη παρακολούθηση είχαν πεθάνει. Επομένως, το δείγμα της παρούσας μελέτης αποτελείται από 414 ασθενείς, με ιστορικό παροξυσμικής ή εμμένουσας κολπικής μαρμαρυγής. Από τους 414 ασθενείς, οι 40 εμφάνισαν υποτροπή εντός ενός έτους από την ημέρα του εξιτηρίου.

Στους πίνακες 1 και 2 ανασκοπούνται τα δημογραφικά, υπερηχογραφικά, εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών αυτών καθώς και η αγωγή εξόδου από το νοσοκομείο. Οι ασθενείς, λοιπόν, με παροξυσμική ή εμμένουσα ΚΜ ήταν κυρίως άντρες (52,9%), με μέση ηλικία τα 72,1 έτη \pm 11,5 και με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος (28,2 \pm 4,7). Ο μέσος χρόνος νοσηλείας τους στην Καρδιολογική Κλινική για οποιοδήποτε λόγο ήταν οι 7 ημέρες.

Από το ατομικό τους αναμνηστικό, είχαν κατά κόρον αρτηριακή υπέρταση (80,8%), δυσλιπιδαιμία (51,7%) στεφανιαία νόσο (40,9%), καρδιακή ανεπάρκεια (40,4%) και περιφερική αγγειοπάθεια (43%). Μικρότερη μερίδα ασθενών είχαν ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη (29,1%), ιστορικό θυρεοειδοπάθειας (25%), ΧΑΠ (11,5%), χρόνιας νεφρικής νόσου (13,5%), ιστορικό ΑΕΕ/ΤΙΑ (15,5%) ή ιστορικό μείζονος αιμορραγίας (15,5%).

Από την ανάλυση των ηλεκτροκαρδιογραφημάτων προέκυψε πως το 15,2% των ασθενών αυτών, είχαν κάποιας μορφής σκελικό αποκλεισμό.

Από τις εργαστηριακές αναλύσεις, οι ασθενείς αυτοί είχαν αυξημένη τιμή τροπονίνης υψηλής ευαισθησίας (119,8 \pm 731,8) και αυξημένες τιμές β-νατριουρητικού πεπτιδίου (4003,56 \pm 6917,51). Μελετήθηκε, επιπλέον, η νεφρική τους λειτουργία κατά την εισαγωγή και κατά το εξιτήριο, η οποία παρουσίασε μικρή βελτίωση μετά το πέρας της νοσηλείας τους (69,15 \pm 35,5 vs. 71,1 \pm 36,4).

Μετά από ανάλυση των υπερηχοκαρδιογραφημάτων, οι ασθενείς αυτοί είχαν δια τεταμένο αριστερό κόλπο LAV (39,92 \pm 10,89), ενώ το κλάσμα εξώθησης ήταν διατηρημένο (51,47 \pm 11,9).

Επιπρόσθετα, μελετήθηκε η αγωγή εξόδου των ασθενών αυτών. Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς έλαβαν νεότερα από του στόματος

αντιπηκτικά (57,2%), ενώ λιγότερο από το ¼ των ασθενών αυτών έλαβαν αναστολέα της βιταμίνης Κ (22,9%). Όσον αφορά τον έλεγχο συχνότητας, το 71,9% των ασθενών αυτών έλαβε αντίστοιχη αγωγή κατά το εξιτήριο, με το 68,8% να λαμβάνει β-αναστολέα ως φάρμακο ελέγχου συχνότητας. Περίπου το 1/3 των ασθενών έλαβαν αγωγή ελέγχου ρυθμού (35,9%), εκ των οποίων οι περισσότεροι έλαβαν αμιωδαρόνη κατά το εξιτήριο (24,3%), συγκριτικά με τα υπόλοιπα αντιαρρυθμικά. Τέλος, περίπου οι μισοί ασθενείς έλαβαν κάποιο διουρητικό κατά το εξιτήριο (49,5%).

Στη συνέχεια, οι ποιοτικές και ποσοτικές μεταβλητές εξετάστηκαν ως συνεχείς μεταβλητές, ως προς το αποτέλεσμα, δηλαδή την υποτροπή της αρρυθμίας. Τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης παρουσιάζονται στον πίνακα 3. Από την μονοπαραγοντική ανάλυση, η υποτροπή της κοιλιακής μαρμαρυγής συσχετίστηκε με την αυξημένη ηλικία (HR 1.174, 95% CI: 0.996-1.086, p-value: 0,044), τον αυξημένο δείκτη μάζας σώματος (HR 1.07, 95% CI: 1.007-1.138, p-value: 0,029), τον διατεταμένο αριστερό κόλπο (HR 1.061, 95% CI: 0.951-1.171, p-value: <0,001), το χαμηλότερο κλάσμα εξώθησης (HR 0.951, 95% CI: 0.9-1.086, p-value: 0,042), την αγωγή με αντιαρρυθμικά κατά το εξιτήριο (HR 1.951, 95% CI: 0.995-3.860, p-value: 0,052) και με το υψηλό CHA₂DS₂VASc score (HR 1.190, 95% CI: 0.7676-1.086, p-value: 0,047). Ωστόσο, στο πολυπαραγοντικό μοντέλο, μόνο ο αυξημένος όγκος του αριστερού κόλπου (HR 1.036, 95% CI: 0.997-1.076, p-value: 0,022) και το υψηλό CHA₂DS₂VASc score (HR 1.054, 95% CI: 0.794-1.359, p-value: 0,039) διατήρησαν την στατιστική σημαντικότητά τους.

Πίνακας 1. Απόλυτες τιμές και ποσοστά ποιοτικών μεταβλητών από το ατομικό αναμνηστικό και την αγωγή εξόδου των ασθενών με παροξυσμική ή εμμένουσα ΚΜ

Μεταβλητή	n	(%)
Υποτροπή ΚΜ	34	8,2
Φύλο(άρρεν)	220	52,9
Κάπνισμα	211	50,7
Ιστορικό Στεφανιαίας Νόσου	170	40,9
Ιστορικό OEM	85	20,4
Ιστορικό PCI/CABG	128	30,8
Ιστορικό ΚΑ	168	40,4
Ιστορικό ΤΙΑ, ΑΕΕ, Συστ. Εμβολής	64	15,5
Ιστορικό Μείζονος αιμορραγίας	64	15,5
Ιστορικό ΑΥ	336	80,8
Ιστορικό ΣΔ	121	29,1
Ιστορικό ΔΣΛ	215	51,7
Ιστορικό ΧΑΠ	48	11,5
Περιφερική αγγειακή νόσος	179	43
Θυρεοειδοπάθεια	104	25
Ιστορικό ηπατικής νόσου	12	2,9
Ιστορικό ρευματικού νοσήματος	5	1,2
Ιστορικό χρόνιας νεφρικής νόσου	56	13,5
Σκελικός αποκλεισμός (ΗΚΓ)	58	15,2
Ιστορικό βηματοδότη/απινιδωτή	43	10,3
VKAs στο εξιτήριο	84	22,9
NOACs στο εξιτήριο	210	57,2
Αντιαμοπεταλειακά στο εξιτήριο	60	16,8
Έλεγχος συχνότητας κατά την νοσηλεία ή το εξιτήριο	299	71,9
b-blocker κατά το εξιτήριο	288	68,8
Διγοξίνη κατά το εξιτήριο	3	0,7
β-blocker και διγοξίνη	14	3,4
Έλεγχος ρυθμού κατά την νοσηλεία ή το εξιτήριο	139	35,9
Αμιωδαρόνη	101	24,3
Φλεκαινίδη/Προπαινόνη	24	5,8
Σοταλόλη	14	3,6
ACEi/ARB	182	46,5
MRA	76	18,5
Διουρητικά στο εξιτήριο	206	49,5

Πίνακας 2. Παρουσίαση μέσης τιμής συνεχών ποσοτικών μεταβλητών που αφορούν τα εργαστηριακά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ιστορικό παροξυσμικής ή εμμένουσας κολπικής μαρμαρυγής

Μεταβλητή	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση
Ηλικία (έτη)	72,1	11,598
BMI (kg/m ²)	28,204	4,7883
Ημέρες νοσηλείας	7	7,964
Συστολική Αρτηριακή Πίεση	141,03	25,34
Διαστολική Αρτηριακή Πίεση	80,67	14,96
Όγκος αριστερού κόλπου (LAV) (ml)	39,92	10,89
Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF %)	51,47	11,982
Τροπονίνη T υψηλής ευαισθησίας (pg/ml)	119,81	731,806
NT-proBNP (pg/ml)	4003,56	6917,951
eGFR κατά την εισαγωγή	69,15	35,59
eGFR κατά το εξιτήριο	71,11	36,44
CHADS ₂ VASc	2,43	1,29
HAS-BLED	2,68	0,975

Πίνακας 3. Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση

ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	Μονοπαραγοντική Ανάλυση		Πολυπαραγοντική ανάλυση	
	HR (95% CI)	p- value	HR (95% CI)	p-value
Ηλικία (έτη)	1,174 (0,949-0,999)	0,044	1,085 (0,996-1,086)	0,442
Φύλο(άρρεν)	1,241 (0,696-2,433)	0,531		
BMI(kg/m2)	1,07 (1,007-1,138)	0,029	1,063 (0,987-1,146)	0,107
Κάπνισμα	1,448 (0,731-2,866)	0,289		
Συσ/λική Αρτηριακή Πίεση (mmHg)	1,002 (0,998-1,016)	0,781		
Διαστολική Αρτηριακή Πίεση (mmHg)	0,995 (0,657-1,785)	0,659		
Ιστορικό Στεφανιαίας Νόσου	0,621 (0,297-1,299)	0,208		
Ιστορικό OEM	0,737 (0,285-1,905)	0,529		
Ιστορικό PCI/CABG	0,826 (0,386-1,770)	0,623		
Ιστορικό ΚΑ	0,608 (0,284-1,398)	0,202		
Ιστορικό ΤΙΑ, ΑΕΕ, Συστ. Εμβολής	1,591 (0,655-3,200)	0,304		
Ιστορικό Μειζονος αιμορραγίας	1,488 (0,643-3,424)	0,347		
Ιστορικό ΑΥ	0,813 (0,366-1,796)	0,608		
Ιστορικό ΣΔ	0,838 (0,379-1,851)	0,662		
Ιστορικό ΔΣΛ	1,667 (0,879-3,124)	0,555		
Ιστορικό ΧΑΠ	1,056 (0,323-3,456)	0,928		
Περιφερική αγγειακή νόσος	0,957 (0,674-2,783)	0,87		
Θυρεοειδοπάθεια	0,565 (0,594-2,149)	0,565		
Ιστορικό ηπατικής νόσου	0,956 (0,893-1,245)	0,872		
Ιστορικό ρευματικού νοσήματος	0,765 (0,435-1,298)	0,654		
Ιστορικό Χρόνιας νεφρικής νόσου	0,539 (0,253-2,423)	0,622		
Σκελικός αποκλεισμός (ΗΚΓ)	1,482 (0,613-3,584)	0,78		
LAV (ml/m2)	1,061 (0,951-1,171)	<0,001	1,036 (0,997-1,076)	0,022
LVEF (%)	0,951 (0,9321-1,063)	0,042	1,040 (0,996-1,086)	0,072
Nt-proBNP (pg/ml)	1 (1,000-1,000)	0,209		
eGFR (Cockroft-Gault μεθοδος) στην εισαγωγή (ml/min/1.73m2)	1,007 (0,998-1,015)	0,113		
eGFR (Cockroft-Gault μεθοδος) κατά το εξιτήριο (ml/min/1.73m2)	1,008 (1,001-1,016)	0,29		
Hs-Troponine	0,981 (0,975-1,008)	0,217		
VKAs	0,758 (0,679-0,784)	0,67		
NOACs	0,932 (0,854-1,045)	0,89		
Αντιαιμοπεταλειακά στο εξιτήριο	0,876 (0,657-1,012)	0,845		
Έλεγχος συχνότητας κατά την νοσηλεία ή το εξιτήριο με β αναστολέα	1,272 (0,576-2,844)	0,552		
b-blocker κατά το εξιτήριο	1,671 (0,678-4,113)	0,759		
Διγοξίνη κατά το εξιτήριο	0,519 (0,289-0,930)	0,028		
Έλεγχος ρυθμού κατά την νοσηλεία ή το εξιτήριο	1,951 (0,995-3,860)	0,052	2,065 (1,009-4,226)	0,149
Αμιωδαρόνη	1,662 (0,882-3,356)	0,106		
Φλεκαινίδη/Προπυφαινόνη	1,791 (1,091-2940)	0,21		
Σοταλόλη	1,387 (0,764-2,519)	0,282		
ACEi/ARB	1,6 (1,271-2,015)	0,145		
MRA	0,508 (0,378-0,684)	0,301		
Διουρητικά στο εξιτήριο	0,429 (0,341-0,539)	0,254		

CHADS2VASc	1,190 (0,767-0,956)	0,047	1,054 (0,794–1,359)	0,039
HAS-BLED	0,699 (0,627-0,779)	0,29		

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ένας μεγάλος αριθμός από πιθανούς παράγοντες κινδύνου για υποτροπή της ΚΜ έχει ανευρεθεί σε πλήθος μελετών. Αν και η ΚΜ εμφανίζεται συχνότερα στους άντρες με αναλογία ανδρών: γυναικών 1,2:1, η υποτροπή της αρρυθμίας είναι συχνότερη στο γυναικείο φύλο (291,295-297). Ο Gurevitz με τους συνεργάτες του (298) και ο Suttorp με τους συνεργάτες του (299), παρατήρησαν ότι οι γυναίκες είχαν υψηλότερα ποσοστά υποτροπής της ΚΜ, κατά τον πρώτο χρόνο μετά από ηλεκτρική ανάταξη της αρρυθμίας. Επιπλέον, το γυναικείο φύλο ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για υποτροπή μετά από κατάλυση της ΚΜ (300). Ωστόσο, κάτι τέτοιο δεν φάνηκε στην δική μας μελέτη, καθώς δεν αποδείχθηκε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα ως προς τη συσχέτιση υποτροπής και φύλου των ασθενών.

Η γήρανση του πληθυσμού, επίσης, σχετίζεται με δομικές και ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές, οι οποίες αυξάνουν τον κίνδυνο εκδήλωσης ΚΜ (303-305). Σε διάφορες μελέτες, παρατηρήθηκε η τάση οι ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας να έχουν υψηλότερα ποσοστά υποτροπής της ΚΜ (306-307). Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών συμφωνούν με τα αποτελέσματα της μελέτης μας, όπου φάνηκε συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και του κινδύνου υποτροπής της κοιλιακής μαρμαρυγής. Ωστόσο, δεν αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση.

Όπως αναλύθηκε εκτενώς, υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της αρτηριακής υπέρτασης και της κοιλιακής μαρμαρυγής. Μια αναδρομική μελέτη από την Κίνα ανέδειξε πως οι υπερτασικοί ασθενείς, είχαν υψηλότερο κίνδυνο για υποτροπή της ΚΜ συγκριτικά με τους νορμοτασικούς (308). Στην παρούσα μελέτη, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ αρτηριακής υπέρτασης και κοιλιακής μαρμαρυγής.

Μία μεγάλη μετα-ανάλυση έδειξε πτωχή συσχέτιση του όγκου του αριστερού κόλπου με τις υποτροπές ΚΜ, ωστόσο μετά από 10ετή παρακολούθηση ασθενών που είχαν υποβληθεί σε κατάλυση, η διάταση του αριστερού κόλπου ήταν ο μόνος προγνωστικός παράγοντας υποτροπής της ΚΜ, αναδεικνύοντας τον ρόλο της υποκείμενης κοιλιοπάθειας (314). Στην παρούσα μελέτη, ο αυξημένος όγκος του αριστερού κόλπου συσχετίστηκε με αυξημένο

κίνδυνο υποτροπής κολπικής μαρμαρυγής και μάλιστα, η αύξηση του όγκου κατά 1 μονάδα αύξανε τον κίνδυνο υποτροπής κατά 3%.

Επιπλέον, σε μια μεγάλη μετα-ανάλυση 7 μελετών κοόρτης φάνηκε, επιπροσθέτως, πως τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα, αποτελούσαν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για εκδήλωση ΚΜ (σχετικός κίνδυνος relative risk (RR)=1.92; 95% CI, 1.54, 2.40), ενώ αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο υποτροπής της ΚΜ (RR=2.07; 95% CI, 1.61, 2.67) (309). Στην παρούσα μελέτη, δεν είχαν μετρηθεί σε όλους τους ασθενείς τα επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα, οπότε και δεν συμπεριλήφθηκε στις ποσοτικές μεταβλητές.

Τα αποτελέσματα έδειξαν πως ένα υψηλότερο CHA2DS2VASc score σχετίζεται σημαντικά με υποτροπές των επεισοδίων κολπικής μαρμαρυγής. Λίγες μελέτες έχουν διερευνήσει την ύπαρξη ή μη αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ αυτού και του κινδύνου υποτροπής ΚΜ. Οι Hu και Lin ανακάλυψαν την ικανότητα του CHA2DS2VASc score να προβλέψει την υποτροπή της ΚΜ σε 69,530 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (310). Άλλη μία μελέτη από τον Kashani και τους συνεργάτες του, με 2385 ασθενείς ανέδειξε τη δυνατότητα του συγκεκριμένου score να προβλέπει την εμφάνιση ΚΜ μετεγχειρητικά (311). Οι παράγοντες κινδύνου του CHA2DS2VASc score αποτελούν επίσης παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη κολποπάθειας.

Τέλος, αναμέναμε πως η σπειρονολακτόνη, ως ένας αντι-ινωτικός παράγοντας, θα κατάφερνε να μειώσει τις υποτροπές της ΚΜ, αλλά δεν καταφέραμε να αποδείξουμε αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ των ανταγωνιστών της αλδοστερόνης και του κινδύνου υποτροπής. Ο ρόλος της σπειρονολακτόνης στην κολπική μαρμαρυγή δεν έχει μελετηθεί πλήρως. Ο Dabrowski με τους συνεργάτες του πέτυχαν την πρόληψη των υποτροπών ΚΜ με συγχορήγηση σπιρονολακτόνης και β-αναστολέα (312). Ο Tase με τους συνεργάτες του ανέλυσαν αναδρομικά 1008 ασθενείς, με παρόμοια κλινικά χαρακτηριστικά με τον δικό μας πληθυσμό, όπου απέδειξαν πως η χορήγηση σπιρονολακτόνης σε ασθενείς με ΚΜ κατάφερε να μειώσει τον κίνδυνο υποτροπής (313).

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Οι πιο σημαντικοί περιορισμοί της μελέτης μας αποτελούν η μονοκεντρική της φύση και το μεσαίου μεγέθους δείγμα πληθυσμού. Επίσης, ελάχιστοι ασθενείς

είχαν υποβληθεί σε κατάλυση κολπικής μαρμαρυγής (μόλις 14 από τους 1140), καθώς η μελέτη διεξήχθη την χρονολογία 2015-2018. Επιπροσθέτως, η προοπτική μας μελέτη περιλάμβανε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που είχαν νοσηλευθεί για καρδιακούς λόγους και όχι μόνο για κολπική μαρμαρυγή. Συνεπώς, λόγω των ανωτέρω, τα αποτελέσματα της μελέτης πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή, επειδή ο κίνδυνος λάθους αυξάνεται.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η κολπική μαρμαρυγή είναι μια ασθένεια, προοδευτικά εξελισσόμενη, με πολλές υποτροπές. Οι σημαντικότεροι παράγοντες υποτροπής επεισοδίων της κολπικής μαρμαρυγής αποτελούν η αυξημένη ηλικία, ο αυξημένος όγκος του αριστερού κόλπου καθώς και το υψηλό CHA₂DS₂-VASc score. Ωστόσο, ο κλινικός ιατρός δεν πρέπει να αγνοεί το γεγονός, πως η ΚΜ αποτελεί μια πάθηση με μεγάλη ετερογένεια, η οποία έχει αρκετούς παθοφυσιολογικούς και ηλεκτροφυσιολογικούς μηχανισμούς, και η πρόληψη των υποτροπών παραμένει μία πρόκληση.

ΠΡΟΛΗΨΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΗ Ή ΕΜΜΕΝΟΥΣΑ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η κολπική μαρμαρυγή είναι η πιο συχνή αρρυθμία στην κλινική πράξη, αποτελώντας συχνή αιτία θρομβοεμβολικού επεισοδίου, όπως ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, άλλης συστηματικής εμβολής, καρδιακής ανεπάρκειας, οδηγώντας αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα και υψηλά ποσοστά υποτροπών. Η ανεύρεση παραγόντων που προβλέπουν τις υποτροπές της κολπικής μαρμαρυγής, θα μπορούσε να βελτιώσει την ποιότητα ζωής των ασθενών και να μειώσει τις οικονομικές δαπάνες για την νοσηλεία τους.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν ο καθορισμός των παραγόντων που ευθύνονται για την υποτροπή των επεισοδίων της κολπικής μαρμαρυγής, σε ασθενείς με ιστορικό παροξυσμικής ή εμμένουσας ΚΜ

Υλικό και Μέθοδος: Σε αυτή την post-hoc ανάλυση της MISOAC-AF μελετήθηκαν αναδρομικά 414 διαδοχικοί ασθενείς με συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή, οι οποίοι είχαν εισαχθεί στην Καρδιολογική Κλινική για οποιοδήποτε λόγο. Αποκλείστηκαν οι ασθενείς με μόνιμη κολπική μαρμαρυγή και μελετήθηκαν μόνο οι ασθενείς με παροξυσμική ή εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή

Αποτελέσματα: Από 414 ασθενείς οι περισσότεροι ήταν άνδρες, μέσης ηλικίας 72,1 ετών, με μέσο δείκτη μάζας σώματος 28,2 kg/m² και μέσο χρόνο νοσηλείας τις 7 ημέρες. Από αυτούς, οι 40 εμφάνισαν υποτροπή της αρρυθμίας εντός ενός έτους. Μετά την μονοπαραγοντική ανάλυση, η αυξημένη ηλικία (HR 1.174, 95% CI: 0.996-1.086, p-value: 0,044), ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος (HR 1.07, 95% CI: 1.007-1.138, p-value: 0,029), ο αυξημένος όγκος του αριστερού κόλπου (HR 1.061, 95% CI: 0.951-1.171, p-value: <0,001), το ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης (HR 0.951, 95% CI: 0.9-1.086, p-value: 0,042), το αυξημένο CHADS₂VASc score (HR 1.190, 95% CI: 0.7676-1.086, p-value: 0,047) και η προσθήκη αντιαρρυθμικών στην αγωγή εξόδου (HR 1.951, 95% CI: 0.995-3.860, p-value: 0,052), αποτέλεσαν παράγοντες υποτροπής της κολπικής μαρμαρυγής. Ωστόσο, μετά την πολυπαραγοντική ανάλυση, στατιστική σημαντικότητα

διατήρησαν μόνο ο αυξημένος όγκος του αριστερού κόλπου (HR 1.036, 95% CI: 0.997-1.076, p-value: 0,022) και το υψηλό CHADS2VASc score (HR 1.054, 95% CI: 0.794-1.359, p-value: 0,039) .

Συμπεράσματα: Μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών με παροξυσμική ή εμμένουσα κοιλιακή μαρμαρυγή, οι παράγοντες που προβλέπουν την υποτροπή αυτής είναι ο αυξημένος όγκος του αριστερού κόλπου και το υψηλό CHADS2VASc score.

PREVENTION OF ATRIAL FIBRILLATION RECURRENCE IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL OR PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION

ABSTRACT

Introduction: Atrial Fibrillation (AF) is the most common, sustained, arrhythmia in clinical practice. AF is traditionally associated with thromboembolic events, especially ischemic stroke or transient ischemic attack (TIA), congestive heart failure and tachycardia-induced cardiomyopathy, resulting in increased morbidity and mortality. Discovering a way to predict the recurrence of AF in patients with paroxysmal/persistent AF may improve the quality of those patients' lives, preventing the above mentioned events, and may decrease hospital re-admissions and, consequently, health care costs.

Purpose: The aim of this current study was to assess those clinical factors that could predict AF recurrences, in patients with paroxysmal or persistent AF.

Methods: In this post-hoc analysis of the MISOAC-AF trial, consecutive patients with concomitant AF, being admitted to the Cardiology Department of a tertiary hospital for any reasons, were retrospectively analyzed. The only exclusion criteria was permanent AF. We tried to associate their baseline demographics, medical history, medication, laboratory and echocardiographic values with the endpoint value of this study, the AF recurrence.

Results: Out of 1140 AF patients, 414 fulfilling eligibility criteria were analyzed for a median follow-up of three years. They were mostly men, with a median age of 72.1 years, body mass index of 28.2kg/m² and median 7 days of hospitalization. Only 40 patients had AF recurrence during the first year of follow-up. From the univariate analysis, increased age (HR 1.174, 95% CI: 0.996-1.086, p-value: 0,044), increased left atrial volume (HR 1.061, 95% CI: 0.951-1.171, p-value: <0,001), reduced left ventricle ejection fraction HR 0.951, 95% CI: 0.9-1.086, p-value: 0,042), increased CHADS₂VASc score (HR 1.190, 95% CI: 0.7676-1.086, p-value: 0,047) and anti-arrhythmic drugs at discharge (HR 1.951, 95% CI: 0.995-3.860, p-value: 0,052) were associated with AF recurrence. However, after the multivariate analysis only increased left atrial volume (HR 1.036 95% CI: 0.997-1.076, p-value 0.022) and increased CHADS₂VASc score (HR

1.054 95% CI: 0.794-1.359, p-value: 0.039) were statistically significant factors for AF recurrence.

Conclusions: Among hospitalized patients with paroxysmal or persistent AF, the factors associated with AF recurrence, are increased left atrial volume and increased CHADS2VASc score.

Βιβλιογραφία

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):507. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):546-547. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 Oct 21;42(40):4194. PMID: 32860505.
2. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, Akar JG, Badhwar V, Brugada J, Camm J, Chen PS, Chen SA, Chung MK, Nielsen JC, Curtis AB, Davies DW, Day JD, d'Avila A, de Groot N, Di Biase L, Duytschaever M, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Ellinor PT, Ernst S, Fenelon G, Gerstenfeld EP, Haines DE, Haissaguerre M, Helm RH, Hylek E, Jackman WM, Jalife J, Kalman JM, Kautzner J, Kottkamp H, Kuck KH, Kumagai K, Lee R, Lewalter T, Lindsay BD, Macle L, Mansour M, Marchlinski FE, Michaud GF, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Okumura K, Packer D, Pokushalov E, Reynolds MR, Sanders P, Scanavacca M, Schilling R, Tondo C, Tsao HM, Verma A, Wilber DJ, Yamane T. 2017 HRS/ EHRA/ECAS/APHRs/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: executive summary. *Europace* 2018;20:157-208.
3. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'Flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL,

- Tsao CW, Turakhia MP, VanWagner LB, Wilkins JT, Wong SS, Virani SS, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e56e528.
4. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH Jr, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:837847.
 5. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, Witteman JC, Stricker BH, Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* 2013;34:27462751.
 6. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res* 2017;120:15011517.
 7. Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries, 1993-2007. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(1):85-93.
 8. Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(11):639-654.
 9. Dewland TA, Olgin JE, Vittinghoff E, Marcus GM. Incident atrial fibrillation among Asians, Hispanics, blacks, and whites. *Circulation* 2013;128:24702477.
 10. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res* 2017;120:15011517.
 11. Alonso A, Agarwal SK, Soliman EZ, Ambrose M, Chamberlain AM, Prineas RJ, Folsom AR. Incidence of atrial fibrillation in whites and African Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2009;158:1111117.
 12. Chao TF, Liu CJ, Tuan TC, Chen TJ, Hsieh MH, Lip GYH, Chen SA. Lifetime risks, projected numbers, and adverse outcomes in Asian patients with atrial

- fibrillation: a report from the Taiwan Nationwide AF Cohort Study. *Chest* 2018;153:453466.
13. Guo Y, Tian Y, Wang H, Si Q, Wang Y, Lip GYH. Prevalence, incidence, and life-time risk of atrial fibrillation in China: new insights into the global burden of atrial fibrillation. *Chest* 2015;147:109119.
 14. Di Carlo A, Bellino L, Consoli D, Mori F, Zaninelli A, Baldereschi M, Baldereschi M, Cattarinussi A, D'Alfonso MG, Gradia C, Sgherzi B, Pracucci G, Piccardi B, Polizzi B, Inzitari D, National Research Program: Progetto FAI. La Fibrillazione Atriale in Italia. Prevalence of atrial fibrillation in the Italian elderly population and projections from 2020 to 2060 for Italy and the European Union: the FAI Project. *Europace* 2019;21:14681475.
 15. Mou L, Norby FL, Chen LY, O'Neal WT, Lewis TT, Loehr LR, Soliman EZ, Alonso A. Lifetime risk of atrial fibrillation by race and socioeconomic status: ARIC study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;11:e006350.
 16. Magnani JW, Norby FL, Agarwal SK, et al. Racial differences in atrial fibrillation-related cardiovascular disease and mortality: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *JAMA Cardiol.* 2016;1(4):433-441.
 17. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J.* 2006;27(8):949-953.
 18. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042-1046.
 19. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njolstad I, Vartiainen E, Sans S, Pasterkamp G, Hughes M, Costanzo S, Donati MB, Jousilahti P, Linneberg A, Palosaari T, de Gaetano G, Bobak M, den Ruijter HM, Mathiesen E, Jorgensen T, Soderberg S, Kuulasmaa K, Zeller T, Iacoviello L, Salomaa V, Schnabel RB, BiomarCaRE Consortium. Sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors, and mortality in community cohorts: results from the BiomarCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation*

2017;136:15881597.

20. Staerk L, Wang B, Preis SR, Larson MG, Lubitz SA, Ellinor PT, McManus DD, Ko D, Weng LC, Lunetta KL, Frost L, Benjamin EJ, Trinquart L. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: a cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *BMJ*. 2018;361:k1453.
21. Rodriguez CJ, Soliman EZ, Alonso A, Swett K, Okin PM, Goff DC, Jr, Heckbert SR. Atrial fibrillation incidence and risk factors in relation to race-ethnicity and the population attributable fraction of atrial fibrillation risk factors: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Ann Epidemiol*. 2015;25:71–6. 76.e1.
22. Murphy NF, Simpson CR, Jhund PS, Stewart S, Kirkpatrick M, Chalmers J, MacIntyre K, McMurray JJ. A national survey of the prevalence, incidence, primary care burden and treatment of atrial fibrillation in Scotland. *Heart*. 2007;93:606–12.
23. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, Marian AJ, Iglesias A, Mont L, Brugada J, Girona J, Domingo A, Bachinski LL, Roberts R. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1997;336:905–11.
24. Ellinor PT, Shin JT, Moore RK, Yoerger DM, MacRae CA. Locus for atrial fibrillation maps to chromosome 6q14-16. *Circulation*. 2003;107:2880–3.
25. Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science*. 2003;299:251–4.
26. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB, Sr, Lloyd-Jones DM, Vasani RS, Wang TJ, Levy D, Wolf PA, Benjamin EJ. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *Jama*. 2004;291:2851–5.
27. Arnar DO, Thorvaldsson S, Manolio TA, Thorgeirsson G, Kristjansson K, Hakonarson H, Stefansson K. Familial aggregation of atrial fibrillation in Iceland. *Eur Heart J*. 2006;27:708–12.
28. Christophersen IE, Ellinor PT. Genetics of atrial fibrillation: from families to genomes. *J Hum Genet*. 2016;61:61–70.
29. Zellerhoff S, Pistulli R, Monnig G, et al. Atrial Arrhythmias in long-QT syndrome under daily life conditions: a nested case control study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:401–7.
30. Olson TM, Alekseev AE, Liu XK, Park S, Zingman LV, Bienengraeber M, Sattiraju S, Ballew JD, Jahangir A, Terzic A. Kv1.5 channelopathy due to

- KCNA5 loss-of-function mutation causes human atrial fibrillation. *Hum Mol Genet.* 2006;15:2185–91.
31. Li Q, Huang H, Liu G, Lam K, Rutberg J, Green MS, Birnie DH, Lemery R, Chahine M, Gollob MH. Gain-of-function mutation of Nav1.5 in atrial fibrillation enhances cellular excitability and lowers the threshold for action potential firing. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;380:132–7.
 32. Savio-Galimberti E, Weeke P, Muhammad R, et al. SCN10A/Nav1.8 modulation of peak and late sodium currents in patients with early onset atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2014;104:355–63.
 33. Gollob MH, Jones DL, Krahn AD, et al. Somatic mutations in the connexin 40 gene (GJA5) in atrial fibrillation. *The New England journal of medicine.* 2006;354:2677–88.
 34. Ellinor PT, Lunetta KL, Albert CM, et al. Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. *Nature genetics.* 2012;44:670–5.
 35. Tucker NR, Ellinor PT. Emerging directions in the genetics of atrial fibrillation. *Circulation research.* 2014;114:1469–82.
 36. Calvo N, Ramos P, Montserrat S, et al. Emerging risk factors and the dose-response relationship between physical activity and lone atrial fibrillation: a prospective case-control study. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology.* 2016;18:57–63.
 37. Mozaffarian D, Furberg CD, Psaty BM, Siscovick D. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation.* 2008;118:800–7.
 38. Diouf I, Magliano DJ, Carrington MJ, Stewart S, Shaw JE. Prevalence, incidence, risk factors and treatment of atrial fibrillation in Australia: The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle (AusDiab) longitudinal, population cohort study. *International journal of cardiology.* 2016;205:127–32.
 39. Andersen K, Farahmand B, Ahlbom A, Held C, Ljunghall S, Michaelsson K, Sundstrom J. Risk of arrhythmias in 52 755 long-distance cross-country skiers: a cohort study. *European heart journal.* 2013;34:3624–31.
 40. Mohanty S, Mohanty P, Tamaki M, Natale V, Gianni C, Trivedi C, Gokoglan Y, L DIB, Natale A. Differential Association of Exercise Intensity With Risk of

- Atrial Fibrillation in Men and Women: Evidence from a Meta-Analysis. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2016;27:1021–9.
41. Qureshi WT, Alirhayim Z, Blaha MJ, Juraschek SP, Keteyian SJ, Brawner CA, Al-Mallah MH. Cardiorespiratory Fitness and Risk of Incident Atrial Fibrillation: Results From the Henry Ford Exercise Testing (FIT) Project. *Circulation*. 2015;131:1827–34.
 42. Thorp AA, Owen N, Neuhaus M, Dunstan DW. Sedentary behaviors and subsequent health outcomes in adults a systematic review of longitudinal studies, 1996–2011. *Am J Prev Med*.
 43. Hu FB, Leitzmann MF, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rimm EB. Physical activity and television watching in relation to risk for type 2 diabetes mellitus in men. *Arch Intern Med*. 2001;161:1542–8.
 44. Moreno CR, Carvalho FA, Lorenzi C, Matuzaki LS, Prezotti S, Bighetti P, Louzada FM, Lorenzi Filho G. High risk for obstructive sleep apnea in truck drivers estimated by the Berlin questionnaire: prevalence and associated factors. *Chronobiol Int*. 2004;21:871–9.
 45. Allison MA, Jensky NE, Marshall SJ, Bertoni AG, Cushman M. Sedentary behavior and adiposity-associated inflammation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Prev Med*. 2012;42:8–13.
 46. Rienstra M, Sun JX, Magnani JW, Sinner MF, Lubitz SA, Sullivan LM, Ellinor PT, Benjamin EJ. White blood cell count and risk of incident atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study) *Am J Cardiol*. 2012;109:533–7.
 47. Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, et al. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000102.
 48. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, Duval S, Soliman EZ, Ambrose M, Eberly LE, Alonso A. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Heart rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2011;8:1160–6.
 49. Heeringa J, Kors JA, Hofman A, van Rooij FJ, Witteman JC. Cigarette smoking and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Am Heart J*. 2008;156:1163–9.
 50. Suzuki S, Otsuka T, Sagara K, et al. Association between smoking habits and the first-time appearance of atrial fibrillation in Japanese patients: Evidence

- from the Shinken Database. *Journal of cardiology*. 2015;66:73–9.
51. O'Neal WT, Qureshi WT, Judd SE, McClure LA, Cushman M, Howard VJ, Howard G, Soliman EZ. Environmental Tobacco Smoke and Atrial Fibrillation: The REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2015;57:1154–8.
 52. Dixit S, Pletcher MJ, Vittinghoff E, Imburgia K, Maguire C, Whitman IR, Glantz SA, Olgin JE, Marcus GM. Secondhand smoke and atrial fibrillation: Data from the Health eHeart Study. *Heart rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2016;13:3–9.
 53. Moliterno DJ, Willard JE, Lange RA, Negus BH, Boehrer JD, Glamann DB, Landau C, Rossen JD, Winniford MD, Hillis LD. Coronary-artery vasoconstriction induced by cocaine, cigarette smoking, or both. *N Engl J Med*. 1994;330:454–9.
 54. Levitzky YS, Guo CY, Rong J, Larson MG, Walter RE, Keaney JF, Jr, Sutherland PA, Vasani A, Lipinska I, Evans JC, Benjamin EJ. Relation of smoking status to a panel of inflammatory markers: the framingham offspring. *Atherosclerosis*. 2008;201:217–24.
 55. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J*. 2003;21:1012–6.
 56. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Sr, Wolf PA, Vasani RS, Benjamin EJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *Jama*. 2004;292:2471–7.
 57. Murphy NF, MacIntyre K, Stewart S, Hart CL, Hole D, McMurray JJ. Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15 000 middle-aged men and women (the Renfrew-Paisley study) *Eur Heart J*. 2006;27:96–106.
 58. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity—results of a meta-analysis. *American heart journal*. 2008;155:310–5.
 59. Tedrow UB, Conen D, Ridker PM, Cook NR, Koplan BA, Manson JE, Buring JE, Albert CM. The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation the WHS (women's health study) *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2319–27.

60. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:565–71.
61. Aronis KN, Wang N, Phillips CL, Benjamin EJ, Marcus GM, Newman AB, Rodondi N, Satterfield S, Harris TB, Magnani JW, Health ABCs Associations of obesity and body fat distribution with incident atrial fibrillation in the biracial health aging and body composition cohort of older adults. *Am Heart J.* 2015;170:498–505 e2.
62. Lauer MS, Anderson KM, Kannel WB, Levy D. The impact of obesity on left ventricular mass and geometry. The Framingham Heart Study. *Jama.* 1991;266:231–6.
63. Powell BD, Redfield MM, Bybee KA, Freeman WK, Rihal CS. Association of obesity with left ventricular remodeling and diastolic dysfunction in patients without coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2006;98:116–20.
64. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiological expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol.* 2002;90:1284–9.
65. Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ, Karon BL, Redfield MM. Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:87–92.
66. Abed HS, Samuel CS, Lau DH, et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2013;10:90–100.
67. Munger TM, Dong YX, Masaki M, et al. Electrophysiological and hemodynamic characteristics associated with obesity in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:851–60.
68. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *Jama.* 1994;271:840–4.
69. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation.* 1997;96:2455–61.
70. Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J*

Cardiol. 2011;108:56–62.

71. Dublin S, Glazer NL, Smith NL, Psaty BM, Lumley T, Wiggins KL, Page RL, Heckbert SR. Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation. *J Gen Intern Med.* 2010;25:853–8.
72. Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Meigs JB, Nesto RW, Wilson PW, Vasan RS. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003;107:448–54.
73. Anderson EJ, Kypson AP, Rodriguez E, Anderson CA, Lehr EJ, Neuffer PD. Substrate-specific derangements in mitochondrial metabolism and redox balance in the atrium of the type 2 diabetic human heart. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1891–8.
74. Kato T, Yamashita T, Sekiguchi A, Tsuneda T, Sagara K, Takamura M, Kaneko S, Aizawa T, Fu LT. AGEs-RAGE system mediates atrial structural remodeling in the diabetic rat. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19:415–20.
75. Kato T, Yamashita T, Sekiguchi A, Sagara K, Takamura M, Takata S, Kaneko S, Aizawa T, Fu LT. What are arrhythmogenic substrates in diabetic rat atria? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17:890–4.
76. Chao TF, Suenari K, Chang SL, Lin YJ, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Tai CT, Tsao HM, Li CH, Ueng KC, Wu TJ, Chen SA. Atrial substrate properties and outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation associated with diabetes mellitus or impaired fasting glucose. *Am J Cardiol.* 2010;106:1615–20.
77. Otake H, Suzuki H, Honda T, Maruyama Y. Influences of autonomic nervous system on atrial arrhythmogenic substrates and the incidence of atrial fibrillation in diabetic heart. *Int Heart J.* 2009;50:627–41.
78. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328:1230–5.
79. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *Jama.* 2003;290:1906–14.
80. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, Sahadevan J, Redline S. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *American journal of*

- respiratory and critical care medicine*. 2006;173:910–6.
81. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;107:2589–94.
 82. Ng CY, Liu T, Shehata M, Stevens S, Chugh SS, Wang X. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol*. 2011;108:47–51.
 83. Leuenberger U, Jacob E, Sweer L, Waravdekar N, Zwillich C, Sinoway L. Surges of muscle sympathetic nerve activity during obstructive apnea are linked to hypoxemia. *J Appl Physiol (1985)* 1995;79:581–8.
 84. Orban M, Bruce CJ, Pressman GS, Leinveber P, Romero-Corral A, Korinek J, Konecny T, Villarraga HR, Kara T, Caples SM, Somers VK. Dynamic changes of left ventricular performance and left atrial volume induced by the mueller maneuver in healthy young adults and implications for obstructive sleep apnea, atrial fibrillation, and heart failure. *Am J Cardiol*. 2008;102:1557–61.
 85. Ntalapascha M, Makris D, Kyparos A, Tsilioni I, Kostikas K, Gourgoulanis K, Kouretas D, Zakyntinos E. Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2013;17:549–55.
 86. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, Somers VK. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2002;105:2462–4.
 87. Linz D, Schotten U, Neuberger HR, Bohm M, Wirth K. Negative tracheal pressure during obstructive respiratory events promotes atrial fibrillation by vagal activation. *Heart Rhythm*. 2011;8:1436–43.
 88. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*. 1998;82:2N–9N.
 89. Grundvold I, Skretteberg PT, Liestol K, Erikssen G, Kjeldsen SE, Arnesen H, Erikssen J, Bodegard J. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-year follow-up study. *Hypertension*. 2012;59:198–204.
 90. Conen D, Tedrow UB, Koplan BA, Glynn RJ, Buring JE, Albert CM. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation*. 2009;119:2146–52.

91. Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015;386:154–62.
92. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994;89:724–30.
93. Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F, Carluccio E, Sardone MG, Porcellati C. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension*. 2003;41:218–23.
94. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR, Oh JK, Leibson C, Montgomery SC, Seward JB. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1636–44.
95. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*. 2017 Apr 28;120(9):1501-1517. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732. PMID: 28450367; PMCID: PMC5500874.
96. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659–66.
97. Hocini M, Ho SY, Kawara T, Linnenbank AC, Potse M, Shah D, Jais P, Janse MJ, Haissaguerre M, De Bakker JM. Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation. *Circulation*. 2002;105:2442–8.
98. Perez-Lugones A, McMahon JT, Ratliff NB, Saliba WI, Schweikert RA, Marrouche NF, Saad EB, Navia JL, McCarthy PM, Tchou P, Gillinov AM, Natale A. Evidence of specialized conduction cells in human pulmonary veins of patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:803–9.
99. El-Armouche A, Boknik P, Eschenhagen T, Carrier L, Knaut M, Ravens U, Dobrev D. Molecular determinants of altered Ca²⁺ handling in human chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2006;114:670–80.
100. Vest JA, Wehrens XH, Reiken SR, Lehnart SE, Dobrev D, Chandra P, Danilo P, Ravens U, Rosen MR, Marks AR. Defective cardiac ryanodine receptor

- regulation during atrial fibrillation. *Circulation*. 2005;111:2025–32.
101. Arora R, Verheule S, Scott L, Navarrete A, Katari V, Wilson E, Vaz D, Olgin JE. Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping. *Circulation*. 2003;107:1816–21.
 102. Schuessler RB, Grayson TM, Bromberg BI, Cox JL, Boineau JP. Cholinergically mediated tachyarrhythmias induced by a single extrastimulus in the isolated canine right atrium. *Circ Res*. 1992;71:1254–67.
 103. Mandapati R, Skanes A, Chen J, Berenfeld O, Jalife J. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*. 2000;101:194–9.
 104. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J*. 1959;58:59–70.
 105. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G, Salvati A, Dicandia C, Mazzone P, Santinelli V, Gulletta S, Chierchia S. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation*. 2000;102:2619–28.
 106. Miller JM, Kowal RC, Swarup V, et al. Initial independent outcomes from focal impulse and rotor modulation ablation for atrial fibrillation: multicenter FIRM registry. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25:921–9.
 107. Allesie MA, de Groot NM, Houben RP, Schotten U, Boersma E, Smeets JL, Crijns HJ. Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: longitudinal dissociation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:606–15.
 108. Eckstein J, Maesen B, Linz D, Zeemering S, van Hunnik A, Verheule S, Allesie M, Schotten U. Time course and mechanisms of endo-epicardial electrical dissociation during atrial fibrillation in the goat. *Cardiovasc Res*. 2011;89:816–24.
 109. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995;92:1954–68.
 110. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM. Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation*. 1995;91:1588–95.
 111. Fareh S, Villemaine C, Nattel S. Importance of refractoriness heterogeneity in

- the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced atrial electrical remodeling. *Circulation*. 1998;98:2202–9.
112. Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ. Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms. *Circulation*. 1996;94:2968–74.
113. Lubitz SA, Moser C, Sullivan L, et al. Atrial fibrillation patterns and risks of subsequent stroke, heart failure, or death in the community. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000126.
114. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, Klein GJ, Connolly SJ, Green M, Boone J, Sheldon R, Dorian P, Newman D. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J*. 2005;149:489–96.
115. Nieuwlaat R, Prins MH, Le Heuzey JY, Vardas PE, Aliot E, Santini M, Cobbe SM, Widdershoven JW, Baur LH, Levy S, Crijns HJ. Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2008;29:1181–9.
116. Veasey RA, Sugihara C, Sandhu K, Dhillon G, Freemantle N, Furniss SS, Sulke AN. The natural history of atrial fibrillation in patients with permanent pacemakers: is atrial fibrillation a progressive disease? *J Interv Card Electrophysiol*. 2015;44:23–30.
117. Saksena S, Hettrick DA, Koehler JL, Grammatico A, Padeletti L. Progression of paroxysmal atrial fibrillation to persistent atrial fibrillation in patients with bradyarrhythmias. *Am Heart J*. 2007;154:884–92.
118. Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015;386:154–62.
119. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation management in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-2962.
120. Boriani G, Diemberger I, Ziacchi M, Valzania C, Gardini B, Cimaglia P, Martignani C, Biffi M. AF burden is important fact or fiction? *Int J Clin Pract*. 2014;68:444–452.
121. Boriani G, Pettorelli D. Atrial fibrillation burden and atrial fibrillation type:

- clinical significance and impact on the risk of stroke and decision making for long-term anticoagulation. *Vascul Pharmacol* 2016;83:2635.
122. Charitos EI, Purerfellner H, Glotzer TV, Ziegler PD. Clinical classifications of atrial fibrillation poorly reflect its temporal persistence: insights from 1,195 patients continuously monitored with implantable devices. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2840-2848.
123. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Furie KL, Heidenreich PA, Murray KT, Shea JB, Tracy CM, Yancy CW. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2019;140:e125-e151.
124. Amerena J, Attia J, Bajorek B, Chan KH, Connell C, Freedman B, Ferguson C, Hall T, Haqqani H, Hendriks J, Hespe C, Hung J, Kalman JM, Sanders P, Worthington J, Yan TD, Zwar N. National Heart Foundation of Australia and the Cardiac Society of Australia and New Zealand: Australian Clinical Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation 2018. *Heart Lung Circ* 2018;27:1209-1266.
125. Steg PG, Alam S, Chiang CE, Gamra H, Goethals M, Inoue H, Krapf L, Lewalter T, Merioua I, Murin J, Naditch-Brule L, Ponikowski P, Rosenqvist M, SilvaCardoso J, Zharinov O, Brette S, Neill JO; Realise AF investigators. Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF cross-sectional international registry. *Heart* 2012;98:195-201.
126. Blum S, Muff C, Aeschbacher S, Ammann P, Erne P, Moschovitis G, Di Valentino M, Shah D, Schlapfer J, Fischer A, Merkel T, Kuhne M, Sticherling C, Osswald S, Conen D. Prospective assessment of sex-related differences in symptom status and health perception among patients with atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005401.
127. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, Tijssen JGP, Smit MD, Brugemann J, Geelhoed B, Tieleman RG, Hillege HL, Tukkier R, Van Veldhuisen DJ, Crijns H, Van Gelder IC, for the RACE 3 Investigators. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J*

2018;39:2987-2996

128. Siontis KC, Gersh BJ, Killian JM, Noseworthy PA, McCabe P, Weston SA, Roger VL, Chamberlain AM. Typical, atypical, and asymptomatic presentations of new-onset atrial fibrillation in the community: characteristics and prognostic implications. *Heart Rhythm* 2016;13:1418-1424.
129. McAllen PM, Marshall J. Cardiac dysrhythmia and transient cerebral ischaemic attacks. *Lancet (London, England)* 1973;1:1212-4.
130. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-8.
131. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996;27:1760-4.
132. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S, Bailleul C, Morillo CA, Carlson M, Themeles E, Kaufman ES, Hohnloser SH. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2012;366:120-9.
133. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1994;154:1449-57.
134. Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke*. 1999;30:1223-9.
135. Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 1996;27:1765-9.
136. Kneller J, Sun H, Leblanc N, Nattel S. Remodeling of Ca(2+)-handling by atrial tachycardia: evidence for a role in loss of rate-adaptation. *Cardiovasc Res*. 2002;54:416-26.
137. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Mullin CM, Sick P, Investigators PA Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2009;374:534-42.
138. Wolf PA, Kannel WB, McGee DL, Meeks SL, Bharucha NE, McNamara PM. Duration of atrial fibrillation and imminence of stroke: the Framingham study.

- Stroke*. 1983;14:664–7.
139. Kalantarian S, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation—in response. *Ann Intern Med*. 2013;158:849.
 140. Kwok CS, Loke YK, Hale R, Potter JF, Myint PK. Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011;76:914–22.
 141. Satizabal C, Beiser AS, Seshadri S. Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 2016;375:93–4.
 142. Dublin S, Anderson ML, Haneuse SJ, Heckbert SR, Crane PK, Breitner JC, McCormick W, Bowen JD, Teri L, McCurry SM, Larson EB. Atrial fibrillation and risk of dementia: a prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:1369–75.
 143. Santangeli P, Di Biase L, Bai R, Mohanty S, Pump A, Cereceda Brantes M, Horton R, Burkhardt JD, Lakkireddy D, Reddy YM, Casella M, Dello Russo A, Tondo C, Natale A. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2012;9:1761–8.
 144. Hara M, Ooie T, Yufu K, Tsunematsu Y, Kusakabe T, Ooga M, Saikawa T, Sakata T. Silent cortical strokes associated with atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 1995;18:573-4.
 145. Lavy S, Stern S, Melamed E, Cooper G, Keren A, Levy P. Effect of chronic atrial fibrillation on regional cerebral blood flow. *Stroke*. 1980;11:35–8.
 146. Petersen P, Kastrup J, Videbaek R, Boysen G. Cerebral blood flow before and after cardioversion of atrial fibrillation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1989;9:422–5.
 147. de Bruijn RF, Heeringa J, Wolters FJ, Franco OH, Stricker BH, Hofman A, Koudstaal PJ, Ikram MA. Association Between Atrial Fibrillation and Dementia in the General Population. *JAMA Neurol*. 2015;72:1288–94.
 148. Phillips E, Levine SA. Auricular fibrillation without other evidence of heart disease; a cause of reversible heart failure. *Am J Med*. 1949;7:478–89.
 149. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, D'Agostino RB, Murabito JM, Kannel WB, Benjamin EJ. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107:2920–5.
 150. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of

- atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation*. 1991;84:40–8.
151. Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, Fletcher RD, Farrell L, Cohn JN. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT Studies. The V HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993;87:VI102–10.
 152. Camm AJ, Savelieva I. Atrial fibrillation: advances and perspectives. *Lead Article*. 1912;13:183.
 153. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994;89:724–30.
 154. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR, Oh JK, Leibson C, Montgomery SC, Seward JB. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1636–44.
 155. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA, Ellinor PT, Cheng S, Vasan RS, Lee DS, Wang TJ, Levy D, Benjamin EJ, Ho JE. Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 2016;133:484–92.
 156. Healey JS, Oldgren J, Ezekowitz M, et al. Occurrence of death and stroke in patients in 47 countries 1 year after presenting with atrial fibrillation: a cohort study. *Lancet*. 2016;388:1161–9.
 157. Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, Kirchhof P, Lip GY. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic review and meta analysis of death and adverse outcomes. *Int J Cardiol*. 2016;203:660–6.
 158. Li D, Melnyk P, Feng J, Wang Z, Petrecca K, Shrier A, Nattel S. Effects of experimental heart failure on atrial cellular and ionic electrophysiology. *Circulation*. 2000;101:2631–8.
 159. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1983;106:389–96.
 160. Violi F, Soliman EZ, Pignatelli P, Pastori D. Atrial Fibrillation and Myocardial Infarction: A Systematic Review and Appraisal of Pathophysiologic

- Mechanisms. *J Am Heart Assoc.* 2016;5
161. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, Khodneva Y, Dawood FZ, Zakai NA, Thacker EL, Judd S, Howard VJ, Howard G, Herrington DM, Cushman M. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern Med.* 2014;174:107–14.
162. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Seward JB, Iwasaka T, Tsang TS. Coronary ischemic events after first atrial fibrillation: risk and survival. *Am J Med.* 2007;120:357–63.
163. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998;98:946–52.
164. Oduyayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta analysis. *Bmj.* 2016;354:i4482.
165. Pisters R, Lane DA, Marin F, Camm AJ, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation. *Circ J* 2012;76:2289–2304.
166. Szymanski FM, Lip GY, Filipiak KJ, Platek AE, Hryniewicz-Szymanska A, Opolski G. Stroke risk factors beyond the CHA(2)DS(2)-VASc score: can we improve our identification of 'high stroke risk' patients with atrial fibrillation? *Am J Cardiol.* 2015;116:1781–1788.
167. Boriani G, Proietti M, Laroche C, Fauchier L, Marin F, Nabauer M, Potpara T, Dan GA, Kalarus Z, Diemberger I, Tavazzi L, Maggioni AP, Lip GYH; EORP-AF Long-Term General Registry Investigators Steering Committee (National Coordinators). Contemporary stroke prevention strategies in 11 096 European patients with atrial fibrillation: a report from the EURObservational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) long-term general registry. *Europace* 2018;20:747757.
168. Allan V, Honarbakhsh S, Casas JP, Wallace J, Hunter R, Schilling R, Perel P, Morley K, Banerjee A, Hemingway H. Are cardiovascular risk factors also associated with the incidence of atrial fibrillation? A systematic review and field synopsis of 23 factors in 32 population-based cohorts of 20 million participants. *Thromb Haemost* 2017;117:837–850.
169. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk

stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263-272.

170. Killu AM, Granger CB, Gersh BJ. Risk stratification for stroke in atrial fibrillation: a critique. *Eur Heart J* 2019;40:1294-1302.
171. Alkhouli M, Friedman PA. Ischemic stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:3050-3065.
172. Wu VC, Wu M, Aboyans V, Chang SH, Chen SW, Chen MC, Wang CL, Hsieh IC, Chu PH, Lin YS. Female sex as a risk factor for ischaemic stroke varies with age in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2020;106:534-540.
173. Tomasdottir M, Friberg L, Hijazi Z, Lindback J, Oldgren J. Risk of ischemic stroke and utility of CHA2DS2-VASc score in women and men with atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2019;42:1003-1009.
174. Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, Lip GY. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ* 2012;344:e3522.
175. Overvad TF, Potpara TS, Nielsen PB. Stroke risk stratification: CHA2DS2-VA or CHA2DS2-VASc? *Heart Lung Circ* 2019;28:e14-e15.
176. Nielsen PB, Overvad TF. Female sex as a risk modifier for stroke risk in atrial fibrillation: using CHA2DS2-VASc versus CHA2DS2-VA for stroke risk stratification in atrial fibrillation: a note of caution. *Thromb Haemost* 2020. doi: 10.1055/s-0040-1710014. Epub ahead of print.
177. Marzona I, Proietti M, Farcomeni A, Romiti GF, Romanazzi I, Raparelli V, Basili S, Lip GYH, Nobile A, Roncaglioni MC. Sex differences in stroke and major adverse clinical events in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 993,600 patients. *Int J Cardiol* 2018;269:182-191.
178. Vinereanu D, Lopes RD, Mulder H, Gersh BJ, Hanna M, de Barros ESPGM, Atar D, Wallentin L, Granger CB, Alexander JH; ARISTOTLE Investigators. Echocardiographic risk factors for stroke and outcomes in patients with atrial fibrillation anticoagulated with apixaban or warfarin. *Stroke* 2017;48:3266

3273.

179. Atrial Fibrillation Investigators. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials. *Arch Intern Med* 1998;158:1316-1320.
180. Friberg L, Benson L, Lip GY. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J* 2015;36:297306.
181. Bassand JP, Accetta G, Al Mahmeed W, Corbalan R, Eikelboom J, Fitzmaurice DA, Fox KAA, Gao H, Goldhaber SZ, Goto S, Haas S, Kayani G, Pieper K, Turpie AGG, van Eickels M, Verheugt FWA, Kakkar AK; GARFIELD-AF Investigators. Risk factors for death, stroke, and bleeding in 28,628 patients from the GARFIELD-AF registry: rationale for comprehensive management of atrial fibrillation. *PLoS One* 2018;13:e0191592.
182. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjoth F, Overvad K, Lip GY, Larsen TB. Body mass index and adverse events in patients with incident atrial fibrillation. *Am J Med* 2013;126:640.e9-17.
183. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Wallentin L. Application of biomarkers for risk stratification in patients with atrial fibrillation. *Clin Chem* 2017;63:152164.
184. Lip GY, Lane D, Van Walraven C, Hart RG. Additive role of plasma von Willebrand factor levels to clinical factors for risk stratification of patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2006;37:2294-2300.
185. Fox KAA, Lucas JE, Pieper KS, Bassand JP, Camm AJ, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, Haas S, Hacke W, Kayani G, Oto A, Mantovani LG, Misselwitz F, Piccini JP, Turpie AGG, Verheugt FWA, Kakkar AK; GARFIELD-AF Investigators. Improved risk stratification of patients with atrial fibrillation: an integrated GARFIELD-AF tool for the prediction of mortality, stroke and bleed in patients with and without anticoagulation. *BMJ Open* 2017;7:e017157.
186. Zhu W, Fu L, Ding Y, Huang L, Xu Z, Hu J, Hong K. Meta-analysis of ATRIA versus CHA2DS2-VASc for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2017;227:436442.
187. Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, Fang MC, Pomernacki NK, Udaltsova N,

- Reynolds K, Go AS. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: the ATRIA study stroke risk score. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000250.
188. Graves KG, May HT, Knowlton KU, Muhlestein JB, Jacobs V, Lappe DL, Anderson JL, Horne BD, Bunch TJ. Improving CHA2DS2-VASc stratification of non-fatal stroke and mortality risk using the Intermountain Mortality Risk Score among patients with atrial fibrillation. *Open Heart* 2018;5:e000907.
189. Hijazi Z, Lindback J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek EM, Lopes RD, Oldgren J, Siegbahn A, Stewart RA, White HD, Granger CB, Wallentin L; ARISTOTLE and STABILITY Investigators. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37:1582-90.
190. Hijazi Z, Lindahl B, Oldgren J, Andersson U, Lindback J, Granger CB, Alexander JH, Gersh BJ, Hanna M, Harjola VP, Hylek EM, Lopes RD, Siegbahn A, Wallentin L. Repeated measurements of cardiac biomarkers in atrial fibrillation and validation of the ABC stroke score over time. *J Am Heart Assoc* 2017;6.
191. Berg DD, Ruff CT, Jarolim P, Giugliano RP, Nordio F, Lanz HJ, Mercuri MF, Antman EM, Braunwald E, Morrow DA. Performance of the ABC scores for assessing the risk of stroke or systemic embolism and bleeding in patients with atrial fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Circulation* 2019;139:760-771.
192. Rivera-Caravaca JM, Roldan V, Esteve-Pastor MA, Valdes M, Vicente V, Lip GYH, Marin F. Long-term stroke risk prediction in patients with atrial fibrillation: comparison of the ABC Stroke and CHA2DS2-VASc scores. *J Am Heart Assoc* 2017;6: pii: JAHA.117.006490. doi: 10.1161/JAHA.117.006490.
193. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldan V, Vicente V, Valdes M, Marin F, Lip GY. Long-term bleeding risk prediction in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of the HAS-BLED and ABC-Bleeding risk scores. *Thromb Haemost* 2017;117:1848-1855.
194. Shin SY, Han SJ, Kim JS, Im SI, Shim J, Ahn J, Lee EM, Park YM, Kim JH, Lip GYH, Lim HE. Identification of markers associated with development of

- stroke in . 'clinically low-risk' atrial fibrillation patients. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012697.
195. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, Radford MJ. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006;151:713719.
196. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:10931100.
197. Thomas MR, Lip GY. Novel risk markers and risk assessments for cardiovascular disease. *Circ Res* 2017;120:133149.
198. Khan AA, Lip GYH. The prothrombotic state in atrial fibrillation: pathophysiological and management implications. *Cardiovasc Res* 2019;115:3145.
199. Ban N, Siegfried CJ, Lin JB, Shui YB, Sein J, Pita-Thomas W, Sene A, Santeford A, Gordon M, Lamb R, Dong Z, Kelly SC, Cavalli V, Yoshino J, Apte RS. GDF15 is elevated in mice following retinal ganglion cell death and in glaucoma patients. *JCI Insight* 2017;2:pil: 91455. doi: 10.1172/jci.insight.91455.
200. Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Held C, Hylek EM, Lopes RD, Siegbahn A, Yusuf S, Granger CB, Wallentin L; ARISTOTLE and RE-LY Investigators. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet* 2016;387:23022311.
201. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldan V, Vicente V, Valdes M, Marin F, Lip GYH. Long-term bleeding risk prediction in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of the HAS-BLED and ABC-Bleeding risk scores. The Murcia Atrial Fibrillation Project. *Thromb Haemost* 2017;117:18481858.
202. Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Liao JN, Chung FP, Chen TJ, Chen SA. Incident risk factors and major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulants: a comparison of

- baseline, follow-up and Delta HAS-BLED scores with an approach focused on modifiable bleeding risk factors. *Thromb Haemost* 2018;118:768777.
203. Lip GY, Lane DA. Bleeding risk assessment in atrial fibrillation: observations on the use and misuse of bleeding risk scores. *J Thromb Haemost* . 2016;14:17111714.
204. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* . 2007;146:857867.
205. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Baigent C, Huber K, Jespersen J, Kristensen SD, Lip GY, Morais J, Rasmussen LH, Siegbahn A, Verheugt FW, Weitz JI. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC working group on thrombosis Task Force on anticoagulants in heart disease. *Thromb Haemost* 2013;110:1087 1107.
206. Sjalander S, Sjogren V, Renlund H, Norrving B, Sjalander A. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban vs. high TTR warfarin in atrial fibrillation. *Thromb Res* . 2018;167:113 118.
207. Amin A, Deitelzweig S, Jing Y, Makenbaeva D, Wiederkehr D, Lin J, Graham J. Estimation of the impact of warfarin's time-in-therapeutic range on stroke and major bleeding rates and its influence on the medical cost avoidance associated with novel oral anticoagulant use-learnings from ARISTOTLE, ROCKET-AF, and RE-LY trials. *J Thromb Thrombolysis* 2014;38:150 159.
208. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139 1151.
209. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883 891.

210. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
211. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzylo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-2104.
212. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-962.
213. Ingrasciotta Y, Crisafulli S, Pizzimenti V, Marciano I, Mancuso A, Ando G, Corrao S, Capranzano P, Trifiro G. Pharmacokinetics of new oral anticoagulants: implications for use in routine care. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018;14:10571069.
214. Chao TF, Liu CJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Liao JN, Chung FP, Chen TJ, Lip GYH, Chen SA. Oral anticoagulation in very elderly patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Circulation* 2018;138:3747.
215. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Halperin JL, Holmes D; PROTECT AF Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-year follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) trial. *Circulation* 2013;127:720-729.
216. Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, Huber K, Reddy VY. Prospective randomized evaluation of the Watchman left atrial

- appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:112.
217. Holmes DR, Jr., Doshi SK, Kar S, Price MJ, Sanchez JM, Sievert H, Valderrabano M, Reddy VY. Left atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: a patient-level meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2614-2623.
218. Reddy VY, Mobius-Winkler S, Miller MA, Neuzil P, Schuler G, Wiebe J, Sick P, Sievert H. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2551-2556.
219. Boersma LV, Schmidt B, Betts TR, Sievert H, Tamburino C, Teiger E, Pokushalov E, Kische S, Schmitz T, Stein KM, Bergmann MW, on behalf of the EWOLUTION investigators. Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry. *Eur Heart J* 2016;37:2465-2474.
220. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, Crowley MJ, Dupre ME, Kong DF, Lopes RD, Povsic TJ, Raju SS, Shah B, Kosinski AS, McBroom AJ, Sanders GD. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med* 2014;160:760-773.
221. Nikolaidou T, Channer KS. Chronic atrial fibrillation: a systematic review of medical heart rate control management. *Postgrad Med J* 2009;85:303-312.
222. Groenveld HF, Crijns HJ, Van den Berg MP, Van Sonderen E, Alings AM, Tijssen JG, Hillege HL, Tuininga YS, Van Veldhuisen DJ, Ranchar AV, Van Gelder IC; RACE II Investigators. The effect of rate control on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1795-1803.
223. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP; RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*

2010;362:1363-1373.

224. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, Cooper HA, Olshansky B, Hagens VE, Crijns HJ; RACE and AFFIRM Investigators. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace* 2006;8:935-942.
225. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD, Jr., Raisch DW, Ezekowitz MD; Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial Investigators. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;352:1861-1872.
226. Capucci A, Piangerelli L, Ricciotti J, Gabrielli D, Guerra F. Flecainide-metoprolol combination reduces atrial fibrillation clinical recurrences and improves tolerability at 1-year follow-up in persistent symptomatic atrial fibrillation. *Europace* 2016;18:1698-1704.
227. Ecker V, Knoery C, Rushworth G, Rudd I, Ortner A, Begley D, Leslie SJ. A review of factors associated with maintenance of sinus rhythm after elective electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2018;41:862-870.
228. Siontis KC, Ioannidis JPA, Katriotis GD, Noseworthy PA, Packer DL, Hummel JD, Jais P, Krittayaphong R, Mont L, Morillo CA, Nielsen JC, Oral H, Pappone C, Santinelli V, Weerasooriya R, Wilber DJ, Gersh BJ, Josephson ME, Katriotis DG. Radiofrequency ablation versus antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: meta-analysis of quality of life, morbidity, and mortality. *JACC Clin Electrophysiol* 2016;2:170-180.
229. Bayes de Luna A, Platonov P, Cosio FG, Cygankiewicz I, Pastore C, Baranowski R, Bayes Genis A, Guindo J, Vinolas X, Garcia-Niebla J, Barbosa R, Stern S, Spodick D. Interatrial blocks. A separate entity from left atrial enlargement: a consensus report. *J Electrocardiol* 2012;45:445-451.
230. Zhang YY, Qiu C, Davis PJ, Jhaveri M, Prystowsky EN, Kowey P, Weintraub WS. Predictors of progression of recently diagnosed atrial fibrillation in Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation (RecordAF) United States cohort. *Am J Cardiol* 2013;112:798-804.
231. Bunch TJ, May HT, Bair TL, Johnson DL, Weiss JP, Crandall BG, Osborn JS, Anderson JL, Muhlestein JB, Lappe DL, Day JD. Increasing time between first

- diagnosis of atrial fibrillation and catheter ablation adversely affects long-term outcomes. *Heart Rhythm* 2013;10:1257-1262.
232. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, Fetsch T, van Gelder IC, Haase D, Haegeli LM, Hamann F, Heidbüchel H, Hindricks G, Kautzner J, Kuck KH, Mont L, Ng GA, Rekosz J, Schoen N, Schotten U, Suling A, Taggeselle J, Themistoclakis S, Vettorazzi E, Vardas P, Wegscheider K, Willems S, Crijns HJGM, Breithardt G; EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020 Oct 1;383(14):1305-1316. doi: 10.1056/NEJMoa2019422. Epub 2020 Aug 29. PMID: 32865375.
233. Um KJ, McIntyre WF, Healey JS, Mendoza PA, Koziarz A, Amit G, Chu VA, Whitlock RP, Belley-Cote EP. Pre- and post-treatment with amiodarone for elective electrical cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2019;21:856-863.
234. Pluymaekers N, Dudink E, Luermans J, Meeder JG, Lenderink T, Widdershoven J, Bucx JJJ, Rienstra M, Kamp O, Van Opstal JM, Alings M, Oomen A, Kirchhof CJ, Van Dijk VF, Ramanna H, Liem A, Dekker LR, Essers BAB, Tijssen JGP, Van Gelder IC, Crijns H; RACE ACWAS Investigators. Early or delayed cardioversion in recent-onset atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380:1499-1508.
235. Pokorney SD, Kim S, Thomas L, Fonarow GC, Kowey PR, Gersh BJ, Mahaffey KW, Peterson ED, Piccini JP; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation Investigators. Cardioversion and subsequent quality of life and natural history of atrial fibrillation. *Am Heart J* 2017;185:5966.
236. Sandhu RK, Smigorowsky M, Lockwood E, Savu A, Kaul P, McAlister FA. Impact of electrical cardioversion on quality of life for the treatment of atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2017;33:450-455.
237. Toufan M, Kazemi B, Molazadeh N. The significance of the left atrial volume index in prediction of atrial fibrillation recurrence after electrical cardioversion. *J Cardiovasc Thorac Res* 2017;9:5459.
238. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, Maggioni A, Tavazzi L, Vardas P, Anselme F, Inama G, Jais P, Kalarus Z, Kautzner J, Lewalter T, Mairesse G, Perez-

- Villacastin J, Riahi S, Taborsky M, Theodorakis G, Trines S; Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study Investigators. ESC- EURObservational Research Programme: the Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study, conducted by the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012;14:1094-1103.
239. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, Irwin JM, Champagne J, Guerra PG, Dubuc M, Reddy V, Nelson L, Holcomb RG, Lehmann JW, Ruskin JN; STOP AF Cryoablation Investigators. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1713-1723.
240. Mayeux R. Biomarkers: potential uses and limitations. *NeuroRx*. 2004 Apr;1(2):182-8. doi: 10.1602/neurorx.1.2.182. PMID: 15717018; PMCID: PMC534923.
241. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*. 2010 Nov;5(6):463-6. doi: 10.1097/COH.0b013e32833ed177. PMID: 20978388; PMCID: PMC3078627.
242. Patil H, Vaidya O, Bogart D. A review of causes and systemic approach to cardiac troponin elevation. *Clin Cardiol*. 2011 Dec;34(12):723-8. doi: 10.1002/clc.20983. Epub 2011 Nov 28. PMID: 22120679; PMCID: PMC6652696.
243. Rasmussen M, Jin JP. Troponin Variants as Markers of Skeletal Muscle Health and Diseases. *Front Physiol*. 2021;12:747214.
244. Brotto MA, Biesiadecki BJ, Brotto LS, Nosek TM, Jin JP. Coupled expression of troponin T and troponin I isoforms in single skeletal muscle fibers correlates with contractility. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2006 Feb;290(2):C567-76.
245. Wei B, Jin JP. TNNT1, TNNT2, and TNNT3: Isoform genes, regulation, and structure function relationships. *Gene*. 2016 May 10;582(1):1-13.
246. Adams JE III, Bodor GS, Dávila-Román VG, et al. Cardiac troponin I: a marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation*. 1993;88:101-106.
247. Needham DM, Shufelt KA, Tomlinson G, et al. Troponin I and T levels in renal failure patients without acute coronary syndrome: a systematic review of the literature. *Can J Cardiol*. 2004;12:1212-1218
248. Garg P, Morris P, Fazlanie AL, Vijayan S, Dancso B, Dastidar AG, Plein S, Mueller C, Haaf P. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from

- history to high-sensitivity cardiac troponin. *Intern Emerg Med*. 2017 Mar;12(2):147-155.
249. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD., Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018 Nov 13;138(20):e618-e651.
250. Tanindi A, Cemri M. Troponin elevation in conditions other than acute coronary syndromes. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:597-603.
251. Masri W, Le Guillou E, Hamdi E, Ghazal K, Lebigot E, Cosson C, Cynober FB, Therond P. Troponin elevation in other conditions than acute coronary syndromes. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2017 Aug 01;75(4):411-419.
252. Yeo KK, Cruz L, Hong R. Tachycardia-induced elevations in cardiac troponin in the absence of coronary artery disease. *Hawaii Med J*. 2006 Mar;65(3):86-7.
253. Altmann DR, Korte W, Maeder MT, Fehr T, Haager P, Rickli H, Kleger GR, Rodriguez R, Ammann P. Elevated cardiac troponin I in sepsis and septic shock: no evidence for thrombus associated myocardial necrosis. *PLoS One*. 2010 Feb 03;5(2):e9017.
254. Lippi G, Buonocore R, Mitaritunno M, Cervellin G. Cardiac Troponin I is Increased in Patients with Polytrauma and Chest or Head Trauma. Results of A Retrospective Case-Control Study. *J Med Biochem*. 2016 Sep;35(3):275-281.
255. Mahmood I, El-Menyar A, Dabdoob W, Abdulrahman Y, Siddiqui T, Atique S, Arumugam SK, Latifi R, Al-Thani H. Troponin T in Patients with Traumatic Chest Injuries with and without Cardiac Involvement: Insights from an Observational Study. *N Am J Med Sci*. 2016 Jan;8(1):17-24.
256. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, Friedrich MG, Klingel K, Lehtonen J, Moslehi JJ, Pedrotti P, Rimoldi OE, Schultheiss HP, Tschöpe C, Cooper LT, Camici PG. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. *Circ Heart Fail*. 2020 Nov;13(11):e007405.
257. Dous GV, Grigos AC, Grodman R. Elevated troponin in patients with acute

- stroke - Is it a true heart attack? *Egypt Heart J.* 2017 Sep;69(3):165-170.
258. Etgen T, Baum H, Sander K, Sander D. Cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in acute ischemic stroke do not relate to clinical prognosis. *Stroke.* 2005 Feb;36(2):270-5.
259. Kraus D, von Jeinsen B, Tzikas S, Palapies L, Zeller T, Bickel C, Fette G, Lackner KJ, Drechsler C, Neumann JT, Baldus S, Blankenberg S, Münzel T, Wanner C, Zeiher AM, Keller T. Cardiac Troponins for the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction in Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc.* 2018 Oct 02;7(19):e008032.
260. Kraus D, von Jeinsen B, Tzikas S, Palapies L, Zeller T, Bickel C, Fette G, Lackner KJ, Drechsler C, Neumann JT, Baldus S, Blankenberg S, Münzel T, Wanner C, Zeiher AM, Keller T. Cardiac Troponins for the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction in Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc.* 2018 Oct 02;7(19):e008032.
261. Korff S, Katus HA, Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart.* 2006 Jul;92(7):987-93.
262. Ardhiyanto P, Yuniadi Y. Biomarkers of Atrial Fibrillation: Which One Is a True Marker? *Cardiol Res Pract.* 2019 Apr 1;2019:8302326. doi: 10.1155/2019/8302326. PMID: 31061732; PMCID: PMC6466952.
263. A. Alghamry, J. Hanna, A. Pelecanos et al., "Predictors of significant coronary artery disease in atrial fibrillation: are cardiac troponins a useful measure," *International Journal of Cardiology*, vol. 223, pp. 744–749, 2016.
264. A. S. Parwani, L.-H. Boldt, M. Huemer et al., "Atrial fibrillation-induced cardiac troponin I release," *International Journal of Cardiology*, vol. 168, no. 3, pp. 2734–2737, 2013.
265. J. Thelin and O. Melander, "Dynamic high-sensitivity troponin elevations in atrial fibrillation patients might not be associated with significant coronary artery disease," *BMC Cardiovascular Disorder*, vol. 17, no. 1, p. 169, 2017.
266. Niederdöckl J, Simon A, Schnaubelt S, Schuetz N, Laggner R, Sulzgruber P, Spiel AO, Herkner H, Laggner AN, Domanovits H. Cardiac biomarkers predict mortality in emergency patients presenting with atrial fibrillation. *Heart.* 2019 Mar;105(6):482-488. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313145. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30415208; PMCID: PMC6580776.
267. Hijazi Z, Oldgren J, andersson U, *et al.* cardiac biomarkers are associated

- with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation: a randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (re-LY) substudy. *Circulation* 2012;125:1605–16.
268. naffaa Me, nasser r, Manassa e, *et al.* cardiac troponin-i as a predictor of mortality in patients with first episode acute atrial fibrillation. *QJM* 2017;110:507–11.
269. Hijazi Z, Oldgren J, siegbahn a, *et al.* Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *Eur Heart J* 2013;34:1475–80.
270. Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, Scheffold T, Diederich KW, Vinar G, Noe A, Matern G, Kuebler W. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1991 Mar;83(3):902-12. doi: 10.1161/01.cir.83.3.902. PMID: 1999039.
271. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, Bassetti S, Balmelli C, Winkler K, Kurz S, Stelzig C, Freese M, Drexler B, Haaf P, Zellweger C, Osswald S, Mueller C. Introduction of high sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med*. 2012 Dec;125(12):1205-1213.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.07.015. PMID: 23164485.
272. Latini R, Masson S, Anand IS, Missov E, Carlson M, Vago T, Angelici L, Barlera S, Parrinello G, Maggioni AP, Tognoni G, Cohn JN. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin t in patients with stable chronic heart failure. *Circulation*. 2007;116:1242-1249.
273. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, Tjora S, Domanski MJ, Gersh BJ, Rouleau JL, Pfeffer MA, Braunwald E. A sensitive cardiac troponin t assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;361:2538-2547.
274. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, Andersson U, Alexander JH, Atar D, Gersh BJ, Hanna M, Harjola VP, Horowitz JD, Husted S, Hylek EM, Lopes RD, McMurray JJ, Granger CB; ARISTOTLE Investigators. High-sensitivity troponin T and risk stratification in patients with atrial fibrillation during treatment with apixaban or warfarin. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jan 7-14;63(1):52-61. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.093. Epub 2013 Sep 19. PMID: 24055845.
275. Hijazi Z, Lindahl B, Oldgren J, Andersson U, Lindbaˆck J, Granger CB,

- Alexander JH, Gersh BJ, Hanna M, Harjola V-P, Hylek EM, Lopes RD, Siegbahn A, Wallentin L. Repeated measurements of cardiac biomarkers in atrial fibrillation and validation of the ABC stroke score over time. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004851.
276. Oyama K, Giugliano RP, Berg DD, Ruff CT, Jarolim P, Tang M, Murphy SA, Lanz HJ, Grosso MA, Antman EM, Braunwald E, Morrow DA. Serial assessment of biomarkers and the risk of stroke or systemic embolism and bleeding in patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J*. 2021 May 1;42(17):1698-1706. doi: 10.1093/eurheartj/ehab141. PMID: 33760027; PMCID: PMC8599897.
277. Oldgren J, Hijazi Z, Lindback J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Granger CB, Hylek EM, Lopes RD, Siegbahn A, Salim Y, Wallentin L. External validation of the biomarker-based ABC-stroke risk score for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:879–879.
278. Hijazi Z, Lindback J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek EM, Lopes RD, Oldgren J, Siegbahn A, Stewart RA, White HD, Granger CB, Wallentin L, Aristotle and Investigators S. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37:1582–1590.
279. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Held C, Hylek EM, Lopes RD, Siegbahn A, Yusuf S, Granger CB, Wallentin L; ARISTOTLE and RE-LY Investigators. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)- bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet*. 2016 Jun 4;387(10035):2302-2311. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00741-8. Epub 2016 Apr 4. PMID: 27056738.
280. Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Hohnloser SH, Reilly PA, Siegbahn A, Yusuf S, Wallentin L. Importance of persistent elevation of cardiac biomarkers in atrial fibrillation: a RE-LY substudy. *Heart* 2014;100: 1193–1200.
281. Samaras A, Kartas A, Vasdeki D, Dividis G, Forozidou E, Fotos G, Kotsi E, Paschou E, Tsoukra P, Goulas I, Karvounis H, Giannakoulas G, Tzikas A. Rationale and design of a randomized study comparing Motivational Interviewing to Support Oral Anticoagulation adherence versus usual care in

- patients with nonvalvular atrial fibrillation: The MISOAC-AF trial. *Hellenic J Cardiol.* 2020 Nov-Dec;61(6):453-454. doi: 10.1016/j.hjc.2020.02.007. Epub 2020 Apr 4. PMID: 32259588.
282. Tzikas A, Samaras A, Kartas A, Vasdeki D, Fotos G, Dividis G, Paschou E, Forozidou E, Tsoukra P, Kotsi E, Goulas I, Karvounis H, Giannakoulas G. Motivational Interviewing to Support Oral AntiCoagulation adherence in patients with non-valvular Atrial Fibrillation (MISOAC-AF): a randomized clinical trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021 Apr 9;7(F11):f63-f71. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa039. PMID: 32339234.
283. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021 Apr 7;42(14):1289-1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 May 14;42(19):1908. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 May 14;42(19):1925. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 May 13;: PMID: 32860058.
284. Levin, Adeera & Stevens, Paul & Bilous, R.W. & Coresh, J. & Francisco, Angel & Jong, P.E. & Griffith, K.E. & Hemmelgarn, B.R. & Iseki, K. & Lamb, Edmund & Levey, A.S. & Riella, Miguel & Shlipak, M.G. & Wang, H. & White, C.T. & Winearls, C.G.. (2013). Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements.* 3. 1-150. 10.1038/kisup.2012.73.
285. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016 Jul 14;37(27):2129-2200. doi:

10.1093/eurheartj/ehw128. Epub 2016 May 20. Erratum in: Eur Heart J. 2016 Dec 30;: PMID: 27206819.

286. Authors/Task Force Members; Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers; De Backer G, Sirnes PA, Ezquerra EA, Avogaro A, Badimon L, Baranova E, Baumgartner H, Betteridge J, Ceriello A, Fagard R, Funck-Brentano C, Gulba DC, Hasdai D, Hoes AW, Kjekshus JK, Knuuti J, Kolh P, Lev E, Mueller C, Neyses L, Nilsson PM, Perk J, Ponikowski P, Reiner Z, Sattar N, Schächinger V, Scheen A, Schirmer H, Strömberg A, Sudzhaeva S, Tamargo JL, Viigimaa M, Vlachopoulos C, Xuereb RG. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J. 2013 Oct;34(39):3035-87. doi: 10.1093/eurheartj/eh108. Epub 2013 Aug 30. Erratum in: Eur Heart J. 2014 Jul 14;35(27):1824. PMID: 23996285.
287. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015 Jan;28(1):1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003. PMID: 25559473.
288. Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Hohnloser SH, Reilly PA, Vinereanu D, Siegbahn A, Yusuf S, Wallentin L. Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in

- patients with atrial fibrillation: a Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy (RE-LY) substudy. *Circulation*. 2012 Apr 3;125(13):1605-16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.038729. Epub 2012 Feb 28. PMID: 22374183.
289. Niederdöckl J, Simon A, Schnaubelt S, Schuetz N, Laggner R, Sulzgruber P, Spiel AO, Herkner H, Laggner AN, Domanovits H. Cardiac biomarkers predict mortality in emergency patients presenting with atrial fibrillation. *Heart*. 2019 Mar;105(6):482-488. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313145. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30415208; PMCID: PMC6580776.
290. Thelin J, Melander O. Dynamic high-sensitivity troponin elevations in atrial fibrillation patients might not be associated with significant coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017 Jun 27;17(1):169. doi: 10.1186/s12872-017-0601-7. PMID: 28655300; PMCID: PMC5488365.
291. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 213–20
292. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longás-Tejero MA, Mahé I, Bergmann JF. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 719–28
293. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, et al.; Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T) Investigators. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1861–72.
294. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 913–20
295. Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, Stepas KA, Pencina MJ, Moser CB, et al. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e000102.
296. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014; 129: 837–47.
297. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial

- fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13: 321–32.
298. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13: 321–32.
299. Suttorp MJ, Kingma JH, Koomen EM, van 't Hof A, Tijssen JG, Lie KI. Recurrence of paroxysmal atrial fibrillation or flutter after successful cardioversion in patients with normal left ventricular function. *Am J Cardiol* 1993; 71: 710–3.
300. Arora S, Lahewala S, Tripathi B, Mehta V, Kumar V, Chandramohan D, et al. Causes and Predictors of Readmission in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Catheter Ablation: A National Population-Based Cohort Study. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e009294
301. Pandit SV, Jalife J. Aging and atrial fibrillation research: where we are and where we should go. *Heart Rhythm* 2007; 4: 186–7.
302. Go AS. The epidemiology of atrial fibrillation in elderly persons: the tip of the iceberg. *Am J Geriatr Cardiol* 2005; 14: 56–61.
303. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91
304. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
305. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
306. Verdecchia P, Angeli F, Reboldi G. Hypertension and Atrial Fibrillation: Doubts and Certainties From Basic and Clinical Studies. *Circ Res* 2018; 122: 352–68
307. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840–4.
308. Ma X, Zhang X, Guo W. Factors to predict recurrence of atrial fibrillation in

- patients with hypertension. *Clin Cardiol* 2009; 32: 264–8
309. Xu X, Du N, Wang R, Wang Y, Cai S. Hyperuricemia is independently associated with increased risk of atrial fibrillation: A meta-analysis of cohort studies. *Int J Cardiol* 2015; 184: 699–702.
310. Hu WS, Lin CL. Role of CHA2DS2-VASc score in predicting new-onset atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus with and without hyperosmolar hyperglycaemic state: real-world data from a nationwide cohort. *BMJ Open* 2018; 8: e020065.
311. Kashani RG, Sareh S, Genovese B, Hershey C, Rezentes C, Shemin R, et al. Predicting postoperative atrial fibrillation using CHA2DS2-VASc scores. *J Surg Res* 2015; 198: 267–72
312. Dabrowski R, Borowiec A, Smolis-Bak E, Kowalik I, Sosnowski C, Kraska A, et al. Effect of combined spironolactone- β -blocker \pm enalapril treatment on occurrence of symptomatic atrial fibrillation episodes in patients with a history of paroxysmal atrial fibrillation (SPIR-AF study). *Am J Cardiol* 2010; 106: 1609–14.
313. Tase A, Popescu M, Tantu M. Spironolactone added-on standard antiarrhythmic pharmacological therapy decreases the atrial fibrillation recurrences. *Acta Medica Transilvanica* 2014; 19: 203-5.
314. Zhang G, Wu Y. Circulating Galectin-3 and Atrial Fibrillation Recurrence after Catheter Ablation: A Meta-Analysis. *Cardiovasc Ther* 2019; 2019: 4148129.